

Febrero de 2023

14

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 2023

Publicación realizada por la AVHH

Benidorm
Febrero 14
17 2023

XVII REUNIÓN ANUAL
DE LA
avhh
ASOCIACIÓN VALENCIANA
DE hematología y hemoterapia

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 2022-2023

Presidente: Guillermo Sanz

Vicepresidente: Mar Tormo

Secretario: Santiago Bonanad

Tesorero: Amando Blanquer

Vocales: Venancio Conesa, Raimundo García, María Guinot, Paqui López, Betina Picón, Amparo Santamaría, Sonia Garcés

Edición y dirección: 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.

No todo es ciencia



Contenido

03 Editorial

04 Opinión

05 Carta abierta a los socios
Guillermo Sanz Santillana

06 Artículos originales

07 Una mutación nueva en una paciente asintomática con déficit grave de niveles de factor XI
Irene Payá et al.

09 Casos clínicos

10 Fiebre y dolor abdominal en paciente con LMA
Isabel Cano et al.

12 Neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blástica
Beatriz Martín et al.

16 Linfoma de Hodgkin clásico cerebral primario
Olga Mompel et al.

19 Síndrome mielodisplásico de origen germinal RUNX1
Ester Algar Rodríguez et al.

22 Linfoma T hepatoesplénico
Pedro Asensi Cantó et al.

25 Anemia hemolítica microangiopática en el tercer trimestre de la gestación
Lisbeth Torres Macías et al.

28 XVII Reunión Anual AVHH

29 Encuentros con el experto *online*

30 Programa oficial

31 Pósteres (40) presentados a la XVII Reunión Anual de la Asociación Valenciana de Hematología y Hemoterapia

Premios a las dos mejores comunicaciones

80 Notas

81 Entidades colaboradoras

Editorial

Estimados compañeros:

Como coordinadores del Comité Organizador tenemos el placer de daros la bienvenida a XVII Reunión Anual de la Asociación Valenciana de Hematología y Hemoterapia que celebraremos del 14 al 17 de febrero de 2023 en Benidorm.

Tras los primeros años de la pandemia COVID, este es el primer año de la Reunión Anual como una reunión híbrida. Recuperamos la reunión presencial clásica, esperamos que volváis a contactar en persona con los compañeros de otros servicios y también disfrutéis de los encuentros virtuales con el experto. En los dos formatos, presencial y virtual, esperamos ofrecer un programa atractivo y escuchar datos y avances científicos de notable interés que nos ayuden en la práctica de la hematología moderna, que por otra parte es tan variada, actualizando conocimiento en las áreas de diagnóstico hematológico, hemostasia, hemoterapia y clínica. Con una apuesta clara por la calidad asistencial y la sostenibilidad del sistema sanitario de la AVHH.

Ha sido posible gracias a la ilusión y colaboración de los coordinadores de las mesas de la Reunión y esfuerzos del personal de la secretaria técnica y de la Junta Directiva de la AVHH. Nuestro propósito ha sido acercar a la reunión a profesionales que son referentes en su área de conocimiento y también mejorar la formación manteniendo los encuentros con el experto.

Os invitamos a participar en esta reunión en la ciudad de Benidorm, precioso enclave junto al mar Mediterráneo, cuya luz esperamos que haga de este evento un reencuentro inolvidable.

Pascual Fernández Abellán y Venancio Conesa García
Coordinadores de la XVII Reunión Anual de la AVHH

Opinión

Carta abierta a los socios

Guillermo Sanz Santillana
Presidente de la AVHH

Estimadas/os amigas/os de la AVHH:

Por la presente os comunico mi decisión de cesar como Presidente de la AVHH.

Considero que ya llegado la hora de echarme a un lado y dejar paso a una persona con mayor capacidad de dedicación y que impulse con fuerza a nuestra asociación para convertirla en la que todas/os os merecéis.

Desde que tome la responsabilidad de serviros, todas/os habéis contribuido de manera fundamental al crecimiento de la AVHH y a su reconocimiento como una de las sociedades más relevantes de la Hematología española.

Nuestra XVII Reunión anual es una prueba fehaciente del nivel de calidad que hemos alcanzado.

Quiero agradecerlos a todas/os, y especialmente a las/os compañeras/os que en estos años han ido formando parte de las sucesivas Juntas Directivas de la AVHH, vuestra gran ayuda en el ejercicio de mi cargo. Los Dres. Santiago Bonanad y Amando Blanquer, que en todo este tiempo han ejercido de Secretario y Tesorero de la sociedad, merecen una mención aparte porque sin su esfuerzo diario y sus ideas no podríamos estar en el lugar que estamos.

Estoy convencido de que en este tiempo habré cometido errores y que no todas/os hayáis estado de acuerdo con alguna de mis decisiones. Lo lamento profundamente, pero sabed que siempre lo he hecho con la intención de prestar mi cargo en beneficio de la mayoría de vosotras/os.

Sé que la persona que me sustituya tendrá todo vuestro apoyo y merecerá todo vuestro reconocimiento. Por suerte, tenemos grandes personas que, con seguridad, lo harán mejor que yo.

Agradeciendo que me dieseis la oportunidad de serviros durante todos estos años.

Un gran abrazo,

Guillermo

Artículos originales

Una mutación nueva en una paciente asintomática con déficit grave de los niveles de factor XI

Irene Payá¹, Silvina Judith Rios¹, Nataly Ibarra², Yaiza Sánchez¹, Beatriz Sánchez-Quiñones², Amparo Santamaría²

¹Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante. ²Hospital Universitario del Vinalopó, Elche

Introducción. El déficit de factor XI (FXI) es una enfermedad rara que se hereda de forma autosómica cuyo fenotipo de sangrado es variable. Es común en la población judía Ashkenazi, pero se han reportado casos en el Reino Unido y Francia. El gen del FXI se encuentra en el cromosoma 4, en el que se han localizado más de 220 mutaciones en pacientes con déficit de FXI, sin embargo, solo 7 desarrollaron un fenotipo hemorrágico. **Paciente y métodos.** Presentamos el caso de una paciente con déficit severo de FXI sin antecedentes personales ni familiares de sangrado. Presenta dos mutaciones *missense* heterocigotas en el gen *F11*, una heterocigota en el exón 6.c.508A>C(T152P), una nueva mutación no descrita previamente; y la otra en heterocigosidad en el exón 11, c.1247G>A(C398Y), descrita previamente. **Resultado y discusión.** La asociación de la mutación compuesta heterocigota podría explicar niveles más bajos de FXI sin asociación con sangrado. Pero se necesitan más estudios que caractericen estas mutaciones para establecer el fenotipo hemorrágico y evaluar realmente cuáles pueden considerarse hemofilia o no para establecer un diagnóstico y tratamiento preciso y personalizado.

Palabras clave: *Factor XI deficiency; Factor 11 gene; Novel mutation; Clotting disorders*

Introducción

El déficit de Factor XI (FXI) es una coagulopatía congénita con una prevalencia de aproximadamente 1 en 1 millón en la población general. Esta patología, descrita en 1953, se hereda de forma autosómica, por lo que tanto hombres como mujeres pueden desarrollar un fenotipo hemorrágico. [1]

El FXI es una serina proteasa que se caracteriza por ser un homodímero, formado por un enlace disulfuro entre las cadenas C321 en el cuarto dominio manzana, donde cada cadena tiene un peso molecular de 80.000 daltons y está compuesta por 607 aminoácidos. Dos cadenas ligeras contienen el sitio activo de la serina proteasa, mientras que las cadenas pesadas contienen cuatro repeticiones en tándem (dominios manzana) que contienen los sitios de unión para FXII, FIX y plaquetas. El gen para FXI está ubicado en el cromosoma 4 (4q35) y tiene 23 kilobases de largo con 15 exones y 14 intrones. El exón 1 no codifica, el exón 2 codifica el péptido señal, los exones 3 a 10 codifican los cuatro dominios manzana y los exones 11 a 15 codifican el residuo carboxiterminal que contiene el sitio activo. [2]

Existen dos mutaciones fundadoras en una gran proporción de individuos con déficit de FXI de ascendencia judía Ashkenazi. Una de las más comunes es una mutación sin sentido de Phe283Leu en el exón 9. Otra mutación común es un codón de terminación prematuro (Glu117stop) en el exón 5 que se asocia con fenotipos de sangrado más severos (y desarrollo de inhibidores) en individuos homocigotos. [3] Se han identificado otras mutaciones fundadoras aparentes en Francia e Inglaterra. Se identificó una variante Cys38Arg en 8 de 12 familias de la región vasca de Francia, [4] y se notificó una mutación ancestral común (Cys128stop) en 11 familias no judías del Reino Unido (UK). [5]

En las últimas dos décadas, se informaron más de 220 mutaciones en el gen del FXI en pacientes con déficit de FXI, de las cuales solo 7 mostraron un efecto fundador. [6] La amplia gama de manifestaciones clínicas nos lleva a intentar identificar qué mutaciones se correlacionan con el fenotipo hemorrágico. Esto

tiene una influencia muy importante a nivel clínico, ya que es difícil establecer qué pacientes necesitarán tratamiento y quiénes no.

Presentamos el caso de una paciente diagnosticada de déficit severo de FXI sin antecedentes personales ni familiares de diátesis hemorrágica, en la cual hemos identificado una mutación nueva.

Paciente y métodos

Se trata de una mujer de 60 años natural de Reino Unido que vive en España desde hace 3 años. Como antecedentes de interés, cabe señalar que no presenta antecedentes personales ni familiares de sangrado ni de trombosis. Además, refiere dos extracciones dentales y una intervención de apendicitis sin sangrado. No reportó de Reino Unido ningún estudio previo de coagulación ni caracterización genética. En un control analítico de rutina, el coagulómetro automático (TriniCLOT™ PTTa HS) detectó que el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) estaba prolongado: TTPA 67,60 segundos (rango: 20-40 segundos); TTPA ratio 2,11 (rango: 0,8-1,25). Dado TTPA alargado se realizó un estudio de hemostasia para descartar presencia de anticoagulante lúpico y presencia de inhibidor, siendo el anticoagulante lúpico negativo: DVVR 0,97 (valor normal < 1,2) y sin inhibidor. Posteriormente, se detectó un nivel de FXI de 0,3% (valor normal > 60%). La determinación de los niveles de FXI se obtuvo utilizando un coagulómetro de impedancia óptica el cual determina cuantitativamente la actividad del FXI en plasma humano citrado, basado en la prueba APTT en sistemas de coagulación IL. El resto de factores de la coagulación se encontraban dentro de la normalidad.

Se realizó una segunda determinación de FXI con un valor de 1,3%, por lo que se realizó el estudio genético. Todo el gen del FXI (23 Kbp) fue secuenciado por secuenciación de última generación. [7] El estudio molecular detectó dos mutaciones *missense* heterocigotas del gen *F11*, una heterocigota en el exón 6.c.508A>C(T152P) no descrita previamente y la otra heterocigota en

el exón 11,c.1247G>A(C398Y), descrita previamente. No se pudo completar el estudio familiar porque la paciente no tenía ni hermanos ni padres vivos.

Resultados y discusión

Hemos descrito una nueva variante en el gen del FXI asociada a niveles de FXI inferiores al 1% en una mujer con fenotipo no hemorrágico. La paciente presentaba dos mutaciones missense heterocigotas del gen FXI, una heterocigota en el exón 6.c.508A>C(T152P) no descrita previamente y la otra heterocigota en el exón 11,c.1247G>A(C398Y), descrita previamente en el población inglesa.

El déficit de FXI está causado por variantes en el gen FXI, que codifica el factor XI de la coagulación. Recopiladas dentro de una base de datos hay 272 variantes únicas en el gen FXI, correspondientes a 657 casos individuales (<http://www.factorxi.org/>). Recientemente, los datos basados en el exoma obtenidos de más de 60.000 individuos (*Exome Aggregation Consortium*) han revelado nueva información sobre la variación genética en FXI, que muestra profundas diferencias en la frecuencia heterocigótica entre las poblaciones y evidencia de mutaciones recurrentes y específicas de la etnia. [8]

Hemos revisado todos los casos comunicados con la mutación conocida (exón 11,c.1247G>A(C398Y)) y su correlación con los niveles de factor XI y el fenotipo clínico (<http://www.factorxi.org/>). Observamos que la mutación heterocigota conocida en el exón 11, los niveles de FXI estaban entre el 40 y el 58% en pacientes sin antecedentes de sangrado, según los datos informados. En dos casos en los que se presenta en homocigotos, los niveles fueron inferiores al 1% y se asociaron a diferentes tipos de sangrado. En el caso de pacientes con heterocigosidad compuesta, valores inferiores al 2% se asocian a ausencia de sangrado. En nuestro caso, la mutación conocida no explicaría los bajos niveles de FXI, pero en heterocigotos con la nueva mutación en el exón 6, los niveles de FXI de doble heterocigosidad fueron inferiores al 1%, aunque no tuvo impacto en la presentación clínica debido a la ausencia de diátesis hemorrágica.

Se describe que los pacientes con niveles elevados de FXI presentan hasta 6 veces más riesgo de trombosis, por lo que ya se comienza a pensar en una posible diana para la terapia antitrombótica. De hecho, actualmente hay estudios sobre fármacos anti-XI como tratamientos antitrombóticos. [9] Esos estudios han generado entusiasmo por la reducción terapéutica de los niveles de factor XI como una forma de tromboprofilaxis. Este importante avance en trombosis y hemostasia sobre el papel del FXI ha dado un punto de vista diferente para comprender esta enfermedad y su impacto clínico y podría ser una nueva línea de investigación para evaluar si el riesgo de trombosis es menor en los pacientes con esta rara enfermedad.

Conclusiones

En resumen, presentamos una mutación novedosa que, en un compuesto heterocigoto con otra mutación conocida, presenta niveles de FXI <1%, y sin síntomas hemorrágicos ni trombóticos, familiares ni personales. De ahí la necesidad de reconsiderar el

déficit de FXI como una enfermedad hemorrágica rara. Se necesitan más estudios para saber qué mutaciones, es decir, qué genotipo se asocia con sangrado, y qué genotipo se asocia con protección contra la enfermedad tromboembólica, y también, reconsiderar el nombre descrito en el siglo XX como Hemofilia C, y determinar una nueva nomenclatura que se adapte mejor a la clínica asociada. [10] En la actualidad, teniendo en cuenta el escaso conocimiento de la asociación de diferentes mutaciones con los niveles de FXI y el impacto clínico sobre el sangrado **en el equilibrio de la hemostasis...**, es obligatorio caracterizar esta asociación para evaluar el mejor diagnóstico, pronóstico y tratamiento personalizados y precisos en la práctica clínica.

Referencias

- Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, et al. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2014; 167:304.
- Mitchell M, Mountford R, Butler R, et al. Spectrum of Factor XI (F11) Mutations in the UK Population – 116 Index Cases and 140 Mutations. *Hum Mutat.* 2006 Aug;27(8):829.
- Asakai R, Chung DW, Ratnoff OD, Davie EW. Factor XI (plasma thromboplastin antecedent) deficiency in Ashkenazi Jews is a bleeding disorder that can result from three types of point mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86:7667.
- Zivelin A, Bauduer F, Ducout L, et al. Factor XI deficiency in French Basques is caused predominantly by an ancestral Cys38Arg mutation in the factor XI gene. *Blood* 2002; 99:2448.
- Bolton-Maggs PH, Peretz H, Butler R, et al. A common ancestral mutation (C128X) occurring in 11 non-Jewish families from the UK with factor XI deficiency. *J Thromb Haemost* 2004; 2:918.
- Duga S, Salomon O. Congenital factor XI deficiency: an update. *Semin Thromb Hemost* 2013 Sep;39(6):621-31
- Morena-Barrio ME, Salloum-Asfa S, Esteban J, et al. Archeogenetics of F11 p.Cys38Arg: a 5400-year-old mutation identified in different southwestern European countries
- Matín-Fernández L, Gavidia-Bovadilla G, Corrales, I, et al. Next generation sequencing to dissect the genetic architecture of KNG1 and F11 loci using factor XI levels as an intermediate phenotype of thrombosis. *PLoS One.* 2017 Apr 26;12(4):e0176301.
- Büller HR, Bethune C, Bhanot S, et al. Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2015; 372:232.
- Gailani, D, Bane, CE, Gruber, A. Factor XI and contact activation as targets for antithrombotic therapy. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 1383–95.

Consideraciones éticas: se obtuvo el consentimiento informado por escrito de la paciente para la publicación de este artículo original.

Financiación: no

Declaración de interés: ninguna.

Casos clínicos

Fiebre y dolor abdominal en paciente con LMA

Isabel Cano, Laura Torres, Pilar Lloret, Jürgen Solís, Pedro Asensi, Rebeca Rodríguez-Veiga, Blanca Boluda, Evelyn Acuña, Irene Navarro, Isidro Jarque

Hospital Universitari i Politècnic La Fe, València

Introducción

Se presenta el caso de un paciente inmunodeprimido, con neutropenia grave prolongada por leucemia mieloide aguda, con fiebre y dolor abdominal.

Descripción del caso

Varón de 26 años, natural de Indonesia, diagnosticado de leucemia mieloblástica aguda (LMA) de riesgo adverso en septiembre de 2021. Recibió un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en diciembre de 2021 tras dos líneas de quimioterapia intensiva. En septiembre de 2022 tuvo una recaída medular de su LMA, siendo el pronóstico vital muy grave por la ausencia de tratamiento curativo. El paciente aceptó participar en un ensayo clínico fase 1. Durante el ingreso, en situación de neutropenia grave (neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/L$) por su enfermedad hematológica, tuvo fiebre con temperatura de $38,9^{\circ}C$, sin foco clínico claro. Se extrajeron hemocultivos de sangre periférica y de catéter venoso central, así como urinocultivo. Se inició tratamiento empírico con antibioticoterapia de amplio espectro con actividad antipseudomonas (piperacilina-tazobactam) y una candina (se optó por anidulafungina al no poder prescribir azoles por la terapia experimental). En ese momento, los resultados de las pruebas complementarias fueron los siguientes: en el hemograma, hemoglobina 8,6 g/dL (13,3 - 18,1), leucocitos $3,35 \times 10^9/L$ (3,50 - 10,50) de los cuales 77% eran blastos mieloides, 22% linfocitos, 1% monocitos y 0% neutrófilos; plaquetas $65 \times 10^9/L$ (134-334); creatinina 0,80 mg/dL (0,72 - 1,25); bilirrubina total 1,00 mg/dL (0,2 - 1,2); AST/GOT 26 U/L (5-34); ALT/GPT 23 U/L (0-55); LDH 241 U/L (125-220); proteína C reactiva (PCR) 53,1 mg/L. La radiografía de tórax no mostró hallazgos patológicos. Tanto los hemocultivos como el cultivo de orina del día del primer pico febril

fueron negativos. El paciente persistió febril >72 horas e inició cuadro de dolor abdominal en hipocondrio derecho, con signo de Murphy negativo, sin náuseas ni vómitos. Se solicitó TC abdominal urgente que mostró hígado de tamaño y morfología normal, donde se identifica numerosas lesiones focales hepáticas, la mayoría subcentimétricas, de nueva aparición, y en relación con probables abscesos/flemones intrahepáticos en paciente inmunodeprimido (Foto 1). En este momento no hubo cambios significativos ni en el hemograma ni en la bioquímica a excepción de un aumento de la PCR a 160 mg/L. Por el aislamiento de *Escherichia coli* BLEE y de *Klebsiella pneumoniae* BLEE en un cultivo de vigilancia epidemiológica en un frotis anal, se sustituyó piperacilina-tazobactam por meropenem, se añadió tigeciclina para cubrir Gram positivos y se mantuvo la anidulafungina. Tres días después de estos cambios, alcanzó apirexia estable con descenso de la PCR a 17 mg/L. No obstante, presentó recaída febril una semana más tarde, y la ecografía abdominal mostró en lóbulo caudado una lesión hipodensa con medidas aproximadas de 26 x 28 x 30 mm (AP x CC x T), con anillo hipercaptante y parénquima hipodenso periférico, hallazgos secundarios a absceso hepático (Foto 2). Se cambió la anidulafungina por amfotericina B liposomal a 3 mg/kg/día. De nuevo recaída febril una semana más tarde, con aumento del tamaño del absceso del lóbulo caudado y del edema del parénquima circundante, que mide 3,4 x 4,3 cm, en los hallazgos del TC (Foto 3 y Foto 4). Dado el tamaño actual, se pudo realizar finalmente una punción ecoguiada del absceso hepático con drenaje percutáneo. Se aspiró contenido purulento y se remitió muestra a microbiología, y se colocó en dicha zona un catéter de drenaje tipo *pigtail* de 10 Fr. En el cultivo del pus, creció *Bacillus cereus* sensible a linezolid, vancomicina, ciprofloxacino y resistente a penicilina. A partir de entonces, la evolución del paciente fue satisfactoria, con desaparición del síndrome febril, de la hepatalgia, con corrección de los reactantes de fase aguda. Se retiró el drenaje a los siete días ante la ausencia de débito y buena evolución. Se



Foto 1

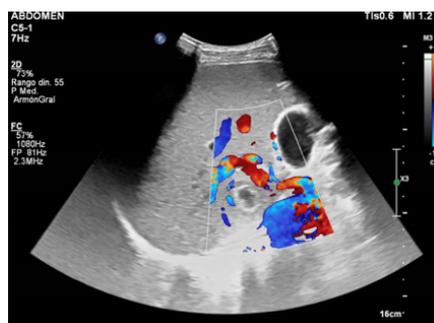


Foto 2

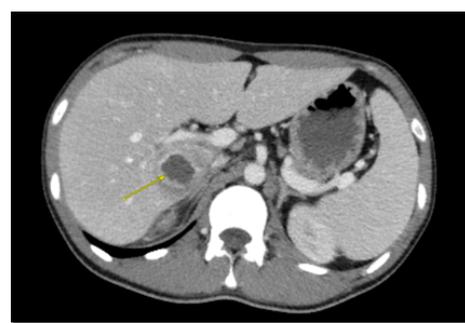


Foto 3

mantuvo tratamiento intravenoso antiinfeccioso hasta el alta hospitalaria, continuando con linezolid 600 mg/12 horas oral durante 10 días y ciprofloxacino 500 mg/12 horas hasta completar 4-6 semanas de tratamiento.

Discusión

Bacillus cereus, como otras especies *Bacillus no antracis*, puede estar implicado en cuadros clínicos diversos como bacteriemia y endocarditis, infecciones del tracto respiratorio, del sistema musculoesquelético y del SNC, o cuadros de gastroenteritis aguda por comida contaminada. Sin embargo, no está entre los microorganismos más frecuentemente descritos en la patogénesis del absceso hepático piogénico. En estos casos, bacilos entéricos Gram negativos, particularmente *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, son los patógenos más frecuentemente identificados. Además, en el este asiático, *K. pneumoniae* es una causa importante de absceso hepático primario. Otras especies descritas causantes son *Streptococcus spp*, *Staphylococcus aureus* y *Candida spp*. Por tanto, la mayoría de estas infecciones son polimicrobianas.

Los pilares del tratamiento del absceso hepático son: en primer lugar, drenaje de la lesión siempre que sea posible, puesto que es un procedimiento tanto diagnóstico como terapéutico. La simple aspiración en casos de abscesos de pequeño tamaño puede ser suficiente, pero se recomienda dejar un catéter de drenaje siempre que sea posible. En segundo lugar, antibioticoterapia empírica que cubra tanto estreptococo como bacilos entéricos gram negativos y anaerobios. No se recomienda monitorizar la respuesta con imagen si la evolución clínica es adecuada, dado que las anomalías radiológicas se resuelven mucho más lentamente y podría causar alarma injustificada con modificación innecesaria de la terapia.

Nuestro paciente fue tratado inicialmente por una fiebre neutropénica con un antibiótico de amplio espectro con actividad antipseudomonas. Una vez se puso de manifiesto el foco clínico abdominal tanto por la clínica (hepatalgia) como por la TC (absceso), se amplió cobertura antibiótica polimicrobiana. También cubrimos una posible infección fúngica diseminada, notablemente una candidiasis hepatoesplénica por *Candida spp*, al ser un neutropénico grave de larga duración. En nuestro paciente, la infección se resolvió principalmente a partir del momento en que el absceso pudo ser drenado. Además, este procedimiento nos permitió identificar el microorganismo causante. No obstante, también se cubrieron de forma semidirigida microorganismos hallados en los cultivos de vigilancia.

Conclusión

Paciente inmunodeprimido con fiebre y dolor abdominal que se diagnosticó de absceso hepático piogénico por TC abdominal. Se realizó drenaje percutáneo de la lesión de manera ecoguiada y en el pus se identificó *Bacillus cereus*. Hemocultivos negativos. En cultivos de vigilancia epidemiológica, paciente colonizado por *K. pneumoniae* BLEE y *E. coli* BLEE. Se cubrió con antibioterapia antipolimicrobiana (meropenem, vancomicina y anfotericina B liposomal). Buena evolución clínica tras el tratamiento.

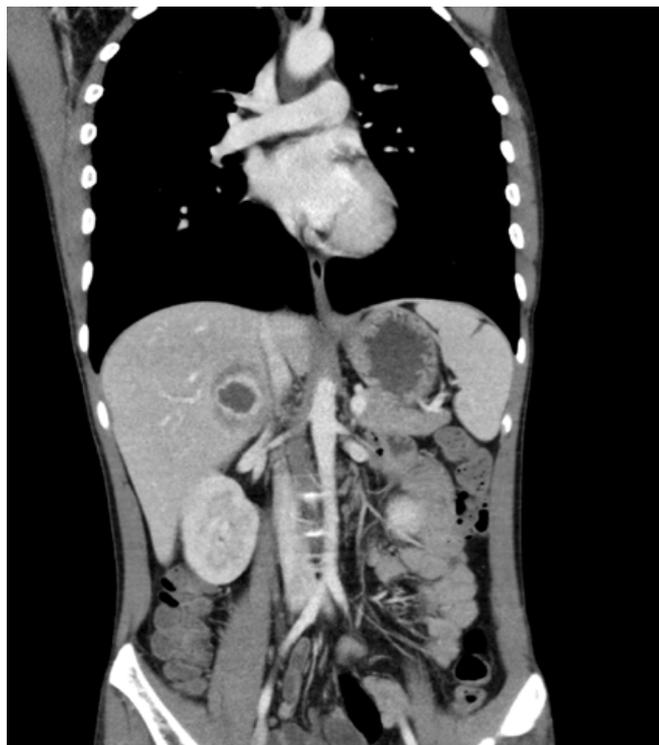


Foto 4

Referencias

1. Johannsen EC, Sifri CD, Madoff LC. Pyogenic liver abscesses. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14:547.
2. Ahmed M, Alam J, Hussain S, Aslam M. Prospective randomized comparative study of percutaneous catheter drainage and percutaneous needle aspiration in the treatment of liver abscess. *ANZ J Surg* 2021; 91:E86.
3. Kulhari M, Mandia R. Prospective randomized comparative study of pigtail catheter drainage versus percutaneous needle aspiration in treatment of liver abscess. *ANZ J Surg* 2019; 89:E81.

Neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blástica

Beatriz Martín, Lourdes Cordón, Samuel Romero, Pablo Granados, Marta Santiago, Irene Luna, Empar Mayordomo, Eva Barragán, Rebeca Rodríguez-Veiga, Rafael Andreu, Amparo Sempere
Hospital Universitari i Politècnic La Fe, València

Introducción

La neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blástica (NCDPB) es una entidad extremadamente rara, clínicamente agresiva, que afecta a la médula ósea, sangre periférica y ganglios linfáticos. [1] Generalmente se observan lesiones cutáneas, aunque su ausencia no descarta el diagnóstico y aproximadamente un 10% de pacientes presentan infiltración del sistema nervioso central (SNC). [2] La célula de origen de esta neoplasia es el precursor de células dendríticas plasmocitoides (pre-CDp) con el que comparte características morfológicas, fenotípicas y moleculares. Esta entidad es más frecuente en hombres, especialmente en la séptima década de la vida, aunque puede presentarse a cualquier edad, incluyendo niños, siendo su incidencia de 0,45 /1.000.000. [3]

Descripción del caso

Paciente de 48 años ingresado en otro hospital por astenia y tumoración de localización cervical. No refería síndrome constitucional ni otra sintomatología por aparatos y sistemas. No se constataron antecedentes personales de interés. Se realizó una biopsia de la masa tumoral estableciéndose el diagnóstico de sospecha de síndrome linfoproliferativo T (SLP-T). Posteriormente, se documentó la aparición de nuevas adenopatías y la detección de células de aspecto blástico en sangre periférica. Con estos hallazgos, se remite al paciente al hospital de referencia (HUyP La Fe) para completar diagnóstico e iniciar tratamiento.

Proceso diagnóstico

Estudio inmunofenotípico

El análisis inmunofenotípico se realizó mediante citometría de flujo en muestra de sangre periférica. Con el panel inicial de valoración de la población linfóide se descartó un SLP-T y se identificó un 49,5% de células atípicas CD4+/CD45+d sin expresión de CD3 de superficie con tamaño y complejidad relativos similar a linfocitos. Sobre estas células se amplió el estudio inmunofenotípico.

Las células patológicas mostraron expresión del 100% para CD123++ y HLA-DR++ así como para CD36+, CD99+, NG2+ y TCL1+ citoplasmático; positividad parcial para CD7+ (80%), CD45RA+ (58%), CD56+ (29%), CD303+ (75%) y CD304+ (90%); y CD13, CD14, CD19, CD33, CD34 y CD44 fueron negativos. La expresión en citoplasma de CD3 y mieloperoxidasa (MPO) fue también negativa. Además, compartían positividad para algunos marcadores linfoides B: CD10+d (35%), CD22+a (95%),

CD79a+d citoplasmático (13%), TdT+ nuclear (100%). Una pequeña proporción de las células patológicas (2-2,5% de la celularidad total) expresaba CD123+d, CD4+d, HLA-DR+++, CD117+a, con expresión similar para el resto de los marcadores.

Se evaluaron los criterios inmunofenotípicos diagnósticos de NCDPB establecidos por la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2022, observándose que cumplía la expresión de CD123 y uno de los otros marcadores de células dendríticas plasmocitoides (CDp) (TCL1, CD303, CD304), además de CD4 y CD56. Por lo que se confirmó el diagnóstico de **neoplasia de células dendríticas linfoplasmocitoides blástica** (Tabla 1).

Citología de médula ósea

El aspirado de médula ósea fue seco, por lo que el estudio citomorfológico se realizó en la impronta de la biopsia. Se observó infiltración por células blásticas de pequeño y mediano tamaño sin apenas citoplasma, con núcleo de contorno regular en ocasiones con una pequeña incisura y cromatina laxa sin nucleolo. La tinción de MPO fue negativa.

Estudio histológico de médula ósea

Se observó un aumento de la celularidad a costa de un infiltrado difuso monomorfo de células de pequeño tamaño, de citoplasmas claros y núcleos pequeños de contorno irregular y levemente hipercromáticos, de aspecto inmaduro. La celularidad fue positiva para CD4 y CD123 de forma intensa y difusa, con expresión de CD56 en aproximadamente un 15% de las células. Por el contrario, no se evidenció expresión de CD3 ni CD20. Se observaron megacariocitos dispersos y aislados sin alteraciones. Además, se objetivó fibrosis medular grado 3 con la tinción tricrómica de Masson.

Citogenética

Dado el escaso material obtenido en el aspirado de médula ósea, el cariotipo no fue valorable.

Biología molecular

El estudio de mutaciones se realizó mediante secuenciación masiva (NGS) en la plataforma GENEXUS con el panel OncoPrint Myeloid Assay GX v2 que incluye la región codificante y hotspots de mutaciones en 45 genes, (Región Hotspot de ANKRD26, ABL1, BRAF, CBL, CSF3R, DDX41, DNMT3A, FLT3, GATA2, HRAS, IDH1, IDH2, JAK2, KIT, KRAS, MPL, MYD88, NPM1, NRAS, PPM1D, PTPN11, SMC1A, SMC3, SETBP1, SF3B1, SRSF2, U2AF1 y WT1 y la región codificante completa de ASXL1, BCOR, CALR, CEBPA, ETV6,

EZH2, IKZF1, NF1, PHF6, PRPF8, RB1, RUNX1, SH2B3, STAG2, TET2, TP53 y ZRSR2).

Se detectó una mutación patogénica (c.35G>A; pGly12Asp) en el gen *NRAS* con una frecuencia de la variante alélica (VAF) del 3%.

Exploración y pruebas diagnósticas complementarias

El paciente no presentaba lesiones cutáneas. A la palpación, se detectaron varias adenopatías adheridas a planos profundos, una de unos 2-3 cm localizada en la región supraclavicular izquierda y otra <2 cm en la región inguinal ipsilateral. El resto de la exploración, incluida la neurológica, no mostró ningún hallazgo relevante.

En el hemograma destacaba hemoglobina de 8,5 g/dL, plaquetas $26 \times 10^9/L$ y leucocitos $9,14 \times 10^9/L$ con un 62% de blastos. La LDH fue de 1.625 U/L. El resto de analítica no mostró hallazgos relevantes.

Se analizó el líquido cefalorraquídeo y se descartó infiltración del sistema nervioso central.

Se realizó una PET/TC como estudio de extensión en donde se evidenciaron adenopatías supra e infradiaphragmáticas metabólicamente activas y esplenomegalia leve de 14 cm.

Evolución

Ante los escasos resultados terapéuticos obtenidos con diferentes esquemas de quimioterapia y la posibilidad de ser incluido en un ensayo clínico específico para esta enfermedad “*A Phase 1/2, Multi-center, Open-label Study of IMGN632 Monotherapy Administered Intravenously in Patients With CD123-positive Acute Myeloid Leukemia and Other CD123-positive Hematologic Malignancies*” (NCT03386513), se decide en sesión clínica esta última opción. En estos momentos el paciente se encuentra recibiendo este tratamiento con buena tolerancia y está pendiente de ser evaluado. Ha sido aceptado para búsqueda de donante no emparentado (no tiene hermanos HLA idénticos) y se ha decidido realizar el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos si alcanza respuesta completa.

Discusión

La NCDPB es una neoplasia agresiva con baja tasa de respuesta a la quimioterapia convencional y sin consenso actualmente respecto a su enfoque terapéutico. [3] A pesar de que el criterio diagnóstico parece bien definido [1,4], su diagnóstico diferencial supone todo un reto debido a su heterogeneidad biológica, a su baja incidencia, al solapamiento con otras neoplasias hematológicas y la ausencia de perfiles citogenéticos y/o mutacionales específicos. En el pasado, esta entidad ha recibido diferentes nombres, como linfoma de células *natural killer* (NK), leucemia de células NK o leucemia/linfoma NK blástico, que actualmente han quedado obsoletos, reflejo de una inadecuada interpretación de la histogénesis debido a la expresión de CD56 propia de las células NK y otros tumores derivados de ellas. [1] Hoy en día, en la clasificación de la OMS de 2022 la NCDPB se incluye tras la leucemia mieloide aguda (LMA), reflejando un origen más cercano a los precursores mieloides.

Las células neoplásicas pueden tener una morfología pseudolinfoide, asemejándose a linfoblastos o inmunoblastos pequeños, dificultando el diagnóstico con una falsa sospecha de linfoma. Las características morfológicas e inmunofenotípicas de las células patológicas de esta entidad pueden solaparse con las de otras neoplasias hematológicas como la leucemia/linfoma linfoblástico NK [5] y la leucemia mieloblástica aguda (LMA) con diferenciación monocítica, entre otras. Además, debe distinguirse de una proliferación de células dendríticas plasmocitoides maduras CD56- asociada a otra neoplasia mieloide.

De acuerdo con la actualización de la OMS 2022, el contexto diagnóstico de la NCDPB no ha variado notablemente, aunque se ha enfatizado el criterio diagnóstico inmunofenotípico (**Tabla 1**) definido como: expresión de CD123 y uno de los otros marcadores de CDp (CD123, TCF4, TCL1, CD303 y CD304), además de CD4 y/o CD56; o expresión de uno de los 3 marcadores de CDp y ausencia de expresión de todos los marcadores esperados negativos (CD3, CD14, CD19, CD34, lisozima y mieloperoxidasa). [4]

En algunos casos, se puede observar también expresión de otros antígenos de linaje tanto mieloide, como linfoide B y T (CD13, CD33, CD22, CD79a citoplasmático, CD2, CD7, TdT nuclear y

Tabla 1. Criterio diagnóstico inmunofenotípico de la neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blástica [4]

Expresión positiva esperada
CD123*
TCF4*
TCL1*
CD303*
CD304*
CD4
CD56
Marcadores esperados negativos
CD3
CD14
CD19
CD34
Lisozima
Mieloperoxidasa
Criterio diagnóstico inmunofenotípico
- Expresión de CD123 y uno de los otros marcadores de CDp (*), además de CD4 y/o CD56
o,
- Expresión de uno de los 3 marcadores de CDp y ausencia de expresión de todos los marcadores esperados negativos

*CDp: célula dendrítica plasmocitoide

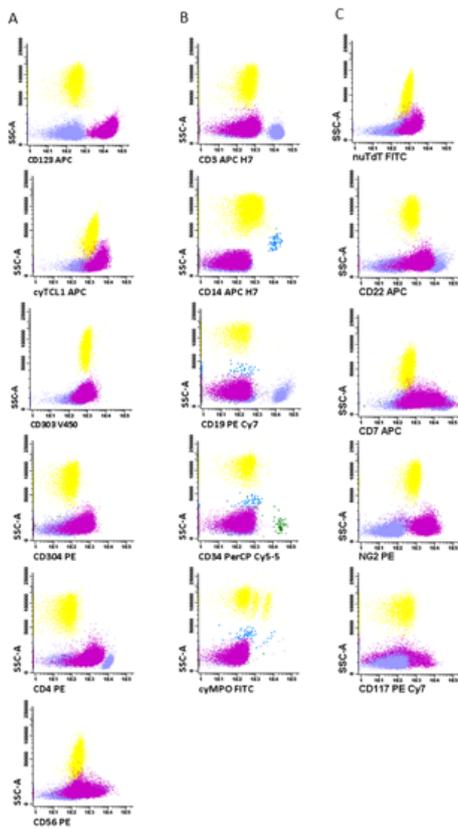


Figura 1. Análisis mediante citometría de flujo de la muestra de sangre periférica al diagnóstico. Se muestra en los diagramas de puntos la distribución de la población patológica (fucsia) en complejidad (SSC) relativa y la expresión de diferentes antígenos. Expresión de antígenos esperados positivos (A) y esperados negativos (B) según el criterio diagnóstico inmunofenotípico de la Organización Mundial de la Salud. Expresión de otros antígenos relevantes en este caso (C). Linfocitos (violeta), granulocitos (amarillo), monocitos (azul) y células progenitoras CD34 residuales (verde). cy: citoplasmático.

asocia estadísticamente a niveles altos de blastos en sangre periférica y con mayor frecuencia de esplenomegalia [10], ambas características presentes en nuestro paciente.

Asimismo, en esta entidad también se ha observado la expresión de marcadores de inmadurez (CD34 y CD117), lo que ha permitido clasificar las NCDPB según el estadio de maduración de las células patológicas comparado con su contrapartida normal asociándolo al pronóstico y a las características clínico-biológicas de la enfermedad. [7] En nuestro caso, la falta de positividad para CD34 y la expresión parcial de CD117 en un pequeño porcentaje de las células patológicas podría sugerir un estadio más diferenciado entre el segundo y tercer grupo madurativo según la clasificación de Martín et al. [7] aunque llama la positividad para TdT nuclear. La expresión de CD117 está asociada con la de otros marcadores también presentes en nuestro caso como CD7 (80%), CD56 y NG2. La presentación clínica cursa con lesiones cutáneas, buen estado general y pancitopenia, con frecuente detección de blastos en sangre periférica. En algunos pacientes, la piel podría actuar como órgano santuario limitando inicialmente la extensión de la enfermedad, aunque en otros el tropismo cutáneo se ha relacionado con la expresión de moléculas de migración hacia la piel como el antígeno leucocitario cutáneo (del inglés, CLA) y CD56 por parte de las células neoplásicas. [3] Un 30% de las recaídas ocurren en el SNC, originadas a partir de una infiltración oculta en esta localización al diagnóstico sin presentación de síntomas neurológicos. [2] En el caso de nuestro paciente, no se observaron lesiones cutáneas, infiltración del SNC, ni afectación neurológica al diagnóstico.

La NGS detectó una mutación de *NRAS* (c.35G>A; pGly12Asp) con una VAF del 3%. En las NCDPB es frecuente (5-20% de casos) que se identifiquen eventos subclonales en genes de vías de señalización como *NRAS*. Esta es una de las mutaciones que se ha propuesto como posible factor pronóstico adverso en este tipo de neoplasia. [11]

En la actualidad, el tratamiento de la NCDPB es un reto con una mejor supervivencia global (SG) en los pacientes que han recibido un trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas en primera remisión. [8,9] En general, los tratamientos de

NG2). Esto no excluye el diagnóstico de NCDPB pero sí lo dificulta. Según Garnache-Ottou et al. la expresión de marcadores B se

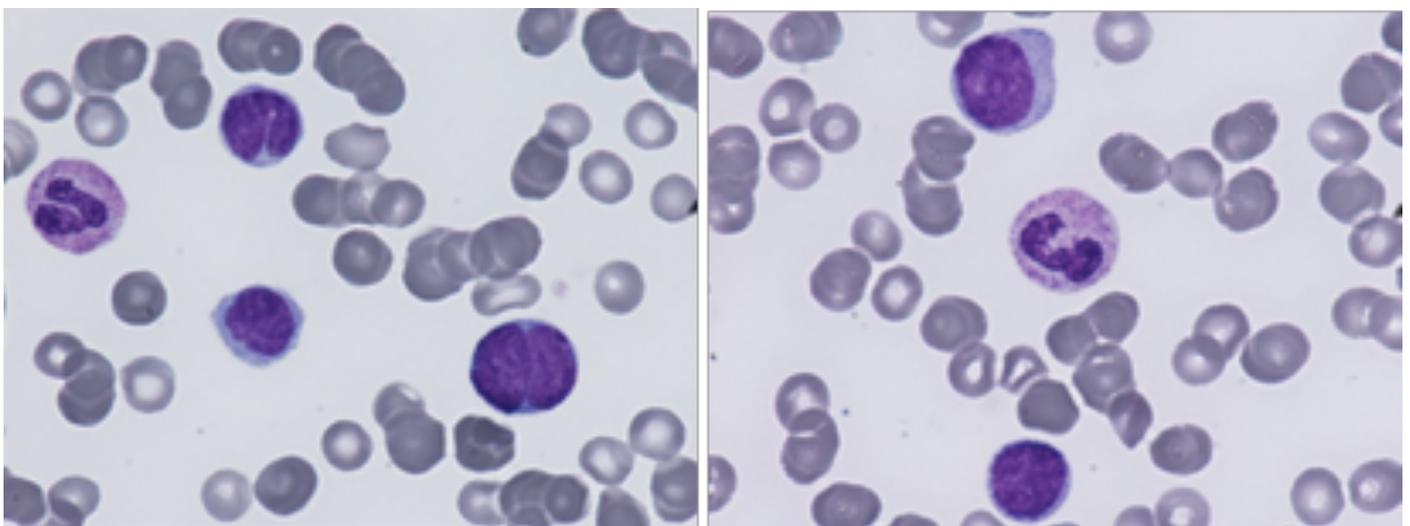


Figura 2. Morfología de sangre periférica (May-Grünwald-Giemsa, x1000)

inducción que parecen más eficaces, en términos de tasas de respuesta, son similares a los empleados para la leucemia linfoblástica aguda (LLA) que incluyen profilaxis del SNC más que los esquemas para LMA. [2,10] A pesar de la respuesta inicial a diferentes regímenes quimioterápicos, las recaídas son casi inevitables, con una mediana de SG de aproximadamente 1 año. Se han descrito resultados preliminares alentadores con nuevas dianas terapéuticas dirigidas contra CD123 o BCL2 (sobre expresado en las CDp tumorales frente a las normales), CD123 es también la diana terapéutica del ensayo clínico “A Phase 1/2, Multi-center, Open-label Study of IMG632 Monotherapy Administered Intravenously in Patients With CD123-positive Acute Myeloid Leukemia and Other CD123-positive Hematologic Malignancies” (NCT03386513).

Conclusión

El diagnóstico de NCDPB continúa siendo complicado por su baja incidencia, su heterogeneidad morfológica e inmunofenotípica y la ausencia de perfiles citogenéticos o mutacionales específicos, a pesar de que los criterios diagnósticos están bien definidos en la clasificación de la OMS. El inmunofenotipo es actualmente un criterio diagnóstico obligatorio para la confirmación de esta neoplasia.

Referencias

1. Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L., Jaffe, E.S., Pileri, S.A., Stein, H. (2017). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised. Thiele J, editor. Vol. IARC. Lyon, France.
2. Martín-Martín, L., Almeida, J., Pomares, H., González-Barca, E., Bravo, P., Giménez, T., ... & Orfao, A. (2016). Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm frequently shows occult central nervous system involvement at diagnosis and benefits from intrathecal therapy. *Oncotarget*, 7(9), 10174.
3. Sapienza, M. R., Pileri, A., Derenzini, E., Melle, F., Motta, G., Fiori, S., ... & Pileri, S. (2019). Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: state of the art and prospects. *Cancers*, 11(5), 595.
4. Khoury, J. D., Solary, E., Abla, O., Akkari, Y., Alaggio, R., Apperley, J. F., ... & Hochhaus, A. (2022). The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia*, 36(7), 1703-1719.
5. Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I., Attygalle, A. D., Araujo, I. B. D. O., Berti, E., ... & Xiao, W. (2022). The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia*, 36(7), 1720-1748.
6. Martín-Martín, L., Almeida, J., Hernández-Campo, P. M., Sánchez, M. L., Lécresse, Q., & Orfao, A. (2009). Immunophenotypic, morphologic, and functional characterization of maturation-associated plasmacytoid dendritic cell subsets in normal adult human bone marrow. *Transfusion*, 49(8), 1692-1708.
7. Martín-Martín, L., López, A., Vidriales, B., Caballero, M. D., Rodrigues, A. S., Ferreira, S. I., ... & Almeida, J. (2015). Classification and clinical behavior of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms according to their maturation-associated immunophenotypic profile. *Oncotarget*, 6(22), 19204.
8. Roos-Weil, D., Dietrich, S., Boumendil, A., Polge, E., Bron, D., Carreras, E., ... & Dreger, P. (2013). Stem cell transplantation can provide durable disease control in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 121(3), 440-446.
9. Pagano, L., Valentini, C. G., Pulsoni, A., Fisogni, S., Carluccio, P., Mannelli, F., ... & Facchetti, F. (2013). Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study. *Haematologica*, 98(2), 239-246.
10. Garnache-Ottou, F., Vidal, C., Biichlé, S., Renosi, F., Poret, E., Pagadoy, M., ... & Deconinck, E. (2019). How should we diagnose and treat blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm patients?. *Blood advances*, 3(24), 4238-4251.
11. Renosi, F., Callanan, M., & Lefebvre, C. (2022). Genetics and epigenetics in neoplasms with plasmacytoid dendritic cells. *Cancers*, 14(17), 4132.

Linfoma de Hodgkin clásico cerebral primario

Olga Mompel, Patricia López-Menargues, Cristina Játiva, Fernando Hernández, M^a Teresa Orero, Mariano Linares

Consorti Hospital General Universitari de València

Introducción

El linfoma de Hodgkin (LH) supone alrededor del 10% de todos los linfomas. Su presentación es principalmente ganglionar y la afectación del sistema nervioso central (SNC) es muy infrecuente, siendo muy pocos los casos publicados en la literatura hasta el momento [1], representando menos del 0,2% de los casos de LH [2], mientras que la infiltración del SNC en los pacientes con linfoma no hodgkiniano (LNH) es del 5-30%. [2] Por otra parte, es frecuente en estos casos el diagnóstico inicial de meningioma mediante pruebas de imagen, obteniéndose el diagnóstico definitivo tras la exéresis de la lesión y estudio histopatológico. [4]

Descripción del caso

Mujer de 54 años valorada en urgencias de nuestro hospital en marzo de 2020 por presentar cuadro de una semana de evolución de desorientación témporo-espacial, bradipsiquia, disminución de la memoria reciente e inestabilidad de la marcha. La paciente no refería clínica infecciosa, síntomas B ni síndrome constitucional. Entre sus antecedentes patológicos destacaba dermatomiositis juvenil desde los 15 años tratada con corticoides e inmunosupresores en su juventud y síndrome de Sjögren en tratamiento tópico por queratoconjuntivitis seca. La paciente seguía controles periódicos en la consulta de Reumatología y Oftalmología.

A la exploración física destacó paresia facial inferior izquierda y hemiparesia izquierda 4/5. Ante la clínica de la paciente y estos hallazgos se realizó TAC cerebral que mostró una LOE intraparenquimatosa discretamente hiperdensa en lóbulo frontal derecho, de 31 x 34 mm, con signos de hipertensión intracraneal y edema vasogénico que condicionaban una herniación subfalciana de 8 mm hacia la izquierda (**Imagen 1**). La analítica urgente no mostró alteraciones significativas, por lo que tras valoración por Neurocirugía la paciente ingresó en este servicio para completar estudio iniciándose tratamiento con dexametasona 8 mg IV cada 12 horas.

Pruebas complementarias

Durante su ingreso se realizaron las siguientes exploraciones complementarias:

- Analítica que incluyó hemograma, bioquímica completa con LDH, B2-microglobulina, coagulación, proteinograma y cuyos resultados fueron normales. Las serologías de VIH, VHB, VHC

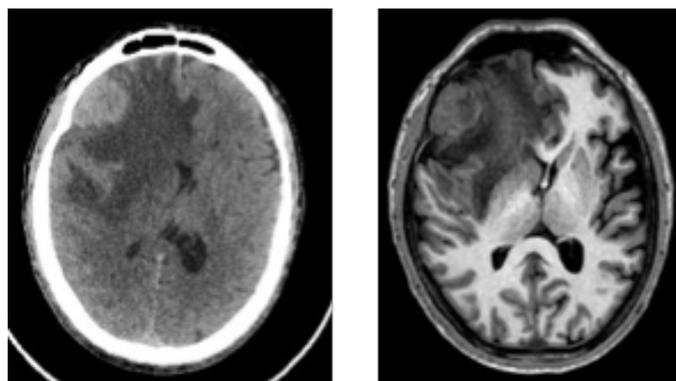


Imagen 1 y 2: TAC y RM cerebral: LOE intraparenquimatosa frontal derecha.

y CMV fueron negativas, siendo la serología del VEB IgG positiva e IgM negativa.

- RM cerebral: tumoración con captación de contraste homogénea y marcada, con centro hiperdenso y cola dural muy sugestivo de meningioma (**Imagen 2**).
- TAC corporal que no mostró adenopatías, esplenomegalia ni masas.

Con la sospecha diagnóstica de meningioma, la paciente se intervino mediante craneotomía derecha realizándose exéresis total de la lesión. La pieza fue remitida a Anatomía Patológica para su estudio. La RM realizada post-quirúrgicamente únicamente mostró cambios postquirúrgicos, sin signos de afectación medular o leptomenígea. La paciente fue dada de alta para seguimiento ambulatorio.

El estudio histopatológico mostró una lesión que contenía nódulos linfoides separados por bandas de tejido fibroso, los cuales estaban constituidos por células grandes mononucleares atípicas, multinucleadas y de aspecto lacunar que se disponían sobre un fondo linfocitario y de células plasmáticas. Además se observaban grandes áreas de necrosis coagulativa (**Imagen 3 y 4**). El estudio inmunohistoquímico manifestó que las células grandes mononucleares atípicas y binucleadas expresaban CD30, MUM-1, Ki-67 y CD15 y EMA, ambos, de forma focal aislada. Estas células eran negativas para CD45, CD20, CD79A, CD3, CD 5, CD 10, CD21, CD23, CD1A, BCL-2, BCL-6, C-MYC, CICLINA-D1, ALK, CKCAM 5.2 (citoqueratina de epitelio glandular). Se observaba positividad para CD45 y CD3 en los linfocitos acompañantes.

No se objetivó clonalidad en el estudio de los reordenamientos IgH, cadenas ligeras kappa y lambda y TCR-gamma, realizados mediante PCR y electroforesis capilar.

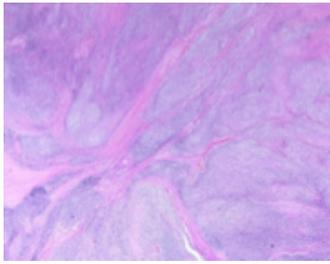


Imagen 3: nódulos linfoides separados por tractos fibrosos

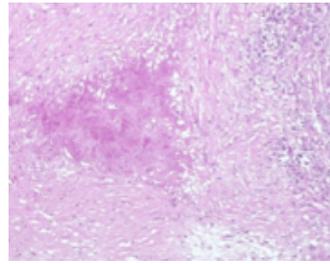


Imagen 4: área de necrosis coagulativa y restos de celularidad linfoide

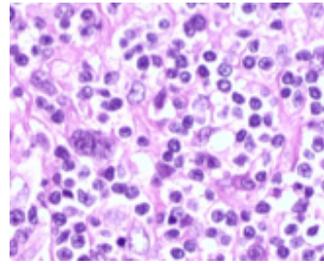


Imagen 5: células lacunares sobre un fondo de linfocitos maduros de pequeño tamaño, observándose también algunas células grandes mononucleares atípicas y multinucleadas.

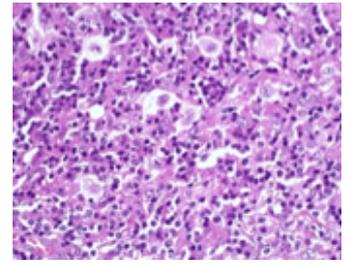


Imagen 6: células lacunares sobre un fondo de linfocitos maduros de pequeño tamaño, observándose también algunas células grandes mononucleares atípicas y multinucleadas.

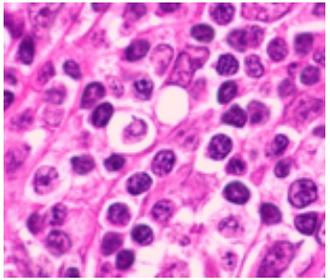


Imagen 7: Idem imagen 6.

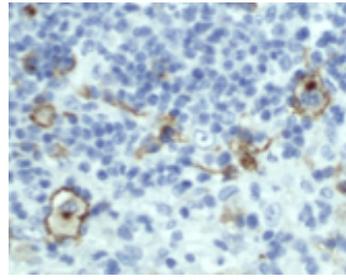


Imagen 8: CD30+

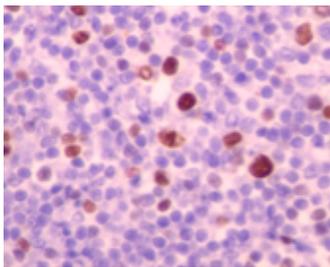


Imagen 9: MUM+

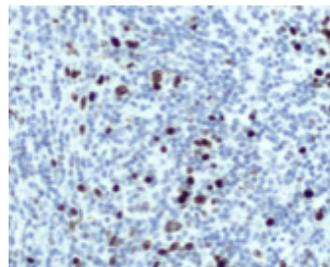


Imagen 10: Ki67

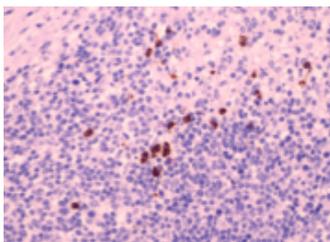


Imagen 11: CD15+

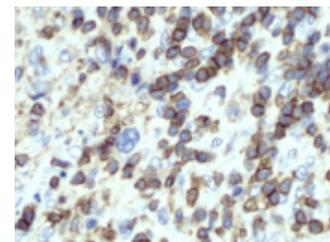


Imagen 12: CD45 + en los linfocitos acompañantes

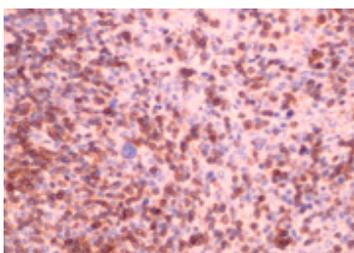


Imagen 13: CD3+ en los linfocitos T maduros de pequeño tamaño acompañantes

La cuantificación del VEB mediante *real-time PCR* fue positiva, detectándose 7.500 copias de VEB/100.000 células.

Se estableció el diagnóstico de **LH clásico subtipo esclerosis nodular**, con necrosis coagulativa, afectando al SNC (extraganglionar).

Evolución

Tras el diagnóstico se remitió a consulta externa de Hematología y se decidió ingreso para completar y agilizar el estudio de extensión de LH e iniciar tratamiento. Se realizó PET/TAC, punción lumbar con estudio de LCR (con administración de quimioterapia intratecal con metotrexato, citarabina e hidrocortisona) y aspirado/biopsia de médula ósea. Los resultados del estudio de extensión fueron negativos por lo que el diagnóstico definitivo fue de LH cerebral primario. Ante esta situación, se revisó la literatura para valorar opciones terapéuticas. Finalmente y teniendo en cuenta las preferencias de la paciente, se optó por administrar radioterapia (RT) holocraneal (dosis total de 30 Gy) durante un periodo de tres semanas con protección de hipocampos para mayor preservación de memoria, sin recibir más quimioterapia intratecal. La tolerancia a la RT fue excelente.

Desenlace

A los 6 meses de finalizar el tratamiento, se realizó una RM cerebral de evaluación objetivando una respuesta completa. El seguimiento de la paciente consistió inicialmente en visita médica con exploración física, analítica y RM cerebral cada 3 meses durante el primer año y posteriormente semestral ante estabilidad clínica. Hasta la fecha de hoy, la paciente se encuentra libre de enfermedad, sin sintomatología ni clínica neurológica y no se ha evidenciado toxicidad por el tratamiento radioterápico administrado.

Discusión

La afectación extraganglionar del SNC por el LH es extremadamente rara, habiéndose reportado únicamente 22 casos en la literatura. [3] La mayoría de las veces suele ocurrir en situación de refractariedad o recaída de enfermedad y el tiempo medio estimado desde el diagnóstico a su desarrollo es de

aproximadamente 1,9 años. [4] Una serie de casos más reciente sugiere que dicha afectación también puede darse como presentación inicial, como es nuestro caso.5 En estos casos, puede confundirse radiológicamente con los meningiomas por su presentación como lesión intraparenquimatosa única.

No hay un consenso establecido sobre la estrategia diagnóstica, tratamiento ni pronóstico del LH primario del SNC por la baja incidencia que, por el momento, hace imposible plantear ensayos clínicos.

Respecto al método diagnóstico, en los casos publicados hasta la fecha se han realizado tanto biopsias estereotáxicas como exéresis total de la lesión, incluyendo análisis citomorfológico del LCR. Aunque no hay un subtipo predominante en la afectación del SNC por el LH [1], en los casos de afectación cerebral primaria se ha observado predominio del subtipo celularidad mixta. [7]

El VEB es detectado en el 40-50% de las células patológicas y se ha propuesto como posible factor etiológico, provocando un aumento de células T reguladores en el microambiente tumoral, [8] pero su presencia no condiciona menor supervivencia. [9] Llama la atención que la mayoría de los pacientes con enfermedades autoinmunes o inmunosupresión tenían la enfermedad limitada al cerebro, sugiriendo probablemente la predilección por el SNC en estos pacientes. [1]

No hay un tratamiento estándar, planteándose como posibles opciones la resección quirúrgica, administración de RT local u holocraneal, quimioterapia sola o en combinación con RT, terapia intratecal y autotrasplante. En nuestro caso se optó por la RT por la reticencia de recibir QT por parte de la paciente, obteniendo buenos resultados y con escasa toxicidad.

Conclusiones

El LH con afectación del SNC es raro siendo la presentación primaria aún más infrecuente.

No hay consenso en el método diagnóstico más adecuado, ni en el pronóstico ni tratamiento debido a la baja incidencia de esta entidad.

Se ha sugerido el VEB como posible factor etiopatogénico, así como las situaciones de inmunosupresión, incluyendo las enfermedades autoinmunes.

Referencias

1. Torgerson S, Olteanu H, Tinguely M, Fenske TS. Central nervous system Hodgkin lymphoma: case report and review of the literature. *J Neurooncol.* 2011;102:329–34.
2. Gerstner ER, Abrey LE, Schiff D, Ferreri AJ, Lister A, Montoto S, Tsang R, Thiel E, Ghaus F, Behringer D, Illerhaus G. CNS Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2008;112(5):1658–61.
3. Cecyn KZ, Chaves EM, Oliveira JS. Primary central nervous system involvement in classical Hodgkin's lymphoma: Case report and review of the literature. *J Blood Lymph* 2017; 8: 196. DOI: 10.4172/21657831.1000196
4. Cheah C, Bröckelmann P, Chihara D, Moskowitz A, Engert A, Jerkeman M. Clinical characteristics and outcomes of patients with Hodgkin lymphoma with central nervous system involvement: An international multicenter collaboration. *AJH.* 2016;91:894-99.

5. Gerstner ER, Abrey LE, Schiff D, et al. CNS Hodgkin lymphoma. *Blood* 2008;112:1658–61.
6. Haiying F, Songsheng S, Lusan C, Benhua X, Wanling H, Yi C, Xuejing W, Jianzhen S, Tingbo L. Primary central nervous system Hodgkin's lymphoma: a case report. *Journal of International Medical Research.* 2021; 49: 1-8.
7. Szelemej PA, Bigder MG, Krcek J, et al. Treatment and long-term follow-up of primary CNS classical Hodgkin's lymphoma – A case report and review of the literature. *Interdiscip Neurosurg* 2017; 9: 30–33. DOI: 10.1016/j.inat.2017.02.002
8. Assis MC, Campos AH, Oliveira JS, et al. Increased expression of CD4+CD25+ FOXP3+ regulatory T cells correlates with Epstein-Barr virus and has no impact on survival in patients with classical Hodgkin lymphoma in Brazil. *Med Oncol* 2012; 29: 3614–19. DOI: 10.1007/s12032-012-0299-4.
9. Gessi M, Kuchelmeister K, Kellner U, et al. Unusual clinic – pathological features in primary Hodgkin's lymphomas of the central nervous system. *Acta Neurochir (Wien)* 2013; 155: 19–24. DOI: 10.1007/s00701-012-1535-6.

Síndrome mielodisplásico de origen germinal *RUNX1*

Algar Rodríguez, Ester; Arroyo Martín, Ignacio; Cámara Gallego, Ángela; Sáez Pomares, Tomás; Soler García, Cristina; Martí Amado, Sonia; Rivada Domínguez, Marcos; Tormo Díaz, Mar
Hospital Clínic Universitari de València

Introducción

La entidad definida por la OMS como neoplasias mieloides con mutación germinal en *RUNX1* es un trastorno raro, con herencia autosómica dominante, y caracterizado por anomalías en el número y la función de las plaquetas, con mutaciones monoalélicas de línea germinal en *RUNX1*, y un mayor riesgo de desarrollar neoplasias mieloides (especialmente síndrome mielodisplásico (SMD) y leucemia mieloblástica aguda (LMA)) a una edad temprana. La presentación clínica es variable, incluso dentro de una misma familia. La mayoría de las personas afectadas tienen un recuento de plaquetas normal o levemente disminuido, con tendencia al sangrado de leve a moderada generalmente evidente desde la infancia. Los datos sobre los pacientes con esta patología son limitados, lo que dificulta la determinación de la incidencia y del pronóstico.

Descripción del caso

Varón de 67 años con antecedentes médicos de hipertensión arterial y una trombocitopenia moderada de $80 \times 10^9/L$ desde 2014 (no analíticas previas). En una analítica de control rutinaria se objetiva una pancitopenia con hemoglobina 8,8 g/dL, leucocitos $1,74 \times 10^9/L$ (neutrófilos $0,7 \times 10^9/L$) y plaquetas $33 \times 10^9/L$. A la anamnesis sólo refiere una astenia leve sin problemas infecciosos ni hemorrágicos. A la exploración física no se objetivan alteraciones.

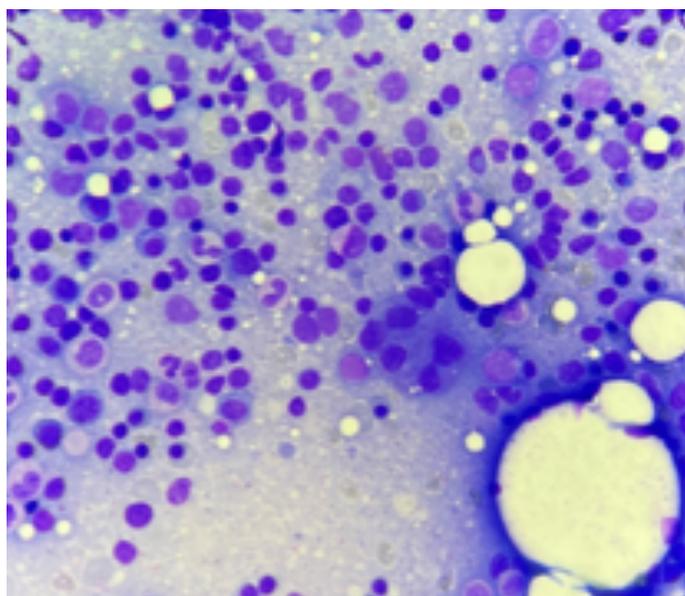


Imagen 1. Aspirado de médula ósea al diagnóstico.

Pruebas complementarias

Se inicia el estudio ante el hallazgo de la pancitopenia, que incluye las siguientes pruebas:

- Analítica: Bioquímica: Creatinina 0,79 mg/dL, Ferritina 359 ng/mL, Albúmina 4,5 g/dL Bilirrubina Total 0,75 mg/dL, GOT 17 U/L, GPT 19 U/L, LDH 369 U/L. Vitaminas: Ác Fólico 7.3 ng/mL, Vitamina B12 180 pg/mL *[197 - 866]. Hormonas tiroideas: 2,12 μ U/mL. Coagulación: IQ 84%, APTT 28,5 segundos, TT 24,40 segundos, Fibrinógeno 3,93 g/L.
- Serología: VIH, VHC y VHB negativos.
- Aspirado de médula ósea (MO): Grumo medular conservado con abundante celularidad valorable. Presencia de megacariocitos normales en número con presencia de displasia en el 83%. Predominio de la serie mieloide sobre la eritroide con displasia en la serie eritroide en un 6% de la celularidad y un 9% displasia en serie mieloide. Se objetiva un 9% de células inmaduras. Tinción de Perls: Presencia de hierro libre y hierro macrofágico sin sideroblastos patológicos (Imagen 1). Conclusión: compatible con un **SMD con exceso de blastos tipo I**.
- Inmunofenotipo de MO: Se observa alteración en la maduración de granulocitos y aumento de promonocitos, como signo de mielodisplasia.
- Cariotipo: 47,XY,+21[15]/46,XY[5] (Imagen 2).

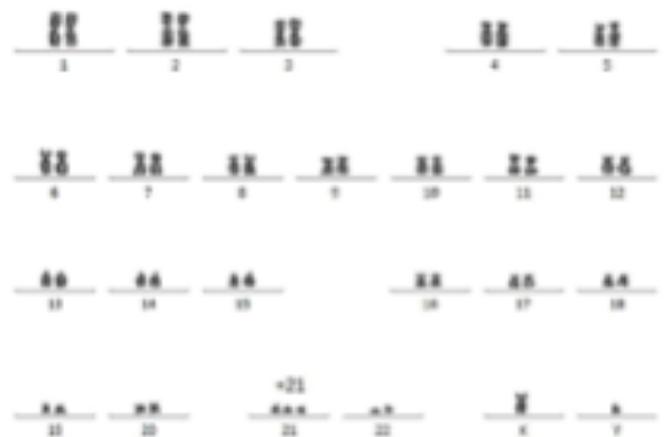


Imagen 2. Cariotipo

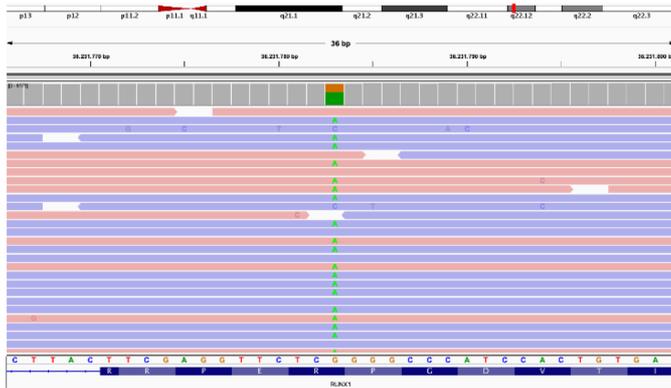


Imagen 3. Mutación RUNX1 por NGS

- Estudio NGS en MO: POSITIVO. Se observan variantes patogénicas en los genes *RUNX1* (p.R201*; VAF 60%) (imagen 3) y *ZRSR2* (p.Q273*; VAF 71%). Además, el análisis de CNV (*Copy Number Variation*) mediante NGS muestra 2,5 copias de los genes *RUNX1* y *U2AF1* localizados en el cromosoma 21, esta amplificación coincide con el estudio del cariotipo.

Ante los hallazgos de las pruebas complementarias se llega al diagnóstico de un **síndrome mielodisplásico con exceso de blastos tipo 1** (SMD-EB 1), IPSS Intermedio-2, WPSS alto (3 puntos), IPSS-R alto (6.5 puntos), y se decide inicio de tratamiento con azacitidina, y posterior consolidación de la respuesta con un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH).

Evolución

Simultáneamente, el nieto de 7 años del paciente se encuentra en estudio por una trombocitopenia leve, detectándose mediante NGS la misma variante *RUNX1* que la detectada en el paciente. Ante tal hallazgo, se completa estudio genético familiar a las 2 hijas (el paciente no tiene hermanos y sus padres fallecieron por causas no hematológicas): la hija menor de 33 años, sin ningún antecedente personal, no es portadora de la mutación. Sin embargo, la hija mayor de 37 años (y madre del niño), presenta una trombocitopenia crónica leve sin clínica hemorrágica, siendo también portadora de la variante *RUNX1*. Con todos estos datos,

pasaría a clasificarse como **SMD DE ORIGEN GERMINAL CON LA MUTACIÓN RUNX1**.

Desenlace

Tras recibir 8 ciclos de azacitidina y alcanzar respuesta completa medular (RCm) con mejoría hematológica (por persistencia de la trombocitopenia) según los criterios de respuesta de Cheson 2006, se procede a la realización de un trasplante alogénico no mieloablato, siendo el donante la hija haploidéntica no portadora de la mutación. Actualmente el paciente está recuperado de las complicaciones tras el trasplante (infección fúngica invasiva (IFI) posible, enfermedad del injerto contra el receptor (EICR) cutánea grado 1, cistitis hemorrágica grado IV e infección respiratoria por SARS-CoV2) y continúa en RC 1 año después.

Discusión

Las neoplasias mieloides con mutación germinal en *RUNX1* constituyen una entidad rara definida por la OMS que se caracteriza por ser autosómica dominante, con anomalías en el número y la función de las plaquetas, con mutaciones monoalélicas de línea germinal en *RUNX1* y un mayor riesgo de desarrollar neoplasias mieloides (especialmente SMD y LAM) a una edad temprana.

Los pacientes con este trastorno tienen mutaciones monoalélicas de línea germinal en *RUNX1*, un gen localizado en la banda cromosómica 21q22 que codifica una subunidad del factor de transcripción de unión central que regula la expresión de varios genes esenciales para la hematopoyesis.

Los datos sobre los pacientes con esta patología son limitados: no se ha determinado la prevalencia de las mutaciones de *RUNX1* de línea germinal, pero se cree que la incidencia podría estar subestimada debido a la diversidad de aparición de la enfermedad y las características clínicas.

La presentación clínica es heterogénea y se debe a la penetrancia incompleta y al amplio espectro de fenotipos clínicos, incluso dentro de una misma familia. La mayoría de las personas afectadas tienen una tendencia al sangrado de leve a moderada, generalmente evidente desde la infancia, pero algunas no tienen antecedentes de sangrado. Los recuentos de plaquetas son

Prueba complementaria	Resultado	Conclusión
Hemograma	Hb 8.8 g/dL, leu 1.74 x10 ⁹ /L (neu 0.7 x10 ⁹ /L), plaquetas 33 x10 ⁹ /L	Pancitopenia
AMO	Megacariocitos normales en número con displasia en el 83%. Displasia en la serie eritroide en un 6% de la celularidad y un 9% displasia en serie mieloides. Se objetiva un 9% de células inmaduras.	Compatible con SMD con exceso de blastos tipo I
Citometría de flujo en MO	Alteración en la maduración de granulocitos y aumento de promonocitos	Signos de displasia
Cariotipo	47,XY,+21[15]/46,XY[5]	
NGS en MO	Variantes patogénicas en los genes <i>RUNX1</i> (p.R201*; VAF 60%) y <i>ZRSR2</i> (p.Q273*; VAF 71%). Además, el análisis de CNV muestra 2,5 copias de los genes <i>RUNX1</i> y <i>U2AF1</i> (cr 21, amplificación coincide con el cariotipo).	Biología molecular de alto riesgo.

normales o levemente reducidos, con morfología plaquetaria normal y grados variables de disfunción plaquetaria. La mayoría de los pacientes presentan una alteración de la agregación plaquetaria con colágeno y epinefrina, así como una deficiencia de almacenamiento de gránulos densos.

Distintas familias con esta mutación presentan riesgos variables de desarrollo de neoplasias mieloides, con una mediana en torno al 44% de los miembros de la familia afectados. La edad de presentación de SMD/LMA es menor que para la misma patología de origen esporádico, siendo la mediana de edad del inicio de 33 años. El SMD y la LAM son las neoplasias hematológicas más comunes a las que progresan, pero también se han notificado casos de leucemia mielomonocítica crónica, leucemia/linfoma linfoblástico T y (raramente) neoplasias de células B.

Hay datos limitados sobre la morfología del SMD y la LAM en esta entidad, esta última puede ser con o sin maduración y los bastones de Auer son comunes.

Al igual que en los casos de SMD o LAM esporádicos, la adquisición de mutaciones adicionales y la selección de clones son pasos críticos para cooperar con las mutaciones heredadas de *RUNX1* y finalmente, conducir a una progresión de la enfermedad. La adquisición de una mutación del segundo alelo *RUNX1* parece ser una segunda mutación común, pero también se informaron otras anomalías adquiridas adicionales.

Los datos a largo plazo sobre los resultados de los pacientes tratados por neoplasias mieloides con mutación de la línea germinal en *RUNX1* son limitados, lo que dificulta la determinación del pronóstico.

Como hemos visto en el caso presentado, es importante considerar esta entidad y sospecharla en pacientes que presentan citopenias (especialmente trombocitopenia) con anomalías cromosómicas, para monitorear cuidadosamente sus antecedentes médicos y familiares y ser conscientes de la posibilidad de progresión a neoplasia maligna, más comúnmente SMD/LAM. Una vez confirmado que se trata de esta entidad, se deben estudiar a los familiares para proporcionar una atención anticipada y consejo genético. Además, un aspecto importante a destacar es, como en el caso de nuestro paciente, la implicación que puede tener su conocimiento para la elección de un donante familiar adecuado sin la mutación para la realización de un TPH alogénico.

Cuadro de resumen

- Las neoplasias mieloides con mutación germinal en *RUNX1* es una entidad rara.
- Se caracteriza por alteraciones en el número y función de las plaquetas, con mutaciones en la línea germinal de *RUNX1* y mayor riesgo de desarrollar neoplasias mieloides.
- Presentación clínica variable, incluso dentro de la misma familia.
- Es importante la sospecha de estas entidades para un correcto diagnóstico y una atención temprana a los familiares que también presenten la mutación.

- Es fundamental su conocimiento para la elección de un donante familiar adecuado para la realización de un TPH alogénico.

Referencias

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (Eds): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition). IARC: Lyon 2017.
2. Sakurai M, Nannya Y, Yamazaki R, Yamaguchi K, Koda Y, Abe R et al. Germline *RUNX1* translocation in familial platelet disorder with propensity to myeloid malignancies. *Annals of Hematology*. 2021;101(1):237-239.
3. Hayashi Y, Harada Y, Huang G, Harada H. Myeloid neoplasms with germ line *RUNX1* mutation. *International Journal of Hematology*. 2017;106(2):183-188.
4. Brown A, Arts P, Carmichael C, Babic M, Dobbins J, Chong C et al. *RUNX1*-mutated families show phenotype heterogeneity and a somatic mutation profile unique to germline predisposed AML. *Blood Advances*. 2020;4(6):1131-1144.
5. Decker M, Lammens T, Ferster A, Erlacher M, Yoshimi A, Niemeyer C et al. Functional classification of *RUNX1* variants in familial platelet disorder with associated myeloid malignancies. *Leukemia*. 2021;35(11):3304-3308.

Linfoma T hepatoesplénico

Pedro Asensi Cantó, Jürgen Solís Ruiz, Pilar Lloret Madrid, Raquel García Ruíz, Ivan Rienda Martínez, Samuel Romero, Rafa Andreu Lapedra, Irene Luna del Valle, Ana Vicente Sánchez, Empar Mayordomo, Amparo Sempere Talens, Leonor Senent Peris
Hospital Universitari i Politècnic La Fe, València

Introducción

El linfoma T hepatoesplénico constituye en torno al 2% de los linfomas T periféricos y tiene un curso clínico agresivo. La presentación clínica típica de esta entidad, caracterizada por síntomas constitucionales y por la ausencia de adenopatías, puede dificultar el diagnóstico. Una quimioterapia intensiva seguida de un trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos precoz se ha asociado a respuestas completas mantenidas. Presentamos el caso de una paciente derivada a nuestro centro por sospecha de leucemia aguda que finalmente fue diagnosticada de linfoma T hepatoesplénico y que, una vez alcanzada la remisión completa, fue sometida a un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

Descripción del caso

Mujer de 49 años derivada a nuestro centro con sospecha de leucemia aguda, por pancitopenia y presencia de células de aspecto inmaduro en el aspirado de médula ósea.

Antecedentes

Como antecedentes personales, la paciente presenta fibromialgia y una dislipemia sin tratamiento farmacológico. Se ha sometido a 2 cesáreas, una histerectomía y una intervención del túnel carpiano.

En cuanto a antecedentes familiares, la madre de la paciente falleció a los 57 años de un carcinoma hepatocelular y su padre a los 77 años de un cáncer óseo. La paciente tenía dos hermanos, de 51 y 50 años, y 2 hijos, de 11 y 15 años, todos ellos sanos.

Anamnesis y exploración

Al ser valorada en el Servicio de Urgencias, la paciente refería equimosis espontáneas y astenia progresiva de 15 días de evolución. Asociaba síntomas B que incluían sudoración nocturna profusa, hiporexia con pérdida de peso no cuantificada y fiebre de predominio vespertino de hasta 38,5°C. Además, presentaba molestias tipo distensión a nivel de epigastrio y flanco izquierdo.

En la exploración el hallazgo más llamativo era una esplenomegalia que alcanzaba línea media. Se constataron las equimosis cutáneas, de entre 1 y 4 cm, y más numerosas en extremidades. No se palparon adenopatías a nivel cervical, axilar ni inguinal. La paciente estaba discretamente pálida y presentaba un buen estado general. No se encontraron otras alteraciones en la exploración física.

Pruebas complementarias

Se realizó un análisis de sangre urgente con bioquímica, hemograma y hemostasia. En la bioquímica se detectó unos niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) de 564 U/L (rango normalidad 125-220) y una ferritina de 6.464 ng/mL (rango normalidad 5-204), con unas funciones renal y hepática conservadas, sin alteraciones iónicas y con un ácido úrico dentro del rango de normalidad. En el hemograma se evidenció una pancitopenia, con 100 g/L de hemoglobina, 3.2×10^9 leucocitos por litro y 10×10^9 plaquetas por litro. En la hemostasia, los tiempos de la coagulación no estaban prolongados.

Se solicitó de forma urgente un frotis de sangre periférica en el que se visualizaron un 6% de células linfoides de mediano tamaño con escaso citoplasma con vellosidades alrededor de toda la célula y un núcleo en el que no se observaba nucléolo (**Imagen A**).

En el aspirado de médula ósea realizado en su centro de origen (**Imagen B**), la celularidad era discretamente disminuida, con un cociente mieloide/eritroide dentro de la normalidad. Se observó un infiltrado linfoide de células de mediano tamaño con alta relación núcleo/citoplasma. Las más grandes tenían nucléolos. No se observaron rasgos sugestivos de mielodisplasia.

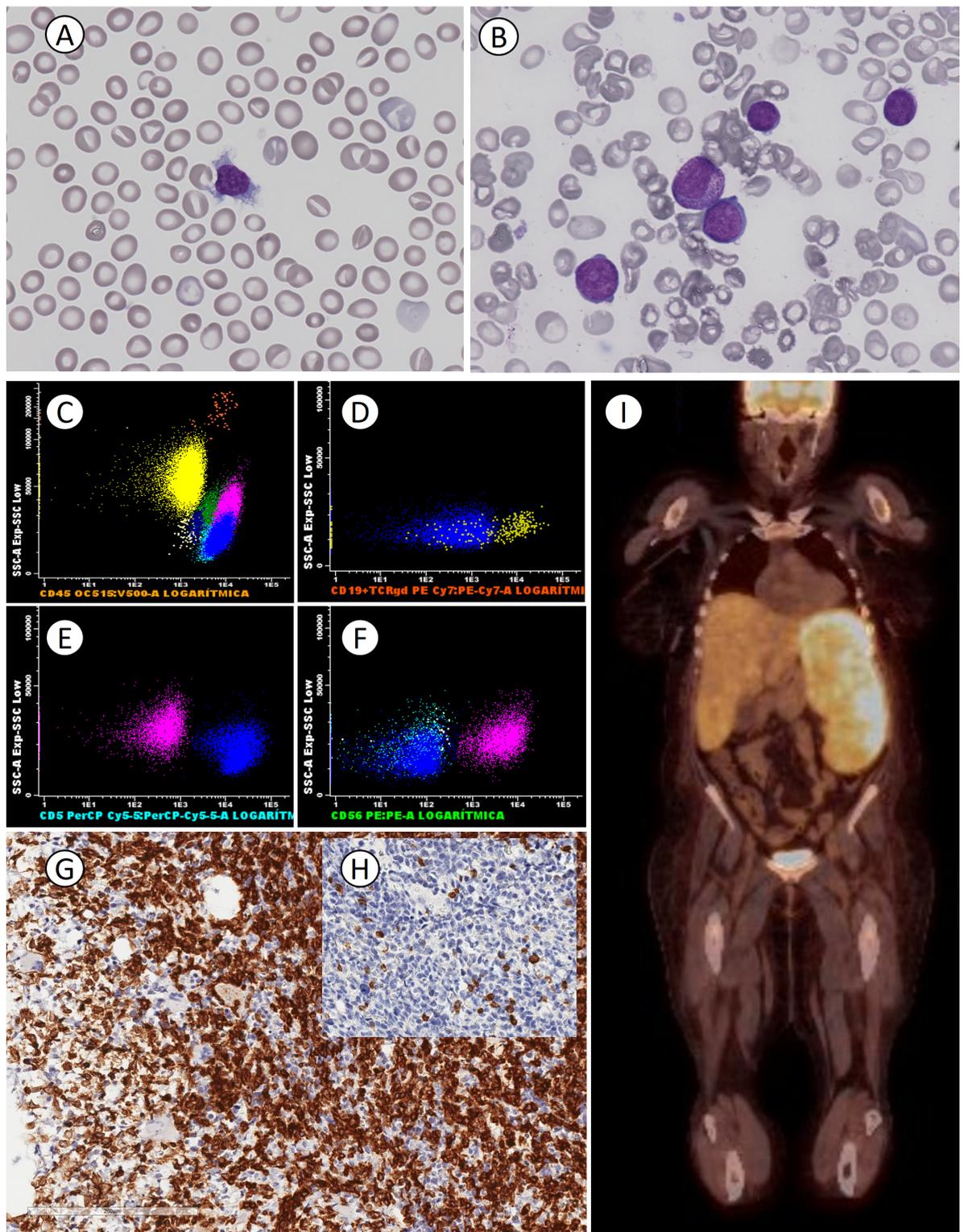
Se realizó el inmunofenotipo del aspirado de médula realizado en nuestro centro (**Imágenes C a F**). Se detectó un 18% de linfocitos T doble negativos que expresaban TCR $\gamma\delta$, CD2, CD3, CD7 y CD56 y no expresaban TdT ni CD1a. El 11% de las células expresaba CD16.

En la biopsia de médula ósea se cuantificó un 75% de infiltración por linfocitos de pequeño y mediano tamaño, que crecían de forma difusa y que presentan escaso citoplasma y núcleos redondeados y en habichuela. El estudio inmunohistoquímico en estas células puso de manifiesto un patrón de invasión sinusoidal de células positivas para CD3, CD2 y CD7, con pérdida de CD5 (**Imágenes G y H**). Estas células eran negativas para CD4 y sólo el 10% positivas para CD8. No se observó expresión de TdT, CD1a ni EBER.

Por biología molecular se detectó un reordenamiento monoclonal en el TCR gamma. No mutaciones en *V600F*, *STAT3* ni *STAT5B*.

Se completó el estudio bioquímico en sangre periférica con una β 2-microglobulina de 4,6 mg/dL (rango normalidad 0,97-2,64), un proteinograma en el que no se detectó componente monoclonal y una dosificación de inmunoglobulinas en rango de normalidad.

En el PET-TAC (**Imagen I**) había captación patológica a nivel del bazo (SUV 6,2), médula ósea (SUV 3,3) y probablemente hígado (SUV 3,1).



A. Sangre periférica. May-Grünwald-Giemsa, aumento x600. Se observa un linfocito con prolongaciones citoplasmáticas alrededor de toda la célula y con un núcleo de cromatina madura, sin nucléolo. **B. Aspirado de médula ósea.** May-Grünwald-Giemsa, aumento x600. Se observan células de aspecto inmaduro, con una alta relación núcleo:citoplasma, con citoplasma basófilo y agranular y con nucleolo visible. En algunas de las células se adivinan prolongaciones citoplasmáticas. **C. Citometría de flujo del aspirado de médula ósea.** Distribución de las poblaciones en función de la expresión de CD45 y la dispersión lateral (side scatter). La población patológica, identificada por ser linfocitos CD4- y CD8- negativo se representa en color rosa. Los linfocitos CD4+ se representan en azul marino. **D. Citometría de flujo del aspirado de médula ósea.** En amarillo, un 18% de los linfocitos expresan el receptor TCR $\gamma\delta$. **E. Citometría de flujo del aspirado de médula ósea.** La población de linfocitos CD4- y CD8- (en rosa) no expresan CD5. Los linfocitos CD4+ se representan como población de referencia (en azul). **F. Citometría de flujo del aspirado de médula ósea.** La población de linfocitos CD4- y CD8- (en rosa) expresan CD56. Los linfocitos CD4+ se representan como población de referencia (en azul). **G. Biopsia de médula ósea.** Tinción inmunohistoquímica con anti-CD3, amplificación x200, se observa un infiltrado linfocítico difuso que toma una disposición en hileras siguiendo un patrón de invasión sinusoidal. **H. Biopsia de médula ósea.** Tinción inmunohistoquímica con anti-CD5, amplificación x200, las células del infiltrado linfocítico son negativas para CD5. **I. Tomografía de emisión de positrones (PET) al diagnóstico.** Hipermetabolismo a nivel de bazo (SUV 6,2), médula ósea (SUV 3,3) y probablemente hígado (SUV 3,1).

Tratamiento y seguimiento

Puesto que se trataba de una paciente joven y sin comorbilidades significativas, se la consideró apta para recibir regímenes intensificados de quimioterapia y candidata a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

La quimioterapia consistió en 3 ciclos de ESHAP (etopósido, metilprednisolona, arabinósido de citosina y cisplatino) que se administraron con buena tolerancia. Tras el primer ciclo se objetivó respuesta metabólica en PET-TC, con una reducción de la captación del 60%, 25% y 10% en bazo, hígado y médula, respectivamente. Tras el 3er ciclo el TC mostró una respuesta completa, aunque en médula ósea aún se observaban un 3% de células linfoides de gran tamaño y la citometría de flujo cuantificaba un 0,76% de células con inmunofenotipo similar al diagnóstico.

Uno de los hermanos de la paciente era HLA idéntico, por lo que fue seleccionado como donante. Después de un acondicionamiento de intensidad reducida con tiotepa, busulfan y fludarabina, se infundieron los progenitores hematopoyéticos sin complicaciones relevantes durante el periodo post-trasplante.

En el aspirado de médula ósea del primer mes tras el trasplante, no se observó infiltración por linfoma y la enfermedad medible residual era indetectable por citometría de flujo con un límite de detección de 0,005%. En el momento de la redacción de este capítulo, la paciente presenta un excelente estado general, sus síntomas B han desaparecido, sus recuentos en sangre periférica se han normalizado y está a la espera de la realización de un PET-TC para evaluar la enfermedad.

Discusión

En comparación con las neoplasias de células B maduras, las neoplasias derivadas de células T maduras son mucho menos frecuentes. Dentro de estas últimas, el linfoma T hepatoesplénico constituye no más del 2% de los casos. [1] Se trata de un linfoma T periférico que deriva de precursores tímicos doble negativos (CD4- y CD8-), con un receptor de célula T de tipo $\gamma\delta$, y que infiltra los sinusoides de bazo e hígado. [2]

El linfoma T hepatoesplénico afecta fundamentalmente a pacientes jóvenes, con una mediana de edad al diagnóstico de 34 años en los casos publicados y con una mayor incidencia en varones. Aunque no fue el caso de nuestra paciente, este linfoma es más frecuente en pacientes con algún tipo de compromiso inmune, como enfermedades autoinmunes (enfermedad inflamatoria intestinal), trasplante de órgano sólido, neoplasia hematológica previa o tratamiento con fármacos inmunosupresores (especialmente fármacos anti-TNF y tiopurinas).

En cuanto a la presentación clínica la esplenomegalia es un hallazgo prácticamente constante (97-100%) y también es frecuente la hepatomegalia. Por su parte, no suelen encontrarse adenopatías. En el análisis de sangre, la mitad de los casos tienen elevación de LDH o alteración de los parámetros analíticos de función hepática y citopenias que pueden afectar a cualquiera de las tres series. [3]

La morfología de sangre periférica, en la que se visualizaron células con prolongaciones citoplasmáticas, sumada a la esplenomegalia y

citopenias de nuestra paciente propiciaron que la tricoleucemia fuera nuestra primera sospecha diagnóstica. Las células de aspecto inmaduro presentes en el aspirado de médula ósea habían generado previamente la duda de una leucemia aguda en el hospital de origen de la paciente y motivaron el traslado a nuestro centro. La citometría de flujo, compatible con síndrome linfoproliferativo crónico de estirpe T, descartó estos diagnósticos. La biopsia de médula, en la que pese a la intensa infiltración difusa se pudo observar en algunas zonas infiltración sinusoidal por células de mediano tamaño, positivas para CD3 y negativas para CD4, CD8 y CD5, confirmó el diagnóstico de linfoma T hepatoesplénico. Este caso muestra el reto diagnóstico que puede suponer un linfoma T hepatoesplénico y refuerza un enfoque integrado tanto dentro del laboratorio de diagnóstico hematológico como en cooperación con otras especialidades como anatomía patológica o radiología.

La rareza del linfoma hepatoesplénico explica que no se hayan llevado a cabo ensayos clínicos específicos para este tipo de linfoma y que las recomendaciones respecto al tratamiento se sustenten en series de casos retrospectivas. En ellas, los resultados pobres con regímenes tipo CHOP son superados por esquemas que contienen antraciclinas a altas dosis y platinos. [4] Tanto el trasplante autólogo como el alogénico han demostrado eficacia en esta entidad, aunque la duración de la respuesta parece mayor en aquellos pacientes sometidos a trasplante alogénico. [5] Curiosamente, la presencia de enfermedad activa en el momento del trasplante, como era el caso de nuestra paciente, no se ha asociado a peores resultados, enfatizando la importancia de la respuesta injerto contra tumor en el control de la enfermedad.

Conclusión

El linfoma T hepatoesplénico es una entidad rara dentro de los linfomas de célula T madura y que clínicamente se presenta con esplenomegalia y citopenias. El patrón morfológico típico consiste en la invasión sinusoidal de células linfoides de mediano tamaño, habitualmente doble negativas y con reordenamiento del TCR $\gamma\delta$. El tratamiento de elección es la quimioterapia intensiva seguida de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

Referencias

1. Vose JM, Neumann M, Harris ME. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol*. 2008;26(25):4124–30.
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leuk* 2022 367. 2022 Jun 22;36(7):1720–48.
3. Pro B, Allen P, Behdad A. Hepatosplenic T-cell lymphoma: a rare but challenging entity. *Blood*. 2020 Oct 29;136(18):2018–26.
4. Falchook GS, Vega F, Dang NH, Samaniego F, Rodriguez MA, Champlin RE, et al. Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma: Clinicopathological features and treatment. *Ann Oncol*. 2009;20(6):1080–5.
5. Tanase A, Schmitz N, Stein H, Boumendil A, Finel H, Castagna L, et al. Allogeneic and autologous stem cell transplantation for hepatosplenic T-cell lymphoma: a retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party. *Leukemia*. 2015 Mar 9;29(3):686–8.

Anemia hemolítica microangiopática en el tercer trimestre de la gestación

Lisseth Torres Macias, María Mas Esteve, Nuria Clarós Barrachina; D. Margarita Trejos Carvajal, Katyusca M Buevas de la Ossa, Alex Freixes García, Clara Espinosa Arnandis, Raimundo García Boyero, Guillermo Cañigral Ferrando

Hospital General Universitari de Castelló

Introducción

La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) es una microangiopatía trombótica que puede ser de origen congénito o autoinmune. (1,2). La PTT autoinmune es una enfermedad mediada por anticuerpos dirigidos contra la metaloproteasa ADAMTS13 (*A Disintegrin And Metalloprotease with a ThromboSpondin type 1 motif, member 13*), una proteasa encargada de la fragmentación del factor von Willebrand. Puede aparecer sin causa desencadenante (idiopática) o asociada a múltiples condiciones, patológicas o no, siendo una de estas condiciones el período gestacional (1,2)

La PTT autoinmune es una enfermedad infrecuente y potencialmente mortal, con una mortalidad de más del 90% sin la administración de tratamiento específico. Se trata, por tanto, de una emergencia hematológica que requiere un alto grado de sospecha para una instauración precoz del tratamiento. (1,2)

Descripción del caso

Gestante de 30 años en la semana 31+4 con antecedentes personales de otosclerosis y gestación previa a término mediante cesárea y sin complicaciones. Derivada por dolor abdominal de 24 horas de duración acentuado con los movimientos fetales, sin clínica hemorrágica ni neurológica. A su llegada estaba hemodinámicamente estable, con palidez mucocutánea y sin signos de diátesis hemorrágica. La exploración neurológica, abdominal y cardio-pulmonar no presentaba alteraciones. Al examen ginecológico se comprobó bienestar fetal mediante ecografía doppler y registro cardiotocográfico (RCTG).

En la analítica efectuada de urgencia se objetivó una anemia normocítica normocrómica de 7,5 g/dL, trombocitopenia de 16.000/ μ L, 6-7 esquistocitos por campo, reticulocitosis (5%), prueba de Coombs directa negativa, elevación de LDH 1.808 UI/L (VN <248 UI/L), descenso de haptoglobina de 4 mg/dL (VN 41-165 mg/dL) y bilirrubina total de 2,5 mg/dL (VN 0,5 – 1 mg/dL) (Tabla 1).

Con los resultados obtenidos y ante la dificultad para el diagnóstico diferencial entre PTT y síndrome HELLP, nos apoyamos en la Escala Plasmic (3) (Tabla 2), resultando una puntuación de 6 (probabilidad alta de PTT) por lo que se inició tratamiento con recambio plasmático terapéutico (RPT) con 1.5 vollemias y metilprednisolona (MTP) 90 mg/día (1 mg/kg/día). Además, se ampliaron parámetros analíticos para confirmar la PTT.

Pruebas complementarias

Se realizaron pruebas para la búsqueda de patologías asociadas, así como pruebas confirmatorias de la entidad sospechada. De esta manera se hicieron serologías víricas para VIH, VHB, VHC, VEB, CMV y estudio de autoinmunidad, resultando todo negativo.

Además, como prueba confirmatoria de PTT adquirida y de origen inmune, se detectaron unos niveles de ADAMTS13 bajos (< 0,2%) con positividad de anticuerpos inhibidores.

Tabla 1. Parámetros de laboratorio

	Ingreso	Alta
Hb (g/dL)	7,5	9,6
Leucocitos (/ μ L)	14.100	11.300
Neutrófilos (/ μ L)	11.900	6.900
Plaquetas (/ μ L)	16.000	205.000
Esquistocitos x campo	6-7	5-6
Reticulocitos (%)	5	6
Urea (mg/dL)	46	42
Cr (mg/dL)	0,94	0,65
AST (UI/L)	56	ND
ALT (UI/L)	13	21
GGT (UI/L)	63	21
Fosfatasa alcalina (UI/L)	266	49
Bilirrubina (mg/dL)	2.5	0.26
LDH (UI/L)	1808	198
Haptoglobina (mg/dL)	4	50
Coombs directo	Negativo	Negativo
TP ratio	0,93	0,85
TPPA ratio	0,82	0,74

Evolución

Desde el primer día, ante la sospecha diagnóstica de PTT, ingresó en UCI con un manejo multidisciplinar a cargo del Servicio de Hematología, Obstetricia y Medicina Intensiva iniciándose los RPT con plasma fresco congelado y corticoterapia. Se continuó con el mismo manejo terapéutico cuando se recibieron los niveles de ADAMTS13 e inhibidores que confirmaban el diagnóstico. Además, desde el punto de vista obstétrico, los controles mediante el RCTG, y la ecografía doppler aseguraban el bienestar fetal.

Como se puede ver en la figura 1, desde el inicio, la paciente fue presentando respuesta al tratamiento alcanzando cifra de plaquetas >50.000/ μ L, pero al décimo día se objetiva exacerbación de la PTT con descenso del número de plaquetas y aumento de los parámetros de hemólisis. En este momento, se decide finalizar la gestación de forma programada mediante cesárea dado el riesgo incrementado materno-fetal. En las 48 horas siguientes a la cesárea, continuando con los RPT y aumentando la dosis de corticoides, se consigue de nuevo respuesta clínica y analítica. Se hicieron en total 16 sesiones de RPT asociadas a corticoterapia, consiguiendo al alta una analítica con una Hb 9.6 g/dL, plaquetas 205.000/ μ L, 5-6 esquistocitos por campo, datos hemolíticos corregidos (LDH: 198 UI/L; bilirrubina total: 0.26 mg/dL; haptoglobina: 50 mg/dL), aunque con la persistencia de ADAMTS13 bajo y positividad del inhibidor.

Desenlace

Posteriormente, por consultas externas de Hematología se hicieron controles estrechos debido al elevado riesgo de recaída, manteniendo cifras de plaquetas y LDH en rango de normalidad, por lo que se suspendieron los corticoides tras 3 semanas de la remisión clínica. Dado que durante los primeros cuatro meses no había remisión del ADAMTS13 (0,2%) y persistían los inhibidores, se inició rituximab a dosis de 375 mg/m² semanal durante 4 semanas. Como se aprecia en la figura 1, dos semanas después de la última dosis de rituximab, la paciente alcanzó valores normales de ADAMTS13 (58,6%) y negatividad del inhibidor (<0.4 U Bethesda), resultados que se han mantenido los 3 meses posteriores.

Discusión

La PTT de origen adquirido e inmune es una entidad multisistémica mediada por anticuerpos dirigidos contra el ADAMTS13(1,2). Se trata de una patología infrecuente, con una incidencia de 2,67 pacientes por millón de habitantes por año. Afecta predominantemente a mujeres entre la tercera y cuarta década de la vida y de ascendencia afroamericana. (2)

Puede estar asociada a múltiples condiciones, patológicas o no, entre ellas el embarazo, representando entre un 10 – 25% de las PTT. Se manifiesta típicamente en el tercer trimestre y en el puerperio. (4) En el caso aquí presentado se confirma tanto la

Tabla 2. Escala Plasmic adaptada de Mingot E, et al.

Componente	Puntuación
Plaquetas < 30.000/ μ L	1
Hemólisis (bilirrubina indirecta > 2mg/dL, reticulocitos 2.5%, haptoglobina indetectable)	1
Ausencia de cáncer activo en el último año	1
Ausencia de historia de trasplante órgano sólido o hematopoyético	1
VMC < 90%	1
INR < 1.5	1
Creatinina < 2 mg/dL	1

asociación como el momento de aparición.

La etiopatogenia es desconocida, se han formulado dos hipótesis. La primera afirma que la formación de los anticuerpos es secundaria a los nucleosomas derivados de los neutrófilos activados que han quedado atrapados en la matriz extracelular durante un proceso infeccioso (NETs). La segunda debida a la presencia de ciertos alelos HLA-DR, como el B1*11 que incrementan el riesgo de autoinmunidad. Todo ello derivará en la formación de autoanticuerpos inhibidores contra el ADAMTS13, que mayoritariamente son de tipo IgG, aunque también se han reportado IgM e IgA. (5)

El déficit de ADAMTS13 derivado de la acción de los autoanticuerpos resulta en una activación de la hemostasia primaria debido al defecto de fragmentación del FVW con formación de trombos hialinos, alteración en la microcirculación con anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, isquemia distal a los trombos y finalmente fallo multiorgánico. (6)

Clásicamente, la clínica se caracteriza por la pentada formada por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, afectación de SNC, afectación renal y fiebre. Se asocia también a manifestaciones gastrointestinales y cardíacas, así como

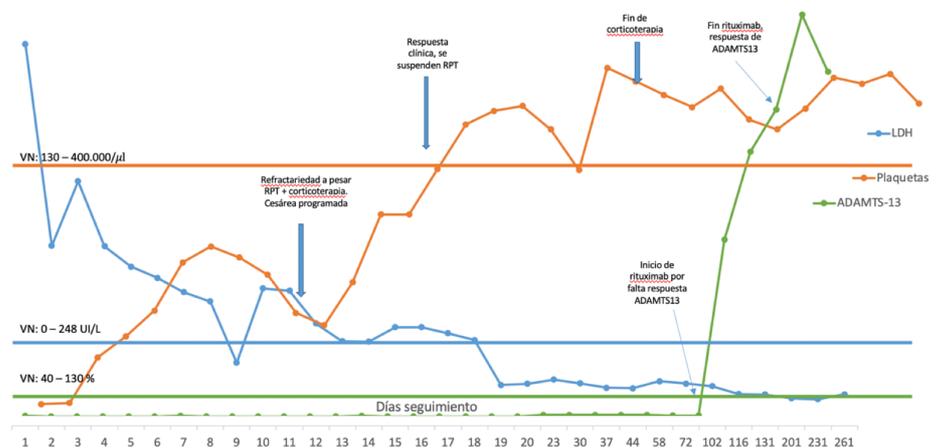


Figura 1. Evolución de parámetros analíticos.

asociadas. A día de hoy, es rara la presentación con toda la sintomatología. (6)

Como la sintomatología, si ocurre en el final del embarazo, se asemeja a la presentada en el síndrome HELLP y es difícil realizar un diagnóstico sin la confirmación de pruebas específicas. El síndrome HELLP se caracteriza por un recuento de plaquetas $<100.000/\mu\text{L}$, enzimas hepáticas elevadas y anemia hemolítica microangiopática, que se presenta típicamente en el tercer trimestre de gestación. Ocurre en aproximadamente el 0,2 - 0,8% de todos los embarazos, siendo una patología más común que la PTT. (6,7,8)

En estas situaciones en las que se plantea el diagnóstico diferencial entre las dos entidades, el diagnóstico presuntivo de PTT se lleva a cabo por la presencia de anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia sin otra causa evidente en el contexto clínico apropiado. Ante la sospecha diagnóstica se emplean escalas de riesgo preclínico de PTT, la más utilizada es la escala Plasmic (Tabla 2). (3) Una puntuación 5 (5 probabilidad intermedia, 6-7 probabilidad elevada) apoya el inicio de tratamiento con RPT. Cabe destacar que esta escala fue diseñada para pacientes sin comorbilidades (embarazo, sepsis), por lo que podría no ser del todo fiable en nuestro caso. (1)

El diagnóstico definitivo se da cuando se añade al diagnóstico de presunción la confirmación del déficit grave de ADAMTS13 (actividad $<10\%$) y la presencia de anticuerpos inhibidores que la distingue de la PTT congénita, que no presentará inhibidores y que es más frecuente que la forma adquirida. (7)

Siguiendo las recomendaciones de las últimas guías clínicas, el tratamiento general consiste en la realización de RPT empleando plasma fresco congelado preferiblemente cuarentenado, corticoides, caplacizumab y rituximab. (2) En el presente caso, el tratamiento de entrada se basó en RPT asociados a corticoterapia. No se empleó ni caplacizumab ni rituximab por falta de conocimientos en seguridad con estos fármacos en pacientes en período gestante, aunque se ha reportado algún caso en el que se ha empleado rituximab sin secuelas inmediatas en el feto. (8) Tampoco se planteó al principio, la finalización de la gestación porque la interrupción de la misma no parece modificar el curso de la enfermedad tal como se ha reportado en otros casos y su indicación quedará marcada según decisión obstétrica. (4) La cesárea finalmente se llevó a cabo una vez alcanzada la madurez pulmonar, al considerar que existía refractariedad al tratamiento y en este caso concreto, la finalización del embarazo mejoró la respuesta clínica y analítica permitiendo la suspensión de RPT primero y corticoides después (Figura 1). En el período post-parto, tampoco se empezó a administrar ni caplacizumab ni rituximab por elección de lactancia materna, una medida apoyada por haber obtenido respuesta y remisión clínica en los siguientes días. Sin embargo, al existir riesgo de recaída por los niveles de ADAMTS13 persistentemente bajos, al cabo de 3 meses se inició rituximab, y finalmente se alcanzó una respuesta completa de los niveles de ADAMTS13 y negativización del inhibidor.

En conclusión, la gestación es una condición que se asocia a PTT, aunque con escasa evidencia científica reportada. Las limitaciones en el manejo terapéutico elevan aún más el riesgo materno-fetal y nos obligan a mantener un estado de alerta mayor sobre la evolución del proceso. Por tanto, al diagnóstico de presunción e

inicio precoz del tratamiento, se le debe sumar una vigilancia estrecha, tanto clínica como analítica, incluyendo un seguimiento frecuente de niveles de ADAMTS13, con el fin de prevenir o detectar posibles recaídas y poder actuar lo más tempranamente posible.

Cuadro resumen

- La gestación es un estado asociado a múltiples patologías, entre ellas la PTT autoinmune.
- Es un cuadro clínico con elevada mortalidad sin tratamiento, por lo que se debe anticipar cuanto antes su diagnóstico.
- En los casos de PTT asociada a gestación, la instauración de un tratamiento precoz y un seguimiento estrecho individualizado mejora el pronóstico materno y fetal.

Referencias

1. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(10):2486-2495.
2. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2020;18(10):2496-2502.
3. Mingot Castellano ME, Pascual Izquierdo C, González A, Viejo Llorente A, Valcarcel Ferreira D, Sebastián E, García Candel F, Sarmiento Palao H, Gómez Seguí I, de la Rubia J, Cid J, Martínez Nieto J, Hernández Mateo L, Goterris Vicedo R, Fidalgo T, Salinas R, Del Río-Garma J; Grupo Español de Aféresis (GEA). Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Med Clin (Barc).* 2021; S0025-7753(21)00332-8.
4. Martín González L, Miranda Lucas MJ, Torres Prats L, Miralles Pi RM, De la Flor López M. Púrpura trombocitopénica trombótica puerperal. *Prog Obstet Ginecol.* 2015; 58 (5): 231-233
5. Contreras E, De la Rubia J, Del Río-Garma J, Díaz-Ricart M, García-Gala JM, Lozano M. Guía diagnóstica y terapéutica de las microangiopatías trombóticas del Grupo Español de Aféresis. *Med Clin (Barc).* 2015; 144 (7):331. e1-331.e13
6. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv.* 2017; 1(10):590-600
7. Scully M. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Microangiopathy in Pregnancy. *Semin Thromb Hemost.* 2016; 42(7):774-779
8. Park YH. Diagnosis and management of thrombocytopenia in pregnancy. *Blood Res.* 2022; 57(S1):79-85.

Reunión Anual de la AVHH 2023



Aval científico
Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia



Secretaría Técnica
Doctafórum | Susana Lasaosa



Monasterios de Suso y Yuso 34 · 28049 Madrid
(+34) 91 372 02 03
e-mail: avhh@doctaforum.com
www.doctaforum.com/avhh

Comité Organizador
Pascual Fernández Abellán, coordinador
Venancio Conesa García, coordinador
Guillermo Sanz Santillana
Amando Blanquer Cots
Santiago Bonanad Boix

Sede
Hotel Meliá Benidorm
Sala Racó de Loix
Av. Dr. Severo Ochoa, 1, 03503 Benidorm, Alicante

Encuentros con el experto 2023

6 Encuentros con el Experto en formato online, 14 y 15 de febrero

7 encuentros patrocinados | 17 expertos | Areas temáticas concretas

ENCUENTROS CON EL EXPERTO - Formato online

MARTES 14 de FEBRERO

16:30 - 17:25 **Encuentro 1 Innovación en el paciente de primera línea de LLC y MM: Cambio de paradigma**

Modera: Dr. Guillermo Sanz
Hospital Univ. y Politécnico La Fe, Valencia

16:30 - 16:35 **Bienvenida**

16:35 - 16:55 **Tratamiento de la LLC en primera línea: ¿qué más se puede pedir?**

Dra. M^a José Terol
Hospital Clínico Universitario, Valencia

16:55 - 17:15 **Primera línea MM, el momento de cambiar el curso de la enfermedad**

Dra. María Victoria Mateos
Hospital Universitario de Salamanca

17:15 - 17:25 **Preguntas y cierre**

17:30 - 18:25 **Encuentro 2 MMRR Cómo optimizar el tratamiento. De la evidencia clínica a la base biológica.**

Dr. Javier de la Rubia
Hospital Univ. y Politécnico La Fe, Valencia

18:30 - 19:25 **Encuentro 3 Calquence: Individualización del Tratamiento en la LLC en 1L**

Modera: Dra. María José Terol
Hospital Clínico Universitario de Valencia

Dra. María José Lis Chulvi

Hematología Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Dr. Victor Josep Girbes Ruiz

Cardiología Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Dr. Juan Ramón Domémech Pascual

Geriatría Hospital Univ. y Politécnico La Fe de Valencia

19:30 - 20:25 **Encuentro 4 Paciente hematológico de riesgo y COVID-19. Anticuerpos monoclonales para evitar la progresión.**

Dr. Sergio Felipe Pinzón
Servicio de Hematología del Hospital del Mar, Barcelona

ENCUENTROS CON EL EXPERTO - Formato online

MIÉRCOLES 15 de FEBRERO

16:30 - 17:25 **Encuentro 1 El nuevo presente del MMRR: Doble opción de rescate con SARCLISA(isatuximab) + Kd/Pd**

16:30 - 16:35 **Bienvenida**
Dr. Alberto Romero Casanova
Hospital Gral. Univ. de Elche, Alicante

16:35 - 16:50 **La refractariedad a Lena: ¿Una realidad contra las cuerdas?**

Dra. Paz Ribas García
Hospital Univ. Dr. Peset, Valencia

16:50 - 17:05 **SARCLISA®: Todo lo que querías saber sobre el primer y único anti-CD3 8 financiado con Kd/Pd1,2**

Dr. Valentín Cabañas Perianes
Hospital Clínico Univ. Virgen de la Arrixaca, Murcia

17:05 - 17:20 **Discusión: Primeras historias de los expertos con SARCLISA®**

17:20 - 17:25 **Cierre**
Dr. Alberto Romero Casanova
Hospital Gral. Univ. de Elche, Alicante

17:30 - 18:25 **Encuentro 2 El presente de los pacientes con MM RRR**

Modera: Dr. Albert Oriol
Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona

Dr. Felipe de Arriba

Hospital General Universitario Morales Meseguer

Dra. Ana Isabel Teruel

Hospital Clínico Universitario de Valencia

18:30 - 19:25 **Encuentro 3 Inhibición de BTK en Enfermedades Linfoproliferativas: una diana clave en el tratamiento**

Modera: Dr. Guillermo Sanz
Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia

Inhibidores BTK de nueva generación en el tratamiento de la MW

Dr. Carlos Fernández de Larrea

Hospital Clínic, Barcelona

Inhibidores BTK de nueva generación en el tratamiento de la LLC y del MZL

Dr. Javier Loscertales

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid

XVII Reunión de la AVHH, Alicante 2023

Programa oficial 2023

Eventos presenciales, 16 y 17 de febrero

6 mesas temáticas | 18 ponencias | 1 Lección Magistral | 40 comunicaciones

JUEVES 16 de FEBRERO

17:00 - 17:15	Bienvenida y Presentación	18:50 - 19:10	Inteligencia artificial aplicada a las infecciones Dra. Carolina García-Vidal Hospital Clínic de Barcelona
17:15 - 18:30	Mesa de Síndromes Linfoproliferativos Modera: Dr. José Antonio Molina Hospital Gral. Univ. de Elche, Alicante	19:10 - 19:30	COVID19. Guía de abordaje práctico para el clínico en el paciente hematológico. Propuesta GETH/SEHH Dr. José Luis Piñana Hospital Clínico Universitario de Valencia
17:15 - 17:35	Linfoma del manto Dra. Ana Marín Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona	19:30 - 19:45	Discusión
17:35 - 17:55	Linfomas difuso de células grandes Dr. Joaquín Gómez-Espuch Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia	19:45 - 20:35	Medicina Transfusional Modera: Dra. Emma López Abadía Hospital Gral. Univ. de Elche, Alicante
17:55 - 18:15	Leucemia linfocítica crónica, resistencias Dr. Rafael Andreu Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia	19:45 - 20:05	Objetivos seguir mejorando: Estrategias PBM (Patient Blood Management) Dr. Manuel Muñoz Facultad de Medicina de Málaga
18:15 - 18:30	Discusión	20:05 - 20:25	Transfusión de plaquetas. Estado actual Dra. María Isabel Ortiz de Salazar Centro de Transfusión, Alicante
18:30 - 18:45	Café	20:25 - 20:35	Discusión
18:45 - 19:45	Mesa de patología infecciosa Modera: Dra. Mar Tormo Hospital Clínico Universitario de Valencia		
18:45 - 18:50	Introducción: Grupo de infecciones de la AVHH Dra. Mar Tormo Hospital Clínico Universitario de Valencia		

VIERNES 17 de FEBRERO

08:00 - 09:00	Desayuno con el experto Innovación en Linfoma Folicular y LBDCG Moderador: Dr. Pascual Fernández Hospital General Univ. Dr. Balmis, Alicante	10:55 - 11:15	Con estos tratamientos, para que necesito trasplante de progenitores Dra. Aitana Balaguer Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia
	Linfoma Folicular en recaída o refractario. Nuevo Biespecífico Mosunetuzumab Dr. Miguel Canales Clínica Universidad de Navarra	11:15 - 11:30	Discusión
	1ª Línea LBDCG Dra. Elena Pérez-Ceballos Hospital General Univ. Morales Meseguer, Murcia	11:30 - 12:00	Café
09:00 - 10:15	Diagnóstico integrado en hematología, nuevas tecnologías Modera: Dr. Fabián Tarín Hospital General Univ. Dr. Balmis, Alicante	12:00 - 13:30	Mesa de Hemostasia y Trombosis Modera: Dra. Amparo Santamaría Hospital Universitario del Vinalopó, Elche
09:00 - 09:20	Biología molecular Dra. Eva Barragán Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia	12:00 - 12:20	Modelos asistenciales innovadores en las unidades de tratamiento anticoagulante. ¿Cuál es el papel del hematólogo? ¿perfilar y medir? Dra. Edelmira Martí Hospital Clínico Universitario de Valencia
09:20 - 09:40	Citogenética Dra. Esperanza Such Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia	12:20 - 12:40	Trombosis y niños. ¿qué novedades tenemos? Dra. María Cerdá Sabater ICO Girona
09:40 - 10:00	Citometría en LMA Dra. Teresa Caballero Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla	12:40 - 12:50	Realidad Virtual en Hemofilia. Resultados del proyecto Daniel-Anibal García Diego Presidente de fedhemo (Federación Española De Hemofilia)
10:00 - 10:15	Discusión	12:50 - 13:10	Taller práctico: Cómo se hizo el proyecto de realidad virtual Tomás Lóbez Nixi For Children
10:15 - 11:30	Nuevas terapias. Avances en los tratamientos. Mesa de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular Modera: Dr. Pascual Fernández Hospital General Univ. Dr. Balmis, Alicante	13:10 - 13:30	Discusión
10:15 - 10:35	Las células CART Dr. Rafael Hernani Hospital Clínico Universitario de Valencia	13:30 - 14:30	Acto Homenaje y Lección Conmemorativa Javier Rafecas: Los estudios de Trombofilia: ¿Realidad o Quimera? Modera: Dr. Guillermo Sanz Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia
10:35 - 10:55	Los nuevos anticuerpos biespecíficos o conjugados Dra. Sara Sánchez Hospital Marina Baixa Villajoyosa, Alicante	14:30 - 16:00	Dr. Pascual Marco Vera ISABIAL (Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante)
		16:00 - 16:30	Almuerzo de trabajo
		16:30 - 17:30	Exposición de las mejores Comunicaciones Dra. Eugenia López Pérez Hospital Gral. Univ. de Elche, Alicante
			Asamblea General de la AVHH

Pósteres

Alicante, 16 y 17 de febrero de 2023

Premio mejor comunicación

<p>Poster 01</p> <p>A PROPÓSITO DE UN CASO: PSEUDOTUMOR HEMOFÍLICO</p> <p>Soledad Delgado Palacios1, Sonia Pi Ruano2, Saturnino Haya1, Ana Cid1, Santiago Bonanad1 1Hospital Universitario i Politènic La Fe 2Hospital Arnau de Vilanova</p>	<p>Poster 02</p> <p>IMPACTO DE IGVL3-21 EN EL CURSO CLÍNICO DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA</p> <p>Meseguer Naturil, R 1,2*, Ventura López, L 1,2*, Serrano Alcalá, A 1,3*, Ferrer Lores, B 1,2*, Fuentes Trillo, A 4*, Ortiz Algarra, A 1*, Saus Carreres, A 1*, Ortiz Gavilán, P 1*, Aparicio Domingo, F 1*, Coll Ferri, P 1*, Ara Navarro, J 1*, Osca Gómez, C 1*, Terol Casterà, MJ 1, 2*.</p> <p>1. Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario de Valencia. INCLIVA, Valencia, España; 2. Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia.; 3. Departamento de Fisiología, Universidad de Valencia, Valencia.; 4. Sequencing Multiplex SL, Valencia, España.</p> <p>*Los dos primeros autores han contribuido por igual.</p>	<p>Poster 03</p> <p>TROMBOSIS RECURRENTE SECUNDARIA A SÍNDROME DE MAY-THURNER</p> <p>Ortiz Salvador, Pedro ; Meseguer Martínez, Elena ; Francés Aracil , Eva ; Cortés Ortega, Omara ; Pérez Serrano, Sergio ; Ribas García, Paz ; Fernández Llavador, Ma José ; Panero Ruiz, Miriam ; Fernández Zarzoso, Miguel ; Donato Martínez, Eva; Marco Buades, Josefa; García Feria, Ana; Cejalvo Andújar, Ma José; Juan Marco, Ma Luz; Tolosa Muñoz, Alejandra; Tejada Chaves, Christian; Beltrán Gómez, Elena; Sayas Lloris, Ma José</p> <p>Centro de trabajo: (A) Hospital Universitario Dr. Peset ; (B) Hospital General Universitari d'Elda</p>
<p>Poster 04</p> <p>TRATAMIENTO CON NIRMATRELVIR-RITONAVIR EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS CON INFECCIÓN COVID-19: EXPERIENCIA DE UN CENTRO</p> <p>Ortiz Salvador, Pedro ; Meseguer Martínez, Elena ; Francés Aracil , Eva ; Cortés Ortega, Omara ; Pérez Serrano, Sergio ; Ribas García, Paz ; Fernández Llavador, Ma José ; Panero Ruiz, Miriam ; Fernández Zarzoso, Miguel ; Donato Martínez, Eva ; Marco Buades, Josefa ; García Feria, Ana ; Cejalvo Andújar, Ma José; Juan Marco, Ma Luz ; Tolosa Muñoz, Alejandra ; Tejada Chaves, Christiana; Beltrán Gómez, Elena; Sayas Lloris, Ma Joséa</p> <p>(A) Hospital Universitario Dr. Peset ; (B) Hospital General Universitari D'elda</p>	<p>Poster 05</p> <p>UN INVITADO INESPERADO: DIAGNÓSTICO CONCOMITANTE DE LINFOMA DE HODGKIN (LH) E HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS (HCL)</p> <p>Sar Fuentes, Paula1; Dorado López, Andrea1; Calviño Suárez, Michael2; Lorenzo Vizcaya, Álvaro1; López González, Lucía1; Luque Romero, Mercedes1; García-Bordallo Collado, Daniel1; Solís Ruiz, Jürgen3; Facal Malvar, Ana3; Seijo Raposo, Jorge4; Lavilla Rubira, Esperanza1.</p> <p>1Servicio De Hematología Y Hemoterapia, Hospital Universitario Lucus Augusti; 2Servicio De Hematología Y Hemoterapia, Complejo Hospitalario Universitario De Santiago De Compostela; 3Servicio De Hematología Y Hemoterapia, Hospital Universitari I Politènic La Fe; 4Servicio Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario Universitario De A Coruña.</p>	<p>Poster 06</p> <p>CITOMETRÍA DE FLUJO EN TUBO ÚNICO DE 12C, COMBINADA CON EL ESTUDIO POR NGS, PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y ESTRATIFICACIÓN DE LA LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA</p> <p>Paula Piñero 2, Marina Morillas 1, Rocío González 2, Vanesa Díaz 1, Elena Marín 1, Javier López 1, Natalia Gutiérrez 1, Eduardo Fernandes 1, Francisco De Paz 1 Luis Hernández 1, Javier Bernabéu 3, Pablo Manresa 4, Francisco López 5, Sara Sánchez 6, Carmen García 1, Fabian Tarín 1.</p> <p>1. Hospital General Universitario Dr. Balmis/ 2. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL)/ 3. Hospital General Universitario de Elda/ 4. Hospital Virgen de los Lirios/ 5. Hospital Vega Baja/ 6. Hospital Marina Baixa.</p>
<p>Poster 07</p> <p>LINFOMA FOLICULAR VARIANTE PREDOMINANTEMENTE DIFUSA, A PROPÓSITO DE UN CASO</p> <p>Patricia Carrascosa Mastell 1; Eva Mas Esteve1; Manuel Fernández-Delgado Momparler2; Víctor Vivo Serrano3; Jose Antonio Hueso García1; Inmaculada Castillo Valero1; Silvia Bernat Pablo1; María Guinot Martínez1.</p> <p>1Servicio de Hematología y Hemoterapia Hospital la Plana; 2Servicio Hematología y Hemoterapia Hospital General Universitario de Castellón; 3Servicio de Anatomía Patológica Hospital la Plana</p>	<p>Poster 08</p> <p>LINFOMAS TESTICULARES PRIMARIOS: REVISIÓN DE 3 CASOS</p> <p>Cortés Ortega OS; Meseguer Martínez E; Ortiz Salvador P; Serrano Pérez S; Tolosa Muñoz A; Tejada Chaves C; Fernández Llavador MJ; Panero Ruiz M; Marco Buades JE; Donato Martín E; Juan Marco ML; Gómez Beltrán E; Ivars Santacreu D; Valero Montoro M; Fernández Zarzoso M; García Feria A; Ribas García MP; Sayas Lloris MJ.</p> <p>Servicio de Hematología, Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia.</p>	<p>Poster 09</p> <p>UTILIDAD DE LA RATIO TRBC1+/TRBC1- PARA LA DETECCIÓN DE CLONALIDAD LINFOIDE T POR CITOMETRÍA DE FLUJO</p> <p>O. Mompel1; L. Pérez-Orero2; C. Játiva1, A. Cámara1; M. Monzón1, R. García Serra1; M. Uribe1; M. Roig1; M. Ibáñez1; MJ. Lis1; C. Amorós1; L. Navarro3; A. Pérez-Ferriols4; F. Hernández1; M. Orero1 ;M. Linares1</p> <p>1. Servicio de Hematología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (CHGUV) 2. Escuela Técnica Superior de Informática, Universidad Politécnica de Valencia (UPV) 3. Servicio de Anatomía Patológica CHGUV. 4. Servicio de Dermatología CHGUV.</p>

<p style="text-align: center;">Poster 10</p> <p>ESTUDIO DE PREDISPOSICIÓN GERMINAL EN UNA SERIE CONSECUTIVA DE PACIENTES EN UN HOSPITAL TERCIARIO DE LA COMUNIDAD VALENCIANA M. Santiago1,3, A. Liquori3, JV. Gil3, G. Avetisyan3, L. Cordon3, B. Martín3, A. Díaz3, C. García3, E. Barragán3,4, I. Luna1, E. Mora1, P. Montesinos1,3, J. de la Rubia1,3, A. Zúñiga2, E. Such1,3, J. Cervera1,2,3 1Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia. 2Unidad de Genética HUyP La Fe, Valencia. 3Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia. 4Unidad de Biología Molecular, HUyP La Fe, Valencia</p>	<p style="text-align: center;">Poster 11</p> <p>IMPACTO DE LA ALORREACTIVIDAD NK EN EL TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS ASOCIADA AL USO DE CICLOFOSFAMIDA POSTRASPLANTE. Mar Luis-Hidalgo1; Dolores Planelles1; José Luis Piñana2; Juan Carbonell3; Paula Amat2; Inés Gómez4; Ma Jesús Pascual- Cascón5; Abelardo Caballero5; Alberto Torío5; Lourdes Vázquez6; Francisco Boix6; Luis Marín6; Antonia Sampol7; Natalia Martínez Pomar7; Carlos Solano2. Centro de trabajo: Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana1; Hospital Clínico Universitario de Valencia2; Instituto de investigación del Hospital Clínico Universitario de Valencia (INCLIVA)3; Hospital Universitario y Politécnico La Fe4; Hospital Regional Universitario de Málaga5; Hospital Clínico Universitario de Salamanca6 y Hospital Universitario Son Espases7.</p>	<p style="text-align: center;">Poster 12</p> <p>COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES EN PACIENTE POSTRASPLANTE ALOGÉNICO: A PROPÓSITO DE UN CASO. Buelvas De la Ossa K; Facal Malvar A; Aparicio Choroa P; Direito de Moris Guerreiro M; Montoro Gómez J; Balaguer Roselló A; Sanz Caballer J; Villalba Montaner M. Unidad de Trasplante de progenitores hematopoyéticos. Servicio de hematología y hemoterapia. Hospital Universitario y Politécnico La Fe.</p>
<p style="text-align: center;">Poster 13</p> <p>INFECCIÓN FÚNGICA EN CAR-T: A PROPÓSITO DE UN CASO Solís Ruiz, Jürgen1; Sar Fuentes, Paula2; Asensi Cantó, Pedro1; Lloret Madrid, Pilar1; Facal Malvar, Ana1; Villalba Montaner, Marta1; Aparicio Chorão, Pedro1; Direito de Moris Guerreiro, Manuel1; Sanz Caballer, Jaime1; Montoro Gómez, Juan1; Balaguer Roselló, Aitana1 1Hospital Universitari i Politécnic La Fe, València; 2Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo</p>	<p style="text-align: center;">Poster 14</p> <p>EVALUACIÓN DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON ACODS DESDE UNA CONSULTA DE ENFERMERÍA A MES DE PRESCRIPCIÓN De Moya Romero, Juan Ramón+*; Morello Gonzalez+, Daniela; Morell Grau+, Julia; Micó Cerdà, Mireia+; Rodríguez Gálvez, Paula+; Martí Amado, Sonia+; Valera Lloris, Raquel*; Martínez Sabater, Antonio*; Ballester Tarin, MaAntonia*; Bueno Marcilla, Ana Belen+; Martí Saez, Edelmira+. +Unidad de Tratamiento Anticoagulante y Hemostasia del Hospital Clínico Universitario de Valencia *Departamento de Enfermería. EU Enfermería y Podología de la UV.. Departamento de Enfermería</p>	<p style="text-align: center;">Poster 15</p> <p>ALLseq: DETECCIÓN DE MUTACIONES PUNTUALES, FUSIONES, VARIACION EN EL NUMERO DE COPIAS Y EXPRESION GENICA EN LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA PEDIATRICA MEDIANTE SECUENCIACION MASIVA DIRIGIDA Jose Vicente Gil, Esperanza Such, Claudia Sargas, Javier Simarro, Alberto Miralles, Gema Pérez, Inmaculada de Juan, Sarai Palanca, Gayane Avetisyan, Alvaro Díaz-González, Marta Santiago, Carolina Fuentes, José María Fernández, Ana Isabel Vicente, Samuel Romero, Eva Barragán, Marta Llop Grupo de Investigación en Hematología, IIS La Fe, València; Servicio de Hematología, Unidad de Biología Molecular, Unidad de Oncohematología Pediátrica del HUP La Fe; CIBERONC CB16/12/0084</p>
<p style="text-align: center;">Poster 16</p> <p>SINDROME HEMOFAGOCITICO Y MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA SECUNDARIA GRAVE (ADAMTS13 <10%) Jorge Mora, Dolores Gómez, María José Cortti, Alejandro Pacios, Verónica Cánovas, Isabel Picón Servicio de Hematología, Hospital de Manises</p>	<p style="text-align: center;">Poster 17</p> <p>ESTUDIO DESCRIPTIVO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSIS PRIMARIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PLANA Mas Esteve, Eva; Carrascosa Mastell, Patricia; Hueso García, José Antonio; Bernat Pablo, Silvia; Castillo Valero, Inmaculada; Guinot Martínez, María. Hospital Universitario La Plana.</p>	<p style="text-align: center;">Poster 18</p> <p>UTILIDAD DEL MAPEO ÓPTICO DEL GENOMA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE Cristian Garcia-Ruiz, Álvaro Díaz-González, Ana Vicente, Gayane Avetisyan,, Juan Eiris, Pablo Granados, David Martínez-Campuzano, Pedro Asensi, Pilar Lloret, Jürgen Solís, Marta Santiago, Samuel Romero, Mario Arnao, Javier de la Rubia y Esperanza Such Grupo de Investigación en Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.</p>
<p style="text-align: center;">Poster 19</p> <p>FRAGILIDAD OSMÓTICA POR CITOMETRÍA DE FLUJO EN EL DIAGNÓSTICO DE ESFEROCITOSIS HEREDITARIA Cristina Játiva1; Leandro Pérez-Orero2; Olga Mompel1; Asunción Cámara1; Margarita Monzón1; María Amparo Ibáñez. 1 Fernando Hernández1; Mónica Roig1; Carmen Amorós1; Sebastián Ortiz1; Rocío García Serra1; Deborah Pérez González1, Ángel Zúñiga3; María Teresa Orero1 ; Mariano Linares1 1. Servicio de Hematología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia 2. Escuela Técnica Superior de Informática, Universidad Politécnica de Valencia 3. Unidad de Genética. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.</p>	<p style="text-align: center;">Poster 20</p> <p>HEMOGLOBINOPATÍA SC: A PROPÓSITO DE UN CASO Espinosa Arnandis, Clara; Mas Esteve, María; Claros Barrachina, Nuria; Buelvas De la Ossa, Katusca; Torres Macías, Lisseth; Freixes Garcia, Alejandro; Ferrer Rodrigo, Anna; Beltrán Archilés, Dolores; Linares Latorre, María Dolores; Cañigral Ortiz, Carolina; Fernández-Delgado Mompalmer, Manuel; García Boyero, R; Trejos Carvajal, Diana M; Clavel Pia, Juana; Gascón Buj, Adriana; Serrano Picazo, Luis; Freiria Alberte, Carmen; Cañigral Ferrando, Guillermo. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario de Castellón</p>	<p style="text-align: center;">Poster 21</p> <p>PROGRAMA DIGITAL ONCOHEMATO-NOOTRIC: PROYECTO DE NUTRICIÓN Y BIENESTAR EN PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO MEDIANTE LA APP NOOTRIC B Sánchez Quiñones, NI Ibarra Vega, I Martorell, C Antón Maldonado, MA Santamaría Ortiz Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Vinalopó de Elche – Nootric SL</p>

<p style="text-align: center;">Poster 22</p> <p>LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA (LMA) EN RECAÍDA INESPERADA: A PROPOSITO DE UN CASO A. Cámara1, I. Pastor1, I. Arroyo1, M.J. Remigia1,3, B. Ferrer1,3, P. Amat1,2,3, M. Tormo1,2,3, C. Solano1,2,3 1Hematology department, Hospital Clínico Universitario de Valencia. 2Department of Medicine, University of Valencia. 3Biomedical research institute, INCLIVA</p>	<p style="text-align: center;">Poster 23</p> <p>EFICACIA DE LOS DISTINTOS MÉTODOS DE INACTIVACIÓN DE PATÓGENOS FRENTE A ARBOVIRUS: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS Ángel Giménez-Richarte1, María Isabel Ortiz de Salazar1, María Paz Giménez-Richarte2, Miriam Collado1, Héctor Sarmiento1, Andrés Fernández1, Carlos Clavijo1, Laura Navarro1, Luís Larrea1, Cristina Arbona1, José Manuel Ramos-Rincón2. 1 Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana, España, 2 Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández de Elche, España.</p>	<p style="text-align: center;">Poster 24</p> <p>PROTOCOLO PATIENT BLOOD MANAGEMENT EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS Ana Abad Gosálbez, Andreea Varzaru, María José Sánchez Sempere, Alfons Serrano Maestro, Ángel Gimenez Richart*, Vicente Balaguer Ruiz*. Servicio de Hematología, **Servicio de Urgencias Hospital de Dénia (Ribera Salud), *Centro de Transfusiones de Alicante</p>
<p style="text-align: center;">Poster 25</p> <p>ESFEROCITOSIS HEREDITARIA: ASOCIACIÓN ENTRE ALTERACIONES MOLECULARES E HISTORIA CLÍNICA Ana María Bataller1*, Soledad Delgado1*, Marina Suárez1*, Bienvenida Argilés2, Leonor Senent1, Marta Santiago1 y Ángel Zúñiga3 1Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia. 2Servicio de Pediatría, HUyP La Fe, Valencia. 3Unidad de Genética HUyP La Fe, Valencia. *Misma contribución</p>	<p style="text-align: center;">Poster 26</p> <p>CARACTERIZACIÓN CITOGÉNICA MEDIANTE MAPEO ÓPTICO DEL GENOMA EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA T: COMPARACIÓN CON LAS TÉCNICAS CONVENCIONALES Álvaro Díaz-González, Gayane Avetisyan, Cristian García-Ruiz, José Vicente Gil, Juan Eiris, Pablo Granados, David Martínez-Campuzano, Pedro Asensi, Pilar Lloret, Jürgen Solís, Marta Santiago, Marta Llop, Javier de la Rubia y Esperanza Such. Grupo de Investigación de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.</p>	<p style="text-align: center;">Poster 27</p> <p>APLICACIÓN DEL MAPEO ÓPTICO DEL GENOMA EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA Álvaro Díaz-González, Gayane Avetisyan, Cristian García-Ruiz, Marta Santiago, José Vicente Gil, Juan Eiris, Pablo Granados, David Martínez-Campuzano, Pedro Asensi, Pilar Lloret, Jürgen Solís, Eva Barragán, Javier de la Rubia, Esperanza Such. Grupo de Investigación de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.</p>
<p style="text-align: center;">Poster 28</p> <p>FRACASO RENAL E HIPERCALCEMIA GRAVE Ferreira García, A.; Linares Latorre, MD.; Cañigral Ortiz, C.; Fernández-Delgado Momparler, M.; Serrano Picazo, L.; Clavel Pía, J.; Freiria Alberte, C.; García Boyero, R.; Mas Esteve, M.; Claros Barrachina, N.; Trejos Carvajal, DM.; Carrascosa Mastell, P.; Gascón Buj, A.; Torres Macías, ML.; Buelvas de la Ossa, KM.; Espinosa Armandis, C.; Ferrer Rodrigo, A.; Beltrán Archilés, D.; Cañigral Ferrando, G. Hospital General Universitario de Castellón</p>	<p style="text-align: center;">Poster 29</p> <p>ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS PACIENTES CON HIPERFERRITINEMIA EN EL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓN DURANTE 1 AÑO Autores: Beltrán Archilés, Dolores; Mas Esteve, María; Claros Barrachina, Núria; Ferrer Rodrigo, Anna; Espinosa Armandis, Clara; Torres Macías, Monica Lisseth; Freixes García, Alejandro; Buelvas De la Ossa, Katusca; Linares Latorre, María Dolores; Cañigral Ortiz, Carolina; Fernández-Delgado Momparler, Manuel; García Boyero, Raimundo; Trejos Carvajal, Diana M; Freiria Alberte, Carmen; Clavel Pía, Juana; Gascón Buj, Adriana; Serrano Picazo, Luis; Cañigral Ferrando, Guillermo. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario de Castellón</p>	<p style="text-align: center;">Poster 30</p> <p>LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FACTORES PRONÓSTICOS DE LOS PACIENTES QUE REQUIEREN TRATAMIENTO. EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL GENERAL DE CASTELLÓN Torres Macías L; Freiria Alberte C; Serrano Picazo L; Clavel Pía J; Trejos Carvajal M; Linares Latorre D; Cañigral Ortiz C; Mas Esteve M; Claros Barrachina N; García Boyero R; Fernández-Delgado Momparler M; Gascón Buj A; Carrascosa Mastell P; Cañigral Ferrando G; Buelvas de la Ossa K; Freixes García A; Espinosa Armandis C; Ferrer Rodrigo A; Beltrán Archilés D Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario de Castellón.</p>
<p style="text-align: center;">Poster 31</p> <p>VALOR PRONÓSTICO DE LAS ALTERACIONES GENÉTICAS Y DE IMAGEN CON PET/TC EN EL LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B Ignacio Arroyo1, Blanca Ferrer-Lores1, Angela Cámara1, Jose Lozano2, Almudena Fuster-Matanzo2, Irene Mayorga-Ruiz2, Paula Moreno-Ruiz2, Fuensanta Bellvís2, Ana B Tuero5, Ana Saus1, Alfonso Ortiz1, Sonia Martí1, Cristina Soler1, Marcos Rivada1, Eva Villamón-Ribate1, Alicia Serrano-Alcalá1, José L Piñana1, Pablo Sopena3, Rosa Dosdá4, Carlos Solano5, Ángel Alberich-Bayarri2, María José Terol1,5 1Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario-INCLIVA, Valencia; 2Quantitative Imaging Biomarkers in Medicine, Quibim, Valencia; 3Servicio de Medicina Nuclear, Área Clínica de Imagen Médica, Hospital Universitari i Politécnic La Fe, Valencia; 4Servicio de Radiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia; 5Universidad de Valencia, Valencia</p>	<p style="text-align: center;">Poster 32</p> <p>CHR COMO PARÁMETRO PARA DISCERNIR ENTRE ANEMIA FERROPÉNICA Y β-TALASEMIA MINOR Albeza Miralles, Gema ; Ruiz Simón, Silvia; Gomez Martinez, Maria Elvira; Cabaleiro Otero, Cristina; Lopez Ramal, Andres; Lopez Perez, Eugenia; Molina Guillamon, Jose Antonio; Lopez Abadia, Emma; Marin Jimenez, Francisca; Mompel Sanjuan, Angela; Romero Casanova, Alberto; Conesa Garcia, Venancio Centros de trabajo: Hematología y hemoterapia. Hospital General Universitario de Elche</p>	<p style="text-align: center;">Poster 33</p> <p>COMPONENTE MEDIO PLAQUETARIO EN LA FASE AGUDA DEL ICTUS ISQUÉMICO Ruiz Simón, Silvia; Ulici, Anca; Albeza Miralles, Gema ; Eugenia; Molina Guillamon, Jose Antonio; Lopez Abadia, Emma; Marin Jimenez, Francisca; Mompel Sanjuan, Angela; Romero Casanova, Alberto; Conesa Garcia, Venancio Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario de Elche</p>

<p style="text-align: center;">Poster 34</p> <p>MUTACIONES DEL GEN NFE2 EN PACIENTES CON NEOPLASIAS MIELOIDES</p> <p>Iván Martín1, Marisa Calabuig1, Irene Pastor1, Tomás Sáez2, Eva Mas3, Eva Villamón1, Blanca Ferrer1, Ma José Remigia1, Paula Amat1, Sara Blanco2, Ma Angeles Ruiz2, Juan Carlos Hernández-Boluda1, Carlos Solano1, Mar Tormo1.</p> <p>1 Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Valencia (HCUV). Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA. 2 Servicio de Hematología. Hospital Comarcal Francisc De Borja de Gandía. 3 Servicio de Hematología. Hospital Universitario de La Plana de Vila-Real.</p>	<p style="text-align: center;">Poster 35</p> <p>ANÁLISIS DEL USO DE VENETOCLAX-AZACITIDINA EN COMBINACIÓN PARA LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: EXPERIENCIA EN VIDA REAL</p> <p>Garcés Piquer Sonia; Pérez Bravo Marina; Pi Ruano Sonia; Ruiz Lopez Arantxa; Valero Núñez Marta; Lancharro Anchel Aima; Lorente Alegre Pablo; Alonso Prieto Carmen; Benet Campos Carmen; Cáceres Sansaloni Amparo; De la Puerta Paula Rosalia; García Navarro Inmaculada; López Martínez Aurelio; Mas Ochoa Carmen; García Ballesteros Carlos; Villegas Daros Carolina; López Chuliá Francisca.</p> <p>Servicio de Hematología y Hemoterapia. Departamento de Salud Arnau de Vilanova Llíria. Valencia</p>	<p style="text-align: center;">Poster 36</p> <p>PAPEL DE LA CITOMETRÍA DE FLUJO EN LA DETECCIÓN DE LA INFILTRACIÓN MEDULAR EN EL ESTUDIO DE EXTENSIÓN DEL LINFOMA FOLICULAR</p> <p>Pérez Bravo M1; Alonso Prieto C1; Benet Campos C1; Garcés Piquer S1; Pi Ruano S1; Ruiz López A1; Puglia Santos V2 ; López Martínez A1; Lorente Alegre P1; Más Ochoa C1; Valero Núñez M1; De la Puerta Paula R1; Hueso Zarandíeta A1, González Lillo L1; Cáceres Sansaloni A1; García Navarro I1; Lancharro Anchel A1; García Ballesteros Carlos1, Villega Da Ros C1; López Chuliá F1.</p> <p>1. Servicio de Hematología y Hemoterapia. 2. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Arnau de Vilanova de Valencia</p>
<p style="text-align: center;">Poster 37</p> <p>NEOPLASIAS MIELOIDE/LINFOIDE CON EOSINOFILIA Y GENES DE FUSIÓN TIROSIN KINASA: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO</p> <p>Martínez-Campuzano, David1; Granados Serrano, Pablo1; Eirís del Río, Juan1; Asensi Cantó, Pedro1; Díaz González, Álvaro1; Such Taboada, Esperanza1; Barragán González, Eva1; Mora Casterá, Elvira1; Furió Rodríguez, Santiago1; Vicente Sánchez, Ana Isabel1; Luna del Valle, Irene1; Senent Peris, Leonor1.</p> <p>1Hospital Universitari i Politècnic La Fe.</p>	<p style="text-align: center;">Poster 38</p> <p>UNA DÉCADA DE FOTOAFÉRESIS EXTRACORPÓREA EN ADULTOS CON ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA RECEPTOR</p> <p>Asensi Cantó P., Lloret Madrid P., Solís Ruiz J., Martínez Campuzano D., Granados Serrano P., Eirís del Río J., Delgado Palacios S., Suárez Terrón M., Bataller Alfonso A., Lamas Rodríguez B., Gálvez Ruiz A.B., Sopena Pell-Ilderton C., Ortí Verdet M.C., Díaz González A., Villalba Montaner M., Choroa P., Facal Malvar A., Guerreiro M., Balaguer Roselló A., Montoro Gómez J., Sanz Caballer J., Solves Alcaína P., De la Rubia Comos J. y Gómez Seguí I.</p> <p>Hospital Universitari i Politècnic La Fe.</p>	<p style="text-align: center;">Poster 39</p> <p>ALTERACIONES INMUNOFENOTÍPICAS DE LA LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA NPM1</p> <p>Beatriz Martín1, Lourdes Cordón1,2, Samuel Romero1,3, Irene Luna1,3, Gaya Avetisyan1, Claudia Sargas1,4, Eva Barragán1,2,4, Rafael Andreu1,3, Pau Montesinos1,2,3, Amparo Sempere1,2,3.</p> <p>1. Grupo de Investigación en Hematología, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia; 2. Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC), Instituto Carlos III, Madrid; 3. Servicio de Hematología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia 4. Unidad de Biología Molecular, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España</p>
<p style="text-align: center;">Poster 40</p> <p>PACIENTES HEMATOLÓGICOS CON SÍNDROME DE LISIS TUMORAL ESTABLECIDO. REVISIÓN DE 5 AÑOS</p> <p>Ferrer Rodrigo, A; García Boyero, R; Mas Esteve, M; Freiría Alberte, C; Gascón Buj, A ;Serrano Picazo, L ; Clavel Pia, J; Beltrán Archilés, L; Claros Barrachina, N; Fernández- Delgado Momparler, M ; M Espinosa Arandis C; Freixes García A; Torres Macías L; Buelvas De la ossa, K; Trejos Carvajal, DM; Linares Latorre, MD; Cañigral Ortiz, C; Cañigral Ferrando , G.</p> <p>Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario de Castellón.</p>		

Pósteres

Conclusiones

Póster 1 | A PROPÓSITO DE UN CASO: PSEUDOTUMOR HEMOFÍLICO

El pseudotumor hemofílico se trata de una complicación de la hemofilia muy poco frecuente, pero muy grave que conlleva una gran afectación. Es necesaria una buena profilaxis y tratamiento de los hemartros en este tipo de paciente para evitar estas complicaciones más graves. Existen varias opciones de tratamiento pero la más resolutoria en la actualidad es la intervención quirúrgica. El avance en la profilaxis y tratamiento de las complicaciones nos ha llevado a mejorar tanto la esperanza como la calidad de vida de los pacientes, y esto nos permite observar la evolución natural de la enfermedad.

Póster 2 | IMPACTO DE IGV3-21 EN EL CURSO CLÍNICO DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

2º premio a la mejor comunicación

El reordenamiento IGVH3-21 se coexpresa mayoritariamente con IGV3-21, pero la expresión de esta última puede darse también en presencia de otros reordenamientos de IGVH y de forma independiente a su estado mutacional. En la cohorte a estudio, no se ha encontrado la mutación Arg110 en la secuencia CDR3 en ninguno de los sujetos que presentaban IGV3-21, sin embargo, se ha observado la asociación de esta cadena ligera con el subset LLC#2 de mal pronóstico. Se observaron anomalías citogenéticas y mutaciones en los principales genes vinculados con un pronóstico desfavorable en la LLC, destacando las alteraciones en TP53 y SF3B1. El reordenamiento IGV3-21 se asocia con un menor tiempo hasta el primer tratamiento, con un perfil similar al de los pacientes U-LLC (IGVH no mutado), por lo que su determinación permite identificar a aquellos individuos con una enfermedad más agresiva y una rápida necesidad de tratamiento. Por esta razón, resultaría recomendable determinar el estado mutacional de IGV3-21 en estudios prospectivos.

Póster 3 | TROMBOSIS RECURRENTE SECUNDARIA A SÍNDROME DE MAY-THURNER

La anamnesis y exploración física aportan datos de gran ayuda para el diagnóstico de variantes y malformaciones anatómicas predisponentes a la trombosis, como el síndrome de May-Thurner. Este síndrome supone una condición infrecuente, no obstante a día de hoy se considera una condición infradiagnosticada, por lo que se enfatiza en la relevancia de la anamnesis y exploración que pueden hacerla sospechar ante hallazgos como edema y asimetría entre ambos miembros inferiores o claudicación venosa en pacientes jóvenes. En el caso que presentamos se produjo un retraso en el diagnóstico de más de 10 años. A día de hoy es un caso de manejo complejo que requiere valoración multidisciplinar, siendo difícil la decisión de anticoagulación indefinida. Si bien es cierto que por un lado el hallazgo de tromboembolismo pulmonar crónico que condiciona hipertensión pulmonar apoya la anticoagulación indefinida; por otro lado la paciente presentaba una causa clara de trombosis que ha sido tratada.

Póster 4 | TRATAMIENTO CON NIRMATRELVIR-RITONAVIR EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS CON INFECCIÓN COVID-19: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

En nuestra serie de casos se ratifica una ausencia de respuesta serológica a la vacunación COVID en los pacientes hematológicos, especialmente los tratados con terapias anti-CD20, con BAU<260/ml siguiendo lo descrito en la bibliografía. Respecto a la seguridad y efectividad del fármaco, en nuestra serie se ha mostrado seguro, apareciendo en nuestra serie un único caso de reacciones adversas que fue leve en forma de diarrea y molestias gastrointestinales. Ningún paciente tuvo que interrumpir el tratamiento por efectos adversos. La efectividad se muestra similar a la obtenida en los estudios de aprobación, habiendo presentado todos los pacientes de nuestra muestra resolución de la sintomatología en menos de 7 días tras iniciar el tratamiento. En nuestra muestra la hospitalización por COVID fue del 0%. Por tanto, en nuestra experiencia la combinación Nirmatrelvir-Ritonavir puede ser una opción terapéutica válida en los pacientes hematológicos con riesgo de progresión a enfermedad covid grave.

Póster 5 | UN INVITADO INESPERADO: DIAGNÓSTICO CONCOMITANTE DE LINFOMA DE HODGKIN (LH) E HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS (HCL)

El diagnóstico concomitante de LH y HCL es infrecuente. El conocimiento de esta entidad es limitado y viene dado por la descripción de casos. Su significado continúa siendo desconocido, no se ha demostrado que la asociación confiera un peor pronóstico. No existe un protocolo terapéutico específico ni índices pronósticos estandarizados, la mayoría de casos se tratan siguiendo protocolos de LH. En los casos publicados parece existir cierta tendencia a recaída con necesidad de líneas adicionales de quimioterapia e incluso consolidación posterior con trasplante. Son necesarios estudios adicionales que nos ayuden a dilucidar sus implicaciones en el manejo y pronóstico.

Póster 6 | CITOMETRÍA DE FLUJO EN TUBO ÚNICO DE 12C, COMBINADA CON EL ESTUDIO POR NGS, PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y ESTRATIFICACIÓN DE LA LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA

La LMMC presenta un inmunofenotipo reconocible y un paisaje mutacional característico, ambos de gran utilidad para su diagnóstico y estratificación. Un porcentaje significativo de las mutaciones de significado incierto aparecieron de forma recurrente, sugiriendo su potencial implicación en la enfermedad así como su utilidad en la práctica clínica. La metodología utilizada ha permitido validar una estrategia de diagnóstico integrado, optimizando al máximo el potencial de las técnicas empleadas.

Póster 7 | LINFOMA FOLICULAR VARIANTE PREDOMINANTEMENTE DIFUSA, A PROPÓSITO DE UN CASO

El LF es el segundo linfoma no Hodgkin más frecuente y se caracteriza por el reordenamiento Bcl2/IgH. Existen, además, subtipos de LF, unos más agresivos como el LF testicular y el LF *pediatric-type*; y otros más indolentes como el LF in situ, el LF *duodenal-type* y el difuso (dLF). Como se describe en la bibliografía, nuestro caso de dLF se caracteriza por la presentación *bulky* localizada en región

iliaca/inguinal, el patrón de crecimiento difuso (sin organizarse en folículos) y no tener Bcl2 reordenado. Siguiendo las recomendaciones de las guías actuales, se ha iniciado tratamiento habitual de LF y actualmente se ha objetivado quimiosensibilidad tras tres ciclos de tratamiento.

Póster 8 | LINFOMAS TESTICULARES PRIMARIOS: REVISIÓN DE 3 CASOS

El LTP-LDCGB es el tipo más frecuente de linfoma testicular y presenta particularidades biológicas como baja incidencia, alta agresividad y amplio abordaje terapéutico. La terapia multimodal (cirugía, quimioterapia con R-CHOP o con régimen similar a CHOP, profilaxis de sistema nervioso central y radioterapia adyuvante) ha permitido aumentar la tasa de supervivencia en pacientes con LTP en estadio limitado.

Póster 9 | UTILIDAD DE LA RATIO TRBC1+/TRBC1- PARA LA DETECCIÓN DE CLONALIDAD LINFOIDE T POR CITOMETRÍA DE FLUJO

La combinación del Ac anti-TRBC1 a los tubos de LST y de caracterización fenotípica de las células de Sézary (tubo 1 del panel de SLPC-T) es una técnica útil, rápida, sensible y específica para la detección de clonalidad T por CMF.

Póster 10 | ESTUDIO DE PREDISPOSICIÓN GERMINAL EN UNA SERIE CONSECUTIVA DE PACIENTES EN UN HOSPITAL TERCIARIO DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

1º premio a la mejor comunicación

El 11% de los pacientes de esta serie consecutiva y no seleccionada presentaron una NMH, siendo la incidencia más alta en los que tenían un SMD/LMA-t (26%). El 9% de los pacientes de la serie precisaron algún cpo de estrategia clínica para su propio manejo o el de sus familiares. La presencia de AF hematológicos de primer grado y/o AP onco-hematológicos se asociaron a las NMHs de forma significativa; por lo que estos criterios deberían considerarse de mayor riesgo que otros descritos en diferentes guías clínicas. No obstante, es necesario expandir esta serie con el objetivo de consolidar criterios de sospecha y detectar biomarcadores de progresión en estos pacientes. Todo ello conduce a la necesidad de generar un flujo de trabajo en nuestra Comunidad que permita un diagnóstico, manejo y seguimiento correcto de estos pacientes y sus familiares.

Póster 11 | IMPACTO DE LA ALORREACTIVIDAD NK EN EL TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS ASOCIADA AL USO DE CICLOFOSFAMIDA POSTRASPLANTE

Para escoger al mejor donante haploidéntico, tras descartar ADE, entre los criterios clínicos debe ser priorizado el donante joven (menor de 40 años) y CMV seropositivo. Además, la compatibilidad HLA en dirección GvH $\geq 6/10$ protege frente a la recaída. Respecto a la alorreactividad NK, el modelo del haplotipo KIR junto con B-content score (tanto del donante como del receptor), y la información contenida en ellos, son los que han presentado relevancia clínica en esta cohorte de pacientes. Por el contrario, los modelos: ligando- ligando; receptor-ligando; KIR-KIR y ausencia de ligando KIR en receptor no han mostrado, en esta investigación, tener efecto sobre: EICRa grado I-IV, II-IV, III-IV; EICRc; recaída; MNRR; SLE ni SG. Tampoco ha tenido impacto, en estos eventos, el sexo del donante o del receptor, la compatibilidad ABO, ni la relación de parentesco.

Póster 12 | COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES EN PACIENTE POSTRASPLANTE ALOGÉNICO: A PROPÓSITO DE UN CASO.

El alo-TPH tiene el potencial de curar trastornos malignos en hematología, pero está asociado a una serie de complicaciones graves, como la toxicidad del TGI. La morbi-mortalidad esta asociada a el régimen de acondicionamiento, el estado de la enfermedad subyacente y del desarrollo de EICH. Las CGI son una complicación común y la confirmación del diagnóstico a menudo requiere una evaluación del tejido obtenido mediante biopsias endoscópicas, además las infecciones oportunistas del TGI, principalmente las debidas a CMV, pueden simular una EICH aguda o pueden superponerse y generar un diagnóstico complejo, de ahí la importancia de un diagnóstico diferencial y de un manejo multidisciplinar que incluya una evaluación clínica, endoscópica e histológica para así obtener un diagnóstico definitivo y ofrecer un tratamiento oportuno a los pacientes.

Póster 13 | INFECCIÓN FÚNGICA EN CAR-T: A PROPÓSITO DE UN CASO

Las complicaciones infecciosas en pacientes tratados con CAR-T suponen una complicación frecuente, principalmente las bacterianas y víricas. De acuerdo a la literatura, las infecciones fúngicas posCAR-T no son tan frecuentes, con una incidencia variable de hasta el 10%. Este caso demuestra la importancia de tenerlas presente en pacientes receptores de CAR-T, sobre todo cuando presenten factores de inmunodepresión adicionales. De forma más específica, y acorde a la literatura, se han descrito algunos factores que incrementan el riesgo de infecciones fúngicas por hongos filamentosos. En concreto, nuestro paciente presentaba algunos de ellos: neutropenia, una celularidad del producto infundido $>2 \times 10^7/\text{kg}$, el uso de tocilizumab y el tratamiento con corticosteroides. La escasa casuística publicada hasta la fecha de infecciones fúngicas posCAR-T hace que todavía no esté bien establecida la profilaxis antifúngica a utilizar en estos pacientes. Probablemente, se deberán factores como los descritos para decidir si un paciente debe ser candidato o no a profilaxis que contemplen los hongos filamentosos. Confiamos que así se pueda establecer el valor y el riesgo-beneficio de la profilaxis actual y se definan perfiles de riesgo más sólidos.

Póster 14 | EVALUACIÓN DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON ACODS DESDE UNA CONSULTA DE ENFERMERÍA A MES DE PRESCRIPCIÓN

El sangrado asociado al uso de ACODS se establece como factor que disminuye la adherencia farmacológica. Al mes de tratamiento la tasa de No Adherencia es de un 6.6%. Un 4.3% de nuestros usuarios requirieron ajuste posológico. El motivo principal de No Adherencia fue el sangrado, estableciéndose una tasa del 3.9% al mes de prescripción del ACOD.

Póster 15 | ALLseq: DETECCIÓN DE MUTACIONES PUNTUALES, FUSIONES, VARIACION EN EL NUMERO DE COPIAS Y EXPRESION GENICA EN LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA PEDIATRICA MEDIANTE SECUENCIACION MASIVA DIRIGIDA

ALLSeq permite identificar, además de SNVs y fusiones, las VNC y cambios en la expresión génica, más frecuentes en la LLA en un único ensayo. ALLSeq, junto con las técnicas citogenéticas convencionales, permite identificar alteraciones clínicamente relevantes hasta en un 93% de los pacientes.

Póster 16 | SINDROME HEMOFAGOCITICO Y MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA SECUNDARIA GRAVE (ADAMTS13 <10%)

Ante casos de síndrome hemofagocítico con parámetros de hemólisis que no mejoran, o empeoran a pesar de iniciar el tratamiento, conocer ADAMTS10 e inhibidor puede ser de utilidad para completar el diagnóstico y realizar una terapia más agresiva con plasmaféresis y/o tratamientos dirigidos. El diagnóstico de PTT en estos casos es discutible al haber causa secundaria y presentación atípica.

Póster 17 | ESTUDIO DESCRIPTIVO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSIS PRIMARIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PLANA

Nuestra incidencia menor puede ser debida a un infradiagnóstico al tratarse de una patología poco frecuente, por lo que hay que incidir en el conocimiento por parte de las especialidades directamente relacionadas. Debido a la naturaleza progresiva de la enfermedad, el diagnóstico precoz es vital para prevenir el daño orgánico que aparece en las fases avanzadas. En nuestra experiencia una vez establecido el daño orgánico no se objetiva tras el tratamiento mejoría clínica, sobre todo, en estadios avanzados. La utilización de tratamientos dirigidos contra el clon productor de las cadenas ligeras patológicas, como bortezomib y en los últimos años daratumumab, ha dado lugar a remisiones hematológicas completas y más duraderas..

Póster 18 | UTILIDAD DEL MAPEO ÓPTICO DEL GENOMA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE

La implementación del OGM en pacientes con MM ha permitido identificar alteraciones cromosómicas que eran crípticas para las técnicas convencionales. Las alteraciones observadas por OGM fueron validadas por FISH, confirmando así su potencial en la rutina diagnóstica. La inclusión de más pacientes permitirá confirmar los resultados obtenidos y detectar nuevas alteraciones crípticas para el FISH.

Póster 19 | FRAGILIDAD OSMÓTICA POR CITOMETRÍA DE FLUJO EN EL DIAGNÓSTICO DE ESFEROCITOSIS HEREDITARIA

En el test de fragilidad osmótica por citometría de flujo, la dilución de PBS al 50% con un ratio de corte de 1.2 es la más útil para establecer el diagnóstico de esferocitosis hereditaria. Se necesitan más pacientes así como más estudios comparativos para poder validar y estandarizar un punto de corte con una mayor capacidad discriminativa, precisión y sensibilidad.

Póster 20 | HEMOGLOBINOPATÍA SC: A PROPÓSITO DE UN CASO

Destacar la importancia de un correcto diagnóstico y manejo de la hemoglobinopatía SC, puesto que presenta comorbilidades graves y específicas, que difieren de la hemoglobinopatía SS. Acorde con la bibliografía existente, la presencia de una anemia leve no se correlaciona con la gravedad de las posibles complicaciones por lo que es recomendable una búsqueda intencionada de las mismas. Un tratamiento precoz puede mejorar la calidad de vida. Resaltar la necesidad de un equipo multidisciplinar con una buena comunicación entre especialistas para la detección precoz de las comorbilidades.

Póster 21 | PROGRAMA DIGITAL ONCOHEMATO-NOOTRIC: PROYECTO DE NUTRICIÓN Y BIENESTAR EN PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO MEDIANTE LA APP NOOTRIC

La utilidad de programas e-salud específicos de nutrición y bienestar del paciente oncohematológico durante el tratamiento activo aportan valor en el manejo de estas patologías, proporcionando mejoría sobre sus conocimientos alimentarios y en actividad física. Además la humanización de las nuevas tecnologías mediante el abordaje multidisciplinar, la interrelación entre equipo médico y nutricionistas y el paciente a través de la app Nootric permitió detectar problemas sanitarios precozmente y anticiparse a una complicación mayor y a un riesgo potencialmente evitable con disminución de visitas no programadas e ingresos relacionados con toxicidad gastrointestinal. Por ello, su puesta en marcha en la gestión de pacientes oncohematológicos en la práctica clínica habitual podría ser coste-efectiva tanto a corto como a largo plazo.

Póster 22 | LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA (LMA) EN RECAÍDA INESPERADA: A PROPÓSITO DE UN CASO

Nuestro paciente, al diagnóstico presentaba dos mutaciones (NPM1 e IDH 2), persistiendo únicamente en la "recaída" la mutación IDH2 que, con la teoría propuesta con este artículo, sería la mutación que acaba produciendo una segunda leucemia por selección clonal tras el tratamiento.

Póster 23 | EFICACIA DE LOS DISTINTOS MÉTODOS DE INACTIVACIÓN DE PATÓGENOS FRENTE A ARBOVIRUS: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS

Ni todas las técnicas de inactivación de patógenos alcanzan la misma eficacia, ni el mean FR log es equivalente frente a los distintos arbovirus, ni entre los distintos tipos de componentes sanguíneos. De forma global, podemos afirmar que el método que utiliza riboflavin + luz UV es inferior al resto de técnicas de inactivación. El mean FR log varía según el tipo de arbovirus y según el tipo de componente sanguíneo. La amenaza de los arbovirus es un problema urgente y real para nuestros centros de transfusión y procesamiento. Ante la irrupción de casos autóctonos de arbovirus debemos disponer en nuestros centros de técnicas de inactivación de patógenos ya validadas y estar preparados logísticamente para ponerlas en marcha rápidamente.

Póster 24 | PROTOCOLO PATIENT BLOOD MANAGEMENT EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS

Presentamos un protocolo de prácticas PBM elaborado por el CHT del Hospital de Dénia con la finalidad de contener la transfusión en el SU que constituye 1/3 de la transfusión hospitalaria. Creemos que este protocolo puede ser útil para su aplicación en otros hospitales como partida del uso de prácticas PBM. Su introducción reciente no nos permite evaluar todavía los resultados

Póster 25 | ESFEROCITOSIS HEREDITARIA: ASOCIACIÓN ENTRE ALTERACIONES MOLECULARES E HISTORIA CLÍNICA

La EH tipo 1 fue el fenotipo más frecuente en nuestra serie. Se observó heterogeneidad clínica entre individuos con el mismo tipo de EH, lo que podría sugerir la existencia de otros mecanismos subyacentes que confirieran mayor o menor gravedad a la enfermedad. No obstante y de acuerdo con la literatura en la EH tipo 1, 2 y 4, el fenotipo clínico de los pacientes de nuestra serie fue leve-moderado. El estudio genético es esencial en pacientes con resultados dudosos en los tests tradicionales.

P óster 26 | CARACTERIZACIÓN CITOGENÉTICA MEDIANTE MAPEO ÓPTICO DEL GENOMA EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA T: COMPARACIÓN CON LAS TÉCNICAS CONVENCIONALES

Las técnicas convencionales ofrecen una resolución limitada en los pacientes con LLA-T. El OGM permite superar las limitaciones de las técnicas actuales y descifrar el trasfondo citogenético de estos pacientes. La caracterización precisa así como la detección de nuevos reordenamientos en series mayores podrá definir nuevos algoritmos diagnósticos y pronósticos con impacto en el manejo del paciente.

P óster 27 | APLICACIÓN DEL MAPEO ÓPTICO DEL GENOMA EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA

La aplicación del OGM en esta serie preliminar de pacientes ha demostrado una alta concordancia con las técnicas estándar. Además, ha permitido resolver un cariotipo no valorable e identificar 3 traslocaciones crípticas t(5;11) no detectadas por el cariotipo. La extensión del OGM a una serie mayor de pacientes permitirá profundizar en el estudio citogenético y detectar nuevos reordenamientos que pueden tener implicación pronóstica.

P óster 28 | FRACASO RENAL E HIPERCALCEMIA GRAVE

La Leucemia/linfoma T del adulto es una entidad muy infrecuente en nuestro medio, considerada endémica en otras zonas como Japón, el Caribe, zona intertropical de África, Oriente Medio y América del Sur. La positividad para el virus HTLV-I resulta confirmatoria para el diagnóstico junto con la histología compatible. La observación en SP de células de mediano-gran tamaño, pleomorfismo nuclear, con circunvoluciones y lobulaciones prominentes puede orientar el diagnóstico. La CMF muestra en la mayoría de los casos una expansión clonal de linfocitos T CD4+ con pérdida de expresión de CD7 y CD26, que es típica de esta enfermedad, pero no exclusiva. La variante aguda presenta el pronóstico más desfavorable dentro de los cuatro subtipos, con supervivencia media de 8 meses e hipercalcemia grave.

P óster 29 | ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS PACIENTES CON HIPERFERRITINEMIA EN EL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓN (HGUCS) DURANTE 1 AÑO

En pacientes con hiperferritinemia secundaria la sobrecarga férrica hepática es anecdótica. Es importante en los pacientes con genética positiva realizar un seguimiento estrecho de la sobrecarga férrica puesto que las complicaciones son irreversibles.

P óster 30 | LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FACTORES PRONÓSTICOS DE LOS PACIENTES QUE REQUIEREN TRATAMIENTO. EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL GENERAL DE CASTELLÓN

Los resultados obtenidos en nuestra serie muestran heterogeneidad clínica en los pacientes diagnosticados de LLC, tal como se describe en la literatura. Aproximadamente un tercio de nuestros pacientes precisaron tratamiento durante su evolución, presentando la mayoría de ellos factores de mal pronóstico tanto citogenéticos como moleculares. La elección del tratamiento de primera línea depende de factores biológicos, estado basal y comorbilidades del paciente, optando en la mayoría de los casos por terapias dirigidas en lugar de esquemas de inmunoterapia clásicos. Los avances en el conocimiento de la LLC, y la incorporación de nuevas técnicas como la NGS, podrían ayudarnos a estratificar mejor el pronóstico y elegir el tratamiento óptimo para nuestros pacientes.

P óster 31 | VALOR PRONÓSTICO DE LAS ALTERACIONES GENÉTICAS Y DE IMAGEN CON PET/TC EN EL LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B

El estudio demuestra que una combinación de características clínicas, de imagen y genómicas permite predecir con éxito la respuesta a la terapia de primera línea en pacientes con LBDCG, con la amplificación de BCL6 como marcador genético con el valor predictivo más alto. Además, un panel de características de imagen, y en particular de datos radiómicos, extraídos de una exploración rutinaria de PET/TC al inicio del estudio, puede proporcionar información importante para predecir la respuesta al tratamiento, con especial interés en las características radiómicas de diseminación de la lesión. Como próximos pasos en esta línea de trabajo se ampliará la n del estudio así como otros timepoints de evaluación por imagen como evaluación intermedia y fin de tratamiento.

P óster 32 | CHr COMO PARÁMETRO PARA DISCERNIR ENTRE ANEMIA FERROPÉNICA Y β -TALASEMIA MINOR

Los pacientes con β -talasemia minor tenían valores medios de CHr más bajos que aquellos con anemia ferropénica. Usando como punto de corte CHr de 23, se puede diferenciar pacientes con anemia ferropénica vs pacientes con β -talasemia minor, con mayor sensibilidad y especificidad en aquellos con valores de ISAT <10.

P óster 33 | COMPONENTE MEDIO PLAQUETARIO EN LA FASE AGUDA DEL ICTUS ISQUÉMICO

CMP se encuentra disminuido en la fase aguda del ictus isquémico, reflejando un estado de activación plaquetaria. Esto sugiere que el CMP puede ser un índice valorable en el estudio de procesos trombóticos. El punto de corte con mayor rentabilidad diagnóstica para el CMP en la cohorte estudiada es de 22,8 g/dl. Se necesitan estudios adicionales para establecer los intervalos de referencia biológicos y los valores de decisión clínica. En cuanto al recuento plaquetario, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los casos y los controles.

P óster 34 | MUTACIONES DEL GEN NFE2 EN PACIENTES CON NEOPLASIAS MIELOIDES

Se encontraron mutaciones del gen *NFE2* en el 6,5% de las neoplasias mieloides analizadas. Las mutaciones en el dominio bZIP fueron las más frecuentes en NMP, mientras que en SMD predominó la mutación truncante Y65* asociándose a dependencia transfusional y progresión leucémica.

P óster 35 | ANÁLISIS DEL USO DE VENETOCLAX-AZACITIDINA EN COMBINACIÓN PARA LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: EXPERIENCIA EN VIDA REAL.

Nuestro estudio en vida real confirma que el esquema Azacitidina-Venetoclax es una alternativa eficaz con alta tasa de remisiones completas y tempranas. Las toxicidades han sido manejables, sin acontecimientos adversos no esperados. Demuestra ser un tratamiento seguro en este subgrupo de pacientes no candidatos a terapias más intensivas.

Póster 36 | PAPEL DE LA CITOMETRÍA DE FLUJO EN LA DETECCIÓN DE LA INFILTRACIÓN MEDULAR EN EL ESTUDIO DE EXTENSIÓN DEL LINFOMA FOLICULAR

El empleo de técnicas de CMF con 10 colores permite identificar pequeñas clonas linfoides compatibles con infiltración por LF no detectables en el estudio anatomopatológico. La presencia de estas clonas puede modificar el estadio y el grupo de riesgo al diagnóstico, lo que podría conllevar implicaciones clínicas, pronósticas y terapéuticas. Los pacientes con infiltración, identificada únicamente por CMF, presentan menor carga tumoral medular respecto a los pacientes con infiltración detectable por ambas técnicas (CMF/BMO). En nuestro estudio, aunque a mayor carga tumoral medular el porcentaje de pacientes con necesidad de tratamiento al diagnóstico es mayor y la tasa de RC tras la inducción es inferior, no se observan diferencias significativas, lo que podría estar en relación con un insuficiente tamaño muestral, por lo que se requieren estudios adicionales para la esclarecer el impacto pronóstico de la infiltración medular cuando únicamente es detectada por CMF.

Póster 37 | NEOPLASIAS MIELOIDE/LINFOIDE CON EOSINOFILIA Y GENES DE FUSIÓN TIROSIN KINASA: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Las NML-Eo son enfermedades que deberían contemplarse en el diagnóstico diferencial de las neoplasias mieloproliferativas especialmente en casos con eosinofilia y otros síntomas como las lesiones cutáneas. Aunque el gen más frecuentemente implicado es PDGFRA, no debe obviarse el estudio del resto de reordenamientos implicados siendo probable que los casos con reordenamiento de PDGFRB estén siendo infradiagnosticados. Por último, existe poca evidencia respecto al tratamiento de primera línea en pacientes con presentación linfoblástica y es necesaria más casuística para establecer un algoritmo terapéutico claro en estos casos.

Póster 38 | UNA DÉCADA DE FOTOAFÉRESIS EXTRACORPÓREA EN ADULTOS CON ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA RECEPTOR

La FEC es una alternativa factible y segura para el tratamiento de la EICR. La supervivencia global de los pacientes con EICR que responden a la FEC es superior a la de aquellos pacientes que no presentan respuesta. El esquema de FEC utilizado en nuestro centro, discretamente diferente al considerado estándar, es altamente efectivo, logrando en nuestra serie cerca de un 60% de respuestas globales en EICR agudo y casi un 90% de respuestas globales en EICR crónico. La contribución a esta respuesta de otros inmunosupresores utilizados concomitante o secuencialmente a la FEC debe ser tenida en cuenta, y es una de las limitaciones de nuestro estudio. El aislamiento de factores predictivos de respuesta a la FEC de otras variables con valor pronóstico en EICR es de interés para la mejor selección de pacientes y para el posicionamiento de este tratamiento entre otras alternativas terapéuticas disponibles para EICR corticodependiente o corticorrefractaria.

Póster 39 | ALTERACIONES INMUNOFENOTÍPICAS DE LA LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA *NPM1*

El conocimiento de las diferentes alteraciones inmunofenotípicas presentes al diagnóstico en la LMA con mutación *NPM1* posibilita definir los inmunofenotipos asociados a leucemia de esta entidad para el posterior análisis de la ERM mediante CF.

Póster 40 | PACIENTES HEMATOLÓGICOS CON SÍNDROME DE LISIS TUMORAL ESTABLECIDO. REVISIÓN DE 5 AÑOS

Los datos obtenidos se corresponden con los descritos en la literatura respecto al perfil del paciente con mayor riesgo de desarrollar SLT, es decir presentan patologías con mayor replicación celular y/o mayor volumen tumoral así como peor estado clínico (edad, comorbilidad). La estratificación del riesgo de SLT con el tratamiento profiláctico que éste conlleva, es un factor decisivo para su prevención como se demuestra en nuestra serie. El SLT grave suele acompañarse de otros factores que condicionan la vida del paciente de manera llamativa (sepsis, leucoestasis, progresión tumoral o refractariedad al tratamiento).

Póster 01

A PROPÓSITO DE UN CASO: PSEUDOTUMOR HEMOFÍLICO

Soledad Delgado Palacios¹, Sonia Pi Ruano², Saturnino Haya¹, Ana Cid¹, Santiago Bonanad¹
¹Hospital Universitari i Politècnic La Fe
²Hospital Arnau de Vilanova

INTRODUCCIÓN

La hemofilia es la coagulopatía congénita grave más frecuente y se caracteriza por un déficit de factor VIII en la hemofilia A o de factor IX cuando se trata de hemofilia B. Las principales complicaciones que pueden aparecer durante la evolución natural de la enfermedad son las hemorragias, el desarrollo de aloanticuerpos frente al factor exógeno y la artropatía hemofílica.

El pseudotumor hemofílico es una formación quística que aparece de manera progresiva debido a hemorragias recurrentes que afectan tanto a hueso como a músculo. Su localización más frecuente es a nivel proximal, aunque también aparecen a nivel distal. Habitualmente, el diagnóstico se realiza mediante radiografía simple, tomografía computerizada o resonancia magnética. El tratamiento consiste en la inmovilización y tratamiento sustitutivo con factor, en caso de no presentar mejoría es necesario valorar otras opciones como la cirugía, radioterapia o embolización.

CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 59 años con hemofilia A grave. Como antecedentes de interés cabe destacar hepatopatía por virus de la hepatitis C y VIH+. Además, precisó una prótesis de rodilla derecha por artropatía hemofílica 20 años atrás. Desde hace unos meses presenta hemartros de repetición en dicha rodilla, siendo necesaria la evacuación a pesar de la administración de factor VIII con controles en rango deseado. Esto le ha provocado sinovitis con dolor, edema y limitación del movimiento cada vez mayores. Finalmente, se decide realizar una resonancia magnética, en la que se objetiva una masa de partes blandas hemorrágica de 110x91x60 mm en hueso poplíteo y se confirma la existencia de un pseudotumor hemofílico. Dada la ausencia de mejoría, se procede a la intervención quirúrgica. En este momento se encuentra en rehabilitación y previsiblemente recuperará la movilidad de la articulación.



A. RM de rodilla en la que se observa masa hemorrágica de partes blandas en hueso poplíteo; B. Pseudotumor hemofílico previo a cirugía. C, D. Articulación tras intervención quirúrgica.

DISCUSIÓN

El pseudotumor hemofílico es un hematoma revestido por una cápsula fibrosa, que cursa con crecimiento progresivo tras hemorragias recurrentes. Es una complicación rara que se da entre el 1-2% de los pacientes con hemofilia moderada y grave. El pseudotumor óseo se localiza principalmente en fémur, pelvis, tibia y huesos de la mano, mientras que el de partes blandas se asocia mayoritariamente a iliopsoas, cuádriceps, tríceps sural y glúteo. Nuestro paciente presentaba una masa de partes blandas yuxtaarticular en hueso poplíteo, localizada en el gemelo lateral, extendiéndose al bíceps femoral y a la musculatura profunda de la pierna proximal. Resultó difícil determinar la implicación intraarticular debido a la existencia de una prótesis de rodilla.

Las manifestaciones clínicas dependen de su localización, los óseos pueden presentarse como una lesión quística indolora o como una fractura ósea y disfunción articular. Los de partes blandas pueden conducir a necrosis cutánea o compromiso neurovascular por efecto masa. En este caso, el paciente presentaba dolor que interfería con el sueño y limitación del movimiento.

Respecto al diagnóstico, la resonancia magnética es el *gold standard*. La radiografía simple puede ser útil, pero tiene poca especificidad, no permite diferenciarlo de infecciones ni de otras lesiones óseas. La tomografía computerizada puede mostrar una cápsula fibrosa con hemorragia en su interior, así como destrucción ósea y lesión de tejidos blandos; sin embargo, la resonancia valora mejor el número, tamaño y extensión de la lesión, y permite determinar con precisión la afectación neurovascular y las deformidades musculoesqueléticas. En el caso expuesto se llegó al diagnóstico definitivo mediante resonancia magnética.

El manejo del pseudotumor hemofílico no está bien establecido debido a su rareza y variabilidad. Se contempla la cirugía, la radiación, la embolización e incluso el manejo conservador con reposo e intensificación de la terapia sustitutiva con factor. En el caso de nuestro paciente se optó por la cirugía, dado que era abordable y suele ser la opción más resolutoria.

CONCLUSIÓN

- El pseudotumor hemofílico se trata de una complicación de la hemofilia muy poco frecuente, pero muy grave que conlleva una gran afectación. Es necesaria una buena profilaxis y tratamiento de los hemartros en este tipo de paciente para evitar estas complicaciones más graves.
- Existen varias opciones de tratamiento pero la más resolutoria en la actualidad es la intervención quirúrgica.
- El avance en la profilaxis y tratamiento de las complicaciones nos ha llevado a mejorar tanto la esperanza como la calidad de vida de los pacientes, y esto nos permite observar la evolución natural de la enfermedad.

Bibliografía

Khubrani AM, Alshomer FM, Alassiri AH, AlMeshal O. Pseudotumor of hemophilia of the thumb: Clinical Presentation. SMJ. julio de 2020;41(7):763-6.
 Lin K, Fan Y, Lin Z, He X, Huang S, Zhang F. Skull hemophilia pseudotumor: A case report. Open Medicine. 22 de marzo de 2021;16(1):435-9.
 Haya S, Alonso C, Lancharro A, Cano I. MINIGUÍAS DE TRATAMIENTO EN COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS. 2010.

Póster 02

Premio mejor comunicación

IMPACTO DE IGV3-21 EN EL CURSO CLÍNICO DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

Meseguer Naturil, R 1,2*, Ventura López, L 1,2*, Serrano Alcalá, A 1,3*, Ferrer Lores, B 1,2*, Fuentes Trillo, A 4*, Ortiz Algarra, A 1*, Saus Carreres, A 1*, Ortiz Gavilán, P 1*, Aparicio Domingo, F 1*, Coll Ferri, P 1*, Ara Navarro, J 1*, Osca Gómez, C 1*, Terol Casterá, MJ 1, 2*.

1. Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario de Valencia. INCLIVA, Valencia, España; 2. Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia; 3. Departamento de Fisiología, Universidad de Valencia, Valencia; 4. Sequencing Multiplex SL, Valencia, España.

*Los dos primeros autores han contribuido por igual.

avh.org

INCLIVA | VLC
Instituto de Investigación Biomédica
Hospital Clínico
Universitario de Valencia

INTRODUCCIÓN

El pronóstico de la Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) depende de diferentes marcadores, incluidas las aberraciones citogenéticas, el perfil genético mutacional y el estado mutacional del gen variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina (Ig) (IGVH).

El número de mutaciones de IGVH distingue a la LLC mutada (M-LLC) con un pronóstico favorable frente a los casos no mutados (U-LLC). Además, los estereotipos del receptor de antígeno de células B (BCR) definidos por el uso de IGVH y las regiones determinantes de la complementariedad 3 (CDR3) clasifican ~30 % de los casos de CLL en subconjuntos de importancia pronóstica.

Entre ellos, el subset LLC#2, expresa un BCR con la combinación de cadenas pesadas derivadas de IGVH3-21 y con el gen variable de la cadena ligera 3-21 (IGVL3-21), y se asocia con un pronóstico desfavorable. En particular, la mutación adquirida (denominada Arg110) en la cadena ligera IGV3-21, en los casos que pertenezcan o no al subset LLC#2, estimula la señalización autónoma de BCR.

METODOLOGÍA

- Se extrae ADNc a partir de sangre periférica en una cohorte retrospectiva de 61 pacientes diagnosticados con LLC desde el año 2000 hasta la actualidad. Se utilizan cebadores dirigidos específicamente a la fracción IGLV3-21, para su secuenciación en SeqStudio FLEX (ThermoFisher), con posterior análisis mediante IMGTV-QUEST.
- Todas las pruebas estadísticas se realizan con el paquete informático SPSS 22.0 (SPSS, Chicago, IL). Se establece como tiempo hasta el primer tratamiento (TPT), el periodo de tiempo comprendido entre el diagnóstico y la fecha de inicio de tratamiento. La probabilidad de TPT se calcula utilizando el método de Kaplan-Meier. Las comparaciones entre las curvas de supervivencia de los distintos grupos de pacientes se realizan mediante el test Log-Rank.

OBJETIVOS

Comprobar el impacto del reordenamiento IGV3-21 en el curso clínico de pacientes con LLC considerando: 1) el estado mutacional de IGVH, 2) la estructura del receptor CDR3, 3) el subconjunto de pacientes de subset LLC#2, 4) las aberraciones citogenéticas y el perfil genético mutacional de los genes *driver* potencialmente relacionados con la patogenia de la LLC y 5) el TPT.

RESULTADOS

Tabla 1. Principales características clínicas y biológicas de los 61 pacientes con LLC a estudio (RIQ: rango intercuartílico)

Características demográficas	Categoría	Datos al diagnóstico
Edad (años), media (RIQ)		64 (55-71)
Sexo (masculino), n (%)		31 (51)
Cifras analítico-hematológicas		
Leucocitos totales, Mediana (RIQ), $\times 10^9/L$		21.1 (16.4-37.5)
Neutrófilos absolutos, Mediana (RIQ), $\times 10^9/L$		5.4 (3.8-6.8)
Linfocitos absolutos, Mediana (RIQ), $\times 10^9/L$		14.3 (10.2-32.5)
Hemoglobina		13.7 (13.0-14.5)
Plaquetas, Mediana (RIQ), $\times 10^9/L$		204.0 (158.0-242.0)
Estudio citogenético		
Alteración en el número de copias (FISH), n (%)		42 (69)
del(13q14)		24 (39)
trisomía 12		7 (13)
del(11q)		8 (13)
del(17p)		3 (5)
Estudio molecular		
Estado mutacional IGVH, n (%)	Categoría	Datos al diagnóstico
Reordenamiento IGVH	No mutado	26 (43)
	Mutado	35 (57)
IGVH estereotipado, n (%)	IGVH3-21	18 (30)
	No IGVH3-21	31 (51)
Reordenamiento de la cadena ligera	IGVH3-21	30 (49)
	MYD88mut, n (%)	14 (23)
	NOTCH1mut, n (%)	1 (2)
	SF3B1mut, n (%)	3 (5)
	BIRC3mut, n (%)	8 (13)
	TP53mut, n (%)	2 (3)
	XPO1mut, n (%)	11 (18)
	POT1mut, n (%)	1 (2)
	EGR2mut, n (%)	3 (5)
	NFKBIEmut, n (%)	4 (7)
	FBXW7mut, n (%)	6 (10)
	ATMmut, n (%)	2 (3)
	MutTP53 y/o del(17p), n (%)	7 (12)
	Tratamiento	14 (23)
	Índice Pronóstico (LLC-IP), n (%)	46 (75)
	Bajo	13 (21)
	Intermedio	24 (39)
Alto	16 (26)	
Muy Alto	8 (13)	

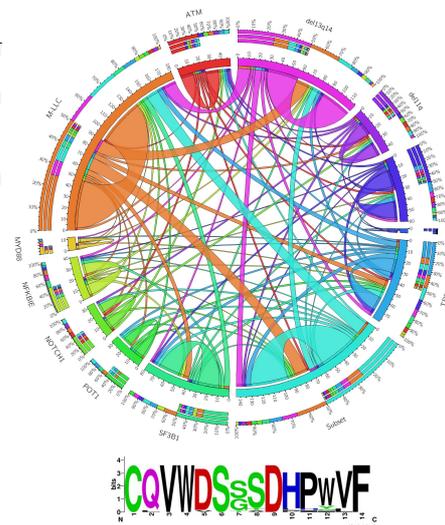


Figura 1. Representación en circus plot de la complejidad genética asociada a los casos con IGV3-21 (arriba). Representación en logo de la secuencia aminoacídica de la región CDR3 de IGV3-21 (abajo). (CDR3: Región determinante de complementariedad 3).

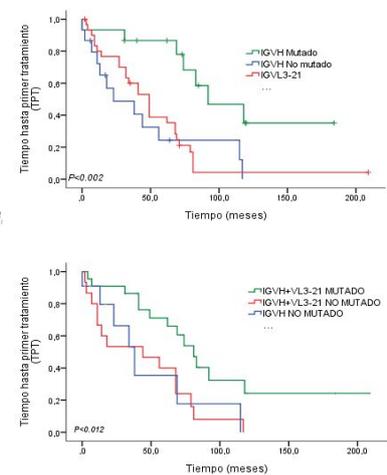


Figura 2. Curvas Kaplan-Meier de tiempo hasta el primer tratamiento según el estado mutacional IGVH y la detección de IGV3-21 (arriba), y en asociación según el estado mutacional de IGVH y la presencia VL3-21 (abajo).

Se incluyeron un total de 61 pacientes diagnosticados de LLC, con una media de edad de 64 años (55-71), de los cuales 31 (51%) pertenecían al sexo masculino. Los resultados del análisis del estado mutacional IGVH mostraron 35 casos (57%) en el grupo M-LLC y 26 (43%) U-LLC. De todo el global, 18 (30%) presentaban el reordenamiento IGVH3-21 y 16 (89%) coexpresaban IGV3-21 (p -valor $< 0.001^{***}$). En contraste, un total de 31 pacientes (51%) presentaban el reordenamiento IGV3-21 independientemente de la naturaleza y el estado mutacional de la cadena pesada. Se alineó la secuencia aminoacídica del receptor CDR3 de IGV3-21 obteniéndose la representación en logo, sin encontrarse la mutación Arg110 en ninguno de los casos, siendo esta posición ocupada por Ser y Gly (Figura 1). Además, 14 individuos (23%) tenían un estereotipo definido pudiendo incluirlos en el subconjunto subset LLC#2, presentando 13 (93%) de ellos la cadena ligera IGV3-21 (p -valor $< 0.001^{***}$) (Tabla 1).

A todos se les realizó un estudio analítico-hematológico y citogenético, determinándose las principales aberraciones citogenéticas en 42 (69%) individuos, siendo predominante la del(13q14) en 24 (39%) de ellos. En cuanto al análisis del perfil genético mutacional, se observó que los genes *TP53*, *SF3B1*, *ATM* y *NFKBIE* resultaban mutados con mayor frecuencia (11 (18%) vs 8 (13%) vs 7 (12%) vs 6 (10%), respectivamente), destacando que las alteraciones mutacionales en *TP53* y *SF3B1* eran significativamente más predominantes en aquellos pacientes con IGV3-21 frente a los que presentaban otros reordenamientos de la cadena ligera (9 vs 2 para *TP53* con p -valor = 0.024*; 7 vs 1 para *SF3B1* con p -valor = 0.016*, IGV3-21 vs No IGV3-21 respectivamente) (Tabla 1; Figura 1).

De la totalidad de los pacientes estudiados, 46 (75%) requirieron tratamiento a lo largo del periodo de seguimiento. Se determinó el índice pronóstico (LLC-IP), categorizando a los individuos en riesgo bajo, intermedio, alto y muy alto (13 (21%) vs 24 (39%) vs 16 (26%) vs 8 (13%), respectivamente) (Tabla 1). Se observó una menor mediana TPT (mTPT) en los casos con IGV3-21 y U-LLC (IGVH no mutado), con respecto al subgrupo de pacientes con estado mutacional mutado M-LL (mTPT 49 vs 23 vs 92 meses, para IGV3-21, U-LLC y M-LLC, respectivamente). Al asociar el estado mutacional de IGVH con los casos VL3-21, se observó que el estado mutacional no mutado en asociación con IGV3-21 presentó una mTPT similar a los casos U-LLC únicos (mTPT 44 vs 38 vs 81 meses, para IGVH+VL3-21 no mutado, U-LLC y IGVH+VL3-21 M-LLC, respectivamente) (Figura 2).

CONCLUSIONES

- ❖ El reordenamiento IGVH3-21 se coexpresa mayoritariamente con IGV3-21, pero la expresión de esta última puede darse también en presencia de otros reordenamientos de IGVH y de forma independiente a su estado mutacional.
- ❖ En la cohorte a estudio, no se ha encontrado la mutación Arg110 en la secuencia CDR3 en ninguno de los sujetos que presentaban IGV3-21, sin embargo, se ha observado la asociación de esta cadena ligera con el subset LLC#2 de mal pronóstico.
- ❖ Se observaron anomalías citogenéticas y mutaciones en los principales genes vinculados con un pronóstico desfavorable en la LLC, destacando las alteraciones en *TP53* y *SF3B1*.
- ❖ El reordenamiento IGV3-21 se asocia con un menor tiempo hasta el primer tratamiento, con un perfil similar al de los pacientes U-LLC (IGVH no mutado), por lo que su determinación permite identificar a aquellos individuos con una enfermedad más agresiva y una rápida necesidad de tratamiento. Por esta razón, resultaría recomendable determinar el estado mutacional de IGV3-21 en estudios prospectivos.

Accede a las referencias



Póster 03

TROMBOSIS RECURRENTE SECUNDARIA A SÍNDROME DE MAY-THURNER

Autores: Ortiz Salvador, Pedro¹; Meseguer Martínez, Elena¹; Francés Aracil, Eva¹; Cortés Ortega, Omara²; Pérez Serrano, Sergio²; Ribas García, Paz²; Fernández Llavador, M^o José²; Panero Ruiz, Miriam²; Fernández Zarzoso, Miguel Donato Martínez, Eva³; Marco Buades, Josefa³; García Fera, Ana³; Cejalvo Andújar, M^o José³; Juan Marco, M^o Luz³; Tolosa Muñoz, Alejandra³; Tejada Chaves, Christian³; Beltrán Gómez, Elena³; Sayas Lloris, M^o José³
 Centro de trabajo: (A) Hospital Universitario Dr. Peset; (B) Hospital General Universitari d'Elda

Introducción

El manejo de la enfermedad tromboembólica es en algunas ocasiones complejo debido a la necesidad de valorar las posibles causas desencadenantes del episodio trombotico y el riesgo de recurrencia. Esta valoración es precisa para decidir la duración del tratamiento anticoagulante. Esto adquiere especial relevancia en los pacientes jóvenes, dadas las implicaciones de una terapia anticoagulante en estos pacientes con vida activa y lo extensa que puede llegar a ser en el tiempo un terapia anticoagulante indefinida. Por ello es importante la búsqueda exhaustiva de factores tromboticos modificables, que pueden esclarecer la necesidad o no de terapia anticoagulante indefinida en pacientes jóvenes.

Caso clínico

Mujer que a los 24 años de edad presenta episodio de trombosis venosa profunda en miembro inferior izquierdo y trombo-embolismo pulmonar. Como factores de riesgo trombotico se encontraba en tratamiento anticonceptivo hormonal y refería también mayor inmovilidad por neumonía adquirida en la comunidad. Dada la presencia de estos factores temporales y modificables se decidió anticoagulación con acenocumarol durante 1 año, que completó sin incidencias.

Tras ello ha presentado 5 gestaciones: inicialmente 2 abortos a las 8 y 9 semanas, sin terapia anticoagulante.

En este momento se realizó estudio de trombofilia resultando negativo para causas genéticas o adquiridas, incluyendo mutaciones en el factor v de leyden, resistencias a proteínas c y s, homocisteína, anticoagulante lúpico y otros anticuerpos relacionados con síndrome anti-fosfolípido.

Pese a estos resultados dado los antecedentes de trombosis en las siguientes gestaciones se inició terapia con HBPM a dosis profiláctica, transcurriendo estas gestaciones sin incidencias.

Ante disnea a moderados esfuerzos de nueva aparición se realiza TC torácico diagnosticándose tromboembolismo pulmonar crónico, y ecocardiografía que evidencia hipertensión pulmonar.

A los 35 años durante el puerperio de su ultimo embarazo se sospecha nuevo episodio de TVP por edema y dolor en miembro inferior izquierdo. Se valorar mediante ecografía por cirugía vascular que, ante el hallazgo de varices en miembro inferior izquierdo y prepúbicas realizan estudio abdominal (FIGURA 1), donde se describe compresión de la vena iliaca izquierda por la arteria iliaca derecha.

Ante estos hallazgos se diagnostica de Síndrome de May-Thurner. (FIGURA 2)

Se mantiene tratamiento con HBPM a dosis profilácticas hasta colocación stent iliaco izquierdo (FIGURA 3).

En la figura 4 se muestra una representación de las distintas terapias y tratamientos anticoagulantes que ha recibido la paciente.

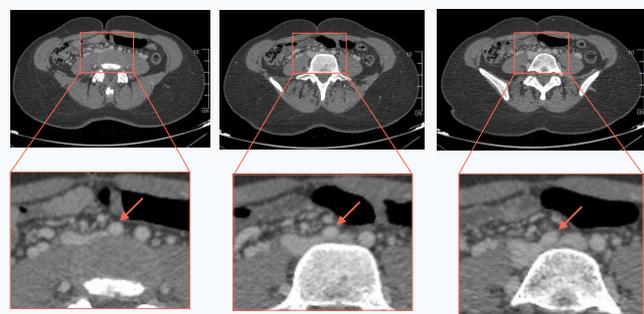


FIGURA 1: TC ARTERIAS ABDOMINALES

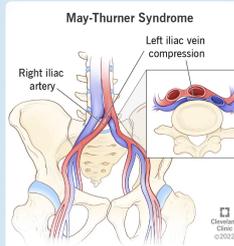


FIGURA 2: REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DEL SÍNDROME DE MAY-THURNER¹

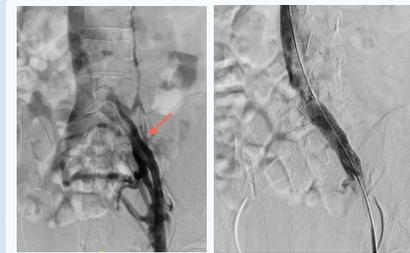


FIGURA 3: COLOCACIÓN STENT EN VENA ILIACA

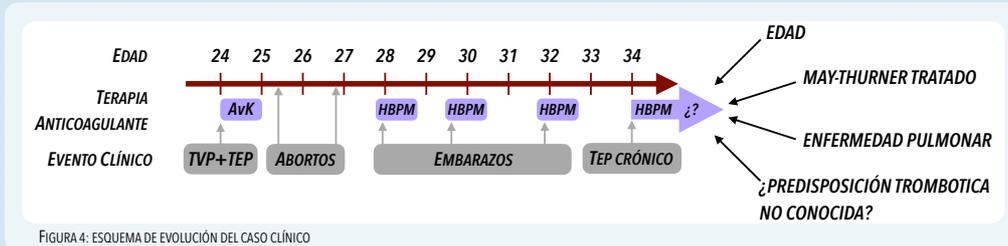


FIGURA 4: ESQUEMA DE EVOLUCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Conclusiones

La anamnesis y exploración física aportan datos de gran ayuda para el diagnóstico de variantes y malformaciones anatómicas predisponentes a la trombosis, como el síndrome de May-Thurner. Este síndrome supone una condición infrecuente, no obstante a día de hoy se considera una condición infradiagnosticada, por lo que se enfatiza en la relevancia de la anamnesis y exploración que pueden hacerla sospechar ante hallazgos como edema y asimetría entre ambos miembros inferiores o claudicación venosa en pacientes jóvenes.

En el caso que presentamos se produjo un retraso en el diagnóstico de más de 10 años. A día de hoy es un caso de manejo complejo que requiere valoración multidisciplinar, siendo difícil la decisión de anticoagulación indefinida. Si bien es cierto que por un lado el hallazgo de tromboembolismo pulmonar crónico que condiciona hipertensión pulmonar apoya la anticoagulación indefinida; por otro lado la paciente presentaba una causa clara de trombosis que ha sido tratada.

1. Imagen original de la clínica Cleveland: <https://my.clevelandclinic.org/>

Póster 04

TRATAMIENTO CON NIRMATRELVIR-RITONAVIR EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS CON INFECCIÓN COVID-19: EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Autores: Ortiz Salvador, Pedro¹; Meseguer Martínez, Elena²; Francés Aracil, Eva¹; Cortés Ortega, Omara²; Pérez Serrano, Sergio²; Ribas García, Paz²; Fernández Llavador, M^a José²; Panero Ruiz, Miriam²; Fernández Zarzoso, Miguel²; Donato Martínez, Eva³; Marco Buades, Josefa²; García Fera, Ana³; Cejalvo Andújar, M^a José²; Juan Marco, M^a Luz²; Tolosa Muñoz, Alejandra²; Tejada Chaves, Christian²; Beltrán Gómez, Elena²; Sayas Lloris, M^a José²
 Centro de trabajo: (A) Hospital Universitario Dr. Peset; (B) Hospital General Universitari d'Elda

Introducción

Nirmatrelvir-ritonavir es una combinación de fármacos antiretrovirales indicado para el tratamiento de la enfermedad por Sars-CoV-2 en adultos que no requieren aporte de oxígeno suplementario y que tienen un riesgo alto de progresar a COVID-19 grave. Los pacientes con enfermedades hematológicas frecuentemente presentan un grado de inmunosupresión que los hace propensos a infección COVID más duradera, sintomática y grave; especialmente aquellos que han recibido terapias anti-CD20. Presentamos los casos de pacientes con enfermedad hematológica y enfermedad COVID tratados con esta combinación, analizando sus características y evolución.

Material y métodos

Estudio descriptivo, retrospectivo y monocéntrico. Se recogen los pacientes con enfermedad hematológica diagnosticados de COVID-19 entre abril y diciembre 2022 en los que se prescribió Nirmatrelvir-Ritonavir durante 5 días y en los que se dispone de seguimiento posterior evaluando efectividad y seguridad del tratamiento recibido. Se recogen aquellos pacientes que se ha iniciado la terapia en los 5 primeros tras el inicio de los síntomas. Se define como respuesta al tratamiento la ausencia de progresión de los síntomas presentes en el momento de la prescripción y resolución de la sintomatología en menos de 7 días tras el inicio de tratamiento.

Resultados

Características de la muestra:

Un total de 14 pacientes reunían las condiciones de inclusión. La edad media al diagnóstico fueron 61,29 años (mín. 37, máx. 77) (Tabla 3). La distribución de los pacientes según la enfermedad hematológica es la descrita en la Tabla 1.

Estado de inmunización:

Todos los pacientes habían recibido una pauta de vacunación completa. En 10 de los pacientes se había realizado una serología de anticuerpos IgG frente a Sars-CoV-2. Las Binding Antibody Units (BAU) media fueron 267,65/ml (mín. 0, máx 1487,95) (Tabla 3), siendo en 7 de los 10 pacientes inferiores a 260 BAU (Figura 1 izquierda).

Infección COVID:

El 100% de los pacientes se diagnosticaron mediante técnicas de detección microbiológica, el 42,86% mediante detección de antígeno y el 57,14% mediante rt-PCR. La gravedad de la infección COVID se detalla en la Tabla 2.

Tratamiento con Nirmatrelvir-Ritonavir:

El 100% de los pacientes recibieron la combinación Nirmatrelvir-Ritonavir en pauta completa: 300mg N + 100mg R administrados conjuntamente cada 12h durante 5 días; iniciando el tratamiento en los 5 primeros días desde la aparición de síntomas, siendo el tiempo hasta el inicio de tratamiento medio de 1,57 días (Tabla 3, Figura 1 derecha). El 100% de los pacientes completaron la pauta, presentando en uno de los casos efectos adversos. La totalidad de los pacientes presentó respuesta al tratamiento, y ninguno de ellos requirió de ingreso debido a la enfermedad COVID.

	Frecuencia	Porcentaje
Válido Linfoma	9	64,3%
Leucemia aguda	1	7,1%
Mieloma Múltiple	2	14,3%
Otras	2	14,3%
Total	14	100,0%

Tabla 1: Enfermedad hematológica presentada por los pacientes tratados en nuestra serie.

	Frecuencia	Porcentaje
Válido Asintomático	3	21,4%
Leve	9	64,3%
Moderado	2	14,3%
Total	14	100,0%

Tabla 2: Gravedad de la enfermedad COVID en nuestra serie.

Estadísticos Descriptivos

	N	Media	Desv Std	Mínimo	Máximo
Edad	14	61,29	10,38	37	77
Unidades BAU	10	267,65	462,11	,00	1487,95
Días hasta inicio	14	1,57	1,60	0	5

Tabla 3: Media de edad al diagnóstico, unidades BAU y días desde inicio de sintomatología hasta inicio de tratamiento.

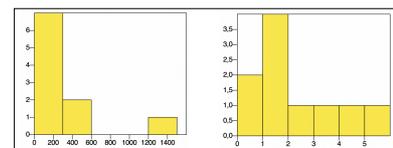


Figura 1: Histogramas de distribución en la muestra de serología en BAU/ml (izquierda) y días desde inicio de sintomatología hasta inicio de tratamiento (derecha).

Conclusiones

En nuestra serie de casos se ratifica una ausencia de respuesta serológica a la vacunación COVID en los pacientes hematológicos, especialmente los tratados con terapias anti-CD20, con BAU < 260/ml siguiendo lo descrito en la bibliografía.

Respecto a la seguridad y efectividad del fármaco, en nuestra serie se ha mostrado seguro, apareciendo en nuestra serie un único caso de reacciones adversas que fue leve en forma de diarrea y molestias gastrointestinales. Ningún paciente tuvo que interrumpir el tratamiento por efectos adversos.

La efectividad se muestra similar a la obtenida en los estudios de aprobación, habiendo presentado todos los pacientes de nuestra muestra resolución de la sintomatología en menos de 7 días tras iniciar el tratamiento. En nuestra muestra la hospitalización por COVID fue del 0%.

Por tanto, en nuestra experiencia la combinación Nirmatrelvir-Ritonavir puede ser una opción terapéutica válida en los pacientes hematológicos con riesgo de progresión a enfermedad covid grave.

Bibliografía

1. Ficha técnica Nirmatrelvir-Ritonavir (Paxlovid).
2. Passamonti, F., et al (2021), COVID-19 elicits an impaired antibody response against SARS-CoV-2 in patients with haematological malignancies. Br J Haematol, 195: 371-377.

Póster 05

UN INVITADO INESPERADO: DIAGNÓSTICO CONCOMITANTE DE LINFOMA DE HODGKIN (LH) E HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS (HCL)

Sar Fuentes, Paula¹; Dorado López, Andrea¹; Calviño Suárez, Michael²; Lorenzo Vizcaya, Álvaro¹; López González, Lucía¹; Luque Romero, Mercedes¹; García-Bordallo Collado, Daniel¹; Solís Ruiz, Jürgen³; Facal Malvar, Ana³; Seijo Raposo, Jorge⁴; Lavilla Rubira, Esperanza¹.

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Lucus Augusti; ²Servicio de Hematología y Hemoterapia, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela; ³Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario 1 Politécnica La Fe; ⁴Servicio Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

Introducción

La HCL es una enfermedad rara, consistente en una proliferación de células mononucleares dendríticas, que infiltran de manera local o difusa uno o varios órganos. Su diagnóstico se realiza al identificar estas células con marcadores inmunohistoquímicos típicos: CD1a, S100 y CD207.

Se ha descrito su asociación con neoplasias linfoproliferativas destacando el LH. Pudiendo diagnosticarse tanto previa, como simultánea o posteriormente al desarrollo del LH. La etiología de esta asociación todavía no está clara.

Se presenta el caso de un LH con HCL asociada, su curso clínico y manejo.

DIAGNÓSTICO

MASA MEDIASTÍNICA + SÍNDROME GENERAL + SÍNTOMAS B



Imagen 1. Masa mediastínica (13x10x8 cm) al diagnóstico

DIAGNÓSTICO DE LH TIPO ESCLEROSIS NODULAR IIIB X13

ABVD

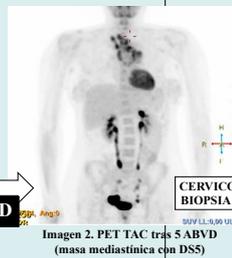


Imagen 2. PET TAC tras 5 ABVD (masa mediastínica con DS5)

DIAGNÓSTICO CONCOMITANTE

HCL CON ZONAS RESIDUALES SUGESTIVAS DE LH CLÁSICO

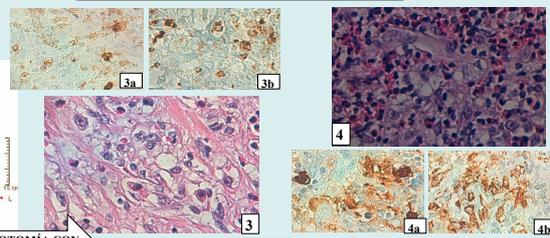


Imagen 3. Células de Reed-Sternberg en LH. 3a. Células R-S CD15+. 3b. Células R-S CD30+

Imagen 4. Células de Langerhans en HCL. 4a. Células S100+. 4b. Células CD1a+

TERCERA LÍNEA Y ALOTPH

+ 33 mes AloTPH

- RC
- QUIMERISMO COMPLETO
- EICR CUTÁNEO CRÓNICO A TTO CON RUXOLITINIB Y CICLOSPORINA
- INFECCIONES RESPIRATORIAS DE REPETICIÓN

ALOTPH HAPLOIDÉNTICO

BRENTUXIMAB-ESHAP x 3

+ 15 mes TASPE

INTUBACIÓN + CICLOFOSEAMIDA + RDT



Imagen 7. Compresión crítica vía aérea

SEGUNDA LÍNEA Y RECAÍDA

ESHAP x 3 + TASPE

RDT MASA RESIDUAL MEDIASTINO

+ 12 mes TASPE



SOSPECHA DE RECAÍDA

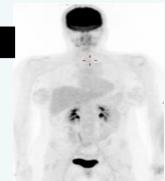


Imagen 5. PET TAC tras TASPE en RC

Imagen 6. Compresión extrínseca traqueal

BIOPSIA NO CONCLUYENTE

Conclusiones

- El diagnóstico concomitante de LH y HCL es infrecuente. El conocimiento de esta entidad es limitado y viene dado por la descripción de casos.
- Su significado continúa siendo desconocido, no se ha demostrado que la asociación confiera un peor pronóstico. No existe un protocolo terapéutico específico ni índices pronósticos estandarizados, la mayoría de casos se tratan siguiendo protocolos de LH.
- En los casos publicados parece existir cierta tendencia a recaída con necesidad de líneas adicionales de quimioterapia e incluso consolidación posterior con trasplante. Son necesarios estudios adicionales que nos ayuden a dilucidar sus implicaciones en el manejo y pronóstico.

Referencias

1. A Case of Langerhans Cell Histiocytosis Associated With Hodgkin's Lymphoma Fine-Needle Aspiration Cytologic and Histopathological Features. Dilip K. Das et al
2. Concurrent diagnosis of classical Hodgkin lymphoma and Langerhans cell histiocytosis. Lorena Panaite et al
3. A case of Langerhans cell histiocytosis following Hodgkin's disease. Xin Li et al.
4. Langerhans cell histiocytosis associated with Hodgkin's Disease: A case report. Myung S. Shin et al

Póster 06



CITOMETRÍA DE FLUJO EN TUBO ÚNICO DE 12C, COMBINADA CON EL ESTUDIO POR NGS, PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y ESTRATIFICACIÓN DE LA LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA.

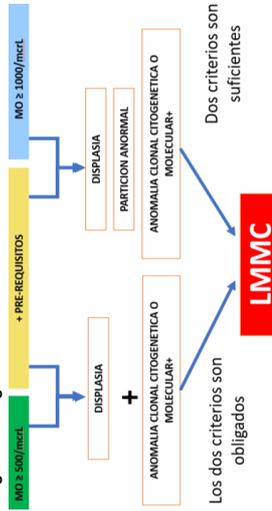
Paula Piñero², Marina Monllas¹, Rocío González², Vanesa Díaz¹, Elena Marín¹, Javier López¹, Natalia Gutiérrez¹, Eduardo Fernández¹, Francisco De Paz¹, Luis Hernández¹, Javier Benabéu³, Pablo Maresca⁴, Francisco López⁵, Sara Sánchez², Carmen García¹, Fabian Tarín¹.
 1. Hospital General Universitario Dr. Balmsiz/ 2. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL)/ 3. Hospital General Universitario de Elda/ 4. Hospital Virgen de los Lirios/ 5. Hospital Virgen de la Marina Baixa.



INTRODUCCION

La Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMc) es una Neoplasia Mielodisplásica-Mieloproliferativa de presentación y comportamiento clínico heterogéneo. Los nuevos criterios de la OMS realizan la importancia de la integración de estudios fenotípicos, citogenéticos y moleculares en el diagnóstico y estratificación de la LMMc. Para afrontar este reto, las unidades diagnósticas deben proceder a un cribaje racional de las monocitosis optimizando al máximo las técnicas disponibles

Algoritmo diagnóstico

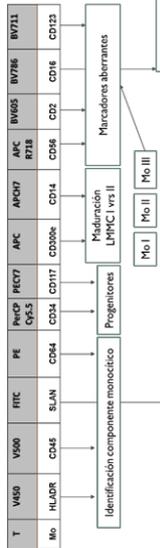


OBJETIVOS

Principal: Validación de un protocolo basado en el uso secuencial de la citometría de flujo de 12 colores, FISH y NGS para el cribaje, estudio y estratificación de la LMMc.
Secundario: Exploración del valor diagnóstico y pronóstico de las distintas variantes fenotípicas y moleculares de la LMMc.

MATERIAL Y METODOS

Tubo único citométrico 12C

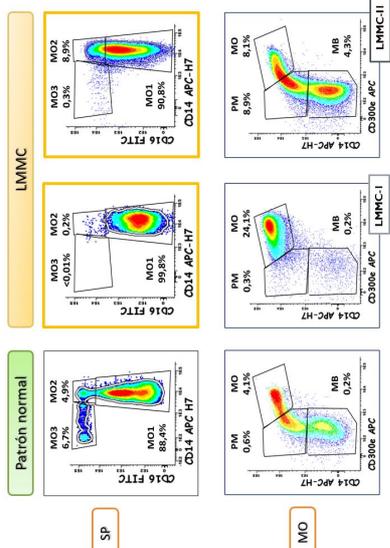


Panel NGS (QIASEQ Targeted DNA, 141 genes)

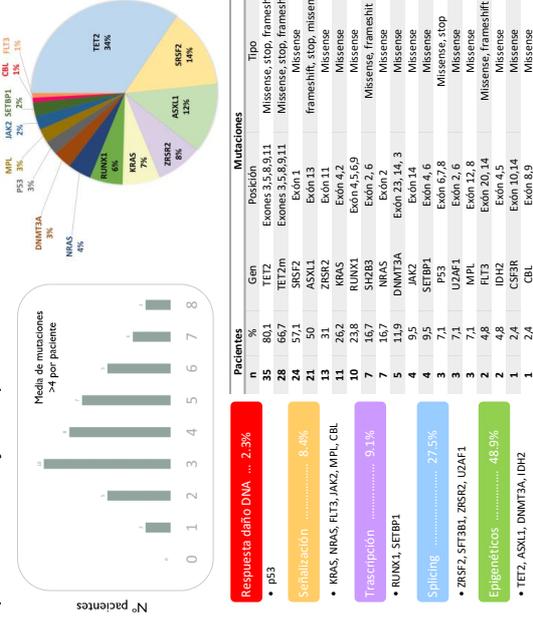
ABL1, ADA, ANKRD26, ASXL1, ASXL2, BTLA, TET2, BCL6, BCL11, BCL2L1, BCL6, BCL7A, BCL7B, BCL7C, BCL7D, BCL7E, BCL7F, BCL7G, BCL7H, BCL7I, BCL7J, BCL7K, BCL7L, BCL7M, BCL7N, BCL7O, BCL7P, BCL7Q, BCL7R, BCL7S, BCL7T, BCL7U, BCL7V, BCL7W, BCL7X, BCL7Y, BCL7Z, BCL7AA, BCL7AB, BCL7AC, BCL7AD, BCL7AE, BCL7AF, BCL7AG, BCL7AH, BCL7AI, BCL7AJ, BCL7AK, BCL7AL, BCL7AM, BCL7AN, BCL7AO, BCL7AP, BCL7AQ, BCL7AR, BCL7AS, BCL7AT, BCL7AU, BCL7AV, BCL7AW, BCL7AX, BCL7AY, BCL7AZ, BCL7BA, BCL7BB, BCL7BC, BCL7BD, BCL7BE, BCL7BF, BCL7BG, BCL7BH, BCL7BI, BCL7BJ, BCL7BK, BCL7BL, BCL7BM, BCL7BN, BCL7BO, BCL7BP, BCL7BQ, BCL7BR, BCL7BS, BCL7BT, BCL7BU, BCL7BV, BCL7BW, BCL7BX, BCL7BY, BCL7BZ, BCL7CA, BCL7CB, BCL7CC, BCL7CD, BCL7CE, BCL7CF, BCL7CG, BCL7CH, BCL7CI, BCL7CJ, BCL7CK, BCL7CL, BCL7CM, BCL7CN, BCL7CO, BCL7CP, BCL7CQ, BCL7CR, BCL7CS, BCL7CT, BCL7CU, BCL7CV, BCL7CW, BCL7CX, BCL7CY, BCL7CZ, BCL7DA, BCL7DB, BCL7DC, BCL7DD, BCL7DE, BCL7DF, BCL7DG, BCL7DH, BCL7DI, BCL7DJ, BCL7DK, BCL7DL, BCL7DM, BCL7DN, BCL7DO, BCL7DP, BCL7DQ, BCL7DR, BCL7DS, BCL7DT, BCL7DU, BCL7DV, BCL7DW, BCL7DX, BCL7DY, BCL7DZ, BCL7EA, BCL7EB, BCL7EC, BCL7ED, BCL7EE, BCL7EF, BCL7EG, BCL7EH, BCL7EI, BCL7EJ, BCL7EK, BCL7EL, BCL7EM, BCL7EN, BCL7EO, BCL7EP, BCL7EQ, BCL7ER, BCL7ES, BCL7ET, BCL7EU, BCL7EV, BCL7EW, BCL7EX, BCL7EY, BCL7EZ, BCL7FA, BCL7FB, BCL7FC, BCL7FD, BCL7FE, BCL7FF, BCL7FG, BCL7FH, BCL7FI, BCL7FJ, BCL7FK, BCL7FL, BCL7FM, BCL7FN, BCL7FO, BCL7FP, BCL7FQ, BCL7FR, BCL7FS, BCL7FT, BCL7FU, BCL7FV, BCL7FW, BCL7FX, BCL7FY, BCL7FZ, BCL7GA, BCL7GB, BCL7GC, BCL7GD, BCL7GE, BCL7GF, BCL7GG, BCL7GH, BCL7GI, BCL7GJ, BCL7GK, BCL7GL, BCL7GM, BCL7GN, BCL7GO, BCL7GP, BCL7GQ, BCL7GR, BCL7GS, BCL7GT, BCL7GU, BCL7GV, BCL7GW, BCL7GX, BCL7GY, BCL7GZ, BCL7HA, BCL7HB, BCL7HC, BCL7HD, BCL7HE, BCL7HF, BCL7HG, BCL7HH, BCL7HI, BCL7HJ, BCL7HK, BCL7HL, BCL7HM, BCL7HN, BCL7HO, BCL7HP, BCL7HQ, BCL7HR, BCL7HS, BCL7HT, BCL7HU, BCL7HV, BCL7HW, BCL7HX, BCL7HY, BCL7HZ, BCL7IA, BCL7IB, BCL7IC, BCL7ID, BCL7IE, BCL7IF, BCL7IG, BCL7IH, BCL7II, BCL7IJ, BCL7IK, BCL7IL, BCL7IM, BCL7IN, BCL7IO, BCL7IP, BCL7IQ, BCL7IR, BCL7IS, BCL7IT, BCL7IU, BCL7IV, BCL7IW, BCL7IX, BCL7IY, BCL7IZ, BCL7JA, BCL7JB, BCL7JC, BCL7JD, BCL7JE, BCL7JF, BCL7JG, BCL7JH, BCL7JI, BCL7JJ, BCL7JK, BCL7JL, BCL7JM, BCL7JN, BCL7JO, BCL7JP, BCL7JQ, BCL7JR, BCL7JS, BCL7JT, BCL7JU, BCL7JV, BCL7JW, BCL7JX, BCL7JY, BCL7JZ, BCL7KA, BCL7KB, BCL7KC, BCL7KD, BCL7KE, BCL7KF, BCL7KG, BCL7KH, BCL7KI, BCL7KJ, BCL7KL, BCL7KM, BCL7KN, BCL7KO, BCL7KP, BCL7KQ, BCL7KR, BCL7KS, BCL7KT, BCL7KU, BCL7KV, BCL7KW, BCL7KX, BCL7KY, BCL7KZ, BCL7LA, BCL7LB, BCL7LC, BCL7LD, BCL7LE, BCL7LF, BCL7LG, BCL7LH, BCL7LI, BCL7LJ, BCL7LK, BCL7LL, BCL7LM, BCL7LN, BCL7LO, BCL7LP, BCL7LQ, BCL7LR, BCL7LS, BCL7LT, BCL7LU, BCL7LV, BCL7LW, BCL7LX, BCL7LY, BCL7LZ, BCL7MA, BCL7MB, BCL7MC, BCL7MD, BCL7ME, BCL7MF, BCL7MG, BCL7MH, BCL7MI, BCL7MJ, BCL7MK, BCL7ML, BCL7MN, BCL7MO, BCL7MP, BCL7MQ, BCL7MR, BCL7MS, BCL7MT, BCL7MU, BCL7MV, BCL7MW, BCL7MX, BCL7MY, BCL7MZ, BCL7NA, BCL7NB, BCL7NC, BCL7ND, BCL7NE, BCL7NF, BCL7NG, BCL7NH, BCL7NI, BCL7NJ, BCL7NK, BCL7NL, BCL7NM, BCL7NO, BCL7NP, BCL7NQ, BCL7NR, BCL7NS, BCL7NT, BCL7NU, BCL7NV, BCL7NW, BCL7NX, BCL7NY, BCL7NZ, BCL7OA, BCL7OB, BCL7OC, BCL7OD, BCL7OE, BCL7OF, BCL7OG, BCL7OH, BCL7OI, BCL7OJ, BCL7OK, BCL7OL, BCL7OM, BCL7ON, BCL7OO, BCL7OP, BCL7OQ, BCL7OR, BCL7OS, BCL7OT, BCL7OU, BCL7OV, BCL7OW, BCL7OX, BCL7OY, BCL7OZ, BCL7PA, BCL7PB, BCL7PC, BCL7PD, BCL7PE, BCL7PF, BCL7PG, BCL7PH, BCL7PI, BCL7PJ, BCL7PK, BCL7PL, BCL7PM, BCL7PN, BCL7PO, BCL7PP, BCL7PQ, BCL7PR, BCL7PS, BCL7PT, BCL7PU, BCL7PV, BCL7PW, BCL7PX, BCL7PY, BCL7PZ, BCL7QA, BCL7QB, BCL7QC, BCL7QD, BCL7QE, BCL7QF, BCL7QG, BCL7QH, BCL7QI, BCL7QJ, BCL7QK, BCL7QL, BCL7QM, BCL7QN, BCL7QO, BCL7QP, BCL7QQ, BCL7QR, BCL7QS, BCL7QT, BCL7QU, BCL7QV, BCL7QW, BCL7QX, BCL7QY, BCL7QZ, BCL7RA, BCL7RB, BCL7RC, BCL7RD, BCL7RE, BCL7RF, BCL7RG, BCL7RH, BCL7RI, BCL7RJ, BCL7RK, BCL7RL, BCL7RM, BCL7RN, BCL7RO, BCL7RP, BCL7RQ, BCL7RR, BCL7RS, BCL7RT, BCL7RU, BCL7RV, BCL7RW, BCL7RX, BCL7RY, BCL7RZ, BCL7SA, BCL7SB, BCL7SC, BCL7SD, BCL7SE, BCL7SF, BCL7SG, BCL7SH, BCL7SI, BCL7SJ, BCL7SK, BCL7SL, BCL7SM, BCL7SN, BCL7SO, BCL7SP, BCL7SQ, BCL7SR, BCL7SS, BCL7ST, BCL7SU, BCL7SV, BCL7SW, BCL7SX, BCL7SY, BCL7SZ, BCL7TA, BCL7TB, BCL7TC, BCL7TD, BCL7TE, BCL7TF, BCL7TG, BCL7TH, BCL7TI, BCL7TJ, BCL7TK, BCL7TL, BCL7TM, BCL7TN, BCL7TO, BCL7TP, BCL7TQ, BCL7TR, BCL7TS, BCL7TT, BCL7TU, BCL7TV, BCL7TW, BCL7TX, BCL7TY, BCL7TZ, BCL7UA, BCL7UB, BCL7UC, BCL7UD, BCL7UE, BCL7UF, BCL7UG, BCL7UH, BCL7UI, BCL7UJ, BCL7UK, BCL7UL, BCL7UM, BCL7UN, BCL7UO, BCL7UP, BCL7UQ, BCL7UR, BCL7US, BCL7UT, BCL7UU, BCL7UV, BCL7UW, BCL7UX, BCL7UY, BCL7UZ, BCL7VA, BCL7VB, BCL7VC, BCL7VD, BCL7VE, BCL7VF, BCL7VG, BCL7VH, BCL7VI, BCL7VJ, BCL7VK, BCL7VL, BCL7VM, BCL7VN, BCL7VO, BCL7VP, BCL7VQ, BCL7VR, BCL7VS, BCL7VT, BCL7VU, BCL7VV, BCL7VW, BCL7VX, BCL7VY, BCL7VZ, BCL7WA, BCL7WB, BCL7WC, BCL7WD, BCL7WE, BCL7WF, BCL7WG, BCL7WH, BCL7WI, BCL7WJ, BCL7WK, BCL7WL, BCL7WM, BCL7WN, BCL7WO, BCL7WP, BCL7WQ, BCL7WR, BCL7WS, BCL7WT, BCL7WU, BCL7WV, BCL7WW, BCL7WX, BCL7WY, BCL7WZ, BCL7XA, BCL7XB, BCL7XC, BCL7XD, BCL7XE, BCL7XF, BCL7XG, BCL7XH, BCL7XI, BCL7XJ, BCL7XK, BCL7XL, BCL7XM, BCL7XN, BCL7XO, BCL7XP, BCL7XQ, BCL7XR, BCL7XS, BCL7XT, BCL7XU, BCL7XV, BCL7XW, BCL7XX, BCL7XY, BCL7XZ, BCL7YA, BCL7YB, BCL7YC, BCL7YD, BCL7YE, BCL7YF, BCL7YG, BCL7YH, BCL7YI, BCL7YJ, BCL7YK, BCL7YL, BCL7YM, BCL7YN, BCL7YO, BCL7YP, BCL7YQ, BCL7YR, BCL7YS, BCL7YT, BCL7YU, BCL7YV, BCL7YW, BCL7YX, BCL7YY, BCL7YZ, BCL7ZA, BCL7ZB, BCL7ZC, BCL7ZD, BCL7ZE, BCL7ZF, BCL7ZG, BCL7ZH, BCL7ZI, BCL7ZJ, BCL7ZK, BCL7ZL, BCL7ZM, BCL7ZN, BCL7ZO, BCL7ZP, BCL7ZQ, BCL7ZR, BCL7ZS, BCL7ZT, BCL7ZU, BCL7ZV, BCL7ZW, BCL7ZX, BCL7ZY, BCL7ZZ.

RESULTADOS

Estadios de la maduración monocítica



Tipos de mutaciones y vías implicadas



CONCLUSIONES

- La LMMc presenta un inmunofenotipo reconocible y un paisaje mutacional característico, ambos de gran utilidad para su diagnóstico y estratificación.
- Un porcentaje significativo de las mutaciones de significado incierto aparecieron de forma recurrente, sugiriendo su potencial implicación en la enfermedad así como su utilidad en la práctica clínica.
- La metodología utilizada ha permitido validar una estrategia de diagnóstico integrado, optimizando al máximo el potencial de las técnicas empleadas.

Póster 07



Linfoma folicular variante predominantemente difusa, a propósito de un caso

Patricia Carrascosa Mastell¹; Eva Mas Esteve¹; Manuel Fernández-Delgado Momparler²; Victor Vivo Serrano³; Jose Antonio Hueso García¹; Inmaculada Castillo Valero¹; Sílvia Bernat Pablo¹; Maria Guinot Martínez¹.

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia Hospital la Plana; ²Servicio Hematología y Hemoterapia Hospital General Universitario de Castellón; ³Servicio de Anatomía Patológica Hospital la Plana

INTRODUCCIÓN

El linfoma folicular (LF) es el segundo linfoma no Hodgkin más frecuente (20%). Los hallazgos característicos de este son la proliferación de células B centrogerminales formando folículos y la traslocación del gen antiapoptótico Bcl2 con IgH resultado en la t(14;18)(q32;q21). Sin embargo, hay excepciones ya que el 5% de los LF de bajo grado presentan un patrón de crecimiento predominantemente difuso, y el 10% de LF carecen de la t(14;18), muchos de los cuales representan una enfermedad de alto grado. La clasificación de la WHO 2016 reconoce ciertas variantes y entidades relacionadas al LF. El espectro de bajo grado morfológico incluye el LF in situ, el LF duodenal-type y el difuso (dLF). Entre los altos grados morfológicos se incluyen el LF testicular y el LF pediatric-type. El dLF es la única variante que no presenta t(14;18). Esta entidad fue descrita por primera vez en 2009 en una serie de 35 casos con presentación inusual con crecimiento predominantemente difuso. Además, se encontraron características clínicas similares, como la localización inguinal, masas bulky con estadio localizado y buen pronóstico.

CASO CLÍNICO

Mujer de 75 años con único antecedente relevante de hipertensión arterial que acude a urgencias por edematización y dolor de todo el miembro inferior izquierdo de dos meses de evolución. A la exploración destaca edema en todo el miembro inferior izquierdo y signos de insuficiencia venosa crónica, no eritema ni aumento de temperatura, dolor con la palpación profunda, pulsos pedios presentes y simétricos. Análiticamente presenta hemograma normal (Hb 14.1 g/dl, Leucocitos 6x10³ (Neutrófilos 4.1x10³, Linfocitos 1.4x10³), Plaquetas 274x10³), dímero D de 895 ug/ml con resto de hemostasia y bioquímica normal. En las exploraciones complementarias realizadas en urgencias se realiza ecodoppler de miembro inferior izquierdo en que se observa trombosis de vena femoral común, superficial y profunda izquierdas y adyacente a los vasos ilíacos izquierdos una imagen hipoecoica de 38x37 mm sugestiva de tumoración anexial izquierda sin poder descartar adenopatías. Desde urgencias se solicita TC preferente, se inicia anticoagulación con heparina de bajo peso molecular y se remite a la paciente a la consulta de trombosis.

En TC toraco-abdomino-pélvico se identifican dos masas tumorales una localizada entre los vasos ilíacos comunes y el músculo psoas izquierdos, de 41x20 mm, perdiendo el plano graso de separación con los mismos; la segunda englobando a los vasos ilíacos externos izquierdos, de 81x49x59 mm, que contacta sin plano graso de separación con el anexo izquierdo, asas de intestino delgado adyacentes, psoas e iliopsoas izquierdo que por su morfología, localización y comportamiento sugiere tratarse de un linfoma.

Ante la sospecha diagnóstica, remiten a la paciente a nuestra consulta y se solicita PET-TC con los siguientes hallazgos: dos mazacotes ganglionares de etiología maligna a nivel intrapélvico (cadena ilíaca común y cadena ilíaca externa del lado izquierdo), que atrapan vasos ilíacos y condicionan un edema de miembro inferior izquierdo secundariamente. Adenopatías de menor tamaño en regiones inguinal e ilíaca común izquierdas y en retroperitoneo paraórtico izquierdo, sin mayor extensión de la enfermedad. Los hallazgos probablemente correspondan a un síndrome linfoproliferativo, en cuyo caso sería un estadio II.

Tras exéresis de adenopatía y valoración diagnóstica gracias a los servicio de cirugía y anatomía patológica se obtiene el siguiente diagnóstico. Se observan fragmentos de tejido en los que se identifica proliferación linfoide monomorfa difusa de células de pequeño tamaño con el siguiente perfil inmunohistoquímico: CD45+, CD20+, CD5+, CD23+, CD10+, Bcl2+ (100%) y Bcl6; SOX11 y ciclina D1 negativos. En conclusión, hallazgos compatibles con linfoma folicular variante predominantemente difusa. En estudio complementario mediante citometría de flujo de la misma adenopatía, se observa presencia de células B clonales CD10+, lo que sugiere origen centro folicular, respaldando el diagnóstico histológico.

Una vez confirmado el diagnóstico de dLF con criterios de tratamiento dada complicación trombótica por compresión de las masas sobre vasos ilíacos se decide inicio de tratamiento quimioterápico con esquema R-COMP. Actualmente pendiente de iniciar cuarto ciclo de tratamiento con quimiosensibilidad objetivada en TACI.

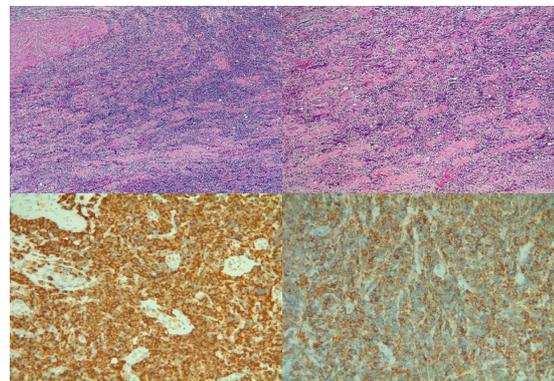


Imagen 1. Adenopatía ilíaca. A) HE x 5. B) HE x 10. C) CD10+ x 20. D) CD23+ x 20



Imagen 2. PET-TC cuerpo completo

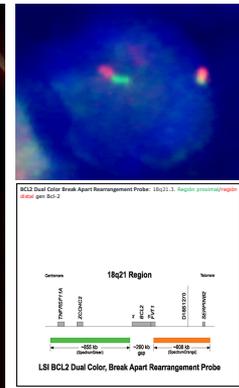


Imagen 3. FISH Bcl2 de adenopatía ilíaca. No reordenado.

CONCLUSIONES

- El LF es el segundo linfoma no Hodgkin más frecuente y se caracteriza por el reordenamiento Bcl2/IgH.
- Existen, además, subtipos de LF, unos más agresivos como el LF testicular y el LF pediatric-type; y otros más indolentes como el LF in situ, el LF duodenal-type y el difuso (dLF).
- Como se describe en la bibliografía, nuestro caso de dLF se caracteriza por la presentación bulky localizada en región ilíaca/inguinal, el patrón de crecimiento difuso (sin organizarse en folículos) y no tener Bcl2 reordenado.
- Siguiendo las recomendaciones de las guías actuales, se ha iniciado tratamiento habitual de LF y actualmente se ha objetivado quimiosensibilidad tras tres ciclos de tratamiento.

Póster 08

LINFOMAS TESTICULARES PRIMARIOS: REVISIÓN DE 3 CASOS.

Autores: Cortés Ortega OS; Meseguer Martínez E; Ortiz Salvador P; Serrano Pérez S; Tolosa Muñoz A; Tejada Chaves C; Fernández Llavador MJ; Panero Ruiz M; Marco Buades JE; Donato Martín E; Juan Marco ML; Gómez Beltrán E; Ivars Santacreu D; Valero Montoro M; Fernández Zarzoso M; García Fera A; Ribas García MP; Sayas Lloris MJ.

Servicio de Hematología, Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia.



INTRODUCCIÓN.

El linfoma testicular primario (LTP) es un tipo infrecuente de linfoma no Hodgkin de localización extraganglionar, que constituye del 1 al 2% de los linfomas malignos y de 1 al 5% de los tumores testiculares primarios. Representa la neoplasia testicular más frecuente en varones mayores de 60 años, apareciendo en una mediana de edad de 66 a 68 años, y representa la neoplasia testicular bilateral más frecuente.

La mayoría corresponden a linfomas difuso de células grandes B (LDCGB), pero existen subtipos menos frecuentes pero que son clínicamente importantes como el linfoma de Burkitt, linfoma Burkitt-like en pacientes con infección VIH.

OBJETIVOS.

El objetivo de este estudio descriptivo es analizar los pacientes diagnosticados de LTP primario en nuestro centro, revisando las características clínicas e histológicas al igual que los factores pronósticos y tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se ha analizado los pacientes diagnósticos de LPT primario en nuestro centro entre los años 2010 a 2021. En total se han incluido 3 pacientes. Los datos analizados han sido: edad, localización, síntomas al debut, histopatología, inmunohistoquímica, estadio (clasificación Ann Arbor), pronóstico (Índice pronóstico internacional), tratamiento, recaída y estado actual (tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas, criterios diagnósticos, estadio, tratamiento y evolución

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad	26	70	77
Localización	Teste derecho	Teste derecho	Teste izquierdo
Síntomas al debut	Agrandamiento indoloro del escroto derecho durante 4 meses.	Abultamiento testicular derecho de 2 semanas.	Masa testicular izquierda desde hace 1 mes
Histopatología	LDCGB	LDCGB	LDCGB
Inmunohistoquímica			
bcl	-	+	-
bcl-6	+	-	-
c-myc	-	-	-
Ki67	80%	90%	80%
Estadio Ann Arbor	I	I	I
IPI	Bajo	Bajo	Bajo
Tratamiento	Orquiectomía derecha. R-CHOPx6 ciclos + Rituximab x2 QTIT x4 RT teste contralateral.	Orquiectomía derecha. R-CHOPx6 ciclos + Rituximab x2 QTIT x4 RT teste contralateral.	Orquiectomía izquierda. R-COMPx6 ciclos + Rituximab x2. QTIT x4. RT teste contralateral.
Recaída	No	No	No
Estado actual.	Vivo	Vivo	Vivo

R-CHOP: rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona. R-COMP: doxorubicina sustituida por doxorubicina liposomal no pegilada. QTIT: Quimioterapia intratecal con citarabina, hidrocortisona y metotrexate. RT: radioterapia.

RESULTADOS.

Los pacientes incluidos en esta serie fueron 3 varones, con edad media 57,7 (26-77 años). Los pacientes presentaron un agrandamiento escrotal unilateral indoloro y no presentaron de síntomas B (fiebre, sudoración nocturna y una pérdida de peso inexplicable de más del 10% del peso corporal en 6 meses).

La variante histológica encontrada fue la LDCGB y por inmunohistoquímica no se evidencia que fueran "double-hit" ni "triple-hit". Todos los pacientes recibieron tratamiento quirúrgico (orquiectomía) seguido de quimioterapia R-CHOP en 2 casos y uno con R-COMP por comorbilidad cardíaca, además de 2 dosis adicionales de rituximab. Posteriormente completaron el tratamiento quimioterapia intratecal (citarabina, hidrocortisona y metotrexate) y radioterapia sobre el teste contralateral. Ninguno de los pacientes ha experimentado recaída y actualmente se encuentran en remisión completa.

CONCLUSIONES.

El LTP-LDCGB es el tipo más frecuente de linfoma testicular y presenta particularidades biológicas como baja incidencia, alta agresividad y amplio abordaje terapéutico.

La terapia multimodal (cirugía, quimioterapia con R-CHOP o con régimen similar a CHOP, profilaxis de sistema nervioso central y radioterapia adyuvante) ha permitido aumentar la tasa de supervivencia en pacientes con LTP en estadio limitado.

BIBLIOGRAFÍA

- Chan Y, Cheah, Andrew Wirth, John F. Seymour; Primary testicular lymphoma. *Blood* 2014; 123 (4): 486-493.
- Wang Q, Zheng D, Chai D, Wu S, Wang X, Chen S, Wu L, Cao R, Tao Y. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma: Case series. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Mar;99(12):e19463.

Póster 09



Utilidad de la ratio TRBC1+/TRBC1- para la detección de clonalidad linfoide T por citometría de flujo

O. Mompel¹; L. Pérez-Orero²; C. Játiva¹, A. Cámara¹; M. Monzón¹, R. García Serra¹; M. Uribe¹; M. Roig¹; M. Ibáñez¹; MJ. Lis¹; C. Amorós¹; L. Navarro³; A. Pérez-Ferriols⁴; F. Hernández¹; M. Orero¹; M. Linares¹

1. Servicio de Hematología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (CHGUV) 2. Escuela Técnica Superior de Informática, Universidad Politécnica de Valencia (UPV) 3. Servicio de Anatomía Patológica CHGUV. 4. Servicio de Dermatología CHGUV.

Introducción

Los síndromes linfoproliferativos crónicos de células T (SLPC-T) suponen un 10-15% de las neoplasias linfoides y su diagnóstico supone un desafío debido a la falta de técnicas diagnósticas para la detección de clonalidad T que estén estandarizadas, sean rápidas y fácilmente reproducibles.

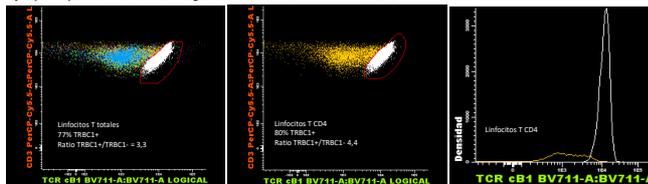
El estudio por citometría de flujo (CMF) mediante el marcador del receptor Vβ de células T (TRCVβ) o la detección de los reordenamientos del receptor de células T (TCR) mediante PCR por biología molecular tienen limitaciones. La técnica de TCRVβ es cara, de difícil interpretación y poco sensible, y el reordenamiento TCR es una técnica compleja, además de no cuantificar de forma precisa el tamaño del clon. Esto contrasta con la facilidad para detectar clonalidad B por CMF mediante la restricción de cadenas ligeras. Por lo que disponer de un enfoque igualmente simple y rápido para la detección de clonalidad T mediante CMF sería de utilidad.

El anticuerpo (Ac) anti-TRBC1 se ha propuesto recientemente como un marcador útil por CMF para evaluar la clonalidad de las células Tαβ con una alta sensibilidad y especificidad. Las células Tαβ normales muestran una mezcla de células TRBC1 positivas y TRBC1 negativas, mientras que las células Tαβ monoclonales muestran una expresión restringida (monotípica) de TRBC1, con la consiguiente alteración de la ratio TRBC1+/TRBC1-.

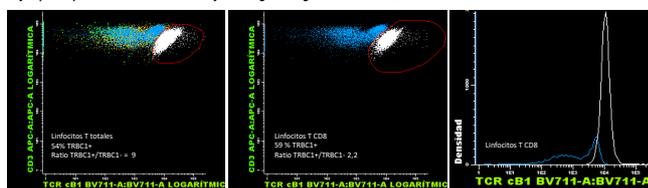
Resultados

La mediana de edad fue de 63 años (33-87), siendo 15 hombres y 35 mujeres. Al comparar ambas técnicas se encontraron resultados concordantes en 46 de 50 casos (92%). Los casos concordantes correspondieron a 28 de 31 (90%) con reordenamiento TCR policlonal y ratio TRBC1+/TRBC1- normal, y a 18 de 19 (95%) con reordenamiento TCR monoclonal y TRBC1+/TRBC1- patológico. Sólo hubo 4 de 50 casos discordantes (8%). La media ± desviación estándar (DS) del % de células TRBC1+ así como ratio entre el % de células TRBC1 positivas y TRBC1 negativas para los 21 casos con resultados patológicos se muestran en la tabla 2. Observamos que la detección de células clonales T mediante la utilización del anticuerpo anti-TRBC1 y cálculo del cociente TRBC1+/TRBC1- presenta una especificidad de 0,90 y sensibilidad de 0,95, con un valor predictivo positivo (VPP) del 96% y un valor predictivo negativo (VPN) del 85%.

Ejemplo de paciente con Micosis fungoide: Tubo 1 del SLPC-T + Ac anti-TRBC1



Ejemplo de paciente con leucemia de linfocitos T grandes granulares: Tubo LST + Ac anti-TRBC1



Conclusión

La combinación del Ac anti-TRBC1 a los tubos de LST y de caracterización fenotípica de las células de Sézary (tubo 1 del panel de SLPC-T) es una técnica útil, rápida, sensible y específica para la detección de clonalidad T por CMF.

Objetivos

1. Implantación del Ac anti-TRBC1 en la metodología estandarizada por EuroFlow, concretamente en el tubo de screening linfoide (LST) y en el tubo de caracterización fenotípica de las células de Sézary (tubo 1 del panel de SLPC-T).
2. Calcular el % de células TRBC1+ y la ratio TRBC1+/TRBC1- para la población linfoide T así como para cada una de sus subpoblaciones (CD4, CD8, CD4+CD8+, CD4-CD8-) en sangre periférica (SP) en pacientes con sospecha de SLPC-T.
3. Calcular la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) del Ac anti-TRBC1 para la detección de clonalidad T, considerando al reordenamiento TCR por biología molecular como la prueba "gold standard".

Métodos

Se analizaron un total de 50 muestras de SP anticoaguladas con EDTA, del mismo número de pacientes, durante un periodo de 6 meses (diciembre 2021 - junio de 2022). La distribución según diagnóstico fue: 16 micosis fungoide, 11 leucemias de linfocitos T grandes granulares, 9 SLPC-T no clasificados, 7 eritrodermias no neoplásicas y 7 sospechas iniciales de síndromes linfoproliferativos. Para el estudio inmunofenotípico se utilizó la técnica de inmunofluorescencia directa basada en los paneles de EuroFlow: LST de 8 colores (CD8+lambda-FITC, CD56+kappa-PE, CD5-PerCP-Cy5,5, CD19+TCRγδ-PE-Cy7, CD3-APC, CD38-APC-H7, CD4+CD20-V450, CD45-V500) en 28 muestras y tubo 1 de SLPC-T (CD7-FITC, CD26-PE, CD3-PerCP-Cy5,5, CD2-PE-Cy7, CD28-APC, CD8-APC-H7, CD4-V450 y CD45-V500) en 22 muestras, incubando previamente durante 10 minutos con el Ac anti-TRBC1-BV711 para su posterior análisis en un citómetro de flujo FACSLytic. Para el análisis de datos se utilizó el software INFINYCYT™: % de células TRBC1+, % de células TRBC1-, ratio TRBC1+/TRBC1- para la población linfoide T total y para cada una de sus subpoblaciones. Concomitantemente se estudió el reordenamiento TCRαβ por Biología Molecular (PCR electroforesis capilar). Evaluamos la concordancia de esas dos técnicas y calculamos la S, E, VPP y VPN del Ac anti-TRBC1 para la detección de clonalidad T.

Tabla 1. Comparación entre ambas técnicas. Test de Fisher, p= 0,0001. 1 SLPC-T inclassificable * 1 Micosis fungoide, 2 sospechas iniciales de síndromes linfoproliferativos**.

	Ratio TRBC1+/TRBC1- normal (n= 29)	Ratio TRBC1+/TRBC1- patológica (n= 21)
Reordenamiento TCR policlonal (n=31)	28 (90%)	3 (10%)**
Reordenamiento TCR monoclonal (n=19)	1 (5%)*	18 (95%)

Tabla 2. Media del % células TRBC1+ y ratio TRBC1+/TRBC1- para los pacientes con valores patológicos, considerando como valores de la ratio TRBC1+/TRBC1- normales según bibliografía (1): Linfocitos T totales (0,25-1,4), T CD4+ (0,31-1,6), T CD8+ (0,91-1,6), T CD4+CD8+ (0,016-2,5), T CD4-CD8- (0-1,5)

Subtipos de células Tαβ	% células TRBC1+ Media ± DS (rango)	Ratio TRBC1+/TRBC1- Media ± DS (rango)
Células Tαβ (n=21)	37,85 ± 23,09 (0,08-77)	2,72 ± 8,13 (0,01-38)
Células Tαβ CD4+ (n= 10)	38,94 ± 32,76 (0,95-80)	1,55 ± 1,67 (0,009-4,4)
Células Tαβ CD8+ (n= 8)	47,01 ± 28,11 (0,07-74)	2,88 ± 3,38 (0,05-11)
Células Tαβ CD4+CD8+ (n=3)	85 ± 8,19 (76-92)	8,88 ± 5,99 (3,45-15,3)

Bibliografía

- (1) Muñoz-García, N et al. Anti-TRBC1 antibody-based Flow Cytometric Detection of T-Cell Clonality: Standardization of Sample Preparation and Diagnostic Implementation. Cancers. 2021;13;4379.
- (2) Vermeer MH, Nicolay JP, Scarisbrick JJ, Zinzani PL. The importance of assessing blood tumour burden in cutaneous T-cell lymphoma. BJD 2020, 185 (19-25).

Contacto: mompel.olga@gmail.com

Agradecimientos: (G-S, R) ACIF/2021/169





Póster 10



Estudio de predisposición germinal en una serie consecutiva de pacientes en un hospital terciario de la Comunidad Valenciana

M. Santiago^{1,3}, A. Liquori³, J.V. Gil³, G. Avetisyan³, L. Cerdón³, B. Martín³, A. Díaz³, C. García³, E. Barragán^{3,4}, I. Luna¹, E. Mora¹, P. Montesinos^{1,3}, J. de la Rubia^{1,3}, A. Zúñiga², E. Such^{1,3}, J. Cervera^{1,2,3}

¹Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia.
²Unidad de Genética HUyP La Fe, Valencia.
³Grupo de Investigación en Hematología. IIS La Fe, Valencia.
⁴Unidad de Biología Molecular, HUyP La Fe, Valencia

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Las neoplasias mieloides hereditarias (NMHs) han sido reconocidas por la OMS como una entidad clínica con identidad propia y están presentes en el 5-10% de los niños y adultos con síndrome mielodisplásico (SMD)/leucemia mielode aguda (LMA). Se caracterizan por tener una heterogeneidad clínica, latencia variable y penetrancia incompleta, lo que sugiere que ser portador de una variante germinal patogénica no es suficiente para la transformación clonal y, por tanto, requiere de alteraciones adicionales para el desarrollo de la neoplasia hematológica.

Nuestro objetivo fue explorar la asociación entre alteraciones somáticas/germinales y antecedentes personales/familiares onco-hematológicos en nuestra serie consecutiva de pacientes con NMH diagnosticados en el Hospital La Fe.

MATERIAL Y MÉTODOS

Analizamos de forma paralela muestra somática/germinal en una cohorte consecutiva de 183 pacientes (mediana de edad 55 años, rango 10-80) diagnosticados en nuestro centro: 106 con LMA, 58 SMD y 19 insuficiencia medular (IM). Del total de LMA/SMD (164 pacientes), 23 (14%) estaban relacionadas con la terapia (SMD/LMA-t). El DNA germinal se obtuvo de cultivo de fibroblastos cutáneos (n=130), selección de linfocitos CD3+ (n=29), saliva (n=1), médula ósea (MO)/sangre periférica (SP) en remisión (n=3) y MO/SP (n=20). El análisis genético se hizo mediante secuenciación masiva (NGS) dirigida con un panel custom basado en capturas (SureSelect QXT, Agilent) que incluía 176 genes relacionados con NMHs e IM; y 2 paneles comerciales (Myeloid Solution de SOPHIA Genetics, y OncoPrint de ThermoFisher) para identificar alteraciones somáticas en SMD y LMA respectivamente. En 156 (85%) pacientes de la cohorte, se obtuvieron datos clínicos tras realizar una entrevista en búsqueda de antecedentes onco-hematológicos o tras recogerlos de su historia clínica.

RESULTADOS

Veintiún (11.5%) pacientes del total de la cohorte presentaron variantes germinales patogénicas o probablemente patogénicas en genes responsables de NMHs, con una mediana de edad de 55 años (rango 10-73). La caracterización de estos pacientes se muestra en la tabla 1. Las variantes somáticas se encontraron en genes típicamente mutados en neoplasias mieloides, siendo RUNX1 y TP53 los más frecuentemente alterados (5 y 4 variantes respectivamente). En el 26% de los pacientes con SMD/LMA-t de nuestra serie, se confirmó una variante germinal (probablemente) patogénica comparado con el 11.5% previamente descrito en las neoplasias esporádicas (p=0,05). Del total de pacientes con NMHs, 16 (9% del total de la serie) requirieron algún tipo de acción clínica prospectiva tras el hallazgo, como estudio familiar para selección de donante y seguimiento de portadores, elección de la terapia o derivación a la Unidad de Consejo Genético del Cáncer (CGC). En cuanto a los 5 pacientes restantes, 2 habían fallecido cuando se obtuvieron los resultados, 1 está pendiente de iniciar estrategia clínica y 2 ya estaban en seguimiento en CGC.

Tabla 1. Caracterización somática y germinal de pacientes con síndromes de predisposición a neoplasias mieloides

Grupo	Diagnóstico	Edad	Gen	Variante germinal	AF1*	AF2*	AF3*	AF4*	AF5*	AF6*	AF7*	AF8*	AF9*	AF10*	AF11*	AF12*	AF13*	AF14*	AF15*	AF16*	AF17*	AF18*	AF19*	AF20*	AF21*	AF22*	AF23*	AF24*	AF25*	AF26*	AF27*	AF28*	AF29*	AF30*	Estrategia clínica	
Predisposición germinal y alteraciones plaquetarias	LMA	50	RUNX1	p.Arg905Glu																															si	
	SMD	73	DDX41	c.27110>A																																no
	SMD	64	DDX41	p.Arg339Cys																																si
	SMD	53	DDX41	p.Pro179Glu																																si
	SMD-t	47	TP53	p.Arg263Trp																																si
Predisposición germinal sin otros trastornos	LMA	49	TP53	p.Arg282Gln																															si	
	SMD	22	GATA2	p.Cys348Ser																															si	
	SMD	22	GATA2	p.Gln206*																															si	
	SMD	55	SAMD9	p.Arg221*																																no
	LMA	59	SAMD9	p.Ser349*																															si	
Predisposición germinal y disfunción orgánica	LMA	31	SAMD9L	p.Lys1294Ter																															si	
	DC	10	RTEL1	p.Arg974*/p.Arg220Gln																															si	
	Anemia BD	19	RPL5	p.Cys761Asp+13																																si
	LMA	57	ELANE	p.Ala616Glu																																si
	LMA-t	59	ATM	p.Met1484Ile*3																																si
Predisposición a cáncer sólido	SMD-t	58	ATM	p.Arg2486*																															si	
	LMA-t	58	BRC41	ND																															no	
	LMA-t	56	BRC42	p.Ser2388Phe*12																																no
	LMA	20	BRIP1	p.Ile194Met*9																																si
	SMD	56	CHEK2	p.Arg117Gly																																si
LMA-t	56	CHEK2	p.Val241Phe*7 // p.Arg517His																																si	

En la parte izquierda de la tabla, se muestra la caracterización germinal de cada paciente. En la parte derecha de la tabla, se muestra el heatmap de la caracterización somática: molecular y citogenética de cada paciente. Por último, se muestran los pacientes en los que fue necesario modificar la estrategia clínica tras el hallazgo germinal. LMA: leucemia mielode aguda. SMD: síndrome mielodisplásico. DC: disqueratosis congénita. Anemia BD: anemia de Blackan-Diamond. LMA/SMD-t: LMA/SMD relacionados con la terapia. Chr: cromosoma. Los cuadros azules representan variantes con frecuencia alélica (VAF) >10%. Los cuadros amarillos representan variantes con VAF <10%. *Las alteraciones somáticas en DDX41 sólo se han analizado en pacientes con variante germinal en el mismo gen.

De los pacientes con datos clínicos disponibles, 113 (72%) presentaban antecedentes familiares (AF) de 1º/2º grado con cáncer sólido, 32 (21%) tenían AF de 1º/2º grado con trastornos hematológicos y 51 (33%) presentaban >1 neoplasia. La existencia de antecedentes familiares (AF) hematológicos de primer grado supuso un aumento significativo del riesgo de presentar una NMH (p=0,048), lo que también ocurrió con la presencia de antecedentes personales onco-hematológicos (p=0,021). No se alcanzó una asociación significativa con otro tipo de antecedentes, como AF jóvenes con cáncer sólido o edad temprana al debut del síndrome de predisposición.

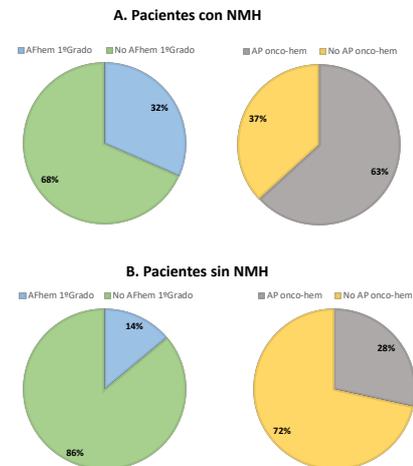


Figura 1. Antecedentes familiares (AF) hematológicos (hem) de primer grado y antecedentes personales (AP) onco-hematológicos (onco-hem). A. Pacientes con NMH; B. Pacientes sin NMH. NMH: neoplasia mielode hereditaria

CONCLUSIÓN

El 11% de los pacientes de esta serie consecutiva y no seleccionada presentaron una NMH, siendo la incidencia más alta en los que tenían un SMD/LMA-t (26%). El 9% de los pacientes de la serie precisaron algún tipo de estrategia clínica para su propio manejo o el de sus familiares. La presencia de AF hematológicos de primer grado y/o AP onco-hematológicos se asociaron a las NMHs de forma significativa; por lo que estos criterios deberían considerarse de mayor riesgo que otros descritos en diferentes guías clínicas. No obstante, es necesario expandir esta serie con el objetivo de consolidar criterios de sospecha y detectar biomarcadores de progresión en estos pacientes. Todo ello conduce a la necesidad de generar un flujo de trabajo en nuestra Comunidad que permita un diagnóstico, manejo y seguimiento correcto de estos pacientes y sus familiares.

Agradecimientos: AECC, CIBERONC, FEDER Funds (CB16/12/00284), FEHH 2018-2020; GV/2019/084; ISCIII: PI16/01113, PI16/00665, PI18/01472, PI18/01340, PI19/0730 and PI19/00812; IMI2 Exp.116026.

Póster 11



Impacto de la alorreactividad NK en el trasplante haploidéntico de progenitores hematopoyéticos asociada al uso de ciclofosfamida postrasplante.

Autores: Mar Luis-Hidalgo¹; Dolores Planelles¹; José Luis Piñana²; Juan Carbonell³; Paula Amat²; Inés Gómez⁴; M^a Jesús Pascual-Cascón⁵; Abelardo Caballero⁵; Alberto Torío⁵; Lourdes Vázquez⁶; Francisco Boix⁶; Luis Marín⁶; Antonia Sampol⁷; Natalia Martínez Pomar⁷; Carlos Solano⁸.

Centro de trabajo: Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana¹; Hospital Clínico Universitario de Valencia²; Instituto de investigación del Hospital Clínico Universitario de Valencia (INCLIVA)³; Hospital Universitario y Politécnico La Fe⁴; Hospital Regional Universitario de Málaga⁵; Hospital Universitario de Salamanca⁶ y Hospital Universitario Son Espases⁷.

Financiación: FIS (Fondo de Investigaciones Sanitarias) concedido por el Instituto de Salud Carlos III. Número de expediente: PI15/01396; CIF: G96886080. Fecha de concesión 14/07/2015.

Introducción: El trasplante haploidéntico de progenitores hematopoyéticos (haplo-TPH) es una opción terapéutica cuando no se dispone de donante HLA-idéntico. Con frecuencia, los potenciales receptores disponen de más de un donante haploidéntico. De cara a priorizar un donante sobre otro, las guías internacionales sugieren considerar criterios clínicos, como la edad, la diferencia de sexo, el grupo sanguíneo y el estado serológico de citomegalovirus (CMV) entre la pareja donante-receptor (D/R), y criterios biológicos, como la ausencia de anticuerpos anti-HLA donante específicos (ADE). Sin embargo, existe la posibilidad de analizar otros factores, como la alorreactividad *Natural Killer* (NK), que podrían ser de utilidad para la selección del donante y mejorar los resultados del TPH.

Objetivos: Identificar qué factores son relevantes de cara a escoger el mejor donante haploidéntico. Para ello, se analizaron aspectos clínicos generales, estudios inmunológicos de compatibilidad HLA y, especialmente, la relevancia clínica de la alorreactividad NK entre donante y receptor en los resultados del haplo-TPH. Dentro de los distintos modelos de predicción de la alorreactividad NK, este estudio pretende conocer cuál de ellos aporta mayor información y capacidad predictiva en la selección del donante haploidéntico superior.

Material y método: Se realizó un estudio prospectivo multicéntrico de 113 parejas D/R. Los pacientes, con diversas hemopatías malignas, tras acondicionamiento tanto mieloablativo (29,2%) como de intensidad reducida (70,8%), recibieron un haploTPH no manipulado con fuente de progenitores hematopoyéticos mayoritariamente de sangre periférica (87,6%) asociado a ciclofosfamida postrasplante. Además, pre-TPH se descartó, en todos los receptores, la existencia de ADE. Se recogieron características clínicas de las parejas D/R, entre las que se incluyeron: edad, sexo, relación de parentesco, estado serológico frente al CMV, compatibilidad ABO, disparidad HLA entre D/R, genotipo *KIR* (*Killer-cell immunoglobulin-like receptors*) y validación de los distintos modelos de predicción de la alorreactividad NK entre D/R.

Resultados: La edad media de los receptores del haplo-TPH fue de 54 años (rango 22-72) mientras que la de los donantes fue de 38 años (2-68). Del análisis multivariable se obtuvieron los siguientes resultados. Los factores asociados a un menor desarrollo de EICRa grado II-IV fueron: donante menor de 40 años (HR 0,46 (0,24-0,86); p=0,016); cualquier combinación diferente a serología CMV D-/R+ (HR 0,44 (0,22-0,89); p=0,023) y fuente de PH de médula ósea (HR 0,13 (0,02-0,94); p=0,044). La compatibilidad HLA $\geq 6/10$ en dirección *GvH* protegió frente a la recaída (HR 0,23 (0,07-0,73); p=0,012). El gen *2DS2*, expresado en el donante, asoció peor supervivencia global (SG) (HR 3,81 (1,10-13,24); p=0,035). Asimismo, la puntuación del contenido de genes *KIR-B* (*B-content score*) del donante con valor de 1 mostró protección en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) (HR 0,48 (0,23-0,99); p=0,048). Además, *B-content score* en el receptor ≥ 2 , implicó peor SLE (HR 3,53 (1,45-8,60); p=0,005) y SG (HR 3,12 (1,51-6,45); p=0,002). Por último, el estadio de la enfermedad de base avanzado fue identificado como factor de riesgo para la mortalidad no relacionada con la recaída (MNRR) (HR 16,34 (3,05-87,50); p=0,001) y para la recaída (HR 6,80 (1,70-27,24); p=0,007).

Conclusiones: Para escoger al mejor donante haploidéntico, tras descartar ADE, entre los criterios clínicos debe ser priorizado el donante joven (menor de 40 años) y CMV seropositivo. Además, la compatibilidad HLA en dirección *GvH* $\geq 6/10$ protege frente a la recaída. Respecto a la alorreactividad NK, el modelo del haplotipo *KIR* junto con *B-content score* (tanto del donante como del receptor), y la información contenida en ellos, son los que han presentado relevancia clínica en esta cohorte de pacientes. Por el contrario, los modelos: ligando-ligando; receptor-ligando; *KIR-KIR* y ausencia de ligando *KIR* en receptor no han mostrado, en esta investigación, tener efecto sobre: EICRa grado I-IV, II-IV, III-IV; EICRc; recaída; MNRR; SLE ni SG. Tampoco ha tenido impacto, en estos eventos, el sexo del donante o del receptor, la compatibilidad ABO, ni la relación de parentesco.

Póster 12

COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES EN PACIENTE POSTRASPLANTE ALOGÉNICO: A PROPÓSITO DE UN CASO.



Autores: Buelvas De la Ossa K; Facal Malvar A; Aparicio Choroa P; Direito de Moris Guerreiro M; Montoro Gómez J; Balaguer Roselló A; Sanz Caballer J; Villalba Montaner M.

Unidad de Trasplante de progenitores hematopoyéticos. Servicio de hematología y hemoterapia. Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

Introducción:

Las complicaciones gastrointestinales (CGI) representan la principal causa de morbi- mortalidad en pacientes con trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH). Su incidencia global esta subestimada, debido a su alta variabilidad, complejidad y a que su presentación clínica es inespecífica (generalmente diarrea y dolor abdominal). Es importante resaltar que los síntomas pueden superponerse y que puede tratarse de una o varias afecciones, entre las que se encuentran la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), infecciones (bacterianas, virales o fúngicas), toxicidad por fármacos (quimio-radioterapia, inmunosupresores, antibióticos y otros), daños en la mucosa del TGI con pérdida de la diversidad de la microbiota oral e intestinal, así como exacerbación aguda de enfermedades GI previas.

Métodos:

Descripción de caso clínico de un paciente con múltiples CGI tras alo-TPH.

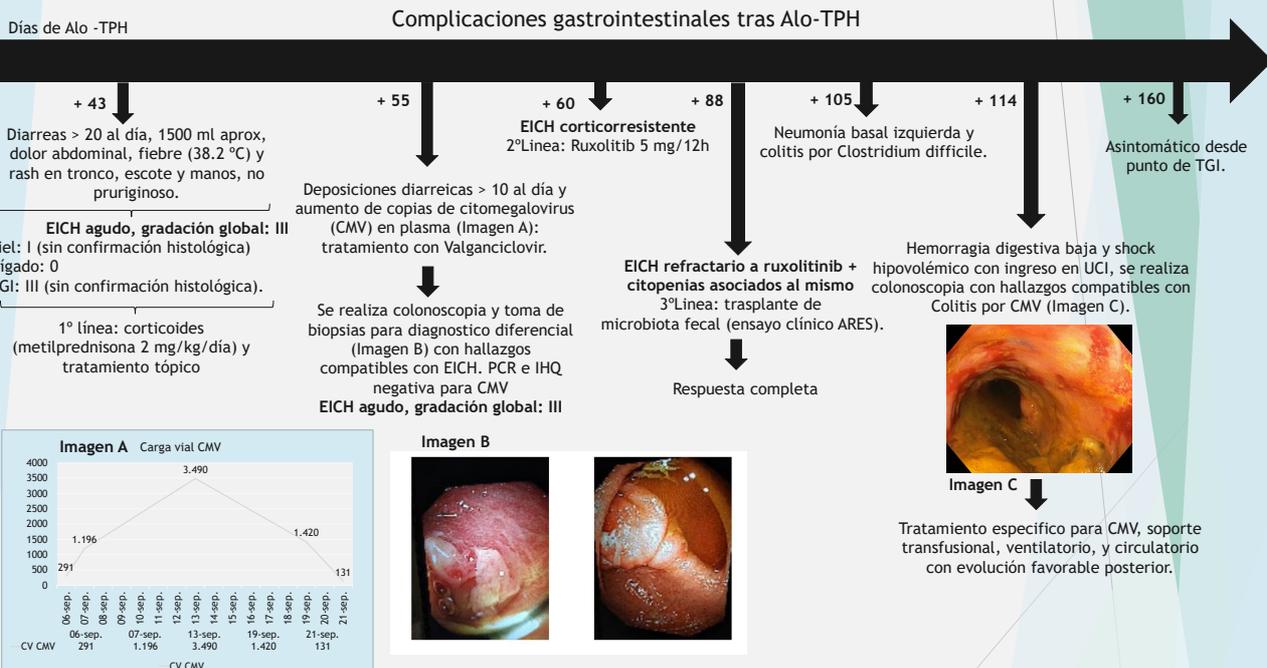
Varón de 47 años diagnosticado de síndrome mielodisplásico con displasia multilinea (SMD-DM), cariotipo: 46, XY, del (20)(q11) [17]/46,XY [3] con variantes patogénicas en los genes ASXL1 (p.A752Lfs*20; VAF 47%) y U2AF1 (p.S34F; VAF 48%) en secuenciación masiva (NGS); IPSS: 1 punto, IPSS-R: 4 puntos y WPSS 2 puntos.

Presenta múltiples ingresos por neutropenia febril (en una ocasión leishmaniasis visceral tratada con amfotericina B liposomal), así como un episodio de anemia hemolítica autoinmune resistente a corticoides y que requiere tratamiento de segunda línea con rituximab.

Ingresa para alo-TPH de familiar idéntico en situación de enfermedad activa o resistente. Se administra régimen de acondicionamiento tipo MAC (esquema BU-FLU), pauta de profilaxis de EICH con ciclofosfamida post-trasplante en día +3 y +4, micofenolato en día +5 hasta +35 y sirolimus en día +5 hasta +90 así como profilaxis antifúngica y frente a virus herpes según protocolo.

Evolución tórpida tras infusión de progenitores hematopoyéticos con retraso en injerto mieloide y ausencia de injerto plaquetar con dependencia transfusional semanal y necesidad de G-CSF.

Tras el alta, ingresa en varias ocasiones por neutropenia febril, bacteriemia por *Pseudomonas Aeruginosa* e infección fúngica invasiva posible. Como principal problema presenta CGI con diarrea con rectorragia, dolor abdominal y síndrome malabsortivo (ver esquema).



Conclusiones:

El alo-TPH tiene el potencial de curar trastornos malignos en hematología, pero está asociado a una serie de complicaciones graves, como la toxicidad del TGI. La morbi-mortalidad esta asociada a el régimen de acondicionamiento, el estado de la enfermedad subyacente y del desarrollo de EICH. Las CGI son una complicación común y la confirmación del diagnóstico a menudo requiere una evaluación del tejido obtenido mediante biopsias endoscópicas, además las infecciones oportunistas del TGI, principalmente las debidas a CMV, pueden simular una EICH aguda o pueden superponerse y generar un diagnóstico complejo, de ahí la importancia de un diagnóstico diferencial y de un manejo multidisciplinar que incluya una evaluación clínica, endoscópica e histológica para así obtener un diagnóstico definitivo y ofrecer un tratamiento oportuno a los pacientes.

Bibliografía:

- Carreras Pons, E. Rovira Itarrats, M. Valcárcel Ferreira, D. Manual de trasplante hematopoyético y terapia celular, 6ta edición.
- Schiller GJ, Gale RP. A Critical Reappraisal of Gastrointestinal Complications of Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *Cell Transplantation*. 1992;1(2-3):265-269.
- Penack O, Marchetti M, Ruutu T, Aljurf M. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol*. 2020 Feb;7(2):e157-e167.

Póster 13



XVII REUNIÓN ANUAL DE LA AVNH
ASOCIACIÓN VALENCIANA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA
Febrero 2023

INFECCIÓN FÚNGICA EN CAR-T: A PROPÓSITO DE UN CASO

Solis Ruiz, Jürgen¹; Sar Fuentes, Paula²; Asensi Cantó, Pedro¹; Lloret Madrid, Pilar¹; Facal Malvar, Ana¹; Villalba Montaner, Marta¹; Aparicio Chorão, Pedro¹; Direito de Moris Guerreiro, Manuel¹; Sanz Caballer, Jaime¹; Montoro Gómez, Juan¹; Balaguer Roselló, Aitana¹

¹Hospital Universitari i Politècnic La Fe, València; ²Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo



La Fe
Hospital Universitari i Politècnic

Introducción

La terapia CAR-T se encuentra plenamente integrada en los estándares de tratamiento actual.

Los pacientes receptores de este tratamiento presentan un estado de inmunosupresión debido a su enfermedad y las múltiples líneas terapéuticas recibidas. A esto, se suman otros factores como complicaciones inflamatorias, citopenias, hipogammaglobulinemia o tratamientos como corticoides, tocilizumab, etc. Todo ello hace que las complicaciones infecciosas, incluidas las fúngicas, deban ser consideradas desde la profilaxis hasta el diagnóstico y tratamiento.

Conclusiones

1. Los receptores de CAR-T son pacientes con múltiples factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones infecciosas.
2. El beneficio y manejo de la profilaxis antifúngica en pacientes receptores de CAR-T no está aún bien establecido.
3. Las infecciones fúngicas en pacientes receptores de CAR-T deben requerir una sospecha precoz y un manejo intensivo.

Caso clínico

Varón de 63 años, sin antecedentes de interés, que se diagnosticó a raíz de un cuadro constitucional de linfoma difuso de células grandes B *not otherwise specified* (LDCGB NOS) con traslocación de *BCL6* positiva, afectación multiorgánica sin afectación de sistema nervioso central (SNC) y en estadio IV según criterios de Lugano 201, índice CNS-IPi de 4. El paciente recibió 6 ciclos de R-CHOP intercalados con 3 ciclos de metotrexato intravenoso a altas dosis y profilaxis del SNC mediante triple intratecal. En la evaluación se detecta progresión de su linfoma. La segunda línea consistió en 2 ciclos de R-ESHAP y una nueva progresión como respuesta.

Tras la evolución clínica descrita el paciente fue remitido a nuestro centro donde, 10 meses después del diagnóstico, se le administra terapia CAR-T tras aplicar R-GEMOX como terapia puente. El producto empleado fue axicabtagén ciloleucl con una celularidad de 0,4 a 2 x 10⁸/kg y una linfodepleción consistente en fludarabina (30 mg/m²/24h 3 días) y ciclofosfamida (500 mg/m²/24h 3 días).

Como complicaciones inmediatas posCAR-T el paciente presentó un síndrome de liberación de citoquinas (CRS) de grado III y un síndrome de toxicidad neurológica asociado a la terapia con células inmunoefectoras (ICANS) de grado II. Ambos se resolvieron tras recibir dos dosis de tocilizumab y dexametasona.

Posteriormente, de forma ambulatoria, el paciente presentó insuficiencia suprarrenal iatrogénica que requirió tratamiento sustitutivo y una aplasia posCAR-T con neutropenia grave que no mejoró con G-CSF.

El paciente ingresó nuevamente el día +28 por reactivación de citomegalovirus (CMV) en plasma y dolor ocular con eritema infraorbitario e hipoestesia (*imagen 1A*). En un primer momento se valoró mediante TC que detecta únicamente hallazgos inflamatorios y ocupación de senos y se inició tratamiento con foscarnet. Dado que la clínica progresó con quemosis en los 180° inferiores se realiza una RM a las 24 horas (*imagen 2*).

La situación de neutropenia grave y el diagnóstico, pendiente de confirmación microbiológica, de infección fúngica invasiva (IFI) hizo que el mismo paciente descartara la alternativa quirúrgica. Se trataba de una intervención multidisciplinar y mutilante con muy escasa garantía de éxito por la ausencia de barrea anatómica entre las fosas afectadas y la fosa craneal media, anterior y el seno cavernoso.

Finalmente, el paciente continuó el tratamiento de anfotericina B liposomal y posaconazol iniciados tras la RM e inició el proceso de cuidados paliativos (*imagen 1B*).

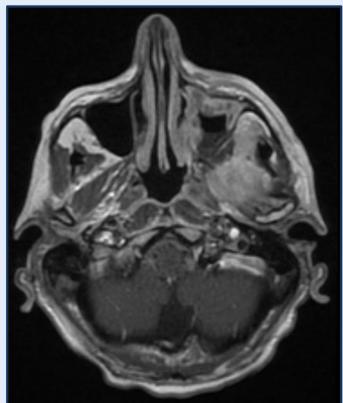


Imagen 2. RM, corte axial en secuencia T1. Puede observarse la importante afectación inflamatoria de los músculos temporal y pterigoideos izquierdos.

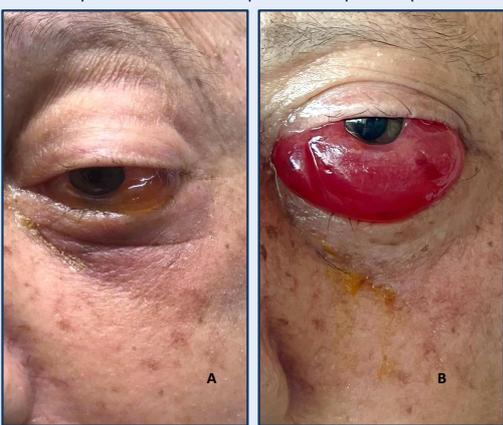


Imagen 1A. Fotografía del ojo izquierdo y región maxilar al ingreso el día +29 donde se observa la quemosis inferior y leve eritema infraorbitario. *Imagen 1B.* Fotografía de la misma zona el día +36 en la que puede apreciarse el empeoramiento externo de la lesión pese al tratamiento.

Discusión

Las complicaciones infecciosas en pacientes tratados con CAR-T suponen una complicación frecuente, principalmente las bacterianas y víricas. De acuerdo a la literatura, las infecciones fúngicas posCAR-T no son tan frecuentes, con una incidencia variable de hasta el 10%. Este caso demuestra la importancia de tenerlas presente en pacientes receptores de CAR-T, sobre todo cuando presenten factores de inmunodepresión adicionales.

De forma más específica, y acorde a la literatura, se han descrito algunos factores que incrementan el riesgo de infecciones fúngicas por hongos filamentosos. En concreto, nuestro paciente presentaba algunos de ellos: neutropenia, una celularidad del producto infundido > 2 x 10⁷/kg, el uso de tocilizumab y el tratamiento con corticosteroides.

La escasa casuística publicada hasta la fecha de infecciones fúngicas posCAR-T hace que todavía no esté bien establecida la profilaxis antifúngica a utilizar en estos pacientes. Probablemente, se deberán factores como los descritos para decidir si un paciente debe ser candidato o no a profilaxis que contemplen los hongos filamentosos. Confiamos que así se pueda establecer el valor y el riesgo-beneficio de la profilaxis actual y se definan perfiles de riesgo más sólidos.

Bibliografía

> Los-Arcos, I., Iacoboni, G., Aguilar-Guisado, M. *et al.* Recommendations for screening, monitoring, prevention, and prophylaxis of infections in adult and pediatric patients receiving CAR T-cell therapy: a position paper. *Infection* 49, 215–231 (2021). <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01521-5>

> Baird JH, Epstein DJ, Tamaresis JS, *et al.* Immune reconstitution and infectious complications following axicabtagene ciloleucl therapy for large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2021;5(1):143-155. <https://doi:10.1182/bloodadvances.2020002732>

Póster 14



EVALUACIÓN DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON ACODS DESDE UNA CONSULTA DE ENFERMERÍA A MES DE PRESCRIPCIÓN



@Thenursemusiclav

de Moya Romero, Juan Ramón*; Morello Gonzalez*, Daniela; Morell Grau*, Julia; Micó Cerdà, Mireia*; Rodríguez Gálvez, Paula*; Martí Amado, Sonia*; Valera Lloris, Raquel*; Martínez Sabater, Antonio*; Ballester Tarín, Mª Antonia*; Bueno Marcilla, Ana Belen*; Martí Saez, Edelmiria*.

*Unidad de Tratamiento Anticoagulante y Hemostasia del Hospital Clínico Universitario de Valencia
*Departamento de Enfermería, EU Enfermería y Podología de la UV. Departamento de Enfermería

Objetivos

1. Determinar la adherencia y tolerancia de la terapia con ACODS en el paciente anticoagulado al mes de su prescripción.

Introducción y Metodología

BREVES ANTECEDENTES:

Los Anticoagulantes de Acción Directa (ACODS) están indicados para la prevención y tratamiento de trombosis venosa y arterial. Estos fármacos poseen una farmacocinética predecible y estable que se caracteriza por un mecanismo de acción y metabolización muy rápidos⁽¹⁾. La no adherencia a los ACODS influye en la tasa de eventos tromboembólicos que podrían ser prevenidos por este grupo de fármacos⁽²⁾. Existen estudios que indican que las tasas de adherencia a estos fármacos no son óptimas.

METODOLOGÍA:

DISEÑO: Estudio Transversal con intencionalidad analítica

INSTRUMENTOS: Cuestionario heteroadministrado diseñado "ad-hoc" para las variables sociodemográficas junto con el cuestionario Morsky-Green modificado.

MUESTRA: pacientes que inician un ACOD desde el 1 de Febrero al 27 de Mayo de 2021 desde la consulta de Tratamiento Anticoagulante.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN: pacientes mayores de 18 años que no se encuentren institucionalizados en centros residenciales y que tomen el tratamiento por sí mismos.

MÉTODO ESTADÍSTICO: programa estadístico SPSS 21. Estadísticos descriptivos y Chi Cuadrado

MEDICIONES: Adherencia y Tolerancia al mes de la prescripción del ACOD.

ADHERENCIA	TOLERANCIA	DOSIFICACIÓN ⁽³⁾
¿Está usted tomando su ACOD? Respuesta Correcta: Sí	¿Ha sufrido algún tipo de sangrado ⁽⁴⁾ ?	Peso Creatinina Edad
Indique el nombre de su ACOD. Respuesta Correcta: fármaco prescrito	¿Ha tenido problemas gastrointestinales?	Calculo de función Renal por fórmula Cockcroft-Gault
Indíquenos como debe de tomar su ACOD. RC: Posología por ficha técnica de cada ACOD.	¿Algún efecto indeseado a añadir?	Motivo Anticoagulación (Tratamiento ETV o Profilaxis Primaria de Ictus por FA)
Si el paciente o familiar erraba en alguna de las preguntas realizadas se indicaba que el sujeto no era adherente.	Si el paciente o familiar indicaba alguna cuestión afirmativa se clasificaba el evento como baja tolerancia	Revisada Función Renal, Edad y Motivo de Anticoagulación se corroboraba correcta prescripción a ficha técnica.

Resultados y Discusión

1. Los datos fueron recogidos desde el 1 de Febrero de 2021 hasta el 30 de Noviembre de 2021. En dicho periodo se le ha realizado seguimiento a un total de 257 personas, de las cuales el 44,7% eran Varones y el 55,3% mujeres. Del total 238 (92,6%) tomaban ACODS por Fibrilación Auricular (FA), 5 (1,9%)= por Trombosis Venosa Profunda (TVP) y 14 (5,4%) por TEP (Tromboembolismo Pulmonar).
2. La media de edad se establece en 77.22 años con una desviación estándar de ± 10.14 .
3. El 27.2% tenía asociada Diabetes Mellitus y 71,2% padecía de Hipertensión Arterial.
4. El 83.3% tomaba 5 o más fármacos junto con su ACOD como total.
5. El 4.3% de nuestra población precisó un cambio de posología de su ACOD ajustada a edad, peso y función renal.
6. El 93.4 % de nuestra población presentaba adherencia a la toma de ACODS y el 6.6 % no tomaba o no tomaba correctamente su ACOD.
7. El análisis bivariado entre Adherencia y Sexo, motivo de prescripción, posología de los ACODS, DM, HTA y Polimedicación no ha demostrado asociación estadística (Chi-Cuadrado $p > 0.05$) en la adherencia de nuestros pacientes.
8. El único factor que se asocia a una disminución de la adherencia a los ACODS es el haber sufrido algún evento hemorrágico durante el tiempo de prescripción (Chi-Cuadrado: $p = 0.01$)
9. La tasa de sangrado al mes de prescripción se estableció en el 3.9%.

Conclusiones

1. El sangrado asociado al uso de ACODS se establece como factor que disminuye la adherencia farmacológica.
2. Al mes de tratamiento la tasa de No Adherencia es de un 6.6%
3. Un 4.3% de nuestros usuarios requirieron ajuste posológico.
4. El motivo principal de No Adherencia fue el sangrado, estableciéndose una tasa del 3.9% al mes de prescripción del ACOD.

Referencias

1. Morsky G, Green R. Compliance with oral anticoagulant therapy in the elderly. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2012; 37: 21-27.
2. Morsky G, Green R. Compliance with oral anticoagulant therapy in the elderly. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2012; 37: 21-27.
3. Morsky G, Green R. Compliance with oral anticoagulant therapy in the elderly. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2012; 37: 21-27.
4. Morsky G, Green R. Compliance with oral anticoagulant therapy in the elderly. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2012; 37: 21-27.



Póster 15

ALLseq: DETECCIÓN DE MUTACIONES PUNTUALES, FUSIONES, VARIACIÓN EN EL NÚMERO DE COPIAS Y EXPRESIÓN GÉNICA EN LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA PEDIÁTRICA MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA DIRIGIDA

José Vicente Gil¹, Esperanza Such^{2,5}, Claudia Sargas¹, Javier Simarro³, Alberto Miralles¹, Gema Pérez³, Inmaculada de Juan³, Sarai Palanca³, Gayane Avetisyan¹, Álvaro Díaz-González¹, Marta Santiago¹, Carolina Fuentes⁴, José María Fernández⁴, Ana Isabel Vicente², Samuel Romero², Eva Barragán^{1,3,5*}, Marta Llop^{1,3,5*}

¹Grupo de Investigación en Hematología, IIS La Fe, Valencia; ²Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia; ³Unidad de Biología Molecular, HUyP La Fe, Valencia; ⁴Unidad de Oncología pediátrica, HUyP La Fe, Valencia; ⁵CIBERONC CB16/12/00284 (*co-senior)

Introducción: La caracterización molecular de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) pediátrica contribuye a establecer el diagnóstico, estratificar el riesgo y/o identificar a pacientes candidatos a terapias dirigidas, no obstante, supone un reto debido a la gran diversidad de genes afectados por diferentes tipos de lesiones. La secuenciación masiva (NGS) dirigida a patologías específicas se ha consolidado como una herramienta útil en los laboratorio clínicos, pero actualmente no existen paneles comerciales dirigidos a la LLA que permitan identificar, además de mutaciones puntuales (SNVs e indels) y fusiones, variación en el número de copias (VNCs) y alteraciones de la expresión génica clínicamente relevantes.

Objetivo: Diseño y validación de un panel de NGS dirigido a la LLA (ALLseq) incluyendo todas de alteraciones clínicamente relevantes en esta enfermedad.

Material y Métodos

El diseño de ALLseq incluyó variantes que definen entidades reconocidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹, perfil de VNCs que permiten estratificar el riesgo² y alteraciones accionables (Tabla 1). La validación técnica se llevó a cabo en una cohorte retrospectiva de 25 muestras previamente caracterizada mediante citogenética, RT-qPCR, amplificación de sondas de ligación múltiple (MLPA P335) y NGS con un panel comercial (OncoPrint Childhood Cancer Research Assay, OCCRA). Posteriormente, se secuenciaron con ALLseq 43 pacientes consecutivos de forma prospectiva, confirmando las variantes patogénicas con métodos ortogonales.

Tabla 1. Dianas incluidas en ALLseq.

Hotspots (SNV e InDels, CNV detectable)
<i>CREBBP, CRLF2, DNMT3A, EP300, EZH2, FBXW7, FLT3, IDH1/2, IL7R, JAK1/2/3, NOTCH1, PAX5, PIK3CA, PTPN11, K/NRAS, SETD2, STAT5B, SH2B3</i>
Secuencia codificante completa (SNV e InDels, CNV detectable)
<i>AKT, BCL11B, BTG1, CDKN2A/B, DNMT2, EBF1, EED, ERG, ETV6, GATA3, IKZF1, IL2RB, KDM6A, LEF1, NF1, NT5C, PAX5, PHF6, PTEN, PTPN22, RBI1, RUNX1, STAG2, SUZ12, TET2, TP53, WT1</i>
Fusiones (271 fusiones, 634 isoformas)
Genes driver: <i>ABL1/2, KMT2A, TCF3, ETV6, EPOR, CSF1R, FLT3, JAK2, PDGFRA/B, LYN, NTRK1/2/3, TYK2, FGFR1, IL2RB, TSLP, PAX5, NOTCH1, MEF2D, ZNF384, MYBL1</i>
Fusiones principales: <i>P2RY8::CRLF2, SET::NUP214, PICALM::MLLT10, STIL::TAL</i>
Expresión génica (7 genes)
<i>CRLF2, HOXA, LMO2, NKX2, TAL1, TLX1, TLX3</i>

Resultados

Principales métricas de secuenciación: La uniformidad y lecturas *on-target* fueron >95%, y la profundidad de lectura promedio >1900X. Únicamente 32/1.138 amplicones (2,8%) mostraron baja profundidad de lectura (<100x) y/o *strand bias* (≥3X).

Características técnicas: La reproducibilidad inter e intraensayo fue del 100%. La sensibilidad y precisión, valor predictivo positivo y negativo fueron del 100% para la identificación de SNVs, indels y fusiones. La sensibilidad y especificidad para VNCs fueron 88,87% y 97,92%, respectivamente. Se obtuvo un coeficiente de Cohen para VNC de 0,88, por lo que los resultados pueden considerarse aceptables. Además, el panel fue capaz de identificar a los pacientes que hiperexpresaban *CRLF2* y *TAL1*.

Validación clínica: Se identificaron 142 alteraciones en los 43 pacientes; 54 (38,02%) SNV o indels, 11 (7,75%) fusiones, de las cuales las más frecuentes fueron *ETV6::RUNX1* (5/43, 11,6%), reordenamientos *KMT2A* (2/43, 4,6%) y *STIL::TAL1* (2/43, 4,6%), lo que permitió establecer el diagnóstico en el 27,91% de los pacientes. También se identificaron 68 (47,89%) VNCs en 28/43 pacientes (65,12%). El gen delecionado con mayor frecuencia fue *CDKN2A* 19,12% (13/68), seguido de *CDKN2B* 16,18% (11/68) y *ETV6* 8,82% (6/68) (Figura 1), permitiendo estratificar a todos los pacientes según el *CNV-UKALL* que sigue el protocolo ALLTogether (NCT04307576). Además, ALLseq detectó copias adicionales de *RUNX1* y *TP53* en pacientes con ganancias en los cromosomas 17 y 21, incluyendo un paciente que presentaba amplificación intracromosómica del cromosoma 21, iAMP21, entidad recientemente consolidada por la OMS³ (Figura 3).



Figura 1. Detección en homocigosis de *CDKN2A/B*, y en heterocigosis de *ETV6* identificadas en un paciente mediante NGS y confirmadas mediante MLPA.

ALLseq permitió identificar a 9 pacientes con expresión génica alterada, debido a traslocaciones en genes que no (siempre) generan transcritos de fusión: *CRLF2* (3), *TAL1* (2), *TLX1* (2), *TLX3* (1) y *NKX2-1* (1) (Figura 2). En la Figura 4 se muestran todos los resultados obtenidos.

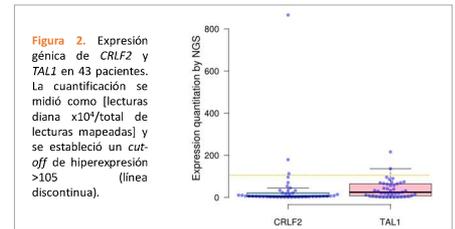


Figura 2. Expresión génica de *CRLF2* y *TAL1* en 43 pacientes. La cuantificación se midió como [lecturas diana x10⁴/total de lecturas mapeadas] y se estableció un *cut-off* de hiperexpresión >105 (línea discontinua).

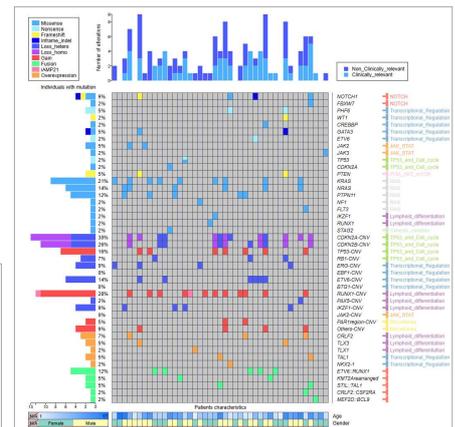


Figura 3. Resumen de las alteraciones moleculares y datos clínicos de la serie de 43 pacientes con LLA.

Conclusiones

- ALLseq permite identificar, además de SNVs y fusiones, las VNC y cambios en la expresión génica, más frecuentes en la LLA en un único ensayo.
- ALLseq, junto con las técnicas citogenéticas convencionales, permite identificar alteraciones clínicamente relevantes hasta en un 93% de los pacientes.

Referencias:

1- Arber et al. The 2016 Revision to the World Health Organization Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia. *Blood* 2016, 127 (20), 2391–2405.
 2- Moorman, et al. A Novel Integrated Cytogenetic and Genomic Classification Refines Risk Stratification in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 2014, 124 (9), 1434–1444.
 3- Abaggio, R.; Amador, C.; Anagnostopoulos, I.; Attygalle, A. D.; Araujo, I. B. de O.; Bertl, E.; Bhagat, G.; Borges, A. M.; Boyer, D.; Calamini, M.; Chhaburn, A.; Chan, J. K. C.; Cheuk, W.; Chng, W.-J.; Choi, J. K.; Chung, S.-S.; Coupland, S. E.; Czader, M.; Dave, S. S.; de Jong, D. The 5th Edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022, 36 (7), 1720–1748.

Agradecimientos: GV/2019/077; GV/2021/105; PI19/00730



Póster 16

SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO Y MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA SECUNDARIA GRAVE (ADAMTS 13 < 10%)

Jorge Mora, Dolores Gómez, María José Cortti, Alejandro Pacios, Verónica Cánovas, Isabel Picón.

Servicio de Hematología. Hospital de Manises

INTRODUCCIÓN

El síndrome hemofagocítico adquirido es una enfermedad poco frecuente y grave que supone un reto diagnóstico. Aunque frecuentemente asocia parámetros de hemólisis no existe información sobre la utilidad de ADAMTS13, su relevancia en el diagnóstico y su eventual tratamiento.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Varón de 40 años antecedentes de enolismo (30 UBE/día) y fumador 30 cig/día sin otros de interés que ingresa por cuadro de diverticulitis aguda microperforada con flemonización, se inicia tratamiento conservador con meropenem. Hemograma al ingreso, destaca Hb 17.1 g/dL, plaquetas $144 \times 10^3/L$ y LDH 251 U/L.

A los 6 días de ingreso se solicita valoración por Hematología debido a bicitopenia, sin cambios clínicos relevantes. Presenta Hb 6.8 g/dL, VCM 83 fl, LDH 2583 U/L, Bilirrubina 1.4 mg/dL, Plaquetas $16 \times 10^3/L$, Reticulocitos $112 \times 10^3/L$, Coombs directo negativo, frotis sangre periférica con 15% esquistocitos (**imagen 1**). Ferritina 4663 ng/mL. Proteína C Reactiva en descenso. Triglicéridos 259, Fibrinógeno 1043; Se realiza TC toracoabdominal que objetiva empeoramiento de diverticulitis con perforación contenida, hepatoesplenomegalia aguda globulosa, aumento de tamaño y congestión de ambos riñones, edema pulmonar y derrame pleuropericárdico no presente en TC al ingreso. Se completa estudio con aspirado de médula ósea que informa aumento de celularidad e imágenes de hemofagocitosis (**imagen 2**). Continúa sin cambios clínicos. Se orienta como síndrome hemofagocítico y microangiopatía trombótica secundaria en contexto de diverticulitis complicada y se inicia tratamiento con Dexametasona (DXM) 5 mg/m² cada 12h. Se acepta traslado a UCI para vigilancia estrecha. A pesar de mejoría inicial con ferritina 2929 ng/mL y estabilidad bicitopenia sin necesidad transfusional, a las 48h en UCI presenta status epiléptico sin alteraciones en TC cerebral, se procede a intubación orotraqueal, se aumenta DXM 10 mg/m² cada 12h y se comenta con centro de referencia para valoración, se descarta iniciar plasmaféresis ante baja sospecha de Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) conjuntamente y no trasladar debido a mal estado neurológico. Ante empeoramiento clínico, analítico (ferritina 6.694 ng/mL, fracaso multiorgánico incipiente) y aumento de requerimientos transfusionales se decide iniciar etoposido 150 mg/m² tras 72h de estancia en UCI. 12h más tarde, se produce parada cardiorrespiratoria no recuperada con disociación electromecánica, gran derrame pericárdico con acinesia global VI. Tras éxitus se obtiene resultado de ADAMTS 13 0% no habiéndose realizado estudio de inhibidor.

DISCUSIÓN

Ante casos de síndrome hemofagocítico con parámetros de hemólisis que no mejoran o empeoran a pesar de iniciar el tratamiento, conocer ADAMTS13 e inhibidor puede ser de utilidad para completar el diagnóstico y realizar una terapia más agresiva con plasmaféresis y/o tratamientos dirigidos. El diagnóstico de PTT en estos casos es discutible al haber causa secundaria y presentación atípica.

Imagen 1

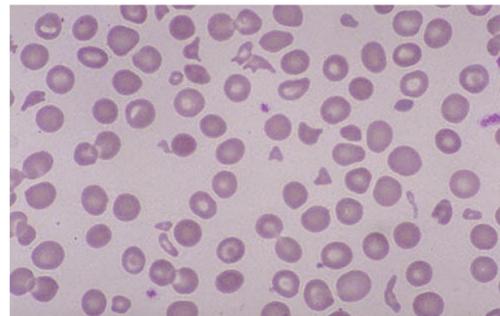
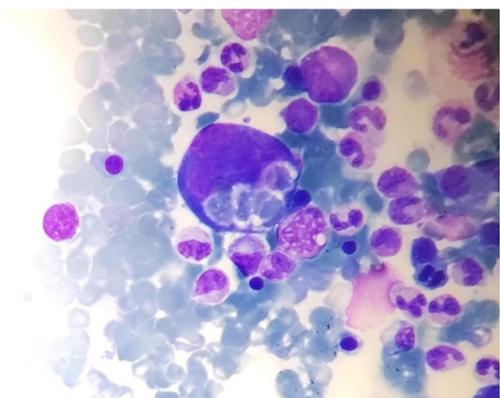


Imagen 2



Póster 17

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSIS PRIMARIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PLANA

Mas Esteve, Eva; Carrascosa Mastell, Patricia; Hueso García, José Antonio; Bernat Pablo, Silvia; Castillo Valero, Inmaculada; Guinot Martínez, María.
Hospital Universitario La Plana.



INTRODUCCIÓN

La amiloidosis primaria (AL) se caracteriza por el depósito de fragmentos de cadenas ligeras de inmunoglobulinas producidas por células plasmáticas monoclonales, causando un daño orgánico. Es una enfermedad poco frecuente y de pronóstico adverso. La incidencia, aunque ha ido aumentando con los años, sigue siendo baja (1/100.000 personas años). La presentación clínica viene determinada por los órganos afectados: corazón (82%), riñón (62%), tejidos blandos (17%), hígado (14%), sistema nervioso periférico (12%), pulmonar (6%) y tracto gastrointestinal (8%). Aunque se trate de una enfermedad hematológica, la afectación cardíaca es la principal causa de morbilidad y mortalidad.

OBJETIVO

Analizar los casos con diagnóstico de AL en el Hospital Universitario La Plana (HLP).

MATERIAL Y MÉTODOS

Análisis descriptivo de los pacientes con diagnóstico con AL en el HLP. Dicho análisis se realiza con el software IBM SPSS Statistics 26.

RESULTADOS

Se incluyen 6 pacientes (4 hombres, 2 mujeres); 3 de ellos en los últimos 5 años, por lo que la incidencia anual es de 0.6/100.000 hab., inferior a la reportada en la literatura. En la tabla 1 se muestran las características principales de los pacientes. La edad media al diagnóstico fue de 68 años (50-86). La afectación orgánica más frecuente fue cardíaca en 4 casos (66%) y renal en 4 casos (66%). Un paciente presentó afectación multiorgánica (cardíaca, digestiva, neurológica, pulmonar). Se estadificó a los pacientes según los criterios de la Clínica Mayo del 2012 objetivando 4 pacientes con diagnóstico en estadios avanzados III y IV. Las líneas de tratamiento oscilan de 1 a 5. De los 6 pacientes, 4 pacientes han recibido o están recibiendo tratamiento con Daratumumab. Las respuestas al tratamiento, a fecha de diciembre de 2022, son de 4 pacientes en remisión completa hematológica, 1 paciente en remisión parcial y 1 paciente fue exitus en situación de remisión parcial por daño cardíaco. No se ha objetivado en ningún caso mejoría del daño orgánico ya establecido, 2 pacientes se encuentran en hemodiálisis y 1 paciente presenta afectación cardíaca grave con necesidad de colocación de marcapasos y NYHA III.

Paciente	Edad	Sexo	Estadio Clínica Mayo	Afectación orgánica	Líneas de tratamiento	Tipos tratamiento	Respuesta
1	84	Hombre	III	Renal Cardíaca	2	CyBorDex Daratumumab	Remisión parcial Exitus
2	86	Hombre	I	Renal	1	VD	Remisión completa
3	70	Mujer	II	Renal	2	VD Daratumumab	Remisión parcial
4	57	Hombre	III	Cardíaca	3	Autotrasplante CyBorDex Daratumumab	Remisión completa
5	50	Hombre	IV	Renal Cardíaca	5	Autotrasplante CyBorDex Melfalan-Dexametasona-Clarfetrinomicina Pomalidomida-Dexametasona Daratumumab	Remisión completa
6	63	Mujer	IV	Cardíaca Digestiva Neurológica Pulmonar	1	Dara-CyBorDex	Remisión completa

Tabla 1. Características de los pacientes.

CyBorDex (ciclofosfamida-bortezomib-dexametasona), VD (bortezomib-dexametasona), Dara-CyBorDex (daratumumab-ciclofosfamida-bortezomib-dexametasona).

CONCLUSIONES

Nuestra incidencia menor puede ser debida a un infradiagnóstico al tratarse de una patología poco frecuente, por lo que hay que incidir en el conocimiento por parte de las especialidades directamente relacionadas.

Debido a la naturaleza progresiva de la enfermedad, el diagnóstico precoz es vital para prevenir el daño orgánico que aparece en las fases avanzadas.

En nuestra experiencia una vez establecido el daño orgánico no se objetiva tras el tratamiento mejoría clínica, sobre todo, en estadios avanzados.

La utilización de tratamientos dirigidos contra el clon productor de las cadenas ligeras patológicas, como bortezomib y en los últimos años daratumumab, ha dado lugar a remisiones hematológicas completas y más duraderas.

Póster 18



UTILIDAD DEL MAPEO ÓPTICO DEL GENOMA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE

Cristian García-Ruiz, Álvaro Díaz-González, Ana Vicente, Gayane Avetisyan,, Juan Eiris, Pablo Granados, David Martínez-Campuzano, Pedro Asensi, Pilar Lloret, Jürgen Solís, Marta Santiago, Samuel Romero, Mario Arnao, Javier de la Rubia y Esperanza Such

Grupo de Investigación en Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario y Politécnic La Fe, Valencia.

INTRODUCCIÓN

El pronóstico de los pacientes con mieloma múltiple (MM) es altamente heterogéneo. La mayor parte presentan alteraciones genéticas y anomalías cromosómicas, destacando translocaciones que persisten a lo largo de la enfermedad. Los tipos mayoritarios de mieloma múltiple son los hiperdiploides, asociados a la presencia de múltiples trisomías, y los no hiperdiploides, asociados a translocaciones en *IGH* (14q32) y frecuentemente de alto riesgo. Habitualmente, el estudio citogenético se realiza a través de sondas específicas FISH en células plasmáticas seleccionadas. Recientemente, hay disponible una nueva técnica diagnóstica denominada mapeo óptico del genoma (OGM) que permite detectar en un solo ensayo alteraciones estructurales y en el número de copias a nivel de genoma completo con una resolución superior a la del FISH.

OBJETIVOS

El principal objetivo de este trabajo es la aplicación del OGM en pacientes de MM y comparar estos resultados con las técnicas convencionales (FISH).

MATERIAL Y MÉTODOS

A modo exploratorio se presentan dos pacientes jóvenes diagnosticados con MM pertenecientes al Hospital La Fe. A ambos se les realizó una selección de las células plasmáticas CD138+ mediante el reactivo RosetteSep Human Multiple Myeloma Cell Enrichment Cocktail (StemCell Technologies). A estas células se les realizó un panel de sondas de FISH que incluyen translocaciones de *IGH*, pérdida de *TP53* y pérdida/amplificación de los genes *CKS1B/CDKN2C*. De forma paralela, se utilizó una muestra de médula ósea sin selección de células plasmáticas para OGM. De forma breve, se extrajo el DNA de alto peso molecular mediante un proceso de lisis con proteinasa K e isopropanol. El DNA se capturó en un disco paramagnético. Posteriormente, se realizó un proceso de marcaje fluorescente con el fluoróforo DL-Green y la enzima DLE-1. Finalmente, las muestras se cargaron en un chip Shapyr y fueron analizadas con el software Bionano Access.

RESULTADOS

La edad de los pacientes incluidos fue de 48 y 53 años. Los resultados de las técnicas convencionales y del OGM se detallan en la **Tabla 1**. En la **Figura 1** se detallan el análisis mediante OGM de los casos estudiados. A continuación se detallan las alteraciones destacadas por FISH y por OGM:

- **Paciente 1:** La infiltración de células plasmáticas en este paciente fue de un 25%. Los resultados del FISH mostraron una t(4;14) afectando a los genes *IGH/FGFR3*, una tetrasomía de los cromosomas 14, 17 y 20 y 6 copias de *CKS1B* en el contexto de tetraploidía del cromosoma 1.

El OGM confirmó la t(4;14) que produce el reordenamiento *IGH/FGFR3*. La tetrasomía del 17 se detectó como una ganancia de material en la región 17p13.3p13.1, que incluye al gen *TP53*. La tetraploidía del cromosoma 1 se identificó como una ganancia del brazo largo del cromosoma 1, región 1q21.1q44, que incluye al gen *CKS1B*. El OGM no identificó las tetrasomías de los cromosomas 14 y 20, probablemente debido a que estén presentes en una menor proporción. Además, el OGM permitió detectar una ganancia en el brazo largo del cromosoma 8, región 8q12.3q24.3, que incluye el gen *MYC* y múltiples translocaciones en este cromosoma que no parecen dar lugar a otros genes de fusión conocidos en MM. Tras este hallazgo, se validó por FISH observándose seis copias del gen *MYC* sin reordenamientos cromosómicos. Por último, se observó la monosomía del cromosoma 13 así como una deleción en el cromosoma 22 que implica la pérdida del gen *ATF4*, relacionado en algunos trabajos con peores respuestas a Bortezomib (1).

- **Paciente 2:** La infiltración de células plasmáticas en este paciente fue de un 76%. Los resultados del FISH fueron negativos, incluyendo las sondas para *IGH*, *TP53*, *CDKN2C* y *CKS1B*.

En contraste, el OGM permitió detectar la t(8;18)(q24.12;q21.2) que implica el reordenamiento *TCF4::MYC*, así como un cariotipo hiperdiploide que incluía las trisomías de los cromosomas 2, 3, 4, 7, 9, 11, 13, 15, 19 y 22 y las tetrasomías de los cromosomas 15 y 21. Además se identificaron la pérdida del cromosoma Y, una duplicación del brazo corto del cromosoma 6 en la región 6p25.3p11.2 y una deleción en el brazo corto de cromosoma 8, región 8p23.38p21.2. La translocación de *MYC* se confirmó por FISH.

CONCLUSIONES

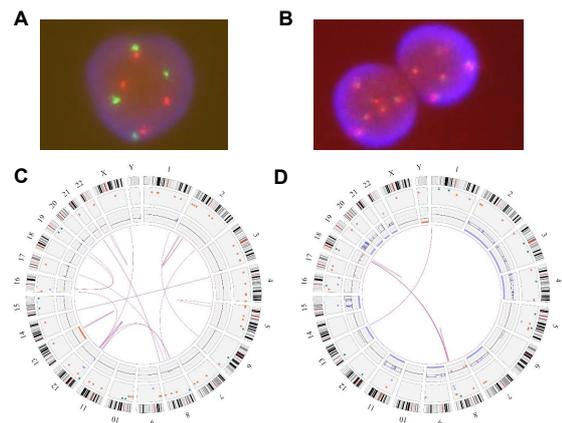
La implementación del OGM en pacientes con MM ha permitido identificar alteraciones cromosómicas que eran crípticas para las técnicas convencionales. Las alteraciones observadas por OGM fueron validadas por FISH, confirmando así su potencial en la rutina diagnóstica. La inclusión de más pacientes permitirá confirmar los resultados obtenidos y detectar nuevas alteraciones crípticas para el FISH.

IMÁGENES

Tabla 1: Comparación de las técnicas estándar (FISH) con OGM.

Paciente	Sexo	Edad	Tipo de MM	IS-R	FISH	OGM (GRCh38)
1	V	48	IgG Kappa	2	<ul style="list-style-type: none"> 6 copias de <i>CKS1B</i> en el contexto de tetraploidía del cromosoma 1 Translocación t(4;14) y reordenamiento en <i>IGH/FGFR3</i>. Tetrasomía de los cromosomas 14, 17 y 20, afectado a <i>IGH/MAF</i>, <i>TP53</i> y <i>MAFB</i>. Validación de la duplicación de <i>MYC</i> tras resultados OGM. 	1q21.1q44x3.11.6[q42.2;q21.1]3q28q29x3.14.14(p15.3;q32.33)4q22.1x1.6q21q25.3x1.7q36.1x1.8q12.3q24.3x3.11.18.17(p11.2;p13.3)11.18.17(p21.3;q21.3)11.18.21(14.2;q21.22)11.22.18(p11.23;p13.2)11.22.20(p11.22;q27.2)11.13.11.16.19(p11.2;p13.11)17p13.3p13.1x3.22q13.1x1
2	V	53	IgG Kappa	3	Negativo.	(2,3,4,7,9,11,13,15,19,22)x3,(15,21)x2,(Y)0,(8,18)(q24.12;q21.2)

Figura 1: Resultados del estudio citogenético de los pacientes a estudio. Resultados del FISH realizados al paciente 1 indicando la tetrasomía del cromosoma 17 y *TP53* (A) y las 6 copias del gen *MYC* (B). Circos plot representando las alteraciones cromosómicas del paciente 1 (C) y del paciente 2 (D)



REFERENCIAS

1. Narita T, Ri M, Masaki A, Mori F, Ito A, Kusumoto S, Ishida T, Komatsu H, Iida S. Lower expression of activating transcription factors 3 and 4 correlates with shorter progression-free survival in multiple myeloma patients receiving bortezomib plus dexamethasone therapy. *Blood Cancer J.* 2015 Dec 4;5(12):e373. doi: 10.1038/bcj.2015.98. PMID: 26636288; PMCID: PMC4735074.



Póster 19



FRAGILIDAD OSMÓTICA POR CITOMETRÍA DE FLUJO EN EL DIAGNÓSTICO DE ESFEROCITOSIS HEREDITARIA

Cristina Játiva¹; Leandro Pérez-Otero²; Olga Mompel¹; Asunción Cámara¹; Margarita Monzón¹; María Amparo Ibáñez. ¹ Fernando Hernández²; Mónica Roig¹; Carmen Amorós¹; Sebastián Ortiz²; Rocío García Serra¹; Deborah Pérez González¹; Ángel Zúñiga³; María Teresa Orero¹; Mariano Linares¹
 1. Servicio de Hematología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia 2. Escuela Técnica Superior de Informática, Universidad Politécnica de Valencia 3. Unidad de Genética. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

Introducción

La esferocitosis hereditaria (EH) es una de las causas más frecuentes de anemia hemolítica congénita. Tradicionalmente, se ha utilizado para el diagnóstico la fragilidad osmótica (FO) por medios hipotónicos. En los últimos años, se han incorporado también dos técnicas por citometría de flujo (CMF): test de EMA y la FO. La FO por CMF es más rápida y sencilla que la FO por medios hipotónicos y consiste en medir el porcentaje de glóbulos rojos hemolizados tras diluir las muestras de sangre periférica con PBS (solución salina tamponada con fosfato) a diferentes concentraciones (100%, 80%, 60%, 50%, 40% y 30%). No obstante, esta técnica carece de establecidos patrones que diferencien entre porcentaje de hemólisis normal y patológico para cada una de estas diluciones.

Objetivo: estandarizar la interpretación de los resultados de FO por CMF en nuestro laboratorio como test de "screening" para el diagnóstico de EH.

Resultados

Tras comparar los ratios de hemólisis (% glóbulos rojos hemolizados en el paciente problema / % glóbulos rojos hemolizados en el control sano) entre los 11 pacientes con diagnóstico de EH y los 22 pacientes con ausencia de esta patología (tabla 1), se observaron valores significativamente superiores para los pacientes con EH en las diluciones de PBS 60% (3.32 vs 1.06) y 50% (8.72 vs 2.55).

Considerando patológico un ratio superior al valor de la mediana de los 33 pacientes (1 para dilución PBS 60% y 1.2 para dilución PBS 50%), la dilución PBS al 50% es la más útil para establecer el diagnóstico de EH dado que presenta mayor área bajo la curva (0.77 vs 0.64 para dilución PBS 60%) (figura 2) y mayor F1 score (0.75 vs 0.64 para dilución PBS 60%).

Métodos

Se incluyeron 33 pacientes a los que se les realizó el test de FO por CMF en sangre periférica: 11 pacientes diagnosticados de EH (5 por test EMA positivo y 6 por NGS compatible con EH) y 22 pacientes sin diagnóstico de EH (17 por EMA negativo y 5 por NGS normal).

En primer lugar, se centrifugó la muestra de sangre periférica del paciente y del control sano a 1000 rpm durante 5 minutos y se eliminó el sobrenadante. A continuación, se cogieron 2 µl de la sangre lavada, se añadió a las diferentes diluciones de PBS con agua destilada (PBS al 100%, 80%, 60%, 50%, 40% y 30%), se homogeneizó la mezcla y, tras incubar 3 minutos, se adquirió en el citómetro de flujo FACS Canto II.

Finalmente, se calculó el ratio entre el % de glóbulos rojos hemolizados (cuadrante Q3, figura 1) en la muestra problema del paciente a estudio y en la muestra del control sano procesada en paralelo para cada una de las diluciones con PBS.

Tabla 1. Comparación de ratios hemólisis entre pacientes con diagnóstico de EH y pacientes sin esta membranopatía. Valores expresados en media ± desviación estándar (rango). *Diferencias estadísticamente significativas.

	Ratio en pacientes sin EH n= 22	Ratio en pacientes con EH n=11	P valor U-Mann Whitney
PBS 100%	2.33±3.6 (0-16)	2.09 ± 4.02 (0-14)	0.57
PBS 80%	1.32 ± 1.5 (0-6)	1.12 ± 1.06 (0-3.25)	0.9
PBS 60%	1.06±1.5 (0-6)	3.32 ± 5.33 (0-18)	*0.03
PBS 50%	2.55±4.03 (0-16)	8.72 ± 8.65 (0.5-26.25)	*0.005
PBS 40%	1.48 ± 1.1 (0.35-4.69)	6.38 ± 12.31 (0.45-42.87)	0.08
PBS 30%	1.34 ± 0.63 (0.56-3.39)	1.06 ± 0.33 (0.47-1.56)	0.39

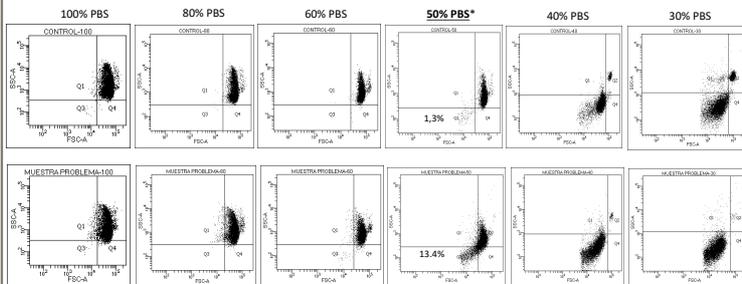


Figura 1. Fragilidad osmótica por citometría de flujo en un paciente con diagnóstico de EH. Ratio entre paciente/control en la dilución de PBS al 50%=10.3 (superior a 1.2).

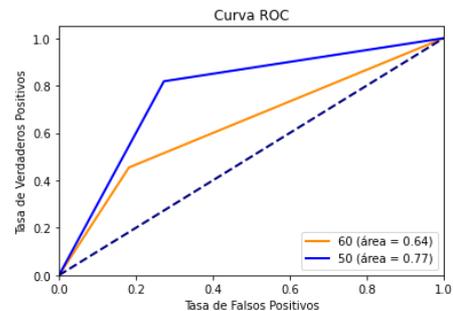


Figura 2. Curva ROC donde se muestra mayor AUC para la dilución al 50%.

Conclusiones

1. En el test de fragilidad osmótica por citometría de flujo, la dilución de PBS al 50% con un ratio de corte de 1.2 es la más útil para establecer el diagnóstico de esferocitosis hereditaria.
2. Se necesitan más pacientes así como más estudios comparativos para poder validar y estandarizar un punto de corte con una mayor capacidad discriminativa, precisión y sensibilidad.

Bibliografía

1. Arora RD, Dass J, Maydeo S, et al. Flow cytometric osmotic fragility test and eosin-5'-maleimide dye-binding tests are better than conventional osmotic fragility tests for the diagnosis of hereditary spherocytosis. Int J Lab Hem. 2018;00:1-8.
2. Shahal-Zimra, Y., Nosgorodcky, Y., Eshel, E., Rotem, Z., Ross, L., Pickholtz, I., Rabizadeh, E., & Chezaz, J. (2021). Comparison of a modified flow cytometry osmotic fragility test with the classical method for the diagnosis of hereditary spherocytosis. Cytometry Part B: Clinical Cytometry, 1-7.

Contacto: crisjasa5@gmail.com

Agradecimientos: (G-S, R) ACIF/2021/169



Póster 20

HEMOGLOBINOPATÍA SC: A PROPÓSITO DE UN CASO

Espinosa Arandis, Clara; Mas Esteve, María; Claros Barrachina, Nuria; Buelvas De la Ossa, Katuska; Torres Macías, Lisseth; Freixes García, Alejandro; Ferrer Rodrigo, Anna; Beltrán Archilés, Dolores; Linares Latorre, María Dolores; Cañigral Ortiz, Carolina; Fernández-Delgado Mompalmer, Manuel; García Boyero, R; Trejos Carvajal, Diana M; Clavel Pla, Juana; Gascón Buj, Adriana; Serrano Picazo, Luis; Freiria Alberte, Carmen; Cañigral Ferrando, Guillermo.

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario de Castellón

INTRODUCCIÓN:

La Hemoglobinopatía SC es una hemoglobinopatía estructural, una variante de la enfermedad de células falciformes o drepanocitosis. Presenta un genotipo HbSC debido a la herencia conjunta de las mutaciones hemoglobina S y hemoglobina C en el gen de la cadena beta de globina. La HbS se produce por la sustitución de ácido glutámico en la posición 6 de la cadena β por una molécula de valina y la HbC por la sustitución de ácido glutámico en la posición 6 por lisina. La Hemoglobinopatía SC produce un cuadro clínico menos grave que el de la hemoglobinopatía SS, siendo la anemia leve y las crisis vasoclusivas escasas, sin embargo está asociada con una importante morbilidad. Destaca la afectación retiniana, más grave, en forma de retinopatía proliferativa y una mayor frecuencia de los eventos trombóticos.

PRESENTACIÓN DEL CASO:

Mujer de 38 años natural de Brasil en seguimiento en su país de origen por anemia hemolítica congénita tipo drepanocitosis según refiere la paciente, sin disponer de informes clínicos. Es remitida en 2016 al servicio de Hematología del Hospital General de Castellón para valoración y seguimiento. Entre sus antecedentes personales destaca: alergia a betalactámicos; anemia drepanocítica sin tratamiento habitual; colecistectomía y transfusión de un concentrado de hematies en España. En su primera visita en nuestro servicio la paciente refiere cefalea. Niega eventos vasoclusivos hasta el momento. En la analítica se objetiva una Hb de 11 g/dL sin parámetros de hemólisis ni otras alteraciones a destacar. Se dispone de una RNM cerebral solicitada por Neurología, tras haber sido remitida por episodio de cefalea e hipoestesia en hemicuerpo izquierdo con ataxia, donde se objetivan lesiones desmielinizantes en cuerpo calloso.

EVOLUCIÓN:

En ausencia de estudio que confirme la enfermedad, se decide solicitar electrofresis de hemoglobinas y estudio molecular, llegando al diagnóstico de Hemoglobinopatía SC.

Tabla 1. ELECTROFRESIS DE Hb		Tabla 2. ESTUDIO GENÉTICO DE HEMOGLOBINOPATÍAS	
Hemoglobina A2	4% (2,2-3,3%)	Resultado	Positivo
Hemoglobina Fetal (HbF)	0,9% (0-2%)	Mutación	HbS+HbC
Hemoglobina S	49,5%	Carácter	Doble Heterocigoto
Hemoglobina C	36%	Observaciones	Este paciente es un doble heterocigoto Hb S/Hb C. Este resultado es compatible con hemoglobinopatía SC.

Figura 1. Síntomas en posible relación con la anemia drepanocítica y su evolución en nuestra paciente.

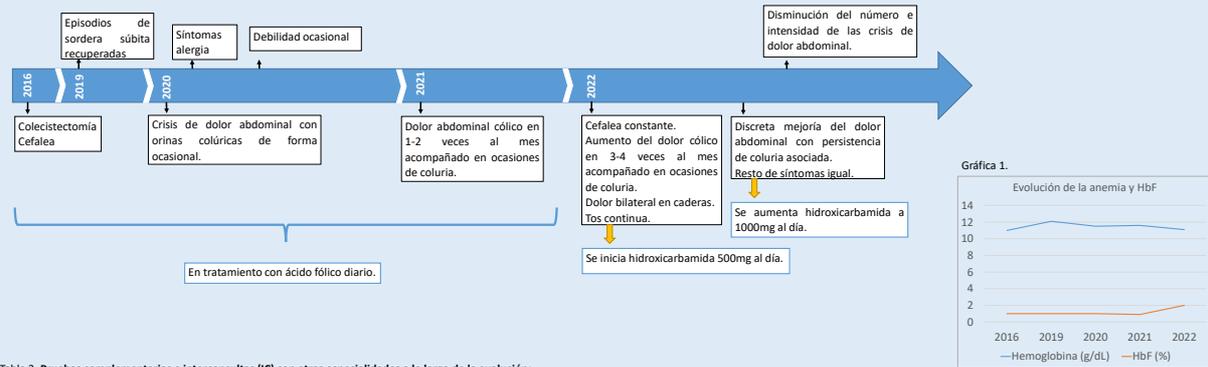


Tabla 3. Pruebas complementarias e interconsultas (IC) con otras especialidades a lo largo de la evolución:

Prueba/interconsulta	Motivo	Resultados	Observaciones
Frotis de sangre periférica	Complementar el diagnóstico	Anisopoiquilocitosis, dianocitos, esquistocitos, esferocitos y	
Proteinuria	Descartar complicaciones renales.	Negativa	La microalbuminuria aparece en el 30% y la enfermedad renal terminal en el 2-3% de los pacientes con HbSC. La hipostenuria es muy frecuente. Se recomienda cribado anual para detectar proteinuria a partir de los 10 años de edad.
Ecografía abdominal	Descartar esplenomegalia	Colecistectomía, sin alteraciones significativas	Las complicaciones relacionadas con la vesícula biliar suponen un 15-20%, presentando mayor incidencia de colestiasis.
IC Neurología	Descartar complicaciones neurológicas	RNM cerebral 2019: discretas hiperintensidades de señal en secuencia T2 y Flair que afecta sustancia blanca de ambos centros semioviales, de naturaleza hipoxica/isquémica.	Las drepanocitosis pueden producir cefalea crónica, ictus isquémicos, hemorrágicos e ictus silentes.
IC Otorrinolaringología (ORL)	Descartar complicaciones ORL ante sospecha de sordera	Episodios de hipoacusia bilateral intermitentes, con exploración y pruebas dentro de la normalidad.	Mayor incidencia de sordera neurosensorial en la HbSC.
IC Oftalmología (OFT)	Descartar complicaciones OFT	Queratitis puntata superficial secundaria a ojo seco. Fondo de ojo normal, sin lesiones de retinopatía por drepanocitosis.	La complicación más frecuente en la HbSC es la retinopatía proliferativa. Se recomienda cribado oftalmológico anual a partir de los 10 años de edad.
IC Medicina Preventiva	Vacunación.	Se realizó vacunación: neumococo 13V, meningococo B y ACYW135, haemophilus influenza tipo b, hepatitisB, difteria-tétanos, sarampión (por ausencia de inmunoprotección). Se detecta IGRA positivo con radiografía de tórax normal: pendiente de valorar quimioprofilaxis de tuberculosis. En serología se confirma inmunoprotección frente a hepatitis A.	Debido a la posible pérdida de función esplénica secundaria a infartos esplénicos, se recomienda vacunación frente a organismos encapsulados y frente a hepatitis A y B.
IC Traumatología	Dolor articular en ambas caderas y rodillas. Descartar osteonecrosis.	Los estudios de radiografía de hombros, lumbar, caderas y rodillas realizados no muestran ningún signo radiológico de osteonecrosis.	La osteonecrosis ocurre en el 12-24% de pacientes con HbSC. No se recomienda cribado con radiografías en asintomáticos.
IC Neumología	Descartar complicaciones pulmonares. Se remite por tos persistente.	Se realiza diagnóstico y tratamiento de asma por parte de neumología.	Mayor riesgo de complicaciones pulmonares agudas y crónicas: asma, embolia pulmonar, HTP, apnea del sueño.
IC Planificación Familiar	Valorar método anticonceptivo por teratogenicidad de la hidroxycarbamida.		Contraindicados los anticonceptivos con estrógenos por mayor incidencia de enfermedad tromboembólica venosa. La enfermedad condiciona un estado de hipercoagulabilidad.
Estudio genético en hijos		Hijo varón 1: Electroforesis Hb: HbA2 3,6%; HbF 0,9%; HbS 31,1%; HbC 0% Hijo varón 2: Electroforesis Hb: HbA2 5,2%; HbF 0,6%; HbS no detectable; HbC 22,2%. Estudio genético de ambos hijos pendiente.	Se debe educar para que la paciente conozca la heredabilidad de la enfermedad, las opciones anticonceptivas disponibles y que pertenecen al grupo de embarazos de alto riesgo, por un mayor riesgo de morbi-mortalidad materno-fetal.

CONCLUSIONES:

- Destacar la importancia de un correcto diagnóstico y manejo de la hemoglobinopatía SC, puesto que presenta comorbilidades graves y específicas, que difieren de la hemoglobinopatía SS.
- Acorde con la bibliografía existente, la presencia de una anemia leve no se correlaciona con la gravedad de las posibles complicaciones por lo que es recomendable una búsqueda intencionada de las mismas.
- Un tratamiento precoz puede mejorar la calidad de vida.
- Resaltar la necesidad de un equipo multidisciplinar con una buena comunicación entre especialistas para la detección precoz de las comorbilidades.

Póster 21

PROGRAMA DIGITAL ONCOHEMATO-NOOTRIC: PROYECTO DE NUTRICIÓN Y BIENESTAR EN PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO MEDIANTE LA APP NOOTRIC

B Sánchez Quiñones, NI Ibarra Vega, I Martorell, C Antón Maldonado, MA Santamaría Ortiz

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Vinalopó de Elche - Nootric SL

Introducción y objetivos

La transformación digital supone un gran paso y puede facilitar la mejora asistencial proporcionando beneficios tanto al paciente como al profesional. Es frecuente que los pacientes oncohematológicos presenten deterioro del estado nutricional y físico durante el proceso terapéutico. Por ello hemos puesto en marcha un proyecto pionero para mejorar y aminorar el grado de desnutrición, calidad de vida y efectos secundarios en estos pacientes mediante la correcta monitorización nutricional y de bienestar físico, con el uso del aplicativo de Nootric, para potenciar la adherencia a un estilo de vida saludable.

El **objetivo** es conocer el impacto de la utilización de herramientas de e-Salud, en el campo de la nutrición y bienestar, para el manejo del paciente oncohematológico en el entorno sanitario. Conocer la efectividad del manejo nutricional y ejercicio en la mejora de la calidad de vida así como tolerancia a los tratamientos quimioterápicos en los pacientes dentro de la práctica clínica habitual.

Material y métodos

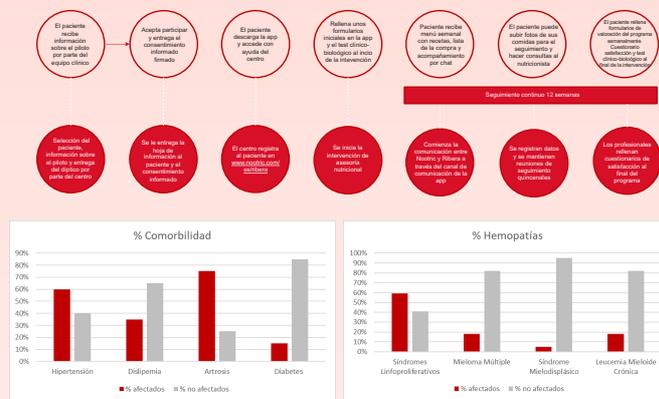
Se trata de un **estudio observacional prospectivo** en el que se han incluido desde marzo hasta mayo de 2022 un total de 22 pacientes oncohematológicos.

Criterios de inclusión: adultos mayores de 18 años con diagnóstico de patología oncohematológica en tratamiento quimioterápico activo.

Se creó un plan de actuación para generar alertas entre médico y nutricionista.

Al inicio se hace una educación al paciente para manejar la App así como educación en la importancia de una buena alimentación y ejercicio físico.

Se recogieron datos sociodemográficos, clínico-biológicos (índice de desnutrición, proteínas, vitamina B12, etc), de impacto asistencial, de usabilidad y adherencia de los pacientes.



Resultados

- ✓ Incluimos **22 pacientes**, 11 mujeres y 11 hombres, rango de edad entre 42 y 84 años, **seguimiento de 12 semanas**. De ellos 13 siguieron el programa. Las hemopatías más frecuentes fueron síndromes linfoproliferativos (59%) y mieloma múltiple (18%). El 70% recibieron inmunoterapia, mientras que el 30% tratamiento biológico. No se observó un empeoramiento de los parámetros clínico-biológicos.
- ✓ Se observó una tasa de adherencia del 81,25%. No se observó ningún ingreso por toxicidad gastrointestinal ni suspensión de tratamiento relacionada con alteraciones en el bienestar físico y nutricional. Además sólo se aumento un 5,5 % de consultas no programadas por incidencias en bienestar, siendo en su mayoría telemáticas. Hubo un total de 16 alertas solucionadas por los profesionales. El 54% de los pacientes manifestaron una mejora en sus hábitos nutricionales y hasta el 45% necesitaron ajuste de tratamiento de soporte médico por toxicidad digestiva. No hubo casos de toxicidad gastrointestinal grado 3 o mayor.
- ✓ **Impacto en calidad de vida y usabilidad:** se obtuvo una media de 655 impactos por usuario.
- ✓ **Satisfacción del paciente:** fue 4,3/5 y de 4,8/5 satisfacción del profesional.



Conclusiones

La utilidad de programas e-salud específicos de nutrición y bienestar del paciente oncohematológico durante el tratamiento activo aportan valor en el manejo de estas patologías, proporcionando mejoría sobre sus conocimientos alimentarios y en actividad física. Además la humanización de las nuevas tecnologías mediante el abordaje multidisciplinar, la interrelación entre equipo médico y nutricionistas y el paciente a través de la app Nootric permitió detectar problemas sanitarios precozmente y anticiparse a una complicación mayor y a un riesgo potencialmente evitable con disminución de visitas no programadas e ingresos relacionados con toxicidad gastrointestinal. Por ello, su puesta en marcha en la gestión de pacientes oncohematológicos en la práctica clínica habitual podría ser coste-efectiva tanto a corto como a largo plazo.



ribera salud grupo



HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL VINALOPÓ

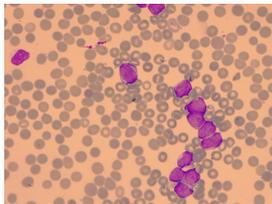
Póster 22

Leucemia mieloblástica aguda (LMA) en recaída inesperada: a propósito de un caso

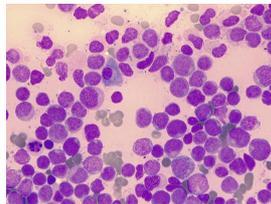
A. Cámara¹, I. Pastor¹, I. Arroyo¹, M.J. Remigia^{1,3}, B. Ferrer^{1,3}, P. Amat^{1,2,3}, M. Tormo^{1,2,3}, C. Solano^{1,2,3}

¹Hematology department, Hospital Clínico Universitario de Valencia. ²Department of Medicine, University of Valencia. ³Biomedical research institute, INCLIVA

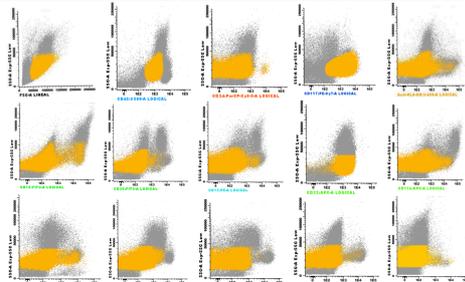
VARÓN DE 69 AÑOS REMITIDO POR SOSPECHA DE LMA



T. May-Grünwald-Giemsa: Sangre periférica



T. May-Grünwald-Giemsa: Médula ósea



Inmunofenotipo: Médula ósea

FLT-3	No mutado
TP53	No mutado
CEBPA	No mutado
IDH1	No mutado
IDH2	MUTADO
NPM1	MUTADO

Biología Molecular: Médula ósea

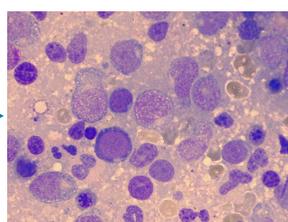
LMA NPM1 mutado (FLT3 negativo)
Riesgo favorable ELN 2022

Protocolo CETLAM < 70 años (2012)+ ensayo QUIWI
Tras Inducción + consolidación + 3 ciclos de mantenimiento -> NPM1 0,00 Ratio/Cociente

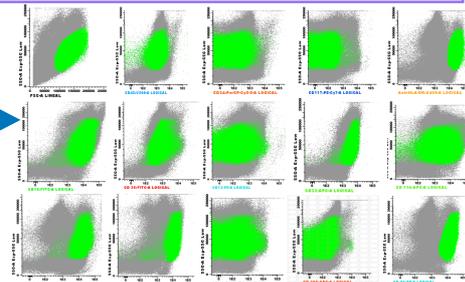
RECAÍDA +10 meses de la Inducción



T. May-Grünwald-Giemsa: Sangre periférica



T. May-Grünwald-Giemsa: Médula ósea



Inmunofenotipo: Médula ósea

FLT-3	No mutado
TP53	No mutado
CEBPA	No mutado
IDH1	No mutado
IDH2	MUTADO
NPM1	No mutado

Biología Molecular: Médula ósea

LMA monoblástica (NOS)

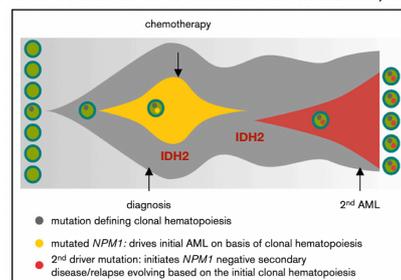
DISCUSIÓN

En un estudio realizado en 2018 por parte del Laboratorio de Leucemia de Munich, se analizaron 104 pacientes con LMA NPM1 mutada en recaída tras tratamiento quimioterápico, en las que 14 fue en forma de LMA NPM1 wt. Hasta la fecha es la serie más grande publicada de este tipo de pacientes. Aquellos pacientes con recaída NPM1 mutada vs NPM1 wt, tenían recaídas significativamente más tempranas (14 meses vs 43 meses) sin que hubieran diferencias significativas en la supervivencia global tras el tratamiento de segunda línea. Del total de muestras analizadas, 72 (61/90mut y 11/14 wt) presentaron mutaciones concomitantes en los genes TET2, FLT3-ITD, NRAS, IDH1, IDH2, FLT3-TKD, WT1 y DNMT3A. Estas mutaciones que persistieron en todos los puntos de la evolución de la enfermedad analizados, lo que podría sugerir otra población clonal preleucémica existente.

Nuestro paciente, al diagnóstico presentaba dos mutaciones (NPM1 e IDH 2), persistiendo únicamente en la "recaída" la mutación IDH2 que, con la teoría propuesta con este artículo, sería la mutación que acaba produciendo una segunda leucemia por selección clonal tras el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Hölllein A, Meggendorfer M, Dicker F, Jeromin S, Nadarajah N, Kern W, Haferlach C, Haferlach T. NPM1 mutated AML can relapse with wild-type NPM1: persistent clonal hematopoiesis can drive relapse. *Blood Adv.* 2018 Nov 27;2(22):3118-3125.
- Montalban-Bravo G, DiNardo CD. The role of IDH mutations in acute myeloid leukemia. *Future Oncol.* 2018 Apr;14(10):979-993.



Póster 23



Eficacia de los distintos métodos de inactivación de patógenos frente a arbovirus: revisión sistemática y meta-análisis



Ángel Giménez-Richarte¹, María Isabel Ortiz de Salazar¹, María Paz Giménez-Richarte², Miriam Collado¹, Héctor Sarmiento¹, Andrés Fernández¹, Carlos Clavijo¹, Laura Navarro¹, Luís Larrea¹, Cristina Arbona¹, José Manuel Ramos-Rincón².

¹ Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana, España, ² Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández de Elche, España.

Introducción y objetivo:

En los últimos años, distintos arbovirus han cobrado relevancia como amenaza para la seguridad transfusional. Los métodos de inactivación de patógenos pueden ser técnicas capaces de disminuir el riesgo de transmisión de distintos agentes infecciosos a través de la transfusión de sangre o componentes sanguíneos. Organismos como la Food and Drug Administration (FDA), han estipulado que estas técnicas deben cumplir unas condiciones mínimas de eficacia. El objetivo de nuestro estudio es recoger y evaluar los datos de eficacia de los distintos métodos de inactivación de patógenos en función del tipo de componente sanguíneo y frente a cada arbovirus.

Material y métodos:

Revisión sistemática de la literatura y meta-análisis. Las búsquedas se realizaron en MEDLINE y Embase. El protocolo del estudio se registró en PROSPERO CRD4202312061. Seleccionamos publicaciones que mostraban la eficacia de las principales técnicas de inactivación de patógenos – IP (Amotosaleno + luz UVA /Amustaline, Riboflavina + luz UV, azul de metileno + luz visible/ luz UVC, solvente - detergente, PEN110) aplicadas sobre cualquier tipo de componente sanguíneo (plasma, plaquetas y hematies) o sangre total y frente a cualquier arbovirus. Medimos la eficacia como el promedio del factor de reducción logarítmico (mean FR log). Comparamos estadísticamente la eficacia de las distintas PI mediante el análisis de la varianza – ANOVA o la prueba U de Mann-Withney y, clasificamos la eficacia conseguida con cada técnica en cuatro niveles en función del nivel del mean FR log conseguido: parcial (<2log¹⁰), intermedia (2-3.9 log¹⁰), adecuada (4-5.9log¹⁰ – recomendación WHO) y óptima (≥6 log¹⁰ recomendación FDA).

Resultados:

Seleccionamos un total de 59 publicaciones. Obtenemos resultados sobre la eficacia de distintas PI frente a 17 arbovirus. Para 13 arbovirus, al menos una de las técnicas consigue una eficacia adecuada (mean FR log ≥4log¹⁰), incluido el virus Chikungunya, el virus del Dengue virus, el virus del Nilo Occidental y el virus Zika. Tanto globalmente, como específicamente para plasma, plaquetas conservadas en PAS/plasma y para hematies/sangre total, riboflavina + luz UV consigue mean FR log inferiores al resto de técnicas. Riboflavina + luz UV también presenta mean FR logs inferiores frente al virus Chikungunya, el virus del Dengue y el virus Zika. Frente al virus del Nilo Occidental no encontramos diferencias estadísticamente significativas. En plasma la técnica que consigue mayor eficacia es solvente - detergente, en plaquetas los métodos basados en luz UVC y Amotosaleno + luz UVA y, sobre hematies/sangre total, el método que utiliza PEN110. Ver tablas 1 a 4.

Tabla 1. Mean FR log de cada PI frente cada uno de los arbovirus.

Arbovirus	Riboflavina + luz UV	Amotosaleno + luz UVA /Amustaline	Azul de metileno/ luz UVC	Solvente - detergente	PEN110 (Inactine)	p
Virus Barmah forest	1.97	-	-	-	-	-
Virus Bluetongue	≥1.30	≥5.48	-	-	≥6.50*	-
Virus Chikungunya	≥2.50	≥6.37	≥6.49	-	-	p<0.001
CCHFV	-	>2.90	≥2.85	-	-	p=1.000
Virus del Dengue	1.50	>4.71	≥5.11	>6.35	-	p<0.001
Virus de la encefalitis japonesa	-	-	≥6.81	-	-	-
Virus La Crosse	≥3.43	-	-	-	-	-
Virus Mayaro	-	>6.2 - >6.9	-	-	-	-
Virus de la encefalitis de Murray Valley	1.83	-	-	-	-	-
Virus de Ross River	≥2.33	>5.1 - >5.5	>5.13	-	-	p=0.570
Virus Semliki forest	-	-	>7.00	-	-	-
Virus Sindbis	3.20	-	5.55 - >9.73	≥5.50 a ≥7.50	≥5.43	p=0.001
Virus Usutu	4.00	-	5.20	-	-	p=0.100
Virus de la estomatitis vesicular	5.55	-	5.98	≥5.20 a ≥6.90	≥6.83	p=0.001
Virus del Nilo Occidental	5.19	≥5.86	5.36	-	>5.82	p=0.552
Virus de la fiebre amarilla	-	≥5.43	≥4.79	-	-	p<0.001
Virus Zika	1.56	≥5.62	≥5.34	≥6.78	-	p=0.003

Tabla 2. Resultados sobre la eficacia de cada PRT frente a cada arbovirus en PLASMA

Arbovirus	Métodos de inactivación de patógenos				p
	Azul de metileno + luz visible	Riboflavina + luz UV	Amotosaleno + luz UVA	Solvente - detergente	
Virus Barmah Forest	-	1.97 (1.54 - 2.27)	-	-	-
Virus Bluetongue	-	-	5.10	-	-
Virus Chikungunya	≥6.58 (≥6.52 - ≥6.66)	2.10 (2.00 - 2.20)	>5.00 (>5.00 - >9.50)	-	p=0.011
CCHFV	≥3.20	-	>2.90 (≥2.20 - ≥2.90)	-	p=0.133
Virus del Dengue	5.30 (≥4.28 - ≥5.82)	-	>5.61 (>4.20 - 5.74)	>6.60	p=0.077
Virus de la encefalitis japonesa	≥6.39 - ≥6.70	-	-	-	-
Virus La Crosse	-	≥3.43 (≥3.30 - ≥3.50)	-	-	-
Virus Mayaro	-	-	-	-	-
Virus de la encefalitis de Murray Valley	-	-	-	-	-
Virus de Ross River	-	-	-	-	-
Virus Semliki Forest	>7.00	-	-	-	-
Virus Sindbis	>9.60 - >9.73	-	-	≥5.50 - ≥7.50	-
Virus Usutu	-	-	-	-	-
Virus de la estomatitis vesicular	5.89 (4.58 - ≥6.54)	6.62	-	≥5.20 - ≥6.90	-
Virus del Nilo Occidental	≥5.75 - >6.50	-	≥6.80	-	-
Virus de la fiebre amarilla	≥4.77 (≥4.61 - ≥4.94)	-	-	-	-
Zika virus	≥5.68 (≥5.50 - >7.33)	-	>6.57 (>4.60 - >6.63)	≥6.78 (≥6.72 - ≥6.84)	p=0.030
Mean FR log total	5.44 (≥3.20 - >9.73)	3.10 (1.54 - 6.62)	5.73 (≥2.20 - >9.50)	6.69 (≥5.20 - ≥7.50)	p<0.001

Tabla 3. Resultados sobre la eficacia de cada PRT frente a cada arbovirus en PAQUETAS

Arbovirus	Métodos de inactivación de patógenos							
	Paquetas PAS/plasma			Paquetas total				
	Luz UVC	Riboflavina + luz UV	Amotosaleno + luz UVA	p	Luz UVC	Riboflavina + luz UV	Amotosaleno + luz UVA	p
Virus Barmah Forest	-	-	-	-	-	-	-	-
Virus Bluetongue	-	-	≥6.30	-	-	-	≥6.30	-
Virus Chikungunya	6.40 (6.13 - 6.77)	2.10 (1.40 - ≥3.10)	>6.40 (>5.50 a >6.70)	p=0.004	6.40 (6.13 - 6.77)	2.63 (1.40 - 3.73)	5.82 (3.66 - 6.91)	p<0.001
CCHFV	≥2.50	-	-	-	≥2.50	-	-	-
Virus del Dengue	4.92 (4.14 - ≥5.52)	1.56 (1.23 - 1.99)	4.71 (>4.10 - >5.30)	p<0.001	4.92 (4.14 - ≥5.52)	1.50 (0.76 - 1.99)	4.03 (1.00 - ≥4.10)	p<0.001
Virus de la encefalitis japonesa	-	-	-	-	-	-	-	-
Virus La Crosse	-	-	-	-	-	-	-	-
Virus Mayaro	-	-	>6.90	-	-	-	>6.90	-
Virus de la encefalitis de Murray Valley	-	1.83 (1.61 - 1.99)	-	-	1.83 (1.61 - 1.99)	-	-	-
Virus Ross River	>5.13 (>4.51 - 6.05)	≥2.33 (1.78 - ≥3.13)	>5.10	p=0.057	>5.13 (>4.51 - 6.05)	≥2.33 (1.78 a ≥3.13)	>5.10	-
Virus Semliki Forest	-	-	-	-	-	-	-	-
Virus Sindbis	5.55	3.20	-	p=0.002	5.55	3.20	-	-
Virus Usutu	5.20	-	-	-	5.20	-	-	-
Virus de la estomatitis vesicular	≥6.40	≥6.30	-	p=0.002	≥6.40	-	-	-
Virus del Nilo Occidental	5.36 (4.45 - 6.29)	≥5.10 (>5.10 - >6.00)	5.49 (>5.10 - >6.00)	p=0.758	5.36 (4.45 - 6.29)	5.19 (>5.10 - >6.00)	5.49 (>5.10 - >6.00)	p=0.479
Virus de la fiebre amarilla	≥4.80 (≥4.54 - ≥4.96)	-	5.43 (>5.34 - >5.63)	p=0.012	≥4.80 (≥4.54 - ≥4.96)	-	5.43 (>5.20 - >5.89)	p<0.001
Virus Zika	5.00 (4.71 - 5.44)	-	>4.91 (>4.10 - >5.35)	p=0.100	5.00 (4.71 - 5.44)	-	>4.91 (>4.10 - >5.35)	p=0.100
Mean FR log total	≥5.26 (≥2.50 - ≥6.77)	≥2.57 (1.23 - ≥6.30)	≥5.43 (>4.10 - >6.90)	p<0.001	≥5.26 (≥2.50 - ≥6.77)	2.93 (0.76 - 6.29)	5.25 (1.00 - ≥6.91)	p<0.001

Tabla 4. Resultados sobre la eficacia de cada PRT para cada arbovirus en hematies y sangre total

Arbovirus	Métodos de inactivación de patógenos			p
	Riboflavina + luz UV	Amustaline (S-303)	PEN-110	
Virus Barmah Forest	-	-	-	-
Virus Bluetongue	≥1.30	≥5.14 (≥5.00 - ≥5.70)	≥6.50	-
Virus Chikungunya	-	6.54 (>5.68 - >7.22)	-	-
CCHFV	-	-	-	-
Virus del Dengue	-	>6.61 (>6.36 - >6.82)	-	-
Virus de la encefalitis japonesa	-	-	-	-
Virus La Crosse	-	-	-	-
Virus Mayaro	-	>6.20	-	-
Virus de la encefalitis de Murray	-	-	-	-
Virus Ross River	-	>5.50	-	-
Virus Semliki Forest	-	-	-	-
Virus Sindbis	-	-	≥5.43	-
Virus Usutu	-	-	-	-
Virus de la estomatitis vesicular	≥6.00	-	≥6.83	-
Virus del Nilo Occidental	-	-	>5.82 (>5.00 - >7.15)	-
Virus de la fiebre amarilla	-	-	-	-
Virus Zika	1.56	5.50 (≥5.00 - >6.20)	-	p=0.010
Mean FR log total	1.56 (≥1.30 - ≥6.00)	5.92 (≥5.00 - >7.22)	6.03 (>5.00 - >7.15)	p=0.005

Conclusiones:

Ni todas las técnicas de inactivación de patógenos alcanzan la misma eficacia, ni el mean FR log es equivalente frente a los distintos arbovirus, ni entre los distintos tipos de componentes sanguíneos. De forma global, podemos afirmar que el método que utiliza riboflavina + luz UV es inferior al resto de técnicas de inactivación. El mean FR log varía según el tipo de arbovirus y según el tipo de componente sanguíneo.

La amenaza de los arbovirus es un problema urgente y real para nuestros centros de transfusión y procesamiento. Ante la irrupción de casos autóctonos de arbovirus debemos disponer en nuestros centros de técnicas de inactivación de patógenos ya validadas y estar preparados logísticamente para ponerlas en marcha rápidamente.

Póster 24

PROTOCOLO PATIENT BLOOD MANAGEMENT EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS

Ana Abad Gosálbez, Andreea Varzaru, María José Sánchez Sempere, Alfons Serrano Maestro, Ángel Gimenez Richart*, Vicente Balaguer Ruiz*. Servicio de Hematología, **Servicio de Urgencias Hospital de Dénia (Ribera Salud), *Centro de Transfusiones de Alicante

INTRODUCCIÓN

En el Hospital de Dénia la transfusión de Concentrados de hemáties (CH) en el Servicio de Urgencias (SU) constituye aproximadamente el 35% de la transfusión hospitalaria. Los datos sobre la adecuación de la transfusión son muy variables, notificándose que son apropiadas entre 20% y 80% de las solicitudes y describiéndose aproximadamente un 70% de transfusiones adecuadas en pacientes con diagnóstico de anemia crónica frente a 40% de pacientes con anemia aguda.

La aplicación de guías de transfusión restrictivas así como de propuestas basadas en los tres pilares Patient Blood Management (PBM) se ha mostrado eficaz en la reducción de las transfusiones en los SU y en la mejora de su adecuación en ambos contextos.

OBJETIVOS

1.- Exponer el Protocolo elaborado por el Comité Hospitalario de Transfusión (CHT) del Hospital de Dénia sobre la Aplicación de Prácticas PBM en el SU

MATERIAL Y MÉTODOS

1. El protocolo fue elaborado por dos miembros del CHT y posteriormente evaluado y aprobado por el resto de los miembros. Su difusión se hizo a todo el hospital y su aplicación quedó a cargo del representante del SU en mayo 2022.
2. Las indicaciones de las medidas propuestas, distribuidas en los tres pilares PBM, se apoyan en el nivel de evidencia y recomendación según la metodología GRADE cuando se dispone de ella.

RESULTADOS

PILARES PBM	RECOMENDACIONES	ESPECIFICACIONES	GRADE	INDICACIONES
PRIMER PILAR Optimización del volumen sanguíneo	Estudio de anemia	Ferritina, Índice Saturación Transferrina, B12 y Fólico	2B 2B 1B	*A Ferropénica si Ferritina <30 ng/ml *Déficit B12 si < 200 pg/ml *Déficit Fólico si < 3 ng/ml
	Hierro VO en el tratamiento de la Anemia Ferropénica	Asintomáticos sin sangrado crónico y con Hb ≥ 9 g/dl		Sulfato Ferroso, Ferroglicina Sulfato 100 mg/día x 3-4 meses
	Hierro IV en el tratamiento de la Anemia Ferropénica	Si anemia y Ferritina < a 100 ng/ml *En todos los pacientes no candidatos a hierro VO	1A	*Hierro Carboximaltosa® 1000 mg IV dosis única * Hierro Sacarosa® 200 mg IV c / 48 horas
	Tratamiento del déficit de Vitamina B12	*Lo más pronto posible *Niveles normales pero clínica sugestiva	1 A 1C	Optovite 1 mg IM, SC. Si no se puede VO
	Tratamiento del déficit de Ácido Fólico	*Lo más pronto posible *Mantener 4 meses	1A 1A	Acol® 5 mg/día VO
SEGUNDO PILAR Minimización de la hemorragia	Acido Tranexámico (ATX) en Epistaxis	En el SU, aplicación tópica		ATX ampolla de 500 mg diluido en 5 ml de suero fisiológico, en una gasa empapada intranasal
	ATX en Hemoptisis	En el SU, nebulizado		ATX 500 -1000 mg nebulizado en 5-10 ml de suero fisiológico 0,9%
	ATX en Metrorragia	Sangrado Menstrual Severo (> 80 ml)		ATX 1300 mg VO cada 8 horas (3900 mg/día) por 5 días durante la menstruación
	ATX en TCE	Tres primeras horas tras TCE, trauma leve o moderado Glasgow>9		ATX 1 g IV en 10 min en las 3 primeras horas y luego 1 g durante 6 horas infusión continua
	ATX en Hemorragia Digestiva Alta	Úlcera péptica sangrante	2A	3- 6 g/día durante 3 días VO, IV.
	ATX en Fractura Cadera	Administración temprana	1A	ATX 1 g infundido en 10 minutos, seguida por la infusión IV de 1 g en 8 horas
TERCER PILAR Optimización de la tolerancia a la anemia	Umbral de Hb pretransfusional	Pacientes con hemodinámica estable, incluyendo pacientes críticos	1B	Transfundir con Hb ≤ 7 g/dl
	Transfusión Unitaria	Transfundir de una en una unidad con Hb postransfusional		
	Aumentar la tolerancia a la anemia	Optimizar la hemodinamia Mejorar la oxigenación		

CONCLUSIONES

1. Presentamos un protocolo de prácticas PBM elaborado por el CHT del Hospital de Dénia con la finalidad de contener la transfusión en el SU que constituye 1 / 3 de la transfusión hospitalaria
2. Creemos que este protocolo puede ser útil para su aplicación en otros hospitales como partida del uso de prácticas PBM
3. Su introducción reciente no nos permite evaluar todavía los resultados

Póster 25



ESFEROCITOSIS HEREDITARIA: ASOCIACIÓN ENTRE ALTERACIONES MOLECULARES E HISTORIA CLÍNICA

Ana María Bataller^{1*}, Soledad Delgado^{1*}, Marina Suárez^{1*}, Bienvenida Argilés², Leonor Senent¹, Marta Santiago¹ y Ángel Zúñiga³

¹Servicio de Hematología, HUyP La Fe, Valencia.

²Servicio de Pediatría, HUyP La Fe, Valencia.

³Unidad de Genética HUyP La Fe, Valencia.

*Misma contribución

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La esferocitosis hereditaria (EH) es la membranopatía hereditaria más frecuente en Europa, con una incidencia de 1/2.000-5.000 individuos en la población caucásica. Se transmite, generalmente, de forma autosómica dominante (75%), aunque se han descrito casos de herencia recesiva (20%) o mutaciones de novo (5%). Esta enfermedad se produce como consecuencia de mutaciones en los genes que codifican las proteínas del citoesqueleto de la membrana eritrocitaria, lo que condiciona una pérdida en la capacidad de deformabilidad de los hematíes que culmina en su destrucción a nivel esplénico. Las proteínas que se encuentran afectas principalmente son anquirina 1 (mutaciones en el gen *ANK1*, 50-60%, fenotipo EH-1), b-espectrina (gen *SPTB*, 20%, EH-2), a-espectrina (*SPTA1*, <5%, EH-3), banda 3 (*SLC4A1*, 15-25%, EH-4) y proteína 4.2 (*EPB42*, <5%, EH-5). Se presenta como una anemia hemolítica crónica extravascular con un amplio espectro clínico, siendo la ictericia, la colelitiasis y la esplenomegalia los hallazgos más típicos.

Nuestro objetivo fue realizar un análisis retrospectivo para caracterizar las mutaciones causales de 11 pacientes con diagnóstico de EH en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe entre los años 1992 y 2022, y analizar la asociación de esas mutaciones con el fenotipo clínico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la secuenciación de nueva generación (NGS), se empleó la tecnología Illumina (NextSeq 500) y un panel de genes *cutom* de SureSelect con tecnología de captura, Agilent Technologies. El análisis de confirmación se realizó mediante la secuenciación Sanger. Los datos clínicos y analíticos de los pacientes fueron recogidos de su historia clínica cuando estuvieron disponibles.

RESULTADOS

Los resultados del estudio genético se muestran en la tabla 1. Seis casos (54,54%) presentaron variantes patogénicas o probablemente patogénicas en el gen *ANK1*: 2 de tipo frameshift, 2 stopcodon y 2 relacionadas con el splicing. El gen *SPTB* estuvo representado en 3 pacientes (27,27%) con una variante de tipo frameshift, una variante stopcodon y una *copy number variation* (CNV), del inglés, alteración en el número de copias. Los 2 individuos restantes (18,18%) presentaron alteraciones en el gen *SLC4A1*, con 2 variantes de tipo frameshift. El 100% de las alteraciones genéticas tenían un carácter heterocigoto.

Como puede observarse en la tabla 1, al diagnóstico de la EH, la mediana de edad fue de 21 años (rango 3-64 años) y la mediana de hemoglobina (Hb) de 9,3 g/dL. El frotis de sangre periférica estuvo disponible en 9 pacientes, de los cuales 5 (56%) presentaban esferocitos. Se realizó examen de fragilidad osmótica (RGO) en 8 pacientes, resultando patológico en 7 (87%). El test de unión de eosina 5'-maleimida (EMA) estuvo disponible en 5 pacientes, encontrando un resultado patológico en 2 de ellos (40%).

Respecto a las manifestaciones clínicas, 8 (72,72%) pacientes presentaron esplenomegalia, 4 (36,36%) colelitiasis, 2 (18,18%) se sometieron a colecistectomía y 5 (45,45%) fueron esplenectomizados. Ninguno de ellos ha tenido una trombosis tras el procedimiento. Cinco de diez individuos (50%) presentaron crisis hemolíticas a lo largo de su evolución, otros 5/10 (50%) requirieron transfusiones y 1/10 (10%) sufrió una aplasia por parvovirus. Ninguno de los pacientes de nuestra serie ha manifestado crisis megaloblástica.

En la tabla 2, se muestra el resto de parámetros relacionados con la hemólisis eritrocitaria. En ningún caso, se detectaron parámetros de gravedad.

Tabla 2. Parámetros analíticos al diagnóstico

Parámetro	Mediana y rango
Hb al diagnóstico (g/dL)	9,3 (7,8 - 13,6)
VCM (fL)	84 (63,7 - 101,4)
CHCM (pg)	34,3 (30,9 - 34,4)
Plaquetas (10 ⁹ /L)	463 (48-533)
Reticulocitos (10 ⁹ /L)	0,25 (0,14 - 0,47)
LDH*	0,9 (0,46 - 1,51)
B. Total (mg/dL)	1,7 (0,72 - 2,37)
B. Directa (mg/dL)	0,42 (0,17 - 1,39)
Haptoglobina (mg/dL)	<10 (0 - 40)
IST (%)	26,5 (15 - 37)
Ferritina (ng/mL)	177 (38 - 864)

Hb: hemoglobina. VCM: Volumen Corpuscular Medio. CHCM: Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media. LDH: Lactato Deshidrogenasa. B: Bilirrubina. IST: Índice de Saturación de la Transferrina.

* Ratio entre LDH y el límite superior de la normalidad de LDH

Tabla 1. Datos moleculares, analíticos y clínicos de la serie de EH

Fenotipo	Gen	Cambio de NT	Cambio de AA	Edad al dx (años)	Hb al dx (g/dL)	RGO	Test EMA	Esferocitos en frotis	Transfusión	Colelitiasis	Colecistectomía	Esplenomegalia	Esplenectomía
EH-1	ANK1	c.815delG	p.Gly272Alafs*14	8	9	pos	ND	no	sí	sí	sí	sí	sí
	ANK1	c.4485G>A	p.Trp1495*	3	9,3	pos	neg	sí	no	no	no	sí	no
	ANK1	c.3752+1G>A		64	11,2	pos	neg	no	no	sí	no	no	no
	ANK1	c.4514+1G>A		6	9,7	pos	ND	sí	no	no	no	no	no
	ANK1	c.3280C>T	p.Arg1094*	4	7,8	pos	ND	sí	sí	no	no	sí	no
EH-2	ANK1	c.2493_2496del CAGT	p.Ser832Ilefs*5	29	13,6	ND	ND	ND	sí	no	no	sí	sí
EH-2	SPTB	c.4378_4379insA	p.Phe1460Tyrfs*31	30	ND	ND	ND	no	no	sí	sí	sí	sí
	SPTB	CNV		19	ND	pos	ND	sí	sí	no	no	sí	sí
EH-4	SPTB	c.5629A>T	p.Lys1877*	21	ND	pos	neg	sí	ND	sí	no	sí	no
	SLC4A1	c.1670dupT	p.Leu558Valfs*79	34	ND	ND	pos	ND	ND	ND	ND	ND	sí
	SLC4A1	c.487delC	p.His163Trnfs*11	33	8,1	neg	pos	no	sí	no	no	sí	no

EH: Esferocitosis Hereditaria. NT: Nucleótido. AA: Aminoácido. Dx: diagnóstico. Hb: Hemoglobina. RGO: Resistencia Globular Eritrocitaria. EMA: Eosin 5' Maleimida. ND: No Disponible.

CONCLUSIÓN

La EH-tipo 1 fue el fenotipo más frecuente en nuestra serie. Se observó heterogeneidad clínica entre individuos con el mismo tipo de EH, lo que podría sugerir la existencia de otros mecanismos subyacentes que confirieran mayor o menor gravedad a la enfermedad. No obstante y de acuerdo con la literatura en la EH tipo 1, 2 y 4, el fenotipo clínico de los pacientes de nuestra serie fue leve-moderado. El estudio genético es esencial en pacientes con resultados dudosos en los tests tradicionales.

Póster 26

LaFe
Hospital
Universitari
i Politècnic

Instituto de
Investigación
Sanitaria LaFe

CARACTERIZACIÓN CITOGENÉTICA MEDIANTE MAPEO ÓPTICO DEL GENOMA EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA T: COMPARACIÓN CON LAS TÉCNICAS CONVENCIONALES.

Álvaro Díaz-González, Gayane Avetisyan, Cristian García-Ruiz, José Vicente Gil, Juan Eiris, Pablo Granados, David Martínez-Campuzano, Pedro Asensi, Pilar Lloret, Jürgen Solís, Marta Santiago, Marta Llop, Javier de la Rubia y Esperanza Such.

Grupo de Investigación de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica T (LLA-T) representa el 15% y el 25% de las leucemias linfoblásticas en pacientes pediátricos y adultos respectivamente. Considerada una enfermedad con un curso clínico agresivo, el mejor conocimiento del trasfondo genético de la enfermedad ha permitido mejorar la supervivencia de estos pacientes. El cariotipo y el FISH constituyen las técnicas convencionales para el estudio citogenético¹. Sin embargo, ambas técnicas poseen limitaciones como la necesidad de metafase en el cariotipo o el uso de sondas específicas para el FISH. Recientemente está disponible una nueva técnica denominada mapeo óptico del genoma (OGM) que permite caracterizar alteraciones estructurales (SVs), variaciones en el número de copias (CNV) y pérdidas de heterocigosidad (CN-LOH) en un solo flujo trabajo. Gracias a su alta resolución, el OGM es capaz de solventar las limitaciones actuales y ofrecer una sensibilidad superior a las técnicas convencionales.

OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo fue la aplicación del OGM en pacientes con LLA-T pediátricos y adultos para profundizar en el trasfondo citogenético de la LLA-T y comparar los resultados con las técnicas estándar y valorar la resolución del OGM para detectar alteraciones crípticas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron un total de 6 pacientes diagnosticados de LLA-T (3 pediátricos y 3 adultos) remitidos al Hospital Universitario y Politécnico La Fe para la realización del estudio citogenético al diagnóstico de la enfermedad. Todos los pacientes fueron estudiados con las técnicas convencionales que incluye el cariotipo y el FISH así como mediante el OGM. De forma breve, para la realización el OGM se obtuvo DNA de alto peso molecular a través de las muestras de médula ósea siguiendo el protocolo del fabricante. Para ello, se realizó una lisis de los leucocitos mediante proteinasa K e isopropanol y el DNA liberado se capturó con un disco paramagnético. A continuación se procedió al marcaje fluorescente de este DNA gracias a un fluorocromo DLE-Green y una enzima de restricción DLE-1. Finalmente, el DNA marcado fue analizado en un equipo Saphyr y se realizó el análisis bioinformático en el software Bionano Access usando la herramienta *rare variant* análisis.

RESULTADOS

La edad mediana de los pacientes incluidos fue de 13 años (rango 3-52). Los resultados de las técnicas convencionales y del OGM se detallan en la **Tabla 1**. En la **imagen 1** se detallan el análisis mediante OGM de casos seleccionados. El resultado del cariotipo fue normal en cuatro pacientes, no valorable en uno y un cariotipo alterado. El FISH solo detectó alteraciones en 3 pacientes lo cuales tenían previamente tenían un cariotipo normal. A continuación se detallan las alteraciones destacadas por el OGM:

- **Paciente 1:** 46,XX,add(2)(q36)[20] y FISH sin alteraciones. El OGM caracterizó de forma precisa el add(2) como una translocación no balanceada t(2;14)(q34;q21.2) con delección del brazo largo del cromosoma 2 y trisomía parcial de la región 14q21.2q32.33 del cromosoma 14. Esta translocación no producía ningún gen de fusión.
- **Paciente 2:** el cariotipo no mostró ninguna alteración. Sin embargo, el FISH detectó un reordenamiento de *RUNX1* sin poder detectar el otro gen reordenado. El OGM detectó de forma precisa la translocación t(10;21)(p14;q22.12) que implicaba el reordenamiento *GATA3::RUNX1*. Además se detectó una delección en el brazo corto de cromosoma 12 que implica la pérdida del gen *ETV6*.
- **Paciente 3:** ninguna de las dos técnicas convencionales mostró alteraciones relevantes pero una translocación críptica t(10;11)(p12.31;q14.2) que implica el reordenamiento *PICALM::MLLT10* fue detectada por OGM.
- **Paciente 4:** en este caso el cariotipo fue no valorable. Sin embargo, el OGM pudo detectar una delección de la región 1p33 implicaba la pérdida del gen *STIL* y conllevaba un reordenamiento *STIL::TAL* confirmado mediante PCR.
- **Paciente 5:** los estudios convencionales detectaron únicamente una monosomía 7 por FISH en un 9% de los núcleos analizados [18/200]. El OGM además de confirmar la monosomía 7 fue capaz de detectar una translocación t(10;X) que da lugar al gen de fusión *MLLT10::DDX3X* descrito en un 3% de las LLA-T y que caracteriza un subgrupo de leucemias *NOTCH1* positivas².
- **Paciente 6:** el cariotipo no mostraba alteraciones y se detectó una delección de una de las copias del gen *JAK2* por FISH, nuc ish(JAK2x1)[22/200]. El OGM mostró una translocación t(12;13)(p13.2;q14.11) que daba lugar al reordenamiento *ETV6::FOXO1* pendiente de confirmar por biología molecular.

CONCLUSIONES

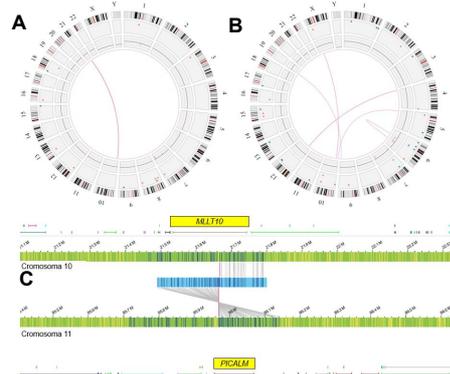
Las técnicas convencionales ofrecen una resolución limitada en los pacientes con LLA-T. El OGM permite superar las limitaciones de las técnicas actuales y descifrar el trasfondo citogenético de estos pacientes. La caracterización precisa así como la detección de nuevos reordenamientos en series mayores podrá definir nuevos algoritmos diagnósticos y pronósticos con impacto en el manejo del paciente.

IMÁGENES

Tabla 1: comparación de las técnica estándar con OGM.

Paciente	Sexo	Edad	Cariotipo	FISH	OGM [GRCh38]	Gen de fusión
1	M	52	46,XX,add(2)(q36)[20]	Negativo	12;14(q34;q21.2)(p14;q22.12)	-
2	V	8	46,XX[20]	nuc ish(RUNX1)t(10;21)(p14;q22.12)	7q36.1x1.(10;21)(p14;q22.12);12p13.2x1	GATA3::RUNX1
3	V	31	46,XY[20]	Negativo	(10;11)(p12.31;q14.2)	PICALM::MLLT10
4	V	13	No valorable	Negativo	1p33x1;9p21.3x1;11p13p12x1	STIL::TAL
5	M	21	46,XX[5]	nuc ish(D7Z1,RELN, D7S658,TESE1)(18:200)	10X10(p11.4p12.31)(4;12)(p16.3;p12.1); 9p16.3q22.1x1(7:9); 7q34x1;10;19(q34.13;p13.3)	MLLT10::DDX3X CFAP71::THCP1
6	M	3	46,XX[20]	nuc ish(JAK2x1)(22:200)	7q31.31x1;9p21.3x1;11;12;13(p13.2;q14.11)	ETV6::FOXO1

Imagen 1: casos seleccionados. (A): t(10;21)(p14;q22.12) que implica el reordenamiento *GATA3::RUNX1* en el paciente 2. (B): translocación t(10;X) que da lugar al gen de fusión *MLLT10::DDX3X* así como múltiples translocaciones que no dan lugar a un gen de fusión en el paciente 5. (C) reordenamiento *PICALM::MLLT10* detectado en el paciente 3.



REFERENCIAS

- Graux, C., Cools, J., Michaux, L. et al. Cytogenetics and molecular genetics of T-cell acute lymphoblastic leukemia: from thymocyte to lymphoblast. *Leukemia* 20, 1496–1510 (2006). <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404302>
- Lucia Brandimarte, Roberta La Starza, et al. DDX3X-MLLT10 fusion in adults with NOTCH1 positive T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2014;99(5):64-66; <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.101725>.

AGRADECIMIENTOS

Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (código beca post-residencia 2021-487-1) a ADG.
Ministerio de Ciencia e Innovación de España (PID2021-1261380B-I00).
Biobanco La Fe, por su apoyo en el almacenamiento y manejo de muestras.

Póster 27



APLICACIÓN DEL MAPEO ÓPTICO DEL GENOMA EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA.

Álvaro Díaz-González, Gayane Avetisyan, Cristian García-Ruiz, Marta Santiago, José Vicente Gil, Juan Eiris, Pablo Granados, David Martínez-Campuzano, Pedro Asensi, Pilar Lloret, Jürgen Solís, Eva Barragán, Javier de la Rubia, Esperanza Such.

Grupo de Investigación de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloblástica aguda es el subtipo de leucemia aguda más frecuente en el adulto. La mayoría de pacientes con LMA presentan aberraciones cromosómicas clonales adquiridas que aparecen recurrentemente y han servido para la identificación de genes relacionados en los procesos de leucemogénesis. De hecho, numerosas aberraciones cromosómicas definen por sí solas subtipos específicos, como las LMA con *RUNX1::RUNX1T1* o la leucemia promielocítica aguda (LPA) con *PML::RARA*. Las técnicas convencionales como el cariotipo y el FISH ofrecen una limitada resolución y sensibilidad para el estudio de las alteraciones citogenéticas. La novedosa técnica del Mapeo Óptico del Genoma (OGM) ofrece una combinación virtual del cariotipo, FISH y microarrays en un solo equipo y es capaz de caracterizar todas las alteraciones citogenéticas con una sensibilidad desde 500 pares de bases (bp) lo que permite superar las limitaciones de las técnicas estándar.

OBJETIVOS

El principal objetivo de este trabajo es la aplicación del OGM en pacientes con LMA para ofrecer una comparación con las anomalías citogenéticas detectadas mediante las técnicas convencionales y explorar la posibilidad de detectar reordenamientos crípticos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron un total de 14 pacientes diagnosticados de LMA (1 paciente pediátrico y 13 adultos) remitidos al Hospital Universitario y Politécnico La Fe para la realización del estudio citogenético al diagnóstico o recaída de la enfermedad. Todos los pacientes fueron estudiados con las técnicas convencionales que incluye la realización de cariotipo y FISH con un panel dirigido. Además se analizaron las muestra mediante el OGM. De forma breve, para la realización el OGM, se obtuvo DNA de alto peso molecular a través de las muestras de médula ósea a través de un proceso lisis de los leucocitos mediante proteínaasa K e isopropanol. Al DNA obtenido se le realizó un marcaje fluorescente con una enzima de restricción DLE-1 que reconoce una secuencia específica de 6 pb. Por último, el DNA fue analizado en un equipo Saphyr y se realizó el análisis bioinformático en el software Bionano Access usando la herramienta *rare variant* análisis.

RESULTADOS

Los resultados de las técnicas convencionales y los obtenidos por el OGM se detallan en la **tabla 1**. De todos los pacientes analizados, 4 de ellos presentaban un cariotipo sin alteraciones (pacientes #3, #8, #13 y #14). Sin embargo, el OGM detectó alteraciones citogenéticas en los 4 pacientes destacando una translocación *t(21;21)(q22.12;q22.3)* que implica el reordenamiento *RUNX1::TSPEAR* (paciente #13) pendiente de confirmar por biología molecular. Por otro lado, en el paciente #3 y en los pacientes #6 y #10 el OGM detectó un reordenamiento críptico de *NUP98::NSD1* en los 3 pacientes que fue confirmado posteriormente por FISH y biología molecular. Además, el OGM confirmó en estos pacientes las alteraciones ya conocidas por el cariotipo.

Por otro lado, el paciente #13 presentaba un cariotipo no valorable pero el OGM detectó una translocación *t(21;21)(q22.12;q22.3)* que implica el reordenamiento *RUNX1::TSPEAR* pendiente de confirmar por biología molecular.

Respecto al paciente #4 el cariotipo fue informado como *45,XY,-7[10]* confirmándose mediante FISH la monosomía del cromosoma 7. El OGM en este paciente confirmó la pérdida del cromosoma 7, así como una fusión *fus(3;3)(q21.3;q22.2)* que implica la delección de gen *RPN1*, una inserción en la región *3q26* que implica al gen *MECOM* y una delección en el brazo corto de cromosoma 21 que implica la pérdida del gen *RUNX1*. El OGM confirmó las alteraciones genéticas definitorias establecidas por la WHO 2022 previamente detectadas por la combinación de cariotipo y FISH: reordenamiento *PML::RARA* (paciente #5), reordenamiento de *KMT2A* (paciente #7), reordenamiento de *MECOM* (paciente #9 y #12).

Por último, el OGM confirmó el resultado del cariotipo de los pacientes #1, #2 y #11 sin detectar genes de fusión en la *t(4;17)(q32.1;p13.3)* del paciente #1 y en la *t(4;9)(q22;p24)* del paciente #11.

#	Sexo	Edad	Cariotipo	FISH	OGM (GRCh38)	Gen de fusión
1	M	25	46,XX,t(4;17)(q31;p13)[10]	Negativo	t(4;17)(q32.1;p13.3)	-
2	M	38	47,XX,+10(4)(46,XX[16])	Negativo	110x3	-
3	M	12	46,XX[20]	Negativo	5q35.2q35.3x1.1t(5;11)(q35.3;p15.4),11p15.4x3	NUP98::NSD1
4	V	36	45,XY,-7[10]	Monosomía 7	fus(3;3)(q21.3;q22.2),ins(3;7)(q26.2;7)(7)xt.21q22.12x1	-
5	V	41	46,XY,t(15;17)(q22;q21)[9] 47 idem,+8[3]	Reordenamiento <i>PML::RARA</i> y 3 copias del gen <i>RUNX1T1</i>	(8)x3,t(15;17)(q24.1;q21.2)	PML::RARA
6	V	20	47,XY,+8(5)(46,XY[15])	3 copias del gen <i>RUNX1T1</i>	t(5;11)(q35.3;p15.4)	NUP98::NSD1
7	V	72	47,XY,t(8;11)(p11;p13)[10]	Reordenamiento <i>MLL</i>	(8)x3,9p21.3x1,t(11;19)(q23.3;p13.3)	KMT2A::MLL1T1
8	V	79	46,XY[20]	Negativo	2p23.3x1	-
9	V	63	46,XY,t(3;21)(q26;q11)[10]	Reordenamiento <i>EVII</i>	t(3;21)(q26.2;q11.2)	MECOM::NRIP1
10	V	43	46,XY,t(2;6)(p15;q27)[10]	Negativo	t(2;6)(p14;q25.3)t(2;8)(q37.3;q22.3), t(5;11)(q35.3;p15.4),t(6;16)(p21.31;p13.3), fus(7;7)(q32.1;q34)t(13;15)(q14.3;q26.3)	NUP98::NSD1 AMURY1::E2F8 ANKRD44::SL14 SNE1::UBR2
11	V	67	46,XY,t(4;9)(q22;p24), del(9)(q22;q41)[10]	Negativo	t(4;9)(q24;p24.1),8q22.3q24.13x1	-
12	M	75	45,XX,inv(3)(q21q26),-7[10]	Reordenamiento <i>EVII</i> y monosomía 7	fus(3;3)(q21.3;q26.2),5q32q33.1x1,(7)x1	-
13	V	50	No valorable	No valorable	7p21.3p21.2x1,fus(21;21)(q22.12;q22.3)	RUNX1::TSPEAR
14	M	65	46,XX[15]	Negativo	4q26x1	-

Tabla 1: comparación de las técnica estándar con OGM.

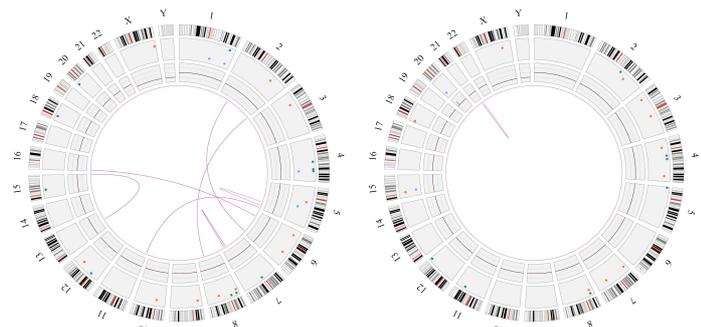


Imagen 1: casos seleccionados. (A): *t(5;11)(q35.3;p15.4)* que da lugar al gen de fusión en el paciente #10 acompañado de múltiples translocaciones que dan lugar a genes de fusión de significado incierto. (B): paciente con cariotipo no valorable con análisis por OGM compatible con una delección en el brazo corto del cromosoma 7 y una fusión *fus(21;21)(q22.12;q22.3)* que da lugar al gen de fusión *RUNX1::TSPEAR*

CONCLUSIONES

La aplicación del OGM en esta serie preliminar de pacientes ha demostrado una alta concordancia con las técnicas estándar. Además, ha permitido resolver un cariotipo no valorable e identificar 3 translocaciones crípticas *t(5;11)* no detectadas por el cariotipo. La extensión del OGM a una serie mayor de pacientes permitirá profundizar en el estudio citogenético y detectar nuevos reordenamientos que pueden tener implicación pronóstica.

AGRADECIMIENTOS

Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (código beca post-residencia 2021-487-1) a ADG. Ministerio de Ciencia e Innovación de España (PID2021-126138OB-I00). Biobanco La Fe, por su apoyo en el almacenamiento y manejo de muestras.

Póster 28

FRACASO RENAL E HIPERCALCEMIA GRAVE

Freixes García, A.; Linares Latorre, MD.; Cañigral Ortiz, C.; Fernández-Delgado Mompalmer, M.; Serrano Picazo, L.; Clavel Pía, J.; Freiria Albete, C.; García Boyero, R.; Mas Esteve, M.; Claros Barrachina, N.; Trejos Carvajal, DM.; Carrascosa Mastell, P.; Gascón Buj, A.; Torres Macías, ML.; Buelvas de la Ossa, KM.; Espinosa Arandis, C.; Ferrer Rodrigo, A.; Beltrán Archilés, D.; Cañigral Ferrando, G.

Hospital General Universitario de Castellón



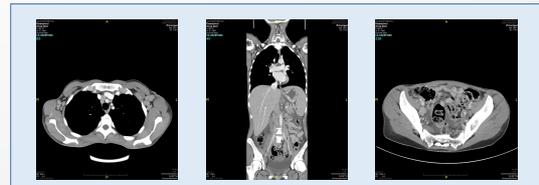
Introducción

Mujer de 40 años natural de Rumania remitida desde otro centro por cuadro constitucional y poliadenopático e hipercalcemia severa. Sin antecedentes de interés. Presenta cuadro constitucional, malestar general, dolor abdominal, náuseas y vómitos de 1 mes de evolución. A la exploración destaca la presencia de adenopatías laterales cervicales y abdomen doloroso a la palpación profunda. Se solicitaron pruebas de imagen y de laboratorio.

Análítica

Hemograma	Hb 12 g/dL, Leu 18.300/μL, PMN 14.900/μL, Li 1900/μL, Mon 1400/μL, PQ 239.000/μL
Hemostasia	Sin alteraciones
Bioquímica	Crea 2,20 mg/dL, Ca 23,2 mg/dL, GPT 54 UI/L, GOT 142 UI/L, GGT 173 UI/L, FA 317 UI/L, Úrico 11,8 mg/dL, Amilasa 923 UI/L, LDH 1974 UI/L, BNP 7480 pg/mL, PCR 79 mg/L, PCT 0,82 ng/mL

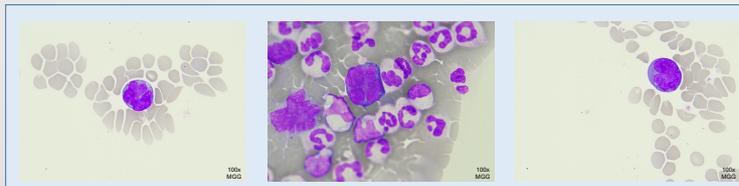
Body-TC



¹Imagen izquierda: adenopatías traqueales y axilares.
²Imagen central: adenopatías cervicales laterales, axilares y mediastínicas.
³Imagen derecha: gran adenopatía iliaca derecha y ascitis.

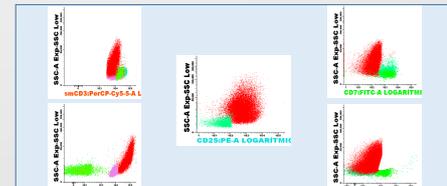
Ante los hallazgos clínicos, analíticos y radiológicos, se inicia tratamiento para la hipercalcemia con fluidoterapia intensiva, corticoides y bifosfonatos, realizándose hemodiálisis como último escalón de tratamiento. Ingresó tras esto en Medicina interna, pero presenta gran deterioro clínico a las horas del ingreso con hipotensión e insuficiencia respiratoria, presentando infiltrado intersticio-alveolar bilateral pulmonar y siendo trasladada a la UCI. Ante la sospecha de síndrome linfoproliferativo y con los hallazgos morfológicos de sangre periférica, se realiza estudio de médula ósea.

Morfología de sangre periférica



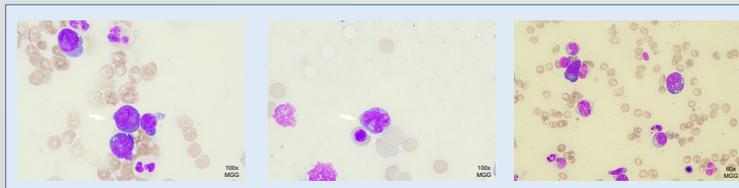
⁴Imagen izquierda: célula de gran tamaño con citoplasma basófilo, vacuolado y núcleo con circunvoluciones.
⁵Imagen central: núcleo en flor.
⁶Imagen derecha: célula de gran tamaño, citoplasma basófilo y núcleo con circunvoluciones.

Citometría de flujo



^{22,23}Plots izquierda: la población patológica (rojo) expresa CD3+ y CD4+.
²⁴Plot central: la población patológica es CD25+.
^{25,26}Plots derecha: se observa que la población patológica presenta pérdida de expresión de CD7 y CD26.

Morfología de médula ósea



^{7A,B}Imágenes médula ósea: se observa un infiltrado del 34% de células de hábito blástico linfóide, de mediano y gran tamaño, núcleo con cromatina laxa, citoplasma basófilo y con vacuolas en su interior.

LCR -

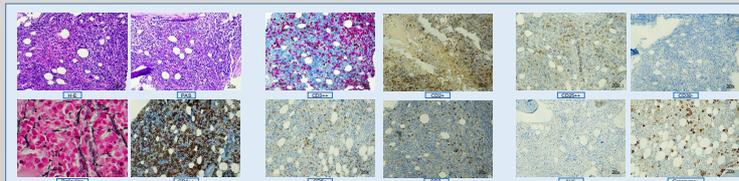
Serología vírica

HTLV-I

Evolución

Ante el diagnóstico de síndrome linfoproliferativo T, se inicia tratamiento quimioterápico según esquema CHOP + profilaxis de SNC, añadiéndose días más tarde Zidovudina e Interferón tras el resultado positivo del virus HTLV-I, confirmando la sospecha diagnóstica de **Leucemia/linfoma T del adulto variante aguda**. Pese a medidas de soporte vital en unidad de cuidados intensivos, la paciente presentó mala evolución clínica y ausencia de respuesta al tratamiento administrado, siendo éxitus a los 24 días del ingreso.

Biopsia medular



^{10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21}Se observa un infiltrado intersticial por células grandes, de citoplasma claro y núcleo polilobulado, en floreta. Existe una población acompañante de linfocitos T maduros de pequeño tamaño, sin pérdida de marcadores.

Bibliografía

- Karube K., Iwatsuki K., Tokura Y., et al. Adult T-cell leukaemia/lymphoma. Haematolymphoid Tumours (5th ed.) WHO Classification of Tumours, 2022.
- Hurabielle C., Battistella M., Ram-Wolf C., et al. Cutaneous presentation of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL). Single-center study on 37 patients in metropolitan France between 1996 and 2016. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 2018; 145: 405-412.

Discusión

- La Leucemia/linfoma T del adulto es una entidad muy infrecuente en nuestro medio, considerada endémica en otras zonas como Japón, el Caribe, zona intertropical de África, Oriente Medio y América del Sur.
- La positividad para el virus HTLV-I resulta confirmatoria para el diagnóstico junto con la histología compatible.
- La observación en SP de células de mediano-gran tamaño, pleomorfismo nuclear, con circunvoluciones y lobulaciones prominentes puede orientar el diagnóstico.
- La CMF muestra en la mayoría de los casos una expansión clonal de linfocitos T CD4+ con pérdida de expresión de CD7 y CD26, que es típica de esta enfermedad, pero no exclusiva.
- La variante aguda presenta el pronóstico más desfavorable dentro de los cuatro subtipos, con supervivencia media de 8 meses e hipercalcemia grave.

Póster 29



Análisis descriptivo de los pacientes con hiperferritinemia en el Hospital General Universitario de Castellón (HGUCS) durante 1 año.

Autores: Beltrán Archilés, Dolores; Mas Esteve, María; Claros Barrachina, Núria; Ferrer Rodrigo, Anna; Espinosa Arandis, Clara; Torres Macías, Monica Lisseth; Freixes Garcia, Alejandro; Buevas De la Ossa, Katuska; Linares Latorre, María Dolores; Cañigral Ortiz, Carolina; Fernández-Delgado Momparler, Manuel; García Boyero, Raimundo; Trejos Carvajal, Diana M; Freiria Alberte, Carmen; Clavel Pia, Juana; Gascón Buj, Adriana; Serrano Picazo, Luis; Cañigral Ferrando, Guillermo.

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario de Castellón

Introducción y objetivo:

La hemocromatosis hereditaria (HH) es un trastorno hereditario causado en gran parte de los casos por una mutación puntual en el gen HFE (típicamente C282Y). Está caracterizado por provocar sobrecarga férrica tisular debido a un aumento de la absorción intestinal de hierro. El objetivo de este trabajo es describir las causas de hiperferritinemia en nuestro centro, analizando cuantos de nuestros pacientes presentaban verdaderamente una HH y la afectación orgánica que este trastorno ha causado ellos.

Metodología:

Se ha llevado a cabo un análisis retrospectivo descriptivo. Se analiza la información recogida en el sistema informático del hospital (OrionClinic®) de los pacientes con test genético de hemocromatosis realizado en el HGUCS en el período comprendido entre el 1 de enero de 2021 y el 31 de diciembre de 2021. Las variables recogidas han sido las siguientes: test genético de hemocromatosis; causas secundarias de sobrecarga férrica tisular, tales como patología hepática, síndrome metabólico u otras patologías inflamatorias (pancreatitis crónica, enfermedad de Crohn o lupus entre otras) (**gráfico 2**); y por último, la clínica derivada de dicha sobrecarga férrica (**gráfico 3**).

Resultados:

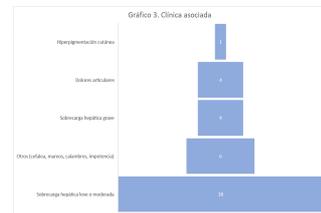
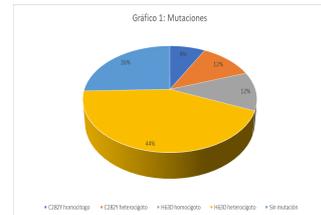
Se incluyen 50 pacientes, 4 con resultado positivo homocigoto para C282Y (8%) y 31 (62%) con otra mutación (H63D homocigoto o heterocigoto o C282Y heterocigoto) (**gráfico 1**), mientras que en los 15 pacientes restantes (30%) no se ha encontrado genética positiva, pero han sido halladas diversas causas de hiperferritinemia secundaria (**gráfico 2**).

Por lo que se ha podido observar una elevada incidencia de hiperferritinemia secundaria, estando presente en 29 pacientes (58%), frente a la baja incidencia de hemocromatosis hereditaria, tan solo 4 pacientes (8%).

Acercas de las distintas causas de hiperferritinemia secundaria, de los 50 pacientes, 21 asociaban patología hepática (cirrosis, esteatosis...) (42%) y 20 síndrome metabólico (40%), mientras que en 9 pacientes (18%) se han hallado diversas patologías inflamatorias asociadas tales como Crohn, lupus, linfomas o artritis reumatoide entre otras.

En cuanto a la clínica, de estos pacientes, 22 (44%) han presentado sobrecarga hepática férrica en la resonancia magnética nuclear (RMN), presentando la mayoría sobrecarga leve o moderada, con resultados en la RMN entre 30 y 60 micromol/gr. de hierro (Fe), 4 pacientes (8%) tenían sobrecarga hepática elevada con valores de 120 micromol/gr. de Fe siendo 2 (el 50% de los 4 pacientes con sobrecarga hepática elevada) positivos homocigotos para el gen C282Y, mientras que de los 2 pacientes restantes, 1 era positivo homocigoto para el gen H63D, y el último no tenía genética positiva hallada.

Continuando con la clínica derivada de la hiperferritinemia (**gráfico 3**), 4 pacientes (8%) referían dolores articulares, 4 pacientes presentaban diabetes mellitus (8%), 3 (6%) cefaleas, 1 paciente (2%) hiperpigmentación cutánea, 1 (2%) mareos, 1 (2%) calambres y 1 (2%) impotencia sexual, pero ninguno de estos pacientes tenía genética positiva para el gen de hemocromatosis.



Conclusiones:

- En pacientes con hiperferritinemia secundaria la sobrecarga férrica hepática es anecdótica.
- Es importante en los pacientes con genética positiva realizar un seguimiento estrecho de la sobrecarga férrica puesto que las complicaciones son irreversibles.

Póster 30

LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FACTORES PRONÓSTICOS DE LOS PACIENTES QUE REQUIEREN TRATAMIENTO. EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL GENERAL DE CASTELLÓN

Torres Macías L; Freiria Alberte C; Serrano Picazo L; Clavel Pia J; Trejos Carvajal M; Linares Latorre D; Cañigral Ortiz C; Mas Esteve M; Claros Barrachina N; García Boyero R; Fernández-Delgado Momparler M; Gascón Buj A; Carrascosa Mastell P; Cañigral Ferrando G; Buelvas de la Ossa K; Freixes García A; Espinosa Arandis C; Ferrer Rodrigo A; Beltrán Archiles D
 Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario de Castellón.



Introducción y Objetivos

La Leucemia Linfática Crónica (LLC) es la leucemia más frecuente en nuestra población. Representa una patología indolente que en pocas ocasiones precisa tratamiento en el momento del diagnóstico; no obstante, algunos pacientes requieren terapia de forma precoz. La detección de algunos marcadores pronósticos guarda relación con la evolución de la enfermedad y el mayor riesgo de precisar tratamiento.

El objetivo de este estudio es analizar el número de pacientes que requieren tratamiento entre los nuevos diagnósticos de LLC desde los años 2019 a 2022 así como revisar el estadio clínico y los factores pronósticos incluyendo el perfil genético y molecular al inicio de la terapia.

Metodología

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de los pacientes con diagnóstico de LLC entre los años 2019 y 2022 en el Hospital General Universitario de Castellón. La información recopilada que incluye las variables edad, sexo, estadiaje clínico y citogenética al diagnóstico así como la biología molecular al inicio de tratamiento, se obtuvo de las historias clínicas registradas en el sistema Orion y en la base de datos de la técnica Hibridación fluorescente in situ (FISH).

Resultados

Entre 2019 y 2022 se diagnosticaron 36 pacientes con las características clínicas observadas en la tabla 1. De ellos, 7 (el 19.44%), precisaron tratamiento durante los 2 años siguientes al diagnóstico (6 con diagnóstico en 2019 y 1 en 2020). Las causas más frecuentes fueron por duplicación linfocitaria en menos de 6 meses (3), insuficiencia medular (4), crecimiento adenopático (2), esplenomegalia masiva (3) e infiltración renal (1).

Al diagnóstico 22 pacientes (el 61,11%) presentaron alteraciones en la FISH, siendo la más frecuente la *del(13q)*, seguida de la *del(11q)*. En la gráfica 1 se muestra la prevalencia de las alteraciones citogenéticas analizadas en nuestro centro. En 7 pacientes no se detectaron alteraciones y en los otros 7 no estaba disponible el resultado en el momento del análisis, o no se había solicitado.

En los pacientes que cumplían criterios de tratamiento se calculó el Índice Pronóstico Internacional (LLC-IPI) tal como se expone en la gráfica 2, clasificándose el 34% de los casos en el grupo de alto o muy alto riesgo (17% y 17% respectivamente). Los factores de mal pronóstico más relevantes fueron la mutación *TP53* y la ausencia de mutación de la *IgHV*, presente en el 28.5% y 28.5%, respectivamente.

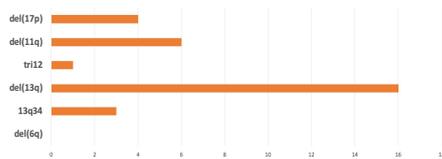
De los pacientes con necesidad de tratamiento las alteraciones más frecuentes detectadas por FISH fueron la delección 11q (4) seguida de la delección 13q (2) y 17p (1).

Además, en uno de los pacientes se realizó secuenciación masiva (NGS), en la que se hallaron mutaciones en los genes *EGR2*, *NFKB1E*, *POT1*, *XPO*, *FBXW7*. La gráfica 3 refleja el tratamiento de 1ª línea administrado, optando en 6 de los 7 casos (el 85.7%) por terapias dirigidas (fundamentalmente inhibidores de la tirosin-kinasa de Bruton, Ibrutinib o Acalabrutinib) y, sólo en uno de ellos por esquemas de inmunoterapia.

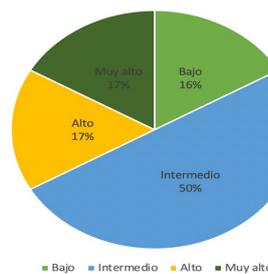
De los 7 pacientes que iniciaron tratamiento sólo 1 falleció por causa no relacionada con la enfermedad hematológica.

Edad (media)	68 años
Sexo (M/F)	22/14 (61 %/ 39%)
Estadio Binet	A (30), B (5), C (1)
Estadio RAI	0 (27), I (5), II (3), III (-), IV (1)

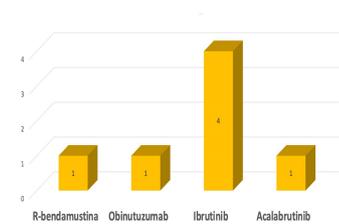
Tabla 1. Características y estadio clínico al diagnóstico



Gráfica 1. Alteraciones citogenéticas detectadas en la FISH



Gráfica 2. Riesgo según IPI-LLC



Gráfica 3. Tratamiento de 1ª línea

Conclusiones

- Los resultados obtenidos en nuestra serie muestran heterogeneidad clínica en los pacientes diagnosticados de LLC, tal como se describe en la literatura.
- Aproximadamente un tercio de nuestros pacientes precisaron tratamiento durante su evolución, presentando la mayoría de ellos factores de mal pronóstico tanto citogenéticos como moleculares.
- La elección del tratamiento de primera línea depende de factores biológicos, estado basal y comorbilidades del paciente, optando en la mayoría de los casos por terapias dirigidas en lugar de esquemas de inmunoterapia clásicos.
- Los avances en el conocimiento de la LLC, y la incorporación de nuevas técnicas como la NGS, podrían ayudarnos a estratificar mejor el pronóstico y elegir el tratamiento óptimo para nuestros pacientes.

Bibliografía

- Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *Am J Hematol.* 2021 Dec 1;96(12):1679-1705
- Grupo Español de Leucemia Linfática Crónica. (2020). *Guía Nacional de Leucemia Linfática Crónica y Linfoma Linfocítico*

Póster 31



VALOR PRONÓSTICO DE LAS ALTERACIONES GENÉTICAS Y DE IMAGEN CON PET/TC EN EL LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B



Ignacio Arroyo¹, Blanca Ferrer-Lores¹, Angela Cámara¹, Jose Lozano², Almudena Fuster-Matanzo², Irene Mayorga-Ruiz², Paula Moreno-Ruiz², Fuensanta Bellvis², Ana B Teruel⁵, Ana Saus¹, Alfonso Ortiz¹, Sonia Martí¹, Cristina Soler¹, Marcos Rivada¹, Eva Villamón-Ribate¹, Alicia Serrano-Alcalá¹, José L Piñana¹, Pablo Sopena³, Rosa Dosdá⁴, Carlos Solano⁵, Ángel Alberich-Bayarri², María José Terol^{1,5}

¹Servicio de Hematología, Hospital Clínic Universitario-INCLIVA, Valencia; ²Quantitative Imaging Biomarkers in Medicine, Quibim, Valencia; ³Servicio de Medicina Nuclear, Área Clínica de Imagen Médica, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia; ⁴Servicio de Radiología, Hospital Clínic Universitario de Valencia, Valencia; ⁵Universidad de Valencia, Valencia

INTRODUCCIÓN

El linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) es el tipo de linfoma no Hodgkin (LNH) más frecuente, siendo muy heterogéneo a nivel clínico, anatomopatológico y molecular, con resultados de supervivencia muy diferentes. Además, el tratamiento con inmunoterapia continúa siendo ineficaz en un tercio de los pacientes. Actualmente los índices pronósticos disponibles no logran identificar a los pacientes con menor probabilidad de supervivencia por lo que las alteraciones moleculares y las alteraciones radiológicas por tomografía por emisión de positrones (PET/TC) con 18F-FDG han demostrado tener un valor pronóstico y predictivo importantes. La radiómica presenta por el momento resultados prometedores en la predicción de resultados. En consecuencia, se necesitan predictores adicionales para caracterizar mejor este grupo de pacientes de alto riesgo que requieren tratamiento alternativos.

OBJETIVOS

Evaluar la capacidad de las características de imagen de PET/TC con 18F-FDG (características radiómicas + parámetros convencionales de PET) más datos clínicos, solos o en combinación con información genómica para predecir la respuesta completa a la primera línea de tratamiento en pacientes con LBDCG.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo unicéntrico. Se incluyeron pacientes con nuevo diagnóstico de LBDCG en el Hospital Clínic Universitario de Valencia entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de julio de 2018. Los criterios de inclusión fueron: diagnóstico de LBDCG y linfoma primario mediastínico confirmado por biopsia de tejido, estadio de MYC, BCL2 y BCL6 disponible por FISH, estudio de imagen por PET/TC antes del tratamiento, intervalo de tiempo entre la biopsia y PET/TC de menos de 1 mes y recibir una primera línea con inmunoterapia.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 33 pacientes, de los cuales 17 (51,52%) eran hombres con una mediana de edad al diagnóstico de 58 años. La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados de LBDCG de centro germinal (CG) (n = 13, 39,39%), tenían síntomas B (n = 22, 66,66%) y se encontraban en estadio IV de Ann Arbor (n = 17, 51,52%). 10 pacientes (30,3%) tenían más de una afectación extraganglionar. Según el R-IPi (Índice Pronóstico Internacional Revisado), solo 3 pacientes (9,09%) se clasificaron como de "mal pronóstico". Los regímenes R-CHOP o similares a R-CHOP fueron los que se administraron con mayor frecuencia (n = 21, 63,63%). La mayoría de los pacientes solo recibieron terapia de primera línea (n = 23, 68,43%).

Variable	Modelo predictivo 1: selección manual			Modelo predictivo 2: LDA		
	OR	IC 95%	Valor p	OR	IC 95%	Valor p
Intersección	5.75	1.92 -23.10	0.005	12.02	2.61-121.51	0.008
Amplificación de BCL6	0.06	0.0033-0.46	0.018	0.08	0.0042-0.73	0.045
Correlación con GLCM	0.34	0.0094-0.88	0.05	-	-	-
LDA	-	-	-	0.21	-0.046-0.53	0.008
Validación						
• Test de Hosmer-Lemeshow	-	-	0.773	-	-	0.253
• Test de Durbin Watson	-	-	0.244	-	-	0.150
• Clasificación threshold	-	-	0.424	-	-	0.424

Tabla 1. Características de ambos modelos predictivos. IC: intervalo de confianza; GLCM: Matriz de Coocurrencia de Nivel de Gris; LDA: Análisis Discriminante Lineal; OR: Odds Ratio.

En nuestra cohorte menos de la mitad de los pacientes (n = 11/33, 33%) presentaron amplificación de BCL6, de los cuales solo 5 (15,15%) respondieron al tratamiento. Entre los cinco pacientes, en dos de ellos la amplificación BCL6 fue la única alteración genómica detectada.

Al aplicar el modelo predictivo 2, se encontró que la variable resultante (LDA), que refleja todo el conjunto de variables de imagen analizadas, contribuyó significativamente a explicar la respuesta al tratamiento, tanto en el modelo excluyendo e incluyendo características genómicas, y en ambos casos mostrando mejores métricas de rendimiento que los modelos manuales.

CONCLUSIONES

El estudio demuestra que una combinación de características clínicas, de imagen y genómicas permite predecir con éxito la respuesta a la terapia de primera línea en pacientes con LBDCG, con la amplificación de BCL6 como marcador genético con el valor predictivo más alto.

Además, un panel de características de imagen, y en particular de datos radiómicos, extraídos de una exploración rutinaria de PET/TC al inicio del estudio, puede proporcionar información importante para predecir la respuesta al tratamiento, con especial interés en las características radiómicas de diseminación de la lesión.

Como próximos pasos en esta línea de trabajo se ampliará la n del estudio así como otros *timepoints* de evaluación por imagen como evaluación intermedia y fin de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Liu Y and Barta SK. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. Am J Hematol 2019; 94: 604-616.
- Friedberg JW and Fisher RI. Diffuse large B-cell lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am 2008; 22: 941-952, ix.
- Riedell PA and Smith SM. Double hit and double expressors in lymphoma: definition and treatment. Cancer 2018; 124: 4622-4632.

- "In Press: Am J Cancer Res 2023;13(1):XXX-XXX www.ajcr.us /ISSN:2156-6976/ajcr0146852
Original Article: Prognostic value of genetic alterations and 18F-FDG PET/CT imaging features in diffuse large B cell lymphoma
- Financiación: GLD21/00088
- Colaboración: QUIBIM S.L.

Póster 32

ChR como parámetro para discernir entre anemia ferropénica y β -talasemia menor

Autores: ALBEZA MIRALLES, GEMA; RUIZ SIMÓN, SILVIA; GOMEZ MARTINEZ, MARIA ELVIRA; CABALEIRO OTERO, CRISTINA; LOPEZ RAMAL, ANDRES; LOPEZ PEREZ, EUGENIA; MOLINA GUILLAMON, JOSE ANTONIO; LOPEZ ABADIA, EMMA; MARIN JIMENEZ, FRANCISCA; MOMPÉL SANJUAN, ANGELA; ROMERO CASANOVA, ALBERTO; CONESA GARCIA, VENANCIO

Centros de trabajo: Hematología y hemoterapia. Hospital General universitario de Elche



INTRODUCCIÓN

El diagnóstico diferencial de anemia ferropénica (IDA) y β -talasemia menor se realiza mediante el hemograma y la determinación de los siguientes parámetros: hierro, transferrina, ferritina, índice de saturación de transferrina (ISAT) y capacidad total de unión al hierro (TIBC) y junto a electroforesis de hemoglobina. El contenido de hemoglobina de reticulocitos (ChR) es un parámetro reticulocitario que se encuentra disminuido en ambos casos pero siendo un marcador más estable y directo de la síntesis adecuada de hemoglobina que el volumen corpuscular medio (VCM). Algunos analizadores, como el sistema ADVIA 2120i, permiten determinar estos parámetros en un examen hematológico de rutina, suponiendo un importante ahorro económico y una determinación significativamente más fácil.

OBJETIVO

El objetivo es determinar si valores de ChR pueden diferenciar entre estados de anemia ferropénica y β -talasemia menor, determinando el punto de corte óptimo para dicho objetivo

MÉTODOS

Este estudio se llevó a cabo desde junio a octubre de 2021, incluyéndose 60 pacientes con anemia microcítica. Se formaron dos grupos de pacientes: aquellos con anemia ferropénica con hemoglobina <13 g/dL en hombres y <12 g/dL en mujeres, VCM <80 fL, ISAT $<10\%$, HbA2 = 2-3% y HbF $<3\%$, y aquellos con β -talasemia menor, con VCM <80 fL, ISAT $>10\%$, HbA2 $>3.5\%$ y HbF $<3\%$. Considerando la normalidad de las variables se realizó un análisis de la curva de ROC definiendo el punto de corte. La comparación anemia ferropénica y β -talasemia menor se realizaron con la t de Student para muestras independientes.

CONCLUSIONES

Los pacientes con β -talasemia menor tenían valores medios de ChR más bajos que aquellos con anemia ferropénica. Usando como punto de corte ChR de 23, se puede diferenciar pacientes con anemia ferropénica y pacientes con β -talasemia menor, con mayor sensibilidad y especificidad en aquellos con valores de ISAT <10 .

RESULTADOS

El grupo final estaba compuesto por 60 pacientes (29 con anemia ferropénica y 31 con β -talasemia). El valor medio para la ChR fue del 22% (rango 19,4-25,7, SD: 1,17) para los pacientes con β -talasemia y del 25.6% (rango 20,9-29,1, SD: 2,17) en los que tenían anemia ferropénica. El punto de corte para ChR de 23.1% demuestra sensibilidad y especificidad de 89.6% y 90.3%, respectivamente, para anemia ferropénica, mientras que los individuos con β -talasemia tienen una menor sensibilidad y especificidad (85.2% y 86.1% cada uno). Por subgrupos, se observó que pacientes con ISAT <10 , no tuvieron un punto de corte definitivo, en comparación con aquellos que valores de ISAT >10 , cuyo ChR fue >23 . Esto nos permitió diferenciar este grupo de pacientes de los pacientes con β -talasemia que presentan valores de ChR <23 de forma significativa.

	Real value		Sensitivity (IC95%)	Specificity (IC95%)	VPP ^a (IC95%)	VPN ^b (IC95%)	ORP ^c (IC95%)	
	I.D.A	B-Thalassemia						
CHR								
I.D.A	$>23,1$	26	3	89,66	90,32	89,7	90,3	3,028
B-Thalassemia	$<23,1$	3	28	72,6-97,8	74,2-98,0	72,6-97,8	73,9-98,0	1,758-5,217
Total		29	31					

VALORES PREDITIVOS, SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD PARA EL PUNTO DE CORTE DETERMINADO EN PACIENTES CON ANEMIA FERROPÉNICA Y PACIENTES CON B-TALASEMIA

Variables	Thalassemia			IDA			P-value ^a
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	
ChR	31	22,07	1,17	29	25,6	2,17	$<0,001^*$
MCV	31	64,09	3,16	29	76,09	3,08	$<0,001^*$

COMPARACIÓN CHR Y VCM EN PACIENTES CON ANEMIA FERROPÉNICA Y B-TALASEMIA

REFERENCIAS

- Chouliaras G, Stamoulakatou A "Age, beta thalassaemia trait, and iron-deficient anaemia significantly affect reticulocyte indices in preschool children" Eur J pediatr. 2010 Sep; 169(9): 1097-104
- González ME, Cepeda J, González AI, Fernández C "Anales de medicina interna. Cartas al director" Vol.25 Nº2 2008. Servicio de Hematología y Análisis Clínicos. Hospital de Cabueñes. Gijón, Asturias.
- Brugnara C, Zurakowski D, DiCanzio J, Boyd T, Platt O "Reticulocyte hemoglobin content to diagnose iron deficiency in children" JAMA 1999 Jun 16;281(23): 2225-30
- Mateos González ME, de la Cruz Bertolob J, López Lasoa E, Valdés Sánchez MD y Nogales A "Contenido de hemoglobina reticulocitaria para el diagnóstico de la ferropenia" An Pediatr (Barc). 2009;71(2):103-109 ELSEVIER. DOYMA
- Schoorl M, Schoorl M, Linssen J, Villanueva MM, Noguera JA, Martínez PH, "Efficacy of Advanced Discriminating Algorithms for Screening on Iron-Deficiency Anemia and β -Thalassemia Trait: A Multicenter Evaluation" Am J Clin Pathol 2012 Aug; 138(2): 300-304
- Piva E, Brugnara C, Chiandetti L, Plebani M Automated reticulocyte counting: state of the art and clinical applications in the evaluation of erythropoiesis. Clin Chem Lab Med. 2010 Oct;48(10):1369-80. Epub 01 Jul 29. Review.
- Brugnara C "Use of reticulocyte cellular indices in the diagnosis and treatment of hematological disorders" Int J Clin Lab Res (1998) 28:1-11

Póster 33

COMPONENTE MEDIO PLAQUETARIO EN LA FASE AGUDA DEL ICTUS ISQUÉMICO

Autores: RUIZ SIMÓN, SILVIA; ULICI, ANCA; ALBEZA MIRALLÉS, GEMA; EUGENIA; MOLINA GUILLAMON, JOSE ANTONIO; LOPEZ ABADIA, EMMA; MARIN JIMENEZ, FRANCISCA; MOMPÉL SANJUAN, ANGELA; ROMERO CASANOVA, ALBERTO; CONESA GARCIA, VENANCIO

Centros de trabajo: Hematología y hemoterapia. Hospital General universitario de Elche



INTRODUCCIÓN

El CMP es un índice plaquetario que forma parte del hemograma, se expresa en g/dl y mide la granularidad o densidad celular. Cuando un estímulo desencadena la activación plaquetaria se producen cambios que permite detectar cambios en la dispersión de la luz. El CMP es, por tanto, un parámetro que se ha relacionado con la activación plaquetaria y con el riesgo de desarrollo de enfermedad tromboembólica. Sin embargo, en la literatura revisada no hemos encontrado estudios que valoren este índice plaquetario en el contexto de la enfermedad cerebrovascular por lo que nos planteamos estudiar su comportamiento en la fase aguda del ictus isquémico.

OBJETIVO

Determinar si el componente medio plaquetario se encuentra disminuido en pacientes con ictus isquémico agudo, en el momento de su llegada a Urgencias en el Hospital General de Elche.

MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, de casos y controles, realizado entre el 1 de enero y el 31 de julio de 2020 en el Departamento de Salud de Elche-Hospital General, en el que se analizan datos clínicos y de laboratorio de 350: 175 casos y 175 controles, apareados por edad y sexo. Los criterios de inclusión de casos fueron pacientes atendidos en servicio de Urgencias en el período de estudio, a los que se les hubiese realizado un hemograma durante su valoración y cuyo diagnóstico al alta fue ictus isquémico. El hemograma se realizó en ADVIA 2120i. Las muestras se procesaron en un plazo máximo de una hora desde la extracción. Las variables continuas se presentan según la media y la desviación estándar (DE) y para su comparación se realizó la prueba t de Student. Las variables categóricas se presentan según un porcentaje de la muestra y se compararon mediante el test de Chi cuadrado. También se realizó el análisis de la curva ROC para conocer al especificidad y sensibilidad de la herramienta. Además de proporcionar un punto de corte óptimo que maximiza los dos conceptos mencionados anteriormente.

RESULTADOS

Al analizar la curva ROC para el componente medio plaquetario se observó que el área bajo la curva fue 0,97. El punto de corte con mayor rentabilidad diagnóstica para el CMP fue de 22,8 g/dl. El porcentaje de especificidad para los casos es del 90% y una sensibilidad del 93%:

Tabla 2. Resultado del análisis de la curva ROC

CMP (g/dl)	Casos (%)	Controles (%)	Total	p-valor
<22,8	166 (94.9)	21 (12.0)	187 (53.4)	<0.001
>22,8	9 (5.1)	154 (88.0)	163 (46.6)	

El valor del CMP fue significativamente menor ($p < 0.001$) en el grupo de los pacientes con ictus isquémico (media, 20,5 g/dl; DE, 1,5) comparado con los controles (media, 24,4 g/dl; DE, 1,3).

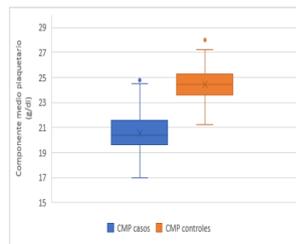


Figura 2. Distribución del CMP en pacientes con ictus isquémico en el momento de su llegada a Urgencias versus controles sanos

En cuanto al recuento plaquetario, no se observaron diferencias significativas entre los casos (media, 220,6 $\times 10^3/\mu\text{l}$; DE, 70,4) y los controles (media, 221,4 $\times 10^3/\mu\text{l}$; DE, 65,0).

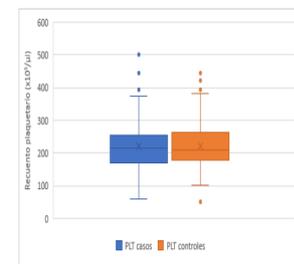


Figura 3. Distribución del recuento plaquetario en pacientes con ictus isquémico en el momento de su llegada a Urgencias versus controles sanos

CONCLUSIONES

CMP se encuentra disminuido en la fase aguda del ictus isquémico, reflejando un estado de activación plaquetaria. Esto sugiere que el CMP puede ser un índice valorable en el estudio de procesos trombóticos. El punto de corte con mayor rentabilidad diagnóstica para el CMP en la cohorte estudiada es de 22,8 g/dl. Se necesitan estudios adicionales para establecer los intervalos de referencia biológicos y los valores de decisión clínica.

En cuanto al recuento plaquetario, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los casos y los controles.

REFERENCIAS

Chapman ES, Sorette M, Hetherington E, Zelmanovic D, Kling G, Dugaliez J, et al. A rapid, automated flow cytometric method to measure activated/dysgranulated platelets by density determination. *Thromb Haemost*. 2003 Jun;89(6):1004-15.
 Giacomini A, Legovini P, Gessoni G, Antico F, Valverde S, Salvadeo MM, et al. Platelet count and parameters determined by the Bayer ADVIA 120 in reference subjects and patients. *Clin Lab Haematol*. 2001 Jun;23(3):181-6.
 Brummitt DR, Barker HF. The determination of a reference range for new platelet parameters produced by the Bayer ADVIA120 full blood count analyser. *Clin Lab Haematol* 2000;22:103-7.
 Du J, Wang Q, He B, Liu F, Chen JY, Qian H, et al. Association of mean platelet volume and platelet count with the development and prognosis of ischemic and hemorrhagic stroke. *Int J Lab Hematol*. 2016 Jun;38(3):233-9.
 Mayda-Domać F, Misirli H, Yilmaz M. Prognostic role of mean platelet volume and platelet count in ischemic and hemorrhagic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010 Jan;19(1):66-72.

Póster 34

MUTACIONES DEL GEN *NFE2* EN PACIENTES CON NEOPLASIAS MIELOIDES.



Iván Martín¹, Marisa Calabuig¹, Irene Pastor¹, Tomás Sáez², Eva Mas³, Eva Villamón¹, Blanca Ferrer¹, M^a José Remigia¹, Paula Amat¹, Sara Blanco², M^a Angeles Ruiz², Juan Carlos Hernández-Boluda¹, Carlos Solano¹, Mar Tormo¹.

¹ Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Valencia (HCUV). Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA.
² Servicio de Hematología. Hospital Comarcal Francesc De Borja de Gandia.
³ Servicio de Hematología. Hospital Universitario de La Plana de Vila-Real.



INTRODUCCIÓN

El gen *NFE2* (*nuclear factor erythroid 2*) codifica un factor de transcripción esencial en la regulación de la maduración y diferenciación eritroide y megacariocítica. Mutaciones de *NFE2*, generalmente a baja frecuencia alélica (VAF, <10%), han sido descritas en 2-5% de neoplasias mieloproliferativas (NMP), asociándose a progresión fibrótica y/o leucémica que determinan una menor supervivencia.^{1,2} Se desconoce la incidencia e impacto de las mutaciones de *NFE2* en otras neoplasias mieloides como los síndromes mielodisplásicos (SMD) y la leucemia mieloide aguda (LMA).

OBJETIVO

Analizar el estado mutacional de *NFE2* en una serie de pacientes con neoplasias mieloides con el fin de determinar su incidencia, su posible asociación con las características clínico-biológicas y moleculares, así como su potencial influencia en la evolución de la enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio NGS con un panel compuesto de 70 genes con mutaciones descritas en neoplasias mieloides, de los pacientes con NMP, SMD y LMA que fueron diagnosticados en el HCUV. Respecto a *NFE2*, el panel incluía su región codificante completa así como sus regiones intrónicas flanqueantes (+/- 5 pb). Se empleó para la secuenciación tecnología de captura IlluminaMiSeq con una cobertura media de 500X y uniformidad >95%.

RESULTADOS

- En 216 neoplasias mieloides analizadas, 14 casos (6,5%) mostraron *NFE2* mutado: 6/95 (6,3%) NMP, 7/96 (7,3%) SMD y 1/25 (4,0%) LMA (Tabla 1).
- Mutaciones *NFE2*: 10 casos (72%) mutaciones *frameshift*, 3 casos (21%) *nonsense* y 1 caso (7%) *missense* (Figura 1); VAF media: 19,3% (rango, 1-44).
- En 11 pacientes (78%) las mutaciones de *NFE2* mostraron una VAF menor que la mutación *driver* principal indicando su origen subclonal.
- En las NMP predominaron las mutaciones de *NFE2* en el dominio bZIP (67%), progresando a LMA el paciente con la mutación Y257Cfs*4 (Figura 2).
- Tres SMD (43%) presentaron la mutación truncante de la proteína Y65*, mostrando todos dependencia transfusional y dos casos progresión a LMA.
- Se realizó un nuevo estudio NGS en el paciente 9 tras ausencia de respuesta a lenalidomida y dependencia transfusional, manteniéndose el VAF de las mutaciones *NFE2* y *U2AF1*, junto a la adquisición de nueva mutación en *ASXL1* (VAF: 8,3%). Paciente en tratamiento (tto.) de azacitidina (AZA).
- El paciente 12 con mutación de *NFE2* E261Afs*3 (Figura 2) presenta dependencia transfusional y progresión de SMD-EB-1 a SMD-EB-2. Tto. de AZA.

Tabla 1. Características clínicas y moleculares de los pacientes incluidos en el estudio.

Paciente	Patología	OMS 2016	Edad	Sexo	Hb (g/dL)	Leuc. (10 ⁹ /L)	Pla. (10 ⁹ /L)	Blastos MO	LDH (U/L)	Fibrosis	Cariotipo	<i>NFE2</i> (VAF,%)	Otras mutaciones (VAF,%)	tLMA	SG, años (estado)
1	NMP	MFS-PV	66	H	13,3	13,7	1185	0	1342	Grado 2	46,XY	E161Dfs*38 (36,7)	JAK2(94,2), TET2(39,9)	No	1,6 (v)
2	NMP	TE	77	M	15,2	7,9	703	0	525	No	46,XX	E261Afs*3 (2,2)	JAK2(19,3), TET2(2,5)	No	1,3 (v)
3	NMP	LMCa	59	M	3,1	11,7	12	2	549	No	46,XX	Y257Cfs*4 (21,1)	CEBPA(41,6), DNMT3A(48,9), TET2(47,0), CSF3R(16,8)	Si	0,8 (m)
4	NMP	Eritrocitosis	61	H	18,1	8,9	116	0	334	ND	ND	T367Dfs*33 (44,0)		No	1,8 (v)
5	NMP	TE	68	H	16,3	7,2	372	ND	321	ND	ND	S262Pfs*42 (2,0)	JAK2(3,6), ASXL1(2,4)	No	1,2 (v)
6	NMP	TE	63	H	10,6	4,7	763	ND	443	ND	ND	E261Afs*3 (1,0)	CALR(32,5), SH2B3(31,2)	No	0,6 (v)
7	SMD	SMD-EB-2	56	H	8,5	10,4	24	5	536	No	46,XY	Y65* (4,4)	TET2(45,8), EZH2(39,8), PPM1D(3,3), TP53(2,4)	Si	0,7 (v)
8	SMD	SMD-SA-DM	45	M	7,7	3,6	278	1	418	Grado 1	47,XX+8	Y65* (2,8)	SF3B1(40,3), DNMT3A(2,3)	No	1,7 (v)
9	SMD	SMD-DM	54	H	9,2	2,4	46	0	425	Grado 1	46,XY,del(20q)	A315Gfs*18 (23,4)	U2AF1(22,9)	No	0,9 (v)
10	SMD	SMD-SA-DM	84	M	10,6	5,33	268	0	343	ND	46,XX	S262Pfs*42 (32,1)	DNMT3A(39,4%), SF3B1(38,4%), KMT2A(38,2)	No	0,7 (v)
11	SMD	SMD-SA-DU	76	M	9,3	5,2	199	1	192	ND	46,XX	P236A (36,3)	SF3B1(38,6)	No	0,4 (v)
12	SMD	SMD-EB-1	65	M	7,4	2,7	61	5	197	No	46,XX,del(5q)	E261Afs*3 (5,1)	CSNK1A1(27,8), GNAS(6,9)	No	0,6 (v)
13	SMD	SMD-SA-DU	74	H	11,1	4,9	140	1	572	Grado 1	46,XY,del(20q)	Y65* (20,1)	SF3B1(35,6)	Si	2,8 (m)
14	LMA	LMA NPM1 mut	75	H	9,9	2,9	56	68	207	ND	46,XY	E221Gfs*7 (39,2)	STAG2(77,9), NF1(38,9), NPM1(25,5), PTPN11(15,8), NRAS(6,5)	Si	0,1 (m)

Abreviaturas. NMP: neoplasia mieloproliferativa; SMD: síndrome mielodisplásico; LMA: leucemia mieloide aguda; OMS: Organización mundial de la salud; MFS-PV: mielofibrosis secundaria a policitemia vera; TE: trombocitopenia esencial. LMCa: leucemia mieloide crónica atípica; EB: exceso de blastos; SA: sideroblastos en anillo; DU: displasia unilínea; DM: displasia multilínea; H: hombre; M: mujer; Hb: Hemoglobina; Leuc.: Leucocitos; Pla.: Plaquetas; MO: médula ósea; ND: no disponible; VAF: frecuencia alélica; tLMA: transformación a LMA; SG: supervivencia global; v: vivo; m: muerto.

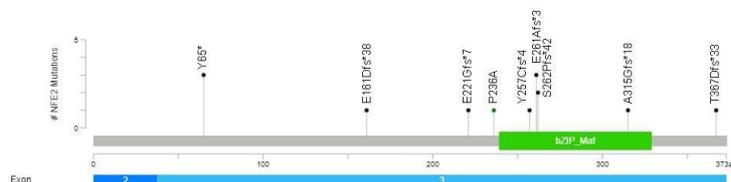


Figura 1. Número, localización en el gen y exones implicados, en las mutaciones de *NFE2* encontradas en los pacientes con neoplasias mieloides. bZIP: dominio cremallera de leucina básica.

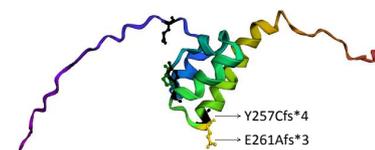


Figura 2. Estructura 3D de la proteína *NFE2* con la localización de las mutaciones Y257Cfs*4 y E261Afs*3 en el dominio bZIP crítico para su interacción con el ADN.

CONCLUSIONES

Se encontraron mutaciones del gen *NFE2* en el 6,5% de las neoplasias mieloides analizadas. Las mutaciones en el dominio bZIP fueron las más frecuentes en NMP, mientras que en SMD predominó la mutación truncante Y65* asociándose a dependencia transfusional y progresión leucémica.

Bibliografía:

Guglielmelli P, Pacilli A, Coltro G, et al. Characteristics and clinical correlates of *NFE2* mutations in chronic Myeloproliferative neoplasms. *Am J Hematol.* 2020;95(1):E23-E26.
 Marcault C, Zhao LP, Maslah N, et al. Impact of *NFE2* mutations on AML transformation and overall survival in patients with myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2021;138(21):2142-2148.

Póster 35



Análisis del uso de Venetoclax-Azacitidina en combinación para la leucemia mieloide aguda: experiencia en vida real.

Garcés Piquer Sonia; Pérez Bravo Marina; Pi Ruano Sonia; Ruíz Lopez Arantxa; Valero Núñez Marta; Lancharro Anhel Aima; Lorente Alegre Pablo; Alonso Prieto Carmen; Benet Campos Carmen; Cáceres Sansaloni Amparo; De La Puerta Paula Rosalía; García Navarro Inmaculada; López Martínez Aurelio; Mas Ochoa Carmen; García Ballesteros Carlos; Villegas Daros Carolina; López Chuliá Francisca.

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Departamento de Salud Arnau de Vilanova Llíria. Valencia

Introducción

- La leucemia mieloide aguda (LAM) del anciano presenta características clínicas, biológicas y moleculares asociadas a mal pronóstico. La asociación de agentes hipometilantes con Venetoclax, inhibidor selectivo de BCL-2, ha demostrado mejorar la tasa de respuesta y la supervivencia global en este subgrupo de pacientes.
- El objetivo de este estudio es describir la eficacia y seguridad de esta combinación en los pacientes tratados en nuestro centro.

Materiales y Métodos

- Se revisaron retrospectivamente los pacientes tratados en nuestro centro con Venetoclax junto a Azacitidina fuera de ensayo clínico, desde Enero de 2021 hasta Enero de 2023. Se recogieron las características clínico-biológicas al diagnóstico, líneas previas de tratamiento, respuesta al tratamiento y toxicidades.

Resultados y discusión

- La tabla adjunta representa las características y el curso clínico de los pacientes estudiados.

Edad Sexo	Tipo de LAM	ECOG	CTG	Biología molecular	Riesgo (ELN 2017)	% Blastos al diagnóstico	% Blastos tras 1º Ciclo AZA-VEN.	Ciclos hasta la remisión completa	Ciclos recibidos	Dosis máxima Venetoclax alcanzada	Modificaciones posológicas	Neutropenias febriles CTCAE	Otras complicaciones	Última evaluación medular	Seguimiento
83 H	Leucemia aguda con cambios relacionados con la mielodisplasia (OMS 2017)	1	Cariotipo normal	RUNX1 ASLX-1 SRSF-2 STAG2 BCDR	Alto	24 %	RP 13%	No alcanzada	2	400 mg/día	• Suspendido Venetoclax por mielotoxicidad e insuficiencia renal.	- Dos episodios grado 4 - Un episodio grado 5	EXITUS Neumonía	RP 13%	2 meses y 21 días
76 H	Leucemia mieloide aguda sin maduración (OMS 2022)	1	Cariotipo normal	ASLX-1 SRSF-2 SETBP1 PTPN11	Alto	44 %	RCI	1	2	200 mg/día *Ajustada por Isavuconazol	• Ninguna	- Un episodio grado 4 - Un episodio grado 3	Retrasos por aplasia post-QT	RCI	3 meses y 26 días
77 M	Leucemia mieloide aguda, NOS (OMS 2017)	0	Trisomía 8	RUNX1 IDH2 BCDR	Alto	49%	RC morfológica	1	26	200 mg/día *Ajustada por Isavuconazol	• Ajuste de Venetoclax y Azacitidina por mielotoxicidad.	Ninguno	No	RCI	24 meses y 10 días
76 M	Leucemia mieloide aguda, NOS (OMS 2017)	1	Cariotipo normal	IDH2 DNMT3A BCDR	Intermedio	68%	RC morfológica	1	17	400 mg/día	• Suspendido Venetoclax por mielotoxicidad • Ajuste de Azacitidina	- Dos episodios grado 3	No	RCI Hipoplasia severa en la serie mieloide	16 meses y 11 días
73 H	Neoplasia mieloide relacionada con la terapia (OMS 2017) <small>*Tratamiento previo de L. No Hodgkin con 6 ciclos. 8-FC y mantenimiento R.</small>	1	Del 20q	RUNX1 FLT3 BCDR SF3B1 STAG2 NRAS	Alto	22%	RCI	1	19	200 mg/día *Ajustada por Isavuconazol	• Ajuste Venetoclax y azacitidina por mielotoxicidad.	-Dos episodios grado 3	Hipocalcemia	RCI	19 meses y 15 días
75 M	Leucemia Aguda Mieloblástica con cambios relacionados con la mielodisplasia (OMS 2017)	1	Del 7q	FLT3 IDH2 DNMT3a EZH2 BCDR	Intermedio	81%	Resistencia 36%	2	22	400 mg/día	• Ajuste Venetoclax por mielotoxicidad.	- Un episodio grado 3	No	RCI Hipoplasia y rasgos de displasia en la serie mieloide	21 meses y 15 días
78 M	Leucemia Aguda Mieloblástica con alteraciones genéticas definitorias (OMS 2022)	1	Cariotipo normal	NPM1 TET2 DNMT3A CEBPA PPM1D	Favorable	67%	RP 24%	Pendiente	2	200 mg/día *Ajustada por Isavuconazol	• Ninguna.	No	No	RP 24% Hipocelular	1 mes y 17 días
76 M	Leucemia Aguda Mielomonocítica Secundaria a LMMC-0 variante mieloproliferativa (OMS 2022)	1	Cariotipo pendiente		No valorable	21%	RCI	1	1	200 mg/día *Ajustada por Isavuconazol	• Ajuste Venetoclax por mielotoxicidad.	No	Retrasos por aplasia post-quimioterapia	RCI Rasgos de displasia en la serie mieloide.	1 mes y 8 días
72 M	Leucemia mieloide aguda, NOS (OMS 2017)	1	Cariotipo normal	Negativa	Favorable	21%	RCI * *tras ciclo 2.	2	24	200 mg/día *Ajustada por Isavuconazol	• Suspendido el Venetoclax por mielotoxicidad.	- Un episodio grado 4	Retrasos por aplasia post-quimioterapia	RCI Hipoplasia y rasgos de displasia en la serie mieloide	30 Meses y 17 días

CTG: citogenética; R-FC: Rituximab-Fludarabina y Clorambucilo; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ELN: European Leukemia Net; RCI: remisión completa; RCI: remisión completa morfológica con recuperación incompleta; RP: remisión parcial; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

- Se analizaron un total de 9 pacientes con una mediana de edad de 76,2 años y siendo un 66,6 % mujeres. Según ELN el 44,4 % presentaban un riesgo alto.
- La mediana de ciclos recibidos es de 17; constatándose la remisión completa morfológica tras el primer ciclo en 5 pacientes (55,5%). En un paciente se realizó la reevaluación tras el segundo ciclo. El 60 % de los pacientes que alcanzaron remisión completa tras el primer ciclo presentan un riesgo alto según ELN, 3 pacientes.
- Dos pacientes alcanzaron una remisión parcial tras el primer ciclo (22,1 %); de los cuales uno (11,1%) falleció por infección tras 2 ciclos sin haber alcanzado RC. El otro paciente se encuentra pendiente de nueva evaluación medular.
- Sólo un paciente presentaba resistencia tras el primer ciclo (11,1%); su riesgo era intermedio y alcanzó la remisión completa al finalizar el segundo ciclo.
- Ha sido necesario ajuste de dosis de Venetoclax por mielotoxicidad en 7 pacientes (77,8%), de los cuales en 4 (44,5%) se ha podido reintroducir el tratamiento y en 3 (33,3%) se ha suspendido definitivamente.
- Se han reportado 11 episodios de neutropenia febril de los cuales seis fueron de grado 3 (54,54 %), cuatro (36,36%) fueron grado 4 y una (9,1%) grado 5. Se detecta un caso de hipocalcemia que no desarrolló finalmente un Síndrome de Lisis tumoral.
- La mediana de supervivencia alcanzada hasta el momento actual ha sido de 16 meses.

Conclusiones

- Nuestro estudio en vida real confirma que el esquema Azacitidina-Venetoclax es una alternativa eficaz con alta tasa de remisiones completas y tempranas.
- Las toxicidades han sido manejables, sin acontecimientos adversos no esperados. Demuestra ser un tratamiento seguro en este subgrupo de pacientes no candidatos a terapias más intensivas.

Referencias

1. Courtney D, DiNardo et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2020; 383:617-629
2. Dennis M, et al. Management of older patients with frailty and acute myeloid leukaemia: A British Society for Haematology good practice paper. BJH. 2022; 199:205-221.
3. Megias-Venicat J. E.; Solana-Altabella A.; Drug-drug interactions of newly approved small molecule inhibitors for acute myeloid leukemia. Annals of Hematology (2020) 99: 1989-2007
4. Maiti A. , how we incorporate venetoclax in treatment regimens for acute myeloid leukemia. The Cancer Journal, Volume 28, number 1, January/February 2022

Póster 36

PAPEL DE LA CITOMETRÍA DE FLUJO EN LA DETECCIÓN DE LA INFILTRACIÓN MEDULAR EN EL ESTUDIO DE EXTENSIÓN DEL LINFOMA FOLICULAR



Pérez Bravo M¹; Alonso Prieto C²; Benet Campos C²; Garcés Piquer S²; Pi Ruano S²; Ruiz López A¹; Puglia Santos V²; López Martínez A²; Lorente Alegre P²; Más Ochoa C²; Valero Núñez M²;
De la Puerta Paula R¹; Hueso Zarándieta A¹; González Lillo L¹; Cáceres Sansaloni A¹; García Navarro I¹; Lancharro Anchel A¹; García Ballesteros Carlos¹; Villega Da Ros C¹; López Chuliá F¹.
1. Servicio de Hematología y Hemoterapia. 2. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Arnau de Vilanova de Valencia



1. Introducción

La infiltración de la médula ósea (MO) constituye un factor de riesgo conocido en el linfoma folicular (LF), incluido en índices pronósticos como FLIPI-2 y PRIMA. La biopsia de médula ósea (BMO) es la técnica *gold estándar* para la detección de dicha infiltración.

El empleo de técnicas de citometría de flujo (CMF), especialmente con paneles de 8-10 colores, permite la identificación de la infiltración medular por LF con una alta sensibilidad. El valor clínico y pronóstico de pequeñas clonas medulares de LF en ausencia de infiltración detectada en la BMO es desconocido.

2. Material y métodos

- Criterios de inclusión:
 - Pacientes adultos diagnosticados de LF en el Hospital Arnau de Vilanova desde octubre de 2017 hasta diciembre de 2022.
 - Pacientes con estudio de extensión al diagnóstico con CMF de 10 colores y estudio anatomopatológico en muestra de MO.
- El panel de citometría empleado se describe en la Tabla 1.
- Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Tubo	FITC	PE	ECD	PC5.5	PC7	APC	APC-AF700	APC-AF750	PB	KO
Screening	CD8+									
SPLC-B	kappa	Lamba	CD38	CD56	CD19	CD10	CD3	CD4	CD20	CD45

Tabla 1. Panel CMF empleado en el estudio de extensión del LF

3. Objetivos

- Identificar los pacientes diagnosticados de LF en los que se detecta infiltración medular por CMF.
- Analizar la correlación entre los hallazgos de CMF y el estudio anatomopatológico de la BMO.
- Evaluar el valor diagnóstico e impacto pronóstico de la detección de infiltración por CMF.

4. Resultados

Se incluyeron 54 pacientes, cuyas características se describen en la tabla 2.

	Mediana	Rango
Edad	64	40-87
% Linfocitos	12	0-96
	N	%
Sexo		
Hombre	21	38,9
Mujer	33	61,1
FLIPI-2		
Bajo	20	37
Intermedio	11	20,3
Alto	20	37
PRIMA		
Bajo	19	35,1
Intermedio	12	22,2
Alto	12	11,11
Estadio		
I	4	7,40
II	4	7,40
III	11	20,37
IV	35	64,8

Tabla 2. Características de la población estudio

En nuestro estudio el empleo de un panel de CMF de 10 colores ha detectado infiltración de médula ósea en 27 pacientes (50%).

Los resultados fueron concordantes (CMF/BMO) en 41 pacientes (76%). De ellos, en 25 pacientes (46%) ambas técnicas fueron negativas (CMF-/BMO-) y en 16 pacientes (30%) se detectó infiltración tanto por CMF como por BMO (CMF+/BMO+).

Los resultados fueron discordantes en 13 pacientes (24%). En 11 pacientes (20%) se identificaron pequeñas clonas no objetivadas en el estudio anatomopatológico de la BMO (CMF+/BMO-). En 2 pacientes (3,7%) se observó infiltración en la BMO siendo indetectable por CMF (CMF-/BMO+).

El porcentaje de infiltración por CMF fue significativamente superior en los pacientes CMF+/BMO+ frente a los CMF+/BMO-, con una media de infiltración de 13,79% y 2,4% respectivamente ($p = 0,029$).

La presencia de infiltración en los casos CMF+/BMO- ($n=11$) condicionaría un cambio de estadio clínico Ann Arbor al diagnóstico en 4 pacientes (36,6%). Además, se incrementaría el grupo de riesgo según el índice FLIPI-2 en 8 pacientes (72,7%), y según el índice PRIMA en 6 pacientes (54,5%).

Para analizar el impacto en cuanto a necesidad de tratamiento y respuesta al mismo se dividieron los pacientes en 3 grupos: CMF+/BMO+, CMF+/BMO- y CMF-/BMO-.

Los pacientes con CMF+/BMO+ requirieron con mayor frecuencia tratamiento del LF al diagnóstico, aunque no se observaron diferencias significativas entre los tres grupos (Tabla 3).

Tratamiento al diagnóstico	CMF+/BMO+	CMF+/BMO-	CMF-/BMO-	
n	16	11	25	$p = 0,34$
(%)	93,8	63,6	72	

Tabla 3. Tratamiento al diagnóstico según CMF/BMO

Treinta y nueve pacientes (75%) recibieron tratamiento al diagnóstico y 13 pacientes (25%) iniciaron observación y seguimiento. Todos los pacientes excepto uno alcanzaron respuesta (RC o RP) tras la primera línea de tratamiento.

La tasa de respuesta completa (RC) fue superior en los pacientes CMF-/BMO-, intermedia en aquellos con CMF+/BMO-, e inferior en los CMF+/BMO+, sin embargo, no se encontró significación estadística. Tabla 4.

Tasa de RC	CMF+/BMO+	CMF+/BMO-	CMF-/BMO-	
n	14	6	19	$p = 0,6$
(%)	57,1	73,7	73,7	

Tabla 4. Tasa de RC en relación a CMF/BMO

5. Discusión

- El empleo de técnicas de CMF con 10 colores permite identificar pequeñas clonas linfoides compatibles con infiltración por LF no detectables en el estudio anatomopatológico. La presencia de estas clonas puede modificar el estadio y el grupo de riesgo al diagnóstico, lo que podría conllevar implicaciones clínicas, pronósticas y terapéuticas.
- Los pacientes con infiltración, identificada únicamente por CMF, presentan menor carga tumoral medular respecto a los pacientes con infiltración detectable por ambas técnicas (CMF/BMO).
- En nuestro estudio, aunque a mayor carga tumoral medular el porcentaje de pacientes con necesidad de tratamiento al diagnóstico es mayor y la tasa de RC tras la inducción es inferior, no se observan diferencias significativas, lo que podría estar en relación con un insuficiente tamaño muestral, por lo que se requieren estudios adicionales para la esclarecer el impacto pronóstico de la infiltración medular cuando únicamente es detectada por CMF.

6. Bibliografía

- Jacobsen E. (2022). Follicular lymphoma: 2023 update on diagnosis and management. *American journal of hematology*, 97(12), 1638–1651.
- Aren, M., et al (2022). Flow cytometry to detect bone marrow involvement by follicular lymphoma. *Cytometry. Part B, Clinical cytometry*, 102(6), 427–439.

Póster 37



NEOPLASIAS MIELOIDE/LINFOIDE CON EOSINOFILIA Y GENES DE FUSIÓN TIROSIN KINASA: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Martínez-Campuzano, David¹; Granados Serrano, Pablo¹; Eiris del Río, Juan¹; Asensi Cantó, Pedro¹; Díaz González, Álvaro¹; Such Taboada, Esperanza¹; Barragán González, Eva¹; Mora Casterá, Elvira¹; Furió Rodríguez, Santiago¹; Vicente Sánchez, Ana Isabel¹; Luna del Valle, Irene¹; Senent Peris, Leonor¹.

¹Hospital Universitari i Politècnic La Fe.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Las neoplasias mieloides/linfoide con eosinofilia y genes de fusión tirosin kinasa (NML-Eo) son un grupo de enfermedades muy infrecuentes que se caracterizan por la presencia de un gen que implica a *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, *JAK2*, *ABL1* o *FLT3*. El gen de fusión da lugar a una tirosin-kinasa constitutivamente activada, responsable de una neoplasia mieloproliferativa (NMP), y con frecuencia de una leucemia aguda o de un linfoma. Cada gen de fusión define una entidad con características propias, pero es la eosinofilia el signo común que nos hace pensar en estos cuadros; rara vez debutan como linfoma linfoblástico con eosinofilia o leucemia aguda mieloblástica (LMA) o linfoblástica (LLA) con eosinofilia sin historia previa de NMP. Dado lo excepcional de su presentación, hemos querido revisar los datos obtenidos en nuestro hospital con el fin de extraer conclusiones respecto a la indicación de su estudio y la evolución de estos pacientes en la práctica clínica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos realizado un estudio retrospectivo de los datos clínicos y biológicos de los pacientes que en nuestro centro, desde 2018 hasta la actualidad, se les ha detectado uno de los cuatro reordenamientos más frecuentes asociados a NML-Eo (*PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* y *JAK2*). Dichos reordenamientos se analizaron mediante FISH con sonda *break apart* con una confirmación posterior por biología molecular. Este estudio genético fue solicitado en los pacientes jóvenes (<60 años) con sospecha de neoplasia mieloproliferativa y en los casos de eosinofilia. Los datos han sido extraídos de los programas informáticos GestLab y Orion Clinic.

RESULTADOS

De los 268 pacientes a los que se realizó el estudio genético, en 4 de ellos se detectó el reordenamiento de *PDGFRB* y en 2 el de *PDGFRA*, siendo su relación inversa a la reportada en la literatura. No se obtuvo ningún resultado positivo para los reordenamientos de *FGFR1* y *JAK2*. Todos los pacientes diagnosticados fueron de sexo masculino con mediana de edad de 49 años y presentaron eosinofilia absoluta al diagnóstico salvo el paciente 3 en el que se tuvo en cuenta el recuento porcentual de eosinófilos. Dos de nuestros pacientes (1 y 2, ambos con reordenamiento de *PDGFRA*) presentaron lesiones cutáneas eritematosas y otros dos (2 y 6) debutaron con un cuadro poliadenopático de histología compatible con un linfoma T linfoblástico. El estudio morfológico de sangre periférica y médula ósea fue compatible en todos los casos con una neoplasia mieloproliferativa. El tratamiento iniciado como primera línea fue imatinib, con el que se alcanzó remisión hematológica, citogenética y molecular (RC) en todos los casos a excepción del paciente 2 que presentó una recaída temprana en forma de LAL-T distinta a la del diagnóstico a nivel inmunofenotípico y molecular (mutaciones en los genes *CDKN2A* y *CDKN2B*). Dicho paciente, a pesar de iniciar terapia de rescate según protocolo PETHEMA como puente al trasplante alogénico, evolucionó de manera tórpida y falleció finalmente por fallo multiorgánico.

Tabla 1. Características clínico-biológicas al diagnóstico y evolución posterior

	Sexo	Edad	Motivo de estudio	Clínica	Hemograma	Reordenamiento implicado	Tratamiento iniciado	Evolución
1	Varón	60	Eosinofilia	Lesiones cutáneas	Hb 14,3 g/dL; L 11.000/uL (Eo 3.100/uL, 28%); P 219.000/uL	PDGFRA	Imatinib 100 mg	RC
2	Varón	41	Eosinofilia	Lesiones cutáneas y adenopatías	Hb 12,6 g/dL; Leucocitos 12.890/uL (Eo 5.420/uL, 42%); Plaquetas 155.000/uL	PDGFRA	Imatinib 100 mg	RC inicial con posterior recaída de LAL-T. Éxito.
3	Varón	55	Eosinofilia relativa	Sd. constitucional e infecciones de repetición	Hb 12,9 g/dL; Leucocitos 1.690/uL (Eo 160/uL, 10%); Plaquetas 103.000/uL	PDGFRB	Imatinib 400 mg	RC
4	Varón	46	Eosinofilia	Prurito	Hb 15,2 g/dL; Leucocitos 20.990/uL (Eo 3.420/uL, 16%); Plaquetas 278.000/uL	PDGFRB	Imatinib 400 mg	RC
5	Varón	25	Eosinofilia	Asintomático	Hb 13,5 g/dL; Leucocitos 25.630/uL (Eo 1.790/uL, 7%); Plaquetas 94.000/uL	PDGFRB	Imatinib 100 mg → 200 mg → 400 mg	RC
6	Varón	52	Neoplasia mieloproliferativa	Sd. constitucional, prurito y adenopatías	Hb 11,6 g/dL; Leucocitos 17.290/uL (Eos 1.340, 5%; Monocitos 6.040); Plaquetas 153.000/uL	PDGFRB	Imatinib 400 mg	Pendiente

CONCLUSIÓN

Las NML-Eo son enfermedades que deberían contemplarse en el diagnóstico diferencial de las neoplasias mieloproliferativas especialmente en casos con eosinofilia y otros síntomas como las lesiones cutáneas. Aunque el gen más frecuentemente implicado es *PDGFRA*, no debe obviarse el estudio del resto de reordenamientos implicados siendo probable que los casos con reordenamiento de *PDGFRB* estén siendo infradiagnosticados. Por último, existe poca evidencia respecto al tratamiento de primera línea en pacientes con presentación linfoblástica y es necesaria más casuística para establecer un algoritmo terapéutico claro en estos casos.

REFERENCIAS

Khoury, J. D., Solary, E. (2022). The 5th edition of the World Health Organization classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia*, 36(7), 1703–1719.

Pérez M. Neoplasia linfoides/mieloides con eosinofilia y reordenamiento genético. En: Hernández JC. Manual de recomendaciones en Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas. 3ª ed. Barcelona: MFAR; 2020. p. 77-90.

Póster 38



UNA DÉCADA DE FOTOAFÉRESIS EXTRACORPÓREA EN ADULTOS CON ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA RECEPTOR

Asensi Cantó P., Lloret Madrid P., Solís Ruiz J., Martínez Campuzano D., Granados Serrano P., Eiris del Río J., Delgado Palacios S., Suárez Terrón M., Bataller Alfonso A., Lamas Rodríguez B., Gálvez Ruiz A.B., Sopena Pell-Ilderton C., Orti Verdet M.C., Díaz González A., Villalba Montaner M., Choraq P., Facal Malvar A., Guerreiro M., Balaguer Roselló A., Montoro Gómez J., Sanz Caballer J., Solves Alcañá P., De la Rubia Comos J. y Gómez Seguí I.



Servicio de Hematología y Hemoterapia – Hospital La Fe (Valencia)

1. INTRODUCCIÓN

- La enfermedad injerto contra receptor (EICR) es una complicación frecuente, debilitante y potencialmente fatal del trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos.
- La fotoaféresis extracorpórea (FEC) es una de las terapias disponibles para EICR corticorrefractaria o corticodependiente.

2. OBJETIVOS

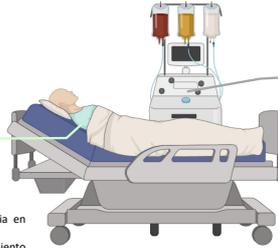
- El objetivo de este trabajo es analizar los resultados de los pacientes con EICR que han recibido FEC en el Hospital La Fe durante los últimos 10 años.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

PACIENTES
 ≥1 sesión de FEC Unidad de Aféresis H. La Fe
 Indicación: EICR
 Edad ≥ 18 años
 Firma consentimiento informado
 Diagnóstico y gradación:
 - 2016 Mount Sinai Acute GVHD International Consortium (MAGIC)
 - 2014 National Institutes of Health (NIH) Consensus Development on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Curvas Kaplan-Meier y test log-Rank para supervivencia en respondedores frente a no respondedores.
- Incidencia acumulada de respuesta hasta fin de seguimiento (junio 2.022) e eventos competitivos con la respuesta (muerte o recaída).
- Agrupación de paciente en función de variables demográficas, relacionadas con la aféresis y variables clínicas.



PROCEDIMIENTO FEC
 Sistema in-line (CellEx Therakos®) en 2013-14, sistema off-line (SpectraOptia® y Macogenic G2® o UVA-PIT®) desde 2015.
 Volumen procesado: 1.5 L (CellEx Therakos®) y una volemia (SpectraOptia®).
 Anticoagulación: ACD-A:sangre total 12:1.

ESQUEMA DE TRATAMIENTO EICR CRÓNICA

1 sesión por semana hasta respuesta inicial
 1 sesión bisemanal hasta 6 meses

ESQUEMA DE TRATAMIENTO EICR AGUDA

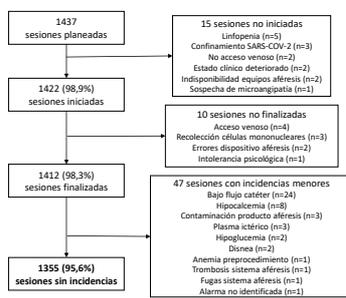
2 sesiones por semana hasta respuesta inicial
 1 sesión semanal hasta respuesta completa/máxima
 1 sesión bisemanal hasta 6 meses

3. RESULTADOS

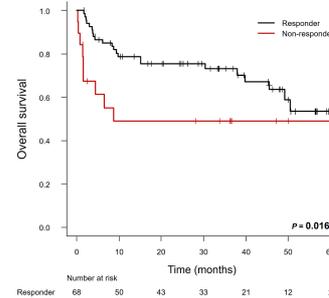
- 1.437 procedimientos de aféresis se planearon para 87 pacientes entre enero de 2013 y mayo de 2022.
- La FEC se inició con una mediana de 3.5 meses (Q₁-Q₃, 0.9 – 11.9) desde el diagnóstico de la EICR. La mediana de sesiones por paciente fue de 15 (Q₁-Q₃, 9.5 – 20.5). La mediana de células mononucleadas procesadas por sesión fue de 3.5x10⁹ (Q₁-Q₃, 1.7 – 5.6x10⁹).
- Ninguna de las variables demográficas ni de las variables relacionadas con la aféresis se asoció con una respuesta de la EICR a la FEC.
- En el análisis de la totalidad de la cohorte, la EICR crónica, la EICR corticodependiente y aquellos pacientes con una dosis equivalente de prednisona inferior a 30 mg/día al inicio de la FEC tuvieron una incidencia acumulada de respuesta más alta. Estas diferencias estuvieron cerca de la significación estadística.

Características de los pacientes	
Edad (años)	Mediana (RIQ)
	50,3 (37,7 – 60,3)
Peso (kg)	66 (54 – 74)
Inmunosupresores previos	2 (1 – 3)
	n (%)
Sexo (hombre)	53 (61%)
Indicación trasplante alogénico	
Leucemia aguda mieloide	59 (68)
Leucemia aguda linfóide	39 (45)
Leucemia aguda fenotipo mixto	17 (20)
Mieloma y linfoma	3 (3)
Mieloma múltiple	15 (17)
Leucemia células plasmáticas	4 (5)
Linfoma de Hodgkin	1 (1)
Linfoma folicular	4 (5)
Linfoma de células del manto	2 (2)
Linfoma angioinmunoblástico	1 (1)
Linfoma difuso de células B grandes	2 (2)
Síndromes mielodisplásicos	1 (1)
Neoplasias mieloproliferativas crónicas	8 (9)
Mielofibrosis	4 (5)
Leucemia mielomonocítica crónica	2 (2)
Enfermedades no malignas	2 (2)
Tromboastenia de Glanzmann	1 (1)
Donante	
HLA idéntico	50 (57)
Haploidéntico	17 (20)
Sangre de cordón umbilical	15 (17)
HLA no idéntico	3 (3)
Fuente de progenitores hematopoyéticos	
Sangre periférica	67 (77)
Sangre de cordón umbilical	15 (17)
Médula ósea	5 (6)
Acondicionamiento	
Mieloablativo	48 (55)
Intensidad reducida	39 (45)
Profilaxis EICR	
PT-CX + MMF + SIR	37 (43)
CSA + MTX	23 (26)
CSA + PDN	11 (13)
Other	15 (17)
Respuesta EICR a corticoides	
Corticodependiente	57 (66)
Corticorrefractario	27 (31)
Contraindicación corticoides	3 (3)
Grado máximo de EICR	
EICR agudo	7 (24)
Piel	2 (7)
Gastrointestinal	5 (17)
Hígado	4 (13)
EICR crónico	29 (50)
Piel	17 (29)
Boca	5 (9)
Ojos	6 (10)
Gastrointestinal	1 (2)
Hígado	1 (2)
Musculosquelético	1 (2)
Genitales	1 (2)
Pulmones	3 (5)

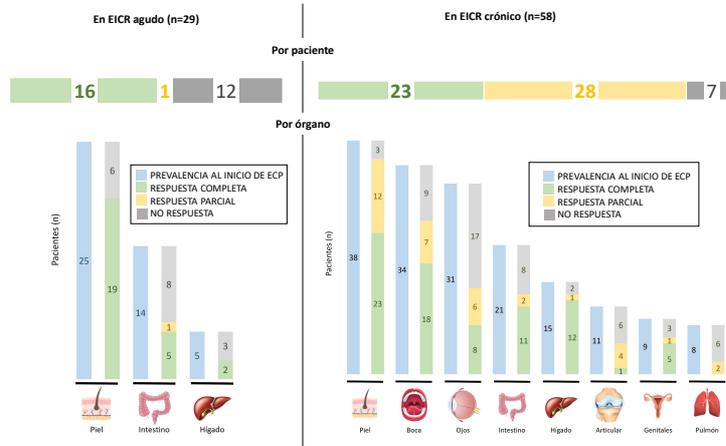
Factibilidad y seguridad de la ECP



Supervivencia en respondedores vs. no respondedores



Respuesta al final de la FEC



4. CONCLUSIONES

- La FEC es una alternativa factible y segura para el tratamiento de la EICR.
- La supervivencia global de los pacientes con EICR que responden a la FEC es superior a la de aquellos pacientes que no presentan respuesta.
- El esquema de FEC utilizado en nuestro centro, discretamente diferente al considerado estándar, es altamente efectivo, logrando en nuestra serie cerca de un 60% de respuestas globales en EICR agudo y casi un 90% de respuestas globales en EICR crónico.
- La contribución a esta respuesta de otros inmunosupresores utilizados concomitante o secuencialmente a la FEC debe ser tenida en cuenta, y es una de las limitaciones de nuestro estudio.
- El aislamiento de factores predictivos de respuesta a la FEC de otras variables con valor pronóstico en EICR es de interés para la mejor selección de pacientes y para el posicionamiento de este tratamiento entre otras alternativas terapéuticas disponibles para EICR corticodependiente o corticorrefractaria.

Póster 39



ALTERACIONES INMUNOFENOTÍPICAS DE LA LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA *NPM1*



Beatriz Martín¹, Lourdes Cerdón^{1,2}, Samuel Romero^{1,3}, Irene Luna^{1,3}, Gaya Avetisyan¹, Claudia Sargas^{1,4}, Eva Barragán^{1,2,4}, Rafael Andreu^{1,3}, Pau Montesinos^{1,2,3}, Amparo Sempere^{1,2,3}.



1. Grupo de Investigación en Hematología, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia; 2. Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC), Instituto Carlos III, Madrid; 3. Servicio de Hematología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia 4. Unidad de Biología Molecular, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

INTRODUCCIÓN

La citometría de flujo (CF) permite identificar inmunofenotipos asociados a leucemia de diferentes poblaciones patológicas presentes al diagnóstico y estudiar las alteraciones de los patrones madurativos de la serie mielóide residual de la leucemia mieloblástica aguda (LMA), siendo útil para el seguimiento de la enfermedad residual medible (ERM).

OBJETIVO

El objetivo de este estudio fue profundizar en el conocimiento de las alteraciones inmunofenotípicas y madurativas presentes en la LMA con mutación *NPM1*.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron 16 pacientes adultos del Hospital Universitario y Politécnico La Fe con diagnóstico de LMA con mutación *NPM1* según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud 2022. Los estudios morfológico, inmunofenotípico, citogenético y molecular se realizaron en muestras de médula ósea (MO) y/o sangre periférica (SP). La CF se efectuó siguiendo las guías de Euroflow con el panel de LMA/SMD en un FACSCanto-II. El análisis se realizó con el programa Infinicyt™ 2.0.

RESULTADOS

Las características de los pacientes se muestran en la **Tabla 1**. El análisis mediante CF mostró la presencia de dos tipos de poblaciones leucémicas presentes al diagnóstico de la LMA *NPM1*. En 11 pacientes (69%) la población leucémica mayoritaria que se observó fueron blastos mieloides, sin aumento de formas inmaduras monocíticas (**Figura 1A**). Mientras que en los 5 pacientes restantes (31%) la población leucémica mayoritaria correspondió a células monocíticas inmaduras (monoblastos y promonocitos). Además, en estos últimos, se observó una población minoritaria con alteraciones inmunofenotípicas que correspondía a blastos mieloides (**Figura 1B**).

Tabla 1. Principales características de los pacientes.

Número de pacientes (N)	16
Edad (años)	
Mediana	58
Extremos	35-68
Sexo, n (%)	
Hombre	11 (69)
Mujer	5 (31)
Hemoglobina (g/dL), mediana	9
Leucocitos (10 ⁹ /L), mediana (rango)	59 (7,7-171,84)
Plaquetas (10 ⁹ /L), mediana (rango)	87 (19-282)
Blastos SP, mediana % (rango)	44 (5-100)
Blastos MO, mediana % (rango)	65 (17-99)
Cariotipo, n (%)	
Normal	15 (94)
Alterado	1 (6)
Alteraciones moleculares, n (%)	
FLT3-ITD	7 (44)
FLT3-D835	2 (12,5)
IDH1	3 (19)
IDH2	4 (25)
<i>NPM1</i> , n (%)	
Tipo A (c.863_864dupTCTG)	13 (81)
Tipo D (c.863_864insCCTG)	2 (13)
Tipo Pm (c.863_864insCTTG)	1 (6)

Las células monocíticas residuales presentes en 6 de los casos (55%) donde la población leucémica mayoritaria fue mielóide, también presentaron alteraciones en el patrón de diferenciación CD14/CD300.

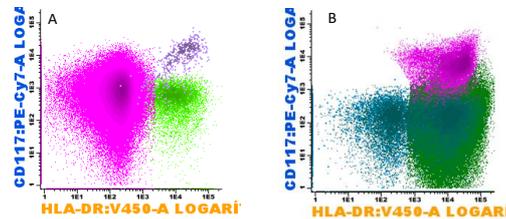


Figura 1. Distribución de la población de blastos mieloides (fucsia) y celularidad monocítica (verde) según la expresión de CD117 y HLA-DR. A: Blastos mieloides sin aumento de formas monocíticas inmaduras. B: Células monocíticas inmaduras (mayoritaria) y blastos mieloides (minoritaria).

En el análisis de los blastos mieloides destacó un aumento de la expresión de CD33 y CD123 en el 100% de los pacientes y de CD38 en el 50%. En el 75% de las muestras se objetivó la ausencia de CD34, siendo la expresión bimodal en el resto, y un aumento (6%) o ausencia (19%) de HLA-DR. En referencia a la expresión de antígenos de línea linfóide T, se observó un aumento de CD7 y CD56 en un 56% y 6% de los casos, respectivamente. En relación al inmunofenotipo de la población de células monocíticas inmaduras, en los pacientes en que esta población fue la población mayoritaria, destacó el aumento de expresión de HLA-DR (3/5) y positividad atípica para CD56 (5/5), además de alteración (4/5) en el patrón inmunofenotípico de maduración con adquisición de CD300 previa a CD14 (**Figura 2**).

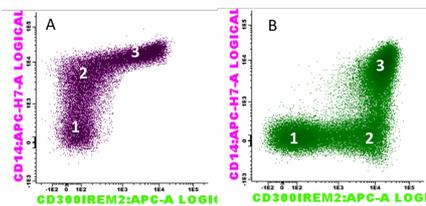


Figura 2. Patrón de maduración monocítica según la expresión de CD14 y CD300 (IREM-2). A: patrón de maduración de una médula ósea control. B: patrón de maduración monocítico alterado de un paciente con LMA *NPM1*. 1: monoblastos; 2: promonocitos; 3: monocitos.

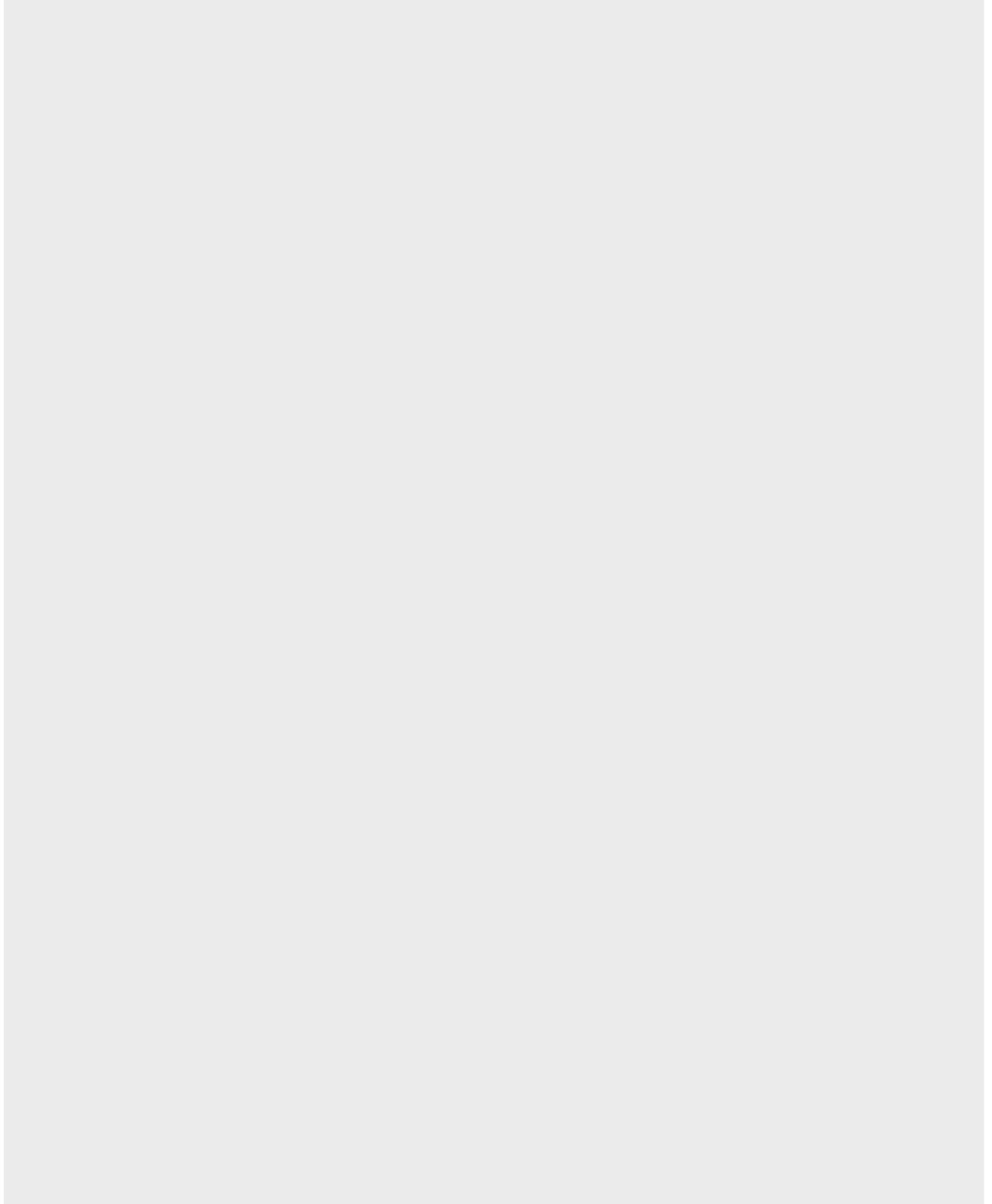
CONCLUSIÓN

El conocimiento de las diferentes alteraciones inmunofenotípicas presentes al diagnóstico en la LMA con mutación *NPM1* posibilita definir los inmunofenotipos asociados a leucemia de esta entidad para el posterior análisis de la ERM mediante CF.

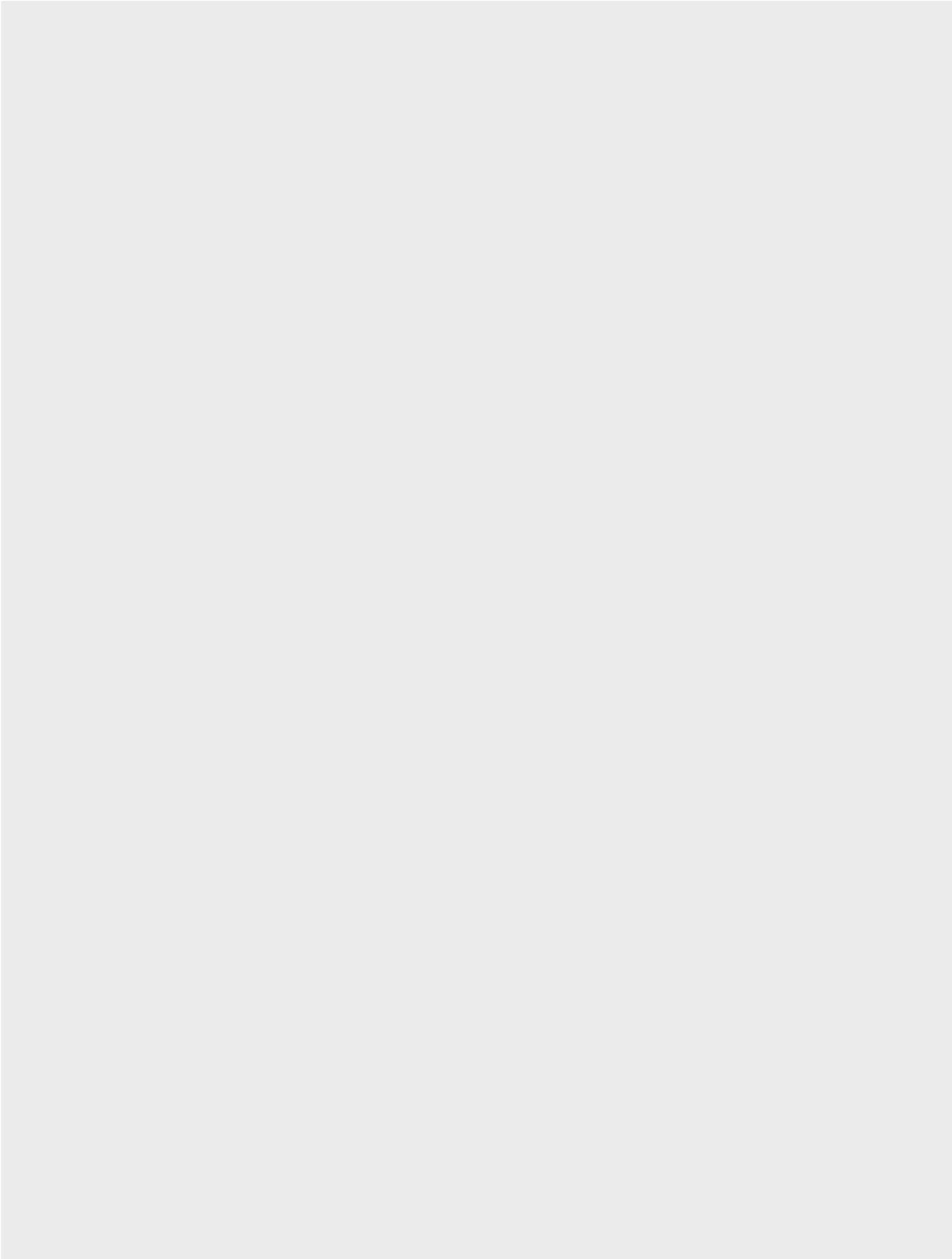


Proyecto cofinanciado: aecc, ISCIII (PI18/01340)

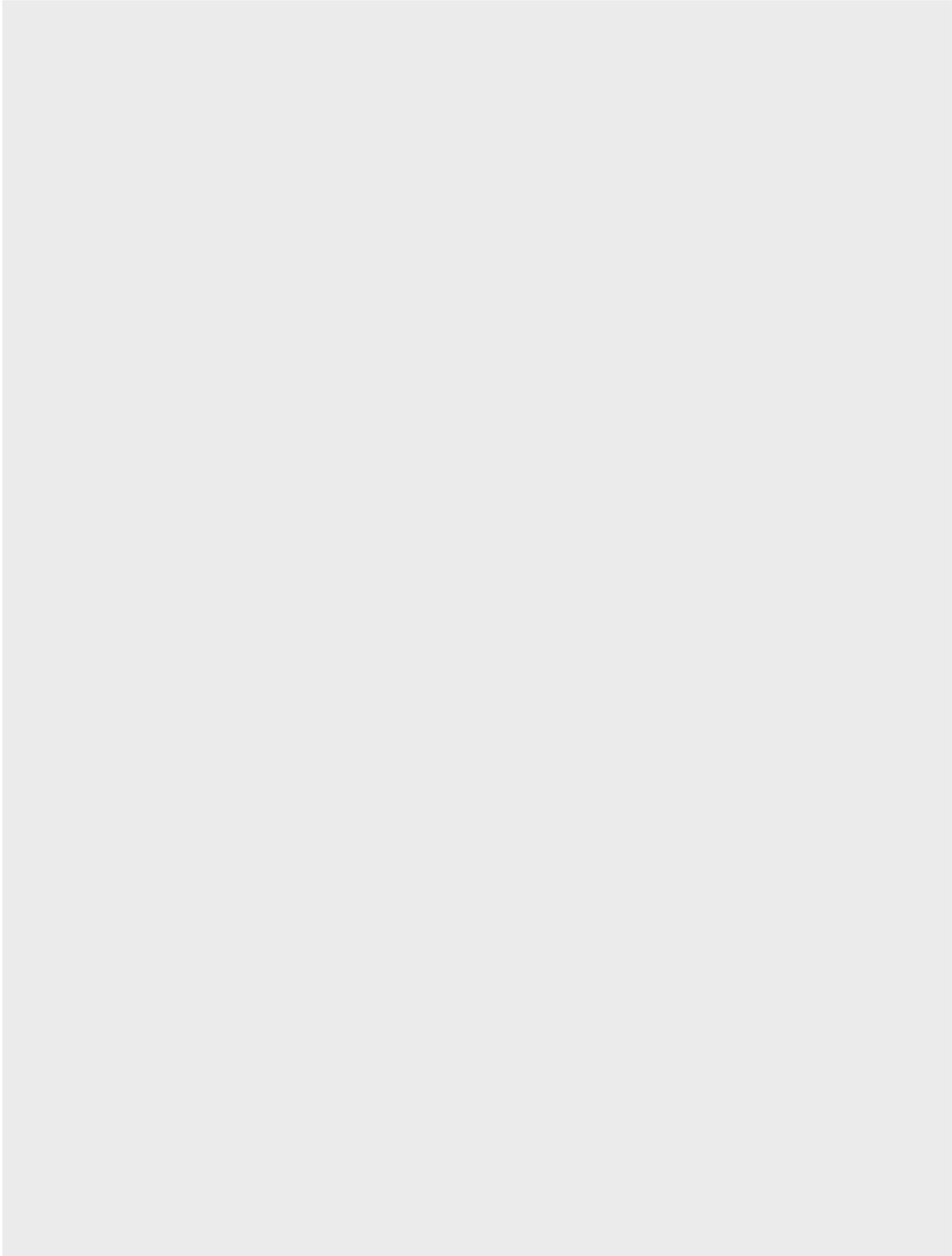
Notas



XVII Reunión de la AVHH, Alicante 2023



XVII Reunión de la AVHH, Alicante 2023



XVII Reunión de la AVHH, Alicante 2023

Entidades colaboradoras

Diamante, Oro, Plata y Bronce

DIAMANTE PLUS



DIAMANTE



ORO



PLATA



BRONCE





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 (2023);14

n° 14

Una publicacion periódica de la AVHH

Valencia, febrero de 2023

ISSN

2445-1010 (Internet)

2445-1029 (Ed. Impresa)