

10º ANIVERSARIO

AVHH ASOCIACIÓN VALENCIANA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

Mayo de 2016

5

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)

Mayo de 2016

Publicación realizada con el soporte de la AVHH

Comité Editorial:

Santiago Bonanad
Amando Blanquer



Revista Valenciana de Hematología y Hemoterapia

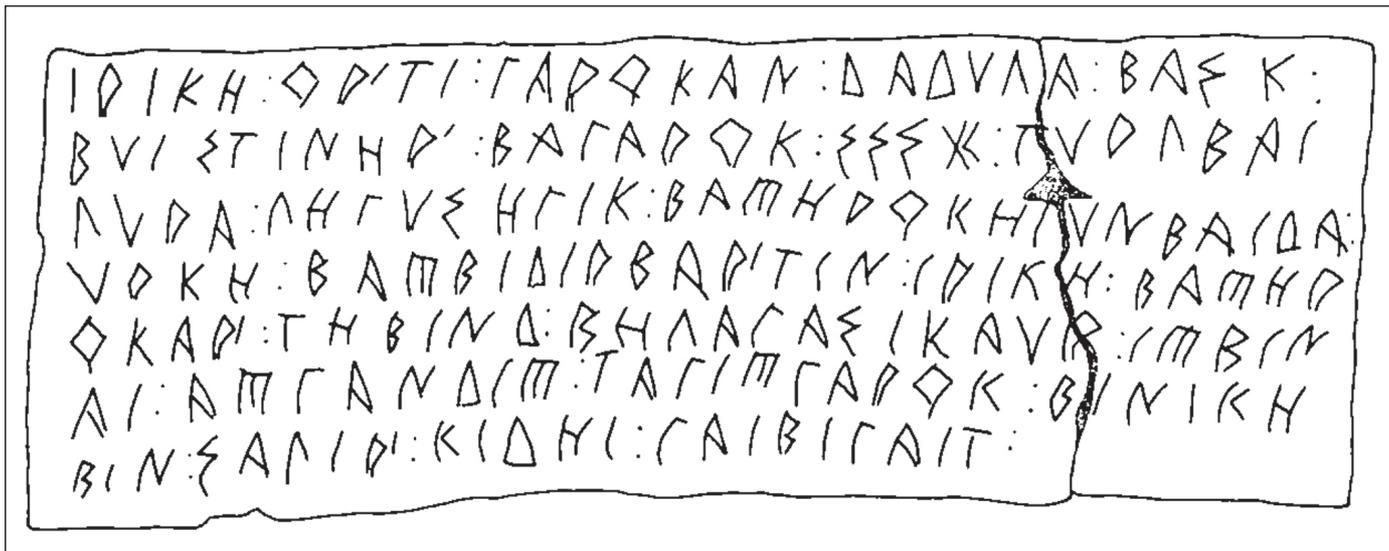
Publicación oficial de la AVHH



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

avhh.org

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



Calco del plomo MLH G.1.1 de La Serreta (cortesía del Museo de Alcoi). Tomado de: C. Aranegui. De nuevo Estrabón III, 4, 6-8. CuPAUAM 37-38, 2011-12, pp. 419-429.

La Asociación Valenciana de Hematología-Hemoterapia, AVHH, es una Sociedad Médico Científica sin fines lucrativos cuya finalidad va dirigida fundamentalmente a promover y proteger el desarrollo de la Especialidad, en todos sus ámbitos y competencias, defender los intereses profesionales de sus especialistas y servir de nexo entre sus asociados. Pueden ser miembros de la AVHH los especialistas en Hematología-Hemoterapia que desarrollen su actividad profesional en el ámbito de la Comunidad Valenciana y, también, los licenciado universitarios que estén trabajando en alguna de las áreas de la especialidad. La asociación se constituyó el 7 de abril de 2006. Está inscrita desde el 20 de julio de 2006 en el Registro de Asociaciones de la Generalitat Valenciana con el Número CV-01-039493-V de la Sección Primera.

Depósito Legal: V451-2016

ISSN: 2445-1010 (Ed. 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.

Rev Val Hematol y Hemot (2016);5

Contenido

03 Editorial

04 Monografías

04 · Avances en la biología de la leucemia linfocítica crónica. **R. Andreu, et al.**

08 · Novedades en el tratamiento del linfoma de Hodgkin. **E.M. Donato, et al.**

11 · Evaluación del estudio de médula ósea en pacientes con linfoma: un estudio comparativo de biopsia y aspirado medular en 190 casos. **E. Roselló, et al.**

16 · Caracterización de los síndromes linfoproliferativos B por citometría de flujo. Desafíos diagnósticos y nuevas estrategias de estudio. **F. Tarín.**

23 · Nuevos agentes terapéuticos en el tratamiento de los síndromes linfoproliferativos. **A.I. Teruel, et al.**

31XX Reunión GELP

Programa y casos clínicos presentados a la XX Reunión del Grupo de Estudio de Enfermedades Linfoproliferativas de la Comunidad Valenciana y Murcia

32 · Casos clínicos

Editorial

Comité organizador del GELP

Estimados compañeros:

Es un honor para nosotros daros la bienvenida a este número especial de la **revista de la AVHH con motivo del X aniversario de la constitución del Grupo de Estudio de Enfermedades Linfoproliferativas de la Comunidad Valenciana y Murcia**, más conocido como GELP. Nuestros esfuerzos en la organización de esta celebración han desembocado en una reunión de indudable interés científico en la que esperamos poder contar con una buena parte del mundo hematológico de la Comunidad Valenciana y Murcia.

El GELP nació como fruto del interés por compartir experiencias de trabajo y conocimientos entre los hematólogos que trabajaban activamente en el área de los diversos síndromes linfoproliferativos en nuestro ámbito regional. A través de estos **10 años** el grupo ha ido creciendo y actualmente son **27 los hospitales** que participan regularmente en sus **reuniones semestrales**. El objetivo principal del grupo continúa siendo fomentar la participación activa y la transmisión de experiencias de trabajo que permitan mejorar la atención de nuestros pacientes. Consecuencia de ello ha sido el diseño y realización de diversos estudios cooperativos, algunos de los cuales han sido comunicados en los congresos de la especialidad de ámbito nacional e internacional. También, a lo largo de estos años hemos consensuado algoritmos diagnósticos y terapéuticos para algunas entidades, como la Leucemia Linfocítica Crónica.

Un objetivo que nos hemos propuesto en las sucesivas reuniones ha sido ampliar nuestros conocimientos con aportaciones de profesionales de áreas distintas a la Hematología, que pudieran transmitirnos puntos de vista complementarios a lo que habitualmente supone nuestra especialidad. Así, hemos tenido el placer de contar con médicos especialistas de Anatomía Patológica, Medicina Nuclear, Enfermedades Infecciosas, Medicina Preventiva, Ginecología y Reproducción Humana, Radiología y Dermatología. A todos ellos queremos agradecer desde aquí su inestimable colaboración en las reuniones del grupo. En el mismo sentido, creemos que la participación activa de nuestros compañeros de Anatomía Patológica debe seguir creciendo y por eso hemos considerado indispensable su presencia en esta reunión; para ello hemos incorporado dos conferencias de índole educacional, que aborden aspectos diagnósticos y terapéuticos, a cargo de profesionales de reconocido prestigio internacional. También hemos querido reconocer las mejores experiencias comunicadas en forma de caso clínico con dos premios a las dos mejores comunicaciones. En nuestro ánimo está que sea punto de partida para la elaboración de futuros proyectos de colaboración tanto asistenciales como científicos. En este número se recogen los casos clínicos comunicados y cinco artículos de revisión de aspectos diagnósticos y terapéuticos de los síndromes linfoproliferativos.

Por último, queremos dar las gracias a todos los miembros del GELP por su participación en las reuniones y trabajos del grupo por todo el enriquecimiento profesional y personal que ello supone y animaros, en especial, a las generaciones más jóvenes interesadas en “el linfocito neoplásico” a seguir creciendo con las aportaciones de todos.

Os esperamos en Dènia,

Comité Organizador del GELP



Monografías

Avances en la biología de la leucemia linfocítica crónica

R. Andreu, S. Romero, E. Such, M. Arnao, I. Jarque.

Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

Introducción

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es la leucemia más frecuente en el mundo occidental. La mediana de edad al diagnóstico es de aproximadamente 70 años, con un predominio de hombres (1,7:1). La incidencia en países occidentales es de 4 casos por 100.000 habitantes y año, pero su incidencia se incrementa progresivamente con la edad y en mayores de 65 años es de más de 13 casos por 100.000 habitantes y año. Existe, por otro lado, una importante diferencia geográfica en la incidencia de la enfermedad, debida probablemente a factores genéticos y ambientales no bien conocidos, así como una agrupación familiar.¹

Patogenia

La LLC se produce por una proliferación monoclonal de linfocitos B maduros, de morfología y fenotipo característicos, que se acumulan en órganos linfoides primarios y secundarios dando lugar a las manifestaciones clínicas típicas.

Desde finales de los años 90 se conoce la existencia de dos subtipos de la enfermedad, definidos por la presencia o ausencia de mutaciones somáticas en los genes que codifican las regiones hipervariables de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas (IgV_H), y conocidas como formas mutadas (LLC_m) y no mutadas (LLC_u). La presencia de dichas mutaciones es el resultado de la maduración del linfocito B en los procesos regulados por el centro germinal del ganglio linfático.² Sin embargo, la patogenia de la LLC y el desarrollo de las células neoplásicas son procesos mucho más complejos, no solo definidos por el origen celular sino condicionados también por la interacción con el microambiente, la estimulación del receptor de la célula B (BCR) y la aparición de lesiones citogenéticas y moleculares.

Célula de origen

La identificación de la célula de origen sigue generando controversia hoy en día. Aunque inicialmente se consideró que la contrapartida normal de la célula de la LLC debía corresponder a un linfocito B sin especificidad antigénica adquirida, el descubrimiento de dos formas de la enfermedad con distinto perfil clínico y evolutivo hizo dudar de si el origen celular era común o cada una de ellas derivaba de una célula distinta. Los modelos más recientes, basados en perfiles de expresión génica, sugieren que las LLC_m derivan de células B memoria CD5+/CD27+ que sufren un proceso de diferenciación mediado por linfocitos T a través del centro germinal del ganglio linfático, mientras que las LLC_u proceden de células B CD5+/CD27- de fenotipo más similar a las células B naïve y cuyo proceso de estimulación antigénica es independiente del centro germinal.³

Un hallazgo revolucionario en este campo es el descubrimiento de que la lesión original parece producirse en células precursoras hematopoyéticas (CPH), que dan lugar a una hematopoyesis con predisposición a desarrollar la enfermedad. Así, al infundir a ratones inmunodeficientes CPH de pacientes con LLC se encontró que éstas eran capaces de proliferar y generar precursores linfoides B policlonales. Sin embargo, los linfocitos B que se diferenciaban expresaban en su mayoría un fenotipo similar a las células de la LLC original y un reordenamiento del gen de inmunoglobulinas mono u oligoclonal, configurando de esta forma un cuadro similar al de la linfocitosis B monoclonal (LBM). De forma llamativa, estos linfocitos B maduros no habían desarrollado las alteraciones citogenéticas que se

detectaban en las células de la LLC original, lo que indica que precisan de otros eventos oncogénicos que expliquen la patogenia de la enfermedad.⁴ La detección en CPH, en otro trabajo reciente, de mutaciones características de la LLC parece confirmar el origen de la enfermedad en CPH multipotentes.⁵

Palabras clave

LLC, biología, patogenia, alteraciones genéticas, alteraciones moleculares

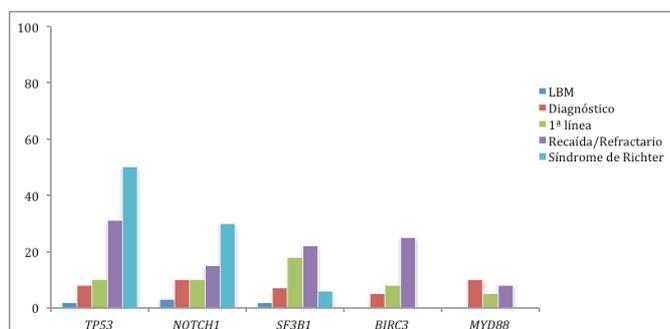


Figura 1. Frecuencia de las principales mutaciones en las distintas fases de la enfermedad.¹⁷

Relación con el microambiente

Aunque la LLC se ha considerado históricamente como una enfermedad con un bajo índice de proliferación, hoy se sabe que las células leucémicas recirculan habitualmente entre la sangre periférica y los órganos linfoides secundarios, donde proliferan en los llamados centros de proliferación o pseudofolículos en procesos fundamentales para su supervivencia mediados por la interacción con el microambiente celular. Entre las células que componen este microambiente se encuentran las células mesenquimales del estroma, que crean nichos que protegen a las células de la apoptosis inducida por diversos fármacos, células “nodriza” derivadas de monocitos, células dendríticas foliculares, células endoteliales y linfocitos T. Las interacciones entre las células de la LLC y estas células del microambiente están mediadas por receptores de quimioquinas, como CXCR4 y CXCL12, junto con diversas moléculas de adhesión y tienen como resultado la regulación de los procesos de quimiotaxis y migración a los tejidos que permiten a las células tumorales anidar en los centros de proliferación y contribuir a la expansión del clon tumoral. La activación y reclutamiento de linfocitos T CD4+ o la producción de factores que estimulan la angiogénesis favorecen, asimismo, la supervivencia de las células leucémicas.⁶

La modulación de esta relación se ha mostrado de particular eficacia terapéutica con las nuevas moléculas, como ibrutinib o idelalisib, que actúan sobre el BCR y bloquean la interacción con el microambiente

provocando la salida de las células leucémicas a la sangre periférica y conduciendo a su muerte por apoptosis. Por otro lado, la lenalidomida, un fármaco inmunomodulador cuyo mecanismo de acción es, fundamentalmente, a través de la inhibición de la proliferación mediada por las células del microambiente y de la regulación de la respuesta inmune, ha mostrado actividad terapéutica tanto en monoterapia como en combinación con rituximab. Asimismo, el bloqueo del proceso de anidamiento en los centros de proliferación a través de la inhibición de CXCR4 es una nueva diana terapéutica de la enfermedad, ya explorada en algunos ensayos clínicos fase 1 de plerixafor asociado a rituximab o lenalidomida.

El receptor de la célula B

En los últimos años ha cobrado gran importancia el descubrimiento del BCR en la patogenia de la LLC y otras neoplasias B. El BCR es un macrocomplejo de membrana en el que se encuentran incluidas una inmunoglobulina y otras proteínas accesorias, como CD79a y CD79b, y que determina la especificidad del linfocito B por un determinado antígeno. La activación de BCR inicia una rápida cascada de fosforilación, reclutamiento de proteínas adaptadoras y cinasas (SYK, LIN, BTK, PI3K) que finalmente lleva a la activación de diversas vías metabólicas (mTOR, NF- κ B, ERK) implicadas en la supervivencia celular, proliferación y migración. Este proceso es activado por múltiples mecanismos a través del microambiente y puede ser potenciado por un complejo macromolecular asociado a CD38, ZAP-70 y CD49d.

En la LLC se ha observado una activación constitutiva del BCR que tiene un papel fundamental en la proliferación y supervivencia de las células, en las que se encuentran hiperactivadas las vías de señalización dependientes de este receptor. La inhibición de estas vías de señalización mediante los nuevos fármacos recientemente desarrollados ha mostrado una gran eficacia en el tratamiento de la enfermedad.

Por otro lado, al menos en la tercera parte de las LLC, tanto en formas LLCm como LLCu, las células leucémicas expresan BCR casi idénticos, lo que implica una selección no aleatoria sino estereotipada de segmentos VDJ y secuencias de nucleótidos idénticas en algunas regiones hipervariables, lo que refleja su especificidad por un antígeno común. Esta selección no aleatoria apoya el papel de la estimulación por determinados antígenos en la patogenia de la enfermedad.⁷

Alteraciones genéticas y moleculares

Se han descrito varias alteraciones citogenéticas recurrentes en la LLC, algunas de ellas con mecanismo patogénico desconocido. Estas alteraciones, junto con la carga tumoral, han sido la base para valorar el pronóstico de los pacientes en los últimos años, a raíz de un trabajo de la Universidad de Ulm que definía el valor pronóstico de 4 alteraciones cromosómicas (del(13q14), trisomía 12, del(11q23) y del(17p13)) detectadas mediante técnica de FISH.⁸ Actualmente su detección se considera parte de la valoración rutinaria en pacientes que van a recibir tratamiento.

Aproximadamente el 60% de las LLC, conocidas como LLCm, presentan mutaciones somáticas de IgV_H y están asociadas a una presentación clínica indolente y de buen pronóstico. Sin embargo, las LLCu son habitualmente mucho más agresivas y con peor respuesta al tratamiento. El valor pronóstico de estas mutaciones se ha confirmado en múltiples estudios de pacientes tratados con diversos esquemas de (inmuno) quimioterapia y es uno de los factores que integran algunos de los principales índices pronósticos de la enfermedad.⁹ Sin embargo, su complejidad técnica ha limitado su uso en la práctica clínica habitual en la mayoría de los centros.

La utilización de técnicas de secuenciación masiva (NGS) ha revolucionado el estudio molecular de la LLC.^{10,11,12,13} El perfil molecular descrito muestra una enfermedad con una baja tasa de mutaciones, similar a otras neoplasias hematológicas, pero mucho menor de lo encontrado en otros tumores sólidos y en la que se observa

una gran heterogeneidad con mutaciones recurrentes de frecuencia media (10-15%) junto a un gran grupo de muy baja frecuencia, sin un evento genético/molecular común. Los genes afectados intervienen fundamentalmente en mecanismos de reparación del daño celular (*TP53*, *ATM*, *POT1*, *BIRC3*), procesamiento del RNA (*SF3B1*, *XPO*), señalización de diversas vías moleculares (*NOTCH1*) o inflamación (*MYD88*).

La incidencia observada de cada mutación varía en los distintos estudios, reflejo de poblaciones de pacientes con diferentes factores pronósticos y en distintas fases de la enfermedad. Así, por ejemplo, mutaciones de TP53, ATM, SF3B1 o BIRC3 son poco frecuentes al diagnóstico y aumentan en formas avanzadas de la LLC, mientras que la mutación de MYD88, del(13q) o la trisomía 12 parecen eventos primarios cuya incidencia no varía a lo largo de la evolución (**Figura 1**).

Algunas de estas alteraciones genéticas y moleculares merecen una revisión más detallada por su frecuencia e importancia en el manejo de la enfermedad.^{14,15,16,17,18} La **Tabla 1** resume algunas de las principales características de estas mutaciones.

Delección del brazo largo del cromosoma 13 (del(13q14))

Es la alteración citogenética y molecular más frecuente, presente en el 50-60% de los casos de LLC, en el 30% no asociada a otras alteraciones citogenéticas. Su mecanismo de acción está relacionado con alteración en la regulación del ciclo celular y la apoptosis, a través de la inhibición de micro-RNA (miR15-a y miR16-1). Se considera un evento precoz y, cuando aparece de forma aislada, se asocia a LLCm y a un pronóstico favorable, muy bajo riesgo de progresión y una supervivencia esperada similar a la de la población general. No obstante, los casos con una mayor pérdida de material genético tienen un pronóstico más adverso.

Trisomía 12

Presente aproximadamente en el 15% de las LLC al diagnóstico, independientemente del estado mutacional de IgV_H. Su mecanismo patogénico no es conocido, aunque se considera un evento primario en la patogénesis de la enfermedad. Su presencia se asocia a morfología e inmunofenotipo atípicos, trisomías adicionales acompañantes y mutaciones de *NOTCH1*. Cuando se presenta de forma aislada se considera una alteración de bajo riesgo; sin embargo, su asociación con mutaciones de *NOTCH1* le confiere un pronóstico más desfavorable. Está descrito un mayor beneficio de la inmunoterapia, lo que puede deberse a una mayor expresión de CD20 o la baja frecuencia de alteraciones de *TP53* concomitantes. Se asocia, por otro lado, con la aparición de tumores secundarios y evolución a síndrome de Richter, en el que se encuentra presente en una tercera parte de los casos.

Tabla 1. Características clínicas de las mutaciones de la LLC.

	Pronóstico	Características	Relación con el tto
del(13q14)	Muy bueno	Lesión precoz	-
Trisomía 12	Bueno	Morfología atípica Asociación con NOTCH1 Síndrome de Richter	Buena respuesta a anti-CD20
del(11q23) Mutaciones ATM	Intermedio	Enfermedad ganglionar	Buena respuesta a anti-CD20
del(17p13) Mutaciones TP53	Malo	LLC avanzadas Síndrome de Richter	Resistencia a inmunoterapia
Mutaciones NOTCH1	Intermedio	Asociación con trisomía 12 Síndrome de Richter	¿No beneficio de anti-CD20?
Mutaciones SF3B1	Intermedio	LLC avanzadas Evolución precoz	Menor duración de respuesta
Mutaciones BIRC3	Malo	LLC avanzadas	Resistencia a fludarabina ¿Resistencia a ibrutinib?
Mutaciones MYD88	Bueno	Jóvenes LLC no progresiva	-

Delección del brazo largo del cromosoma 11 (del(11q23))

Presente en el 10% de las LLC al diagnóstico y 20% de las que requieren tratamiento, más frecuente en las LLCu. Implica habitualmente la pérdida de una copia del gen *ATM*, aunque también pueden producirse mutaciones o ambas lesiones conjuntas. Se asocia con refractariedad a quimioterapia y peor supervivencia, fundamentalmente si existen mutaciones asociadas. Sin embargo, la utilización de inmunoterapia mejora las tasas de respuesta y el pronóstico de la enfermedad.

Delección del brazo corto del cromosoma 17 [del(17p13)] y mutaciones de TP53

La afectación de *TP53*, regulador central del mecanismo de reparación del DNA, puede ocurrir por deleciones de 17p, mutaciones o la presencia de ambas lesiones; en el 80% de los casos con del(17p13) el otro alelo se encuentra inactivo por mutaciones. Poco frecuente al diagnóstico (5-8%), pero mucho más en formas agresivas y avanzadas de la enfermedad (40% en resistentes a fludarabina, 50% en síndrome de Richter) es la alteración genética de peor pronóstico. Asociada a LLCu, estadios avanzados y curso clínico rápidamente progresivo, muestra refractariedad a quimioterapia e inmunoterapia, aunque alemtuzumab y, sobre todo, los nuevos fármacos inhibidores del BCR muestran una mayor eficacia. Existe un subgrupo de pacientes con curso clínico indolente y estable que no precisa tratamiento durante largo tiempo, fundamentalmente LLCm. Debido a su importancia clínica y la aparición de terapias su detección se recomienda actualmente en los pacientes que van a iniciar una nueva línea de terapia.

Mutaciones de NOTCH1

Dan lugar a una activación de la vía de señalización de NOTCH1 que regula procesos de diferenciación celular, proliferación y apoptosis. Es una de las lesiones moleculares más frecuentes en la LLC, fundamentalmente en fases avanzadas de la enfermedad (20% en pacientes refractarios a fludarabina y 30% en síndrome de Richter), aunque parece ser poco frecuente su adquisición a lo largo de la evolución y que se trate, más bien, de un evento precoz. Aparece fundamentalmente en LLCu y en el 40% de los casos se asocia con la trisomía 12, sobre todo cuando aparece de forma aislada. El valor pronóstico no está completamente definido, aunque se considera una alteración de pronóstico intermedio, asociado a una menor duración de la respuesta. La adición de anticuerpos monoclonales (rituximab, ofatumumab) no parece aportar beneficio a la quimioterapia clásica. Aumenta el riesgo de transformación a síndrome de Richter con una frecuencia acumulada de un 30% a los 10 años, independientemente de otros factores.

Mutaciones de SF3B1

Componente del espliceosoma, que está involucrado en la formación de RNAm maduro, aunque su mecanismo de acción en la LLC no es bien conocido. Presente al diagnóstico en un 5-7% de los casos, se asocia con evolución precoz de la enfermedad, estadios avanzados y LLCu. Tiende a ocurrir conjuntamente con alteraciones de *ATM* y ser mutuamente excluyente con *NOTCH1*. Su papel pronóstico desfavorable es más aceptado que el de otras mutaciones, fundamentalmente por una duración menor de las respuestas. Es frecuente en pacientes refractarios a fludarabina sin alteraciones de *TP53*.

Mutaciones de BIRC3

Interviene en la regulación de la apoptosis y activación de la vía de señalización NF-κB. Además de mutaciones, también puede producirse pérdida del gen en las del(11q23). Prácticamente inexistente en linfocitosis B monoclonal y al diagnóstico (<5%), pero mucho más frecuente en la LLC avanzada (25% en resistentes a fludarabina sin alteración de *TP53*). Es mutuamente excluyente con las mutaciones de *TP53*. *In vitro*, confiere resistencia al tratamiento con ibrutinib.

Mutaciones de MYD88

Implicado en la activación de múltiples vías de señalización y factores de transcripción, desempeña un papel importante en la relación con el microambiente y protege a las células de la apoptosis espontánea. Presente aproximadamente en un 5% de las LLC. Se considera un evento precoz en la evolución de la enfermedad. Asociado con un

subtipo particular de LLC, de pacientes más jóvenes, LLCm y esperanza de vida similar a la de la población general.

El papel pronóstico de cada una de ellas, no obstante, es objeto de debate y en algunos casos puede estar condicionado por otras variables que frecuentemente se hallan asociadas. No obstante, parece claro que su utilización puede mejorar el valor de la estratificación citogenética. Así, se ha diseñado un modelo que combina las alteraciones moleculares y citogenéticas y define 4 grupos de distinto valor pronóstico: **malos**, alteraciones de *TP53* y *BIRC3*; **intermedios**, mutaciones de *NOTCH1*, *SF3B1* y del(11q23); **buenos**, trisomía 12 y ausencia de alteraciones; **muy buenos**, del(13q14) aislada¹⁹ (Tabla 2).

Tabla 2. Índice pronóstico integrado citogenético-molecular.

Riesgo	Alteración	SG a 10 años
Alto	TP53, BIRC3	29 %
Intermedio	del(11q23), NOTCH1, SF3B1	37 %
Bueno	trisomía 12, normal	57 %
Muy bueno	del(13q14)	69 %

Modelo de patogénesis

A los mecanismos de la enfermedad descritos previamente hay que añadir dos conceptos de gran importancia en la patogenia de la enfermedad: la linfocitosis B monoclonal y la evolución clonal.

Linfocitosis B monoclonal

La presencia en sangre periférica de una pequeña cantidad (< 5 x 10⁹/L) de linfocitos B monoclonales con un fenotipo característico de LLC se conoce como linfocitosis B monoclonal y se encuentra en un 10% de los sujetos sanos mayores de 40 años. Este proceso benigno puede evolucionar a una LLC u otras neoplasias linfoides, con una incidencia de transformación aproximada del 1% anual. Estudios de prevalencia han mostrado que en la gran mayoría de los casos la LLC estaba precedida por este proceso benigno, lo que apoya su consideración como una fase preleucémica de la enfermedad.²⁰

Evolución clonal

Los análisis de NGS muestran una gran heterogeneidad dentro de cada individuo con LLC. Además de las lesiones precoces en el desarrollo de la enfermedad, a lo largo de la evolución se produce la adquisición de nuevas alteraciones genéticas y epigenéticas que dan lugar a la aparición de subclones (poblaciones celulares minoritarias) con diferentes características y sensibilidad a la terapia. Los diversas poblaciones leucémicas resultantes pueden permanecer en un equilibrio clonal o presentar un crecimiento competitivo, del que emergen algunos clones dominantes seleccionados por la diferente sensibilidad a los tratamientos y relación con el microambiente. Así, clones leucémicos predominantes en el momento de la recaída y de mayor agresividad clínica se detectan en pequeñas cantidades en fases más precoces de la enfermedad.²¹ Por otro lado, la presencia de subclones con mutaciones de *TP53* parece implicar un pronóstico adverso similar a la detección clonal, lo que podría tener consecuencias de cara a la elección del tratamiento.²² De la misma manera, el desarrollo de mutaciones en la tirosinasa de Bruton que confieren resistencia a ibrutinib, y que no se detectan antes del inicio de la terapia, demuestra la capacidad de las células leucémicas de evolucionar a través de cambios genéticos y moleculares.

Modelo de patogénesis de la LLC

El modelo de patogénesis más aceptado actualmente parte de un evento primario que se origina en las CPH y determina la capacidad de producir una linfopoyesis oligoclonal, que se transmite a un linfocito B naïve CD5+. Eventos oncogénicos secundarios, junto con la estimulación de determinados antígenos y mediado por la interacción con las células del

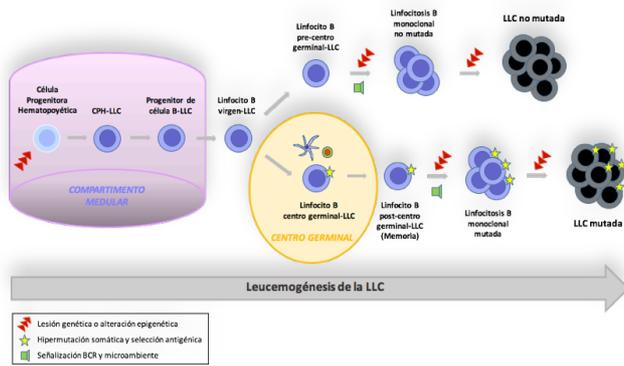


Figura 2. Modelo de patogénesis de la LLC.

microambiente dan lugar a una fase preleucémica (LBM) y finalmente a la LLC. Dos vías de estimulación antigénica y maduración del linfocito B conforman las dos formas clínicas distintas de la enfermedad, LLCm y LLCu. Posteriormente, modulado por la relación con el microambiente y el efecto del tratamiento sobre las células, se desarrollan nuevas lesiones moleculares y cambios epigenéticos y la LLC evoluciona con la adquisición y selección de nuevos subclones más resistentes al tratamiento, lo que se traduce en una gran inestabilidad genética que se asocia a las formas más avanzadas y agresivas de la enfermedad (Figura 2).

Conclusión

Múltiples descubrimientos en la última década están cambiando nuestro conocimiento de la LLC y la aproximación terapéutica a los pacientes. No obstante, existen todavía numerosos interrogantes sobre la patogenia de la enfermedad y su traducción en la aproximación terapéutica.

El concepto de la LLC como una enfermedad con origen en la célula madre hematopoyética puede explicar, al menos en parte, la persistencia de la enfermedad mínima residual y el desarrollo de recaídas. Se desconoce actualmente si el diseño de tratamientos destinados a la erradicación de esta lesión inicial puede mejorar el pronóstico de los pacientes.

Aparte del conocido papel peyorativo de las alteraciones de TP53 en la evolución de la enfermedad, el papel pronóstico de cada una de las mutaciones recientemente descritas debe ser mejor definido. Su presencia conjunta con otros factores pronósticos, como el estado mutacional de IgV_H, y el diseño heterogéneo de los ensayos clínicos limita la definición precisa de la significación de cada una de ellas. Es, por otro lado, necesario validar en estudios prospectivos el índice pronóstico citogenético/molecular que parece complementar la información obtenida con la citogenética clásica. Del mismo modo, la identificación de subclones con mutaciones de mal pronóstico podría condicionar la elección del tratamiento para evitar la selección de poblaciones leucémicas de mayor agresividad, aunque el valor clínico de estos subclones todavía no se conoce con certeza.

A pesar de estas cuestiones, el estudio molecular de la LLC representa un avance innegable en la caracterización clínica y pronóstica de los pacientes y es una técnica que debe incorporarse en los próximos años al manejo de la enfermedad. En este sentido, actualmente se recomienda la detección de mutaciones de TP53 en todos los pacientes que van a iniciar cualquier línea de terapia. La valoración de otras alteraciones citogenéticas y moleculares ayudará en un futuro próximo a individualizar el tratamiento de los pacientes con LLC.

Bibliografía

- Redaelli, A, Laskin BL, Stephe JM and Botteman MF. The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Cancer* 2004;13(3):279-287

- Hamblyn TJ, Davis Z, Gardiner A, et al. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999;94(6): 1848-1854
- Fabri G, Dalla-Favera R. The molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *Nat Rev Cancer* 2016;16(3):2183145-162
- Kikushige Y, Ishikawa F, Miyamoto T, et al. Self-renewing hematopoietic stem cell is the primary target in pathogenesis of human chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Cell* 2011;20:246-259
- Damm F, Mylonas E, Cosson A, et al. Acquired initiating mutations in early hematopoietic cells of CLL patients. *Cancer Discov* 2014;4:1088-1101
- Ten Hacken E, Burger JA. Microenvironment interactions and B-cell receptor signaling in Chronic Lymphocytic Leukemia: Implications for disease pathogenesis and treatment. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1863(3):401-13
- Stevenson FK, Forconi F and Packham G. The meaning and relevance of B-cell receptor structure and function in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Hematol*. 2014;51:158-167
- Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2011;365:2497-2506
- Pflug N, Bahl J, Shanafelt TD, et al. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2014;124(1):49-62.
- Wang L, Lawrence MS, Wan Y, et al. SF3B1 and other novel cancer genes in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2011;365:2497-2506
- Puente XS, Pinyol M, Quesada V, et al. Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Nature* 2011;475:101-105.
- Jeromin S, Weissmann S, Haferlach C, et al. SF3B1 mutations correlated to cytogenetics and mutations in NOTCH1, FBXW7, MYD88, XPO1 and TP53 in 1160 untreated CLL patients. *Leukemia* 2014;28:108-177.
- Baliakas P, Hadzidimitriou A, Sutton LA, et al. Recurrent mutations refine prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2015;29:329-336
- Villamor N, López-Guillermo A, López-Otín C and Campo E. Next-generation sequencing in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Hematol* 2013;50:286-295
- Amin NA and Malek SM. Gene mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 2016;43:215-221
- Strefford JC. The genomic landscape of chronic lymphocytic leukemia: biological and clinical implications. *Brit J Hematol* 2015;169:14-31
- Guièze R and Wu CJ. Genomic and epigenomic heterogeneity in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2015;126(4):445-453
- Gruber M and Wu CJ. Evolving understanding of the CLL genome. *Semin Hematol* 2014;51:177-187
- Rossi D, Rasi S, Spina V, et al. Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2013;121(8):1403-1412
- Landgren O, Albitar M, Ma W, et al. B-cell clones as early markers for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2009;360:659-667
- Landau DA, Carter SL, Stojanov P, et al. Evolution and impact of subclonal mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Cell* 2013;152:714-726
- Rossi D, Khiabani H, Spina V, et al. Clinical impact of small TP53 mutated subclones in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2014;123(14):2139-2147.

Monografías

Novedades en el tratamiento del linfoma de Hodgkin

E. M. Donato Martín, M. Fernández Zarzoso.
Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia.

Introducción

El linfoma de Hodgkin (LH) representa aproximadamente del 15% al 30% de todos los linfomas. En España la incidencia es aproximadamente de 1000 casos nuevos/año. La supervivencia global a los cinco años de los pacientes tratados

El trasplante autólogo (TAPH) es una opción potencialmente curativa en pacientes que recaen después del tratamiento quimioterápico, a pesar de ello, el trasplante sólo es efectivo en el 50% de los pacientes. La supervivencia global de estos pacientes es del 55% a los 2 años y del 32% a los 5 años.¹

Brentuximab vedotín es un anticuerpo conjugado (ACC) que actúa directamente frente a las células tumorales que expresan CD30 (**Figura 1**). Está compuesto por un anticuerpo monoclonal unido de forma covalente al fármaco antineoplásico monometilauristatina E (MMAE). La unión del ACC al CD30 sobre la superficie celular inicia la incorporación del complejo ACC-CD30, que se desplaza luego al compartimento lisosomal. Dentro de la célula se libera la MMAE, mediante escisión proteolítica. La unión de la MMAE a la tubulina altera la red de microtúbulos del interior de la célula, induce a la detención del ciclo celular y origina la muerte apoptótica de la célula tumoral que expresa CD30.

Brentuximab vedotín es el primer agente aprobado por la FDA (2011) y la EMA (2012) para el tratamiento de los pacientes con LH que no se benefician o que recaen después del trasplante. En España está aprobado por la AEMPS desde Octubre 2012 para el tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ en recaída o refractario tras un TAPH ó después de al menos dos tratamientos previos cuando el TAPH o la poliquimioterapia no es una opción terapéutica.^{2,3}

La aprobación de brentuximab vedotín se obtuvo con los resultados del estudio Fase II SG035-0003 publicados por Younes A. et al en 2012.⁴ Se incluyeron 102 pacientes con LH CD30+ en recaída o refractarios tras un TAPH. Los primeros resultados publicados demostraron una reducción de la masa tumoral en el 94% de los casos con unas tasas elevadas de respuestas (Remisión parcial (RP) y completa (RC) en 76/102 pacientes) en pacientes altamente pretratados. En 2015 Gopal AK. et al publicó una actualización de los resultados.⁵ Con una mediana de seguimiento de 3 años la mediana de supervivencia global (SG) de la serie es de 40,5 meses y la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 9,3 meses. Los mejores resultados se observan en los pacientes que alcanzaron RC (n=34) con una SG y SLP estimada a 3 años del 73% y 58% respectivamente, no se alcanzaron las medianas de SG y SLP para este subgrupo de pacientes (**Figura 2**). Con una mediana de seguimiento de 53,3 meses 16 pacientes de los 34 que alcanzaron RC se mantienen libres de progresión, 12 de ellos sin necesidad de consolidación tras brentuximab vedotín con trasplante alogénico. Recientemente en ASH 2015 se ha publicado la última actualización de los datos que confirman estos excelentes resultados.⁶

Hay que destacar los resultados del estudio Fase III SGN35-005 (Estudio AETHERA) cuyos primeros resultados fueron publicados por Moskowitz CH. et al en ASH 2014.⁷ Se trata de un estudio Fase III aleatorizado y doble ciego de placebo versus brentuximab vedotín en pacientes con LH en riesgo de progresión tras TAPH. Se trata de pacientes con enfermedad refractaria, recaídas antes del año o recaídas con afectación extranodal. Con una mediana de seguimiento de 30 meses se ha conseguido demostrar una mejoría estadísticamente

puede alcanzar el 90%. No obstante entre un 10 y un 15% de los pacientes diagnosticados en los estadios iniciales y un 40% de los diagnosticados en estadios avanzados recaerán, lo que viene a representar un tercio de todos los pacientes.

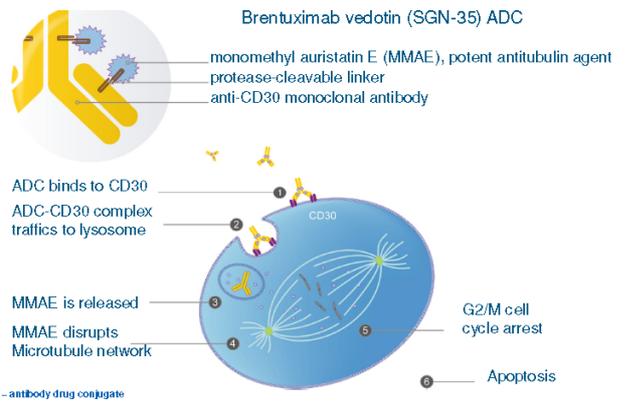


Figura 1. Mecanismo de acción de Brentuximab vedotín.

significativa de SLP a favor de brentuximab (Mediana de SLP de 43 meses versus 24 meses. HR 0.57. P=0.001) (**Figura 3**).⁸ El análisis interino de SG no demostró diferencias significativas; recientemente se ha publicado en ASH 2015 una actualización de estos datos.⁹ Los resultados muestran que el mayor beneficio del mantenimiento tras TAPH corresponde a los pacientes con LH refractario primario, recaídas precoces y pacientes con enfermedad extranganglionar.

Otros de los usos potenciales de brentuximab vedotín en el LH es su papel como terapia puente al trasplante (ATPH o TPH alogénico) tanto en monoterapia^{10,11,12,13} como en combinación con esquemas de quimioterapia de rescate.¹⁴ Brentuximab vedotín induce unas tasas de respuesta del 75% en pacientes con LH en recaída/refractarios sin impacto negativo sobre el injerto de los progenitores o en el desarrollo de EICH.¹⁵ Onishi M. et al ya publicó en 2014 la capacidad de brentuximab vedotín de negativizar el PET/TC previo al trasplante en el 53% de los pacientes con LH refractarios a esquemas basados en platinos.¹⁶ Por todo ello brentuximab vedotín puede representar una

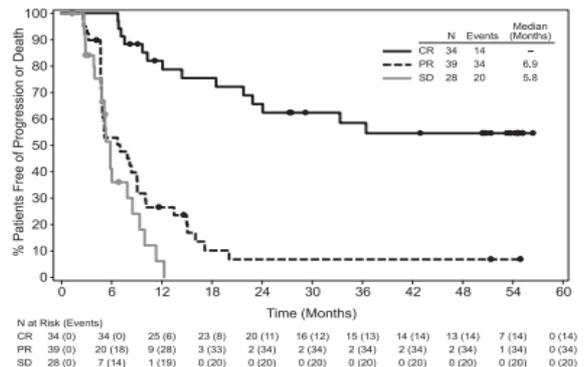


Figura 2. SLP según la respuesta alcanzada con Brentuximab. Estudio Fase II SG035-0003. Gopal AK et al. Blood. 2015 Feb 19;125(8):1236-43.

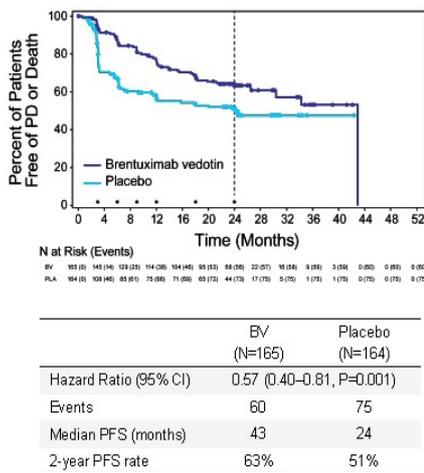


Figura 3. Mediana de SLP. Estudio AETHERA.

Moskowitz CH et al. Lancet. 2015 May 9;385:1853-62.

estrategia adecuada para alcanzar un PET/TC negativo en pacientes con LH refractario a esquemas de rescate con platino antes de la consolidación con el TAPH. Existen datos publicados de un estudio Fase II donde brentuximab se usa como terapia puente en segunda línea con unas tasas de respuesta del 68% (35% de RC), se pudo realizar el ATPH en el 86% de la serie.¹⁷

También se está estudiando la posibilidad de retratamiento con

brentuximab vedotin en LH. La eficacia del retratamiento en pacientes que con anterioridad habían respondido (RC o RP) al tratamiento con brentuximab vedotin se evaluó en el Estudio fase II (SGN35-006), cuyos datos han sido publicados por Bartlett N. et al en 2014.¹⁸ La mediana del número de ciclos fue de 7 (rango de 2 a 37 ciclos). De los 20 pacientes evaluables con LH, 6 pacientes (30%) lograron una RC y 6 pacientes (30%) alcanzaron una RP con el retratamiento. La mediana de duración de la respuesta fue de 9,2 y 9,4 meses en pacientes que habían alcanzado una respuesta (RC + RP) y RC, respectivamente. Los tipos y grados de reacciones adversas notificadas en pacientes retratados con brentuximab vedotin fueron consistentes con los observados en la combinación de los ensayos pivotaes de fase II, con la excepción de la neuropatía periférica motora, cuya incidencia fue mayor (28% versus 9% en los ensayos pivotaes de fase II) y fue principalmente de grados 1 ó 2.

En el momento actual hay multitud de ensayos clínicos en marcha con brentuximab vedotin en combinación con quimioterapia, que incluyen la primera línea de tratamiento. Younes A. et al publicó en 2013 los datos de seguimiento del estudio Fase I en primera línea de brentuximab-ABVD versus brentuximab-AVD19. Las conclusiones muestran la seguridad de la combinación brentuximab-AVD y su eficacia con una SLP a tres años del 92%, SG a tres años del 100% y tasa de RC del 96%. Los autores contraindicaron la utilización de brentuximab vedotin junto a bleomicina por la alta tasa de toxicidad pulmonar. Estos resultados han alentado la puesta en marcha del estudio Fase III ECHELON-1 que compara en primera línea ABVD versus Brentuximab-AVD²⁰ (datos no publicados hasta el momento). A destacar también el estudio Fase II en pacientes con LH mayores de 60 años con brentuximab vedotin en monoterapia como tratamiento de primera línea.²¹ Los resultados de este estudio son excelentes con unas tasas de respuestas globales del 92% con 73% de RC. Así, brentuximab vedotin está presente en todos los escenarios del tratamiento del LH que hacen preveer la ampliación de sus indicaciones actuales en un futuro próximo.

Otros fármacos que están irrumpiendo fuerte en el tratamiento del LH son los fármacos implicados en la vía del receptor de muerte celular programada 1 (PD-1) y su ligando de muerte programada (PD-L1).

La activación de la inmunidad celular comienza cuando los linfocitos T (LT) reconocen antígenos que son expresados en la superficie de las células presentadoras de antígeno (CPA) a través del complejo mayor de histocompatibilidad. La interacción entre el LT y la CPA requiere la presencia de otras moléculas coestimuladoras en los LT (CD28) y en la CPA (CD80 y CD 86). Simultáneamente a la activación de los LT, se genera un efecto contrario compensador con la sobreexpresión de otros marcadores de superficie reguladores negativos de la activación celular T (Figura 4).^{22,23} PD-1 es un receptor control inmunológico que tiene un papel importante en la evasión de la respuesta inmune, y actúa como

un regulador negativo en la activación de los linfocitos T, ayudando al control de la respuesta inflamatoria e impidiendo el daño a lo propio. PD-1 se expresa en los LT, *natural killer* (NK) y células B (LB). Sus dos ligandos conocidos son PD-L1 y PD-L2. PD-L1 se expresa constitutivamente en una subpoblación de macrófagos, pero puede estar incrementada su expresión en diferentes tejidos y tumores en respuesta a interferón gamma y otros mediadores de inflamación. PD-L2 se expresa también en macrófagos y células dendríticas, aunque su impacto en la regulación de los LT no es bien conocido, habiendo sido descrito su expresión en tumores en relación al bloqueo inmune.^{24,25}

Los tumores usan mecanismos inmunosupresores para evadir la inmunidad. Anticuerpos que bloquean PD-1 y PD-L1 han demostrado respuestas duraderas en un número importante de diferentes tipos de cáncer avanzado. La mayor experiencia clínica con anticuerpos anti PD-1 se ha obtenido con el desarrollo del anticuerpo monoclonal humano nivolumab y el humanizado pembrolizumab, ambos de clase IgG₄, tanto en melanoma, carcinoma de pulmón, carcinoma renal y LH.²⁶

El tratamiento con **nivolumab** en pacientes afectados de LH ha sido evaluado en un ensayo clínico fase I (CA209-039). Un total de 23 pacientes con LH en recaída o refractarios fueron incluidos y los resultados fueron publicados inicialmente por Ansell S.M. et al.²⁷ La mediana de edad fue de 35 años y el 96% de los pacientes tenían un LH clásico tipo esclerosis nodular. De estos, el 87% había recibido tres o más líneas previas de tratamiento, incluyendo brentuximab vedotin en un 78% de los pacientes. La mediana de seguimiento fue de 40 semanas. Efectos adversos de cualquier grado fueron reportados en 22 pacientes (96%), aunque de grado 3 o 4 en la mitad de ellos. La tasa de efectos adversos relacionados con el fármaco ocurrió en el 78% de los pacientes y el más común fue rash (22%), los de grado 3 se presentaron en 5 pacientes (22%) incluyendo síndrome mielodisplásico, pancreatitis, neumonitis, colitis, leucopenia y trombopenia entre otros. Todos los efectos adversos fueron reversibles en los pacientes excepto en 2 que se vieron obligados a la discontinuación del tratamiento (síndrome mielodisplásico con trombopenia en un paciente y pancreatitis en el otro paciente). La tasa de respuesta global fue del 87%, alcanzando RC 4 pacientes (17%), RP 16 pacientes (70%) y un 13% mantuvo enfermedad estable (EE). De los 4 pacientes con RC, 3 no habían recibido tratamiento previo con brentuximab vedotin (Tabla 1). De los pacientes que tuvieron algún tipo de respuesta, el 60% la alcanzó con una mediana de 8 semanas. La SLP a las 24 semanas fue del 86%. La mediana de SG no fue alcanzada.

Recientemente se ha publicado en ASH 2015 datos actualizados del estudio extendido (CA209-039) con una mediana de seguimiento de 86 semanas. De los 16 pacientes que inicialmente habían obtenido RP, 2 de ellos alcanzaron la RC tras continuar con el tratamiento, de modo que el total de RC se observó en 6 pacientes (26% de los pacientes incluidos). El tiempo hasta conseguir la RC en los pacientes respondedores fue entre 3 y 88 semanas. Dos pacientes que obtuvieron RC mantuvieron esta tras la discontinuación del tratamiento durante más de 40 semanas. Diez pacientes (50%) de los 20 respondedores (RP + RC) obtuvieron respuestas duraderas, de estos, 4 progresaron, 1 suspendió el tratamiento por toxicidad y 5 fueron a trasplante de progenitores hematopoyéticos (4 alogénicos y 1 autólogo).²⁸

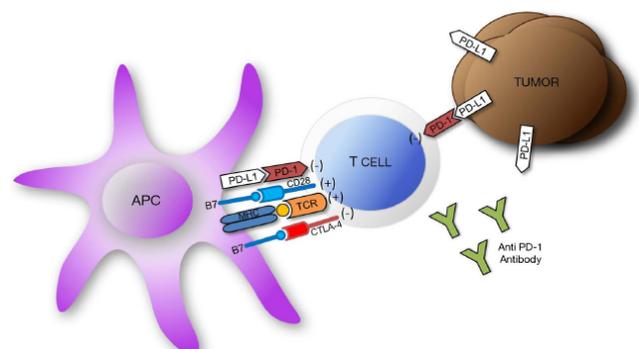


Figura 4. Vía de PD-1/PD-L1. Tomado de Nastoupil et al, Curr Oncol Rep. 2015.

Tabla 1. Resultados por subgrupos en los que falló el trasplante de progenitores hematopoyéticos y brentuximab (SUBGRUPO 1), en los que falló el tratamiento con brentuximab sin trasplante de progenitores previo (SUBGRUPO 2), y los pacientes que no recibieron brentuximab (SUBGRUPO 3).

Variable	Todos pacientes (N=23)	SUBGRUPO 1 (N=15)	SUBGRUPO 2 (N=3)	SUBGRUPO 3 (N=5)
Respuesta completa	4 (17%)	1 (7%)	0	3 (60%)
Respuesta parcial	16 (70%)	12 (80%)	3 (100%)	1 (20%)
Enfermedad estable	3 (13%)	2 (13%)	0	1(20%)
Progresión	0	0	0	0

Otro anti PD-1 que ha mostrado su beneficio en el LH ha sido el anticuerpo monoclonal humanizado **pembrolizumab**. Los resultados preliminares del estudio fase Ib (KEYNOTE-013) que avalan su eficacia fueron comunicados en ASH 2014.²⁹ Se incluyeron 15 pacientes con LH clásico en recaída o refractario, con una mediana de edad de 28 años y una mediana de 4 líneas previas de tratamiento. Todos los pacientes habían recibido brentuximab vedotin. Diez pacientes tuvieron al menos 1 acontecimiento adverso, los más comunes relacionados con el medicamento fueron eventos respiratorios grado 1-2 (20%) y afectación tiroidea (20%). Un paciente discontinuó el tratamiento por neumonitis grado 2. La tasa de respuesta global fue del 53%, 3 pacientes (20%) obtuvieron RC y 5 pacientes (33%) alcanzaron RP. En 4 pacientes (27%) la enfermedad progresó durante el tratamiento.

Estas nuevas terapias parecen ser seguras, bien toleradas y asociadas a un beneficio clínico en pacientes con LH clásico intensamente tratados. Destacar las complicaciones inmunes en una proporción no despreciable de estos pacientes. Dados los factores pronósticos de estos pacientes, se ha sugerido como razonable el uso de estas nuevas moléculas diana como un tratamiento puente al trasplante alogénico, aunque los efectos de esta inmunoterapia sobre el trasplante son desconocidos.^{30,31}

Como conclusión final decir que todos estos nuevos tratamientos van a permitir ampliar el arsenal terapéutico y mejorar el pronóstico especialmente malo en aquellos pacientes con LH refractario o en recaída. Sin embargo, todavía es demasiado pronto para saber si todos estos fármacos contribuyen a mejorar la supervivencia con respecto a los tratamientos habituales. También debemos profundizar en el conocimiento y manejo de la toxicidad, así como en las interacciones con otros fármacos y por último, cómo racionalizar su uso y hacerlo sostenible con la situación económica actual.

Referencias

- Sureda A, Constans M, Irliondo A, Arranz R, Caballero MD, Vidal MJ, Petit J, López A, Lahuerta JJ, Carreras E, García-Conde J, García-Laraña J, Cabrera R, Jarque I, Carrera D, García-Ruiz JC, Pascual MJ, Rifón J, Moraleda JM, Pérez-Equiza K, Albó C, Díaz-Mediavilla J, Torres A, Torres P, Besalduch J, Marín J, Mateos MV, Fernández-Rañada JM, Sierra J, Conde E; Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Osea Cooperative Group. Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse. *Ann Oncol.* 2005 Apr; 16(4):625-33.
- Ficha técnica Brentuximab vedotin (Adcetris®). Versión 2015.
- Informe de posicionamiento terapéutico (IPT) de Brentuximab (Adcetris®). PT-BRENTUXIMAB/V1/19112014.
- Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, Ramchandren R, Bartlett NL, Cheson BD, de Vos S, Forero-Torres A, Moskowitz CH, Connors JM, Engert A, Larsen EK, Kennedy DA, Sievers EL, Chen R. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012 Jun 20;30(18):2183-9.
- Gopal AK, Chen R, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, Connors JM, Engert A, Larsen EK, Chi X, Sievers EL, Younes A. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2015 Feb 19;125(8):1236-43.
- Chen R, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, Connors JM, Engert A, Larsen EK, Huebner D, Fong A, Younes A. Five-year survival data demonstrating durable responses from a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Abstract 2736. 57th ASH Annual Meeting and Exposition. Orlando, FL 2015.
- Moskowitz CH, Nadamane A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi M, Chen A, Stiff P, Gianni A, Carella A, Osmanov D, Bachanova V, Sweetenham J, Sureda A, Huebner D, Larsen EK, Hunder N. The Aethera Trial: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of Brentuximab Vedotin in the treatment of patients at risk of progression following autologous stem cell transplant for Hodgkin Lymphoma. Abstract 673. 56th ASH Annual Meeting and Exposition. San Francisco 2014.

8. Moskowitz CH, Nadamane A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, Chen AI, Stiff P, Gianni AM, Carella A, Osmanov D, Bachanova V, Sweetenham J, Sureda A, Huebner D, Sievers EL, Chi A, Larsen EK, Hunder NN, Walewski J; AETHERA Study Group. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015 May 9;385(9980):1853-62.
9. Sweetenham J, Walewski J, Nadamane AP, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, Chen AI, Stiff P, Viviani S, Carella AM, Osmanov D, Bachanova V, Sureda A, Huebner D, Larsen EK, Hunder NN, Moskowitz CH. Updated efficacy and safety data from the AETHERA trial of consolidation with Brentuximab Vedotin after autologous stem cell transplant (ASCT) in Hodgkin Lymphoma patients at high risk of relapse. Abstract 3172. 57th ASH Annual Meeting and Exposition. Orlando, FL 2015.
10. Forero-Torres A, Fanale M, Advani R, Bartlett N, Rosenblatt J, Kennedy D, Younes A. Brentuximab Vedotin in trasplant-naïve patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: Analysis of two phase I studies. *The Oncologist* 2012; 17.
11. Sasse S, Rothe A, Goergen H, Eichenauer D, Kreher S, Jäger U, Bangard C, Kuhnert G, Von Tresckow B, Engert A. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with trasplant-naïve relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Leukemia and Lymphoma.* October 2013; 54(10):2144-2148.
12. Zinzani PL, Sasse S, Radford J, Shonukan O, Bonthapally. Experience of brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma and relapsed/refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma in the Named Patient Program: review of the literature. *Critical Reviews in Oncology and Hematology* (2015).
13. Gibb A, Jones C, Bloor A, Kulkarni S, Illidge T, Linton K, Radford J. Brentuximab vedotin in refractory CD30+ lymphomas: a bridge to allogeneic transplantation in approximately one quarter of patients treated on a named patient programme at a single UK center. *Haematologica* 2013; 98(4).
14. Michallet AS, Guillermin Y, Deau B, Lebras L, Harel S, Amorin S, Reynes C, Salles G, Subtil F, Brice P. Sequential combination of gemcitabine, vinorelbine, pegylated liposomal doxorubicin and brentuximab as a bridge regimen to trasplant in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Haematologica* 2015; 100:e269.
15. Chen R, Palmer JM, Thomas SH, Tsai N, Farol L, Nadamane A, Forman SJ, Gopal AK. Brentuximab vedotin enables successful reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2012.119, 26.
16. Onishi M, Graf SA, Holmberg L, Behnia S, Shustov AR, Schiavo K, Philip M, Libby EN, Cassaday RD, Pagel JM, Roden JE, Maloney DG, Green OW, Smith SD, Gopal AK. Brentuximab vedotin administered to platinum-refractory, trasplant-naïve Hodgkin lymphoma patients can increase the proportion achieving FDG PET negative status. *Hematol Oncol* 2014.
17. Chen R, Palmer JM, Martin P, Tsai N, Kim Y, Chen B, Popplewell L, Siddiqi T, Thomas S, Mott M, Sahebi F, Armenian S, Leonard J, Nadamane A, Forman S. Results of a multicenter Phase II trial of brentuximab vedotin as second-line therapy before autologous transplantation in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 21 (2015) 2136-2140.
18. Bartlett NL, Chen R, Fanale MA, Brice P, Gopal A, Smith SE, Advani R, Matous JV, Ramchandren R, Rosenblatt JD, Huebner D, Levine P, Grove L, Forero-Torres A. Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies. *J Hematol Oncol.* 2014 Mar 19;7:24.
19. Younes A, Connors JM, Park SI et al. Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase 1, open-label, dose-escalation study. *Lancet Oncol.* 2013; 14 (13):1348-1356.
20. Phase 3 Frontline Therapy Trial in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01712490>.
21. Forero-Torres A, Holkova B, Goldschmidt J, Chen R, Olsen G, Boccia RV, Bordoni RE, Friedberg JW, Sharman JP, Palanca-Wessels MC, Wang Y, Yassenchak CA. Phase 2 study of frontline brentuximab vedotin monotherapy in Hodgkin lymphoma patients aged 60 years and older. *Blood.* 2015; 126 (26): 2798-2804.
22. Jezeršek Novaković B. Checkpoint inhibitors in Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol.* 2016 Apr;96(4):335-43.
23. Nastoupil LJ, Neelapu SS. Novel immunologic approaches in Lymphoma: unleashing the brakes on the immune system. *Curr Oncol Rep.* 2015 Jul;17(7):30.
24. Sunshine J, Taube JM. PD-1/PD-L1 inhibitors. *Curr Opin pharmacol.* 2015 Aug;23:32-8.
25. Brahmer JR, Hammers H, Lipson EJ. Nivolumab: targeting PD-1 to bolster antitumor immunity. *Future Oncol.* 2015;11(9):1307-26.
26. Homet Moreno B, Ribas A. Anti-programmed cell death protein-1/ligand-1 therapy in different cancers. *Br J Cancer.* 2015 Apr 28;112(9):1421-7.
27. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, Schuster SJ, Millenson MM, Cattry D, Freeman GJ, Rodig SJ, Chapuy B, Ligon AH, Zhu L, Grosso JF, Kim SY, Timmerman JM, Shipp MA, Armand P. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015 Jan 22;372(4):311-9.
28. S. Ansell, P. Armand, JM. Timmerman et al. Nivolumab in Patients with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma : Clinical Outcomes from Extended Follow-up of a Phase 1 Study (CA209-039). *Proc ASH 2015;Abstract 583.*
29. CH. Moskowitz, Vincent Ribrag, Jean-Marie Michot, et al. PD-1 Blockade with the Monoclonal Antibody Pembrolizumab (MK-3475) in Patients with Classical Hodgkin Lymphoma after Brentuximab Vedotin Failure: Preliminary Results from a Phase 1b Study (KEYNOTE-013). *Proc ASH 2014;Abstract 290.*
30. Eyre TA, Collins GP. Immune checkpoint inhibition in lymphoid disease. *Br J Haematol.* 2015 Aug;170(3):291-304.
31. Alinari L, Blum KA. How I treat relapsed classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplant. *Blood.* 2016 Jan 21;127(3):287-95.

Monografías

Evaluación del estudio de médula ósea en pacientes con linfoma: un estudio comparativo de biopsia y aspirado medular en 190 casos

E. Roselló Sastre¹, C. Medina Medina¹, M.J. Nicolau¹, L. Linares²; M. Más Esteve².

¹Servicio de Anatomía Patológica. ²Servicio de Hematología. Hospital General Universitario de Castellón.

Resumen

El estudio del estado de la médula es mandatorio para los linfomas, por tener fuertes implicaciones pronósticas. Puede hacerse mediante la técnica de la biopsia medular o mediante aspirado medular, pero los resultados mejoran si se utiliza de forma simultánea ambas técnicas y si a la morfología se une un estudio del inmunofenotipo celular, ya sea mediante técnicas inmunohistoquímicas IHQ sobre tejido o de Citometría de flujo CMF sobre el aspirado. Presentamos un estudio retrospectivo sobre 190 pacientes con linfoma diagnosticados y tratados en nuestro centro de forma consecutiva, que incluye tanto linfoproliferativos crónicos como linfomas de alto grado, comparando los resultados obtenidos mediante biopsia+IHQ con los de aspirado+CMF. La infiltración medular muestra valores similares con ambas técnicas (41%), con valores similares en la biopsia inicial o en la de recaída. No hemos identificado patrones de infiltración

específicos salvo para los linfomas foliculares (patrón trabecular predominante), siendo el más frecuente en el resto el intersticial seguido del nodular. Ha habido discordancia morfológica médula/ganglio en dos casos de Linfoma B difuso de célula grande. El grado de concordancia de ambas técnicas para diagnósticos ha sido muy alto, del 85%. La sensibilidad del aspirado es mayor para los Linfoproliferativos B crónicos y la de la biopsia es mayor para los Linfomas Hodgkin, Linfomas B de alto grado y Linfomas T.

Palabras clave

Médula ósea, linfoma, biopsia aspirado, citometría de flujo, inmunohistoquímica

Autor para correspondencia: rosello_est@gva.es

Los linfomas constituyen un grupo heterogéneo de tumores con un comportamiento biológico muy diferente. Constituyen un 12-15% de todos los tumores malignos. Para su estadiaje (TNM, IPI) es necesario conocer si la médula ósea está libre de enfermedad o hay infiltración neoplásica. La infiltración medular es signo de enfermedad avanzada, y puede acompañarse de enfermedad extranodal, leucemización o afectación del SNC, por lo que suele implicar un mal pronóstico.¹

Este estudio de extensión puede hacerse mediante un aspirado medular (estudio morfológico y de Citometría de flujo), con biopsia medular (estudio morfológico e inmunohistoquímico) o combinando ambas técnicas. La biopsia medular es una técnica más reciente, y aparece en los años 50 del siglo pasado. Desde entonces ha tenido un considerable efecto en el diagnóstico hematológico. Los estudios comparativos que se han hecho hasta ahora han demostrado que la biopsia tiene una mayor sensibilidad que el aspirado en el diagnóstico de infiltración neoplásica, pero que es la combinación de ambas la que llega a un diagnóstico más específico.^{1,2}

Los diferentes linfomas infiltran la médula con patrones característicos para cada tipo (aunque no específicos) y muestran en ocasiones patrones diferentes a lo observado en el ganglio linfático, lo que se denomina discordancia ganglionar/medular. Esto es especialmente frecuente para el Linfoma B difuso de célula grande, que puede presentarse con un patrón de células pequeñas en médula. También en ocasiones hay discordancia entre el inmunofenotipo detectado en el aspirado mediante citometría de flujo y el detectado en la biopsia medular mediante inmunohistoquímica. Esto es especialmente frecuente en los Linfomas B que expresan CD20, CD23 o CD5 y para los Linfomas de Hodgkin clásico.³

Presentamos un estudio retrospectivo de las biopsias medulares de pacientes con linfoma estudiadas en nuestro centro en los dos últimos años, comparando los resultados obtenidos con los del aspirado medular.

Material y Método

Estudio retrospectivo de médula ósea de 190 pacientes con linfoma, consecutivos, con biopsia y aspirado medular, estudiados en nuestro centro en los dos últimos años (129 casos con biopsia al inicio del tratamiento, 41 casos a la finalización del tratamiento y 20 casos al diagnóstico tras una nueva recaída) y que fueron tratados en nuestro centro. Los pacientes tenían una edad media de 58 años (rango amplio,

de 19-90 años) y un predominio del sexo masculino (114 varones y 76 mujeres) (Tabla 1).

El diagnóstico, tanto del linfoma inicial como del infiltrado medular se hizo siguiendo los criterios de la OMS-2008, utilizando un protocolo diagnóstico basado en el protocolo del Colegio Americano de Patólogos (CAP) en donde se recogen los datos del diagnóstico y de las técnicas ayudantes empleadas (Jaffe).⁴ La biopsia se tomó en cresta iliaca derecha (excepto en pacientes muy obesos), con el trocar para biopsia medular (Biopsybell) de 11G, con anestesia local, obteniéndose un cilindro de 1-3 cm de longitud. Tras una fijación en formol tamponado al 4% (mínimo de 24h), se decalcificó con solución comercial Osteomoll (Microscopy) durante 24h para posteriormente incluirse en parafina. De cada cilindro se practicaron cortes seriados de 3 micras para hematoxilina-eosina, PAS, tricrómico, reticulina y técnicas inmunohistoquímicas (dependiendo del tipo de linfoma del paciente), finalizando con una nueva hematoxilina. Se consideró como material válido para diagnóstico los cilindros con más de 5 espacios medulares o aquellos casos con menos espacios, pero con evidente infiltración neoplásica.

Tabla 1. Datos demográficos, diagnóstico que motivó el estudio medular y resultados obtenidos de la Biopsia+IHQ y del Aspirado+CMF (ver abreviaturas en el texto).

CASOS N=190	EDAD Media 57.8 a Rango 19-90 a	SEXO V: 114 (60%) M: 76 (40%)
Diagnóstico inicial	LLC/SLL: 27 (14%) MM/WALD: 23 (12%) TRICOL: 5 (3%) LZM: 6 (3%) LMALT: 15 (8%) LF: 25 (13%)	LLGG: 1 (0.5%) LBDCG: 28 (15%) LBURKITT: 5 (3%) L-SNC: 4 (2%) LT-NOS: 6 (3%) LACG: 4 (2%) LHC: 23 (12%) LLA/LLB: 3 (2%) LM: 15 (8%)
Biopsias	Inicial: 129 (68.9%) 57 a Post-QT: 41 (21.6%) 59 a Post.Recaída: 20 (10.5%) 57 a	Insuficiente: 16 (8.4%) 61 a Infiltrada: 72 60 a No infiltrada: 102 56 a
Aspirados	Inicial: 129 (68.9%) 57 a Post-QT: 41 (21.6%) 59 a Post.Recaída: 20 (10.5%) 57 a	Insuficiente: 18 (9.5%) 61 a Infiltrada: 69 63 a No infiltrada: 103 54 a

Tabla 2. Anticuerpos empleados en el estudio inmunohistoquímico de la biopsia.

ANTICUERPO/ SONDA	CLON	CASA COMERCIAL
CD79a	Anti-CD79a (SP18)/Rabbit monoclonal	ROCHE DIAG
CD3	Anti-CD3 (2G6)/Rabbit monoclonal	ROCHE DIAG
CD30	Anti-CD30 (Ber H2)/Mouse monoclonal	ROCHE DIAG
CD20	Anti-CD20 (L26) /Mouse monoclonal	ROCHE DIAG
CD5	Anti-CD5 (SP19)/Rabbit monoclonal	ROCHE DIAG
CD10	Anti-CD10 (SP67)/Rabbit monoclonal	ROCHE DIAG
Bcl2	Anti-Bcl2 (SP66)/Rabbit monoclonal	ROCHE DIAG
Bcl6	Bcl6 (G191E/A8)/Mouse monoclonal	ROCHE DIAG
CD4	Anti-CD4 (SP35)/Rabbit monoclonal	ROCHE DIAG
CD8	Anti-CD8 (SP57)/Rabbit monoclonal	ROCHE DIAG
CD34	Anti-CD34 (QBend10) /Mouse monoclonal	ROCHE DIAG
CD61	CD61 (2f2)/Mouse monoclonal	ROCHE DIAG
ALK-1	Anti-ALK1 (ALK01) /Mouse monoclonal	ROCHE DIAG
CD15	Anti-CD15 (MMA)/Mouse monoclonal	ROCHE DIAG
CD2	Anti-CD2 (MRQ-11)/Mouse monoclonal	ROCHE DIAG
CD7	Anti-CD7 (SP94)/Rabbit monoclonal	ROCHE DIAG
PAX5	Anti-PAX5 (SP34)/Rabbit monoclonal	ROCHE DIAG
MUM-1	MUM1 (MRQ-43) /Rabbit monoclonal	ROCHE DIAG
Ki67	Anti-Ki67 (30-9)/Rabbit monoclonal	ROCHE DIAG
EBV	INFORM EBER (Epstein Barr Virus Early RNA)	ROCHE DIAG

Para la técnica inmunohistoquímica se hizo de rutina, previo a su diagnóstico morfológico, un marcaje mínimo para CD79a y CD3, añadiendo CD30 para los Linfomas de Hodgkin clásico. En aquellos casos en que no había un diagnóstico previo definitivo (linfoproliferativos de célula pequeña leucemizados, sin biopsia previa) o la morfología mostró un patrón de infiltración dudoso o no concordante con el diagnóstico del paciente, se amplió el panel inmunohistoquímico. Todos los anticuerpos primarios empleados son prediluidos, de Roche Diagnostics (Tabla 2), efectuándose la técnica de forma automatizada en un *autostainer* Ventana Benchmark Ultra.

Siguiendo los criterios clásicos se consideraron 5 patrones de infiltración: patrón difuso (borramiento de todo el tejido medular por la celularidad linfocítica); patrón nodular central (agregados linfocíticos en el centro del espacio medular); patrón nodular paratrabecular (agregados linfocíticos dispuestos en la vecindad de una trabécula ósea); patrón intersticial (células linfocíticas intercaladas entre las células hematopoyéticas y estromales) y el patrón mixto (nodular/difuso o intersticial/nodular).²

El aspirado medular fue realizado en cresta iliaca derecha con la aguja Spinocan (Braun) de 19G (1,1 x 40 mm), bajo anestesia local, en el mismo tiempo de realización de la biopsia medular. El aspirado medular fue almacenado en tubos con EDTA, para su posterior análisis citomorfológico y por citometría de flujo.

El análisis por citometría de flujo fue realizado para todas las muestras en un citómetro de flujo de 8 fluorescencias (FACSCanto II) (BD), previo filtrado de las médulas óseas. Las muestras, fueron marcadas con un panel de 8 anticuerpos monoclonales: CD20+CD4 (V-450), CD45 (V-500), CD8+ sIgG Lambda (FITC), CD56+ sIgG Kappa (PE), CD5 (PerCp Cy 5.5), CD19 (PE Cy7), CD3 (APC) y CD38 (APC H7), (BD), según las recomendaciones de EUROFLOW (*European Consortium for innovation and standarization of flow cytometric immunophenotyping*). Los resultados fueron analizados con el software de análisis Infinicyt (Cytognos). Se consideró como resultado positivo por aspirado, aquel que mostraba claras atipias citológicas y por CMF, el que mostró población clonal o población con un inmunofenotipo atípico.

Al finalizar las dos series (hematológica y de biopsia), se hizo un estudio estadístico descriptivo comparando los resultados en los casos con material válido para diagnóstico tanto en la biopsia como en el aspirado con el índice de concordancia kappa. Se valoró el parámetro

Infiltrado/No infiltrado por un lado y la concordancia diagnóstica por otro, agrupando para ello las entidades diagnósticas codificadas: leucemia linfática crónica (LLC), síndrome linfoproliferativo crónico no LLC (LPBC) (engloba linfoma de zona marginal LZM, leucemia de linfocitos grandes granulares LLGG, linfoma de tejido linfocítico asociado a mucosas MALT, tricoleucemia TRICOL y linfoma linfoplasmocítico/Walderstrom WALD, linfoma folicular LF, linfoma B de alto grado LBCG (engloba linfoma B difuso de célula grande LBDCG y linfoma de Burkitt LBurk), linfoma del manto LM, mieloma múltiple MM, linfoma T LT (engloba linfoma T periférico LT y linfoma anaplásico de célula grande LACG), leucemia linfoblástica aguda LLA y linfoma de Hodgkin clásico LH.

Resultados

De las biopsias practicadas, 16 biopsias fueron consideradas insuficientes; 72 estaban infiltradas por un proceso linfoproliferativo y 102 biopsias no mostraron signos de infiltración. Descontando los casos insuficientes, el porcentaje de infiltración medular fue del 41.4%. La edad media de los pacientes con infiltración medular era ligeramente mayor que la de los pacientes sin infiltración (60 años/55 años). El porcentaje de infiltración era similar en el grupo de biopsias al inicio del proceso (42%) que en los casos post-QT (39%) o en la recaída (41%) (Tabla 1).

En cuanto a los diagnósticos iniciales, un 53% de los pacientes tenían un diagnóstico inicial de linfoma de bajo grado, en su mayoría B (LLC, 14%; LLP, WALD, MM o Gammapatía monoclonal de significado incierto (MM/WALD)12%; TRICOL 3%; LZM 3% o MALT 8%; LLGG 0.5%; LF 13%). El otro 47% de los casos tenían linfomas de alto grado (LM 8%; Linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) 15% (incluye un Linfoma B mediastínico); LBurk 3%; Linfoma B primario cerebral (L-SNC) 2%; Linfoma T periférico (LT-NOS) 3%; LH 12%; Linfoma linfoblástico T o Leucemia Linfoblástica aguda (LLA/LLB) 2%) (Tabla 1).

Analizando las 72 médulas infiltradas, entre los Linfomas de alto grado destaca que el 100% de los Linfomas T-NOS estudiados presentaban infiltración medular, tanto al inicio como en el grupo post-QT. Los LBDCG afectan la médula en un 20% de casos, aumentando su frecuencia en las recidivas, en donde alcanzan un tercio de los casos. La afectación medular en los LBurk ha sido similar en el grupo sin tratamiento inicial o tras QT, en torno al 40%. Los L-SNC se comportan como enfermedad local, sin afectación medular. Los LH afectan la médula en una frecuencia similar a los LBDCG, aunque la infiltración es inicial y no se observa en los casos ya tratados. Los LM infiltran también el 100% de los casos al diagnóstico, pero desaparecen tras la QT y las recaídas son extramedulares.

Entre los linfomas B de bajo grado, es la LLC la que con mayor frecuencia infiltra (76% de los casos, siendo mayor de un 90% en los pacientes sin tratamiento). La TRICOL infiltra el 100% de los casos al inicio, pero responde bien a la terapia, con 0% de casos infiltrados post-QT. Casi la mitad de los LF infiltran la médula inicialmente, pero también responden a la terapia, desapareciendo de la médula. Sin embargo, en la recaída presentan un patrón más agresivo, de célula grande en un caso y tipo Burkitt en otro. Los linfomas MALT no infiltran la médula excepto en un caso, con diagnóstico inicial en amígdala, pero con esplenomegalia y leucemización acompañante, que se comportó más como un LZM. Los LZM infiltran la médula inicialmente en un 50% de casos, pero la infiltración desaparece en los casos tratados (Tabla 3).

Si observamos los patrones de infiltración, el patrón que predomina es el Intersticial (32%) que junto con el Difuso (16%) suman la mitad de los casos. Va seguido del patrón nodular (25%), mixto (15%) y del paratrabecular (10%). Si bien el paratrabecular es el menos frecuente, está asociado en un 85% de casos a LF (una excepción es un LBDCG que se presenta en médula con patrón de LF de célula pequeña y una LLC ya tratada). El resto de patrones no son específicos de ninguna entidad, aunque los LH han mostrado sólo un patrón nodular. Los LT también han adoptado en su mayoría el patrón nodular (2/3). Los

Tabla 3. Número de casos infiltrados en la biopsia y el aspirado según el diagnóstico inicial del paciente, desdoblado por tipo de biopsia (ver abreviaturas en el texto)

	ASPIRADO N válidos/n infiltrados	BIOPSIA N válidos/n infiltrados	Infiltración Biopsia		
DIAGNÓSTICO	ASPIRADO	B TOTAL	B inicial	B POST-QT	B RECAÍDA
LLC/SLL	24/18 (75%)	25/19 (76%)	12/11	11/6	2/2
LLP/MM	20/16 (80%)	21/15 (71.4%)	17/11	4/4	-
LZM	4/3 (75%)	4/1 (25%)	2/1	2/0	-
MALT	14/2 (14%)	14/1 (7.1%)	14/1	-	-
TRICOL	5/5 (100%)	5/3 (60%)	3/3	2/0	-
LM	14/6 (43%)	14/5 (35.7%)	4/4	4/0	6/1
LF	24/9 (37.5%)	24/9 (37.5%)	17/7	5/0	2/2
LLGG	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1	-	-
LBDCG	26/5 (19.2%)	26/5 (19.2%)	21/4	2/0	3/1
LBURKITT	5/1 (20%)	5/2 (40%)	3/1	2/1	-
LB-SNC	4/1 (20%)	4/0 (0%)	4/0	-	-
LT-NOS	6/2 (33%)	5/5 (100%)	2/2	3/3	-
LACG	5/1 (20%)	4/1 (25%)	2/0	2/1	-
LHC	18/0 (0%)	19/3 (16%)	15/3	1/0	3/0
LLA/LLB	3/3 (100%)	3/2 (66%)	2/1	-	1/1
TOTAL	172/73 (42.4%)	174/72 (41.4%)	119/50 (42%)	38/15 (39%)	17/7 (41%)

LBDCG mantienen un patrón nodular/paratrabeular, excepto un caso con transformación Burkitt-like, que como el resto de LBurk mostró un patrón difuso. En cuanto a los linfoproliferativos B de célula pequeña, las LLC, TRICOL, LZM, MALT y MM/LLP muestran con mayor frecuencia patrones difusos o intersticiales pero los LM muestran al 50% patrón difuso o nodular. Se aprecia un incremento de los patrones mixtos (nódulo-intersticial o nódulo-difuso) y difuso en las recaídas, disminuyendo los patrones trabeculo-nodulares puros (Tabla 4).

Si analizamos el resultado de los aspirados, 18 casos se consideraron material insuficiente (aspirado seco o escaso para estudio de CMF) y la médula estaba infiltrada en 69 casos (40.1% de los válidos). El

Tabla 4. Patrones de infiltración tumoral que presentaron los 72 casos de linfoma con médula infiltrada (ver abreviaturas en el texto).

Diagnostico Biopsia	Patron de infiltración					Total
	difuso	intersticial	nodular	paratrab	mixto	
LLC	4	5	3	1	6	19
LZM	0	1	2	0	0	3
LF	0	0	1	6	0	7
LLGG	0	1	0	0	0	1
TRICOL	0	3	0	0	0	3
MM	0	7	0	0	0	7
LM	2	0	2	0	1	5
LBDCG	0	3	2	1	0	6
LBURK	4	0	0	0	0	4
LH	0	0	2	0	0	2
LLA	2	0	0	0	0	2
LACG	0	0	1	0	0	1
LT	0	1	3	0	1	5
WALD	0	3	1	0	3	7
Total	12	24	17	8	11	72

diagnóstico más frecuente emitido fue de LLC (18%) y LPBC (18%). Se obtuvo diagnóstico específico de algunas entidades, como LF, 7.6%; TRICOL, 6.1%; MM, 17%; WALD, 4.5%; LT, 3%; LM, 6%; LLA, 3% y LZM, 1.5%. Al comparar los resultados de ambas técnicas para 157 casos en los que hay resultados válidos por ambos métodos, el grado de concordancia para identificar Infiltración/ No infiltración es bueno, con un índice kappa del 65.4% (Tabla 5). Al comparar los resultados de los diagnósticos en los casos infiltrados por ambos métodos (49 casos), agrupados por entidades correspondientes a LLC y otros LPBC, LF, LBCG, LM, LT y LLA, obtenemos un nivel de concordancia muy bueno, del 85.1%. Las discordancias diagnósticas se han visto principalmente en los tumores de célula grande B, los LT-NOS y LACG y también en los LH (mayor rendimiento de la biopsia sobre el aspirado), mientras en los LPBC, el rendimiento es mayor en el aspirado (Tabla 6).

Tabla 5. Concordancia Infiltración/No infiltración para Biopsia y Aspirado. Índice Kappa: 65.4 %.

			Infiltración Biopsia		Total
			NO	SI	
Infiltración Aspirado	NO	Recuento % del total	82 52.2%	12 7.6%	94 59.9%
	SI	Recuento % del total	14 8.9%	49 31.2%	63 40.1%
Total		Recuento % del total	96 61.1%	61 38.9%	157 100.0%

Conclusiones

Este es un estudio sencillo, una breve revisión de nuestros resultados. El número no permite extraer resultados con significación estadística, pero sí permite ver qué está ocurriendo en nuestro centro y compararlo con los resultados de otros grupos que han estudiado series más largas.

En nuestro grupo, un 41% de las médulas estaban infiltradas por linfoma, con unos valores similares tanto en la biopsia inicial (42%) como en las muestras post-QT o en recaída (39-41%). Estos valores son similares a lo observado en otras series occidentales^{1,5} o norteafricanas,² pero discretamente inferiores a lo observado en series más antiguas, en donde el porcentaje de infiltración alcanzaba un 60% de las muestras,⁶ o muy superiores a lo observado en series más recientes orientales, como la de Shi et al⁷ en un estudio de 950 pacientes chinos, en donde sólo encuentra un 16% de infiltración, o la de Kim,³ grupo coreano de 248 casos, con un 24% de infiltración. Parece por tanto que hay fuertes diferencias epidemiológicas entre los grupos (tal vez motivados por la diferente distribución de los linfomas en Oriente y Occidente), aparte del estadije al momento del diagnóstico o de la edad de los pacientes, ya que apreciamos un mayor número de casos infiltrados en pacientes añosos.

La mayor frecuencia de infiltración medular en linfomas de células pequeñas también se ve en otras series europeas,⁶ por factores epidemiológicos, la mayor esperanza de vida y la mayor prevalencia de estas formas en pacientes de edad avanzada. En relación con lo anterior, la edad media era ligeramente mayor en los pacientes que presentaron infiltración medular, algo que cabe esperar al relacionarse ésta con estadios más avanzados de la enfermedad y también con tipos de linfoma más prevalentes en pacientes añosos como la LLC, donde la infiltración medular inicial es elevada (76%).^{1,6}

La infiltración por LBDCG es relativamente baja en nuestra serie si la comparamos con otras series publicadas con frecuencias cercanas al 30%⁵ mientras que la afectación medular por LH se demuestra superior a la recogida en la literatura (20% frente al 5-10%).¹

Al igual que el resto de series presentadas, no hay patrones medulares de infiltración específicos, predominando el patrón mixto. Se confirma

Tabla 6. Comparación de diagnósticos emitidos por Biopsia y por Aspirado. Índice de concordancia diagnóstica (para diagnósticos codificados) kappa: 85.1% (ver abreviaturas en el texto).

		ASPIRADO													
		LLC	LZM	LF	TR	MM	LM	LLA	LT	WAL	LP	LB	NO	INS	TOTAL
BIOPSIA	LLC	12									4		1	2	19
	LZM									1	1			1	3
	LF			4							1		1	1	7
	LLGG										1				1
	TRICOL				3										3
	MM					7									7
	LBDCG											2	3	1	6
	LBURK											2	1	1	4
	LH												1	1	2
	LLA							2							2
	LACG												1		1
	LT								2				3		5
	WALD									2	1	0	1	3	7
	NO INF			1	1	3					3	3	85	6	102
	INSUF		1			1	1				1	2	9	1	16
TOTAL	12	1	5	4	11	4	2	2	3	12	10	106	18	190	

que los linfomas foliculares presentan preferentemente un patrón nodular paratrabecular (6/7 casos) y que los LBDCG no-Burkitt también lo pueden presentar, con discordancia nodal-medular (patrón paratrabecular de célula pequeña en un 20% de casos).⁸ Tras el tratamiento, los patrones se vuelven más mixtos (nodulo- intersticial) en los grupos que inicialmente eran nodulares. Los tipos histológicos más agresivos de linfomas de alto grado presentan la misma frecuencia de infiltración medular al inicio y tras QT, indicando una pobre respuesta al tratamiento, mientras que en los tipos menos agresivos y en los linfomas de bajo grado la enfermedad medular desaparece post-tratamiento en todos los casos.

El aspirado medular unido a la CMF ha dado unos buenos resultados para identificar infiltración neoplásica, con un 40% de casos infiltrados. Observamos que el grado de concordancia biopsia/aspirado para la infiltración medular es bueno en nuestro centro, en torno al 65,5%. Este valor oscila en las diferentes series revisadas (60-80%).^{1,7,9} Uno de los principales problemas es el número de muestras insuficientes, que difieren en biopsia y aspirado, lo que disminuye el grupo de resultados comparables. La concordancia es mucho mayor si analizamos sólo los diagnósticos emitidos por ambas técnicas en el grupo de infiltración, que alcanza el 85%, con resultados similares a otros grupos.^{1,7,9} No hemos podido comparar en esta serie las técnicas inmunohistoquímicas y de CMF de una en una, que queda pendiente para una revisión más amplia, pero la concordancia en la identificación como linfoma B o linfoma T ha sido del 100%. La concordancia asociando técnicas para valorar el inmunofenotipo (Inmunohistoquímica y CMF) es muy superior a series en donde sólo se valora la morfología (65% en las serie de El Bolkayni et al y de Merli et al^{1,9}). La sensibilidad de la biopsia es mayor que la del aspirado para la identificación de neoplasias con escasa población tumoral (LH, identificada sólo en la biopsia) o tumores de células grandes, que pueden romperse y perderse en el estudio de CMF.¹⁰

Bibliografía

- Sovani V, Harvey C, Haynes AP, McMillan AK, Clark DM, O'Connor SR. Bone marrow trephine biopsy involvement by lymphoma: review of histopathological features in 511 specimens and correlation with diagnostic biopsy, aspirate and peripheral blood findings. *J Clin Pathol.* 2014 May;67(5):389-95.
- El Bolkayni TM, Abo Deif WS, Gouda HM, Mokhtar NM. Evaluation of bone marrow in 143 lymphomas: the relative frequency and pattern of involvement, secondary myelopathies, pitfalls and diagnostic validity. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2008 Mar;20(1):17-30.
- Kim B, Lee ST, Kim HJ, Kim SH. Bone marrow flow cytometry in staging of patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Ann Lab Med.* 2015 Mar;35(2):187-93.

- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Campo E, Pileri SA, Swerdlow SH. Introduction and overview of the classification of the lymphoid neoplasms. 158-66. En: WHO Classification of tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4a Edición.
- Merli M, Lambertenghi-Deliliers G, Annaloro C, Soligo D, Oriani A, Pozzoli E, Quirici N, Luksch R, Polli EE. Incidence and histological features of bone marrow involvement in malignant lymphomas. *Ann Hematol* 1992; 65: 61- 65.
- Bartl R, Frisch B, Burkhardt R. Lymphoproliferations in the bone marrow: Identification and evolution, classification and staging. *J Clin Pathol.* 1984, 37: 233-54.
- Shi YF, Li XH, Song YQ, Song WW, Lai YM. Involvement of bone marrow in lymphoma: pathological investigation in a single-center from northern China. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015 Jun 1;8(6):7102-11.
- Brudno J, Tadmor T, Pittaluga S, Nicolae A, Polliack A, Dunleavy K. Discordant bone marrow involvement in non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2016 Feb 25;127(8):965-70.
- Merli M, Arcaini L, Boveri E, Rattotti S, Picone C, Passamonti F, Tenore A, Sozzani L, Lucioni M, Varettoni M, Rizzi S, Morello L, Ferretti V, Pascutto C, Paulli M, Lazzarino M. Assessment of bone marrow involvement in non- Hodgkin's lymphomas: comparison between histology and flow cytometry. *Eur J Haematol.* 2010 Nov;85(5):405-15.
- Talaulikar D, Dahlstrom JE. Staging bone marrow in diffuse large B-cell lymphoma: the role of ancillary investigation. *Pathology.* 2009;41(3):214- 22.

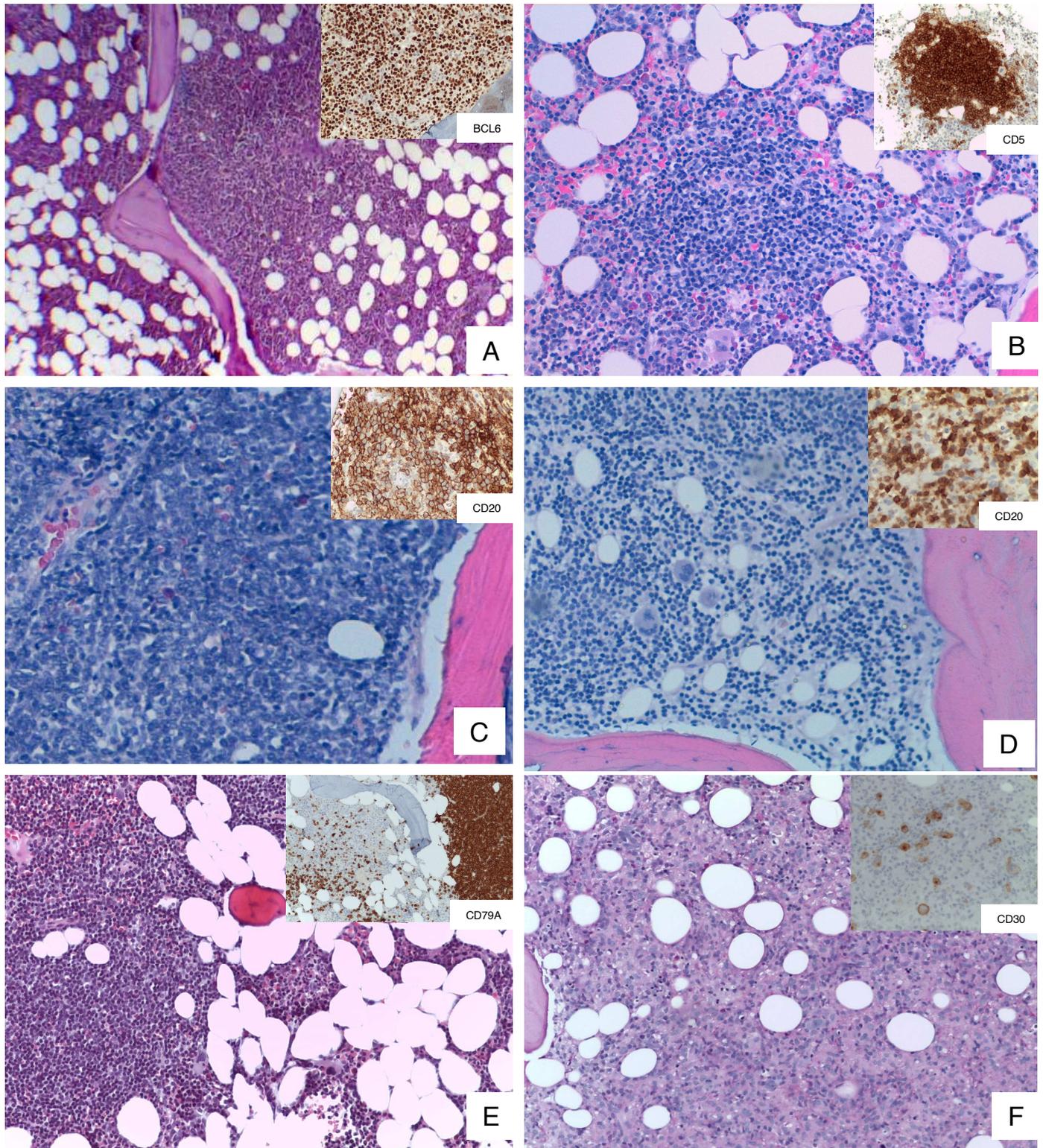


Figura 1. Patrones de infiltración medular encontrados: **A**, patrón paratrabecular en un Linfoma Folicular; **B**, patrón nodular central en un Linfoma del manto; **C**, patrón difuso en un Linfoma de Burkitt; **D**, patrón intersticial en una Tricoleucemia; **E**, patrón mixto nódulo-intersticial en una LLC; **F**, patrón nodular amplio en un Linfoma T CD30+. Hematoxilina eosina + anticuerpo primario empleado para su diagnóstico (indicado en la imagen).

Monografías

Caracterización de los síndromes linfoproliferativos B por citometría de flujo. Desafíos diagnósticos y nuevas estrategias de estudio

F. Tarin, H. Sarmiento, J. Verdú, F de Paz, S. Salazar, J. Cobo, P. Ruiz Sogorb.
Hospital General Universitario de Alicante.

Resumen

Las neoplasias de célula B madura constituyen un grupo muy amplio de patologías de elevada prevalencia, en las que la caracterización inmunofenotípica correcta es imprescindible para establecer el diagnóstico, pronóstico y estrategia de seguimiento en la práctica totalidad de los pacientes. En los últimos años en el campo de la citometría de flujo se han desarrollado

nuevas estrategias diagnósticas basadas en la estandarización del proceso diagnóstico y en el análisis multiparamétrico de los datos y que permiten caracterizar mejor las poblaciones normales, reactivas o neoplásicas presentes a veces en una misma muestra. Disponemos, por lo tanto, de una herramienta muy prometedora, aplicable a un número creciente de tejidos ya sean sólidos o suspensiones celulares que permite caracterizar mejor las diferentes entidades.

Introducción

Los síndromes linfoproliferativos de célula B (SLPB) representan la contrapartida neoplásica de las células B maduras en su etapa post-medular.¹ La clasificación WHO establece los requisitos esenciales para la caracterización de las diferentes entidades en función su contrapartida benigna, reconocible por sus características fenotípicas, citogenéticas y/o moleculares. En función de ello, los SLPB pueden clasificarse en 3 grupos: neoplasias de célula pre-germinal (pre-CG), germinal (CG) o post-germinal (post-CG).¹

El estudio del inmunofenotipo, ya sea por inmunohistoquímica (IHQ) en cortes de tejidos o por citometría de flujo (CMF) en suspensiones celulares, aporta datos de gran utilidad para reconocer la estirpe celular implicada, su grado de maduración o activación e identificar alteraciones características de la transformación neoplásica.^{1,2}

En este sentido, la integración de los datos clínicos, morfológicos, inmunofenotípicos, citogenéticos y moleculares es esencial para distinguir los procesos normales de los reactivos, clasificar correctamente cada entidad, evaluar su pronóstico, decidir el tratamiento y planificar el seguimiento de cada caso individual.

La CMF es una herramienta fundamental para el diagnóstico de SLPB que permite caracterizar cada población celular de forma específica, analizar un elevado número de antígenos y alcanzar una elevada sensibilidad en la detección de pequeñas poblaciones que en algunos casos puede aproximarse a las técnicas moleculares.³ En los últimos años se ha aplicado de forma prácticamente generalizada a los SLPB primariamente leucémicos, como la LLC, pero también a linfomas con expresión en sangre periférica o que infiltran la médula ósea. Los principales SLPB en los que se dan estas circunstancias se recogen dentro de las entidades recogidas en la clasificación WHO y que se enumeran en la **Tabla 1**.¹

Las prestaciones de la CMF se han visto multiplicadas gracias al desarrollo de nuevos citómetros, fluorocromos, anticuerpos monoclonales y herramientas informáticas, pero también limitadas por la complejidad técnica y la capacidad de reproducir los experimentos, lo que ha dificultado el consenso diagnóstico entre diferentes centros. En este sentido es destacable el esfuerzo del grupo cooperativo **Euroflow**, cuyo objetivo es la estandarización del proceso diagnóstico por CMF de 8 colores en neoplasias hematológicas, desde los procedimientos técnicos, pasando por la elección y combinación de anticuerpos, el equipamiento y las estrategias de análisis e interpretación.^{3,4}

De forma similar a los estudios de médula ósea o sangre periférica, la CMF se aplica a otras neoplasias linfoides que afectan líquidos biológicos como líquido cefalorraquídeo, vítreo, pleural, pericárdico o ascítico. En estos casos, aspectos como la escasez celular, la escasa viabilidad de las células neoplásicas o la contaminación por otras poblaciones, son dificultades añadidas.^{5,6}

Tabla 1. Clasificación WHO de las neoplasias de célula B madura.

Entidad	Contrapartida normal postulada
Leucemia linfocítica crónica- linfoma linfocítico	Células B post-CG, experimentada frente a antígenos
Leucemia prolinfocítica B	Célula B madura en estadio de diferenciación desconocido
Linfoma esplénico de la zona marginal	Células B post-CG, experimentada frente a antígenos
Tricoleucemia	Células B post-CG tardía, activada y memoria
Linfomas esplenomegálicos no clasificables	
- Tricoleucemia variante	Célula B post-CG tardía y activada
- Linfoma esplénico de pulpa roja	Célula B madura en estadio de diferenciación desconocido
Linfoma linfoplasmocítico	Célula B post-CG con diferenciación a célula plasmática
Linfoma marginal nodal	Célula B post-CG, experimentada frente a antígenos
Linfoma foliculary subentidades	Célula B del CG
Linfoma de células del manto	Célula B pre-CG nativa de la zona del manto
Linfoma difuso de célula grande B y subentidades	Célula B del CG
Linfoma de Burkitt	Célula B del GC o post-CG
Linfoma B inclasificable con hallazgos intermedios entre linfoma de Burkitt y difuso de célula grande	Células B del CG

Por otra parte, el estudio por CMF de tejidos sólidos (biopsias o punciones de ganglio linfático, piel, tracto digestivo y otros) presenta una demanda asistencial creciente a pesar de las pérdidas celulares derivadas de los procedimientos de disgregación mecánica que tradicionalmente repercuten en una disminución de rendimiento diagnóstico.^{6,7} No obstante, en nuestra experiencia, la CMF puede aportar datos complementarios de gran interés que apoyan la siempre difícil labor del patólogo. En este sentido es imprescindible la adecuada coordinación con los servicios de Anatomía Patológica de cada centro para interpretar la información en el contexto de un diagnóstico integrado.

Características inmunofenotípicas generales de los SLPB

El estudio inmunofenotípico de las neoplasias linfoides presenta ciertas particularidades que es preciso recordar. No existe ningún marcador que por sí solo sea específico de enfermedad, aunque en algunas entidades, como en la LLC o la tricoleucemia (TL), la combinación de diferentes

antígenos es prácticamente diagnóstica.^{4,6} Otras patologías pueden presentar características fronterizas que las hagan difícilmente distinguibles entre sí, como ocurre entre linfomas linfoplasmocíticos y linfomas marginales, o linfomas del manto y leucemia prolinfocítica B.^{2,3}

Asimismo, es habitual la presencia de inmunofenotipos atípicos dentro de patologías comunes, que las puede hacer difícilmente reconocibles, como linfomas del manto CD5- o linfomas foliculares con expresión débil de CD19 o CD10.^{2,8} Finalmente, podemos observar discrepancias en la expresión antigénica entre diferentes tejidos del mismo paciente (CD10 suele ser más intenso en ganglios linfáticos que en sangre periférica en linfoma folicular).⁶

Atendiendo a esta diversidad, el grupo de Craig propuso una clasificación sencilla y práctica que distingue **4 grupos** de SLPB basándose solamente en la expresión de CD5 y CD10, donde son incluíbles virtualmente todos los pacientes. Los grupos distinguen SLPB CD5+/CD10-, CD5-/CD10-, CD5-/CD10+ y CD5+/CD10+ (**Tabla 2**).² Esta clasificación, aunque no discrimina las diferentes entidades según su origen celular o estadio madurativo, es de notable ayuda como punto de partida en el diagnóstico inicial por CMF.

Recientemente el consorcio Euroflow ha estandarizado un panel de 5 combinaciones de 8 colores con el objetivo de alcanzar la máxima reproducibilidad y correlación con la clasificación WHO (**Tabla 3**).⁴ La filosofía de este panel es la selección de las combinaciones de anticuerpos que resulten más informativas, la eliminación de aquellos que aporten una información redundante y la posibilidad de trabajar en módulos ampliables, en los que no se requiere el estudio completo en todos los casos. Por ejemplo, la gran mayoría de las LLC son diagnosticadas con las 2 primeras combinaciones, pero pueden ser necesarias ampliaciones en los casos dudosos. Además, cada caso particular puede ser testado con una base de datos de controles sanos o grupos concretos de patologías, analizando sus semejanzas y aproximando el diagnóstico de forma probabilística. Con esta estrategia, es posible estudiar los patrones característicos de las principales entidades WHO con algunas excepciones.

Leucemia linfática crónica (LLC)-linfoma linfocítico de célula pequeña

La LLC es la leucemia más común en adultos en los países occidentales (2-6 casos/105 habitantes y año), aumenta su frecuencia con la edad y puede originarse a partir de linfocitos B con diferentes estados mutacionales de IgV_H (variantes mutada y no mutadas).^{1,6}

El término linfoma linfocítico de célula pequeña puede considerarse equivalente a LLC y se aplica a aquellos casos con expresión ganglionar y escasa o inaparente expresión en sangre periférica y médula ósea. Aunque la mayoría de estos pacientes presentan una pequeña población detectable en dichos tejidos, el diagnóstico viene dado habitualmente por biopsia ganglionar.¹

Las células neoplásicas de la LLC típicamente presentan por un patrón FSC/SSC similar a los linfocitos normales y muestran un fenotipo caracterizado por la expresión de CD5, CD23, CD43 y CD200, reactividad débil para CD20, CD22, CD79b y IgS (cadenas ligeras κ o λ) así como ausencia de positividad para FMC7.^{2,6,9} Otros marcadores habitualmente positivos son CD21, CD24, CD25, CD27, CD39, CD40, CD45RA, CD62L, CXCR5, sIgM y cyBcl2, mientras que CD11c, CD38, CD45RO y CD95 presentan una expresión variable.⁶

Tabla 2. Clasificación de las neoplasias de célula B madura según su inmunofenotipo.

Grupo CD5+ CD10-	Grupo CD5- CD10+
Leucemia linfocítica crónica- linfoma linfocítico	Linfoma folicular
Linfoma del manto	Linfoma difuso de célula grande
Leucemia prolinfocítica	Linfoma de Burkitt
Linfoma de la zona marginal	Tricoleucemia
Linfoma difuso de célula grande	Linfoma difuso de célula grande
Linfoma linfoplasmocítico	
Grupo CD5+ CD10+	Grupo CD5- CD10-
Linfoma folicular	Tricoleucemia
Linfoma difuso de célula grande	Linfoma de la zona marginal
Linfoma del manto	Linfoma difuso de célula grande
Linfoma de Burkitt	Linfoma folicular
	Linfoma del manto

Con el fin de establecer los criterios diagnósticos esenciales, en 1994 la profesora Matutes propuso un sistema de puntuación o score, en el que se otorga 1 punto para cada una de las siguientes características: CD5+, CD23+, CD22/CD79b débil, IgS débil, y FMC7 negativo.⁹ Una puntuación de 4-5 es diagnóstica de LLC y de 0-2 excluyente; la puntuación de 3 puede incluir otras entidades.⁹ Este sistema permanece en líneas generales vigente y alcanza su máximo rendimiento cuando se complementa con datos morfológicos o citogenéticos en el contexto de un diagnóstico hematológico integrado.

Algunos casos de LLC presentan patrones atípicos que pueden confundir la interpretación, como la expresión débil/heterogénea de CD5 o CD23, o moderada/intensa de IgS, CD79b o CD22. En nuestra experiencia la suma de estos casos dudosos alcanza el 13% de los SLPB y un porcentaje significativo de los mismos puede ser clasificados finalmente como LLC atendiendo a la expresión de CD43, CD200 y el patrón heterogéneo de CD20, siempre y cuando se excluyan otras entidades, especialmente las clasificadas dentro del grupo CD5+/CD10- de Craig.² En algunos casos atípicos puede ser necesaria la biopsia ganglionar, donde el patrón histológico y la positividad del marcador LEP1 se han mostrado de gran ayuda en el diagnóstico diferencial con otros SLPB.¹⁰

Por último, indicar que el aumento de expresión de determinadas moléculas como ZAP70, CD38 y CD49d se ha correlacionado con el pronóstico de la enfermedad. La falta de uniformidad en las técnicas de detección ha limitado notablemente la reproducibilidad de los resultados iniciales, que apuntaban a que ZAP70 y CD38 eran marcadores surrogados del estado mutacional de IgHV.¹¹ Por el contrario el aumento en la expresión de CD49d, más sencillo de cuantificar, parece relacionarse con acortamiento del tiempo de duplicación y del tiempo libre de tratamiento en pacientes con IgHV mutado.¹²

El score de Matutes como criterio diagnóstico de referencia para LLC

Las nuevas estrategias de análisis basadas en las combinaciones estandarizadas del grupo Euroflow permiten confirmar en líneas generales la validez del score de Matutes con algunas consideraciones (**Figura 1**). El marcador FMC7 se considera redundante y ha sido eliminado de esta estrategia de análisis. Los marcadores CD20, CD43 y CD200 resultan de utilidad para complementar el diagnóstico. En la gran mayoría de casos es suficiente la utilización de las 2 primeras

Tabla 3. Panel Euroflow para el estudio de neoplasias de célula B madura.

PacB	PacO	FITC	PE	PerCPCy5.5	PECy7	APC	APCH7
CD4 y CD20	CD45	CD8 y slg κ/λ	CD56 y slg κ	CD5	CD19 y TCR $\gamma\delta$	CD3	CD38
CD20	CD45	CD23	CD10	CD79b	CD19	CD200	CD43
CD20	CD45	CD31	CD305	CD11c	CD19	slgM	CD81
CD20	CD45	CD103	CD95	CD22	CD19	CXCR5	CD49d
CD20	CD45	CD62L	CD39	HLADR	CD19	CD27	

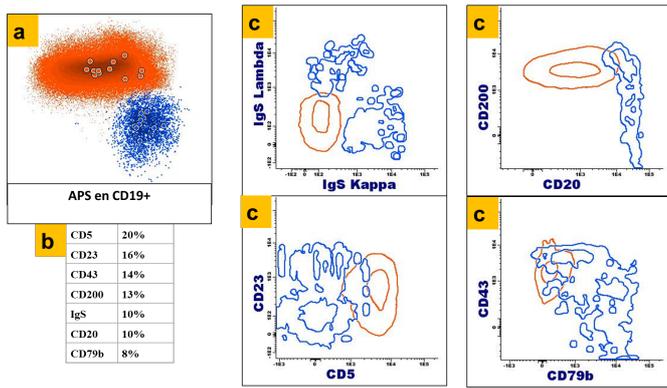


Figura 1. Validación de la estrategia análisis en LLC basadas en el protocolo Euroflow en (combinaciones 1 y 2, tabla 3) una fusión de casos. 1a) El separador automático de poblaciones (APS) basado en 12 los marcadores B (incluyendo los comunes CD19, CD20 y CD45) distingue linfocitos B normales (azul) de linfocitos de LLC (naranja)1b) El análisis de los parámetros en la población B refleja un peso similar de los marcadores del score de Matutes CD5, CD23, IgS y CD79b respecto a CD20, CD43 y CD200 1c) Con las imágenes fusionadas creamos las imágenes de referencia de los diferentes patrones de la población B normal (azul) y de LLC (naranja)

combinaciones tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de los pacientes incluyendo los estudios de enfermedad mínima residual que habitualmente se realizan habitualmente en sangre periférica.¹³

Leucemia prolinfocítica B (LPL-B)

Descrita por J Galton en 1974 supone menos del 1% de las leucemias linfocíticas.^{1,14} El origen del prolinfocito B es controvertido y aunque existen de formas de características intermedias con LLC ambas entidades se consideran diferenciadas.¹

Se caracteriza por la linfocitosis elevada (habitualmente >100 x 10⁹/L alcanzando > 300.000) a expensas de linfocitos B grandes con citoplasma abundante y moderada basofilia, núcleo redondo y cromatina en grumos con un nucléolo vesicular y prominente. Suele asociar esplenomegalia con o sin adenopatías.^{1,6,14}

El inmunofenotipo del prolinfocito se caracteriza por un patrón FSC/SSC alto y un fenotipo claramente diferenciable de LLC, en el que destaca la intensa positividad de IgS (cadenas ligeras κ o λ, IgM y/o IgD), CD79b, CD20, CD22 y FMC7. La reactividad para CD5 es variable (20-30% de casos positivos) así como para CD23 (10-20%), CD200, CD25, CD27 y CD11c, siendo CD103, CD305 (LAIR-1) y CD123 habitualmente negativos.^{1,6,15}

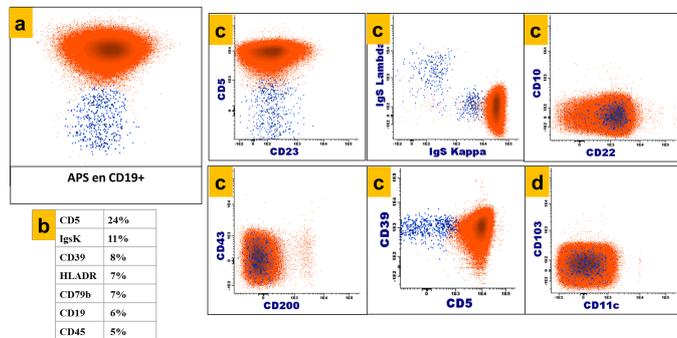


Figura 2. Paciente inicialmente diagnosticado de LPL-B de características clínicas (leucocitosis 510.000/mcL, esplenomegalia) y morfológicas típicas en el que se demostró la presencia de t(11;14) (q13;q32).2a) APS separa la población B normal (azul) fusionada con la población linfocitoide problema (naranja) 2b) Los marcadores indicados son los que más diferencian ambas poblaciones 2c) La población patológica es CD5+, IgS (cadenas ligeras κ) CD22+, CD10-, CD23-,CD43-, CD200-, CD39+/- 2d) Los marcadores de tricoleucemia variante son negativos

El diagnóstico diferencial incluye entidades tanto del grupo CD5+/CD10- como CD5-/CD10-, destacando variantes leucémicas de linfoma del manto. 2,15 Aunque existen datos clínicos, morfológicos e inmunofenotípicos que pueden orientar dicho diagnóstico se debe recurrir al estudio por FISH, ya que la presencia de t(11;14)(q13;q32) ha obligado a reclasificar un número significativo de LPL-B y considerarlas una forma de presentación particular de LCM.¹⁵ En algunos casos puede plantearse asimismo el diagnóstico diferencial con LLC atípicas y formas variantes de tricoleucemia. A diferencia de los tricoleucocitos, los prolinfocitos carecen de reactividad para CD103 y muestran una menor expresión de CD11c y CD305 (LAIR-1).^{1,6,15}

¿Entidad propia o forma de presentación particular de linfoma del manto?

Las nuevas estrategias de análisis basadas en las combinaciones estandarizadas del grupo Euroflow demuestran un gran solapamiento inmunofenotípico entre LPL-B con t(11;14), LPL sin t(11;14) y LCM. Ambas entidades pueden presentar un inmunofenotipo difícilmente distinguible (Figura 2). De forma equivalente, dichas entidades son difícilmente diferenciables utilizando perfiles de expresión génica.¹⁵

Tricoleucemia (TL)

La TL es un SLPB que afecta fundamentalmente a sangre periférica, médula ósea y pulpa roja esplénica. Su contrapartida normal es una población de células B memoria activada y/o presentadora de antígenos.^{1,16}

Las células presentan una morfología e inmunofenotipo muy característicos. Se trata de células de tamaño intermedio, núcleo oval y abundante citoplasma que presenta prolongaciones vellosas localizadas en toda su superficie.^{1,16} Entre los rasgos fenotípicos del tricoleucocito destacan el patrón particular FSC/SSC derivado de que el tricoleucocito muestra dispersión frontal (FSC) y lateral (SSC) de luz anormalmente elevadas y la reactividad muy elevada para los diferentes pan-B, especialmente CD20.^{16,17} Junto a ello es prácticamente definitiva la expresión intensa de CD11c, CD25, CD103, LAIR-1 (CD305) y CD123, aunque CD25 y CD123 pueden ser expresados de forma heterogénea. Desde el punto de vista IHQ, la Anexina A1 y HC2 son marcadores de gran utilidad.^{1,16}

Además, el tricoleucocito expresa CD22, CD24, CD72, CD79b,CD200, FMC7, y IgS (cadenas ligeras κ o λ), sIgM y/o sIgD, aunque también pueden ser positivo para sIgG y/o sIgA.^{1,16}

Habitualmente la TL se incluye dentro del grupo de neoplasias linfoides CD5-/CD10-, aunque hay excepciones y en nuestra experiencia hemos recogido 3/11 casos CD10+ y 1 caso con reactividad débil frente a CD5.

Desde hace años se reconoce la existencia de una forma variante de la TL de pronóstico adverso, en la que las células neoplásicas no expresan un fenotipo típico de HCL. Aunque suelen expresar CD103 (60%) y CD11c intenso, generalmente los antígenos CD25, CD123, Anexina A son negativos y suelen tener expresión débil de CD200. La tricoleucemia variante se incluye actualmente dentro de las leucemias/linfomas de célula B esplénicas inclasificables de la clasificación WHO.

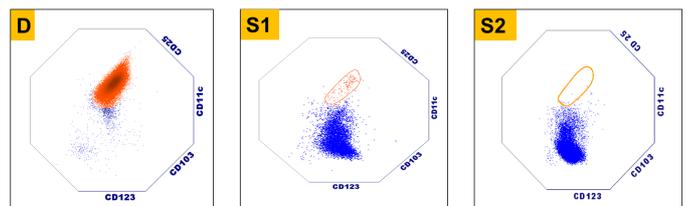


Figura 3. Estrategias de análisis de EMR en TL basadas en la configuración de imágenes de referencia con los 4 marcadores más informativos (CD103, CD11c, CD25 y CD123). D) Paciente con abundantes TL en el momento del diagnóstico con los que se crea una imagen de referencia para el seguimiento S1) Control d seguimiento intermedio en el mismo paciente con un 0.07% de células residuales S2) Tras haber completado el tratamiento donde no se detecta enfermedad

Enfermedad mínima residual en TL

En los últimos años ha cobrado gran interés el estudio de enfermedad mínima residual en TL que puede ser aplicado con una alta sensibilidad tanto en sangre periférica como médula ósea. El inmunofenotipo particular del tricoleucocito permite su rastreo con elevada sensibilidad, utilizando imágenes de referencia basadas en los marcadores característicos (Figura 3), si bien se debe prescindir del CD20 en casos tratados con rituximab.

Linfoma de células del manto

El LCM supone alrededor de 5-10% de todos los linfomas del adulto y representa la contrapartida neoplásica de las células B vírgenes de la zona del manto. La t(11;14)(q13;q32) entre los genes de la ciclina D1 y la IgH es casi constante, aunque en raras ocasiones puede estar ausente siendo la ciclina implicada D2 o D3.^{1,8}

El LCM es una enfermedad de mal pronóstico y la mayoría de pacientes diagnostican en estadios avanzados y por ello con frecuencia presentan infiltración de médula ósea y afectación de sangre periférica.^{1,2,18} Por ello es una enfermedad bien caracterizada desde el punto de vista del inmunofenotipo, aunque muy heterogénea como posteriormente veremos.

Los linfocitos neoplásicos pueden presentar diferentes patrones FSC/SSC (bajos en formas maduras, altos en formas blásticas) e intensa positividad de IgS (con mayor frecuencia λ , IgM y/o IgD), CD79b, CD20, CD22, CD24 y FMC7. 2,3,6,19 Junto a ello, comparten algunas características con la LLC, fundamentalmente la expresión de CD5 y CD43 pero carecen de reactividad clara para CD23 y CD200.¹⁹ La reactividad para CD38 es variable, aunque en términos generales es superior a la detectada en la LLC.⁶

El diagnóstico diferencial del LCM incluye fundamentalmente las entidades CD5+/CD10- de la clasificación de Craig, aunque en ocasiones puede presentarse dentro de las CD5- e incluso CD10+. Es por ello pertinente el estudio de t(11;14) en casos de cualquier SLPB no filiado en el que se detecte rotura de IgH así como el estudio histológico e IHQ del tejido afecto.

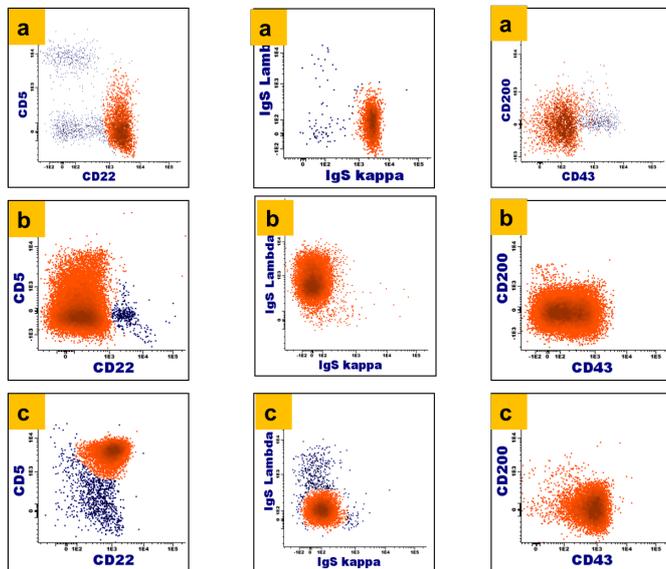


Figura 4. Algunas variaciones inmunofenotípicas en LCM. 4a) Paciente CD5+/-, IgS kappa +, CD43- 4b) Paciente CD22+/--IgS- 4c) Paciente CD5+/-, CD22-, CD43+/-

Variabilidad inmunofenotípica en LCM

La citometría de flujo sea extendido como arma diagnóstica esencial en LCM, tanto en el estudio de tejidos sólidos como de sangre periférica. Sin embargo, las variaciones en el inmunofenotipo de LCM son frecuentes y pueden causar dificultades tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de los pacientes (Figura 4). Existen formas atípicas

CD5- (12%) e incluso CD10+ (8%), cabe destacar otras alteraciones como la expresión débil o ausente de CD43, de sIg e incluso la expresión de CD23, que configuran en ocasiones un espectro inmunofenotípico difícilmente reconocible.⁸ Las características particulares de cada caso particular deben ser conocidas para realizar un seguimiento correcto de la enfermedad, incluyendo los estudios de enfermedad mínima residual, que parecen predecir el tiempo hasta la recaída de forma relativamente fiable.²⁰

Linfomas marginales, linfomas esplénicos y linfoplasmocíticos

Este grupo de patologías presenta grandes dificultades en el diagnóstico diferencial por tratarse de entidades fronterizas entre las cuales las diferencias inmunofenotípicas suelen ser sutiles, debiéndose recurrir habitualmente a estudio histológico para establecer el diagnóstico definitivo. Clínicamente también presentan semejanzas, y con frecuencia se comportan como linfomas indolentes o poco agresivos, con adenopatías pequeñas, esplenomegalia, citopenias, presencia de inmunoglobulinas monoclonales en suero y trastornos autoinmunes.^{21,22,23}

El linfoma esplénico de la zona marginal (LEZM) es el que con más frecuencia presenta infiltración de médula ósea (75-90%) y/o sangre periférica (65-85%).^{1,22} La morfología de sangre periférica es sugestiva por la presencia de linfocitos maduros pequeños o medianos, con frecuencia de aspecto veloso, por lo que este linfoma se ha denominado también linfoma veloso esplénico.^{1,14,22} En ocasiones, los linfocitos neoplásicos alcanzan un tamaño mayor y morfología monocitoide.^{1,14}

A diferencia de la LLC y en semejanza a otros linfomas leucemizados, estos linfocitos son intensamente positivos para IgS (habitualmente IgM, κ o λ) CD20, CD22, FMC7, CD79a, CD79b, CD24 y CD27, y negativos para CD43, CD23, CD10, CD103 y CD25.²¹⁻²⁴ Algunos casos pueden expresar inmunoglobulina intracitoplasmática (cyIg), IgD y CD38.²¹⁻²⁴ Existen formas CD5+ que pueden confundirse con LLC o con LCM, que se han relacionado con recuentos linfocitarios elevados.²⁴

El diagnóstico se alcanza mediante el estudio histológico del bazo. La lesión esplénica se caracteriza por un infiltrado linfocitario micronodular centrado en la pulpa blanca, con infiltración variable de la pulpa roja, diferenciación marginal y reemplazamiento folicular.²¹⁻²³

El linfoma de zona marginal nodal, es una entidad menos habitual que el LEZM. La afectación de sangre periférica es poco habitual y cuando se produce suele presentar recuentos linfocitarios bajos.²⁵ Por lo demás el inmunofenotipo es superponible al LEZM, aunque se ha descrito que puede expresar IgD y CD43 con mayor frecuencia.⁶

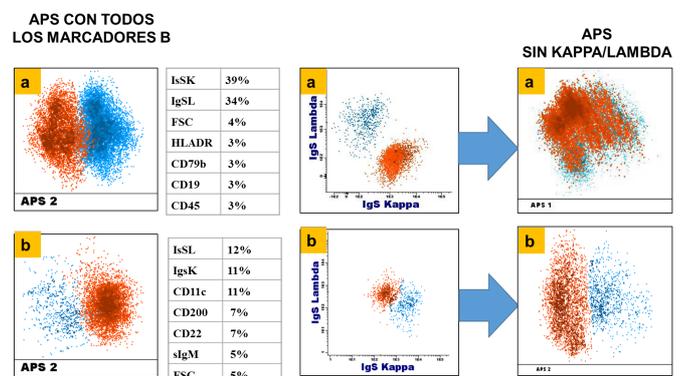


Figura 5. Estudio de 2 pacientes con linfocitosis monoclonal persistente no LLC. 5.a) LMB tipo célula "normal". En este paciente el APS separa 2 poblaciones en la población, la normal (azul) y la clonal (naranja) a expensas fundamentalmente de la restricción kappa/lambda. Cuando retiramos kappa y lambda del estudio multiparamétrico las dos poblaciones B son indistinguibles 5.b) LMB tipo linfoma indolente. En este paciente el APS separa 2 poblaciones en la población, la normal (azul) y la clonal (naranja) a expensas fundamentalmente de la restricción kappa/lambda y otros marcadores como CD200 y CD11c. Cuando retiramos kappa y lambda del estudio multiparamétrico las dos poblaciones B siguen separadas.

El linfoma esplénico de pulpa roja, puede ser clínicamente indistinguible del LEZM e incluso el patrón de infiltración medular es similar.^{1,26} Aunque sólo se puede confirmar el diagnóstico definitivo mediante el estudio del bazo, podemos sospecharlo cuando expresa algún marcador similar a TL, como CD103, CD123 y CD11c, hecho más frecuente que en los linfomas marginales. Por el contrario CD25 suele ser negativo.^{1,26}

Por último, en el linfoma linfoplasmocítico (LLP), incluyendo la macroglobulinemia de Waldenström, la presencia de células patológicas en sangre es menos habitual que en LEZM.²⁷ Por el contrario frecuentemente presenta afectación de médula ósea, aunque hay que señalar que el grado de infiltración está con frecuencia infraestimado por CMF, probablemente por aspectos relacionados con la fragilidad o la adhesividad del linfoplasmocito al estroma. Típicamente se detectan linfocitos pequeños clonales, linfoplasmocitos cyIg y células plasmáticas con restricción de cadena ligera de Igs. Característicamente, en la macroglobulinemia de Waldenström se observa expresión de sIgM (predominado los κ+ sobre los λ+) así como CD25, CD27 y CD22 débil.^{27,28}

¿Linfocitosis monoclonal benigna o expresión mínima de linfoma indolente?

Los casos de linfocitosis con fenotipo similar a LLC pero que no reúnen criterios de la misma (<5.000/uL) o de linfoma linfocítico son catalogados como linfocitosis monoclonal benigna.²⁹ Sin embargo es frecuente que se presenten linfocitosis monoclonales persistentes de inmunofenotipo similar a otros procesos linfoproliferativos indolentes o que presenten escasas diferencias con la normalidad (Figura 5). En estos casos es recomendable el estudio completo y seguimiento del paciente puesto que en realidad pueden representar formas iniciales de algunos SLPB, especialmente de los grupos anteriormente referidos.

Linfoma folicular (LF)

Es una neoplasia derivada de células B del centro germinal que afecta predominantemente a ganglios linfáticos, médula ósea y anillo de Waldeyer. Supone un 20% de todos los linfomas y generalmente se caracteriza por la presencia de t(14;18)(q32;q21) que supone el reordenamiento de Bcl2 con los genes de IgH.^{1,6}

Se trata de un linfoma que se encuentra leucemizado en el 40%-50% de los pacientes al diagnóstico. Morfológicamente es característica la presencia de linfocitos con núcleo hendido (centrocitos) coexistiendo con frecuencia con células de mayor tamaño (centroblastos) en proporción variable.¹

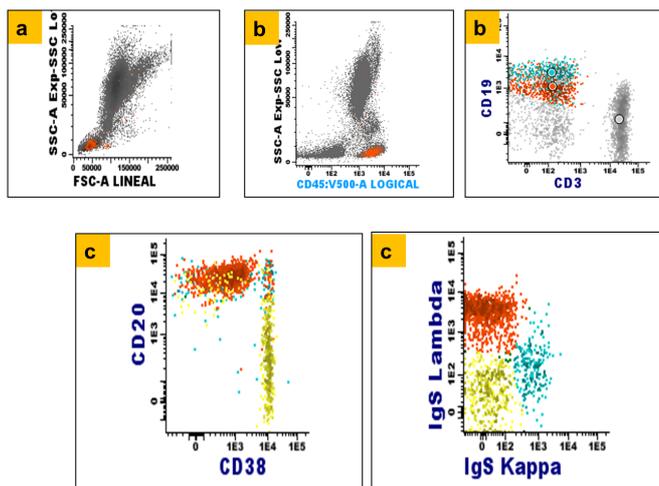


Figura 6. Estudio de médula ósea en linfoma folicular al diagnóstico. 6a) La población patológica (naranja) es de pequeño tamaño y expresión de CD45 correspondiente a célula madura 6b) Observamos la expresión de CD19 disminuida respecto a la población normal (los puntos señalan las medianas de fluorescencia respectivas). 6c) La población patológica presenta expresión intensa de cadena ligera λ. La población B restante está constituida por linfocitos B policlonales (azul) y precursores B (amarillo).

Las células del LF habitualmente muestran un fenotipo de célula de CG, siendo CD10+ bcl6+ y cyBcl2+ y CD43-. 1 Con frecuencia presentan expresión anormalmente débil de CD19 así como un patrón FSC/SSC muy bajo. Ambos aspectos deben ser cuidadosamente valorados para investigar pequeñas infiltraciones ya que la población patológica puede pasar desapercibida.^{3,6,30} En otras ocasiones coexisten células con FSC/SSC intermedio, que puede llegar a ser la población dominante planteando dudas diagnósticas con variantes más agresivas.³⁰

Adicionalmente, las células del LF presentan intensa reactividad para sIg (κ o λ) habitualmente IgM, IgG, IgD o con menor frecuencia IgA. Junto a ello, también es intensa la expresión de antígenos B comunes como CD20, CD22, FMC7 y CD79b, siendo negativos CD5, CD11c, CD23, CD43, CD103, y CD200.⁶

La histología, IHQ y el estudio citogenético por FISH son imperativos para el diagnóstico definitivo del LF y el reconocimiento de sus diferentes grados y variantes, ya que en algunos casos pueden presentar características atípicas. Así, el LNH folicular cutáneo primario las células neoplásicas suelen carecer de IgS, mayor frecuencia son CD10- y expresan cyBcl2 de forma menos intensa y la variante pediátrica que suele ser cyBcl2 negativa y no presentar la t(14;18).¹

El screening de células de LF en SP o MO debe ser cuidadosamente valorado

Habitualmente, para investigar la presencia de células B anormales en SP o MO partimos de una estrategia basada en la selección de linfocitos totales con FSC/SSC y/o SSC/CD45 y la identificación de la celularidad B con CD19. Sin embargo, las características particulares de las células de LF (negatividad o expresión anormalmente débil de CD19 y patrón FSC/SSC muy bajo) deben ser bien conocidas para evitar infraestimar o incluso ignorar la población patológica que puede pasar desapercibida (Figura 6).

Linfoma B difuso de célula grande (LDCG)

En la clasificación WHO, el LDCG incluye en realidad diferentes subtipos de linfomas, lo que refleja su gran heterogeneidad clínica, histológica, genética, y molecular. De acuerdo con los perfiles de expresión genómica, se distinguen dos variantes principales: tipo CG y tipo célula B activada que no siempre son sencillos de distinguir por criterios morfológicos o IHQ.¹ La variante CG es habitualmente CD10+IRF4- y con frecuencia presenta la t(14;18)(q32;q21) o reordenamientos en bcl6, mientras que la variedad de célula B activada es habitualmente CD10-IRF4-.¹ Dadas las importantes excepciones a esta clasificación básica han desarrollado diferentes algoritmos como el de Choi o el propuesto por Hans, que incluyen otros marcadores como MUM-1, FOXP1 o GCET1 y que se correlaciona con el subtipo de perfil de expresión génica en algunos estudios hasta en un 86% de los casos.^{31,32}

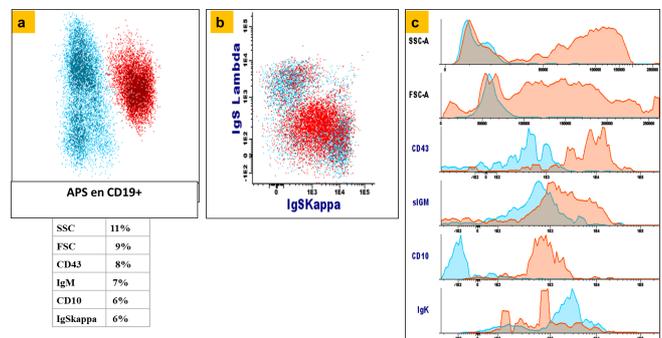


Figura 7. Las nuevas estrategias de análisis por CMF son de gran ayuda en diagnóstico de LDCG en tejido ganglionar. 7a) El APS separa con claridad una población B policlonal (azul) de una patológica (roja) 7b) La población policlonal expresa cadenas ligeras de superficie κ y λ en proporción normal. La patológica expresa κ débil 7c) Las diferencias fenotípicas demostradas por el APS son apreciables cuando se estudian por separado en comparativa con población normal (mayor tamaño y complejidad, mayor expresión de CD43, sIgM, CD10 y menor de cadenas ligeras de superficie κ).

La CMF tradicionalmente tiene un papel secundario en el diagnóstico del LDCG.³³ A la heterogeneidad de la patología, se une el hecho de que menos de un 5% de casos de LDCG presenta afectación en SP y en torno al 15% de MO.³² En estos casos, la CMF se ha mostrado como una herramienta complementaria útil en el diagnóstico de extensión, y en muchas ocasiones no se realiza el estudio detallado del inmunofenotipo en estas poblaciones.³³

Las células neoplásicas de LDCG muestran un patrón de dispersión de luz FSC/SSC anormalmente alto y un inmunofenotipo que no encaja con otros SLPB.⁶ La variante de CG es habitualmente CD10+ y cyBcl2+ y muestra reactividad heterogénea para CD43 y CD200.^{1,2} Los marcadores B comunes como CD19, CD20, FMC7, CD22, CD79b y sIg suelen estar intensamente expresados en cualquiera de las formas de LDCG, pero es destacable que con frecuencia encontramos expresiones atípicas, débiles, heterogéneas e incluso negativas de alguno de ellos, por lo que es muy útil comparar con una población linfocítica normal si la podemos detectar en la muestra analizada.

Algunos casos de LDCG expresan otros marcadores como CD5 y CD23.^{2,34} El LDCG CD5+ representa un 10% de los LDCG y parece comportarse como una variante particularmente agresiva con cierta tendencia a la leucemización, que hay que diferenciar de la variante blástica de LCM. Puede observarse expresión de CD30, especialmente en la variante anaplásica de LDCG.³⁴

El estudio de ganglio linfático por CMF aporta datos de interés creciente en LDCG

Aunque el diagnóstico se debe basarse en el estudio histológico del tejido afecto, en los últimos años la demanda de estudios de ganglios linfáticos se ha multiplicado en nuestro centro. En los 2 últimos años hemos recogido la experiencia de más de 60 ganglios afectados por este tipo de linfoma, correlacionando correctamente nuestra sospecha diagnóstica con el resultado anatomopatológico en el 85% de los casos. Las 3 características que más orientan a este tipo de linfoma son: (1) el patrón FSC/SSC elevado, (2) la restricción de IgS (cadenas ligeras κ o λ) asociada a un perfil fenotípico no característico de otros SLB, (3) las alteraciones en la intensidad de expresión (desde hiperexpresión a hipoexpresión) de marcadores comunes de línea B (**Figura 7**). La citometría permite de forma rápida confirmar la validez de la muestra extraída, orientar el diagnóstico, personalizar el perfil FISH y estimar la agresividad del proceso.³³

Linfoma de Burkitt

Es una neoplasia B derivada de linfocitos de CG que presenta una actividad proliferativa particularmente elevada y que se asocia a la traslocación del protooncogén c-myc (8q24) con los genes de las inmunoglobulinas IgH o IgL. Se reconocen tres variantes, la esporádica, la endémica asociada al virus de Epstein Barr, y la asociada a inmunodeficiencia, especialmente como manifestación de la primoinfección por HIV. Aunque estas formas presentan características

clínicas diferentes, tienen en común la elevada frecuencia de afectación extranodal.¹ Existe asimismo la variante leucémica (leucemia linfoblástica B L3/tipo Burkitt de la clasificación FAB) como forma de presentación inicial de la enfermedad.¹

Desde el punto de vista del inmunofenotipo, la célula B neoplásica presenta características de dispersión de luz FSC/SSC que corresponden a las de un linfocito grande o intermedio con un patrón SSC anormalmente elevado (**Figura 8**) debido a su frecuente vacuolización.^{36,37} Expresa antígenos B comunes como CD19, CD20, CD22 y CD79b junto a reactividad muy intensa para CD10, CD43, sIgM y CD38. Habitualmente CD5, CD23, CD200 y Bcl2 son negativos.^{2,6,36,37} A diferencia del LDCG se ha descrito una mayor expresión de CD43, CD10 y CD71.³⁸

Linfoma B inclasificable con hallazgos intermedios entre linfoma difuso de célula grande y linfoma Burkitt

Se trata de linfomas agresivos que comparten algunas características histopatológicas y citogenéticas con el LB y el LDCG.¹ Esta variante ha recibido diferentes denominaciones, siendo habitualmente denominada linfoma Burkitt-like. Aproximadamente el 35-50% presentan traslocaciones en 8p24/c-myc que habitualmente no se producen con los genes de las inmunoglobulinas. Un 15% de los pacientes pueden presentar traslocaciones de Bcl2 y/o Bcl6. En algunos casos pueden presentarse c-myc/Bcl2 o Bcl6 en el mismo paciente (*doble hit*) o incluso las tres (*triple hit*).^{1,39,40}

Desde el punto de vista inmunofenotípico las células B presentan características de célula de CG CD10+, con rasgos compartidos entre con LDCG y BL (**Figura 8**). De forma similar a LB es frecuente la expresión intensa de CD38 y elevada actividad proliferativa con porcentajes de Ki67 cercanos al 100%. En similitud a LDCG las células muestran expresión de cyBcl2 y con frecuencia pérdida de expresión de antígenos B comunes como CD19, CD20, CD22 e incluso IgS, hallazgo por otra parte mucho menos habitual en LB. El patrón particular de expresión CD38 intenso con CD20 débil se ha propuesto como una característica particular y distintiva de este tipo de linfomas respecto a otras variantes fronterizas,^{39,40} aunque este dato ha sido cuestionado por otros autores.⁴¹

Conclusión y estrategias futuras

Las neoplasias de célula B madura constituyen un grupo muy amplio de patologías de elevada prevalencia, en las que la caracterización inmunofenotípica correcta es imprescindible para establecer el diagnóstico, pronóstico y estrategia de seguimiento en la práctica totalidad de los pacientes.

Esta finalidad no es siempre sencilla de conseguir, ya que muchos casos muestran características inmunofenotípicas ambiguas y las diferencias entre diferentes patologías pueden ser sutiles. Habitualmente, cada centro diagnóstico ha utilizado diferentes estrategias de estudios por CMF, en buena medida limitadas por la realidad asistencial.

Las estrategias diagnósticas futuras en CMF deben aprovechar la ventaja de utilizar los análisis multiparamétricos que permiten una mejor discriminación de las diferentes entidades, sobre la base de protocolos diagnósticos estandarizados y reproducibles. Hoy es posible caracterizar los patrones de reactividad de cada población celular para un número muy elevado de antígenos, y contrastar resultados con bases de datos normales y patológicas, estableciendo de forma objetiva sus posibles alteraciones.

Ello supone un esfuerzo considerable, tanto logístico, como formativo y económico que tenemos el deber de asumir. En este sentido es clave transmitir a los estamentos de cada centro la necesidad e importancia de la adaptación de las unidades asistenciales a este ambicioso reto, así como fomentar la interrelación con otros grupos de trabajo y especialidades como la Anatomía Patológica, con la finalidad de compartir experiencias y alcanzar el mayor grado posible de consenso diagnóstico.

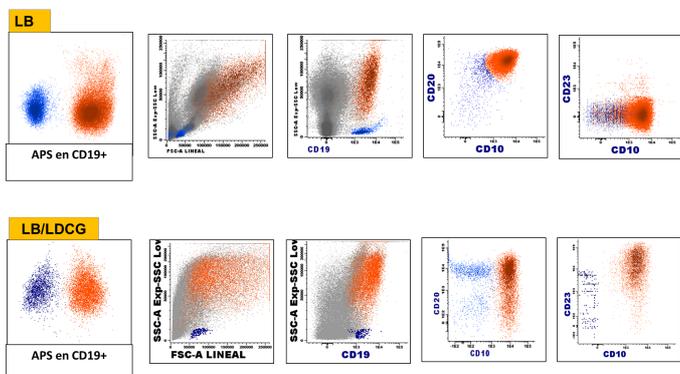


Figura 8. Algunas diferencias entre 2 pacientes con LB clásico y linfoma intermedio LB/LDCG. Obsérvese patrón FSC/SSC que en ambos casos refleja una célula de gran complejidad. La presencia de gigantismo es especialmente apreciable en la variante intermedia, así como la expresión heterogénea de CD20 y la positividad a CD23.

Referencias

1. Werdlow, S, Campo E, Harris N, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (4th ed). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2008.
2. Craig F, Foon K. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. *Blood* 2008;3941-3967
3. Van Dongen JJ, Lhermitte L, Böttcher S et al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia*. 2012;26:1908-75
4. Kalina T, Flores-Montero J, van der Velden V et al. EuroFlow standardization of flow cytometer instrument settings and immunophenotyping protocols *Leukemia*. 2012;26:1986-2010.
5. Tong LC, Ko HM, Saieg MA, B et al. Subclassification of lymphoproliferative disorders in serous effusions: a 10-year experience. *Cancer Cytopathol*. 2013;121:261-70.
6. Barrena S. Nuevas estrategias inmunofenotípicas aplicadas al diagnóstico y clasificación de los síndromes linfoproliferativos crónicos. Tesis doctoral 2011. Universidad de Salamanca. Departamento de medicina. Servicio General de Citometría.
7. Bangerter M, Brudler O, Heinrich B et al. Fine needle aspiration cytology and flow cytometry in the diagnosis and subclassification of non-Hodgkin's lymphoma based on the World Health Organization classification. *Acta Cytol*. 2007;51:390-8.
8. Gao J, Peterson L, Nelson B et al. Immunophenotypic variations in mantle cell lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 2009;132:699-706
9. Matutes E, Owusu-Ankomah K, Morilla R et al. The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. *Leukemia*, 1994. 8:1640-5.
10. Menter T, Dirnhofer S Tzarkov A LEF1: a highly specific marker for the diagnosis of chronic lymphocytic B cell leukaemia/small lymphocytic B cell lymphoma. *J Clin Pathol*. 2015;68:473-8.
11. Ghia P, Guida G, Stella S. The pattern of CD38 expression defines a distinct subset of chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients at risk of disease progression. *Blood* 2003; 101:1262-1269.
12. Baumann T, Delgado J, Santacruz R. CD49d (ITGA4) expression is a predictor of time to first treatment in patients with chronic lymphocytic leukaemia and mutated IGHV status. *Br J Haematol*. 2016 Jan;172(1):48-55.
13. Rawstron A, Böttcher S, Letestu R et al. Improving efficiency and sensitivity: European Research Initiative in CLL (ERIC) update on the international harmonised approach for flow cytometric residual disease monitoring in CLL. *Leukemia*. 2013; 27:142-9
14. Bennett J, Catovsky D, Daniel M et al. Proposals for the classification of chronic (mature) B and T lymphoid leukaemias. French-American-British (FAB) Cooperative Group. *J Clin Pathol*. 1989;42:567-84.
15. Van der Velden, P, De Ridder P. B-cell prolymphocytic leukemia: a specific subgroup of mantle cell lymphoma. *Blood* 2014; 124: 412-419
16. Del Giudice I, Matutes E, Morilla R, The diagnostic value of CD123 in B-cell disorders with hairy or villous lymphocytes. *Haematologica*. 2004;89:303-8.
17. Garnache Ottou F, Chandesris MO, Lhermitte L. Peripher blood 8 colour flow cytometry monitoring of hairy cell leukaemia allows detection of high-risk patients. *Br J Haematol*. 2014;166:50-9.
18. Banks P, Chan J, Cleary M et al. Mantle cell lymphoma, A proposal for unification of morphologic, immunologic and molecular data. *Am J Surg Pathol*. 1992;16:637-640
19. Palumbo, G, Parrinello N, Fargione et al. CD200 expression may help in differential diagnosis between mantle cell lymphoma and B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res*. 2009; 33:1212-6.
20. Cheminant M, Derrioux C, Touzart A et al. Minimal residual disease monitoring by 8-color flow cytometry in mantle cell lymphoma: an EU-MCL and LYSA study. *Haematologica*. 2016 Mar;101:336-45.
21. Arcaini L, Lucioni M, Boveri E, et al. Nodal marginal zone lymphoma: current knowledge and future directions of an heterogeneous disease. *Eur J Haematol*. 2009 Sep;83(3):165-74
22. Chacon, J.I., et al., Splenic marginal zone lymphoma: clinical characteristics and prognostic factors in a series of 60 patients. *Blood*, 2002. 100: 1648-54.
23. Arcaini L, Rossi D, Paulli M et al. Splenic marginal zone lymphoma: from genetics to management. *Blood*. 2016. [Epub ahead of print]
24. Salles G, Felman P CD5 expression identifies a subset of splenic marginal zone lymphomas with higher lymphocytosis: a clinico-pathological, cytogenetic and molecular study of 24 cases
25. Berger G, Felman P, Thieblemont C et al. Non-MALT marginal zone B-cell lymphomas: a description of clinical presentation and outcome in 124 patients. *Blood* 200;95:1950-1956.
26. Kanellis G, Mollejo M, Montes-Moreno S. et al. Splenic Diffuse Red Pulp Small B-Cell Lymphoma: Revision Of A Series Of Cases Reveals Characteristic Clinico-Pathological Features. *Haematologica* 2010; 95: 1122-1129
27. San Miguel J, Vidriales M, Ocio E et al. Immunophenotypic analysis of Waldenstrom's macroglobulinemia. *Semin Oncol*, 2003. 30:187-95.
28. Paiva B, Montes M, García-Sanz R, et al. Multiparameter flow cytometry for the identification of the Waldenström's clone in IgM-MGUS and Waldenström's Macroglobulinemia: new criteria for differential diagnosis and risk stratification. *Leukemia*. 2014;28:166-73.
29. Nieto, W.G., et al., Non-CLL-like monoclonal B-cell lymphocytosis in the general population: prevalence and phenotypic/genetic characteristics. *Cytometry B Clin Cytom*, 2010;1:24-34.
30. Bosga-Bouwer A, van den Berg A, Haralambieva E et al. Molecular, cytogenetic, and immunophenotypic characterization of follicular lymphoma grade 3B; a separate entity or part of the spectrum of diffuse large B-cell lymphoma or follicular lymphoma? *Hum Pathol*. 2006;37:528-33
31. Choi, Weisenburger D, Greiner T et al. A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. *Clin Cancer Res* 2009;15:5494-502
32. Hans C, Weisenburger D, Greiner T et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004;103:275-82
33. Kim B, Lee ST, Kim HJ, Bone marrow flow cytometry in staging of patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma *Ann Lab Med*. 2015 Mar;35(2):187-93
34. Bertram, H.C., I.J. Check, and M.A. Milano. Immunophenotyping large B-cell lymphomas. Flow cytometric pitfalls and pathologic correlation. *Am J Clin Pathol*, 2001.116:191-203
35. Yamaguchi, M., et al., De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 109 patients. *Blood*, 2002. 99: 815-21.
36. Haralambieva, E., et al., Clinical, immunophenotypic, and genetic analysis of adult lymphomas with morphologic features of Burkitt lymphoma. *Am J Surg Pathol*, 2005. 29: 1086-94.
37. Kelemen K, Rita M, Braziel M, et al. Immunophenotypic Variations of Burkitt Lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2010;134:127-138
38. McGowan P, Nelles, N; Wimmer N. Differentiating Between Burkitt Lymphoma and CD10+ Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 2012;137:665-670.
39. Wu D, Wood D, Dorer R et al. "Double-Hit" mature B-cell lymphomas show a common immunophenotype by flow cytometry that includes decreased CD20 expression. *Am J Clin Pathol*. 2010;134:258-65
40. Harrington A, Olteanu H, Kroft S et al. The unique immunophenotype of double-hit lymphomas. *Am J Clin Pathol*. 2011;135:649-50
41. Platt M, DeLelys M, Preffer et al. Flow cytometry is of limited utility in the early identification of "double-hit" B-cell lymphomas. *Clin Cytom*. 2013;84:143-8.



Dènia antiga. Embarque de los moriscos en el Grao de Denia, Vicent Mestre (1612-163). Colección Bancaja.

Monografías

Nuevos agentes terapéuticos en el tratamiento de los síndromes linfoproliferativos

A.I. Teruel, B. Ferrer, M.J. Terol.

Hospital Clínico Universitario. Valencia.

Introducción

La incidencia de linfoma no Hodgkin (LNH) se ha incrementado progresivamente en las últimas décadas. Constituye el 5º tumor en frecuencia en EEUU e incluye un amplio abanico de entidades que varían en características clínicas, biológicas y moleculares. Así, existe un grupo de enfermedades de curso indolente, como la leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP), linfoma folicular (LF), linfoma de la zona marginal (LZM), y otro grupo de curso agresivo como el linfoma B difuso de células grandes (LBDCG), linfoma de células del manto (LCM) y linfoma T periférico (LTP). En la última década hemos asistido a numerosos avances en el tratamiento de los síndromes linfoproliferativos,

incluyendo nuevos anticuerpos monoclonales, radio-inmunoterapia, quimioinmunoterapia que han mejorado el pronóstico de numerosos subgrupos de pacientes, especialmente en aquellas neoplasias linfoides de origen B. En los últimos 5 años han emergido nuevas moléculas de pequeño tamaño dirigidas específicamente frente a tirosín-cinasas implicadas en diversas vías de señalización esenciales para la proliferación y supervivencia del linfocito B normal y neoplásico.

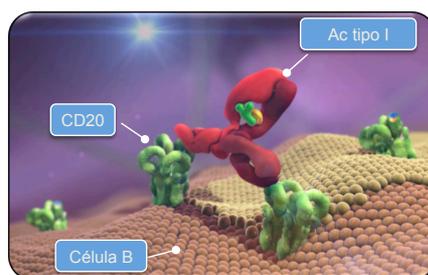
En este capítulo abordaremos los resultados de eficacia y toxicidad de algunas de estas nuevas terapias especialmente en los síndromes linfoproliferativos de origen B.

1. Anticuerpos monoclonales

Obinutuzumab

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico tipo I dirigido frente al antígeno CD20, con actividad lítica sobre las células B diana a través de citotoxicidad dependiente de complemento (CDCC) y citotoxicidad dependiente de anticuerpo (ADCC) (Figura 1).¹ Su asociación a diversos esquemas de quimioterapia ha permitido mejorar significativamente el pronóstico de la mayoría de neoplasias linfoides B, en especial los LNH y la Leucemia Linfocítica Crónica (LLC).² Obinutuzumab es un nuevo anticuerpo monoclonal humanizado tipo II, capaz de unirse a CD20. A diferencia de rituximab, obinutuzumab muestra mayor eficacia anti-tumoral que rituximab ya que es capaz de inducir una muerte celular directa, una potente ADCC y una menor CDCC.³ Obinutuzumab ha sido evaluado en asociación a clorambucilo en el tratamiento de pacientes con LLC que presentaban co-morbilidades que impedían la aplicación de esquemas de quimioinmunoterapia basados en análogos de las purinas. Así, se diseñó un ensayo fase III aleatorizado en el cual los pacientes con LLC que presentaban un índice de co-morbilidad superior a 6 en la escala CIRS eran aleatorizados a recibir clorambucilo (Clb) como agente único versus clorambucilo-rituximab (R-Clb) versus clorambucilo obinutuzumab (G-Clb) en una proporción 1:2:2.⁴ Las dosis de los fármacos fueron: Clb 0.5 mg/kg días 1 y 15, rituximab 375 mg/m² ciclo 1 y a 500 mg/m² ciclos 2-6 y obinutuzumab 1000 mg d1, d8 y d15 del ciclo 1 y días 1 de los ciclos 2 a 6. Todos los ciclos se administraron cada 28 días. Los pacientes que experimentaban una progresión rápida a Clb en los seis primeros meses podían pasar a recibir G-Clb. La primera dosis de obinutuzumab podía fraccionarse en dos días (100 mg y 900 mg) con la finalidad de reducir las reacciones infusionales.

Anticuerpos tipo I: rituximab



Anticuerpos tipo II: obinutuzumab

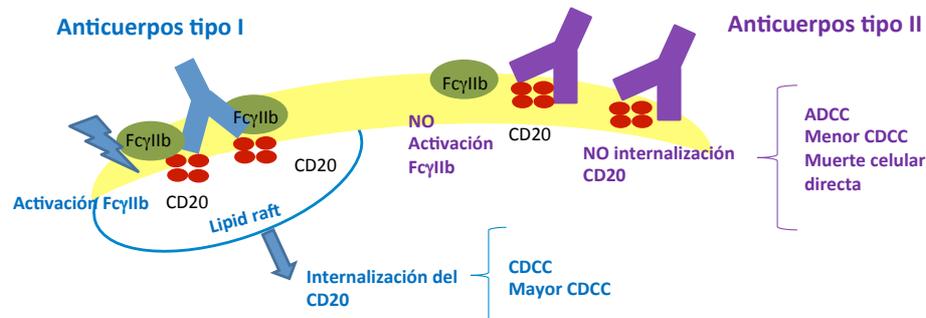
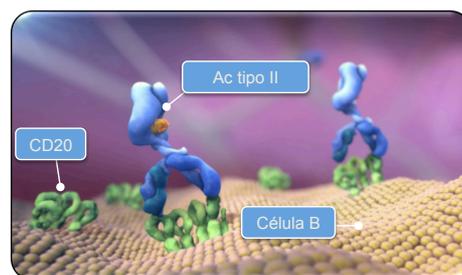


Figura 1. Diferencias en mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales tipos I y II. Los anticuerpos tipo I (rituximab) agregan los tetrámeros de CD20 y ello se traduce en una internalización del CD20 y mayor capacidad de lisis por el complemento. Los anticuerpos tipo II (obinutuzumab) no inducen dicha agregación, y por tanto no se produce la internalización del CD20 y se desencadena la activación de Fc del complemento. Ello induce una muerte celular directa, menor citotoxicidad dependiente de complemento (CDCC) y mayor citotoxicidad dependiente de anticuerpo (ADCC).

Se incluyeron 118 pacientes en la rama de Clb, que fue cerrada precozmente, 238 en la rama de G-Clb y 233 en la rama R-Clb. La edad mediana de la serie fue de 73 años (extremos, 39 a 90), la mediana de puntuación de la escala de CIRS fue de 8 en las 3 ramas, lo cual refleja las características de la población escogida y la mediana del aclaramiento de creatinina fue de 62 mL/min. Ambas ramas con quimioinmunoterapia, G-Clb y R-Clb presentaron, en comparación con Clb, una tasa de respuestas globales (RG) significativamente superior (77,3% versus 31,4%, $p < 0,001$ y 65,7% versus 31,4%, $p < 0,001$, respectivamente). Ambas combinaciones presentaron una supervivencia libre de progresión (SLP) significativamente superior a la rama de Clb como agente único (26,7 meses vs 11,1 meses, $p < 0,001$ y 16,3 meses vs

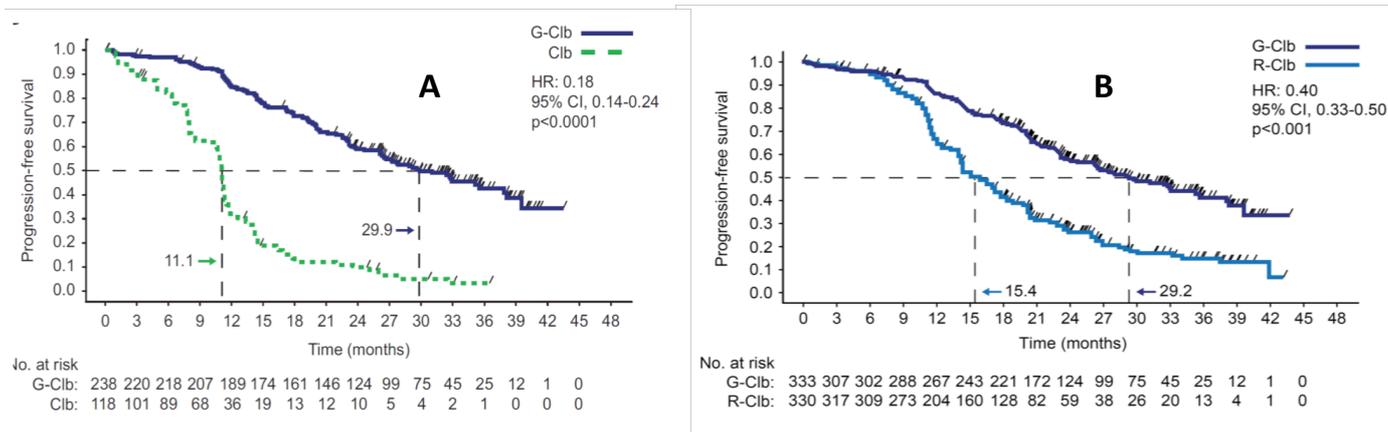


Figura 2. Resultados del ensayo CLL-11 (actualización mayo 2014). A: Curvas de supervivencia libre de progresión de G-Clb frente a Clb. B: Curva de supervivencia libre de progresión de G-Clb frente a R-Clb.

11,1 meses, $p < 0.001$, respectivamente) (Figura 2). Asimismo, la rama G-Clb presentó una tasa de remisiones completas (RC) superior a R-Clb (20% vs 7%) así como una tasa de respuestas moleculares significativamente superior (en médula ósea, 19,5% vs 2,6%, $p < 0.001$ y en sangre periférica 37,7% vs 3,3 %, $p < 0.001$). Todo ello apunta a una mayor eficacia de obinutuzumab frente a rituximab en el porcentaje de respuestas alcanzadas y en la calidad de las mismas. La toxicidad más frecuente fue la tasa de reacciones infusionales, que fue superior en la rama de G-Clb frente a R-Clb (grado 3-4, 20% vs 4% respectivamente), con un riesgo de infección similar entre ambas ramas (12% versus 14%, respectivamente). En base a estos datos la FDA aprobó el uso de obinutuzumab en asociación a clorambucilo para pacientes con LLC en primera línea no candidatos a esquemas de quimioinmunoterapia intensiva en EEUU en noviembre de 2013 y la EHA aprobó dicha indicación en Europa en julio de 2014.

Ofatumomab

Anticuerpo monoclonal humanizado de 2ª generación dirigido contra epítopo del CD20 distinto de rituximab, que demostró una eficacia pre-clínica superior a rituximab en células de LLC a través de una mayor CDCC.^{5,6} Los ensayos fase I/II habían mostrado una tasa elevada de respuestas en pacientes con LLC refractaria o en recaída (R/R), lo cual sirvió de base para su indicación por la FDA para el tratamiento de la LLC refractaria a fludarabina y alemtuzumab.^{7,8} Su eficacia en primera línea ha sido evaluada a través de un ensayo fase III (COMPLEMENT) que comparaba la asociación de ofatumomab a clorambucilo (O-Clb) versus clorambucilo como agente único.⁹ Se incluyeron un total de 447 pacientes con LLC previamente no tratada que fueron aleatorizados 1:1 a ambas ramas, 226 en la rama O-Clb y 221 en la rama de Clb. La dosis de ofatumomab fue de 300 mg día 1 y 1000 mg día 8 en el ciclo 1 y posteriormente a 1000 mg día 1 de los ciclos posteriores hasta un máximo de 12, por vía intravenosa. La dosis de clorambucilo fue de 10 mg/m² días 1-7 cada 28 días. La edad mediana de la serie fue de 69 años (extremos, 35 a 92), un 82% de los pacientes presentaban 2 o más comorbilidades y/o eran mayores de 65 años. La combinación de O-Clb permitió obtener una SLP significativamente superior a Clb, 22,4 meses vs 13,1 meses, $p < 0,001$, lo que constituía el objetivo principal del ensayo. Asimismo, O-Clb indujo una tasa de RG superiores a Clb (82% vs 69%, $p = 0,001$) con una tasa de RC también significativamente más elevada (12% vs 1%), y un 38% de los pacientes en RC sin evidencia de enfermedad mínima residual. Se observaron efectos adversos (EA) grado 3-4 en un 50% de los pacientes tratados con O-Clb y en un 43% de los que recibieron Clb, siendo la neutropenia el EA más frecuente (26% vs 14%, respectivamente), con una tasa de reacciones infusionales de 10% en la rama O-Clb. No se apreciaron diferencias en la frecuencia de infecciones entre ambas ramas (15% vs 14%). En base a dichos datos, ofatumomab en asociación a clorambucilo fue aprobado por ambas agencias (FDA y EMEA) para el tratamiento de los pacientes con LLC previamente no tratados, no candidatos a fludarabina.

Epratuzumab

Anticuerpo monoclonal humanizado dirigido frente al antígeno CD22, y cuyo mecanismo de acción fundamental es promover la ADCC. Un ensayo fase II realizado en una cohorte de pacientes con LNH R/R mostró una tasa de RG del 47% con un 22% de RC.¹⁰ Otro ensayo fase II también en pacientes con LNH R/R mostró una tasa de RG del 54% (10% RC) en linfoma folicular y 57% en LLCP.¹¹ En primera línea dicho anticuerpo ha sido asociado a R-CHOP para el tratamiento de 107 pacientes con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG).¹² La tasa de RG fue del 96%, con un 74% de RC. La tasa de RC metabólica por PET fue del 88%. La mediana de supervivencia libre de evento (SLE) fue de 70% a 3 años, con un 80% de supervivencia global (SG). Ello ha dado pie al diseño de ensayo fase III de comparación de dicha asociación con R-CHOP.

Blinatumomab

Es un anticuerpo monoclonal de cadena simple capaz de unirse simultáneamente al CD19 presente en la superficie de la célula B y al CD3 presente en la superficie de los linfocitos T citotóxicos. Los estudios pre-clínicos mostraron una elevada capacidad de inducción de una respuesta T citotóxica dirigida frente a la célula B diana, con una elevada producción de citocinas proinflamatorias. Su elevada eficacia en leucemia aguda linfoblástica Philadelphia positiva fundamentó su aprobación por parte de la FDA en diciembre de 2014. Blinatumomab ha sido administrado en infusión continua intravenosa de 4 a 8 semanas en el seno de un ensayo fase I en 38 pacientes con LNH R/R. A dosis de 0,015 mg/m²/d, se observaron RG en 11 pacientes (29%), con 4 RC y 7 RP que fueron duraderas en el tiempo, en linfoma del manto, linfoma folicular y LLC.¹³ Los EA grado 3 o superior más frecuentes fueron la linfopenia (68%), aumento de la PCR (34%), leucopenia (24%), neutropenia (16%) y trombopenia (16%). Asimismo, se observó una toxicidad neurológica consistente en desorientación, confusión, temblor y convulsiones de etiología no clara y que cedieron con la suspensión del fármaco. Ello ha servido de base al diseño de nuevos ensayos fase II en linfoma.

2. Inhibidores de tirosín-cinasa (ITK)

Los estudios biológicos desarrollados en los últimos diez años, han demostrado que el receptor de la célula B (“B-cell receptor”, BCR) constituye una estructura fundamental para la supervivencia y proliferación del linfocito B en condiciones fisiológicas y también en los procesos patológicos. Numerosas evidencias apoyan que BCR está implicado en la patogénesis del linfoma difuso de células grandes B (LDCGB), el linfoma folicular (LF), el linfoma de células del manto (LCM) y la leucemia linfocítica crónica (LLC). Existen diversas moléculas capaces de inhibir la función de algunas de las principales TK implicadas en la señalización de BCR.

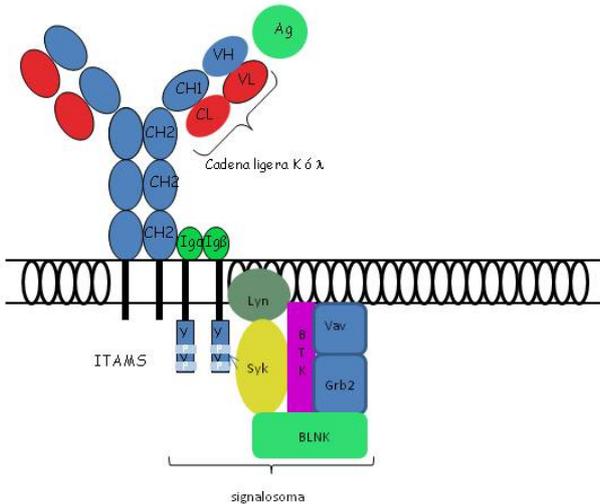


Figura 3. Estructura del receptor de la célula B (BCR).

Estructura de BCR y vías de señalización.

Está constituido por una molécula de inmunoglobulina IgM enclavada en la membrana celular y unida de manera no covalente a un heterodímero transmembrana integrado por dos cadenas (CD79a y Cd79b) (Figura 3). Este heterodímero posee dos regiones ITAMS susceptibles de ser fosforiladas por un conjunto de proteínas que son reclutadas a su alrededor. Así, la unión de IgM a un antígeno soluble o unido a membrana se traduce en la fosforilación de dichos residuos ITAM por dos cinasas de la familia Src, syk y lyn. Esta fosforilación da lugar a un reclutamiento de diversas proteínas asociadas a la membrana celular para formar una estructura conocida como “signalosoma”. Esta estructura está integrada por diversas TK entre las que destaca la tirosina cinasa de Bruton (BTK), y otras como syk, lyn, y las proteínas

adaptadoras Grb2 y BLNK. Este conjunto de proteínas se encargan de amplificar la señal, lo cual se acompaña de la agregación de estas proteínas en pequeñas estructuras saculares de membrana conocidas como *lipid rafts* (Figura 4).

La señal iniciada en BCR es propagada hacia el interior de las células a través de tres sistemas: fosfolipasa C- subunidad $\gamma 2$ (PLC- $\gamma 2$), la cinasa fosfatidilinositol 3 (PI3K) y la BTK. Una vez se ha constituido el signalosoma y estas proteínas entran en íntimo contacto, la PLC- $\gamma 2$, es fosforilada por BTK y Syk, y ello genera dos segundos mensajeros, el diacilglicerol (DAG) y el inositol-trifosfato (IP3). El DAG activa la proteína-cinasa C y el sistema MAPK. El sistema MAPK regula una gran cantidad de factores de transcripción, como Elk1, c-Myc, ATF2 que dependiendo del nivel de maduración se traducirá en proliferación y aumento de la supervivencia o por el contrario en apoptosis. En la LLC existe una clara desregulación de la vía PLC/MAPK/ERK, con una fosforilación constitutiva de Erk, que podría estar contribuyendo a la supervivencia y proliferación de las células neoplásicas.¹⁶ La producción de IP3 conduce a un aumento de los niveles de calcio intracelular procedente tanto del retículo endoplásmico rugoso como del espacio extracelular.

La activación inicial de BCR también activa la vía PI3K, a través de su subunidad p110 δ que es traslocada a la membrana. PI3K fosforila PIP2 y genera PIP3. PIP3 activa a su vez Akt a través de su fosforilación y disposición en la membrana. Akt fosforilada envía señales de supervivencia celular a través de la fosforilación de Bad y favorece la acumulación del factor nuclear de células T activadas (NFAT). La activación de este sistema se va a traducir en la regulación de la producción de citocinas a nivel nuclear.

BTK emerge como una proteína fundamental en la propagación de la señal iniciada por BCR, como se demuestra en el cuadro clínico conocido como agammaglobulinemia de Bruton caracterizado por la ausencia congénita de esta proteína. La fosforilación de BTK por el complejo syk/lyn se amplifica por una autofosforilación de la propia BTK. Por otro lado, BTK influye también en la activación del complejo quinasa I κ B, con la consiguiente degradación por el proteosoma de I- κ B, la traslocación nuclear de NF- κ B y la consiguiente transcripción génica. La activación del sistema NF- κ B va a generar la expresión de una serie de genes implicados en la inflamación, proliferación y supervivencia celular B. Finalmente BTK recluta a la membrana nuclear a las quinasa 5 fosfatidilinositol (PIPI5Ks), que van a ser las encargadas de sintetizar PIP2.

BTK también va a influir en la funcionalidad de otros sistemas de membrana, como las integrinas y el CXCR4. La fosforilación de las integrinas a través de un mecanismo de señalización “inside-out” se va a traducir en un cambio conformacional de dichas estructuras que potencia la adhesión de estas proteínas a sus ligandos y favorece las funciones de adhesión celular y migración.

Inhibidores de la tirosín-cinasa de Bruton (BTK)

Ibrutinib

Es el primer inhibidor oral irreversible desarrollado frente a BTK, irreversible. Actúa uniéndose al residuo cisteína 481 situado en el sitio activo de BTK.¹⁴ Estudios “in vitro” muestran que esta inhibición es citotóxica tanto en modelos de LNH como en modelos LLC.^{14,15} El primer ensayo fase I realizado en pacientes con LNH R/R y también con LLC incluyó 56 pacientes, distribuidos en 7 cohortes que recibieron dosis ascendentes de ibrutinib durante una mediana de 5 ciclos.¹⁶ La edad mediana de la serie fue de 65 años (extremos, 41-82), con una mediana de 3 tratamientos previos (extremos, 1 a 10). La distribución por histologías fue: LF (29%), LLC (29%), LCM (16%), LDCGB (13%), linfoma linfocítico (7%), linfoma marginal (7%), macroglobulinemia de Waldenström (MW) (7%). La dosis máxima tolerada no se alcanzó y la toxicidad hematológica grados 3-4 fue: neutropenia (12,5%), trombopenia (7,2%), y anemia (7,1%). La tasa de RG en este estudio fue del 60%, con una tasa de RC del 16%. Dicha tasa de respuestas por histología fue: LCM 7/9 (78%), LLC 11/16 (69%), LF 6/16 (38%), LDCGB 2/7(29%), MW 3/5 (75%). La SLP fue de 13,6

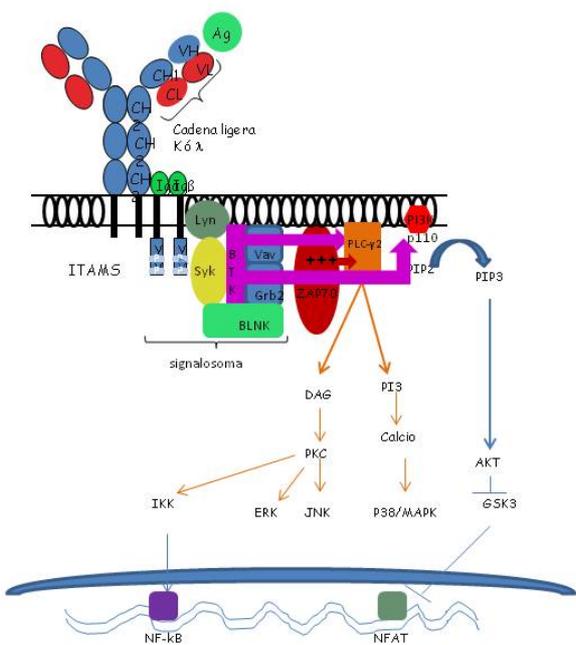


Figura 4. Cadena de señalización activada por el receptor de la célula B (BCR) en el linfocito B neoplásico. En esta figura se esquematizan las proteínas que son reclutadas al complejo de señalización de membrana conocida como signalosoma, y ello se traduce en la transmisión de diversas señales de proliferación e inhibición de apoptosis que favorecen la progresión tumoral.

meses. En base a este ensayo se recomendó la dosis de 560 mg para el LCM y de 420 mg para la LLC y la MW.

Linfoma de células del manto.

En base a los hallazgos de la fase I, se diseñó un ensayo fase II en LCM en el cual se incluyeron 111 pacientes que recibieron ibrutinib a 560 mg/d. Se incluyeron 2 cohortes de pacientes: unos que habían recibido ≥2 ciclos de bortezomib como tratamiento de rescate previo y otra donde los pacientes no habían recibido bortezomib. La edad mediana de la serie fue 68 años (extremos, 40 a 84) y la mediana de líneas de tratamiento previas fue de 3 (rango 1 a 5). Los EA más frecuentes fueron la diarrea, astenia y náuseas. Los efectos hematológicos grado 3 o superior fueron: neutropenia (16%), trombocitopenia (11%) y anemia (10%). Cinco pacientes tuvieron eventos hemorrágicos, cuatro hematomas subdurales, en relación con caídas o traumatismos y todos ellos en pacientes anticoagulados o antiagregados. La tasa de RG fue del 66%, RP 49% y RC 17%. El tratamiento previo con bortezomib no influyó en la tasa de RG. La mediana de duración de la respuesta fue de 17,5 meses, con una SLP de 13,9 meses y una mediana de SG no alcanzada. La SG estimada a 18 meses fue del 58%. Una actualización reciente de dicho ensayo (ASH 2014) con un seguimiento de 26,7 meses, la mediana de SLP es de 13 meses y la SG de 22 meses. En base a estos resultados, en noviembre de 2013 la FDA aprobó la comercialización de ibrutinib para LCM refractarios o en recaída con al menos una línea de tratamiento. La EMEA aprobó dicha indicación el 1 de octubre de 2014.

La eficacia de ibrutinib en el tratamiento del LCM en R/R ha quedado definitivamente demostrada por los resultados del ensayo fase III de ibrutinib versus tamsirolimus en pacientes con LCM R/R.¹⁷ En dicho estudio se incluyeron 280 pacientes que fueron aleatorizados a recibir ibrutinib a 560 mg/d (n=139) versus tamsirolimus a la dosis aprobada para dicha indicación (n=141). El objetivo principal del ensayo fue la SLP. La edad mediana de los pacientes era de 68 años, con un claro predominio masculino (74%) y dos tercios de los mismos presentaban un MIPI de intermedio-alto o alto riesgo. La mediana de tratamientos previos era de 2, con una mediana de seguimiento de 20 meses. Ibrutinib redujo el riesgo de progresión o muerte por enfermedad en un 57% respecto a tamsirolimus. La mediana de SLP fue de 14,6 meses (IC 95%, 10,4-NE) para ibrutinib versus 6,2 meses para tamsirolimus (4,2-7,9), p<0,0001). La tolerancia a ibrutinib fue claramente superior a tamsirolimus, con un porcentaje de EA grado 3 o superior de 68% para ibrutinib versus 87% para tamsirolimus (p<0,0001). La tasa de “discontinuación” del tratamiento fue inferior para la rama de ibrutinib frente a tamsirolimus, 6% versus 26%, respectivamente. Los EA más frecuentes (≥20%) documentados para ibrutinib fueron diarrea (29%), tos (22%) y astenia (22%) frente a trombocitopenia (56%), anemia

(43%), diarrea (31%), astenia (29%) neutropenia (26%), epistaxis (24%) tos (22%), edema (21%), náuseas (22%), fiebre (21%) y estomatitis (21%). Se detectó fibrilación auricular en un 4% de los pacientes con ibrutinib versus un 1% de tamsirolimus. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia, con un entrecruzamiento del 22% de la rama de tamsirolimus a ibrutinib.

Leucemia Linfocítica Crónica.

Los datos iniciales de la elevada eficacia de Ibrutinib en LLC proceden de dos ensayos fase Ib/II.¹⁸⁻²⁰ Byrd y cols. incluyeron 85 pacientes con LLC R/R en 2 cohortes: 51 recibieron una dosis de 420 mg/d y 34 pacientes 840 mg. La mayoría de los pacientes presentaba enfermedad avanzada (65%) presencia de del17p13.1 (33%), del11q22.3 (36%). La edad mediana fue de 66 años (extremos, 37 a 82 años). La mediana de tratamientos previos fue de 4 (extremos, 1 a 12). La mayoría de los efectos adversos fueron de grado 1/2 e incluyeron diarrea, astenia e infección del tracto respiratorio superior. La tasa de RG fue del 71% en ambos grupos. Un 20% adicional en la rama de 420 mg y un 15% en la de 840 mg presentaron la denominada “respuesta parcial con linfocitosis”. Esta situación corresponde a una reducción marcada del tamaño ganglionar en las primeras semanas de tratamiento asociado a una mejoría del estado general que se acompaña de un ascenso de la cifra de linfocitos en sangre periférica. Este ascenso es transitorio y disminuye gradualmente en las semanas-meses posteriores. Se debe a una inhibición de la adhesión de los linfocitos al ganglio linfático mediada por las integrinas y la quimocinas, que favorece una redistribución linfocitaria desde el compartimento ganglionar hacia la sangre periférica. Este fenómeno no está limitado a los inhibidores de BTK sino que también se aprecia en otros ITK como los inhibidores de PI3K. Ello ha llevado a una revisión de los criterios clínicos incorporando esta categoría de RP con linfocitosis (RPL).

Una reciente actualización de dichos ensayos a 36 meses muestra una tasa de RG (RC + RP) del 85%, con una RP con linfocitosis del 5%.²¹ La respuesta es rápida, con una mediana de tiempo a la respuesta inicial de 1,9 meses (1,4 a 23,2) y una mediana a la mejor respuesta de 7,3 meses (1,7 a 31,8). Con un seguimiento de 36 meses, la mediana de SLP de la serie global fue del 68%, y por subgrupos: del17p 46%, del11q 74%, y citogenética normal 89%.

Esta notable actividad descrita en los ensayos fase I/II ha sido confirmada definitivamente por el ensayo fase III (RESONATE) en LLC refractaria.²² En él se incluyeron 391 pacientes con LLC/LLCP R/R que fueron aleatorizados a recibir ibrutinib (n=195) versus ofatumomab (n=196). La mediana de edad de la serie fue de 67 años (extremos, 30 a 86), con una mediana de tratamiento previos de 3 (rama de ibrutinib) y 2 (rama de ofatumomab). Con un seguimiento mediano inicial de 9,4 meses, ibrutinib mostró una SLP a 6 meses no alcanzada

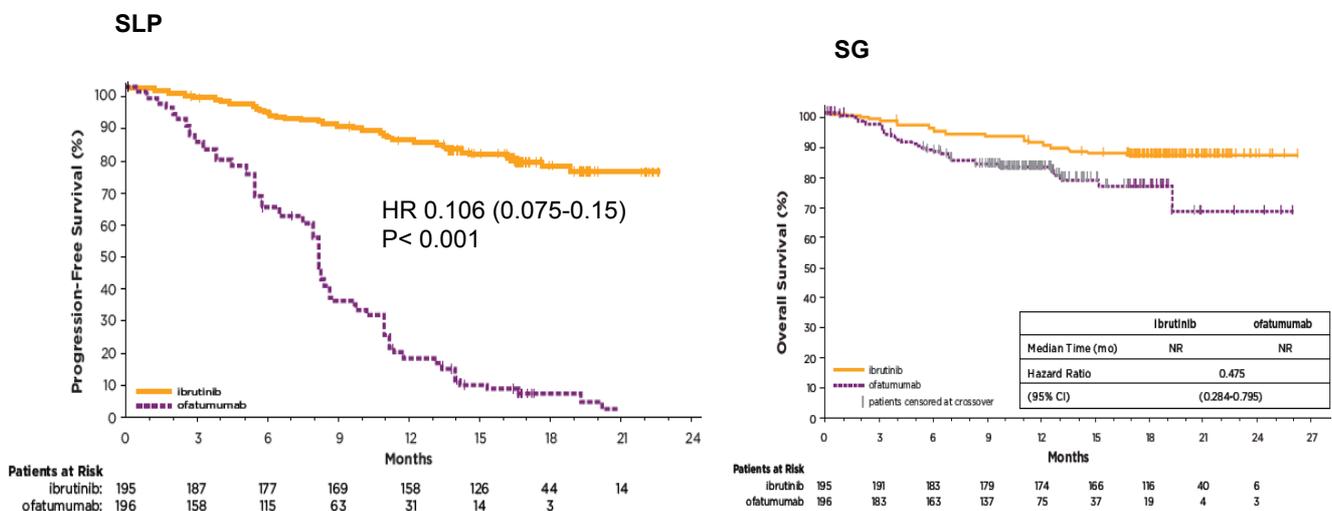


Figura 5. Resultados del ensayo RESONATE (Ibrutinib versus Ofatumomab) en LLC refractaria o en recaída. A: Curva de supervivencia libre de progresión de pacientes tratados con Ibrutinib versus Ofatumomab. B: Curva de supervivencia global de ambos grupos. Adaptado de: Pagel et al. iwCLL 2015; abst146.

versus 8,1 meses para ofatumomab ($p < 0,001$). La tasa de RG fue significativamente superior para ibrutinib frente a ofatumomab (42,6% versus 4,1%, $p < 0,001$). Un 20% adicional de pacientes presentaron una RP con linfocitosis. Finalmente, ibrutinib mostró diferencias significativas en términos de SG. Así la SG a 12 meses para la rama de ibrutinib fue del 90% frente a 81% para ofatumomab ($p = 0,005$). Una actualización posterior de dicho ensayo con un seguimiento de 19 meses, se confirma y se profundizan dichas diferencias (Figura 5). Asimismo, los pacientes que reciben ibrutinib como primera línea de rescate presentan una SLP y una tasa de RG claramente superiores a los que lo reciben en fase más avanzada de la enfermedad.

Los EA más comunes fueron la diarrea, astenia, fiebre y náuseas en la rama de ibrutinib frente a astenia, reacción infusional y tos en la rama de ofatumomab. La toxicidad grado 3 o superior se compuso de neutropenia, neumonía, anemia e hipertensión, pero ello sólo se tradujo en reducción de dosis en un 8% de los pacientes, y suspensión del fármaco en un 7%. Ibrutinib también ha sido combinado con esquemas de quimioinmunoterapia en LLC R/R. Recientemente en el ASCO 2015, se comunicaron los resultados preliminares del ensayo fase III (HELIOS) de ibrutinib combinado con bendamustina/rituximab (BR) frente a placebo/BR, que confirman la superioridad de IBR frente a BR, con una mayor tasa de toxicidad. Queda por esclarecer si los resultados de la asociación de ibrutinib a quimioinmunoterapia son superiores en eficacia al fármaco en monoterapia.

Recientemente han sido publicados los resultados del ensayo fase III aleatorizado de ibrutinib versus clorambucilo en LLC en personas de edad avanzada previamente no tratadas,²³ que han confirmado la eficacia de este fármaco en LLC en primera línea. El perfil de toxicidad de ibrutinib lo convierte en un fármaco ideal para integrar combinaciones terapéuticas, especialmente con anticuerpos monoclonales.²⁴ Existen diversos ensayos con reclutamiento activo que permitirán arrojar luz sobre la actividad y toxicidad de dichas combinaciones.

Macroglobulinemia de Waldenström

La actividad de ibrutinib en esta entidad en situación de R/R ha quedado patente en un ensayo fase II prospectivo recientemente comunicado.²⁵ Se incluyeron 63 pacientes, con una mediana de edad de 63 años (extremos, 44 a 86) y una mediana de tratamientos previos de 2 (extremos de 1 a 6). En dicho estudio se incluía la secuenciación de los genes MYD88 y CXCR4. La mutación L265P de MYD88 está presente en más del 90% de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström, y se asocia a un efecto proliferativo tumoral a través de la hiperestimulación de BTK. *In vitro*, la presencia de mutaciones WHIM (*warts, hypogammaglobulinemia, inmunodeficiencia, mielokathesis*) en CXCR4 confiere resistencia a ibrutinib. En este ensayo, un 93% de los pacientes analizados ($n=43$) presentaban mutaciones de MYD88L265p y un 25% presentaban CXCR4WHIM. En los 63 pacientes, la tasa de RG fue del 90%, con un 73% de respuestas mayores (RM) (RP, muy buena RP). La tasa de RG (RM) varió en función de la presencia de mutaciones de ambos genes: en el grupo MYD88L265p/CXCR4WT fue del 100% (91%), seguido de MYD88L265p/CXCR4WHIM 86% (62%) y por último MYD88WT/CXCR4WT 71% (26%). La SLP y SG a 2 años de la serie fue del 69,1% and 95,2%. De nuevo la toxicidad grado 2 o superior fue hematológica: neutropenia 22% y trombopenia 14%, sangrado post cirugía (3%), fibrilación auricular (5%). La robustez de esos datos respecto a la experiencia histórica es lo que condujo a la aprobación por la FDA y posteriormente por la EMEA para el tratamiento de MW refractario o intolerante a la primera línea.

Otros inhibidores de BTK

ONO-4059

Otro inhibidor de BTK capaz de unirse al residuo cisteína 481 con un perfil favorable de toxicidad y capaz de inducir buenas respuestas *in vitro* e *in vivo*. Dos estudios fase I^{26,27} han mostrado una tasa de respuestas del 70% y una toxicidad hematológica muy limitada.

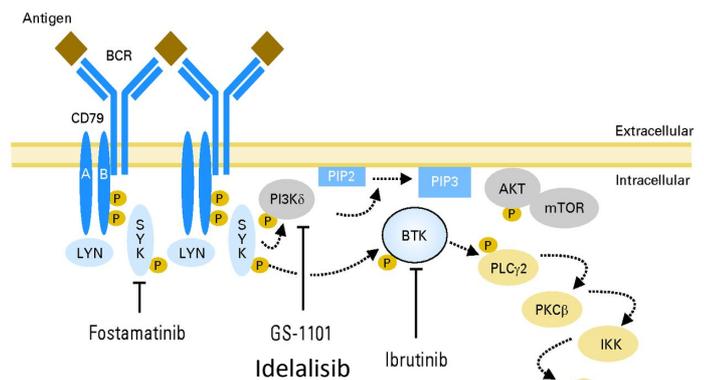


Figura 6. Dianas terapéuticas de la ruta de señalización BCR y fármacos en vías de desarrollo.

Acalabrutinib

Nuevo inhibidor covalente de BTK que muestra una mayor selectividad de inhibición de BTK que ibrutinib. Recientemente, con una mediana de seguimiento de 14 meses se ha comunicado una tasa de RG del 95% en pacientes con LLC R/R, 85% de RC/RP y 10% de RP con linfocitosis.²⁸ La toxicidad es aceptable, en su mayoría grado 1-2, consistente en cefalea, diarrea y aumento de peso.

Inhibidores de la subunidad delta de PI3K cinasa (PI3K)

Idelalisib

PI3K delta es la isoforma más frecuente de PI3K expresada selectivamente en las células linfoides. PI3K está altamente implicada en la señalización mediada por BCR y también en otros sistemas como CXCR4/CCL12 (Figura 6). Idelalisib es un inhibidor potente, oral de dicha subunidad, capaz de bloquear la señalización PI3K-AKT e inducir apoptosis. Los ensayos fase I/II en enfermedades hematológicas ya mostraron una actividad prometedora en LNH y LLC.²⁹⁻³¹

Leucemia linfocítica crónica

En esta entidad, idelalisib se ha desarrollado en combinación con rituximab. Los datos del ensayo fase III, aleatorizado doble ciego de idelalisib/rituximab (I/Rx) frente a placebo/rituximab (P/Rx) en una serie de 220 pacientes con LLC R/R confirman la eficacia de dicha combinación.³² Idelalisib se administró a dosis de 150 mg/12 horas/VO. Se incluyeron 110 pacientes en cada rama, y se permitía el entrecruzamiento a la rama de idelalisib de aquellos pacientes que experimentaban progresión en la rama de placebo/rituximab. La edad mediana de los pacientes era de 71 años (extremos de 48 a 90), con una mediana de tratamientos de 3 (extremos de 1 a 12 en I/Rx y 1 a 9 en P/Rx). La mediana de escala de comorbilidad CIRS fue de 8, con un 40% de pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 60 mL/min. Un 40% de los mismos presentaban delección de 17p o mutaciones de p53.

Los pacientes en la rama I/Rx presentaron una tasa de RG significativamente superior a P/Rx (81% versus 13%, $p < 0,001$). Con una mediana de seguimiento de 4 meses, la SLP en la rama de P/Rx fue de 5,5 meses frente a una mediana no alcanzada ($p < 0,001$). La SG a 12 meses en la rama de I/Rx frente a P/Rx fue del 92% versus 80%, $p=0,02$. El tratamiento con I/Rx mostró la misma eficacia en los pacientes con LLC de elevado riesgo, es decir aquellos con del 17p/mut TP53 y IgV_H no mutada. La toxicidad grado 3 o superior comunicada fue neutropenia (41%), trombopenia (14%), diarrea/colitis (16%), neumonía (14%), transaminisatis (5%). Los efectos adversos serios se comunicaron en un 40% de los pacientes en la rama I/Rx y en un 35% de P/Rx. La diarrea es un fenómeno de inicio tardío, probablemente de base inflamatoria, que requiere un índice de sospecha y un manejo adecuado en estos pacientes.

Linfoma No Hodgkin

Idelalisib también ha sido utilizado en un ensayo fase II con 125 pacientes con LNH indolente en recaída.³³ La mediana de edad de los pacientes fue de 64 años (extremos, 33 a 87) y habían recibido una mediana de 4 tratamientos previos (extremos, 2 a 12). Un 58% de los pacientes tenían un linfoma folicular, 22% LLC, 12% linfoma de la zona marginal, 8% linfoma linfoplasmocítico/MW. Con un seguimiento mediano de 9,7 meses, la tasa de RG fue del 57% con una mediana de SLP de 11 meses. La tasa de RG fue similar entre los distintos tipos de linfoma. La SG a un año fue del 80%. Los efectos adversos grado 3 o superior fueron: neutropenia (27%), transaminitis (13%), diarrea (13%) y neumonía (7%). La diarrea grado 3 o superior se desencadenó en un 16% de los pacientes, con una mediana de 6 meses desde el inicio del tratamiento (1 a 13 meses). En base a este estudio la FDA y la EMEA aprobaron la indicación de idelalisib en linfoma folicular o LLC en recaída que hayan recibido al menos 2 líneas de tratamiento previo.

Duvelisib

Nuevo inhibidor de las subunidades delta y gamma de PI3K. En un ensayo fase I en LNH (n=32) la tasa de RG fue 65%, con un 25% de RC.³⁴ La tolerancia fue aceptable pero de nuevo la se observó un 41% de transaminasitis y un 25% de diarrea. En LLC R/R (n=49) la tasa de RG fue de 55%.³⁵

3. Inhibidores de la familia bcl-2

Las proteínas de la familia bcl-2 juegan un papel regulador fundamental en los mecanismos de apoptosis y son especialmente relevantes en los linfocitos normales y neoplásicos. En ciertas entidades, como la LLC o determinados tipos de linfoma hay un claro desbalance entre las proteínas anti-apoptóticas y pro-apoptóticas que favorece claramente la supervivencia. Los nuevos inhibidores de esta familia son capaces de modificar dicho equilibrio induciendo la apoptosis y por tanto la muerte celular de los linfocitos neoplásicos.

Navitoclax (ABT-263)

Primer inhibidor que se introdujo en la clínica, con un efecto pro-apoptótico. En un ensayo fase I en síndromes linfoproliferativos se observó un 35% de RG en LLC pretratadas³⁶ y un 22% en LNH.³⁷ No obstante, la trombopenia fue el principal efecto adverso limitante en el desarrollo del fármaco, debido a la inhibición de bcl-XL plaquetario.

Venetoclax (ABT-199)

Inhibidor de bcl-2 de 2ª generación mucho más selectivo, y por tanto con una menor incidencia de trombopenia. También funciona como un BH3 mimético favoreciendo la apoptosis.

Leucemia Linfocítica Crónica

La principal toxicidad en los estudios iniciales fue el desarrollo de Síndrome de Lisis Tumoral (SLT) en relación con la rapidez de acción del fármaco, en especial en los pacientes con recuentos elevados o grandes adenopatías.

Recientemente se ha publicado el ensayo fase I en LLC de elevada carga tumoral, en el cual hay un ascenso progresivo semanal de la dosis de 50, 100, 200 y 400 mg/día seguido de una cohorte de expansión con una 5ª dosis inicial de ascenso de 20 mg para evaluar la seguridad del fármaco.³⁸ En dicho estudio se incluyeron 116 pacientes (56 fase de ascenso y 60 en la de expansión, con una mediana de 3 tratamientos previos (extremos, 1 a 11), un 58% de los mismos con masas adenopáticas superiores a 5 cm y un 30% de deleción de 17p. La tasa de RG para el global de los pacientes fue del 79%, con una tasa de RC del 20%. La tasa de RG no varió en función de la presencia de los factores predictivos negativos para la quimioinmunoterapia. A destacar que en los pacientes con deleción de 17p la tasa de RG fue del 71%, con un 16% de RC. Tan sólo la presencia de masa *bulky* redujo la tasa de RC al 8%. Se detectó un 16% de evolución a síndrome de Richter. En la cohorte de escalada de dosis se obtuvo una mediana de SLP de 25 meses. La SG a 2 años para todos los pacientes fue del 84%.

El principal efecto adverso en la fase de escalada fue el SLT que ocurrió en 10 de los 56 pacientes (18%). Por ello se diseñó una fase de expansión con un ascenso más gradual de la dosis e inclusión de 60 pacientes adicionales. En los 116 pacientes la mayoría de los EA fueron grados 1-2 y los principales fueron diarrea (52%), náuseas (47%) e infecciones del tracto respiratorio (48%). Los principales EA grado 3 o superior fueron hematológicos: neutropenia (41%), anemia (12%) y trombopenia (12%). El EA más frecuente fue la neutropenia febril (6%).

Venetoclax ha mostrado eficacia en el rescate de pacientes refractarios a ibrutinib y existen diversos ensayos en marcha de venetoclax en combinación con rituximab³⁹ y obinutuzumab⁴⁰ con un aceptable perfil de toxicidad. La combinación de venetoclax con Clb y obinutuzumab ha sido también explorada por el grupo alemán de LLC⁴¹ y se encuentra en desarrollo el ensayo fase III comparativo de Clb/obinutuzumab versus Clb/obinutuzumab/venetoclax. Muy recientemente la FDA ha aprobado el uso de venetoclax para LLC R/R en base a la experiencia de 240 pacientes.

Linfoma No Hodgkin

La eficacia y seguridad de venetoclax en LNH R/R también ha sido explorada a través de un ensayo fase I, en LNH.⁴² Se incluyeron un total de 44 pacientes, 15(35%) con linfoma de células del manto, 11 (26%) con linfoma folicular, 10 (23%) LDCGB y 4 (9%) MW, 2(5%), 2 (5%) LLM, 1(2%) linfoma B mediastínico. La principal toxicidad grado 3 o superior fue la anemia (14%), neutropenia (11%) y trombopenia (9%). Se observaron alteraciones analíticas diagnósticas de SLT en 2 pacientes (5%), uno con LCM y otro con LDCGB. En los 40 pacientes evaluables, la tasa de RG fue del 48%, incluido 3/4 RC (7,5%). Se apreciaron RG en todas las histologías pero fueron especialmente destacables en LCM y MW. Los pacientes que respondieron en LDCGB y en LF habían sido tratados con dosis superiores a 600 mg.

En la actualidad se están llevando a cabo diversos ensayos del fármaco en combinación con otros agentes.

4. Agentes inmunomoduladores

Lenalidomida

Lenalidomida es un agente inmunomodulador de marcada eficacia en el mieloma múltiple y en los síndromes mielodiplásicos. Su mecanismo de acción ha sido recientemente identificado en íntima relación con la proteína cereblon, miembro de la vía de señalización de NF-κB.

Leucemia Linfocítica Crónica

Lenalidomida ha sido utilizada como monoterapia en LLC R/R. A la dosis de 25 mg/d días 1 a 1 cada 28 días, este agente es capaz de inducir de un 32-47% de RG con un 7-9% de RC, algunas de ellas con enfermedad mínima residual negativa.^{43,44} Las respuestas observadas eran independientes de la presencia o ausencia de deleción de 17p. En un ensayo fase II posterior, lenalidomida se administró en pacientes previamente no tratados. El fármaco se ascendía progresivamente a intervalos de 5 mg hasta un máximo de 25 mg. Se incluyeron 60 pacientes, con una edad mediana de 71 años (extremos 66 a 85). La mediana diaria de dosis recibida fue de 5 mg. La tasa de RG fue del 65% con un 10% de RC. La mediana de SLP a 2 años fue del 60%.⁴⁵ Otro ensayo fase II en pacientes no tratados permitió la administración de una dosis mediana de 15 mg/d, con una tasa de RG del 72% y 20% de RC. La toxicidad del esquema no fue desdiable, con citopenias y síndrome de lisis tumoral.⁴⁶ La mediana de SLP y SG a 3 años fueron del 65% y 85%.⁴⁷

Lenalidomida también ha sido utilizada en combinación con rituximab. Así, en la población de LLC en R/R, el grupo del MD Anderson comunicó un ensayo fase II en el que se incluyeron 59 pacientes que recibían 10 mg/d continuos combinados con rituximab 375 mg/m² semanales durante 4 semanas y posteriormente mensualmente durante 12 meses.⁴⁶ La tasa de RG fue del 66% con un 12% de RC. La mediana de tiempo al siguiente tratamiento fue de 17,4 meses. El efecto adverso

grado 3-4 más frecuente fue la neutropenia (73%). El mismo esquema se ha empleado en pacientes en primera línea, en un ensayo en el que se incluyeron 69 pacientes, de nuevo con un ascenso progresivo de la dosis hasta 10 mg/d combinada con la misma pauta de rituximab. La tasa de RG fue del 88% con un 16% de RC,⁴⁶ lo cual indica la eficacia de su combinación.

El tratamiento con lenalidomida se asocia a un síndrome de exacerbación tumoral (*Tumor Flare Reaction*) caracterizado por el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos con presencia de signos inflamatorios y que parece ser consecuencia de una hiperactivación inmune. Algunos autores lo han relacionado con una mayor SLP.

Linfoma No Hodgkin

Los ensayos fase II en linfoma han mostrado una notable actividad de este fármaco, en LNH R/R especialmente en LCM en comparación con otras histologías, con una tasa de respuestas del 35% al 53%, y una mediana de SLP de 13,7 a 16,3 meses. Estos resultados también se han visto confirmados en un ensayo fase II, multicéntrico en pacientes refractarios o en recaída a quimioterapia y bortezomib. Se incluyeron 134 pacientes, con una edad mediana de 67 años (extremos, 43 a 83) y con una mediana de tratamientos previos de 4 (extremos de 2 a 10). La dosis de Lenalidomida fue de 25 mg/día días 1 a 21, cada 28 días hasta progresión o intolerancia. La tasa de RG fue del 28%, con 7,5% de RC y 20% de RP. La mediana de duración de la respuesta fue de 16,6 meses y la de SLP de 4 meses, con una mediana de SG de 19 meses. Los efectos adversos grado 3 o superior fueron la neutropenia (43%), trombopenia (28%), anemia (11%), neumonía (8%) y astenia (7%). En base a estos resultados la FDA aprobó la indicación de lenalidomida en LCM R/R a dos líneas previas, una de ellas con Bortezomib.

"Chimeric antigen receptor (CAR)" T cell therapy

Los CAR son receptores inmunes transfectados *ex-vivo* a los linfocitos T que son capaces de redirigir y activar estas células contra las propias células tumorales. Consiste en una proteína recombinante compuesta por una fracción de inmunoglobulina que actúa como receptor frente a un determinado antígeno de línea B (ej. CD19) y que se continúa con un fragmento intracelular con capacidad de señalización a través de una cadena CD3 ζ . Estas estructuras son transfectadas a los linfocitos T del paciente, los cuales, aparte de su receptor propio, el TCR presentan estos receptores quiméricos en superficie, que van dirigidos contra antígenos de la línea B (CD19) y además van a facilitar la activación continua del linfocito T frente al tumoral. Su desarrollo más amplio se ha llevado a cabo en leucemia aguda linfoblástica, pero su eficacia en LLC no es desdeñable.

El grupo de Pensilvania comunicó los resultados de 14 pacientes con LLC R/R tratados con linfocitos T autólogos redirigidos con CART-anti CD19, con una tasa de RG de 57% con un 28% de RC. Dichas RC presentaban una enfermedad mínima residual negativa.^{48,49} Su principal toxicidad es un síndrome de liberación de citocinas, caracterizado por fiebre, hipotensión, edema e hipoxia, y que es producto de la activación linfocitaria T y que requiere de una adecuada monitorización. La IL-6 parece ser el principal mediador del mismo, así que fármacos como tocilizumab están siendo empleados para antagonizar dicho problema. Nuevas generaciones de esta modalidad de terapia celular están en desarrollo frente a diversos antígenos y con diversos fragmentos recombinantes.

Conclusiones

Una amplia variedad de nuevos agentes terapéuticos con notable actividad y con mecanismos innovadores de acción se están incorporando al arsenal terapéutico de los pacientes con síndromes linfoproliferativos. Los agentes más prometedores abarcan desde anticuerpos monoclonales hasta nuevos inhibidores de tirosin-cinasa, inhibidores de proteínas anti-apoptóticas y terapia celular e inmunomoduladora. Numerosos retos se abren en el horizonte más cercano: elección de las mejores estrategias de tratamiento en función del riesgo de la enfermedad o de las características biológicas de la

mismas (terapia personalizada), evaluación de la toxicidad a largo plazo, empleo de estrategias combinadas, citolíticas e inmunomoduladoras, todo ello en un intento de obtener una "curación real" de la enfermedad. Es fundamental que los diversos profesionales implicados en el diagnóstico y manejo de estos pacientes, como los patólogos, hematólogos clínicos, inmunólogos y los científicos básicos aúnen sus esfuerzos para desarrollar estrategias coordinadas integradas en los ensayos clínicos que permitan esclarecer todos estos puntos y mejorar el pronóstico y tratamiento de estos pacientes.

Bibliografía

- Cartron G, Watier H, Golay J, Solal-Celigny P. From the bench to the bedside: ways to improve rituximab efficacy. *Blood*. 2004 Nov 1;104(9):2635-42.
- Lim SH, Levy R. Translational medicine in action: anti-CD20 therapy in lymphoma. *J Immunol*. 2014 Aug 15;193(4):1519-24.
- Mossner E, Brunker P, Moser S, Puntener U, Schmidt C, Herter S, et al. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. *Blood*. 2010 Jun 3;115(22):4393-402.
- Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014 Mar 20;370(12):1101-10.
- Beum PV, Lindorfer MA, Beurskens F, Stukenberg PT, Lokhorst HM, Pawluczyszyn AW, et al. Complement activation on B lymphocytes opsonized with rituximab or ofatumumab produces substantial changes in membrane structure preceding cell lysis. *J Immunol*. 2008 Jul 1;181(1):822-32.
- Gupta IV, Jewell RC. Ofatumumab, the first human anti-CD20 monoclonal antibody for the treatment of B cell hematologic malignancies. *Ann N Y Acad Sci*. 2012 Aug;1263:43-56.
- Coiffier B, Lepage S, Pedersen LM, Gadeberg O, Fredriksen H, van Oers MH, et al. Safety and efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: a phase 1-2 study. *Blood*. 2008 Feb 1;111(3):1094-100.
- Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, Stilgenbauer S, Williams CD, Hellmann A, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 1;28(10):1749-55.
- Hillmen P, Robak T, Janssens A, Babu KG, Kloczko J, Grosicki S, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet*. 2015 May 9;385(9980):1873-83.
- Strauss SJ, Morschhauser F, Rech J, Repp R, Solal-Celigny P, Zinzani PL, et al. Multicenter phase II trial of immunotherapy with the humanized anti-CD22 antibody, epratuzumab, in combination with rituximab, in refractory or recurrent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006 Aug 20;24(24):3880-6.
- Leonard JP, Schuster SJ, Emmanouilides C, Couture F, Teoh N, Wegener WA, et al. Durable complete responses from therapy with combined epratuzumab and rituximab: final results from an international multicenter, phase 2 study in recurrent, indolent, non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2008 Nov 15;113(10):2714-23.
- Micallef IN, Maurer MJ, Wiseman GA, Nikcevic DA, Kurtin PJ, Cannon MW, et al. Epratuzumab with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2011 Oct 13;118(15):4053-61.
- Bargou R, Leo E, Zugmaier G, Klinger M, Goebeler M, Knop S, et al. Tumor regression in cancer patients by very low doses of a T cell-engaging antibody. *Science*. 2008 Aug 15;321(5891):974-7.
- Honigberg LA, Smith AM, Sirisawad M, Verner E, Loury D, Chang B, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jul 20;107(29):13075-80.
- Ponader S, Chen SS, Buggy JJ, Balakrishnan K, Gandhi V, Wierda WG, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 thwarts chronic lymphocytic leukemia cell survival and tissue homing in vitro and in vivo. *Blood*. 2012 Feb 2;119(5):1182-9.
- Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, Smith SM, Boyd TE, Grant B, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 1;31(1):88-94.
- Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trneny M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2016 Feb 20;387(10020):770-8.
- Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013 Jul 4;369(1):32-42.
- Byrd JC, O'Brien S, James DF. Ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013 Sep 26;369(13):1278-9.
- O'Brien S, Furman RR, Coutre SE, Sharman JP, Burger JA, Blum KA, et al. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jan;15(1):48-58.
- Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Burger JA, Blum KA, Coleman M, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood*. 2015 Apr 16;125(16):2497-506.
- Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukaemia. *N Engl J Med*. 2014 Jul 17;371(3):213-23.

23. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2015 Dec 17;373(25):2425-37.

24. Jaglowski SM, Jones JA, Nagar V, Flynn JM, Andritsos LA, Maddocks KJ, et al. Safety and activity of BTK inhibitor ibrutinib combined with ofatumumab in chronic lymphocytic leukemia: a phase 1b/2 study. *Blood.* 2015 Aug 13;126(7):842-50.

25. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med.* 2015 Apr 9;372(15):1430-40.

26. Rule S. A phase 1 study of the oral Btk inhibitor ONO-4059 in patients with relapsed/refractory B-cell lymphoma. *Blood.* 2013;122:4397.

27. G.A. S. A phase I study of the oral BTK inhibitor ONO-4059 in patients with relapsed/refractory and high risk chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood.* 2013;122:676.

28. Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, Jones JA, Schuh A, Devereux S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2016 Jan 28;374(4):323-32.

29. Flinn IW, Kahl BS, Leonard JP, Furman RR, Brown JR, Byrd JC, et al. Idelalisib, a selective inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase-delta, as therapy for previously treated indolent non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2014 May 29;123(22):3406-13.

30. Brown JR, Byrd JC, Coutre SE, Benson DM, Flinn IW, Wagner-Johnston ND, et al. Idelalisib, an inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase p110delta, for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2014 May 29;123(22):3390-7.

31. Kahl BS, Spurgeon SE, Furman RR, Flinn IW, Coutre SE, Brown JR, et al. A phase 1 study of the PI3Kdelta inhibitor idelalisib in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma (MCL). *Blood.* 2014 May 29;123(22):3398-405.

32. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2014 Mar 13;370(11):997-1007.

33. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3Kdelta inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med.* 2014 Mar 13;370(11):1008-18.

34. Flinn I. A phase I evaluation of duvelisib (IPI-145), a PI3K-deltagamma inhibitor, in patients with relapsed/refractory iNHL. *Blood* 2014;124:3334.

35. O'Brien S. Duvelisib (IPI-145), a PI3K -deltagamma inhibitor, in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2014:3334.

36. Roberts AW, Seymour JF, Brown JR, Wierda WG, Kipps TJ, Khaw SL, et al. Substantial susceptibility of chronic lymphocytic leukemia to BCL2 inhibition: results of a phase I study of navitoclax in patients with relapsed or refractory disease. *J Clin Oncol.* 2012 Feb 10;30(5):488-96.

37. Wilson WH, O'Connor OA, Czuczman MS, LaCasce AS, Gerecitano JF, Leonard JP, et al. Navitoclax, a targeted high-affinity inhibitor of BCL-2, in lymphoid malignancies: a phase 1 dose-escalation study of safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and antitumour activity. *Lancet Oncol.* 2010 Dec;11(12):1149-59.

38. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puvvada SD, Gerecitano JF, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2016 Jan 28;374(4):311-22.

39. Roberts AW. Determination of Recommended Phase 2 Dose of ABT-199 (GDC-0199) Combined with Rituximab (R) in Patients with Relapsed / Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Blood.* 2014;121(21):325.

40. Flinn I. Safety and Efficacy of a Combination of Venetoclax (GDC-0199/ABT-199) and Obinutuzumab in Patients with Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia - Results from a Phase 1b Study (GP28331). *Blood.* 2015;126(23):494.

41. Fischer K. Results of the Safety Run-in Phase of CLL14 (B025323): A Prospective, Open-Label, Multicenter Randomized Phase III Trial to Compare the Efficacy and Safety of Obinutuzumab and Venetoclax (GDC-0199/ABT-199) with Obinutuzumab and Chlorambucil in Patients with Previously Untreated CLL and Coexisting Medical Conditions. *Blood.* 2015;126(23):496.

42. Davids MS. Phase I study of ABT-199 (GDC-0199) in patients with relapsed/refractory (R/R) non-Hodgkin's lymphoma (NHL): responses observed in diffuse large B-cell (DLCL) and follicular lymphoma (FL) at higher cohort doses. *J Clin Oncol.* 2014;32:852.

43. Chanan-Khan A, Miller KC, Musial L, Lawrence D, Padmanabhan S, Takeshita K, et al. Clinical efficacy of lenalidomide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II study. *J Clin Oncol.* 2006 Dec 1;24(34):5343-9.

44. Ferrajoli A, Lee BN, Schlette EJ, O'Brien SM, Gao H, Wen S, et al. Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2008 Jun 1;111(11):5291-7.

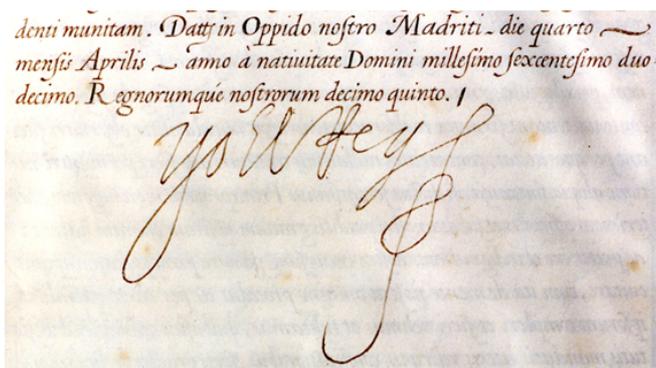
45. Strati P, Keating MJ, Wierda WG, Badoux XC, Calin S, Reuben JM, et al. Lenalidomide induces long-lasting responses in elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2013 Aug 1;122(5):734-7.

46. Badoux XC, Keating MJ, Wen S, Wierda WG, O'Brien SM, Faderl S, et al. Phase II study of lenalidomide and rituximab as salvage therapy for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2013 Feb 10;31(5):584-91.

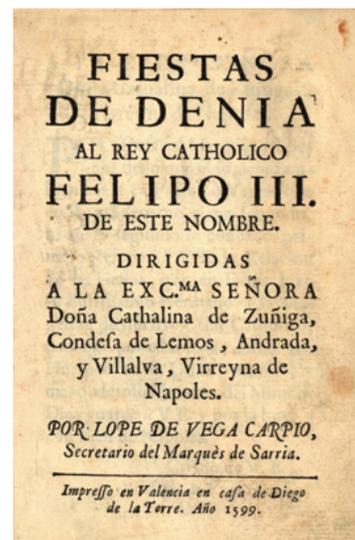
47. Chen CI, Bergsagel PL, Paul H, Xu W, Lau A, Dave N, et al. Single-agent lenalidomide in the treatment of previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2011 Mar 20;29(9):1175-81.

48. Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2011 Aug 25;365(8):725-33.

49. Porter DL, Hwang WT, Frey NV, Lacey SF, Shaw PA, Loren AW, et al. Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. *Sci Transl Med.* 2015 Sep 2;7(303):303ra139.



Denia ciutat. Fragmento del manuscrito de 1612 firmado por Felipe III por el que se concedía el Título de Ciudad a Denia.



Félix Lope de Vega y Carpio (es el autor de "Fiestas de Denia". El texto se imprimió en Valencia en 1599 en dos diferentes tiradas y se puede consultar de forma íntegra y digitalizada en la web de la Biblioteca Valenciana. En *Fiestas de Denia*, Lope de Vega hace un encomio a la nobleza –entre otros al que sería Duque de Lerma y su familia- y muy especialmente al monarca Felipe III y a su hermana Isabel Clara Eugenia. Asimismo, describe apologeticamente la estancia del Rey de España y de la soberana de los Países Bajos en el pueblo de Denia camino a Valencia, donde les esperaban las bodas con Margarita de Austria y el Archiduque Alberto. En ella, el autor nos relata cómo fueron acogidas entre grandes fiestas –justas, comedias, teatros, etc.- sus majestades en la que poco después sería justamente nombrada como Ciudad de Dènia.

El grupo GELP

Dènia, mayo 2016

XX Reunión y 10º aniversario del GELP



En mayo de 2016 se celebra la **20ª reunión**, y con ella, el **10º aniversario de la constitución del Grupo de Estudio de Enfermedades Linfoproliferativas de la Comunidad Valenciana y Murcia**, más conocido como **GELP**.

El GELP nació como fruto del interés por compartir experiencias de trabajo y conocimientos entre los hematólogos que trabajaban en el área de los síndromes linfoproliferativos, y tras 10 años de trabajo, ha ido creciendo sostenidamente. El objetivo principal del grupo continúa siendo fomentar la participación activa y la transmisión de experiencias de trabajo para mejorar la atención a los pacientes, y por este motivo, el GELP se ha abierto a especialistas de Anatomía Patológica, Medicina Nuclear, Enfermedades Infecciosas, Medicina Preventiva, Ginecología y Reproducción Humana, Radiología y Dermatología, que han aportado su experiencia y conocimiento de forma muy relevante.

Con motivo del 10º aniversario del GELP, se ha preparado un interesante programa científico y un número especial de la Revista de la AVHH que recoge 20 comunicaciones clínicas y 5 monografías preparadas por miembros relevantes del grupo.

■ GELP 2006-2016

La actividad colaborativa del GELP ha implicado ya a **27** hospitales participantes, con **2** reuniones anuales durante **10** años de trabajo, y con la publicación de unas Guías de manejo de la LLC y con la presencia como grupo en numerosos congresos y reuniones científicas.

Programa Científico

Viernes mañana, 6 de mayo de 2016

10:00 - 10:30 CAFE DE BIENVENIDA

10:30 - 10:35 Lectura del Acta de la reunión anterior

SESIÓN CONMEMORATIVA 10 AÑOS DEL GRUPO GELP

10:35 - 11:00 **De linfocitos malignos y grupos de trabajo: una visión histórica**
Dr. Isidro Jarque
Médico Adjunto de Hematología. Hospital Univ. y Politécnico La Fe, Valencia

SESION ADMINISTRATIVA DEL GRUPO GELP

11:00 - 11:15 **Actualización del registro del GELP. Actividad de la página web. Nuevas iniciativas**
Dr. Rafael Andreu
Médico Adjunto de Hematología. Hospital Univ. y Politécnico La Fe, Valencia

11:15 - 11:45 **Actualización de trabajos en marcha del grupo GELP**

11:45 - 12:30 **Presentación de las guías de Leucemia Linfática Crónica del Grupo Español de LLC**
Dra. Mª José Terol
Médico Adjunto de Hematología. Hospital Clínico Universitario, Valencia

12:30 - 13:15 **Nuevas propuestas de trabajos del grupo GELP**

13:15 - 13:30 **Ruegos y preguntas. Conclusiones**

13:30 - 15:00 **Comida**

Programa Científico

Viernes tarde, 6 de mayo de 2016

PROGRAMA EDUCACIONAL

15:00 - 15:45 **Enfoque diagnóstico de los Síndromes Linfoproliferativos: Novedades de la Clasificación de la OMS**
Dr. Elías Campo
Jefe de la Unidad de Hematopatología, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona Catedrático de Anatomía Patológica de la Universidad de Barcelona.

15:45 - 16:30 **Nuevas terapias en en el tratamiento de neoplasias linfoides**
Dr. Armando López Guillermo
Consultor Senior de Hematología. Hospital Clínic i Provincial de Barcelona.

16:30 - 17:00 **Mesa redonda**

17:00 - 17:15 **Café**

17:15 - 18:30 **Presentación de casos clínicos seleccionados**

18:30 - 18:40 **Entrega del premio al mejor caso clínico**

18:40 - 19:00 **Actividad histórica del GELP**

Dra. Rosa Ferrer
Médico Adjunto de Hematología. Hospital Marina Alta, Dènia
Dra. Mª José Lis
Médico Adjunto de Hematología. Hospital Francesc de Borja, Gandía

10 años del Grupo del Estudio de Linfoproliferativos

Comunicaciones XX Reunión del GELP

Dènia, 6 de mayo de 2016

Caso 01

Linfoma de células grandes B, ALK+. A propósito de un caso

C. Carretero, R. Andreu, E. Mayordomo, R. Hernani, M.F. Martínez, M. Arnao, I. Jarque.

Caso 02

Linfoma T anaplásico ALK+: ¿tienen todos buen pronóstico?

J. Clavel, A. Gascón, A. Lancharro, C. Cañigral, M.J. Nicolau.

Caso 03

Linfoma T periférico citotóxico asociado a infección por virus de Epstein Barr, hemofagocitosis y anemia hemolítica autoinme: Un reto diagnóstico y terapéutico.

A. Mauricio, A. Teruel, M.J. Terol, C. Mora.

Caso 04

Mujer con edema nodular subcutáneo en miembros inferiores: un caso raro y de difícil diagnóstico.

C. Mora Val, C. Amorós Pérez, A. Mauricio Campos.

Caso 05

Síndrome de Richter durante el tratamiento con ibrutinib.

M.F. Martínez García, R. Hernani, R. Andreu, M. Arnao, C. Carretero, I. Jarque.

Caso 06

Síndrome de Richter en paciente con leucemia linfática crónica tratada con Ac monoclonal anti-CD20 tipo II asociado a clorambucilo.

M. Valero Núñez, P. Cárcel Corella, A. López Martínez, V. Cánovas, D. Gómez, C. Alonso, C. Benet, C. Mas, R. Sancho-Tello, F. López Chuliá.

Caso 07

Parálisis del III y VI par en paciente con antecedente de linfoma MALT con afectación periorbitaria.

P. Cárcel Corella, M. Valero Nuñez, V. Cánovas, D. Gómez, C. Alonso, C. Benet, A. López, C. Más, R. Sancho-Tello, F. López Chuliá.

Caso 08

Cefalea de larga evolución en paciente hematológica.

P. Cárcel Corella, V. Cánovas Giménez, M. Valero Núñez, D. Gómez, C. Alonso, C. Benet, A. López, C. Más, R. Sancho-Tello, F. López Chuliá.

Caso 09

A raíz de un caso de tricoleucemia.

M.J. Lis, C. López, N. Yagüe, F. Hernández, M.A. Ruiz.

Caso 10

Linfomas compuestos.

S. Ortiz, M. Orero, M. Roig, R. Collado, V. Sabater.

Caso 11

Paciente diagnosticado de mieloma múltiple en el que se detecta linfocitosis en sangre periférica.

M. Fernández-Caballero, M. Santos, E. Pérez Ceballos, M.J. Serna, A. Jerez, M.D. García Malo, J. Esteban, V. Beltrán, F.J. Ortuño.

Caso 12

Diagnóstico diferencial entre neoplasias hematológicas.

M. Panero Ruiz, L. Marriaga Ospino.

Caso 13

Mujer con edema palpebral bilateral.

M. Jiménez Estesos, T. López Cedeño, M.J. Sánchez Sempere, F. Tarín, J. Verdú Belmar, A. Acedo Martínez.

Caso 14

Mujer con proceso poliadenopático de larga evolución: un caso de difícil diagnóstico.

C. Amorós Pérez.

Caso 15

Pancitopenia en paciente con LNH

N. Yagüe, V. Benavent, M.J. Lis, M. García, M.A. Ruiz.

Caso 16

Síndrome hemofagocítico secundario en la leucemia linfocítica crónica (LLC): A propósito de un caso

B. Ferrer Lores, A. Teruel Casaus, B. Navarro Cubells, A. Pérez Martínez, A. Ferrández Izquierdo, M.J. Terol Casterá.

Caso 17

¿Síndrome de Richter?

M. Panero Ruiz, L. Marriaga Ospino.

Caso 18

Síndrome de Richter en la era de las nuevas terapias dirigidas.

B. Ferrer Lores, A. Teruel Casaus, B. Navarro Cubells, A. Pérez Martínez, A. Ferrández Izquierdo, M.J. Terol Casterá.

Caso 19

Linfoma T con reactivación de virus Epstein Barr y linfoma no Hodgkin B asociado.

N. Valdez Fernández, P. L. Fernández García, S. Sapia, A. Martínez Lorente.

Caso 20

Ictericia en paciente con LLC en remisión completa.

J. Bernabéu, M. Blanes, V. Castaño, T. López, D. Borrego.

Casos clínicos en la XX Reunión del GELP

01 Linfoma de células grandes B, ALK+. A propósito de un caso

C. Carretero, R. Andreu, E. Mayordomo, R. Hernani, M.F. Martínez, M. Arnao, I. Jarque.

Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia.

Caso clínico

Varón de 60 años, sin antecedentes patológicos de interés, que consultó inicialmente por dolor intenso retroesternal asociado a odinofagia. Refería cierta astenia en los últimos meses y no presentaba otros síntomas B.

Se le practicó una gastroscopia en la que se observó una lesión esofágica y un estudio de imagen de tórax mediante TAC y RM que mostró una tumoración de centro quístico-necrótico en mediastino posterior en contacto con el esófago y adenopatías de pequeño tamaño.

Inicialmente se consideró la posibilidad de un absceso o sobreinfección de una lesión quística preexistente, pero en una nueva TAC se apreció una reducción espontánea de la lesión mediastínica y un crecimiento adenopático con un tamaño de 1 a 2,5 cm en todos los territorios ganglionares torácicos, así como la aparición de nuevas lesiones nodulares en el bazo. Ante la sospecha de proceso linfoproliferativo el paciente fue remitido a nuestro centro para completar estudio.

Se le realizó exéresis de una adenopatía supraclavicular en la que había una sustitución completa de la adenopatía por una población celular atípica, grande y redondeada, de escaso citoplasma con núcleo central y nucléolo eosinófilo evidente, con abundantes mitosis y focos de necrosis. El estudio inmunohistoquímico (**Figura 1**) mostró intensa expresión de VS38, ALK y PAX5 y focal de CD138, EMA y CD45. La IgG citoplásmica fue intensa, la expresión de CD30 fue citoplasmática, difusa y débil y la de ALK, granular citoplasmática. El índice de proliferación (Ki67) fue 80%. El estudio citogenético mediante FISH mostró un reordenamiento del brazo corto del cromosoma 2 (gen ALK) y ausencia de reordenamiento de gen IgH. El diagnóstico histológico fue de linfoma de células grandes B, ALK positivo.

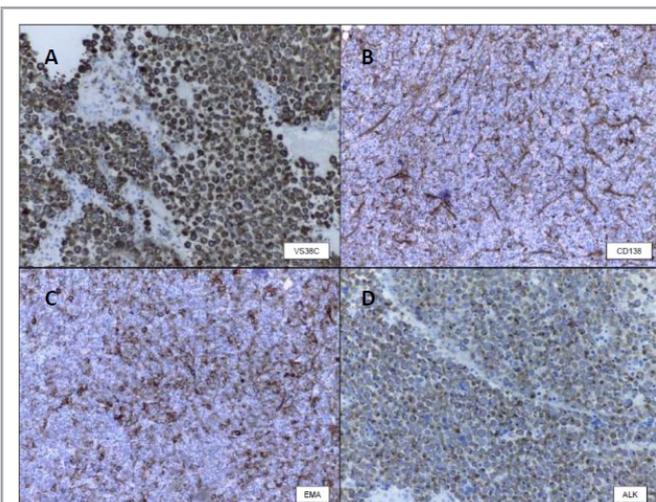


Figura 1. Estudio anatomopatológico de adenopatía supraclavicular. En A se observa una intensa expresión de VS38C. La expresión de CD138 y EMA es focal (B y C); en D destaca la expresión intensa de ALK (a mayor aumento granular y citoplásmica). La expresión de antígenos de línea T es negativa así como la de línea B (CD20; CD79a). Muestra expresión de IgG y restricción de cadenas ligeras kappa. No se observa expresión de LMP1 de EBV. Otras técnicas de inmunohistoquímica realizadas (CD56, CD43, VHH8) son negativas.

El estudio de extensión mediante PET/TAC (**Figura 2**) mostró adenopatías intensamente metabólicas en múltiples regiones supra e infrafragmáticas y afectación esplénica. No se observó infiltración medular y los valores de LDH y beta-2-microglobulina fueron normales.

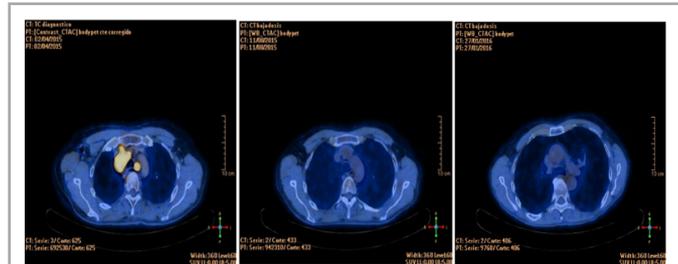


Figura 2. Comparativa de la PET-TC al diagnóstico y tras tratamiento. E: PET-TC al diagnóstico; muestra adenopatías mediastínicas con hipermetabolismo (SUV máx de 21); F: desaparición completa de las adenopatías tras 6 ciclos de CHOP. G: continúa en remisión completa a los 3 meses del autotrasplante.

Con el diagnóstico definitivo de linfoma de células grandes B, ALK+ (estadio III-A, IPI: intermedio-bajo), se inició quimioterapia de primera línea (CHOP, 6 ciclos) tras lo que alcanzó respuesta completa y, posteriormente, se administró quimioterapia de intensificación (esquema BEAM) y rescate con progenitores hematopoyéticos autólogos. Actualmente, 12 meses tras el diagnóstico, el paciente sigue en remisión completa.

Discusión

El linfoma de células grandes B, ALK positivo es una entidad muy poco frecuente (menos de 100 casos reportados) descrita inicialmente por Delsol et al y reconocida en la clasificación de la OMS como un subtipo específico (ICD-O code 97/37/3).

Suele presentarse de forma más frecuente en varones en la cuarta década de la vida, aunque el rango de edades es variable, pudiendo aparecer en pacientes pediátricos. El diagnóstico suele ser en estadios avanzados como un cuadro poliadenopático, aunque también se ha descrito la afectación mediastínica o de localizaciones extraganglionares (lengua, tracto gastrointestinal, hueso y otras).

La histología característica muestra un infiltrado monomorfo que ocupa los sinusoides, por células que remedan inmunoblastos con un componente plasmablasto variable. La inmunohistoquímica revela positividad fuerte, granular y citoplásmica para la proteína ALK, y positividad intensa para EMA y marcadores de célula plasmática (CD138; VS38); los antígenos leucocitarios asociados a línea son negativos, el CD45 es positivo débil o incluso negativo y el CD30 típicamente negativo aunque se ha descrito casos con afectación focal y débil. La mayoría muestran Ig citoplásmica, típicamente IgA, aunque también se han descrito casos que expresan IgG. Ocasionalmente puede expresar citoqueratinas; esto junto con la positividad para EMA y la poca expresión de CD45 puede llevar al diagnóstico erróneo de carcinoma pobremente diferenciado.

Es característico, por otro lado, el reordenamiento del gen *ALK*, habitualmente debido a una t(2;17)(p23;q23), responsable de la proteína de fusión CLTC-ALK. Otros pacientes pueden expresar la t(2;5)(p23;q35) que origina la proteína de fusión ALK-NMP, típica del linfoma T anaplásico ALK positivo. En estos casos el patrón de la inmunohistoquímica tendrá distribución citoplásmica y nuclear. En una minoría de casos se han descrito otras alteraciones citogenéticas.

El diagnóstico diferencial comprende el linfoma anaplásico T-nulo ALK positivo, el linfoma plasmablasto (típicamente en enfermos infectados por VIH con curso clínico muy agresivo y afectación de cavidad oral hasta en un 50% de los casos; la IHQ muestra positividad para EBER y negatividad para ALK); la variante anaplásica del LDCGB (tiene un patrón de crecimiento sinusoidal y puede mostrar expresión de CD30, el

comportamiento clínico es también agresivo), la variante inmunoblástica del LDCGB, el mieloma plasmablástico y, en general, otros linfomas con morfología plasmablástica y crecimiento sinusoidal.

Aunque no existe un tratamiento estándar dado el carácter poco común de este linfoma, se suele optar por regímenes convencionales (CHOP). Dada la ausencia de expresión de CD20 el rituximab no parece ser una herramienta terapéutica útil. Algunos casos se han tratado con regímenes más intensivos con resultados poco concluyentes. Casi la mitad de los pacientes experimentan recaídas precoces o resistencia a la poliquimioterapia y el papel del trasplante hematopoyético (autólogo o alogénico) no está definido.

A diferencia del linfoma anaplásico ALK+, cuyo pronóstico suele ser favorable, el curso clínico de esta entidad suele ser agresivo, con una mediana de supervivencia de 24 meses; los casos con enfermedad localizada (estadios I-II) parecen tener un mejor pronóstico global. El uso de nuevos fármacos como anti-CD38 (daratumumab) o anti-ALK (crizotinib) podría mejorar los resultados terapéuticos en estos pacientes.

Bibliografía

1. Beltran B, Castillo J, Salas R, Quiñones P, Morales D, Hurtado F, et al. ALK-positive diffuse large B-cell lymphoma: Report of four cases and review of the literature. *J Hematol Oncol.* 2009; 2: 11.
2. Castillo JJ, Chavez JC, Hernández-Ilizaliturri FJ, Montes-Moreno S. CD20-negative diffuse large B-cell lymphomas: biology and emerging therapeutic options. *Expert Rev Hematol.* 2015; 8: 343-354.
3. Castillo JJ, Bibas M, Miranda RM. The biology and treatment of plasmablastic lymphoma. *Blood.* 2015; 125: 2323-2330.
4. Delsol G, Lamant L, Mariamé B, Pulford K, Dastugue N, Brousset P, et al. A new subtype of large B-cell lymphoma expressing the ALK kinase and lacking the 2;5 translocation. *Blood.* 1997; 89: 1483-1490.
5. Gascoyne RD, Lamat L, Delsol G et al. ALK positive diffuse large B cell lymphoma is associated with clathrin-ALK rearrangement: report of 6 cases. *Blood.* 2003; 102: 2568-2573.
6. Lai R, Medeiros LJ, Dabbagh L, Formenti S, Coupland RW. Sinusoidal CD30-positive large B-cell lymphoma: A morphologic mimic of anaplastic large cell lymphoma. *Mod Pathol.* 13: 223-228.
7. Laurent C, Do C, Gascoyne R, et al. Anaplastic lymphoma kinase-positive diffuse large B-cell lymphoma: A rare clinicopathologic entity with poor prognosis. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 4211-4216.
8. Lee HW, Kim K, Ko YH. ALK-positive diffuse large B-cell lymphoma: report of three cases. *Hematol Oncol.* 2008; 26: 108-113.
9. Reichard KK, McKenna RW, Kroft SH. ALK-positive diffuse large B-cell lymphoma: report of four cases and review of the literature. *Mod Pathol.* 2007; 20: 310-319.

02 Linfoma T anaplásico ALK+: ¿tienen todos buen pronóstico?

J. Clavel¹, A. Gascón¹, A. Lancharro¹, C. Cañigral¹, M.J. Nicolau².

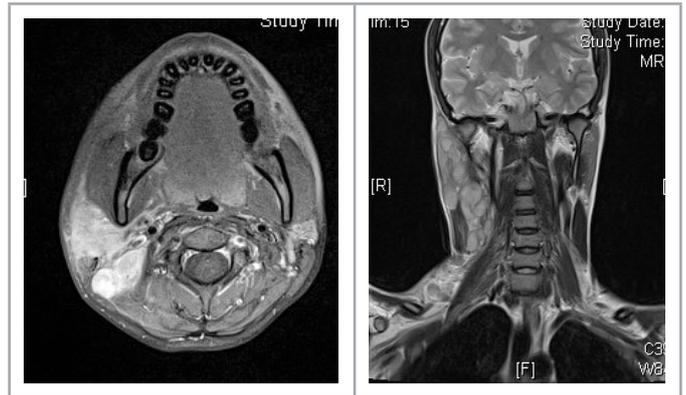
¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario de Castellón.

Caso clínico

Paciente mujer de 26 años sin AP de interés. Consulta por 1ª vez en junio de 2014 a su médico de atención primaria, por adenopatías cervicales derechas, parotídeas y supraclaviculares de tamaño significativo. Tras no mejoría con AINES y antibióticos, se remite a Medicina Interna.

Clínicamente la paciente refiere astenia y sudoración nocturna y a la palpación destaca la presencia de adenopatías cervicales derechas de características patológicas y gran tumefacción parotídea derecha con signos inflamatorios superficiales.

Se solicita una RMN maxilo facial, TAC completo y biopsia de adenopatía cervical.

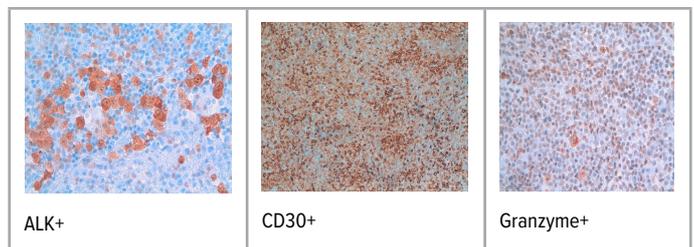


En las pruebas de imagen, por RMN se objetiva un compromiso neoplásico difuso extenso en territorio periyúgulo carotídeo derecho, adyacente a la glándula submaxilar y un compromiso adenopático extenso de la glándula parótida derecha.

En TAC se objetivan conglomerados adenopáticos supradiaphragmáticos (cervicales derechos, axilares y mediastínicos) con infiltración de la glándula parótida derecha.

Analíticamente destaca una Leucocitosis con neutrofilia (Leucocitos 15.900/μL, 13.26 x10³ PMN) y anemia (Hb 11.1g/dl). VSG 52 mm. Bioquímica normal (LDH 274 UI/l) y beta 2-microglobulina 3.5 mg/l. Serologías víricas negativas.

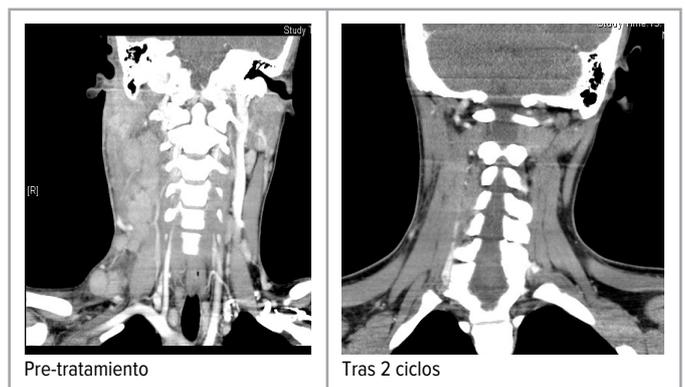
El estudio histológico ganglionar es compatible con **Linfoma anaplásico de célula grande ALK+ (ALCL-ALK+), variante de célula pequeña.**



La paciente es derivada a nuestro servicio y tras completar estudio de extensión, corresponde a estadio **IIE-B, IPI de bajo riesgo.**

Inicia tratamiento de 1ª línea según esquema CHOP x 4 ciclos entre el 18/07/14 y el 18/09/14, sin presentar complicaciones ni toxicidades destacables.

En la valoración por TAC tras 2 ciclos se objetiva quimiosensibilidad con reducción de las adenopatías en >50%, cumpliendo prácticamente criterios radiológicos de respuesta completa.

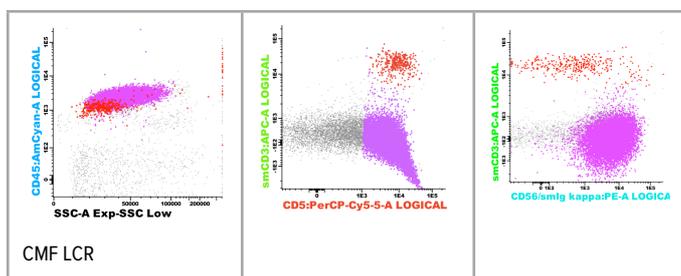
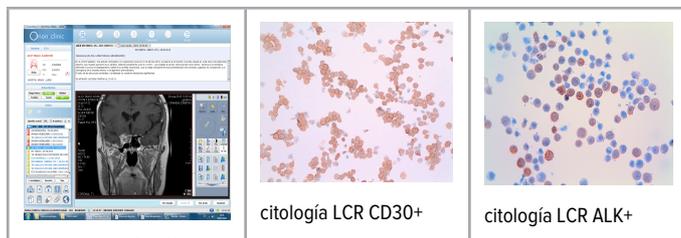


Tras 4 ciclos se solicita PET/TC.

A principios de octubre de 2014, estando pendiente de la realización del PET/TC, la paciente ingresa por fiebre, cefalea, síntomas meníngeos y diplopía.

Se realiza punción lumbar, estudio microbiológico y RMN cerebral y del neuroeje, objetivándose por citomorfología y citometría de flujo en el LCR, recaída leptomeníngea, compatible con linfoma T ALK + (por inmunohistoquímica). Se realiza TAC que descarta recaída sistémica y en la RMN no se objetivan captaciones patológicas.

LCR (bioquímico)	
Aspecto	Claro
Glucosa	<10 mg/dl
Proteínas	292 mg/dl
Hemáties	15/microL
Leucocitos	2.550/microL
Polinucleares	0
Mononucleares	100%



CD3	0%	CD20	0%
CD4	0%	CD38	0%
CD5	99% ++	CD45	45% ++
CD8	0%	CD56	99% +++
CD19	0%		

Se analiza la población en LCR, considerada patológica localizada por FW-Sc y RT-Sc en área linfocitaria. Dicha población representa el 93% de la celularidad total. Infiltración por población linfocitaria T patológica.

Tras confirmarse la 1ª recaída, exclusiva en SNC, se inicia el 10/10/14 tratamiento con quimioterapia triple intratecal (2 PL/semana) mejorando los síntomas neurológicos y con quimioterapia sistémica de 2ª línea con esquema ESHAP.

Se administra de forma alterna con los 3 ciclos de ESHAP, metotrexato a altas dosis (3g/m²), con intención de realizar un ATSP posterior si se objetiva quimiosensibilidad.

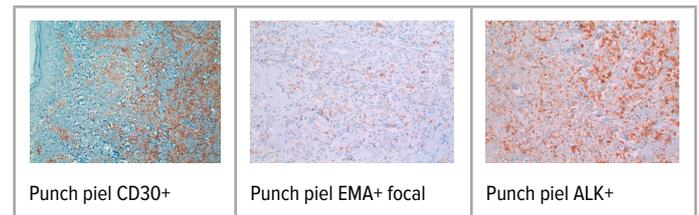
Tras 2º ESHAP, se procede a la movilización y recolección de CPH.

El 22/12/14 finaliza el tratamiento de 2ª línea, y en la valoración final por PET/TC, se objetiva remisión completa metabólica y LCR negativo por lo que se programa para la realización de ATSP.

Estando pendiente de la realización del ATSP, la paciente ingresa por fiebre y crecimiento ganglionar axilar. Refiere además aparición de 2 lesiones cutáneas en forma de placas rosadas de pequeño tamaño, en tronco.

En TAC se objetiva progresión de la enfermedad supra e infradiafrágica y se realiza RMN cerebral y punción lumbar, que descarta recaída en SNC.

Se realiza biopsia de las lesiones cutáneas y de la adenopatía axilar siendo compatibles con infiltración por ALCL-ALK+.



Ante la rápida progresión de la enfermedad y tratándose de una 2ª recaída/progresión, se desestima el ATSP, se realiza tipaje HLA a los hermanos y se solicita tratamiento con brentuximab vedotín (anti-CD30), con intención de realizar un trasplante alogénico si se objetiva quimiosensibilidad.

A la espera de la aprobación del brentuximab, la paciente presenta cefalea con signos de meningismo y en la PL se objetiva infiltración por linfoma T, por lo que se inicia tratamiento de 3ª línea con citarabina liposomal/15 días y brentuximab vedotín.

Tras 2 ciclos de brentuximab y 4 ciclos de citarabina liposomal se objetiva respuesta metabólica completa por PET/TC y LCR negativo por lo que es aceptada para TPH haploidéntico.

Se realiza TPH haploidéntico (compatibilidad HLA 6/10) de su hermano, utilizando régimen de acondicionamiento BUFLUTT, con las profilaxis antiinfecciosas y de prevención de EICH estipuladas por el centro trasplantador. Se procede a la infusión de CPH el 30/06/15.

Como complicaciones durante el periodo de trasplante presenta neutropenia febril sin foco y mucositis grado 2. No presenta EICH ni otras complicaciones.

Actualmente la paciente se encuentra asintomática, y en remisión completa 9 meses.

Discusión

Los LNH-T constituyen menos del 15% de los LNH en adultos. Este grupo heterogéneo de LNH tienen en general, peor pronóstico que los LNH-B, a excepción del linfoma primario cutáneo T, formas leucémicas indolentes y el ALCL-ALK+, este último con una OS a los 5 años de aproximadamente el 70%-90%.

Los pacientes con ALCL-ALK+ presentan una traslocación cromosómica característica, t(2;5)(p23;q35) en la mayoría de los casos, resultando un gen de fusión NPM-ALK que da lugar a una proteína quimérica con actividad tirosín kinasa. La mayoría de pacientes con ALCL-ALK+ presentan síntomas B y estadios avanzados con frecuente afectación extranodal, siendo la infiltración del SNC muy infrecuente. Se considera este subtipo de LNH-T un linfoma agresivo pero potencialmente curable.

Los pacientes con ALCL-ALK+ tienen mejor pronóstico que los ALK- (OS a los 5 años 40%-60%). Esto se debe en parte a que los pacientes con ALCL-ALK+ suelen ser pacientes más jóvenes, considerándose como punto de corte, edad \geq 40 años. Por debajo de esta edad no hay diferencias en cuanto a OS entre los pacientes ALK+ y negativos.

En el ALCL-ALK+, el tratamiento de 1ª línea consiste en poliquimioterapia (regímenes basados en antraciclina), reservándose el

ATSP para la recaída, casos refractarios y pacientes con IPI de alto riesgo. Se considera que los pacientes con ALCL-ALK + con IPI ≥ 3 tienen el mismo pronóstico que los ALK- y en estos casos debería valorarse el tratamiento de consolidación con ATSP en 1ª línea.

Hay varias revisiones bibliográficas donde se analizan los factores pronósticos en el ALCL. Los principales factores predictores de supervivencia son el **estatus de ALK** y el **IPI (Figura 1)**.

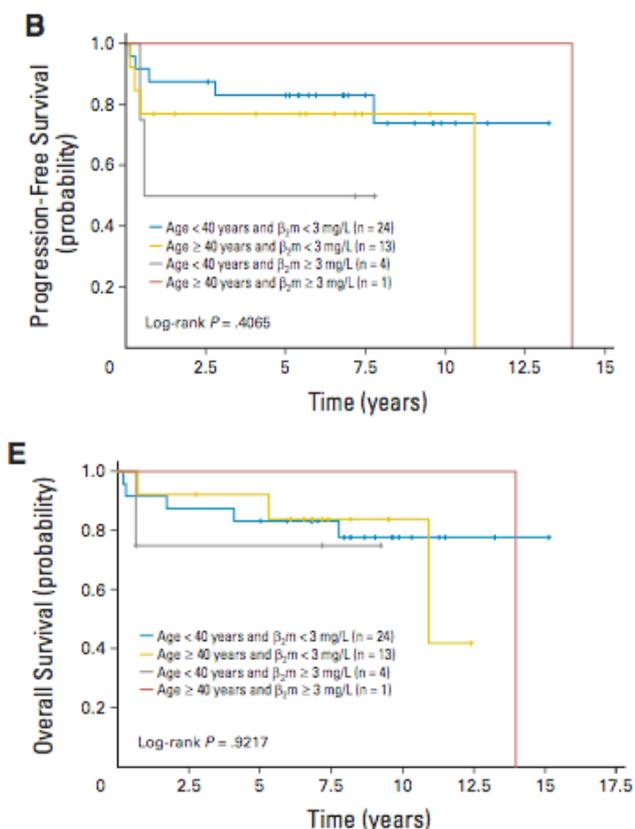


Figura 1. Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of patients with anaplastic large-cell lymphoma (ALCL) ALK positive according to age- and beta2-microglobulin. Long-Term Outcome of Adults With Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma Treated Within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Trials. Sibon et al. JCO 2012.

La edad (≥ 40 años) al diagnóstico también se considera como factor pronóstico independiente. Varios análisis coinciden con el valor de la beta 2-microglobulina (≥ 3 mg/dl) como variable pronóstica desfavorable. De modo que, pacientes que no presentan ninguno de estos factores (edad > 40 años y Beta2 > 3 mg/dl) tienen una OS a los 8 años del 84% y pacientes con ambos factores tienen una OS a los 8 años de tan sólo el 22%.

Estos factores pronósticos se mantiene para ambos subtipos de ALCL (ALK+ y negativos).

Una de las particularidades del caso presentado es que siendo un ALCL-ALK+ estadio localizado e IPI de bajo riesgo, y teniendo como único factor de mal pronóstico, tras el análisis presentado, la Beta2 microglobulina > 3 mg/dl, presente mala evolución y quimiorresistencia.

La evolución del caso, nos plantea la cuestión, que además del IPI y el estatus ALK así como de los factores expuestos previamente, deben existir otros factores de riesgo, no estudiados hasta el momento, que hagan que el ALK+ en algunos casos, tenga un pronóstico similar al ALK- o PCTL, NOS.

Recientemente en el ALCL-ALK -, se han distinguido 3 grupos a nivel molecular (DUSP22, "triple negativos", p63) con diferentes pronósticos. En algunas revisiones refieren que si el ALCL-ALK+ con IPI ≥ 3 podría ser distinto también a nivel molecular.

La identificación o búsqueda de otros factores pronósticos podría ser útil para mejorar el manejo de los pacientes adultos con ALCL y podría ayudarnos a estratificar correctamente a los pacientes, especialmente en la era de nuevos tratamientos.

Otra de las particularidades del caso presentado, es la infiltración del SNC.

Los factores de riesgo y el pronóstico de la infiltración del SNC tanto al diagnóstico como en la recaída, han sido ampliamente estudiados en los LNH-B, sin embargo los estudios al respecto en los LNH-T son muy escasos.

En un estudio retrospectivo de 625 pacientes con LNH-T, realizado por un grupo sueco, analizan los factores de riesgo de recaída/progresión en SNC y el pronóstico.

De los 625 pacientes, 28 pacientes, un 4.5% desarrollaron enfermedad en el SNC durante su evolución. Una incidencia similar a la objetivada en los LNH-B agresivos. Entre los subtipos histológicos que presentaban mayor porcentaje de recaída en SNC se encontraban PCTL, NOS 7%, EATL 7% y ALCL-ALK+ 6%.

Resultaron como factores de riesgo de infiltración del SNC: > 1 localización extraganglionar, infiltración cutánea y gastrointestinal. La afectación leptomenínea fue más frecuente que la parenquimatosa y la mayor parte de las recaídas se objetivó en los 2 primeros años tras diagnóstico.

El pronóstico de los pacientes con recaída/progresión con afectación de SNC fue muy pobre, sin embargo no fue peor que aquellos que recayeron sin afectación del SNC.

Por último, destacar que en este caso el único tratamiento que ha podido ofrecer, por lo menos hasta el momento, la respuesta más prolongada en un linfoma quimiorresistente, ha sido el TPH alogénico.

Existen varias revisiones en pacientes con ALCL-ALK+ de alto riesgo y múltiples recaídas, realizadas en niños y adultos jóvenes, con buenos resultados post-TPH alogénico.

La efectividad del TPH-alogénico en estos pacientes sugiere la existencia de un potente efecto injerto contra ALCL.

En conclusión, futuras investigaciones deben explorar factores genéticos, vías de patogénesis y biomarcadores para poder desarrollar estrategias de tratamiento adecuadas en los pacientes con ALCL-ALK+.

Es necesario poder identificar a aquellos pacientes con alto riesgo de recaída, puesto que éstos podrían beneficiarse de tratamientos más intensivos evitando así las recaídas que les confieren tan mal pronóstico.

Bibliografía

1. Long-Term Outcome of Adults With Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma Treated Within the Groupe d' Etude des Lymphomes de l'Adulte Trials. Sibon et al. JCO 2012.
2. The biology and management of systemic anaplastic large cell lymphoma. Greg Hapgood. Blood, 2 July 2015.
3. UptoDate: Clinical manifestation, pathologic features, and diagnosis of anaplastic large cell lymphoma, ALK. Arnold S Freedman.
4. Central nervous system relapse in peripheral T-cell lymphoma: a Swedish lymphoma registry study. Fredrik Ellin. Blood, 2 July 2015.
5. Allogenic haematopoietic stem cell transplantation in relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma of children and adolescents- a Berlin-Frankfurt-Muster group report. Willi Woessmann. British journal of Hematology.
6. Beyond NPM-ALK driven lymphogenesis: alternative drivers in ALCL. Fabrizio Tabbo. Current opinion Hematology 2013.

03 Linfoma T periférico citotóxico asociado a infección por virus de Epstein Barr, hemofagocitosis y anemia hemolítica autoinme: un reto diagnóstico y terapéutico

A. Mauricio¹, A. Teruel², M.J. Terol², C. Mora¹

¹Hospital Virgen de los Lirios, Alcoi. ²Hospital Clínico de Valencia.

Introducción

El linfoma T periférico no especificado (LTPNE) es el más frecuente (30%) y el más heterogéneo de los linfomas T periféricos. Su diagnóstico es por exclusión y su presentación es generalmente nodal, CD4+/CD8-, en estadio avanzado. Puede cursar con eosinofilia, prurito y rara vez con síndrome hemofagocítico. El curso clínico es agresivo, con frecuentes recaídas y mal pronóstico. La presencia del virus de Epstein Barr y la expresión citotóxica se asocian a peor pronóstico.

Caso clínico

Varón de 64 años, hipertenso bien controlado, ingresa en Medicina Interna por síndrome constitucional de 15 días de evolución, sudoración profusa, pérdida de peso no cuantificada, prurito en muslos y orinas oscuras. Presenta fiebre, hipotensión y taquicardia. A la exploración: palidez, adenopatías laterocervicales bilaterales (de 1 a 3 cm), hepatomegalia, esplenomegalia, livedo reticularis y edema de miembros inferiores. Analíticamente destaca: bilirrubina y haptoglobina normal, LDH 314 U/L, PCR 4.9mg/dl, banda monoclonal IgG kappa (320 mg/dl), B2 microglobulina 7.97 mg/dl, orina con hemoglobina/bilirrubina positivo, hemoglobina 9.9g/dl, plaquetas 73.000/mcl, fórmula leucocitaria normal (frotis: algún linfocito con aspecto atípico), coombs directo +4 y panaglutinina inespecífica. El TAC reveló adenopatías generalizadas entre 1,5 y 2,0 cm y esplenomegalia (19,4 cm) con varios infartos esplénicos, con sospecha de linfoma, por lo cual se interconsulta a Hematología.

El aspirado medular objetivó eritroblastopenia y linfocitosis madura (25%), determinándose por citometría una pequeña expansión oligoclonal en los linfocitos T CD3+/CD8+ (2.9%), sugerente de reactivo sin poder descartar síndrome linfoproliferativo. La citogenética fue normal. Las biopsias medular y ganglionar mostraron un infiltrado linfocitario maduro, pero el estudio no fue concluyente de malignidad. Se detectó serología positiva débil IgM e IgG para parvovirus y ELISA-VIH positiva, sospechosas de falsos positivos, con serología negativa para CMV y VEB.

Tras 10 días de ingreso y coincidiendo con el inicio de esteroides, el paciente presenta deterioro clínico con anemia (Hb: 5.8 g/dl) y trombopenia severas, mal rendimiento transfusional, linfocitosis transitoria (Linfocitos: 30460/mcl) y aparición de signos hemolíticos evidentes, pero con reticulocitopenia severa. Pasó a cargo de Hematología donde, ante la altísima sospecha de síndrome linfoproliferativo crónico y resultados contradictorios, se reevaluó el caso y solicitamos esplenectomía diagnóstica. Post-esplenectomía presentó mejoría de las citopenias y remisión transitoria de los síntomas B. Un nuevo estudio medular detectó un 17% de linfocitos maduros y la presencia de al menos un 10% de hemofagocitosis con datos analíticos sugerentes de síndrome hemofagocítico. El inmunofenotipo de sangre periférica reveló un 90% de linfocitos T CD3+ (85% de CD8+ y TCR alfa-beta 100%) con PCR confirmatoria de clonalidad. La revisión de la biopsia medular, ganglionar y esplénica, detectó una extensa infiltración linfoide madura CD3+/CD8+, con EBER positivo. Compatible con Linfoma T periférico citotóxico no especificado, asociado a infección por VEB (PCR-VEB: 66.881 copias/mL). Se descartó la presencia de ADN de parvovirus y de VIH. Las pruebas inmunohematológicas detectaron coombs directo +4, IgG+C3d, con autoanticuerpo anti-E y crioaglutinina evidente, compatible con anemia hemolítica autoinmune.

Inició tratamiento con DAHP, con reactivación del CMV y progresión con infiltración de sistema nervioso central. Recibió un segundo ciclo con CHOEP más 4 dosis de terapia intratecal, tras el cual presentó sepsis, progresión adenopática y tromboembolismo pulmonar. Tras recuperación, se administró un tercer ciclo con GemOx, persistiendo progresión neurológica (polineuropatía sensitivomotora y disfagia), complicaciones infecciosas (colecistitis), anasarca y finalmente insuficiencia respiratoria refractaria, siendo éxitus a los 4 meses del diagnóstico.

Discusión

En este caso, el diagnóstico de LTPNE se vió dificultado por los resultados contradictorios en el estudio de extensión debidos a la compleja presentación clínica. Sin embargo, la firme sospecha llevó finalmente a la confirmación del proceso. Lamentablemente, la ausencia de respuesta del paciente al tratamiento quimioterápico, corroboró el mal pronóstico descrito en la literatura asociado a VEB y al tipo citotóxico, y el reto terapéutico que aún supone esta entidad.

04 Mujer con edema nodular subcutáneo en miembros inferiores: un caso raro y de difícil diagnóstico

C. Mora Val, C. Amorós Pérez, A. Mauricio Campos.

Hospital Virgen de los Lirios, Alcoi.

Introducción

Se presenta un caso de Linfoma intravascular de célula grande B (LICGB). Este tipo de linfomas es un linfoma no-Hodgkin raro, agresivo y de pronóstico infausto, caracterizado por la presencia de un infiltrado casi exclusivo de células neoplásicas B que ocluyen la luz de los pequeños vasos, resultando clínicamente en lesión isquémica multiorgánica. Es infrecuente la afectación ganglionar y de sangre periférica. Dadas sus manifestaciones clínicas inespecíficas, el LICGB a menudo representa un reto diagnóstico; de hecho en casi la mitad de los casos el diagnóstico se realiza postmortem.

Caso clínico

Mujer de 81 años de edad, remitida desde Medicina Interna para estudio de anemia durante ingreso hospitalario. Antecedentes: hipertensión arterial, litiasis renal, histerectomizada. Clínicamente presenta astenia intensa y fiebre de hasta 38,8°C pese a antibioterapia. A la exploración física presenta edema indurado en miembros inferiores hasta raíz, que refiere apareció en los 3 meses previos. Analíticamente destaca: Hb 8,4 g/dL (VCM 85 fL), VSG 120 mm/h, Ferritina 424ng/mL, PCR 9.8; resto normal. En ecografía doppler venosa se confirma edema de tejido celular subcutáneo bilateral, sin datos de trombosis venosa profunda. Ecografía abdominal normal.

Un mes más tarde presenta Hb 6,9 g/dL, leucocitos 8750/microL (monocitos 1300/microL). Estudio de médula ósea: hiper celular a expensas de series mieloide y eritroide, con algunos rasgos displásicos en serie eritroide. Se inicia soporte transfusional y seguimiento evolutivo ante datos que sugieren anemia de trastornos crónicos.

Dos semanas después, presenta eritema y calor en miembros inferiores junto con aumento del edema, que se extiende hasta abdomen. Ante la sospecha de linfedema secundario a celulitis, se realiza nueva ecografía doppler venosa que descarta trombosis venosa profunda. Mediante TC se objetiva edema de partes blandas y adenopatías inguinales bilaterales menores de 1cm.

Tras 4 meses de evolución sin etiología filiada, el edema evoluciona presentando un aspecto nodular e indurado, con deterioro del estado general. Dada la mala evolución, se realiza biopsia cutánea. Anatomía

patológica: piel de estructura general normal. Se observa obliteración de la luz de los capilares por una población celular de citoplasma apenas visible y núcleo redondo, claro, con uno o varios nucleolos, que, en el estudio IHQ revelan su naturaleza linfocitoide B: positividad en las células tumorales para marcadores B (CD20, CD79a), Bcl2 y LCA; y negatividad para CD15, CD30, CD45 Ro, CD3, CD34, CD31, EMA, Cam5.2 y AE1/AE3. CONCLUSIÓN: Linfoma intravascular de célula grande B.

Se inicia quimioterapia según esquema R-CHOP. Tras 3er ciclo, presenta empeoramiento de las lesiones cutáneas, con intenso eritema y formación de placas induradas confluyentes; ante la sospecha de progresión de enfermedad, se realizan nuevas biopsias que informan de paniculitis por adiponecrosis secundaria a quimioterapia y sin evidencia de infiltración por linfoma. Se continúa quimioterapia hasta completar cinco ciclos y posteriormente se asocia Metotrexate oral para el control de la paniculitis.

Actualmente, tras 15 meses del diagnóstico, la paciente continúa en seguimiento, con lesiones cutáneas estables y anemia moderada bien tolerada.

Discusión

El LICGB es un diagnóstico difícil ya que la enfermedad está limitada a la luz vascular. Por tanto, es de vital importancia considerar esta posibilidad diagnóstica en los casos que la presentación clínica lo sugiera, dado que los pacientes pueden lograr remisiones completas con el tratamiento, incluso en pacientes de edad avanzada como en el caso presentado.

05 Síndrome de Richter durante el tratamiento con ibrutinib

M.F. Martínez García, R. Hernani, R. Andreu, M. Arnao, C. Carretero, S. Romero, I. Jarque.

Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia.

Introducción

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es la leucemia más frecuente en los países occidentales. Aunque suele tener un curso crónico, en muchos casos indolente, es frecuente la transformación a formas clínicas más agresivas conforme la enfermedad progresa. Los nuevos fármacos que actúan sobre el receptor de la célula B (ibrutinib, idelalisib) están mostrando una gran eficacia en el tratamiento de la enfermedad, pero la información sobre la evolución y complicaciones a largo plazo es escasa. Presentamos un caso de síndrome de Richter con evolución clonal durante el tratamiento con ibrutinib, que fue refractario a las sucesivas líneas de terapia de rescate.

Caso clínico

Varón de 28 años de edad diagnosticado en 2009 de LLC, estadio I-B de Rai-Binet, sin alteraciones citogenéticas. Como tratamiento de primera línea recibió 8 ciclos de R-CHOP, con lo que logró remisión completa, con enfermedad residual mínima positiva.

En mayo de 2012 tuvo una primera recaída con adenopatías supra e infradiaphragmáticas, mazacote adenopático mesentérico e infiltración difusa de médula ósea. El estudio habitual de FISH no mostró en ese momento alteraciones citogenéticas.

La inmunoterapia de segunda línea (R-FC) no consiguió ninguna respuesta. A principios de 2013 se remitió a nuestro centro para participar en un ensayo clínico (R-Bendamustina/ibrutinib), consiguiendo respuesta completa.

Aproximadamente 2 años después, aún en tratamiento con ibrutinib, presentó una segunda recaída con adenopatías supra e infradiaphragmáticas y una masa abdominal causante de síntomas compresivos e hidronefrosis izquierda, que requirió colocación de un catéter doble J. El estudio histológico de una adenopatía axilar fue diagnóstico de transformación a linfoma difuso de células grandes B, con una expresión intensa y difusa de CD20, CD5, MUM1 y BCL2 y un índice proliferativo en torno al 80%. Se observó, asimismo, infiltración de médula ósea masiva por el mismo tipo de células. El estudio citogenético mostró entonces una evolución clonal, con presencia de una tetraploidía y del(17p).

Las sucesivas terapias de rescate administradas posteriormente (R-ESHAP, R-GDP, R-ICE y Selinexor) no obtuvieron ningún tipo de respuesta. En octubre de 2015, en situación de enfermedad refractaria, el paciente falleció debido a una infección diseminada.

Discusión

El tratamiento con ibrutinib, un inhibidor de la tirosinquinasa de Bruton, ha mostrado una gran eficacia en pacientes con LLC. Sin embargo, los pacientes que recaen o progresan durante el tratamiento tienen un pronóstico muy adverso, habitualmente refractario a cualquier tipo de tratamiento y con una esperanza de vida corta. Aunque la progresión a síndrome de Richter parece ser una complicación frecuente en pacientes con LLC en recaída que progresan durante el tratamiento con ibrutinib, no está claro si su incidencia es superior a la descrita con otros fármacos en fases similares de la enfermedad.

En nuestro paciente la LLC experimentó una transformación a un linfoma agresivo con evolución clonal y aparición de alteraciones citogenéticas de mal pronóstico. El curso clínico del síndrome de Richter es en casi todos los casos rápidamente progresivo y con una supervivencia muy corta, lo que hace necesario la búsqueda de terapias eficaces en esta fase avanzada de la enfermedad.

06 Síndrome de Richter en paciente con leucemia linfática crónica tratada con Ac monoclonal anti-CD20 tipo II asociado a clorambucilo

M. Valero Núñez, P. Cárcel Corella, A. López Martínez, V. Cánovas, D. Gómez, C. Alonso, C. Benet, C. Mas, R. Sancho-Tello, F. López Chulia.

Hospital Arnau de Vilanova. Valencia.

Introducción

El síndrome de Richter (SR) es la transformación de una leucemia linfática crónica (LLC) en un linfoma de alto grado, lo más frecuente, en un linfoma B difuso de célula grande (LBDCG). El SR ocurre entre un 2% y un 10% de pacientes durante la evolución de su enfermedad, con una tasa de transformación entre 0,5% y 1% de pacientes por año. El diagnóstico es anatomopatológico, mediante biopsia de adenopatía, y el tratamiento se basa en la combinación de inmuno-quimioterapia. El pronóstico es desfavorable.

Caso clínico

Se trata de un hombre de 75 años con antecedentes personales de hipertensión arterial e hiperplasia benigna de próstata. Se diagnosticó de Leucemia Linfática Crónica (LLC) Estadio C de Binet, RAI IV en Abril de 2011. Recibió tratamiento en contexto de Ensayo Clínico CLL11 con GA 101 (Obinutuzumab) + Clorambucil (6 ciclos). Alcanzó Respuesta Parcial tras finalizar el tratamiento hasta Enero de 2016. En agosto de 2014, sufrió un episodio de Púrpura Trombopénica Inmune que respondió a tratamiento de primera línea con corticoterapia e Ig ev.

En enero de 2016, ante crecimiento del tamaño del bazo en la exploración física, se realizó TAC corporal total en que se observaban conglomerados adenopáticos intraabdominales, mesentéricos y retroperitoneales, y se confirmaba esplenomegalia. En este momento el paciente comenzó a presentar pérdida de peso y astenia marcada. Se indicó estudio anatomopatológico ante sospecha de progresión.

En la anatomía patológica del conglomerado adenopático en ligamento gastrohepático se objetivó una proliferación linfoide difusa atípica con fenotipo encuadrable en linfoma B difuso de célula grande, morfológicamente rico en células T. Con un índice proliferativo en torno al 70-80%, CD20 negativo, CD19, CD79a, BCL-2 y BCL-6 positivos. El estudio medular se consideró libre de infiltración por proceso linfoproliferativo.

A la espera de resultados de las pruebas mencionadas, el paciente ingresa con deterioro importante del estado general y síndrome febril sin focalidad infecciosa aparente. Los hemocultivos realizados son positivos para *Listeria Monocytogenes*, en las pruebas de imagen no se objetiva afectación neurológica y se inicia tratamiento antibiótico dirigido con ampicilina y gentamicina.

Ante el diagnóstico de SR, se inicia tratamiento según esquema con Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina liposomal y Prednisona (CHOP). Se realiza profilaxis de síndrome de lisis tumoral con rasburicasa y profilaxis de neutropenia febril con pegfilgrastim. Buena tolerancia inicial a la administración del primer ciclo de tratamiento, que se realiza ingresado.

El paciente queda afebril, pero aparece ascitis, insuficiencia cardíaca e infección respiratoria que evolucionan de manera tórpida, sin ser posible el alta del paciente, y siendo éxitus en marzo de 2016.

Discusión

Aportamos un caso de SR (transformación a LBDCG) en un paciente con LLC tratada con Ac monoclonal anti-CD20 tipo II (Obinutuzumab) asociado a Clorambucilo. La transformación a SR empeora notablemente el pronóstico de los pacientes con LLC. Esta complicación, como ejemplifica este caso clínico, sigue ocurriendo a pesar de las nuevas herramientas terapéuticas de que disponemos para combatir la LLC y que han mostrado mejorar tanto las tasas de remisión global, como la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global.

07 Parálisis del III y VI par en paciente con antecedente de linfoma MALT con afectación periorbitaria

P. Cárcel Corella, M. Valero Nuñez, V. Cánovas, D. Gómez, C. Alonso, C. Benet, A. López, C. Más, R. Sancho-Tello, F. López Chuliá.

Hospital Arnau de Vilanova. Valencia.

Introducción

El linfoma MALT es un linfoma no Hodgkin que tiene su origen en el tejido linfoide de las mucosas. Representa entre el 7 y el 10% de todos los linfomas no Hodgkin.

Caso clínico

Paciente mujer de 71 años en seguimiento por Hematología por Gammopatía Monoclonal de Significado Incierto desde enero de 2010, en controles periódicos, sin precisar tratamiento. Como antecedentes personales presentaba un Síndrome de Sjögren, infección por VHC e HTA.

En marzo de 2012 la paciente nota tumefacción palpebral derecha, por lo que acude a Oftalmología donde se decide biopsiar, siendo el resultado de Linfoma tipo MALT. La paciente es remitida de forma preferente a la consulta de Hematología, donde se inicia estudio de extensión, diagnosticándose de Linfoma no Hodgkin tipo MALT con afectación periorbitaria bilateral y de MO. Estadio IV A. IPI 2.

Inicia tratamiento en agosto 2012 con R-CVP 6 ciclos, cada 21 días + 2 ciclos Rituximab adicional + RT locoregional. Finaliza en enero de 2013. Valoración post tratamiento: Remisión Completa.

En Julio de 2013 se observa una disminución de la cifra de Hb, un aumento de la VSG y un discreto aumento de la viscosidad plasmática; ante la sospecha de recidiva subclínica, se solicita estudio de MO, TAC corporal total y RM orbital, con resultado de: remisión completa no confirmada por lesión residual en ángulo anterobasal externo del OD.

En octubre de 2014 la paciente refiere aumento de tamaño de la parótida derecha y adenopatía cervical derecha por lo que se solicita biopsia y TAC. En el TAC se aprecia un aumento del número y tamaño de las adenopatías supra e infrafragmáticas. Biopsia parotídea y adenopatía cervical con resultado de Linfoma MALT estadio III-A en 1ª recaída.

Se inicia tratamiento según esquema R-Bendamustina 6 ciclos (inicio noviembre 2014; fin abril 2015). Valoración tras fin de tratamiento: Respuesta completa.

Episodio actual

En septiembre de 2015 la paciente acude al Servicio de Urgencias por cefalea periorbitaria, diplopía, ptosis derecha progresiva, sensación de acorchamiento en ala nasal derecha y rinorrea. Con el diagnóstico de parálisis de III y VI pares craneales derechos ingresa en el Servicio de Neurología.

Durante el ingreso, se realiza RMN cerebral, en la que se observa una imagen muy sugestiva de meningioma (que ya se observaba en la RMN de 10/04/15). Se revisan las imágenes junto con el servicio de Radiología: el comportamiento del meningioma descrito es atípico ya que, comparativamente con el estudio previo, presenta un crecimiento muy rápido.

Con estos hallazgos, se contacta con el Servicio de Neurocirugía del Hospital La Fe por la necesidad de biopsiar la lesión. La paciente se traslada al servicio de Neurocirugía del Hospital La Fe, donde le realizan una biopsia transesfenoidal con el resultado de LOE secundaria a *Aspergillus fumigatus*.



La paciente inicia tratamiento combinado con Anfotericina B + Voriconazol 8-10 días y posteriormente con Voriconazol 200 mg c/12 horas, con el que continúa en la actualidad.

Discusión

Los pacientes inmunodeprimidos tienen una especial predisposición para desarrollar infecciones fúngicas invasivas (IFI). Los agentes más frecuentes en estos pacientes son *Candida spp* y *Aspergillus spp*, siendo en este último responsable del 85% de estas infecciones, como es el caso de la paciente anterior.

08 Cefalea de larga evolución en paciente hematológica

P. Cárcel Corella, V. Cánovas Giménez, M. Valero Núñez, D. Gómez, C. Alonso, C. Benet, A. López, C. Más, R. Sancho-Tello, F. López Chuliá.
Hospital Arnau de Vilanova. Valencia.

Introducción

La cefalea es uno de los motivos de consulta más frecuentes de los pacientes en el servicio de Urgencias. En los pacientes inmunodeprimidos hemos de identificar rápidamente los signos de alarma que nos indican que debemos ampliar el estudio.

Caso clínico

Paciente mujer de 68 años diagnosticada de Leucemia Linfática Crónica B en enero de 2006. Comorbilidades: HTA, dislipemia, DM tipo II, temblor esencial cefálico. Inició tratamiento de 1ª línea según esquema fludarabina-ciclofosfamida. Valoración: respuesta completa.

En agosto de 2011: progresión de enfermedad. Inicia 2ª línea de tratamiento según esquema rituximab-bendamustina; Valoración: remisión parcial.

En febrero 2015: segunda recaída; inicia tratamiento de 3ª línea con Ibrutinib.

Episodio de interés

Consulta en el Servicio de Urgencias el 26/09/2015 por cefalea de mes y medio de evolución occipital bilateral, irradiada a región frontal, vespertina, intensa, refractaria a analgesia; náuseas sin vómitos. Asociaba fiebre sin foco, así como breves episodios de amnesia.

Análítica: Hb 10.7 gr/dL, Leucocitos $50.7 \times 10^9/L$ (Neutrófilos $5.4 \times 10^9/L$, Linfocitos $44.7 \times 10^9/L$). Bacteriuria.

Se realiza TAC: Nódulo hipodenso de 5 mm en lóbulo occipital derecho (Figura 1).

Ingresa en el Servicio de Neurología con diagnóstico de cefalea con signos de alarma en paciente inmunodeprimido, probablemente secundaria a lesión observada en TAC vs efecto adverso de Ibrutinib. Por este motivo se suspende el tratamiento con Ibrutinib. Inicia Cefuroxima por ITU.

Se realiza PL el día 30/09/15: **Aspecto:** xantocrómico. **Citobioquímica:** 951 células nucleadas/uL; 7% PMN, 92% mononucleares, < 20 mg/dL glucosa, 327 mg/dl proteínas, 0 hematíes/microL. **Subpoblaciones linfocitarias:** normales. **Citología:** negativa. **Microbiología:** Todo negativo.

A la espera de los resultados microbiológicos se sospecha una Meningitis linfocitaria con consumo de glucosa: meningitis carcinomatosa por LLC-B vs infecciosa.

Inicia tratamiento empírico con Anfotericina B liposomal, vancomicina, ceftriaxona y ampicilina, y rifampicina, pirazinamida, etambutol más isoniazida

Tras iniciar antibioterapia empírica, la paciente presenta mejoría clínica y permanece subfebril. Se realiza nueva PL el día 07/10/15 como control evolutivo: **Aspecto:** turbio. **Citobioquímica:** 319 células nucleadas/uL; 99% mononucleares, glucosa 36 mg/dL, proteínas 91 mg/dL. **Microbiología:** todo negativo.

El 16/10/15, Microbiología avisa del crecimiento de hongo levaduriforme pendiente de identificación; se suspenden los tuberculostáticos y se mantiene Anfotericina B liposomal.

Resultado final (19/10/15): *Cryptococcus neoformans*, tras 20 días de ingreso y 17 días tras primer cultivo de LCR; Ag reiteradamente

negativo, tinción de tinta china negativa. Se plantea la posibilidad de que sea un *Cryptococcus Neoformans* decapsulado, sin llegar a realizarse estudio molecular.

Se realiza otra PL de control a los 15 días de tratamiento con Anfotericina B: **Aspecto:** Traumática (110 hematíes/microL). **Citobioquímico:** 98% mononucleares, glucosa normal, proteínas 62 mg/dl, 99 células nucleadas/microL. **Microbiología:** Todo negativo.

Tras la PL la paciente inicia dolor en ambos MMII irradiado hasta talón con afectación del estado general; RM dorso-lumbar (21/10/15): Hematoma epidural lumbar secundario a PL (Figura 2). Inicia tratamiento con analgesia y corticoides (Dexametasona).

La paciente fue dada de alta el 27/10/15. Presentó buena evolución posterior con estabilidad neurológica. Continúa con Fluconazol crónico por inmunosupresión tras meningoencefalitis. Se reinició Ibrutinib el 23/12/15 aunque se suspendió posteriormente por neutropenia grado III y diarrea.

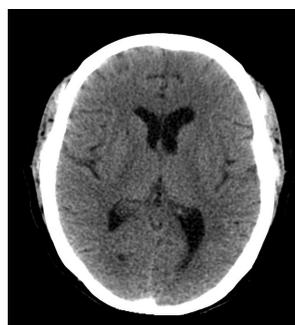


Figura 1



Figura 2

Discusión

Ante un episodio de clínica neurológica en un paciente en tratamiento activo siempre hemos de tener presente, como una de las causas más probables, la causa infecciosa aunque no podemos descartar la progresión de la enfermedad. En el caso anterior también debíamos pensar en el origen farmacológico ya que el paciente estaba en tratamiento con Ibrutinib y la cefalea está descrita como efecto adverso muy frecuente.

09 A raíz de un caso de tricoleucemia

M. J. Lis¹, C. López², N. Yagüe¹, F. Hernández¹, M.A. Ruiz¹.

¹Servicio de Hematología. ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Francesc de Borja. Gandía.

Introducción

Los síndromes linfoproliferativos con expresión en sangre periférica y afectación esplénica constituyen un 3-5% de los linfomas. La Tricoleucemia (TL) es un proceso linfoproliferativo crónico de células B poco frecuente que actualmente es considerado uno de los tipos de linfoma no Hodgkin de curso indolente. Es además una de las causas de esplenomegalia masiva, forma en la que se presenta hasta en un 25% de las ocasiones. En la OMS 2008 separa la TL clásica de la TL variante y del linfoma esplénico de pulpa roja estos dos últimos dentro de inclasificables.

Caso clínico

Mujer de 60 años remitida desde primaria para estudio de bicitopenia. Presenta anorexia, astenia con pérdida de 10 kg de peso en 3 meses y molestias en hipocondrio izquierdo. No presenta sudoración, ni fiebre, ni otros episodios infecciosos.

Exploración física: No adenopatías. Esplenomegalia hasta pala iliaca izquierda. Ningún otro hallazgo destacable.

Pruebas complementarias: Hemograma: Hb 8,9 g/dl, leucocitos $1.9 \times 10^9/L$; plaquetas $98 \times 10^9/L$; neutrófilos $0.9 \times 10^9/L$; monocitos $0.1 \times 10^9/L$; linfocitos $0.8 \times 10^9/L$. Frotis de sangre: 1-2% de linfocitos con prolongaciones citoplasmáticas de distribución irregular. En la serie eritroide se observan eliptocitos y esquistocitos aislados. Bioquímica: LDH 331 (120-460), B2 microglobulina 3.89 mg/L (0.8-2.2), creatinina 1.14 mg/dl, proteínas totales 5.98 g/dl, albumina 3.7 g/dl. Pruebas de función hepática: normales. Serologías: VHC, VIH, VEB negativo, Ac. anticore VHB positivo y Ag. Superficie Negativo, carga viral VHB negativa. Proteinograma: sin componente monoclonal. Citometría de flujo: CD 20+; CD11c+ intenso, CD103+, CD25 negativo. Citoquímica: FATR negativa.

Aspirado de médula ósea: grumos escasos y celularidad normal, con el 21% de la celularidad no eritroide de linfocitos con predominio B y disbalance Kappa. Morfológicamente se han observado tricoleucocitos.

Biopsia de médula ósea: médula ósea hipocelular; con infiltración intersticial por células linfoides B CD20+ con reducción de la celularidad hematopoyética normal e incremento de la trama reticulínica. Son CD5, CD10, CD23 y ciclina D1 negativos, que expresan anexina 1 (núcleo/citoplasma) compatible con tricoleucemia.

TAC toracoabdominopélvico: Gran esplenomegalia de 32x16cm con efecto masa sobre estructuras abdominales. Hígado sin lesiones. No adenopatías.

Evolución

Ante síntomas B y compromiso clínico la paciente inicia tratamiento con 2-CDA el 24/09/12 alcanzando enfermedad estable. En Junio 2013 presenta progresión clínica e inicia tratamiento de 2º línea con Pentostatina x 4 ciclos. La valoración tras esta 2º línea fue de refractariedad por lo que se decide tratamiento de 3º línea con Esplenectomía en noviembre 2013 con mejoría clínica y recuperación hemoperiférica. En Mayo 2014 refiere anorexia y astenia con leucocitosis $99 \times 10^9/L$ y un 10% de linfocitos vellosos y un 65% de células inmaduras en sangre periférica. Se detecta un 80% por FISH reordenamiento MYC/IgH con t(8;14).

Esplenectomía (noviembre 2013): Histología: pieza de 33x16x10 cm, La pulpa roja sustituida por linfocitos maduros, con núcleos redondos o hendidos y citoplasma pálido, Pulpa blanca esta atrofiada u ausente. Inmunohistoquímica: CD20 y CD19 + débiles, ciclina D1 negativo, CD5, CD10 y Cd23 negativos.

Diagnóstico

Tricoleucemia transformada en linfoma difuso de células grandes / linfoma Burkitt.

Discusión

Algunos estudios han demostrado recientemente que la mutación V600E del oncogen BRAF está estrechamente relacionada con el diagnóstico de TL. La anexina-1 ha demostrado tener alta sensibilidad y muy elevada especificidad en este grupo de pacientes.

La transformación de la TL es rara (en el 5% de casos asociándose a refractariedad en tratamientos previos con análogos de purina) y segundas neoplasias con 14% a los 15 años.

10 Linfomas compuestos

S. Ortiz¹, M. Otero¹, M. Roig¹, R. Collado¹, V. Sabater²

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario de Valencia.

Introducción

El linfoma compuesto, definido como dos o más tipos de linfoma morfológica e inmunofenotípicamente diferentes en una misma localización anatómica, constituye un reto diagnóstico. Presentamos un caso de linfoma compuesto de Linfoma Folicular (LF) y linfoma de Células del Manto (LCM) biclonal con afectación extranodal.

Caso clínico

Presentamos el caso de un varón de 58 años, que consulta por tumoración laterocervical izquierda de 2 meses de evolución. En el examen físico se objetivan además múltiples adenopatías de 1 a 2 cm cervicales, supraclaviculares, axilares e inguinales, blandas y no dolorosas. El TAC confirmó afectación supra e infradiafragmática. Analítica normal.

Con el resultado histológico de la adenopatía se diagnostica de Linfoma de células B tipo folicular grado II, con positividad para CD20, CD79a, CD10, BCL2, BCL6, CD23 y con reordenamiento de cadenas ligeras: IgLambda Clonal. En el estudio de extensión en médula ósea: FISH t(14;18)(q32;q21) Positivo y t(11;14)(q13;q32) Negativo.

Se mantuvo conducta expectante hasta 2 años después cuando presenta exoftalmos y diplopía sin otros crecimientos adenopáticos ni síntomas B. Se biopsia la lesión orbitaria que es informada como proliferación linfoide difusa con linfocitos de mediano y gran tamaño con positividad para CD20, CD79a, bcl-2 y Ciclina D1 en las áreas difusas y en áreas foliculares residuales positividad focal para CD23, CD10 y bcl-6. FISH: t(11;14)(q13;q32) Positivo - t(14;18)(q32;q21) Negativo. PCR t(14;18)(q32;q21): POSITIVO. PCR t(11;14)(q13;q32): NEGATIVO. En médula ósea infiltración linfoide del 17% por células de mediano tamaño con alta relación núcleo/citoplasma y aspecto maduro, CD19+/CD20+/CD5+/ CD10-/ CD23-/CD200-, con restricción de cadenas ligeras kappa. FISH médula ósea: t(11;14)(q13;q32) Positivo y t(14;18)(q32;q21) Negativo. PET/TAC: Afectación ganglionar hipermetabólica supra e infradiafragmática. Estudio LCR: Citología Negativa. Inmunofenotipo sin observarse población linfoide B.

Con el diagnóstico de Linfoma del Manto Estadio IV se revisa la histología de la primera adenopatía ampliándose tinción con ciclina-D1 presentando positividad en la zona del manto de algunos de los folículos linfoides; todo ello compatible con coexistencia de Linfoma Folicular Lambda y Linfoma de Células del Manto kappa en el momento del diagnóstico. Con estos datos se inicia tratamiento para linfoma agresivo con el esquema R-HyperCVAD.

Discusión

El Linfoma Compuesto con componente de Linfoma Folicular y Linfoma de Células del Manto es poco frecuente con apenas 9 casos reportados en la literatura.^{1,2} La patogénesis es compleja, siendo todavía un tema de debate el hecho de que ambos componentes deriven de una célula progenitora común o se trata de dos clones de células B diferentes. Debido a su baja incidencia no se conoce el pronóstico de estos pacientes, no existen tratamientos específicos para estos linfomas y de hecho, al día de hoy, no hacen parte de alguna clasificación.

Bibliografía

- Wang S, Tzankov A, Zijun Y, Xu-Monette, et al. Clonally related composite follicular lymphoma and mantle cell lymphoma and mantle cell lymphoma with clinicopathologic features and biological implications. *Human Pathology* (2013);44:2658-2667
- Taverna J, Nair A, Yun S et al. A rare presentation of in situ Mantle Cell Lymphoma and Follicular Lymphoma: A case report and review of the literature. *Case Reports in Hematology*. Volume 2014. Article ID 145129, 7 pages.

11 Paciente diagnosticado de mieloma múltiple en el que se detecta linfocitosis en sangre periférica

M. Fernández-Caballero¹, M. Santos¹, E. Pérez Ceballos¹, M.J. Serna¹, A. Jerez¹, M.D. García Malo¹, J. Esteban², V. Beltrán², F.J. Ortuño¹

¹Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia. ²Servicio de Hematología. Hospital Virgen del Castillo.

Introducción

Se presenta el caso de un paciente con Mieloma Múltiple IgA lambda con presencia de linfocitosis absoluta durante la recaída biológica tras tratamiento con VMP.

Caso clínico

Se presenta el caso de un varón de 72 años que en Septiembre de 2010 fue diagnosticado en otro centro de Mieloma Múltiple IgA lambda estadio II-A (DS), ISS-2. Presentaba la siguiente analítica: WBC $4.4 \times 10^9/L$ (2.4N, 1.4L), Hb 10,2 g/L, Plaquetas: $142 \times 10^9/L$. Bioquímica: Creatinina 1.09 mg/dL, Ca 8.8 mg/dL, B2 microglobulina 3.7 mg/L, IgA 44 g/L IgG 1,9 g/L e IgM 0.9 g/L, Albumina 31 gr/L y proteinograma con componente monoclonal (CM) IgA λ de 38,3 gr/L. Bence-Jones e IEF en orina fueron negativos. La serie ósea no presentaba lesiones líticas. Se realizó aspirado de M.O. que objetivó un 15% de células plasmáticas atípicas. Se inició tratamiento con esquema VMP, alcanzando remisión completa tras 9 ciclos. En Julio de 2014 se objetivó recaída biológica lentamente progresiva (CM), presentando en Diciembre de 2015 CM de 7,1 gr/L. Un hemograma objetivó leucocitosis y linfocitosis absoluta.

En ese momento fue remitido a nuestro servicio. El hemograma objetivó WBC $16.8 \times 10^9/L$ (2.01N, 11.8L y 2.7M), Hb: 13.4 g/L Plaquetas: $100 \times 10^9/L$. En un estudio inmunofenotípico de S.P. objetivó predominio de elementos CD19+/CD5+. El estudio de extensión (pruebas de imagen) mostró adenopatías pretraqueales, axilares, en hilio hepático y tronco celiaco, en su totalidad de ≤ 2 cms, además de una esplenomegalia homogénea de 19 cms. El estudio citológico de M.O objetivó un 33% de linfocitos con morfología madura atípica; estos elementos eran mayoritariamente de pequeño tamaño con alta relación N/C. Los núcleos eran redondeados o monocitoides y presentaban cromatinas maduras aunque con escasas condensaciones; la mayoría presentaban uno o más nucleolos de pequeño tamaño; en muchos de ellos se observan prolongaciones citoplasmáticas poco conspicuas. Además se objetivó un 8% de células plasmáticas de características atípicas. El estudio histológico de M.O. halló infiltración por células plasmáticas atípicas e infiltrado linfóide B nodular e intersticial con patrón mixto. El estudio inmunofenotípico de M.O. objetivó una población linfóide B CD19+, CD10-, CD5+, CD23-, CD20+(IFM: 2735), CD81+(IFM: 114), CD200- CD22+(IFM: 148), CD79b+(IFM: 365), FMC7+(IFM: 1092), CD11c-, CD25+(IFM:109), CD45-(Ly), CD38+8IFM: 178), ZAP70+(40%) y monoclonalidad lambda (IFM: 106). Se objetivó además la existencia de 5,6% de elementos con fenotipo CD138+, CD38+++, CD19- y CD45-. El cariotipo fue 46,XY [20]; el estudio de bcl1, bcl2, bcl6 e IgH por FISH fue negativo. Se efectuó biopsia de ganglio axilar que mostró infiltración difusa por células pequeñas, intensamente positivas para CD19, CD20 y CD5, con restricción de cadenas ligeras lambda, y positividad para IgD y MNDA. Ciclina D1, SOX11, MUM 1 y LEF 1 resultaron negativos.

Con todos los datos anteriores se establecieron los diagnósticos definitivos de linfoma esplénico de la zona marginal y de mieloma múltiple IgA.

El paciente ha iniciado tratamiento con bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona y rituximab, y tras tres ciclos presenta buena respuesta biológica con desaparición de la linfocitosis y reducción del C.M.

12 Diagnóstico diferencial entre neoplasias hematológicas

M. Panero Ruiz, L. Marriaga Ospino.

Hospital Doctor Peset. Valencia.

Introducción

Las enfermedades hematológicas son un grupo de enfermedades complejas que suelen afectar a la médula ósea, o a órganos linfoides. A menudo tienen una sintomatología similar, lo que puede hacer complejo el diagnóstico en algunos casos.

Caso clínico

Varón de 73 años con antecedentes médicos de interés: HTA en tratamiento médico, EPOC tipo Bronquitis crónica (exfumador). Estudiado previamente en nuestro servicio por presentar un rasgo talasémico, con cifras de Hb habituales en torno a 10.5-11 g/dl.

En 2012 es remitido de nuevo a nuestras consultas por empeoramiento en sus cifras de Hb (8.5-9 g/dl), y neutropenia (en torno a $1.7 \times 10^9/L$). Se realiza un estudio analítico completo + aspirado de médula ósea, siendo diagnosticado de SMD tipo Anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA). Inicia tratamiento con agentes eritropoyéticos asociado a factor estimulante de colonias granulocíticas, alcanzando respuesta completa y manteniendo sus cifras basales de Hb sin otras citopenias durante el seguimiento.

Dos años y medio tras el diagnóstico, en un control rutinario, refiere astenia importante de un par de meses de evolución, sin otra clínica acompañante. En hemograma: Hemoglobina: 8.2 g/dl, Leucocitos: $4 \times 10^9/L$, con unos neutrófilos absolutos $1.2 \times 10^9/L$, Plaquetas $68 \times 10^9/L$. Resto de exploraciones complementarias normal, salvo un ácido úrico ligeramente elevado. Ante sospecha de progresión del SMD o pérdida de respuesta al tratamiento, se reevalúa de nuevo realizando un aspirado de médula ósea, sin cambios en el diagnóstico de ARSA (sin estudio citogenético; no se obtuvieron metafases).

El paciente recibe transfusión de hemáties. Antes de tomar decisión terapéutica se solicita biopsia de médula ósea y en esa misma consulta el paciente nos informa que presenta edema con fovea en Miembro inferior derecho hasta muslo, de aproximadamente 1 mes de evolución. A la exploración física presenta adenopatías de hasta 2 cm a nivel cervical, axilar e inguinal, y esplenomegalia masiva. No sintomatología B. En la bioquímica únicamente destaca un ácido úrico de 10 mg/dl y LDH 290 UI/L.

Se solicita un TC toraco-abdomino-pélvico, apareciendo múltiples adenopatías tanto supra como infradiaphragmáticas de tamaño significativo junto a hepatoesplenomegalia masiva.

El estudio de Citometría de Flujo de sangre periférica (sp) confirma una infiltración por SLPC-B, con una cifra de linfocitos absolutos en sp de $3 \times 10^9/L$. Se realiza biopsia de una adenopatía supraclavicular que muestra infiltración por linfoma de células del manto.

El paciente además de su SMD tipo ARSA ya conocido es diagnosticado de una segunda neoplasia hematológica, Linfoma de células del Manto leucemizado, estadio IV-A, con un MIPI de alto riesgo e inicia tratamiento con quimioterapia en junio de 2015 según esquema R-BCAPx21.

La tolerancia al tratamiento es buena pero la recuperación de las citopenias entre ciclos es lenta lo que obliga a un retraso importante entre los mismos a pesar de soporte con transfusiones y agentes estimulantes de colonias. No requiere ingresos por infección ni otras complicaciones. Tras el 3º ciclo se realiza un TC completo de reevaluación, objetivando quimiosensibilidad, obteniendo una respuesta parcial. Consigue completar 5 ciclos de tratamiento (último recibido en octubre de 2015). En la evaluación final con TC (Febrero 2016) sólo aparecen 2 pequeñas adenopatías retroperitoneales de 12 mm.

El paciente sigue controles en la actualidad en nuestras consultas sin requerir transfusión, y continúa precisando G-CSF y EPO para el tratamiento de su síndrome mielodisplásico.

Discusión

El linfoma de células del Manto es una enfermedad que puede cursar con citopenias por infiltración medular, por lo que el diagnóstico entre enfermedades hematológicas en ocasiones no es sencillo y en nuestro paciente se vió entorpecido por su patología medular de base.

El manejo de este paciente al partir ya de otra enfermedad medular, no fue sencillo a causa de las citopenias presentes sin recuperación completa entre ciclo y ciclo y el alto requerimiento transfusional de hemátias y plaquetas, que obligó a demoras considerables en los ciclos de quimioterapia, a pesar de lo cual permitió administrar 5 ciclos con una respuesta óptima.

13 Mujer con edema palpebral bilateral

M. Jiménez Estesó, T. López Cedeño, M.J. Sánchez Sempere*, F. Tarín*, J. Verdú Belmar*, A. Acedo Martínez.

Hospital Universitario de la Vega Baja. *Hospital General Universitario de Alicante.

Caso clínico

Mujer de 63 años diagnosticada de linfoma folicular IIIB con masa Bulky en octubre de 2015 de grado 1.

Presenta a las 3 semanas de haber terminado el tratamiento de primera línea con 6 ciclos de R-CHOP edema parpebral bilateral más pronunciado en el ojo izquierdo con exoftalmos marcado y quemosis. Dolor ocular y visión borrosa, diplopia no persistente, tras haber pasado una infección de vías respiratorias altas. Se realiza TAC craneal, descartándose la presencia de masas intracraniales.

La paciente es derivada a Oftalmología y se solicita RMN orbitaria y se programa para punción lumbar. A la semana de presentar el edema presenta también adenopatía superficial en parótida izquierda. La biopsia de la adenopatía no es concluyente. El informe de la RMN, presenta masas periorbitarias bilaterales, adenopatías en parótida y glándulas submaxilares. El estudio de LCR, no muestra infiltración a nivel de SNC. Se revisa la anatomía patológica del diagnóstico, donde se corrige el diagnóstico siendo un linfoma folicular grado 3 con transformación a linfoma difuso de células grandes.

Actualmente la paciente esta en tratamiento de 2ª línea con R-ESHAP.

14 Mujer con proceso poliadenopático de larga evolución: un caso de difícil diagnóstico

C. Amorós Pérez, C. Mora Val, A.G. Mauricio Campos.

Hospital Virgen de los Lirios. Alcoi.

Introducción

Se presenta un caso de Linfoma de Hodgkin tipo predominio linfocitario nodular, de difícil diagnóstico. Es una entidad infrecuente, que representa aproximadamente un 5% de todos los Linfomas Hodgkin. Se caracteriza por la ausencia de expresión de CD30 y la constante expresión de CD20 en las células de predominio linfocítico que

definen la enfermedad. Suele presentarse en estadios localizados, con curso clínico indolente que puede prolongarse más de 10 años, siendo poco frecuente la presencia de sintomatología B y afectación mediastínica. Dada la rareza de esta entidad, no hay disponibles estudios prospectivos que evalúen el uso de estrategias adaptadas al riesgo.

Caso clínico

Mujer de 56 años de edad, remitida desde Medicina Interna para seguimiento en Hematología de posible Linfoma difuso de célula grande B. Antecedentes: fumadora, poliposis colónica y adenoma suprarrenal benigno intervenido. Inicia estudio en Medicina Interna en 2012 tras hallazgo casual de múltiples adenopatías retroperitoneales detectadas durante estudio por CEA aumentado. Se realizó biopsia ganglionar axilar, siendo negativa para malignidad (Hiperplasia ganglionar mixta). Permanece clínicamente estable, con ausencia de síntomas B, sin elevación de marcadores; controles analíticos y estudios radiológicos que mostraron estabilidad/disminución de las adenopatías.

A los tres años de seguimiento, el PET-TC muestra varias imágenes hipermetabólicas que sugieren enfermedad linfoproliferativa activa en territorios ganglionares supra e infra diafragmáticos, que coinciden en TC (1.1-2.6 cm), siendo la de mayor captación a nivel axilar izquierdo, con SUV máximo de 7.9. Estudio de médula ósea sin evidencia de infiltración. En ausencia de diagnóstico claro, se realiza nueva biopsia de adenopatía axilar izquierda: Anatomía patológica: hiperplasia folicular con desestructuración nodular parcial por una población linfocítica de células de citoplasma visible y núcleo grande, claro, vesiculoso, con prominentes nucleolos. El estudio IHQ revela positividad en las células tumorales para marcadores B (CD20, CD79a) y Bcl2, y negatividad para CD10, CD15, CD30 y Bcl6. Conclusión: afectación parcial por linfoma B de célula grande. Ante resultado de ausencia de expresión de Bcl6, se revisa anatomía patológica: morfología compatible con infiltración parcial por linfoma difuso de célula grande B. IHQ: Bcl6 positivo, CD 10 negativo, Ki67 en torno al 30%. Resto acorde a informe previo. Dada la escasa infiltración y discrepancia clínica, en paciente completamente asintomática, se solicita nueva revisión de anatomía patológica en centro de referencia.

Tras revisión en centro de referencia: estructura ganglionar linfática con arquitectura distorsionada que forma nódulos constituidos por una población de células grandes, con núcleo vesiculosos, algunas con nucleolo prominente, disponiéndose aisladas en un fondo de linfocitos de pequeño tamaño. Dicha población resulta positiva para CD20, Bcl-6 y EMA siendo negativas para CD15 y CD30. La población tumoral está rodeada por linfocitos CD3, CD4 y PD1 positivos. CONCLUSIÓN: Linfoma de Hodgkin de tipo predominio linfocitario nodular (paragranuloma).

Finalmente, con el diagnóstico de Linfoma de Hodgkin de tipo predominio linfocitario nodular (Paragranuloma) estadio IIIA, IPS: 1, se propone tratamiento con ABVD, asociando Rituximab, dada la evidencia de marcada mejoría en las tasas de supervivencia global en estos Linfomas. Actualmente en quimioterapia, pendiente de re-evaluación.

Discusión

Ante la discrepancia clínico-histológica en este caso, ha sido clave mantener la duda hasta obtener un diagnóstico que concuerde con la evolución clínica del paciente. Consideramos especialmente importante administrar Rituximab en este tipo de casos dada la expresión de CD20 y los datos que apoyan la mejoría en la respuesta y supervivencia.

15 Pancitopenia en paciente con LNH

N. Yagüe¹, V. Benavent², M. J. Lis¹, M. García¹, M. A. Ruiz¹.

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. ²Servicio Anatomía Patológica. Hospital Francisc de Borja. Gandia.

Caso clínico

Mujer de 71 años diagnosticada en diciembre 2000 de Linfoma Folicular GII (LFGII) estadio IA (afectación supraclavicular). Antecedentes de HTA, histerectomía y apendicetomía. Fumadora de 1 paquete/año. Al diagnóstico Status Performance (SP) 0. Tratamiento de 1º línea con radioterapia sobre campo afecto. Dosis total de 40 Gy que finaliza en abril 2001 en respuesta completa. Seguimiento en consultas externas de Hematología con Intervalo libre de enfermedad (ILE) 34 meses. En febrero 2005 primera recaída LFGII estadio IIA (afectación cervical y amigdalár). SP 1. Tratamiento 2º línea con R-FC/RFMD x 6 ciclos que finaliza octubre 2005 en respuesta completa. En Junio 2006 aparición de nódulo pulmonar en llingula (1 cm) con baja captación por PET (SUV 2.2). Broncoscopia y PAAF negativa para células malignas. Ante baja actividad y negatividad de las exploraciones se decide observación estrecha. SP 1-2. En enero 2009 aumento del nódulo pulmonar con diagnóstico de Carcinoma Epidermoide, pT2pN0M0 estadio IB tratado con lobectomía superior izquierda en junio 2009 con respuesta completa. Seguimiento por Oncología con ILE 72 meses. Desde febrero 2015 pancitopenia grave (Hb <7 g/dl, PMN < 200/mm³, plaquetas < 10.000/mm³), astenia, hipertansinemia, hepatoesplenomegalia y síndrome febril. En médula ósea histiocitosis y hemofagocitosis con descenso del resto de series sin objetivarse blastos, displasia ni proliferación de Linfoma Folicular. Asocia infecciones oportunistas pulmonares (cultivo esputo positivo *Candida glabrata* resistente azoles y *Stenotrophomona maltophilia*). No respuesta antibioterapia ni antifúngicos. PCR positiva para VEB en plasma (14.872 copias). Ante la sospecha de Linfocitosis Hemofagocítica por VEB inicia 1º línea con ganciclovir iv sin respuesta. Tratamiento 2º línea Rituximab 375 mg/m²/semanal x 4 dosis. Tras 2º dosis sin mejoría en el deterioro clínico, aumento del número de copias del VEB y es exitus el 7/08/2015.

Discusión

La Linfocitosis Hemofagocítica (LHH) es un síndrome caracterizado por activación inmune patológica. Puede ser primaria o secundaria a infecciones, neoplasias o enfermedades autoinmunes. El cuadro clínico se caracteriza por fiebre, citopenias, esplenomegalia, hemofagocitosis en médula ósea y alteraciones analíticas específicas (hipertransaminasemia con signos de colestasis, reactantes de fase aguda, dislipemia y signos de aumento de actividad inmune como hiper/hipogammaglobulinemias con valores de interleucinas entre 10 y 1.000 veces superiores a la normalidad. El VEB es el de mayor prevalencia en los casos de LHHS. La mortalidad relacionada con el síndrome es alta, por lo que se debe iniciar el tratamiento de forma precoz en la medida de lo posible. En el caso de LHHS por VEB el tratamiento con IgG iv y/o Rituximab puede funcionar aunque la experiencia es limitada.

16 Síndrome hemofagocítico secundario en la leucemia linfocítica crónica (LLC): A propósito de un caso

B. Ferrer Lores¹, A. Teruel Casaus¹, B. Navarro Cubells¹, A. Pérez Martínez¹, A. Ferrández Izquierdo², M.J. Terol Casterá¹.

¹Servicio de Hematología y ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Introducción

La linfocitosis hemofagocítica secundaria (sHLH) es un proceso poco frecuente, de etiología multifactorial, asociado tanto a infecciones virales, especialmente en pacientes inmunocomprometidos farmacológicamente (QT), como a enfermedades hematológicas (linfomas o leucemias). Se caracteriza por un estado de hiperinflamación que puede conducir a un daño tisular irreversible y a la muerte del paciente. A menudo, estos casos requieren de un elevado índice de sospecha que permita establecer el diagnóstico lo más precoz posible.

Caso clínico

Se trata de un varón de 50 años con diagnóstico de LLC IgV_H no mutado, estadio C en progresión de enfermedad tras haber recibido una primera línea con Fludarabina, Ciclofosfamida y Rituximab, tres años antes. En esta situación, recibió un esquema de tratamiento con Bendamustina (70 mg/m² d1 y d2) y Obinutuzumab (1000 mg d1, d8 y d15 Ciclo 1 y d1 Ciclos 2-6), (nuevo anticuerpo monoclonal de tipo 2 humanizado dirigido frente a CD20), en el marco de un ensayo clínico. Tras los dos primeros ciclos el paciente alcanzó criterios de respuesta parcial, con una reducción superior al 50% de las adenopatías y normalización de los recuentos sanguíneos. Previa a la administración del 4º ciclo presentó una neutropenia febril, con ausencia de respuesta a factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) y persistencia de fiebre diaria a pesar de diversos tipos de antibioterapia. Dicha neutropenia se acompañó de anemia y trombopenia progresivas en las siguientes 2 semanas. Todos los estudios microbiológicos realizados resultaron negativos (hemocultivos, PCR a Citomegalovirus, a Virus Epstein-Barr, Adenovirus, Leishmanias, virus BK, Parvovirus y M. Tuberculosis), tanto en el plasma, en la médula ósea como en la muestra de broncoaspirado selectivo. En este momento se practicó una analítica completa y un aspirado y biopsia medular que objetivó la presencia de hemofagocitosis medular cumpliendo además, siete de los siete criterios diagnósticos de Síndrome Hemofagocítico (fiebre, esplenomegalia, citopenias, hemofagocitosis en médula ósea, ferritina >500, hipertrigliceridemia, fibrinogeno normal y receptor soluble IL-2 elevado). La bioquímica sérica mostró una elevación de la LDH e hiperbilirrubinemia que respaldaron la sospecha diagnóstica de síndrome hemofagocítico (SH). En base a ello, se suspendió el tratamiento quimioterápico y se inició el esquema propuesto en el protocolo HLH-2004 para el SH, que incluye Etopósido, Dexametasona y Ciclosporina A. A las 8 semanas de su inicio, y tras una mejoría inicial de las citopenias, el paciente presentó un significativo empeoramiento clínico con crecimiento marcado de las adenopatías cervicales y axilares, reaparición del síndrome febril sin foco infeccioso aparente, y un episodio de hemorragia digestiva alta. La biopsia trocut del mazacote axilar mostró la presencia de un infiltrado difuso de células linfoides grandes, con patrón en cielo estrellado y numerosas figuras de mitosis, con expresión CD3, expresión aberrante de CD4 y CD8 y negativas para CD20 y CD79a, siendo el diagnóstico anatomopatológico de Linfoma Difuso de Células Grandes T (LDCGT). En el nuevo estudio medular se objetivó la persistencia de frecuentes imágenes de hemofagocitosis sin evidencia morfológica de infiltración linfocítica por su LLC. Finalmente, el paciente desarrolló una neumonía rápidamente progresiva que ocasionó su éxitus a las pocas semanas del diagnóstico de la progresión de enfermedad. La necropsia confirmó el diagnóstico histológico.

Discusión

En este caso, descartada la etiología vírica, nuestra hipótesis es que la linfocitosis hemofagocítica fue secundaria al desarrollo de un linfoma T de alto grado sobre la LLC inicial, en el marco de una inmunosupresión severa. Todo ello justificaría la escasa respuesta al tratamiento y el fatal desenlace. En la revisión de la literatura solo han sido descritos tres casos de asociación de Síndrome Hemofagocítico y Síndrome de Richter, ninguno de ellos asociado a linfoma T.

17 ¿Síndrome de Richter?

M. Panero Ruiz, L. Marriaga Ospino.

Hospital Doctor Peset. Valencia.

Introducción

La transformación de una Leucemia linfática crónica a un Linfoma de alto grado se conoce como Síndrome de Richter. Es más frecuente la transformación a un Linfoma difuso de células grandes B (90%), y en un porcentaje mucho menor (10%) a un Linfoma de Hodgkin clásico.

Caso clínico

Varón de 75 años, con los siguientes antecedentes clínicos: HTA, DM tipo II, Hipertrofia benigna de próstata. Es remitido a CCEE de Hematología en el año 2005 por linfocitosis tras hallazgo casual. Hb: 16,1 g/dL. Leucocitos: 12,3x10⁹/L (Linfocitos 6,5x10⁹/L). Plaquetas 192x10⁹/L. A destacar en Bioquímica una LDH y B2 microglobulina normales. Inmunofenotipo sp: población clonal B compatible con Leucemia linfática crónica B vs. Linfocitosis B monoclonal de significado incierto.

Se realiza TC completo, sin hallarse adenopatías significativas.

Por tanto, ya que el único hallazgo fue una linfocitosis clonal B pero <5x10⁹/L, el paciente fue diagnosticado de una Linfocitosis B monoclonal de significado incierto.

Siguió controles, inicialmente semestrales y posteriormente anuales, sin cambios en el diagnóstico y sin signos de progresión hasta Marzo del año 2015, cuando el paciente refiere síndrome constitucional con acusada sintomatología B de 1 mes de evolución.

Se observa entonces un aumento de LDH y bicitopenia (Hb: 10,9 g/dl y Trombopenia de 49x10⁹/L).

Se realiza un TC de cuerpo completo, donde se observan conglomerados adenopáticos (supra e infradiaphragmáticos) de hasta 9 cm de diámetro y esplenomegalia de 20 cm. Realizamos biopsia de dicho conglomerado y el diagnóstico es compatible con Enfermedad de Hodgkin tipo celularidad mixta. Biopsia de médula ósea donde se observan agregados nodulares linfoides CD20+, sin observarse infiltración por Linfoma de Hodgkin.

Por tanto, se diagnostica al paciente de un Linfoma de Hodgkin tipo celularidad mixta, estadio IIIB.

Dado que presenta una FEVI del 38%, inicia tratamiento según esquema GDP (Cisplatino, Gemcitabina, Dexametasona).

Recibe 2 ciclos de tratamiento, con regular tolerancia a ambos. Tras este 2º ciclo ingresa por clínica de insuficiencia cardíaca, con hipotensión y distrés respiratorio, siendo trasladado a UCI, con evolución desfavorable y siendo éxitus pocas horas después.

Discusión

El potencial riesgo de transformación de una Leucemia linfática crónica B a un Linfoma de alto grado es conocido, y de ahí el estrecho margen de seguimiento de estos pacientes. Nuestro paciente desde el diagnóstico hasta la progresión 10 años después no cumplió criterios de Leucemia linfática crónica, manteniéndose el diagnóstico inicial de Linfocitosis B monoclonal de significado incierto, con posible progresión directa a Linfoma de alto grado.

Por tanto, ¿se podría asegurar que una linfocitosis B monoclonal de significado incierto puede transformarse en un Linfoma de alto grado? ¿El paso de Linfocitosis monoclonal a Leucemia linfática crónica antes de la progresión ocurrió durante un breve periodo de tiempo sin llegarse a detectar? ¿O nos encontramos ante 2 neoplasias linfoproliferativas independientes?

18 Síndrome de Richter en la era de las nuevas terapias dirigidas

B. Ferrer Lores¹, A. Teruel Casaus¹, B. Navarro Cubells¹, A. Pérez Martínez¹, A. Ferrández Izquierdo², M.J. Terol Casterá¹.

¹Servicio de Hematología y ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Introducción

La incorporación de los inhibidores del receptor de las células B (RCB); Ibrutinib (inhibidor irreversible de la tirosina quinasa de Bruton) e Idelalisib (inhibidor selectivo y reversible de la PI3Kδ) ha revolucionado el tratamiento de la leucemia linfática crónica (LLC). Estos agentes han demostrado su eficacia en pacientes refractarios o en recaída, incluso en presencia de alteraciones de p53. Tal y como se describe en los ensayos clínicos, con los nuevos inhibidores existe un porcentaje de pacientes que se transforman a síndrome de Richter o leucemia prolinfocítica de manera precoz. El mecanismo biológico subyacente en este ámbito todavía se desconoce. Las transformaciones clonalmente relacionadas con la LLC (75%) presentan un pronóstico especialmente desfavorable.

Caso clínico

Presentamos dos pacientes que desarrollaron un Síndrome de Richter precozmente durante el tratamiento con estos inhibidores.

El primer caso es un varón de 48 años diagnosticado de LLC estadio B (III) en el contexto de la aparición de un cuadro poliadenopático extenso. Recibió una primera línea de tratamiento con CHOP sin respuesta y posteriormente el esquema Fludarabina, Ciclofosfamida, Rituximab (FCR). Tras el 4º ciclo de FCR se objetivó un recrecimiento ganglionar laterocervical derecho. La biopsia ganglionar realizada en ese momento mostró la presencia de un infiltrado difuso de linfocitos maduros con co-expresión de CD5 y CD20, sin evidencia de transformación histológica. Ante una refractariedad a FCR, se le propuso una tercera línea con Ibrutinib con buena tolerancia. En la valoración a las 8 semanas del tratamiento se objetivó la desaparición del componente adenopático torácico y abdominal. Sin embargo, dos semanas después presentó una adenopatía cervical de rápido crecimiento (Bulky) cuya nueva biopsia mostró la presencia de una proliferación linfoide de células grandes con expresión para CD20, CD23, CD5, CD43, MUM-1 y Ki-67 del 80% confirmando el diagnóstico de linfoma difuso de células grandes B (Síndrome de Richter). En esta situación se ensayaron tres pautas sucesivas de quimioterapia de rescate (R-DHAP, R-ICE, R-GEMOX) hasta alcanzar una respuesta parcial y a continuación fue sometido a un Trasplante Alogénico de donante no emparentado de intensidad reducida.

El segundo caso, es un varón de 70 años diagnosticado de LLC estadio A(I) en Julio del 2006 al objetivar una linfocitosis absoluta. Al año del diagnóstico reunió criterios de tratamiento por aparición de adenopatías progresivas y fue tratado con una 1ª línea de quimioinmunoterapia (R-FCM) con la que alcanzó criterios de respuesta completa (RC) que se mantuvo 3 años (en el contexto de un ensayo clínico). En 2010 presentó una 2ª progresión por la cual recibió tratamiento de segunda línea con R-Bendamustina alcanzando criterios de RC. Presentó la segunda progresión a los 2 años y se optó por Lenalidomida/Dexametasona, a lo que se mostró refractario con aparición de masas Bulky. Posteriormente, se administraron sin éxito sucesivas líneas de rescate (CHOP-R, Dexametasona a altas dosis, DHAP y Ofatumumab/Bendamustina). Se planteó entonces tratamiento con Idelalisib/Rituximab, con buena tolerancia inicial, pero a los dos meses desarrolló fiebre y crecimiento brusco de un mazacote axilar izquierdo, cuya biopsia-trocú confirmó la infiltración difusa por células linfoides de gran tamaño con expresión de CD20, CD23, CD5, CD43 y un KI-67 del 80%, compatible con un Síndrome de Richter. El estudio de secuenciación de IgH mostró la detección molecular del mismo pico clonal del diagnóstico (343 pb FR1-JH) así como dos nuevos, 261 pb y 277 pb (FR2-JH) confirmando la evolución clonal de la enfermedad.

Discusión

El riesgo de transformación a Síndrome de Richter en pacientes con LLC se estima en el 5-10% del global, si bien dicho porcentaje se eleva significativamente en los pacientes con factores biológicos adversos o multitratados. Recientemente se ha descrito una elevada frecuencia de Síndrome de Richter en pacientes que han sido tratados con los nuevos inhibidores de BCR. En uno de nuestros pacientes pudimos demostrar que dicha transformación estaba clonalmente relacionada con su LLC y el curso clínico adverso estuvo en consonancia con lo descrito en la literatura. El papel biológico de los inhibidores de BCR en la transformación no es bien conocido, pero los datos preliminares sugieren que el pronóstico en estos casos es sombrío; en ocasiones inferior a 6 meses. Por ello ante la sospecha clínica se recomienda obtener la confirmación histológica mediante la realización de una biopsia ganglionar de la adenopatía más representativa y plantear nuevos esquemas quimioterápicos de rescate así como la eventual realización de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

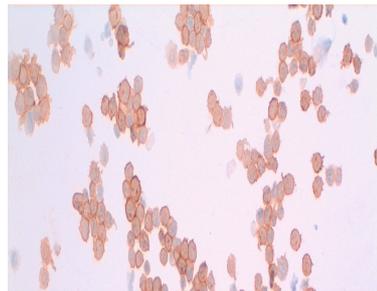
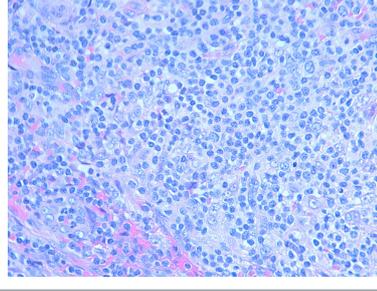
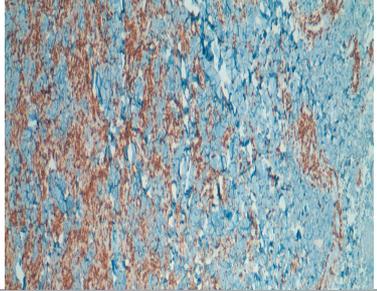
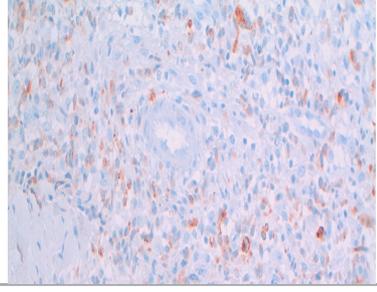
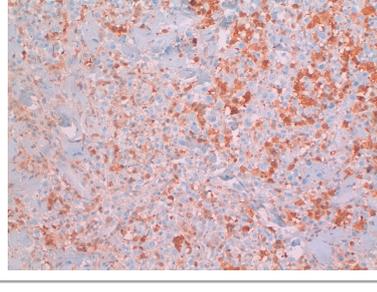
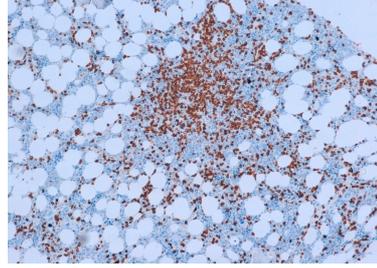
19 Linfoma T con reactivación de virus Epstein Barr y linfoma no Hodgkin B asociado

N. Valdez Fernández¹, P. L. Fernández García¹, S. Sapia², A. Martínez Lorente².

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Torrevieja.

Caso clínico

Varón de 78 años diagnosticado en junio de 2012 de Linfoma T Periférico NOS estadio IV-B, con serologías para VIH, VHC y VHB negativas. Recibió 6 ciclos según esquema CHOP alcanzando respuesta completa en noviembre de 2012. En febrero de 2013 el paciente presentó fiebre, sudoración profusa y rash cutáneo generalizado con reaparición del cuadro poliadenopático. En el TAC se objetivaron adenopatías cervicales, axilares y retropectorales bilaterales de hasta 19 mm, un conglomerado adenopático subcarinal de 3 cm con derrame pleural bilateral y esplenomegalia de 20 cm. Se administró un primer ciclo de GemOx ante la sospecha de recaída del Linfoma T, a la espera del resultado de la biopsia ganglionar. Esta biopsia fue compatible con compromiso por síndrome linfoproliferativo B CD 20 positivo relacionado a Epstein Barr, acompañado de una población T monoclonal idéntica a la enfermedad de base. La PCR en sangre periférica fue positiva para Epstein Barr virus. Tras tratamiento con 4 dosis de Rituximab semanal se comprobó la completa resolución de la clínica y la práctica desaparición de adenopatías toracoabdominales y cervicales en el TAC con persistencia de esplenomegalia de 16cm y negativización de la PCR para virus Epstein Barr. Se completaron 6 ciclos de GemOx hasta el 23 de abril de 2013. En noviembre de 2015 el paciente retornó a su país de origen sin evidencia hasta la actualidad de recaída de su linfoma. La reactivación del virus de Epstein Barr se ha asociado al desarrollo de linfomas no Hodgkin B tras la inmunosupresión que sigue al tratamiento de linfomas T. El infrecuente caso que presentamos sin asociación a otra inmunodeficiencia que la propia del linfoma T tratado con CHOP 21, permite resaltar la necesidad de seguir las recomendaciones de las guías clínicas reevaluando con biopsia ganglionar las sospechas de recaídas en linfomas.

	<p>Ganglio linfático al diagnóstico.</p>
	
	<p>Ganglio linfático al diagnóstico de Síndrome linfoproliferativo relacionado con virus Epstein Barr.</p>
	<p>Patrón infiltrativo y trombosis venular con expresión de CD20.</p>
	<p>Medula ósea al diagnóstico de Síndrome linfoproliferativo relacionado con virus Epstein Barr.</p>
	<p>Médula ósea: Inmunorreactividad positiva para CD3 y CD5.</p>

20 Ictericia en paciente con LLC en remisión completa

J. Bernabéu, M. Blanes, V. Castaño, T. López, D. Borrego.

Servicio de Hematología. Hospital de Elda.

Introducción

Paciente varón de 68 años con diagnóstico inicial de SLPC tipo LLC, tratado con 6 ciclos de R-FC, alcanzando una RC y que posteriormente progresa transformándose en un LBDCG estadio-IV (Síndrome de Richter) con afectación intestinal-hepática. Es tratado con 8 ciclos de R-CHOP (dosis ajustadas a insuficiencia hepática) y finalmente se complica con un Síndrome Hemofagocítico y múltiples procesos infecciosos.

Caso clínico

Hombre de 68 años diagnosticado en diciembre de 2009 de SLPC tipo LLC y que recibió 6 ciclos de R-FC (último en Junio/10) cumpliendo criterios de RC tras finalización de dicho tratamiento.

En Octubre/2012 ingresa por dolor abdominal siendo diagnosticado de LDCG-B IV extraganglionar (afectación intestinal y hepática)(Síndrome de Richter). Se inicia tratamiento con esquema R-CHOP ajustado a insuficiencia hepática. La evaluación tras 4º ciclo fue compatible con RP y se completó tratamiento con 4 ciclos más (ajustando a función hepática). Entre el 6º y 8º ciclo el paciente presenta diversas complicaciones: varios episodios de sepsis de origen digestivo, AIT.

En mayo/2013 vuelve a ingresar por síndrome febril a estudio. Durante dicho ingreso y ante la persistencia de la fiebre sin documentación microbiológica, citopenias severas e imágenes de

hemofagocitosis en aspirado medular, se sospecha síndrome hemofagocítico, que se confirma al documentarse hipertrigliceridemia e hipofibrinogenemia. Dado que no se había evidenciado mediante PET-TC la existencia de enfermedad linfomatosa macroscópica se inicia tratamiento para el síndrome hemofagocítico, basado inicialmente en corticoides (8/06/2013), inmunoglobulinas y ciclosporina. Se consigue apirexia estable y mejoría clínica del paciente así como de la neutropenia y de los parámetros hepáticos, por lo que se decide iniciar tratamiento con etopósido según protocolo HLH-94 ajustando dosis a las comorbilidades del paciente, y se suspende ciclosporina.

El día 28/6/2013 acude a hospital de día para valoración de 4ª dosis de etopósido que no se pudo administrar por pancitopenia grave. Se remitió a domicilio y se mantuvo tratamiento profiláctico incluido antifúngico dada la ausencia de clínica infecciosa por aparatos y PCR normal.

El 30/6/2013 el paciente es remitido a urgencias presentando empeoramiento progresivo del estado general; disminución del nivel de consciencia, fiebre y hematemesis. Ante la situación de shock séptico se inició tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro y soporte transfusional.

Finalmente fallece a las 24h con diagnóstico de Shock séptico por *Klebsiella pneumoniae*.

Discusión

Creemos que es un caso interesante ya que muestra la evolución tórpida que pueden presentar los pacientes con LLC, incluida su transformación en un linfoma de alto grado con extensión extraganglionar; y recordando que un síndrome hemofagocítico puede presentarse como una complicación potencialmente grave en estos pacientes, bien asociado a la propia enfermedad de base, como a los procesos infecciosos derivados de la inmunosupresión humoral y celular derivada de la toxicidad de los agentes quimioterápicos y al estado de inmunosupresión basal que acompaña a estas entidades.

...



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



REVISTA DE LA AVHH
Monográfico de la reunión anual del GELP

nº 5

Una publicación periódica de la AVHH
Valencia, mayo de 2016

ISSN

2445-1010 (Ed. Internet)

2445-1029 (Ed. Impresa)



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