

HEMATOLOGÍA

EDITORIAL

Carta del Director por 25 años de la Revista Hematología

ARTÍCULO ORIGINAL

Impacto pronóstico de la mielofibrosis en pacientes con síndromes mielodisplásicos y leucemia mielomonocítica crónica

Determinación de la estabilidad de linfocitos t con variables de tiempo y temperatura a través de citometría de flujo en el laboratorio Synlab 2021

Características clínicas y manejo de pacientes con Púrpura Trombocitopénica Idiopática en un centro de referencia de Latinoamérica

Experiencia con plerixafor para la movilización de progenitores hematopoyéticos en trasplante autólogo de médula ósea en un periodo de 11 años.

ATENEO

Paciente joven con masa abdominal

Linfoma del Manto y Linfoma Difuso de Células Grandes B: un paciente, dos entidades.

CASO CLÍNICO

Linfoma difuso de grandes células B de cérvix: presentación inusual de una patología frecuente

Histiocitosis de células de Langerhans en adultos. Reporte de 2 casos

Presentación Atípica de Leucemia Linfoblástica Aguda de tipo B en Adulto Joven sin expresión en sangre periférica

Hemofilia A adquirida posparto, reporte de un caso

Trombosis de eje porto-espleno-mesentérico por síndrome de trombosis con trombocitopenia inducida por la vacuna COVID-19 Astrazeneca chadox1ncov-19: reporte de caso

COMUNICACIÓN BREVE

Neoplasia Linfoide/Mieloide con eosinofilia y reordenamiento FIP1L1-PDGFRa asociado a Linfoma T periférico NOS. ¿Es probable?

PEDIATRÍA

Linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) en pacientes pediátricos. Experiencia de una institución

LABORATORIO

Cuantificación plasmática de emicizumab

IMÁGENES EN HEMATOLOGÍA

Promielocitos leucémicos con características asociadas con la maduración de basófilos: ¿un nuevo predictor de hemorragia severa?





INREBIC®
fedratinib

NUEVO PLAN DE ATAQUE CONTRA LA MIELOFIBROSIS

para pacientes que no han recibido o han experimentado un
tratamiento fallido con inhibidores JAK como ruxolitinib



Tratamiento oral diario de 400mg que puede iniciarse en la dosis completa una vez al día en pacientes con recuentos de plaquetas de $50-100 \times 10^9/L^1$



Respuesta del bazo clínicamente significativa ($35\% \geq$ en RVB) y control rápido y sostenido de los síntomas ($50\% \geq$ de reducción en TSS)¹⁻³



Los EA más comunes fueron gastrointestinales y hematológicos, los primeros disminuyeron con el tiempo y pueden ser manejados de manera efectiva^{1,4,5}



Escanee el código
para acceder al
prospecto o ingrese a
<http://scn.my/inrebic>

RVB=reducción de volumen de bazo; TSS=Puntaje Total de Síntomas; EA=eventos adversos

 **Bristol Myers Squibb™**

2010-AR-2200002

Referencias: 1. INREBIC® (fedratinib) es una especialidad registrada por Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. Certificado ANMAT N° 59.672. Prospecto de Prescripción Vigente. 2. Talpaz M, Kiladjian JJ. Fedratinib, a newly approved treatment for patients with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis. *Leukemia*. 2021 ;35(1): 1-17. doi: 10.1038/s41375-020-0954-2. 3. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, et al. Fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: an updated analysis of the JAKARTA2 study using stringent criteria for ruxolitinib failure. *Am J Hematol*. 2020;95:594-603. 4. Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, et al. Safety and efficacy of fedratinib in patients with primary or secondary myelofibrosis: a randomized clinical trial [supplementary online content]. *JAMA Oncol*. Published online June 18, 2015. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.1590. 5. Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, et al. Safety and efficacy of fedratinib in patients with primary or secondary myelofibrosis: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2015; 1 (5):643-651. Doi: 10.1001/jamaoncol.2015.1590.

HEMATOLOGÍA

ÓRGANO DE DIFUSIÓN DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA

Esta revista está indizada en la Base de Datos NÚCLEO BÁSICO, LILACS, BIREME BRASIL, LATINDEX, Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC *Data Bases*)

Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico - REDIB, DOAJ

ISSN: 0329-0379 (versión impresa)

ISSN: 2250-8309 (versión en línea)



Comisión Directiva

Presidente: Dr. Juan Dupont - Cemic, CABA, Argentina **Vice-Presidente:** Dra. Juliana Martínez Rolón - Fundaleu, CABA, Argentina **Secretario General:** Dr. Daniel Gotta - Hospital Justo José de Urquiza, Entre Ríos, Argentina **Secretaria de Actas:** Dra. Natalia Schütz – Hospital Italiano, CABA, Argentina **Tesorera:** Dra. María de los Angeles Vicente Reparaz - Hospital Alemán, CABA, Argentina **Director:** Dr. José Ceresetto, Hospital Británico, CABA

Secretaria de Redacción: Dra. Cristina Duboscq, Hospital Británico, CABA

Comité Editor

Brodsky, Andrés - Hospital de Clínicas J de San Martín, Bs. As., Argentina
Deana, Alejandra - Hospital Posadas, El Palomar, Bs. As., Argentina
Fantl, Dorotea - Hospital Italiano de Bs. As., Bs. As., Argentina
Martinuzzo, Marta - Hospital Italiano de Bs. As., Bs. As., Argentina
Verón, David - Hospital Universitario Austral, Bs. As., Argentina

Mariela Escalante
Producción y Comercialización

Glicela Díaz
Diseño Gráfico

Dr. Gustavo Chiappe
Corrector Gramatical

Consejo Científico Asesor

Arbelbide Jorge Hospital Italiano, CABA, Argentina	CABA, Argentina	Bs. As., Argentina	Pizzolato, Marco Fac Farmacia y Bioquímica UBA, CABA, Argentina
Aversa, Luis Hospital de Niños R Gutiérrez, CABA, Argentina	Feldman, Leonardo Fund. Favalaro, CABA, Argentina	Kusminsky, Gustavo Hospital Austral, Pilar, Bs. As., Argentina	Ponzinibbio, Carlos Hospital Italiano, Bs. As., Argentina
Bengió, Raquel Academia Nacional de Medicina, CABA, Argentina	Feliu Torres, Aurora Hospital Garrahan, CABA, Argentina	Larripa, Irene Academia Nacional de Medicina, CABA, Argentina	Prates, Virginia Hosp. Italiano, La Plata, Argentina
Bertolaccini María Laura King's College London, UK	Fernández, Isolda FUNDALEU. CABA. Argentina.	Lazarowski, Alberto Fac Farmacia y Bioquímica UBA, CABA, Argentina	Quiroga, Luis Hospital Churrucá, CABA, Argentina
Bezars, Raimundo Hospital Álvarez, CABA., Argentina	Flores, Gabriela Hospital Durand, CABA, Argentina.	Martínez Rolón, Juliana FUNDALEU, CABA, Argentina	Rey, Irene Hospital José María Ramos Mejía, CABA, Argentina
Bullorsky, Eduardo Hospital Británico, CABA, Argentina	Foncuberta Cecilia Instituto Alexander Fleming, CABA, Argentina	Mateos, María Victoria Complejo Asistencial Universitario de Salamanca/IBSAL. España	Riveros, Dardo CEMIC, CABA, Argentina
Casais, Patricia Centro de Hematología Pavlovsky, CABA, Argentina	Fondevila, Carlos Sanatorio Bazterrica, CABA, Argentina	Milone, Jorge Hospital Italiano, La Plata, Argentina	Sánchez Ávalos, Julio Instituto Fleming, CABA, Argentina
Castro Ríos, Miguel Centro de Hematología Clínica de San Isidro. Argentina	Forastiero, Ricardo Fund. Favalaro, CABA, Argentina	Milovic, Vera. Hospital Alemán, CABA, Argentina.	Schattner, Mirta CONICET / Academia Nacional de Medicina, CABA, Argentina
De Goycochea, Diego CHUV (Centre Hospitalier Universitaire Vaudois), Lausanne - Suiza	Guillermo, Cecilia Hospital de Clínicas Dr. M. Quintela, Montevideo, Uruguay	Moiraghi, Beatriz Hospital J.M. Ramos Mejía, CABA, Argentina	Shanley, Claudia Hospital Británico. CABA, Argentina
Dibar, Eduardo Hospital Italiano, CABA, Argentina	Heller, Paula IDIM E Lanari, CABA, Argentina	Neme, Daniela Fundación de la Hemofilia. CABA, Argentina	Tartas, Norma Instituto Fleming, CABA, Argentina
Di Ghiero, Guillermo Inst. Pasteur de Montevideo, Uruguay	Iastrebner, Marcelo Sanatorio Sagrado Corazón, CABA, Argentina	Nucifora, Elsa Hospital Italiano, CABA, Argentina	Tezanos Pinto, Miguel Academia Nacional de Medicina, CABA, Argentina
Donato, Hugo Hospital de Niños, San Justo, Bs. As., Argentina	Jaimovich Gregorio Fund. Favalaro - S. Anchorena. CABA, Argentina	Oleastro Matías Hospital Garrahan, CABA, Argentina	Torres, Oscar Maternidad Sardá. CABA, Argentina
Dupont, Juan CEMIC - CABA, Argentina	Kordich, Lucía Fac Ccias Exactas, UBA, CABA, Argentina	Pavlovsky, Astrid Centro de Hematología Pavlovsky. CABA, Argentina	Wannesson, Luciano Instituto Oncológico della Svizzera Italiana Bellinzona, Suiza
Erramouspe, Beatriz Hospital César Milstein,	Korin, Jorge Sanatorio Los Arcos, CABA, Argentina	Picón, Armando Hospital Posadas, Bs. As., Argentina	Zerga, Marta Hospital Roffo, CABA, Argentina

VOLUMEN 26 Nº 3 • Septiembre - Diciembre 2022 • Publicada en Diciembre de 2022 • Buenos Aires, Argentina

Edición: Sociedad Argentina de Hematología: Julián Álvarez 146 - C1414 DRD - TEL/FAX: (54-11) 4855-2452 / 2485

www.sah.org.ar / e-mail: revista@sah.org.ar / contacto: Mariela Escalante

Hematología se distribuye cuatrimestralmente en forma gratuita a los miembros de la Sociedad Argentina de Hematología

Se publica en abril, agosto y diciembre de cada año

Registro de la Propiedad Intelectual Nº 155751

El contenido de los artículos y de los avisos publicitarios no reflejan necesariamente la opinión del Editor



En Mieloma Múltiple, DARZALEX® (daratumumab) ha demostrado eficacia con múltiples esquemas y líneas de tratamiento.¹



1. Referencia: Prospecto Darzalex®

Primera Línea Elegibles a trasplante autólogo de células madre

DARZALEX® + VTd

daratumumab + bortezomib
+ talidomida + dexametasona

ESTUDIO CASSIOPEIA

Primera Línea No Elegibles a trasplante autólogo de células madre

DARZALEX® + Rd

daratumumab + lenalidomida
+ dexametasona

ESTUDIO MAIA

DARZALEX® + VMP

daratumumab + bortezomib
+ melfalán + prednisona

ESTUDIO ALCYONE

Después de una terapia previa

DARZALEX® + Rd

daratumumab + lenalidomida
+ dexametasona

ESTUDIO POLLUX

DARZALEX® + Kd

daratumumab + carfilzomib
+ dexametasona

ESTUDIO CANDOR

DARZALEX® + Vd

daratumumab + bortezomib
+ dexametasona

ESTUDIO CASTOR

DARZALEX® + Pd

daratumumab + pomalidomida
+ dexametasona

ESTUDIO EQUULEUS

DARZALEX® monoterapia

daratumumab monoterapia

ESTUDIO SIRIUS



Acceda al prospecto de DARZALEX® para Argentina escaneando el código QR en su dispositivo móvil. Puede también acceder a la información para prescribir en la sección de productos de nuestra página web: www.janssen.com

Para consultas, solicitudes, pedidos de búsquedas bibliográficas, reporte de eventos adversos y/o reclamos de calidad por favor comunicarse a:

INFO Janssen
Información Científica
www.janssen.com

ARGENTINA

infojanssen@janar.jnj.com
0800 122 0238

janssen Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF *Johnson & Johnson*

HEMATOLOGÍA

ARGENTINA

VOLUMEN 26 Nº 3 • Diciembre 2022

CONTENIDO

EDITORIAL

Carta del Director por 25 años de la Revista Hematología

Dr. José M. Ceresetto 9

ARTÍCULO ORIGINAL

Impacto pronóstico de la mielofibrosis en pacientes con síndromes mielodisplásicos y leucemia mielomonocítica crónica

Russo MF, Belli C, Enrico A, Arbelbide J, Narbaitz M, De Dios Soler M, García Rivello H, Martín C, Iastrebner M, González J, Rosenhain M, Alfonso G, Kornblihtt L, Perusini A, Lazzarino C 13

Determinación de la estabilidad de linfocitos T con variables de tiempo y temperatura a través de citometría de flujo en el laboratorio Synlab 2021

Hurtado LJ, Jaramillo P, Vanegas JM, Rojas M, Tamayo G 20

Características clínicas y manejo de pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática en un centro de referencia de Latinoamérica

Melo Cardozo R, Santacruz R, Llanes G 28

Experiencia con plerixafor para la movilización de progenitores hematopoyéticos en trasplante autólogo de médula ósea en un periodo de 11 años

Perdomo S, Bove J, Menyout A, Alvez M, Lipschutz J, Rocca A, Isaurralde H, Topolansky L, Stevenazzi M, Grille S, Diaz L 37

ATENEO

Paciente joven con masa abdominal

Gilli V, Vijnovich Barón A, Dick H 44

Linfoma del manto y linfoma difuso de células grandes B: un paciente, dos entidades

Olsen, S; Basso, L; Siles, R.; Gutiérrez, R.; García, C 50

CASO CLÍNICO

Linfoma difuso de grandes células B de cérvix: presentación inusual de una patología frecuente

López T, De Paúl N, Díaz G, Vázquez M, Colon E, Picin R 54

Histiocitosis de células de Langerhans en adultos. Reporte de 2 casos

Escalera S; Alfonso G; Freitas J; Maymo D; Vigna C 58

Presentación Atípica de Leucemia Linfoblástica Aguda de tipo B en Adulto Joven sin expresión en sangre periférica

Fabra Martínez M., Patiño R., Enciso C., Rivas N. 65

Hemofilia A adquirida posparto, reporte de un caso

Budde D, Finucci Curi B, Senor C, Suligoy J, Tardella M, Viollaz M. 70

Trombosis de eje porto-espleno-mesentérico por síndrome de trombosis con trombocitopenia inducida por la vacuna COVID-19 AstraZeneca ChAdOx1nCov-19: reporte de caso

Lusich B; Portillo Salazar IC. 76

COMUNICACIÓN BREVE

Neoplasia mieloide/linfoide con eosinofilia y reordenamiento FIP1L1-PDGFRα asociado a linfoma T periférico NOS. ¿Es probable?

Chiang H; González-Saldaña P; Farfán P. 84

PEDIATRÍA

Linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) en pacientes pediátricos. Experiencia de una institución

Deana A; Sanchez Tovar E; Sossi ME; Segovia Gira CV; Morici M; Merhar C; Riccheri C 89

LABORATORIO

Cuantificación plasmática de emicizumab

Sueldo E, Annetta SE, Frontrou JP, Hepner M. 96

IMÁGENES EN HEMATOLOGÍA

Promielocitos leucémicos con características asociadas con la maduración de basófilos: ¿un nuevo predictor de hemorragia severa?

Minissale C, Yañez C, Malusardi C, Auat M, Altube A. 99

AGRADECIMIENTO



La Revista **HEMATOLOGÍA** agradece a todos los profesionales que se han desempeñado como revisores de los artículos publicados durante el año 2022:

Arbesú, Guillermo
Aversa, Luis
Basquiera, Ana
Ceresetto, Juan Martin
Deana, Alejandra
Donato, Hugo
Fernández, Isolda
Fondevila, Carlos
Galeano, Adriana
Gamberale, Romina
Iastrebner, Marcelo
Jaimovich, Gregorio
Korin, Jorge
Korin, Laura
Palmer, Silvina
Pavlovsky, Astrid
Pavlovsky, Astrid
Pavlovsky, Miguel
Quarchioni, Micaela
Rivas, María Marta
Riveros, Dardo
Stemmelin, Germán
Verón, David
Zerga, Marta

Muchas Gracias
COMITÉ EDITOR
REVISTA HEMATOLOGÍA



**IMPULSADOS
POR NUESTRA
PROMESA**

Líderes Mundiales en Biotecnología.
Impulsados desde hace más de **100 años**
por la promesa de salvar y mejorar vidas

www.cslbehring.com.ar

CSL Behring

Bioterapias para la vida™

Carta del director por 25 años de la revista HEMATOLOGIA

Dr. José M. Ceresetto

jceresetto@intramed.net



EDITORIAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 26 n° 3: 9-11
Septiembre - Diciembre 2022

Queridos amigos y colegas:

La **Revista HEMATOLOGÍA** es la publicación médica de la **Sociedad Argentina de Hematología** desde hace 25 años. Se inició en 1997 como órgano oficial para difusión del conocimiento desde nuestra especialidad. Este año 2022 hemos conseguido, después de mucho esfuerzo, ingresar con la revista en la biblioteca virtual SciELO (Scientific Electronic Library On line), la más prestigiosa de Latinoamérica y base de datos más importante para publicaciones científicas de habla hispana del mundo.

En HEMATOLOGIA muchos colegas encontramos un lugar donde expresarnos, un lugar donde mostrar una forma diferente de interpretar a la Hematología, signada por una realidad tal vez única, como lo es la realidad de Argentina y América latina. Que progrese el acervo científico en la especialidad es tarea fundacional de nuestra sociedad científica y la única forma de crecer en un mundo tan cambiante como la medicina. Hemos visto como, a través de los años, esta revista nos permitió no solo expresar nuestros pensamientos, también ha sido el lugar donde se publican los trabajos científicos y monografías premiadas por nuestros pares de la región. Un lugar que es un incentivo permanente para crecer y crear. Mis predecesores, el querido Osvaldo Gioseffi y Carlos Ponzinibbio han sabido inculcarme ese pensamiento.

Sin embargo, todos somos conscientes de lo difícil que resulta escribir un artículo médico. La vorágine de “tener que sobrevivir en el día a día con múltiples trabajos asistenciales” nos consume inexorablemente el tiempo y las ganas de publicar. Es complicado hacer un trabajo con rigor científico, y que además sea original y en otro idioma. En la carta del director, al asumir en la revista hace ya 10 años, necesitábamos generar la necesidad de publicar. En aquel entonces escribí... “ha llegado el momento de generar un cambio. HEMATOLOGÍA debe servir como herramienta para que las jóvenes generaciones de profesionales se hagan del hábito de publicar. Pero también debe servir para que los distinguidos colegas que habitualmente lo hacen se interesen en mostrar su experiencia en nuestro medio, en nuestra lengua”. Hoy, una década más tarde, estos cambios son una realidad que podemos ver en la revista y que nos ha permitido la indización en diferentes bibliotecas virtuales. Hemos incorporado de a poco el hábito de escribir entre los colegas. Prueba de ello es la creciente cantidad de artículos originales que recibimos todos los meses. También el hecho de

incorporar un gran porcentaje de estudios multicéntricos hechos en el país. Estos trabajos fortalecen la idea de mostrar en la región y en el mundo los proyectos de investigación hechos por un conjunto de médicos que creen que el trabajo colaborativo suma más que los egos individuales. Y por supuesto también lo vemos en el creciente impacto que tiene HEMATOLOGIA en la región, por la mayor impronta de publicaciones referidas desde otros países de Latinoamérica. Tener la oportunidad de escribir en español en una publicación científica indexada nos ubica en un lugar muy codiciado para otros colegas de habla hispana.

Nuestra propuesta para seguir creciendo es que cada una de las subcomisiones que trabajan en la Sociedad Argentina de Hematología organicen y publiquen un trabajo original de investigación con el asesoramiento y consultoría de expertos en estadística subsidiados por la sociedad. Además, se ha firmado desde la SAH en este año un convenio de colaboración con la prestigiosa Sociedad Argentina de Investigación Clínica (SAIC) que permitirá integrar en la revista los trabajos científicos relacionados con la hematología. También estamos trabajando para que el Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda (GATLA) publique sus renombrados estudios en HEMATOLOGIA. El grupo GATLA es una organización no gubernamental de médicos oncohematólogos cuyo objetivo es la evaluación de ensayos clínicos en pacientes adultos y pediátricos con Leucemias y otras hemopatías malignas. Consta con más de 70 protocolos ya cerrados y publicados a lo largo de 55 años de historia y un significativo número de estudios en marcha.

Ahora, el gran desafío en nuestro país, es que los médicos que escriben y publican tengan el reconocimiento que merecen. En el hemisferio norte la principal fuente de prestigio y progreso en la carrera de medicina asistencial / docente es fundamentalmente por medio de las publicaciones científicas en revistas con alto impacto de lectura. Nosotros en Argentina aún tenemos esa asignación pendiente. En este sentido, con la promoción para escribir trabajos de investigación o revisiones de temas médicos, sabemos que HEMATOLOGIA será una herramienta valiosa. Servirá para validar el mensaje que supone dejar una impronta en el crecimiento científico de nuestra especialidad. Pero además confiamos que, en un futuro no tan lejano, los autores de publicaciones científicas sean además reconocidos en la práctica asistencial, tanto en concursos médicos en las diferentes instituciones de salud como en los cargos jerárquicos de las sociedades científicas. Que publicar sirva para logros concretos. Que escribir no sea un “arte” para grupos selectos de investigadores sino una herramienta de crecimiento personal e institucional, donde se premie el esfuerzo de transmitir la ciencia médica. No deberíamos conformarnos con “el bronce” de ver plasmado en un texto el trabajo científico que realizamos en nuestro hospital. Debe significar un progreso real, con un valor **significativo** en la puntuación de procesos concretos como la recertificación de la especialidad, la búsqueda de un puesto de mayor jerarquía dentro del sistema de salud o el crecimiento como docente universitario o en una sociedad científica.

La Revista se ha renovado y desde 2022 está indexada en la base de publicaciones electrónicas SciELO. ¿Cuáles son las ventajas de publicar en HEMATOLOGIA, que ahora suma esta base de datos a las que ya tenía?

- La visibilidad y exposición de la biblioteca SciELO y todas sus colecciones permite que un trabajo de investigación o una publicación científica sea consultado por un mayor número de colegas.
- Hematología cuenta con un comité editorial integrado por pares especialistas en su temática. Tiene además un sistema de arbitraje que evalúa cada publicación por medio de dos jueces anónimos pertenecientes al comité científico asesor y expertos en el tema del estudio.
- Los artículos están disponibles en los tres formatos posibles PDF, HTML y XML
- Cada publicación tiene un número DOI (Digital Object Identifier) que es un identificador único y permanente para las publicaciones electrónicas.
- Cada autor debe poseer un número individual en el sistema ORCID (Open Researcher and Contributor ID) que es un identificador digital único y persistente para autores del ámbito científico y académico. Este

identificador consiste en un código de 16 dígitos para cada investigador y sus colaboradores.

- La preservación digital completa de cada artículo permite, junto con la publicación, tener acceso a un sistema abierto de información científica con todos los datos respaldatorios derivados del proceso de investigación. De esta forma se comparte con el resto de la comunidad científica todo el material producto de la investigación sin procesar y permite extraer y validar resultados, lo que favorece que la ciencia sea más abierta y accesible.
- Cada escrito debe aclarar su adhesión al código de ética, declaración de conflicto de intereses y la declaración de autoría donde figura el rol específico que cada autor tuvo en la ejecución del trabajo científico.

Les presento algunos de los cambios que este Comité Editor ha generado en la revista:

- **Hematología** estará disponible para todo aquel que quiera consultarla en formato electrónico a través de la página web de la Sociedad Argentina de Hematología: www.sah.org.ar y también en nuestra web www.revistahematologia.com.ar

Se ha incorporado un buscador que permita acceder a los artículos por autor, título y palabras clave y desde 2012 ya no se requiere de un código personal para consultarla. Las publicaciones están identificadas con un número de DOI y cada autor debe tener un número personal que lo identifica como ocurre con las publicaciones de todas las revistas indexadas.

- Contamos con diferentes Secciones que involucran áreas como la sección de pediatría, de nuevas drogas o las revisiones del laboratorio en hematología que hacen a la revista una publicación más participativa y dinámica:

a) El Ateneo Anatómo-Clínico de la Residencia está a cargo de los residentes y alumnos del Curso Superior de Especialista en Hematología. Se elegirán los casos más interesantes por su complejidad clínica y del laboratorio y se discutirán las alternativas diagnósticas y terapéuticas. De esta forma estaremos inculcando tempranamente la vocación por publicar a nuestros futuros colegas. El ateneo estará supervisado por la Subcomisión de Jóvenes Hematólogos.

b) El Laboratorio en hematología es una ficha técnica sobre diferentes pruebas del Laboratorio aplicadas a la Hematología. Se describirá en forma concisa cómo hacer una determinada prueba, para qué sirve y cómo interpretarla.

c) Yo Opino. Se trata de una sección donde un experto de nuestro medio vierte su visión particular sobre un tema controvertido. La sección del Correo de Lectores nos brindará la oportunidad de disentir con el experto y de esta forma que todos podamos crecer en la Hematología Argentina.

d) La Historia de la Hematología Argentina es una sección ideada por el fundador de la Revista, Dr Gioseffi. Será una oportunidad única para revisar de dónde venimos y cómo llegamos a donde estamos.

e) La Sección de Nuevas Drogas en Hematología revisa en forma crítica a los nuevos agentes terapéuticos, presentados por cada uno de los expertos en el tema.

f) La sección de Hematología Pediátrica está dedicada a tópicos Hematológicos en niños.

g) Los ateneos mensuales de la Sociedad Argentina de Hematología, que muestran casos complejos resueltos exitosamente en centros de todo el país. Estos ateneos posteriormente se escriben con la discusión de los expertos nacionales que participan y constituyen un ejemplo de la cooperación federal en una actividad científica de excelencia.

Es para mí un enorme placer emprender esta nueva etapa a 25 años de su creación, con una categoría diferente para nuestra querida revista. Mantenernos en la biblioteca virtual SciELO requerirá sin dudas de un gran esfuerzo, pero cuento con cada uno de ustedes para hacerlo. Juntos lograremos nuestro objetivo, que la revista HEMATOLOGÍA sea un material de consulta cotidiano, un referente, un amigo.

José M Ceresetto
Director

Junto a sus pacientes con Mieloma Múltiple



Carfizol[®]
Carfilzomib 60 mg

POMALID[®]
Pomalidomida / Cápsulas 1, 2, 3 y 4 mg

REVIXIL[®]
plerixafor



CARFIZOL[®]



POMALID[®]



REVIXIL[®]

CARFIZOL[®], POMALID[®] y REVIXIL[®] se encuentran adheridos a un Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobado por la ANMAT. Ante cualquier consulta contactar al Departamento de Farmacovigilancia Gador a farmacovigilancia@gador.com o al 0-800-220-2273 (CARE). Para mayor información sobre nuestros productos visite: www.gador.com. Material exclusivo para Profesionales de la Salud.



Gador

Impacto pronóstico de la mielofibrosis en pacientes con síndromes mielodisplásicos y leucemia mielomonocítica crónica

Prognostic impact of bone marrow fibrosis in primary myelodysplastic syndromes

Russo MF¹, Belli C², Enrico A³, Arbelbide J⁴, Narbaitz M⁵, De Dios Soler M⁶, García Rivello H⁴, Martín C³, Iastrebnner M⁷, González J⁸, Rosenhain M⁹, Alfonso G¹⁰, Kornblihtt L¹¹, Perusini A⁴, Lazzarino C¹

¹ Servicio Hematología, HIGA Dr. Diego Paroissien. Buenos Aires, Argentina.

² Laboratorio de Genética Hematológica, Instituto de Medicina Experimental (IMEX-CONICET)/ Academia Nacional de Medicina. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina;

³ Servicio Hematología, Hospital Italiano de La Plata. Buenos Aires, Argentina;

⁴ Servicio Hematología, Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina;

⁵ Servicio Hematología, Academia Nacional de Medicina. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina;

⁶ Servicio Hematología, Hospital de Oncología Marie Curie. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina;

⁷ Servicio Hematología, Sanatorio Sagrado Corazón. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina;

⁸ Servicio Hematología, HGA C Durand. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁹ Servicio Hematología, HGA E Tornú. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

¹⁰ Servicio Hematología, Hospital Nacional A Posadas. Buenos Aires, Argentina;

¹¹ Servicio Hematología, Hospital de Clínicas José de San Martín. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

flor_m_86@hotmail.com

Fecha recepción: 10/7/2022

Fecha aprobación: 1/12/2022

TRABAJO PRESENTADO EN SESION ORAL A PREMIO DURANTE EL XXV CONGRESO ARGENTINO DE HEMATOLOGÍA



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA

Volumen 26 n° 3: 13-18

Septiembre - Diciembre 2022

Palabras claves: fibrosis de médula ósea, mielodisplasia, pronóstico, RAEH.

Keywords: bone marrow fibrosis, myelodysplastic syndrome, prognosis, RAEH.

Resumen

La mielofibrosis (MF) se observa en el 10-20% de los pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD). Su presencia es reconocida como un hallazgo histológico adverso asociado a curso agresivo, fallo medular temprano, sobrevida acortada y evolución leucémica.

El objetivo fue examinar la influencia de la MF (MF ≥ 1) en la sobrevida global (SG) y su asociación con variables clínicas e histopatológicas.

Se identificaron 468 pacientes con SMD incluidos en el Registro Argentino de SMD de 2007 a 2017. La mediana de SG del subgrupo MF ≥ 1 fue de 20,1 meses (IC 95%: 10,1-30,0) versus 67,6 meses (IC 95% 45,1-90,3) del subgrupo MF-0 ($p < 0,001$). Parámetros como la MF ≥ 1 (HR 1,46, 95% IC 1,06-2,03; $p = 0,020$), estado funcional > 2 (HR 2,07, 95% IC 1,44-2,96; $p < 0,001$), hemoglobina < 10 gr/dL (HR 1,64, IC 95% 1,16-2,32; $p = 0,005$), recuento de plaquetas $< 100.000/\mu\text{L}$ (HR 1,94, IC 95% 1,42-2,65; $p < 0,001$), cariotipos adversos (HR 1,86, IC 95% 1,32-2,63; $p < 0,001$), blastos en MO $> 5\%$ (HR 2,94, IC 95% 2,06-4,20; $p < 0,001$) y el índice de comorbilidades de Charlson > 3 (HR 2,17; IC 95%: 1,48-3,19; $p < 0,001$) se asociaron de forma independiente a SG reducida. Mientras que la ferritina > 1000 ug/L (OR 3,41; $p = 0,006$) y la localización eritroide atípica (OR 2,65; $p = 0,004$) se asociaron significativamente con la presencia de MF ≥ 1 .

Los resultados destacan la presencia de MF ≥ 1 como un factor pronóstico adverso para la supervivencia en SMD, asociado con hiperferritinemia y alteración de la localización de la progenie eritroide en la MO.

Abstract

Myelofibrosis (MF) is observed in 10-20% of patients with myelodysplastic syndrome (MDS). The presence of MF has been recognized as an adverse histological finding associated with an aggressive course including early bone marrow (BM) failure, shortened survival and leukemic evolution.

The aim of this study was to examine the influence of the myelofibrosis (MF ≥ 1) in the overall survival (OS) and its association with clinical and histopathologic variables.

We identified 468 MDS patients who were included in the Argentinian Registry of MDS from 2007 to 2017. The median OS for the MF ≥ 1 subgroup was 20.1 months (95% CI 10.1-30.0) versus 67.6 months

(95% CI 45.1-90.3) for the MF-0 subgroup ($p < 0.001$). Cox regression analysis revealed that MF ≥ 1 (HR 1.46, 95% CI 1.06-2.03; $p = 0.020$), performance status > 2 (HR 2.07, 95% CI 1.44-2.96; $p < 0.001$), hemoglobin level < 10 gr/dL (HR 1.64, 95% CI 1.16-2.32; $p = 0.005$), platelet counts $< 100,000/\mu\text{L}$ (HR 1.94, 95% CI 1.42-2.65; $p < 0.001$), poor karyotypes (HR 1.86, 95% CI 1.32-2.63; $p < 0.001$), BM blasts $> 5\%$ (HR 2.94, 95% CI 2.06-4.20; $p < 0.001$) and Charlson's Comorbidity Index > 3 (HR 2.17, 95% CI 1.48-3.19; $p < 0.001$) were independently associated with a reduced OS. Furthermore, ferritin level > 1000 ug/L (OR 3.41; $p = 0.006$) and the atypical erythroid localization (OR 2.65; $p = 0.004$) were significantly associated with the presence of MF ≥ 1 .

Our results highlight the presence of any grade of myelofibrosis as an independent adverse prognostic factor for survival in MDS, associated with higher ferritin level and abnormal erythroid localization in the BM.

Introducción

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades clonales, caracterizadas por hematopoyesis ineficaz con alteración funcional y morfológica de las células progenitoras hemopoyéticas, citopenia(s) periférica(s) y displasia en una o más líneas celulares⁽¹⁾.

Para la predicción del riesgo de evolución a leucemia mieloide aguda (LMA) y sobrevida se han descripto varias escalas pronósticas como el Índice Pronóstico Internacional (IPSS) y su versión revisada (IPSS-R). Existen, además, factores clínicos que impactan en forma independiente como el estado funcional, edad, dependencia transfusional, presencia de blastos circulantes en sangre periférica, ferritina sérica, LDH y presencia de fibrosis en la médula ósea (MO)^(2,3).

La mielofibrosis (MF) se observa en el 10-20% de los pacientes con SMD^(1,4). La presencia de MF ≥ 2 , de acuerdo a la *European Myelofibrosis Network* (EUMNET 2005), ha sido reconocida como un hallazgo histológico adverso asociado a un curso agresivo, incluyendo fallo medular temprano, sobrevida acortada y evolución a LMA^(5,6).

Entre las variables que influyen en la generación de fibrosis en pacientes con SMD se encontraría la actividad de citoquinas liberadas a partir de la proliferación de megacariocitos anormales, estimulada por su interacción con el estroma medular y un

microambiente con características proinflamatorias⁽⁷⁾.

Es importante mejorar el conocimiento de las variables relacionadas con la MF y su rol pronóstico en pacientes con SMD, ya que la biopsia de MO es el estudio complementario de mayor disponibilidad en nuestro medio, según una encuesta previa realizada por nuestro grupo⁽⁸⁾. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue examinar la influencia de la presencia de cualquier grado de MF (MF ≥ 1) en la supervivencia global (SG) de una cohorte argentina de SMD y su asociación con variables clínicas e histopatológicas, como el porcentaje de blastos, la celularidad de la MO, localización eritroide atípica y displasia megacariocítica.

Material y métodos

Se identificaron 468 pacientes con SMD de una base de datos retrospectiva multicéntrica de 706 pacientes que fueron incluidos en el Registro Argentino de SMD de 2007 a 2017, con evaluación registrada de MF en la biopsia de MO.

Se consideró presencia de MF como algún grado de MF 1, 2 y 3 en médula ósea, acorde a los criterios de la *European Myelofibrosis Network* (EUMNET 2005). Se definió MF-0 (ausencia de fibrosis) como la presencia de fibras reticulares lineales aisladas; MF-1 (fibrosis leve) por la presencia de una trama laxa de reticulina a nivel perivascular; MF-2 (fibrosis moderada) por el incremento difuso y denso de fibras de reticulina con extensas intersecciones y focos de fibrosis colágena y osteoesclerosis focal, y MF-3 (fibrosis severa) por el incremento difuso y extenso de fibras de reticulina, con intersecciones extensas y bandas gruesas de colágeno, más osteoesclerosis significativa.

Las variables continuas se expresan en medianas y rangos intercuartílicos. Las variables dicotómicas, en porcentajes, fueron comparadas mediante el test exacto de Fisher /Chi² y se realizó un modelo de regresión logística múltiple. Se utilizó Kaplan-Meier para la estimación univariada de los tiempos de supervivencia y de progresión leucémica calculados desde el momento del diagnóstico hasta la fecha del evento, último seguimiento o censurando a la fecha del trasplante con células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). Cada variable fue comparada utilizando el test de log-rank (MantelCox) y se realizó un análisis multivariado estableciendo el riesgo proporcional

según Cox. El nivel de significación estadística fue fijado en 0,05. Los análisis estadísticos fueron realizados utilizando el sistema SPSS versión 24.00 (SPSS, Chicago, USA).

Resultados

Características de la población

De la cohorte seleccionada, el 32,7% presentaba MF ≥ 1 , el 25,8% (n=121) con MF-1, el 5,7% (n=27) MF-2 y el 1% (n=5) MF-3. Al analizar las características de la población, la mediana de edad fue de 70 años (rango intercuartílico 60-78) siendo 66,1% >65 años y 55,8% de sexo masculino. Al momento del diagnóstico, los pacientes presentaban una mediana de hemoglobina 9,0 g/dL, recuento de plaquetas 121.500/ μ L y neutrófilos 1.800/ μ L; 25,7% cariotipos pobres y 26,7% IPSS-R >3,5.

En cuanto a las características de la médula ósea al diagnóstico, se observó que el 67,1% (n=308) eran hipercelulares, con alteraciones de la localización mieloides en el 45,9% (n=129), de la localización eritroide en el 48,4% (n=133) y de la localización megacariocítica en el 50,5% (n=142). En el aspirado de médula ósea, el 84,9% (n=387) presentaban displasia eritroide, el 77,8% (n=357) displasia mieloides y el 77,1% (n=354) displasia megacariocítica.

De acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los pacientes se distribuyeron con un predominio de SMD con displasia multilineal, 51,2% (n=186), las leucemias mielomonocíticas crónicas representaban el 19,6% (n=71) y los SMD con exceso de blastos-2, 13,2% (n=48). De acuerdo a los tratamientos recibidos, el 78,5% (n=362) requirió soporte transfusional, 44,4% (n=187) recibió eritropoyetina, 4,6% (n=20) agentes hipometilantes y 6,4% (n=28) fueron sometidos a un TCPH.

Análisis de supervivencia

Durante el seguimiento, con una mediana de 21,2 meses, el 19% (n=87) progresó a LMA y el 45,9% (n=211) falleció con una mediana de supervivencia global (SG) de 41,6 meses (IC 95% 23,3-59,9) (Tabla 1).

Particularmente, la mediana de SG del subgrupo MF ≥ 1 fue de 20,1 meses (IC 95%: 10,1-30,0) versus 67,6 meses (IC 95% 45,1-90,3) del subgrupo MF-0 (p<0,001, Figura 1).

El análisis de regresión según Cox reveló que la MF

≥ 1 (HR 1,46, 95% IC 1,06-2,03, $p=0,020$), estado funcional >2 (HR 2,07, 95% IC 1,44-2,96, $p<0,001$), nivel de hemoglobina <10 g/dL (HR 1,64, IC 95% 1,16-2,32, $p=0,005$), recuento de plaquetas <100.000 / μ L (HR 1,94, IC 95% 1,42-2,65, $p<0,001$), cariotipos adversos (HR 1,86, IC 95% 1,32-2,63, $p<0,001$), blastos en MO $>5\%$ (HR 2,94, IC 95% 2,06-4,20, $p<0,001$) y el índice de comorbilidad de Charlson >3 (HR 2,17; IC 95%: 1,48-3,19; $p<0,001$) se asociaron de forma independiente con una SG reducida. Las medianas de SG, en relación a los parámetros evaluados, se detallan en la Tabla 1.

En cuanto a la asociación entre la MF ≥ 1 y las características clínicas e histopatológicas, este subgrupo presentó en mayor frecuencia niveles de hemoglobina <10 g/dL (65,1% vs 50,5% $p=0,003$), ferritina >1000 ug/L (19,4% vs 8,4% $p=0,004$), aumento de la celularidad de la MO (79,9% vs 60,8% $p<0,001$),

localización eritroide atípica (63,0% vs 42,3% $p=0,002$) y displasia megacariocítica (85% vs 73,4% $p=0,006$).

Entre estos parámetros, el nivel de ferritina (OR 3,41, IC95% 1,430-8,126; $p=0,006$) y la localización eritroide atípica (OR 2,65, IC95% 1,377-5,087; $p=0,004$) se asociaron significativamente con la presencia de MF ≥ 1 .

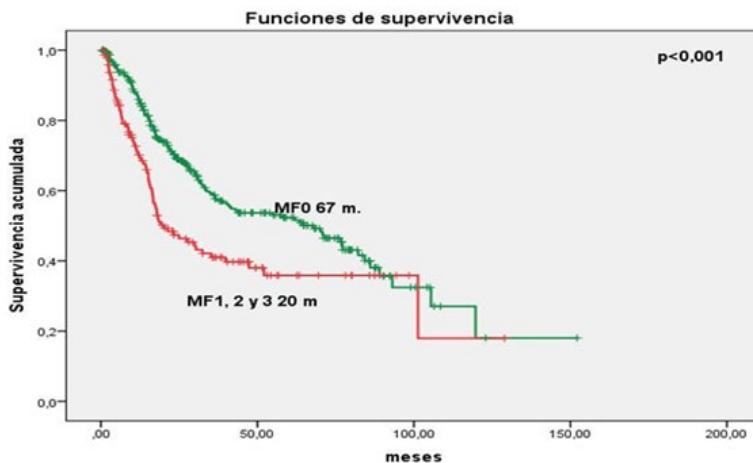
Discusión y conclusión

Los SMD constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades clonales, caracterizadas por hematopoyesis ineficaz, citopenias periféricas y displasia en una o más líneas celulares⁽¹⁾. La mielofibrosis se observa en el 10-20% de los casos de SMD primario⁽³⁾ y estaría relacionada a defectos en la maduración de la serie granulocítica y de los megacariocitos⁽⁹⁾. Su etiología aún es desconocida, ya que no se han

Tabla 1. Análisis univariado de sobrevida

Variables	Mediana de sobrevida global (SG)	IC 95%	p
SG n=468	41,6 meses (m)	23,3-59,9	
Mielofibrosis (MF)			<0,001
MF-0 n=315	67,6 m	45,1-90,4	
MF ≥ 1 n=153	20,1 m	10,1-30,0	
Estado funcional (PS)			<0,001
PS ≤ 2 n=328	70,8 m	51,4-90,2	
PS >2 n=106	15,3 m	6,6-23,9	
Hemoglobina			<0,001
>10 g/dL n=209	86 m	73,5-98,7	
$<9,9$ g/dL n=258	21 m	15,8-27,2	
Recuento de plaquetas			<0,001
>100.000 / μ L n=275	77 m	59,5-94,8	
<100.000 / μ L n=191	19 m	12,2-26,1	
Blastos en médula ósea			<0,001
$<5\%$ n=348	82 m	65,4-99,1	
$\geq 5\%$ n=102	14 m	12,4-17,2	
Cariotipo según IPSS			<0,001
Bueno-intermedio n=303	82 m	67,7-96,7	
Alto n=105	19 m	14,2-23,9	
Índice de comorbilidades de Charlson			<0,001
<3 n=396	101,3	79,4-123,2	
≥ 3 n=71	23,8	9,7-38,0	

Figura 1. Curvas de supervivencia según Kaplan y Meier de acuerdo a la ausencia o presencia de mielofibrosis en la biopsia de médula ósea



encontrado mutaciones directamente responsables de desencadenarla. Sin embargo, se ha postulado que la fibrosis se desarrollaría como resultado de la actividad de citoquinas liberadas a partir de la proliferación de megacariocitos anormales, estimulado por su interacción con el estroma medular y un microambiente con características proinflamatorias^(10,11).

En nuestra serie, la MF ≥ 1 se asoció significativamente con un mayor nivel de ferritina y anomalías eritroides en la médula ósea⁽¹²⁾. La hiperferritinemia puede estar relacionada con la eritropoyesis ineficaz, mediada por la secreción de factores de crecimiento por precursores eritroides, los cuales inhiben la síntesis hepática de hepcidina, lo que llevaría a aumentar la absorción intestinal de hierro^(13,14). Por otro lado, en la evolución de la fibrosis medular el aumento de citoquinas proinflamatorias llevaría a un aumento de ferritina como reactante de fase aguda⁽¹⁵⁾. En pacientes con dependencia transfusional estaría relacionada a sobrecarga de hierro con producción de ROS y daño de órgano blanco^(16,17). La alteración de la localización eritroide se vincularía al aumento de la eritropoyesis en pacientes con MF y marcada displasia eritroide⁽¹²⁾.

Nuestros resultados destacan la presencia de cualquier grado de mielofibrosis como un factor pronóstico adverso para la supervivencia en SMD. En la literatura, estudios retrospectivos han evaluado el

impacto de la MF en la SG de pacientes con SMD. Los resultados coinciden en que la fibrosis en el contexto de los SMD confiere peor pronóstico, una SG acortada, mayor riesgo de muerte, evolución agresiva y mayor progresión a fallo medular^(14,20,21).

En nuestra cohorte se destaca que los pacientes con SMD con MF presentaban medianas de SG francamente reducidas (20 meses), en comparación con los SMD sin MF (67,6 meses). Y este hallazgo, ampliamente disponible en nuestro medio⁽²⁰⁾, sostuvo su independencia en cuanto a la predicción de riesgo junto variables asociadas a los SMD, como la presencia de anemia, cariotipos adversos, trombocitopenia y mayor porcentaje de blastos en MO y, además, a variables relacionadas a la capacidad funcional del paciente como el estado funcional y el Índice de Comorbilidades de Charlson.

Podemos concluir que la MF en SMD es un predictor independiente de sobrevida acortada, que debería ser considerado tanto al diagnóstico como durante el tratamiento de la enfermedad, dado su impacto clínico y pronóstico.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los miembros del Grupo de Estudio de SMD por su participación en el registro de SMD en el marco del RAEH organizado por la SAH.

Conflictos de interés: Graciela Alfonso declara haber recibido honorarios por parte de AstraZeneca y Rafo por concepto de asesorías. Marina Narbaitz declara haber recibido honorarios por parte de Novartis y Takeda por concepto de actividad educativa. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL y col. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. REVISED EDITION 2017.
2. Della Porta MG, Malcovati L. Myelodysplastic syndromes with bone marrow fibrosis. *Haematologica*. 2011;96(2):180-183.
3. Hussein K, Stucki-Koch A, Kreipe H y col. Profile of fibrosis-related gene transcripts and megakaryocytic changes in the bone marrow of myelodysplastic syndromes with fibrosis. *Annals of Hematology*. 2018;97(11):2099-2106.
4. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM y col. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89(6):2079-2088.
5. Greenberg P, Tuechler H, Schanz J y col. Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *Blood*. 2012;120:2454-246.
6. Pfeilstöcker M, Tuechle H, Sanz G y col. Time-dependent changes in mortality and transformation risk in MDS. *Blood*. 2016;128(7):902-10.
7. Pronk E, Raaijmakers MHGP y col. The mesenchymal niche in MDS. *Blood Journal*. 2019;133(10):1031-1038.
8. Crisp R, Bestach Y, Kornblihtt L y col. Preferences and limitations of hematologists to address the complexity of myelodysplastic syndromes. *Medicina (Buenos Aires)*. 2019;79(3):174-184.
9. Arber D, Orazi A, Hasserjian R y col. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
10. Buesche G, Teoman H, Wilczak W y col. Marrow fibrosis predicts early fatal marrow failure in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2008;22(2):313-322.
11. Schmitt A, Jouault H, Guichard J y col. Pathologic interaction between megakaryocytes and polymorphonuclear leukocytes in myelofibrosis. *Blood*. 2019;96(4):1342-7.
12. Kuter DJ, Bain B, Mufti G y col. Bone marrow fibrosis: pathophysiology and clinical significance of increased bone marrow stromal fibres. *British Journal of Haematology*. 2007;139(3):351-62.
13. Cui R, Gale RP, Zhu G y col. Serum iron metabolism and erythropoiesis in patients with myelodysplastic syndrome not receiving RBC transfusions. *Leuk Res*. 2014;38(5):545-50.
14. Pardanani A, Finke C, Tefferi A y col. Associations and prognostic interactions between circulating levels of hepcidin, ferritin and inflammatory cytokines in primary myelofibrosis. *American Journal of Hematology*. 2013; 88(4):312-316.
15. Tefferi A, Vaidya R, Caramazza D y col. Circulating interleukin (IL)28, IL-2R, IL-12, and IL-15 levels are independently prognostic in primary myelofibrosis: A comprehensive cytokine profiling study. *J Clin Oncol*. 2011;29(10):1356-1363.
16. Shenoy N, Vallumsetla N, Rachmilewitz E. Impact of iron overload and potential benefit from iron chelation in low-risk myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2014;124:873-81.
17. Srai SK, Bomford A, McArdle HJ. Iron transport across cell membranes: molecular understanding of duodenal and placental iron uptake. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2002;15:243-59.
18. Della Porta MG, Malcovati L, Boveri E y col. Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2009;27(5):754-762.
19. Fu B, Jaso JM, Sargent RL y col. Bone marrow fibrosis in patients with primary myelodysplastic syndromes has prognostic value using current therapies and new risk stratification systems. *Modern Pathology*. 2014;27(5):681-689.
20. Ramos F, Robledo C, Izquierdo-García FM y col. Bone marrow fibrosis in myelodysplastic syndromes: a prospective evaluation including mutational analysis. *Oncotarget*. 2016;7(21):30492-503.
21. Marisavljević D, Rolović Z, Cemerikić V y col. Myelofibrosis in primary myelodysplastic syndromes: clinical and biological significance. *Med Oncol*. 2004;21(4):325-31.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

kemex

laboratorio

Compañía líder en la producción de medicamentos oncológicos y oncohematológicos, inyectables y orales



Determinación de la estabilidad de linfocitos T con variables de tiempo y temperatura a través de citometría de flujo en el laboratorio Synlab 2021

Determination of the stability of T-lymphocytes with time and temperature variables through flow cytometry in the Synlab 2021 laboratory

Hurtado LJ¹, Jaramillo P², Vanegas JM³, Rojas M⁴, Tamayo G¹

¹ Centro Especializado de Patología Oncohematológica, Laboratorio Clínico Synlab SAS, Medellín-Colombia

² Universidad de Antioquia, Medellín-Colombia

³ Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín-Colombia

⁴ Instituto de Investigaciones Médicas, Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética (GICIG).

johana.hurtado@udea.edu.co

Fecha recepción: 18/7/2022

Fecha aprobación: 21/12/2022



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA

Volumen 26 n° 3: 20-27

Septiembre - Diciembre 2022

Palabras claves: viabilidad, citometría, linfocitos T, temperatura.

Keywords: viability, cytometry, T lymphocytes, temperature.

Resumen

Introducción: la cuantificación de subconjuntos de linfocitos T se realiza de manera rutinaria en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH) por citometría de flujo, con el fin de estadificar la infección y la respuesta a la terapia antirretroviral. Aunque algunas casas comerciales sugieren procesar las muestras en un período de 48 horas a 20-25 °C, no hay consenso acerca de las condiciones de tiempo y temperatura en las cuales no hay afectación de los linfocitos T. **Materiales y métodos:** se evaluaron 50 muestras de sangre total con anticoagulante EDTA, provenientes del área metropolitana de Medellín. Cada una fue expuesta bajo condiciones de temperatura y tiempo de conservación antes de su procesamiento. Los puntos de tiempo incluyeron < 12 horas (muestra inicial), 24, 48, 72, 96 y

120 horas. Y a temperatura ambiente (20-25 °C) y refrigeración (4-8°). **Resultados:** variables como la temperatura y el tiempo influyen en los recuentos de las diferentes subpoblaciones linfocitarias; son más críticos los efectos de la temperatura ambiente sobre el recuento y demás variables, que el paso del tiempo. La expresión CD4 fue el marcador más estable; por cada día que se evaluó se redujo 0.08 cél/μl y no fue estadísticamente significativo (IC 95%: 0.10-0.01; p = 0.104). El marcador CD45, presentó mayor reducción en el recuento absoluto. Con el paso de los días, en promedio, disminuyeron 0.53 cél/μl, dato que fue estadísticamente significativo (IC 95%: -0.97-0.09; p = 0.016). Respecto a la viabilidad evaluada en los linfocitos totales, ésta permaneció alta a temperatura de 4-8 °C durante 96 horas, con una mediana de 72.7%.

Abstract

Introduction: quantification of T-lymphocyte subsets is routinely performed in patients with acquired immunodeficiency syndrome (HIV) by flow cytometry, in order to stage infection and response to antiretroviral therapy. Although some commercial houses suggest processing the samples in a period of 48 hours at 20-25 °C, there is no consensus about the conditions of time and temperature in which the T lymphocytes are not affected. **Materials and methods:** fifty whole blood samples with EDTA anticoagulant from the Medellín metropolitan area were evaluated. Each one was exposed under conditions of temperature and storage time before processing. Time points included < 12 hours (initial sample), 24, 48, 72, 96 and 120 hours. And at room temperature (20-25 °C) and refrigeration (4-8 °C). **Results:** variables such as temperature and time influence the counts of the different lymphocyte subpopulations; the effects of ambient temperature on the count and other variables are more critical than the passage of time. CD4 expression was the most stable marker; For each day that was evaluated, it was reduced by 0.08 cells/ μ l and it was not statistically significant (95% CI: 0.10-0.01; $p = 0.104$). The CD45 marker presented a greater reduction in the absolute count. Over the days, on average, 0.53 cells/ μ l decreased, a fact that was statistically significant (95% CI: -0.97-0.09; $p = 0.016$). Regarding the viability evaluated in total lymphocytes, it remained high at a temperature of 4-8 °C for 96 hours, with a median of 72.7%

Introducción

Los linfocitos T son un grupo heterogéneo de células específicas para el reconocimiento de antígenos⁽¹⁾. Dado su papel determinante en el establecimiento de las respuestas adaptativas de la respuesta inmune, su recuento es de gran importancia en enfermedades que se caracterizan por alteraciones en su número y frecuencia, como en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH). Con la citometría de flujo (CMF) se estima el número de células CD4, parámetro crítico útil para estadificar la infección y guiar la toma de decisiones en cuanto a la conducta clínica a seguir⁽²⁾. Uno de los puntos críticos de la fase preanalítica de la CMF es el tiempo que transcurre desde la toma de la muestra hasta su procesamiento y la temperatura a la que esté expuesta, debido a que las muestras se remiten a laboratorios de referencia

desde otros lugares⁽³⁾. La casa comercial recomienda realizar la tinción de las muestras en un plazo de 48 horas⁽⁴⁾, mientras que otros proveedores aconsejan analizar las muestras a las 24 horas⁽⁵⁾, autores como Glencross, et al.⁽⁶⁾ indican que utilizar estrategias de análisis citométrico, como el “*panleucogating*”, facilita la medición precisa de CD4, incluso después de la pérdida de las propiedades de dispersión directa, hasta cinco días luego de flebotomía.

La pérdida de estabilidad se traduce en cambios de expresión de los marcadores, lo cual ocasiona alteraciones en los resultados que pueden conducir a imprecisiones o fallos en las decisiones clínicas⁽⁷⁾. Por lo anterior, el objetivo de este trabajo fue evaluar la estabilidad de los linfocitos T CD45, CD3, CD4 y CD8 en diferentes condiciones de temperatura y tiempo.

Materiales y métodos

Población

Se evaluaron 50 muestras de sangre periférica con anticoagulante EDTA, provenientes del área metropolitana de Medellín durante el año 2021, que tenían solicitud para el recuento de linfocitos T CD3, CD8, CD45 y CD4, y cuyo tiempo de toma de muestra fuera menor a 12 horas. El procesamiento se desarrolló en el laboratorio Synlab SAS. Las 50 muestras correspondieron a 36 pacientes con diagnóstico previo de VIH (carga viral por PCR tiempo real) y 14 pacientes que no contaban con datos de carga viral en la institución. Cada muestra se evaluó en 6 momentos en el tiempo (< 12, 24, 48, 72, 96 y 120 horas) y en dos temperaturas (4-8 °C y 20-25 °C), para un total de 550 mediciones de linfocitos T, para esto se realizaron 10 alícuotas con 250 μ l de sangre total con EDTA, en tubos plásticos Eppendorf de 1.5 ml. Este proyecto cuenta con el aval de la institución, no hubo contacto directo con el participante, ni se tomó información sensible de su historia clínica, ni datos personales que puedan identificar al paciente, por lo tanto, se respetaron los principios de confidencialidad y la custodia de datos sensibles. Asimismo la institución, en el consentimiento informado que aplica a todo paciente que se realiza un examen, contempla lo establecido en la Ley Colombiana 1581 de 2012, sobre la protección de datos, por lo tanto, el compromiso con la institución fue de uso exclusivo para esta investigación científica que sólo implica un estudio de calidad de muestra y no incluye estudios

genéticos, ni modificaciones a la muestra de otro uso.

Cuantificación de linfocitos T CD3, CD8, CD45 y CD4

Para la cuantificación de los linfocitos T CD3, CD8, CD45 y CD4 se realizó el siguiente procedimiento: se depositaron 50 µl en los tubos BD Truocunt. Luego se adicionaron 20 µl del reactivo BD multitest, que contiene anticuerpos monoclonales marcados con diferentes fluorocromos: anti-CD3 con FITC clon SK7, anti-CD8 marcado con PE clon SK1, anti-CD45 con PerCP clon 2D1 y CD4 marcado con APC clon SK3 y se analizó por el citómetro de flujo BD FACSLytic™, utilizando el programa BD facs clinical.

Viabilidad de linfocitos T totales

Se utilizó un tubo de poliestireno, se dispensaron 50 µl de la muestra por pipeteo inverso y se adicionaron 5 µl de CD45 FITC y 5 µl del reactivo de viabilidad actinomicina D (7AAD), luego fue analizado en el citómetro BD FACSLytic™, utilizando el programa BD facs suite.

Se realizó la evaluación de dos niveles de control CD check plus, el cual es un control de sangre completo, con análisis de valores (absolutos y relativos) de linfocitos T CD45, CD3, CD4 y CD8, disponible en dos niveles clínicamente relevantes de células CD4⁺(8). Además, el laboratorio cuenta con el control externo del Colegio Americano de Patólogos (CAP), que aprueba de manera satisfactoria.

Análisis estadístico

Todas las variables cuantitativas fueron expresadas con la mediana y el rango intercuartil, las diferencias en la mediana de los recuentos absolutos de CD45, CD4, CD8 y CD3 en el tiempo, fueron comparadas con la prueba de rango de Wilcoxon para muestras pareadas. Se analizó cada una de las temperaturas evaluadas (ambiente 20-25 °C y refrigeración 4-8 °C). Por otro lado, y con el fin de comparar el efecto independiente de las variables de tiempo y temperatura en los desenlaces de interés (viabilidad de los linfocitos T totales, recuento de valores absolutos, e intensidad media de fluorescencia de los linfocitos T CD45, CD4, CD8 y CD3), se utilizó un modelo de ecuaciones de estimación generalizada (GEE, del inglés *generalized estimating equations*).

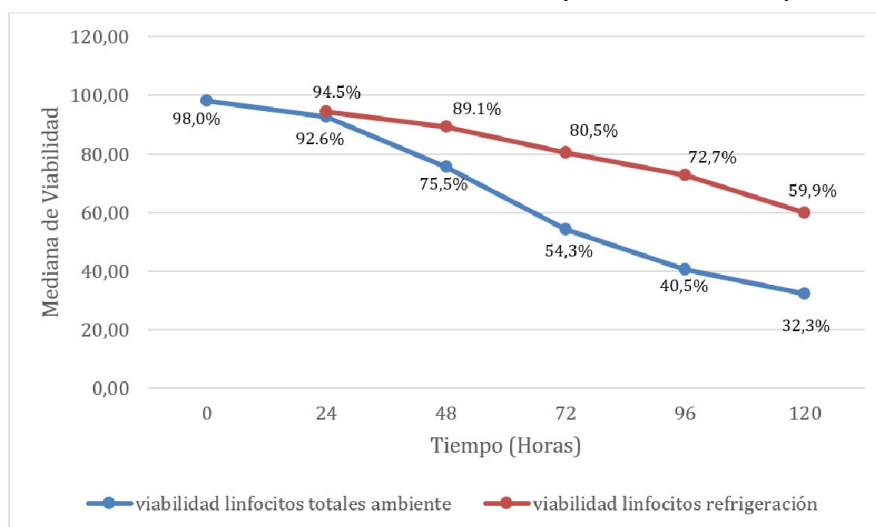
Resultados

De 50 muestras estudiadas, la mayoría correspondió a hombres (80%; n = 40), con una mediana de edad de 34 años (RIC: 26-39).

Viabilidad de linfocitos T totales

En la observación de la viabilidad de linfocitos totales con CD45 FITC y 7AAD se encontró que los resultados de las medianas son mayores a temperatura de refrigeración (Figura 1). Dicha viabilidad disminuye, en promedio, 0.51% por cada día que pasa según el modelo GEE (Tabla 2). Respecto a la temperatura, se evidenció mayor reducción a temperatura ambiente, con 22.24 % (IC 95%: -22.24 a -20.05; p < 0.001) (Tabla 1).

Figura 1. Medianas de la viabilidad de linfocitos a temperatura ambiente y de refrigeración.



Recuento absoluto de linfocitos totales

A temperatura ambiente (20-25 °C), la mediana de la medición basal (< 12 horas) del recuento absoluto de CD45 fue de 1727 cél/μl y disminuyó a medida que pasó el tiempo (Figura 2), con una mediana de 1564.5 cél/μl a las 120 horas y una pérdida de 9.4% de células (Tabla 2). Por su parte, a 4 °C se observó un ligero incremento del recuento a las 48 horas, con una mediana de 1840 cél/μl confrontado con la medición basal, que luego disminuyó a las 72 horas

(Tabla 2). Los resultados obtenidos por el modelo GEE evidenciaron asociación estadísticamente significativa entre el tiempo y el recuento de linfocitos totales. De esta manera, por cada día que la muestra fue almacenada, hubo una reducción en promedio de 0.53 cél/μl (IC 95%: -0.97 a -0.09, p = 0.016) independiente de la temperatura. Además, el marcador CD45 presentó mayor reducción del recuento absoluto a temperatura ambiente, en comparación con los demás anticuerpos evaluados (Tabla 3).

Tabla 1. Modelo GEE con un intervalo de confianza del 95 % y valor de p de la mediana de viabilidad de linfocitos totales evaluados en un período de tiempo (basal, 24, 48, 72, 96 y 120 horas) a temperatura ambiente y de refrigeración

Variables	Coficiente ajustado	Intervalo de confianza 95%		Valor p
Tiempo	-0.51 ^a	-0.54	-0.48	<0.001*
Temperatura	-22.24 ^b	-24.44	-20.05	<0.001*

a Coeficiente ajustado por la temperatura *valores de p estadísticamente significativo
b Coeficiente ajustado por el tiempo.

Figura 2. Medianas del recuento absoluto de los linfocitos T CD45 (panel A), CD3 (panel B) CD4 (panel C) y CD8 (panel D), en relación con el tiempo (0, 24, 48, 72, 96 y 120 horas) a temperatura ambiente y refrigeración

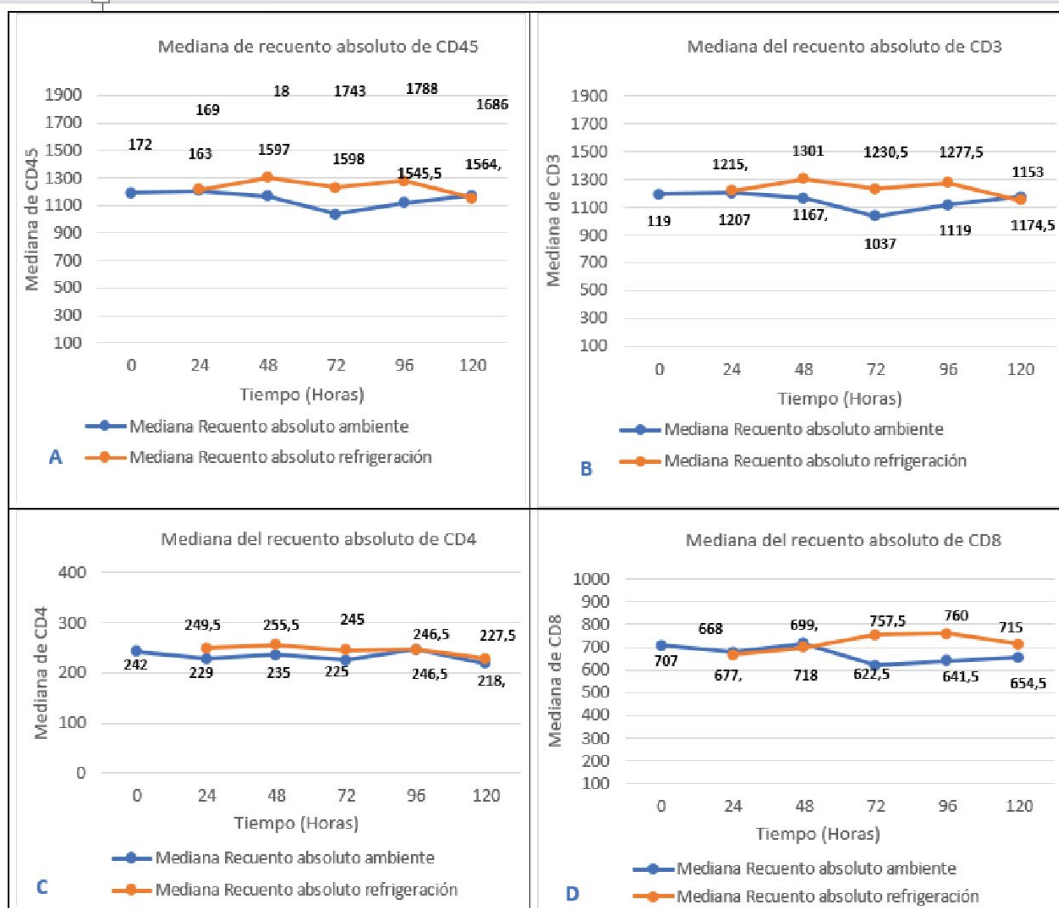


Tabla 2. Prueba de rango de Wilcoxon para medianas del recuento de linfocitos T CD45, CD3, CD4 y CD8 en relación con el tiempo (basal, 24, 48, 72, 96 y 120 horas) y en cada una de las temperaturas evaluadas (4 °C y 25 °C)

Recuentos absolutos						
Marcador	Tiempo (Horas n=50)	Mediana recuento absoluto ambiente (20-25 °C)	% de pérdida +	Mediana recuento absoluto refrigeración (4-8 °C)	% de pérdida+	Valor de p
CD45	0(n=50)	1727				
	24(n=50)	1638.5	5.2	1690	2.1	0.119
	48(n=50)	1597	7.5	1840	6.5	0.004
	72(n=50)	1598.5	7.4	1743.5	0.9	<0.001
	96(n=50)	1545.5	10.4	1788	3.5	<0.001
	120(n=50)	1564.5	9.4	1686	2.3	<0.001
CD3	0(n=50)	1196				
	24(n=50)	1207	0.91	1215.5	1.6	0.005
	48(n=50)	1167.5	2.4	1301	8.7	<0.001
	72(n=50)	1037	13.4	1230.5	2.8	<0.001
	96(n=50)	1119.5	6.3	1277.5	6.8	<0.001
	120(n=50)	1174.5	1.79	1153	3.5	<0.001
CD4	0(n=50)	242				
	24(n=50)	229	5.31	249.5	3.0	0.087
	48(n=50)	235.5	2.6	255.5	5.5	<0.001
	72(n=50)	225	7.0	245	1.2	<0.001
	96(n=50)	246.5	1.8	246.5	1.8	<0.001
	120(n=50)	218.5	9.7	227.5	5.9	0.013
CD8	0(n=50)	707				
	24(n=50)	677.5	4.1	668	5.5	0.007
	48(n=50)	718	1.5	699.5	1.0	0.001
	72(n=50)	622.5	11.9	757.5	7.1	<0.001
	96(n=50)	641.5	9.2	760	7.4	<0.001
	120(n=50)	654.5	7.4	715	1.1	<0.001

Valores de p resaltados en negrilla.

+ Porcentaje de pérdida; resultado de la diferencia del valor absoluto de cada marcador evaluado en el tiempo, comparado con la medición basal a temperatura ambiente.

Efecto del tiempo y la temperatura en el recuento de linfocitos T CD3+

En general se observó reducción en el tiempo del recuento absoluto de linfocitos T CD3+ tanto a temperatura ambiente como de refrigeración (Figura 2). A temperatura ambiente mostró un ligero aumento en la expresión de la mediana de CD3 a las 24 horas (1207 cél/ µl), respecto a la medición inicial (1196 cél/µl) (Tabla 3). Luego disminuyó en los tiempos

subsecuentes, en comparación con la temperatura de 4 °C, en cuyo caso dicho incremento fue hasta las 48 horas (1301 cél/µl) (Tabla 3). En cuanto al modelo GEE, se observó que por cada día que pasó, en promedio disminuyeron 0.24 cél/µl, cifra que no es estadísticamente significativa (IC 95%: -0.58 a 0.09; p = 0.163) (Tabla 4), mientras que cuando las muestras se almacenaron a temperatura ambiente se redujo a 98.9 cél/µl (Tabla 4).

Tabla 3. Modelo GEE con un intervalo de confianza del 95% y valor de p de la mediana del recuento absoluto de de linfocitos T CD45, CD3, CD4 y CD8 evaluados en un período de tiempo (basal, 24, 48, 72, 96 y 120 horas) a temperatura ambiente y de refrigeración

Variable	Coefficiente ajustado	Intervalo de confianza		Valor de p
Recuento absoluto CD45				
Tiempo	-0.53	-0.97	-0.09	0.016
Temperatura	-123.55	-162.80	-162.80	<0.001
Recuento absoluto de CD3				
Tiempo	-0.24	-0.58	0.09	0.163
Temperatura	-98.97	-131.19	-66.74	<0.001
Recuento absoluto de CD4				
Tiempo	-0.08	-0.19	0.01	0.104
Temperatura	-25.90	-36.75	-15.05	<0.001
Recuento absoluto de CD8				
Tiempo	-0.16	-0.41	0.08	0.186
Temperatura	-61.62	-84.10	-39.13	<0.001
Recuento relativo de CD3				
Tiempo	0.010	0.005	0.016	<0.001
Temperatura	-0.33	-0.72	0.06	0.100
Recuento relativo de CD4				
Tiempo	0.0008	-0.001	0.003	0.451
Temperatura	0.23	0.06	0.41	0.007
Recuento relativo de CD8				
Tiempo	-0.09	-0.47	0.27	0.611
Temperatura	-21.06	-53.12	10.99	0.198

a Coeficiente ajustado por la temperatura.

b Coeficiente ajustado por el tiempo.

Valores de p estadísticamente significativos en negrilla

Tabla 4. Modelo GEE con un intervalo de confianza del 95 % y valor de p de la mediana de intensidad de fluorescencia (MFI) de linfocitos T CD45, CD3, CD4 y CD8 evaluados en un periodo de tiempo (basal, 24, 48, 72, 96 y 120 horas) a temperatura ambiente y de refrigeración.

Variabes	Coefficiente ajustado	Intervalo de confianza		Valor de p
Intensidad media de fluorescencia (MFI) de CD45				
Tiempo	^a -13.61	-14.84	-12.39	< 0.001
Temperatura	^b -487.05	-487.05	-397.62	< 0.001
Intensidad media de fluorescencia (MFI) de CD3				
Tiempo	^a -4.66	-5.41	-3.91	< 0.001
Temperatura	^b -58.82	-114.56	-3.09	0.039
Intensidad media de fluorescencia (MFI) de CD4				
Tiempo	^a -30.16	-34.86	-25.45	< 0.001
Temperatura	^b 575.48	226.96	924.00	0.001
Intensidad media de fluorescencia (MFI) de CD8				
Tiempo	^a -114.47	-125.40	-103.55	< 0.001
Temperatura	^b -3640.09	-4421.96	-2858.23	< 0.001

a Coeficiente ajustado por la temperatura.

b Coeficiente ajustado por el tiempo.

Valores de p estadísticamente significativos en negrilla

Discusión

La calidad de la muestra es un parámetro importante cuando se realiza una evaluación por citometría de flujo. Se requiere de una muestra de alta calidad para evitar las tinciones no específicas de los marcadores⁽⁷⁾. Sin embargo, en la actualidad son pocos los estudios que evalúan la estabilidad de las muestras para cuantificación de linfocitos T y la mayoría no son recientes. En esta investigación la viabilidad de los linfocitos totales permaneció alta a temperatura de 4-8 °C durante 96 horas, con una mediana de 72.7% en comparación al estudio de Ekong et al.⁽⁹⁾, en el que encontraron que para las muestras VIH⁺ almacenadas a 4 °C las viabilidades de los subconjuntos permanecieron altas (> 92%); asimismo, cuando éstas se almacenaron a 21 °C hubo una pérdida significativa de células viables en los tres subconjuntos, la cual fue mayor en los CD8⁺ y menor en los CD3⁺ y CD4⁺. Por tanto, se propone que la variación en el porcentaje de la viabilidad entre ambos estudios, puede atribuirse a la metodología y al reactivo de viabilidad utilizado, yoduro de propidio (PI) vs. aminoactinomicina D; ésta última no es tan brillante como el PI⁽¹⁰⁾.

Los resultados muestran cómo la temperatura y el tiempo influyen en los recuentos de las diferentes subpoblaciones linfocitarias, siendo más crítica la temperatura. En el caso de las expresiones CD45, CD3, CD4 y CD8 se observó que la mediana del recuento absoluto fue mayor en las muestras que se almacenaron a 4 °C. Sin embargo, en otro estudio publicado por Ekong et al.⁽¹¹⁾ se evidenció un aumento sólo en el recuento de los linfocitos T CD8⁺, hecho que puede atribuirse a las modificaciones en la membrana celular durante el almacenamiento a 4 °C y traducirse en una mayor o menor exposición de los antígenos de superficie cuya disponibilidad para reaccionar con el anticuerpo monoclonal se vería afectada⁽¹²⁾.

En el presente estudio se encontró una reducción de la mediana del valor absoluto de las diferentes

subpoblaciones linfocitarias con el paso del tiempo a temperatura ambiente, que, en el caso del recuento de la población CD4⁺, bajó 9.7% a las 120 horas, respecto al recuento basal, similar al recuento CD8⁺, que bajó 7.4% a las 120 horas en comparación con la medición inicial. Sin embargo, los cambios encontrados en el recuento de CD4⁺ se pueden atribuir a la variabilidad biológica intraindividual que en la literatura se reporta en un 25%⁽¹³⁾. Además, los resultados no causarían implicaciones clínicas para los pacientes, ya que no superan el 30% del conteo absoluto o un incremento o decrecimiento en el porcentaje de células CD4 en 3 puntos o más⁽¹⁴⁾.

Entre los estudios que tenían similitud en la metodología de la prueba y en sus resultados con esta investigación está el propuesto por Olteanu⁽¹⁵⁾ en el que, utilizando protocolos de activación de ventanas (*gate*) específicos de linaje que aprovechan la propiedad de los linfocitos mantienen una expresión uniforme y de alta densidad de CD45, que permiten seleccionar de manera apropiada las poblaciones, demostraron valores de células T que se mantienen hasta las 72 horas a 4 °C y hasta las 96 horas a 21 °C. Las diferencias podrían atribuirse a la evaluación en ese rango de tiempo pues a temperatura de refrigeración sólo evaluaron hasta 72 horas. En la investigación realizada por Okomo⁽¹⁶⁾ se encontraron recuentos de CD4 reproducibles hasta las 72 horas a temperatura ambiente, a diferencia de los resultados obtenidos en el presente estudio, demostraron que dichas variables como el tiempo y la temperatura tienen un impacto en las diferentes subpoblaciones linfocitarias. Como se pudo demostrar con el paso de los días, hubo una disminución en las subpoblaciones linfocitarias, pese a lo cual la temperatura de 4-8 °C favoreció tanto la estabilidad, como el recuento absoluto y relativo de las mismas. Estos resultados sugieren que la cuantificación de linfocitos T puede hacerse en muestras almacenadas a temperatura de refrigeración hasta 4 días después de la recolección, sin comprometer los resultados.

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Barrero S, Cuéllar A, Rueda N y col. Determinación de valores de linfocitos T CD3+/CD3+/CD4+ y CD3+/CD8+ por citometría de flujo en adultos donantes de sangre del Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá. *Acta Méd Colomb.* 2001;26:280-5.
2. Carbajal-Martel BH, Bu-Figueroa E, Sierra-Santos M. Prevalencia de infecciones oportunistas en pacientes VIH positivo asociados al conteo disminuido de células linfocitos CD4+. Hospital Escuela, 2001. *Rev Me Post XJNAH.* 2002;7.
3. Guevara NM, Tangarife VJ. Fase preanalítica: punto crítico en las pruebas de diagnóstico hematológico. *Med Lab.* 2016;22(9-10):411-46.
4. BD Biosciences. BD Multitest™ CD3 FITC / CD8 PE / CD45 PerCP / CD4 APC reagent. Disponible en: <https://wwwbdbiosciences.com/en-nz/products/reagents/flow-cytometry-reagents/clinical-diagnostics/multicolor-cocktails-and-kits-ivd-ce-ivds/bd-multitest-cd3-fitc-cd8-pe-cd45-percp-cd4-apc-reagent.340499>.
5. Beckman Coulter Life Science. Kit de reactivos Duraclore. Disponible en: <https://www.mybeckman.com/reagents/coulter-flow-cytometry>.
6. Glencross D, Scott LE, Jani I V, Barnett D y col. CD45-assisted Panleucogating for accurate, cost-effective dual-platform CD4+ T-cell enumeration. *Clin Cytom.* 2002;50(2):69-77.
7. Campoverde DJ, López SA, Correa WP y col. Citometría de flujo en el diagnóstico de inmunopatía. *Revista Científica de Investigación Actualización del Mundo de las Ciencias.* 2019;3:218-41.
8. Use IFOR, Use I. CD-Chex Plus CD-Chex Plus. Disponible en; <https://www.streck.com/products/flow-cytometry/cd-chex-plus/#resources>.
9. Ekong T, Hill AM, Gompels M y col. The effect of the temperature and duration of sample storage on the measurement of lymphocyte subpopulations from HIV-1-positive and control subjects. *J Immunol Methods.* 1992;151(1-2):217-25.
10. Zemruski NCL, Stache V, Haefeli WE, Weiss J. 7-Aminoactinomycin D for apoptosis staining in flow cytometry. *Anal Biochem.* 2012;429(1):79-81.
11. Ekong T, Kupek E, Hill A, Clark C y col. Pinching A. Technical influences on immunophenotyping by flow cytometry. The effect of time and temperature of storage on the viability of lymphocyte subsets. *J Immunol Methods.* 1993;164(2):263-73.
12. Weiblen BJ, Debell K, Giorgio A y col. Monoclonal antibody testing of lymphocytes after overnight storage. *J Immunol Methods.* 1984;70(2):179-83.
13. Hughes MD, Stein DS, Gundacker JP y col. Within-subject variation in CD4 lymphocyte count in asymptomatic human immunodeficiency virus infection: Implications for patient monitoring. *J Infect Dis.* 1994;169(1):28-36.
14. Noda A, Vidal LA, Pérez JE y col. Clinical interpretation of the CD4 positive T lymphocytes count in HIV infection. *Revista Cubana de Medicina.* 2013;52.
15. Olteanu H, Schur BC, Harrington AM y col. Time and temperature stability of T-cell subsets evaluated by a dual-platform method. *Am J Blood Res.* 2012;2(2):128-35.
16. Okomo MC, Brendon G, Ndeh G y col. Effects of storage: whole blood specimens for CD4-T lymphocytes determination in Yaoundé, Cameroon. *Health Science and Disease.* 2017;18(4).



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Características clínicas y manejo de pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática en un centro de referencia de Latinoamérica

Clinical characteristics and management of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura in a reference center in Latin America

Melo Cardozo¹ R, Santacruz R², Llanes G¹.

¹ Tercera Cátedra de Clínica Médica, Hospital de Clínicas – Universidad Nacional de Asunción – Paraguay.

² Departamento de Hematología. Hospital de Clínicas – Universidad Nacional de Asunción – Paraguay.

rodrigasantacruzgaleano@gmail.com

Fecha recepción: 2/8/2022
Fecha aprobación: 12/12/2022



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 26 n° 3: 28-36
Septiembre - Diciembre 2022

Palabras claves: púrpura, idiopática, inmune.

Keywords: purpura, thrombocytopenic, idiopathic.

Resumen

La purpura trombocitopénica idiopática (PTI) es una enfermedad de naturaleza autoinmune, con una incidencia importante dentro de la población, sobre todo mujeres jóvenes. En Paraguay no existen estudios de incidencia ni de morbimortalidad.

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo de pacientes adultos de diagnóstico nuevo de PTI en un centro de referencia y se analizaron las características demográficas, clínicas y de manejo. De los 80 pacientes incluidos, hay un predominio del sexo femenino en edad joven, aunque la proporción se equipara en los adultos mayores. El motivo de consulta más frecuente fue la equimosis y hematomas, y la media de plaquetas al diagnóstico fue de 11.000/mm³. El manejo fue similar a lo descrito en la li-

teratura con corticoides e inmunoglobulina cuando el caso lo requería y estaba a disposición. El tiempo medio de respuesta fue de 4 días y la mortalidad fue sólo del 4%.

El presente estudio sirve para validar datos de grandes series internacionales, así como para servir de guía para centros de similares características.

Abstract

Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is an autoimmune disease, with a significant incidence within the population, especially young women. In Paraguay there are no studies on incidence neither on morbidity and mortality.

A retrospective, descriptive study of newly diagnosed adult patients with ITP in a referral center

was conducted, analyzing demographic, clinical and management characteristics. Of the 80 patients included, there is a predominance of females in young people, although the proportion is equal in older adults. The most frequent reason for consultation was ecchymosis and bruising, and the mean platelet count for diagnosis was 11,000/mm³. Management was similar to that described in the literature with corticosteroids and immunoglobulin when the case required it and it was available. The median time to response was 4 days and mortality was only 4%.

This study serves to validate data from large international series, as well as to serve as a guide for centers with similar characteristics.

Introducción

La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) es una trombocitopenia adquirida causada por autoanticuerpos contra antígenos plaquetarios⁽¹⁾. Es también conocida como "trombopenia inmune" o "púrpura trombocitopénica adquirida". Puede ser catalogada como primaria o secundaria en función a la ausencia o presencia de un trastorno subyacente, siendo más frecuente su asociación con enfermedades neoplásicas o autoinmunes. Su incidencia oscila entre 3,3 a 10 casos/100.000 habitantes/año en adultos^(2,3).

La patogénesis de la PTI se comprende de manera incompleta, la reducción de la vida útil de las plaquetas debido a la destrucción mediada por anticuerpos, sobre todo a nivel bazo, es la hipótesis predominante⁽²⁾. Se cree que el mecanismo principal involucra autoanticuerpos específicos producidos por las células B del paciente (típicamente, IgG), dirigidas con mayor frecuencia contra las glicoproteínas de la membrana plaquetaria como GPIIb/IIIa. Igualmente se evidenció la participación de acción citotóxica de los linfocitos T, induciendo a la captación de plaquetas por los receptores Fc del sistema retículo endotelial, la activación plaquetaria induciendo a su fagocitosis por expresión en la membrana de fosfatidilserina, la activación del complemento que promueve la lisis celular y/o la captación del sistema retículo endotelial, la pérdida del ácido siálico de las glicoproteínas plaquetarias lo que lleva a su eliminación por receptores hepáticos y esplénicos. Así mismo, se comprobó la acción de los linfocitos T sobre los megacariocitos produciendo un déficit

relativo de la trombopoyetina^(5,6).

La incidencia de esta enfermedad parece aumentar desde 1970 coincidente con el conteo automático de plaquetas, aunque este hallazgo apunta al aumento de casos incidentales, antes que a un verdadero aumento de la incidencia^(1,2). En Estados Unidos la prevalencia fue de aproximadamente 8 por 100,000 en niños y 12 por 100,000 en adultos⁽³⁾. En Paraguay esta prevalencia no se encuentra publicada. Entre un quinto y un tercio de los casos de PTI se detectan actualmente de manera incidental, por lo tanto, la incidencia de enfermedad sintomática es realmente menor al total de casos^(7,8). La incidencia de la enfermedad es típicamente prevalente en mujeres jóvenes, con afirmaciones variables en la literatura, aunque los datos actuales demuestran que en mayores de 60 años la incidencia por sexo es similar en hombres y mujeres^(1,4,7).

Referente a las definiciones de acuerdo con el consenso de un grupo de trabajo internacional sobre PTI publicado en 2009⁽¹¹⁾, se definen 2 grandes grupos: PTI primaria y secundaria, y de acuerdo con el tiempo de evolución como reciente, persistente y crónica.

En cuanto a las pautas de tratamiento se encuentran ampliamente difundidas en distintas guías internacionales^(9,11,12), donde se encuentran en primer lugar los corticoides, seguido por la inmunoglobulina humana en combinación con corticoides (casos de urgencia, respuestas rápidas pero no sostenidas) y luego otros de segunda línea como ser el rituximab o la esplenectomía⁽¹¹⁾. Últimamente se incorporaron los agonistas del receptor de trombopoyetina (eltrombopag y romiplostim) en casos refractarios o tercera línea e incluso la posibilidad de utilizar quimioterapia (ciclofosfamida o vincristina) y/o inmunosupresores de la línea linfocitoide T (azatioprina, micofenolato, etc.) para casos refractarios^(5,6,10,11). En el ámbito diario nacional, las medicaciones de primera línea están ampliamente disponibles en el mercado, pero a partir de la segunda línea el acceso inmediato a las mismas es más difícil, sobre todo a nivel de medicina pública.

El presente estudio pretende determinar las características clínicas y el manejo en pacientes con diagnóstico reciente de PTI de un hospital de nivel terciario de referencia del Paraguay, de cara a determinar las características propias y en común descritas en la evidencia global y comparar las tasas de

respuestas en el manejo según la disponibilidad de drogas a nivel local.

Materiales y métodos

Estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, retrospectivo. Se incluyen pacientes de diagnóstico reciente de PTI, adultos (≥ 18 años), en el Hospital de Clínicas de la Universidad Nacional de Asunción, en el período comprendido entre enero de 2016 a diciembre de 2020.

El diagnóstico de PTI se realizó según criterios de las guías actuales⁽¹¹⁾ y se excluyeron casos donde hubo una duda diagnóstica o el seguimiento no fue el apropiado. No se incluyeron pacientes con diagnóstico ya conocido de PTI que consultaron por recaídas de la enfermedad. Como criterio de ingreso hospitalario (manejo no ambulatorio) se consideró una cifra de plaquetas $< 20.000/\text{mm}^3$ o sangrado activo.

Las variables analizadas fueron: edad, sexo, motivo de consulta, antecedentes personales, cifra de plaquetas al ingreso, tratamiento utilizado, respuesta al tratamiento (considerado el día con cifras de plaquetas mayor a $30.000/\text{mm}^3$ y sin clínica de sangrado activo) y tiempo hasta la respuesta, días de internación y estado al alta.

Los datos fueron obtenidos de las historias clínicas de los pacientes con codificación de cara resguardar la identidad, luego registrados y codificados en una planilla de Excel 2010. El cálculo de tamaño de muestra se utilizó la herramienta EpiinfoTM versión 7.2.3.1 utilizando una población de 100 pacientes con una frecuencia esperada de casos graves con requerimiento de hospitalización de 57%¹³ con un intervalo de confianza de 95% y precisión de 5%. Se

obtuvo finalmente como valor de cálculo un tamaño de muestra: 79. Se hallaron las medidas de tendencia central y dispersión para las variables discretas y los porcentajes de las variables cualitativas, para lo cual se utilizó la herramienta EpiinfoTM versión 7.2.3.1.

Al ser un estudio retrospectivo y descriptivo observacional no se requirió la aprobación de un Comité de Ética

Resultados

Se incluyeron 80 pacientes con diagnóstico reciente de PTI que cumplieron con los criterios de inclusión. Las características generales de los pacientes se describen en la Tabla 1.

La edad media fue de $41,5 \pm 19,73$ (18-89). La distribución por sexo fue de 56 (70%) femenino y 24 (30%) masculino. Por encima de los 60 años se encontraron 20 pacientes, donde 11 (55%) son de sexo femenino y el resto masculino.

En cuanto a las enfermedades de base, 26 (32,50%) pacientes no presentaban enfermedad de base. Se consideraron comorbilidades los siguientes: 18 (23%) son hipertensos, 14 (18%) son diabéticos e hipertensos, en porcentaje menor (1-2%) se observaron asma, TVP, obesidad. En cuanto a patología etológica de la PTI, 18 casos fueron considerados PTI secundaria: 12 casos (13%) de enfermedad autoinmune concomitante (10 casos de LES, 1 de celiaquía y 1 caso de cirrosis autoinmune); 3 (4%) casos fueron asociados a HIV positivo, sólo 2 casos fueron asociados a neoplasias, uno a carcinoma de vejiga y otro a síndrome linfoproliferativo, un caso de asociado a anemia hemolítica autoinmune (síndrome de Evans). El detalle se encuentra en la Tabla 2.

Tabla 1. Datos de pacientes con diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática en el período 2016-2020 en el Hospital de Clínicas – Universidad Nacional de Asunción – Paraguay

Total de pacientes	80
Edad media (años)	41 (18-89)
Sexo: M/F	24/56 (30/70 %)
PTI secundaria	22,5 %
Plaquetas al diagnóstico (/mm³)	11450 (1.000 – 75.000)
Tiempo hasta la respuesta (días)¹	4 (1 - 17)
Tiempo de internación (días)	8,5 (2 - 30)
Supervivencia	96%

Obs: ¹Tiempo a la respuesta: se consideró respuesta a las cifras de plaquetas mayor a $30.000/\text{mm}^3$ y sin sangrados activos.

Tabla 2. Enfermedades de base en pacientes con diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática en el período 2016-2020 en el Hospital de Clínicas. - Universidad Nacional de Asunción – Paraguay

Enfermedad de base	Frecuencia	Porcentaje
HTA	18	22,50%
DM2 - HTA	14	17,50%
Asma	2	2,50%
Obesidad	1	1,25%
TVP	1	1,25%
Ninguna patología	26	32,50%
Patología etiológica / PTI 2 ^a	Frecuencia	Porcentaje
LES	10	12,50%
HIV	3	3,75%
Neoplasias	2	2,50%
Síndrome Evans	1	1,25%
Celiaquía	1	1,25%
Cirrosis	1	1,25%
Total PTI 2^a	18	22,5%

Abreviaturas: HTA: hipertensión arterial. DM: diabetes mellitus 2. LES: lupus eritematoso sistémico. HIV: virus de inmunodeficiencia. TVP: trombosis venosa profunda

Como síntomas iniciales, 57 (71,25%) se presentaron con petequias, 34 (42,5%) con gingivorragia, 19 (24,68%) con epistaxis, 22 (27,85%) con otros síntomas (cefalea, malestar general) y de las mujeres 13 (30,23%) se presentaron con trastornos menstruales (Tabla 3). La mayor combinación de síntomas iniciales se vio con petequias y gingivorragias con 24 pacientes (30%), seguido de petequias con epistaxis con 12 pacientes (15%) (Figura 1). No se observaron sangrados masivos a nivel digestivo ni del sistema nervioso central al diagnóstico. En cuanto al recuento plaquetario en miles al ingreso presenta una media de $11,45 \pm 12,69$ (1-75).

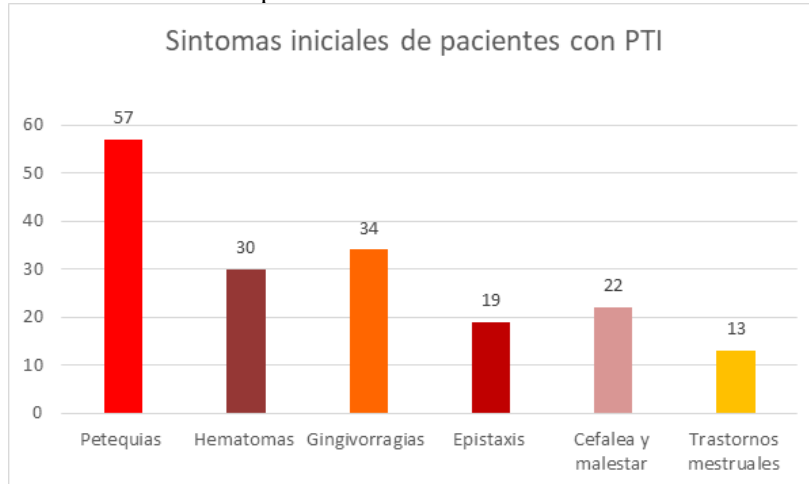
Referente al tratamiento utilizado 30 (37,5%) utilizaron dexametasona, 28 (35%) utilizaron metilprednisolona, 11 (13,75%) utilizaron inmunoglobulina humana, 8 (10%) utilizaron prednisona y 3 (3,75%) utilizaron hidrocortisona. Los casos donde se utilizó inmunoglobulina humana fueron siempre acompañados con corticoides (Figura 2). La dexametasona se utilizó en dosis de 40 mg/día por 5 días por vía oral o endovenosa, cada 2 semanas. La prednisona se utilizó a dosis 1 a 2 mg/kg/día en una sola toma y en general se mantuvo la dosis entre 3 a 4 semanas

independientemente de la respuesta. La inmunoglobulina se utilizó según criterios de gravedad a dosis a 1 gr/kg/día por 2 días. En casos donde estuvo indicado el uso de inmunoglobulinas pero no estuvieron disponibles, se utilizaron bolos de metilprednisolona 1 gr/día por 3 a 5 días. Sólo un pequeño grupo de pacientes recibió hidrocortisona a dosis de 100 mg cada 8 hs, tratamiento instaurado en urgencias previo a la valoración por el hematólogo y que posteriormente fue cambiado a prednisona.

Para el tiempo de recuperación luego de iniciado el tratamiento se registró en días una mediana de $3,89 \pm 2,16$ (1-17). La mediana por tratamientos fue de $4,86 \pm 2,98$ (2-17) para la dexametasona, $3,66 \pm 1,52$ (2-5) para la hidrocortisona, $2,81 \pm 0,98$ (1-4) para la inmunoglobulina humana, $3,57 \pm 1,25$ (2-7) para la metilprednisolona y $3,12 \pm 1,24$ (1-5) para la prednisona (Figura 3).

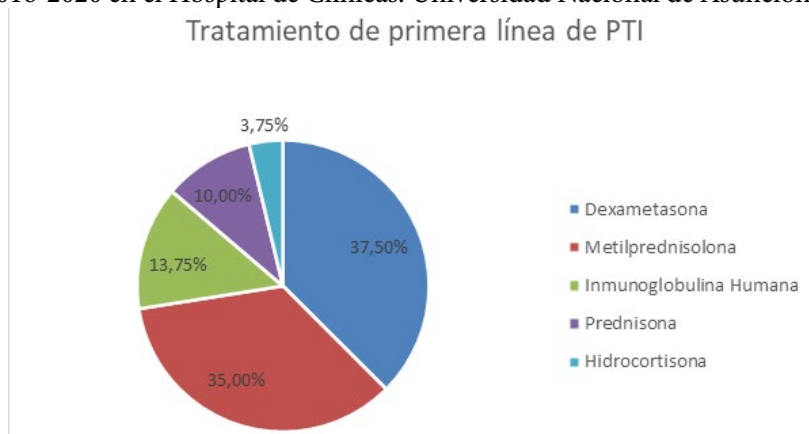
Para los días de internación se registra en días una mediana de $8,55 \pm 5,78$ (2-30). La tasa de supervivencia y dados de alta fue de 96,25% (77 pacientes). De los 3 pacientes fallecidos, todos fueron adultos mayores (54, 59 y 80 años), uno falleció de complicaciones hemorrágicas del cuadro (accidente cerebro vas-

Figura 1. Síntomas iniciales de consulta de pacientes con diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática en el período 2016-2020 en el Hospital de Clínicas. Universidad Nacional de Asunción – Paraguay



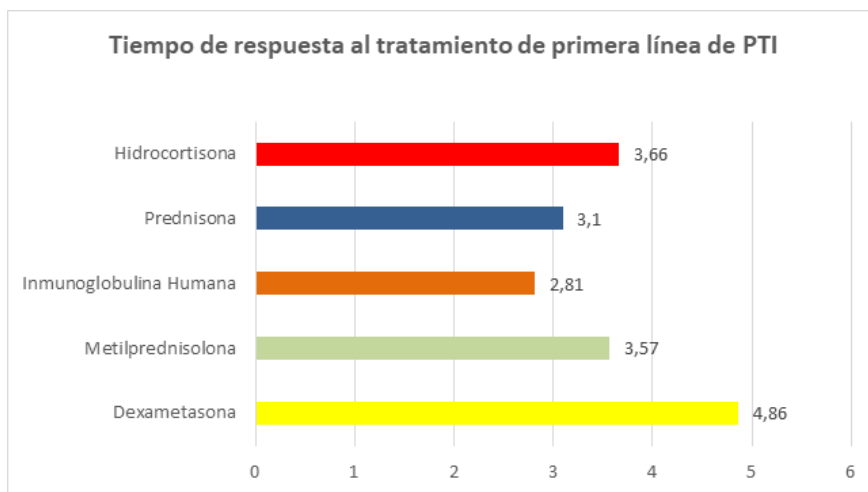
Síntomas	Frecuencia	Porcentaje
Petequias	57	71,25%
Gingivorragia	34	42,5%
Epistaxis	19	24,68%
Otros síntomas (cefalea, malestar general)	22	27,85%
Trastornos menstruales	13	30,23%

Figura 2. Tratamiento utilizado en pacientes con diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática en el período 2016-2020 en el Hospital de Clínicas. Universidad Nacional de Asunción – Paraguay



Tratamiento	Frecuencia	Porcentaje
Dexametasona	30	37,50%
Metilprednisolona	28	35,00%
Inmunoglobulina humana	11	13,75%
Prednisona	8	10,00%
Hidrocortisona	3	3,75%
Total	80	100,00%

Figura 3. Medias de tiempo de respuesta en días según tratamiento utilizado en pacientes con diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática en el período 2016-2020 en el Hospital de Clínicas. Universidad Nacional de Asunción – Paraguay



Tratamiento	Media (días)	Desviación estándar
Dexametasona	4,86	2,98
Metilprednisolona	3,57	1,25
Inmunoglobulina humana	2,81	0,98
Prednisona	3,1	1,24
Hidrocortisona	3,66	1,5

Obs: se consideró respuesta al tratamiento el aumento de plaquetas por encima de 30.000/mm³ y sin sangrado activo

cular), los restantes de complicaciones infecciosas no relacionadas a la PTI.

Discusión

La PTI es considerada una enfermedad predominante en el sexo femenino^(2,5,8) y de edad mayoritariamente joven, lo cual se evidencia en nuestra muestra. No obstante, esta predilección por el sexo femenino se va equiparando con la edad hasta llegar a una incidencia similar en ambos sexos a partir de los 60 años⁽⁵⁾.

Un tercio de nuestros pacientes no presentaron patología asociada (origen verdaderamente idiopático), en números cercanos hay pacientes con hipertensión y diabetes asociada con hipertensión reflejando a los pacientes en edad adulta mayores presentes. Un porcentaje escaso presentó enfermedad autoinmune, VIH o neoplasia concomitante, lo que podría considerarse como probable etiología de la PTI.

Coincidente con la vasta literatura utilizada como

referencia, los trastornos hemorrágicos de piel y mucosas fueron la principal causa de consulta⁽⁹⁻¹²⁾. A diferencia de Hill et al^(16,17) nuestra población exhibió una mayor proporción de alteraciones en la calidad de vida y concordante con Neunert et al⁽¹⁴⁾ los sangrados vaginales se presentaron en un bajo porcentaje.

El recuento de plaquetas al ingreso refleja estudios anteriores^(14,15) que consideran como predictores de hemorragia la trombocitopenia <20.000/mm³. La heterogeneidad en cuanto al recuento al ingreso se debe a que los pacientes con mayor recuento plaquetario (64.000 y 75.000/mm³) pudieran tratarse de hallazgos casuales, por lo que acudieron tempranamente a la consulta antes de alcanzar recuentos más bajos que pasaría al dejar a libre evolución la enfermedad. Otra posibilidad también a considerar es la diferencia entre contadores automáticos y recuentos manuales al microscopio, siendo ésta última práctica rutinaria en este centro.

La mayoría de los pacientes utilizaron dexametaso-

na como tratamiento inicial, seguido por metilprednisolona en bolos y otros corticoides, de acuerdo con los regímenes más comunes de tratamiento⁽¹⁸⁾ y las guías propias del Departamento de Hematología del Hospital. Cabe destacar que la inmunoglobulina humana no fue utilizada en todos los casos de indicación clara (sólo 14% de los casos) debido a que el centro no cuenta de forma inmediata con dicha medicación, es de alto costo en el mercado actual y a diferencia de los corticoides que son de uso corriente y fácil acceso. No obstante, en aquellos casos donde se utilizó inmunoglobulinas, la respuesta fue más rápida, pero no siempre sostenida. No se evaluaron tratamientos de segunda línea en los participantes de este estudio al no ser un objetivo del mismo.

La media de tiempo de recuperación luego de iniciado el tratamiento (aproximadamente 4 días) es equivalente con las guías actuales⁽¹⁸⁻¹⁹⁾ tanto para los corticoides como para la inmunoglobulina. Ambos son considerados actualmente iguales en eficacia, con la diferencia en el tiempo de recuperación, por lo que la urgencia y el riesgo hemorrágico es lo que dicta el tratamiento. Como se ve en la figura 3 nuestro estudio corrobora lo dicho por estas guías con la respuesta positiva a los corticoides de 1 a 2 días más tardías que la inmunoglobulina humana.

La gran mayoría de los pacientes fueron dados de alta 24 a 48 horas luego de terminado el tratamiento, así como lo dictan las principales guías⁽¹⁹⁾. Aquellos

pacientes que permanecieron internados más allá de ese lapso fueron en su gran mayoría por razones no relacionadas directamente a la plaquetopenia, como ser infecciones intrahospitalarias o necesidad de estudios de extensión.

La mortalidad de nuestro estudio demostró ser menor a otros estudios mayores⁽²¹⁻²⁶⁾. De los tres decesos, todos ocurrieron en pacientes mayores acorde con la tasa de complicación esperada⁽²⁰⁾.

Este estudio refleja datos en varios puntos coincidentes con investigaciones mayores realizadas en otros países, incluyó pacientes de procedencia, edad y sexo heterogéneo por lo que, a pesar de ser descriptivo, se infiere que la fuerza estadística aparenta confiable.

En nuestro medio no se reportan estudios analíticos o descriptivos de pacientes con PTI, por lo que este trabajo sirve como inicio de estadísticas a nivel local, reforzar las prácticas ya instauradas según guías realizadas con poblaciones diferentes a nivel internacional y abre camino para trabajos mayores y con otros objetivos. Además, aporta datos importantes en cuanto al manejo y puede servir de guía para países en vías de desarrollo, donde existen carencias de recursos como en nuestro caso. No obstante, hacen falta estudios con mayor número de pacientes, analíticos y multicéntricos de cara a conclusiones de mayor peso estadístico.

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

- Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood*. 1999 Aug 1;94(3):909-13.
- Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol*. 2010 Mar;85(3):174-80.
- Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *Eur J Haematol*. 2009 Aug;83(2):83-9.
- Terrell DR, Beebe LA, Neas BR, Vesely SK, Segal JB, George JN. Prevalence of primary immune thrombocytopenia in Oklahoma. *Am J Hematol*. 2012 Sep;87(9):848-52.
- Donato H, Bacciedoni V, Rappetti MC, Elena G, Lavergne M, Rossi N y col. Comité Nacional de Hematología – Trombopemias Inmunes Primarias, Guía de diagnóstico y tratamiento. *Ach Argent Pediatr*. 2019; 117, supl 6;S243-54.
- Neunert C, Terrell DR, Aronold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N y col. The American Society of Hematology 2019 guide lines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019; 10; 3829-66.
- Weycker D, Hanau A, Hatfield M, Wu H, Sharma A,

- Bensink ME, Chandler D, Grossman A, Tarantino M. Primary immune thrombocytopenia in US clinical practice: incidence and healthcare burden in first 12 months following diagnosis. *J Med Econ*. 2020 Feb;23(2):184-192.
8. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001 May 1;97(9):2549-54.
 9. Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PR; Northern Region Haematology Group. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol*. 2003 Sep;122(6):966-74.
 10. Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood*. 2014 Nov 20;124(22):3308-15.
 11. Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, Li L, Rutstein M, Mowat F, Fryzek J, Kaye JA. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol*. 2009 Apr;145(2):235-44.
 12. Arnold DM, Nazi I, Clare R, Jaffer AM, Aubie B, Li N, Kelton JG. Misdiagnosis of primary immune thrombocytopenia and frequency of bleeding: lessons from the McMaster ITP Registry. *Blood Adv*. 2017 Nov 28;1(25):2414-2420.
 13. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Cines DB, Chong BH, Cooper N, Godeau B, Lechner K, Mazzucconi MG, McMillan R, Sanz MA, Imbach P, Blanchette V, Kühne T, Ruggeri M, George JN. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009 Mar 12;113(11):2386-93.
 14. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2002 Mar 28;346(13):995-1008.
 15. Fabris F, Scandellari R, Ruzzon E, Randi ML, Luzzatto G, Girolami A. Platelet-associated autoantibodies as detected by a solid-phase modified antigen capture ELISA test (MACE) are a useful prognostic factor in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2004 Jun 15;103(12):4562-4.
 16. Neunert C, Noroozi N, Norman G, Buchanan GR, Goy J, Nazi I, Kelton JG, Arnold DM. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2015 Mar;13(3):457-64.
 17. Piel-Julian ML, Mahévas M, Germain J, Languille L, Comont T, Lapeyre-Mestre M, Payrastre B, Beyne-Rauzy O, Michel M, Godeau B, Adoue D, Moulis G; CARMEN investigators group. Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults. *J Thromb Haemost*. 2018 Sep;16(9):1830-1842.
 18. Newton JL, Reese JA, Watson SI, Vesely SK, Bolton-Maggs PH, George JN, Terrell DR. Fatigue in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2011 May;86(5):420-9.
 19. McMillan R, Bussel JB, George JN, Lalla D, Nichol JL. Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2008 Feb;83(2):150-4.
 20. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, Cuker A, Despotovic JM, George JN, Grace RF, Kühne T, Kuter DJ, Lim W, McCrae KR, Pruitt B, Shimanek H, Vesely SK. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019 Dec 10;3(23):3829-3866.
 21. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, Ghanima W, Godeau B, González-López TJ, Grainger J, Hou M, Kruse C, McDonald V, Michel M, Newland AC, Pavord S, Rodeghiero F, Scully M, Tomiyama Y, Wong RS, Zaja F, Kuter DJ. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019 Nov 26;3(22):3780-3817.
 22. Baumann MA, Menitove JE, Aster RH, Anderson T. Urgent treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura with single-dose gammaglobulin infusion followed by platelet transfusion. *Ann Intern Med*. 1986 Jun;104(6):808-9.
 23. Godeau B, Chevret S, Varet B, Lefrère F, Zini JM, Basompierre F, Chèze S, Legouffe E, Hulin C, Grange MJ, Fain O, Bierling P; French ATIP Study Group. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2002 Jan 5;359(9300):23-9.
 24. Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PR; Northern Region Haematology Group. Clinically significant newly presenting autoimmune

- thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol.* 2003 Sep;122(6):966-74.
25. Cuker A, Prak ET, Cines DB. Can immune thrombocytopenia be cured with medical therapy? *Semin Thromb Hemost.* 2015 Jun;41(4):395-404.
26. Bourgeois E, Caulier MT, Delarozee C, Brouillard M, Bauters F, Fenaux P. Long-term follow-up of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura refractory to splenectomy: a prospective analysis. *Br J Haematol.* 2003 Mar;120(6):1079-88.
27. Vianelli N, Valdrè L, Fiacchini M, de Vivo A, Gugliotta L, Catani L, Lemoli RM, Poli M, Tura S. Long-term follow-up of idiopathic thrombocytopenic purpura in 310 patients. *Haematologica.* 2001 May;86(5):504-9.
28. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamaï-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med.* 2000 Jun 12;160(11):1630-8.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Experiencia con plerixafor para la movilización de progenitores hematopoyéticos en trasplante autólogo de médula ósea en un periodo de 11 años.

Experience with plerixafor for the mobilization of hematopoietic progenitors in autologous bone marrow transplantation over a period of 11 years.

Perdomo S¹, Bove J¹, Menyou A¹, Alvez M¹, Lipschutz J¹, Rocca A¹, Isaurralde H¹, Topolansky L¹, Stevenazzi M¹, Grille S¹, Diaz L¹

¹ Servicio Médico Integral Centro de Trasplante de Médula Ósea Luis Alberto de Herrera 2275 C.P 11600, Montevideo, Uruguay.

susanaperdomo536@gmail.com

Fecha recepción: 1/7/2022
Fecha aprobación: 6/12/2022



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 26 n° 3: 37-43
Septiembre - Diciembre 2022

Palabras claves: plerixafor, movilización, leucaféresis de gran volumen.

Keywords: plerixafor, mobilization, large volume leukapheresis.

Resumen

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) autólogo es una alternativa terapéutica para pacientes con mieloma múltiple y linfomas. Su éxito depende del número de células progenitoras adecuadamente movilizadas, cosechadas e infundidas. En los pacientes pobres movilizados no se logra obtener un número adecuado de células con la estimulación clásica con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). Con la incorporación de plerixafor se ha logrado superar esta dificultad y reducir el número de movilizaciones. El objetivo de nuestro trabajo es evaluar y describir la efectividad y seguridad de la movilización con G-CSF y plerixafor con leucaféresis de gran volumen, en 71 pacientes pobres movilizados para posterior autotrasplante.

Esta estrategia logró en el 100% de los pacientes valores adecuados de CD34+ en periferia y en la cosecha de células madre se obtuvo una mediana de 4,6 (rango 3,4 - 6,2) x 10⁶/kg de células CD34+. El injerto fue adecuado, con una mediana de recuperación post trasplante, de neutrófilos > 500/ µL de 11 días (rango 10 - 11), y de plaquetas > 20.000/ µL de 13 días (rango, 12 - 15). Con G-CSF y plerixafor se logró trasplantar a pacientes pobres movilizados con buenos resultados.

Abstract

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) autologous is a therapeutic alternative for patients with multiple myeloma and lymphoma. Its success depends on the number of mobilized progenitor

cells, harvested and infused. Poor stem cell mobilizers patients fails to obtain an adequate number of cells with classical stimulation with granulocyte colony stimulating factor (G-CSF). Treatment with plerixafor can overcome this difficulty and avoid re-mobilizations. The aim of our study was to evaluate and describe the effectiveness and safety of mobilization with G-CSF and plerixafor with large volume leukapheresis in 71 poor mobilizers patients. This strategy achieved suitable values of CD34+ in peripheral blood in 100% of patients and stem cell harvest was obtained with a median of 4,6 (range, 3,4 - 6,2) $\times 10^6$ / kg of CD34+ cells. The engraftment was adequate and the median post stem cell transplantation of neutrophils recovery > 500 / uL was 11 days (range, 10 - 11), and platelets recovery > 20.000 / uL was 13 days (range, 12 - 15). With G-CSF and plerixafor, it was possible to transplant poor mobilizer patients with good results.

Introducción

A pesar de la práctica generalizada y establecida, las estrategias de movilización actuales varían entre los centros y difieren en términos de resultado. Son considerados malos movilizadores, aproximadamente el 15 % de los pacientes que se movilizan para obtener progenitores hematopoyéticos en trasplante autólogo⁽¹⁾. Los pobres movilizadores se definen como pacientes con menos de 2×10^6 células CD34+/kg recolectadas o pacientes que movilizan menos de 10 - 20 células CD34+/mm³ en sangre periférica, luego de 4 días de estimulación con G-CSF⁽²⁾. Los factores conocidos de riesgo de pobre movilizador están descritos en múltiples estudios, tales como edad mayor de 60 años, estado avanzado de enfermedad, múltiples líneas de quimioterapia previas, agentes como fludarabina o lenalidomida, radioterapia previa, plaquetopenia, compromiso de médula ósea o médula ósea hipo celular, entre otros⁽³⁾. El conocimiento progresivo de los mecanismos implicados en la movilización de progenitores hematopoyéticos desde el estroma medular a la sangre periférica, ha hecho posible el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas claves en este proceso. Dentro de estos se ha desarrollado plerixafor, agente que ha permitido un gran avance terapéutico para pacientes pobres movilizadores. Es un inhibidor que bloquea en forma reversible la unión del receptor CXCR4 presente en la membrana de la célula madre con el factor de

la matriz medular SDF-1, permitiendo la salida de la célula madre a la periferia. Plerixafor está aprobado por la Food and Drugs Administration (FDA) y por la European Medicines Evaluation Agency (EMA) para esta indicación⁽³⁾. En Uruguay, el Ministerio de Salud Pública ha aprobado su uso para la misma indicación.

Existen diferentes modalidades de administrar plerixafor. Una en forma preventiva de acuerdo al nivel de CD34+ en periferia después de 4 días de administración de G-CSF, otra de rescate ante una cosecha insuficiente del día 5.

El objetivo de nuestro trabajo fue evaluar y describir la efectividad y seguridad del tratamiento con plerixafor en pacientes sometidos a movilización para posterior TPH autólogo en nuestro Centro Integral de Trasplante de Médula Osea (CITMO).

Material y métodos

Se realizó un trabajo descriptivo, corte transversal. Se incluyeron pacientes sometidos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos que requirieron utilizar plerixafor.

Fueron trasplantados 246 pacientes en 11 años, 71 fueron pobres movilizadores (28,8%) y requirieron plerixafor. Mieloma múltiple (MM) n=26, linfoma no Hodgkin (LNH) n= 33 y linfoma Hodgkin (LH) n=12. Se tuvieron en cuenta los criterios de pobre movilizador internacionalmente aceptados⁽²⁾.

Régimen de movilización. En 66 pacientes se administró G-CSF y plerixafor en forma preventiva y en 5 pacientes en forma de rescate en los primeros años de la utilización de plerixafor, al no obtener con las cosechas un número adecuado de progenitores. En los casos de rescate, el tiempo que pasó entre las cosechas fue aproximadamente 2 meses.

En todos los pacientes que falló la movilización con G-CSF se utilizó plerixafor.

La movilización en forma preventiva se realizó con G-CSF (12 μ g/kg/día) por 4 días seguido de recuento de CD34+ en sangre periférica. El criterio para la utilización de plerixafor (0,24 mg/kg) fue cuando el valor de CD34+/mm³ fue $\leq 15 - 20$. En esta serie 21 pacientes requirieron más de una dosis de plerixafor. En nuestro trabajo los factores pronósticos que consideramos de pobre movilizador fueron: diagnóstico de LNH, edad avanzada (> 60 años), radioterapia previa, uso de fármacos de riesgo (análogos de las

purinas y lenalidomida > 4 series), número de planes de quimioterapia recibidos, compromiso de la médula ósea al debut o presentar una médula ósea hipocelular, presencia de plaquetopenia (<170.000/ μ L), recuento de leucocitos (< 5.000/ μ L), valor de hemoglobina < 8 gr/dL al momento de la cosecha así como enfermedad refractaria y falla a una movilización previa⁽³⁾.

Aféresis. Se realizó la cosecha de progenitores hematopoyéticos por aféresis, a través de catéter Hickman doble lumen 13,5 F, por medio de leucaféresis de gran volumen (4 - 6 volemias) con equipo COBE SPECTRA y OPTIA, iniciada entre las 9 y 12 horas luego de la dosis de plerixafor. Se anticoaguló con solución ACD (ácido cítrico, citrato trisódico y dextrosa) y heparina 3.000 a 5.000 UI por procedimiento. Se realizaron leucaféresis de gran volumen, una en 50 pacientes, dos en 16 y tres en 5. En algunos pacientes se administró calcio vía oral y/o intravenoso dependiendo de la sintomatología vinculada a la hipocalcemia por citrato toxicidad. No observamos otras complicaciones vinculadas a la aféresis.

Los productos obtenidos fueron concentrados por centrifugación a la mitad del volumen original con el objetivo de lograr una concentración de células nucleadas entre 2 - 4x10⁸/mL a los efectos de evitar pérdida de viabilidad⁽⁴⁻⁵⁻⁶⁾.

Luego son criopreservados con DMSO (dimetilsulfóxido) al 10% con descenso programado de temperatura con nitrógeno líquido con equipo Nicool Plus y Thermo Scientific y conservado en un tanque de nitrógeno líquido.

Los productos fueron descongelados en baño María a 37°C inmediatamente antes de la infusión y con control de viabilidad celular utilizando el colorante vital azul de tripán (se obtuvieron valores en torno a 80 - 90% de viabilidad).

Se utilizaron métodos de estadística descriptiva e inferencial. Se utilizaron medidas de resumen (mediana) y dispersión (rango intercuartil) y frecuencias relativas. Para evaluar las diferencias estadísticas entre el recuento de CD34+ previo y posterior a la administración de plerixafor se utilizó el test no paramétrico de Wilcoxon para muestras pareadas. Se consideró como significativo un valor de p menor a 0,05. Los datos estadísticos utilizados para la evaluación de los resultados fueron analizados con SPSS21. Este trabajo contó con la aprobación del Comité de

Ética del Instituto Nacional de Donación y Trasplante de Células, Tejidos y Órganos, de la Universidad de la República, Uruguay.

Además se deja constancia que se obtuvo en cada paciente el consentimiento informado por escrito y el protocolo de estudio se realizó conforme a las normas éticas de la Declaración de Helsinki 1975.

Resultados

Características de los pacientes. Durante el período de trabajo en nuestro centro se realizaron 246 trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH) autólogos, en 71 pacientes (28,8%) se utilizó plerixafor con el protocolo de movilización como fue mencionado.

En los pacientes que requirieron plerixafor, la presencia de factores predictores de pobre movilizador fueron: 46,6% >60 años, 9,8% recibieron radioterapia, todos los pacientes recibieron quimioterapia previa con una mediana de ciclos de 8 (6 - 10), 9,9% estuvieron expuestos a fármacos de riesgo (lenalidomida, melfalán, carmustina o fludarabina), 39,4% compromiso de médula ósea >30% al debut, 43,6% remisión parcial (RP) al momento del TPH, 1,4% enfermedad progresiva; del hemograma previo a la movilización, 21,1% tenían <170.000 plaquetas/ μ L, 39,4% <5.000 leucocitos/ μ L, 5,6% Hb <8 gr/dL y 18,3% fallaron a una movilización previa.

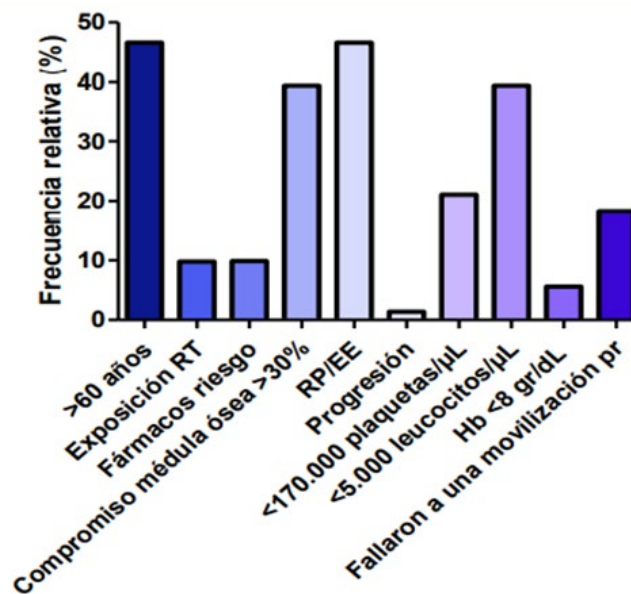
Todos los pacientes presentaban al menos un criterio de pobre movilizador (Figura 1).

Movilización con plerixafor. Con la movilización con G-CSF por 4 días se obtuvieron 5,9 (4 - 8) CD34+/ mm^3 al día 4 y al utilizar Plerixafor, estos se incrementaron a 22 al día 5 (14 - 32), (p=0,001). Plerixafor permitió obtener un número adecuado de CPH en el 100% de los casos. El número de CD34+ cosechadas fue de 4,6 (3,4 - 6,2) x10⁶/Kg con 1 (1 - 2) aféresis promedio. El período de neutropenia \leq 500/ mm^3 fue 11 (10 - 11) días y plaquetopenia \leq 20.000/ mm^3 13 (12 - 15) días. Tabla 1.

No se constataron reacciones adversas que limiten su uso.

Discusión

En el año 2008 plerixafor fue aprobado para su uso por la FDA en combinación con G-CSF para la movilización de las células progenitoras hematopoyéticas en pacientes con linfomas y mieloma múltiple sometidos a altas dosis de

Figura 1. Frecuencia de factores predictores de pobre movilizador**Resultados**

*Fármacos de riesgo (lenalidomina, melfarán, carmustina o fludarabina), compromiso de médula ósea > 30% al debut de enfermedad, estado enfermedad al TPH (RP: remisión parcial, EE: enfermedad estable), citopenias al momento movilización

Experiencia de movilización con G-CSF y Plerixafor	
Patología	LNH, LH, MM
Movilización con G-CSF	x 4 días
CD34/mm ³ en sangre periférica	5,9 (4-8) al 4º día
Movilización con Plerixafor	al 4º día
CD34/mm ³ en sangre periférica	22 (14-32) al 5º día
CD34x10 ⁶ /kg cosechados	4,6 (3,4-6,2)
Neutrófilos > 500/mm ³	11 días (10-11)
Plaquetas > 20.000/mm ³	13 días (12-15)

quimioterapia y TPH. Plerixafor es un antagonista de CXCR4 en forma reversible, que permite la liberación de las células madre de la médula ósea mediante la interrupción de la interacción CXCR4 con su ligando SDF-1 (factor derivado del estroma tisular)⁽⁷⁾. La administración de plerixafor junto con G-CSF aumenta la movilización de células CD34+ en sangre periférica con un efecto máximo a las 9 horas después de administrado, lo cual habilita el comienzo de las aféresis⁽⁷⁾. Se ha reportado, que la po-

blación de células madre movilizadas de esta forma, difieren de las movilizadas solamente con G-CSF. Tienen una mayor proporción de células en fase de crecimiento CD34+ CD38- primitivas, células progenitoras de células dendríticas y células natural killer⁽⁸⁻⁹⁻¹⁰⁾. Hay un aumento de la expresión en la célula madre del CXCR4 y VLA-4 así como los genes que promueven la adhesión celular, la motilidad celular, el ciclo celular y la anti-apoptosis⁽⁸⁻¹¹⁾. Estas características sugieren que los productos movilizadas con

plerixafor tienen una mayor capacidad de repoblar la médula ósea y reconstituir el sistema inmune en comparación con injertos movilizados solamente con G-CSF, confirmado en fase experimental en ratones y primates⁽¹²⁾.

Plerixafor es una droga bien tolerada, con efectos adversos mínimos. Dentro de los más frecuentes se destacan: fatiga, malestar, sequedad en la boca, reacciones en el sitio de inyección tales como inflamación, eritema, induración, hematoma, irritación, prurito, entre otros⁽¹³⁾.

La depuración de plerixafor se encuentra reducida en la insuficiencia renal y se correlaciona con la depuración de creatinina (CLCR). Se deberá reducir la dosis en un tercio (0,16 mg/kg) en los pacientes con insuficiencia renal moderada y severa (CLCR \leq 50 mL/min)⁽¹³⁾.

Actualmente esta droga nos permite realizar TPH a pacientes que de otra forma no recibirían el tratamiento adecuado a su patología. Teniendo en cuenta las recomendaciones actuales, el objetivo a seguir es lograr un producto con un número óptimo de 3 a 5 x 10⁶/kg de CD34+ para asegurar una rápida recuperación de neutrófilos y plaquetas. El beneficio de infundir dosis mayores para minimizar la duración de las citopenias sigue siendo materia de debate⁽¹⁴⁾. En pobres movilizadores se acepta el valor de 2,5 x 10⁶/kg en una sola aféresis, antes de prolongar la realización de mayor número de aféresis y reiterar plerixafor⁽¹⁵⁾. La mayoría de los autores concuerdan en que una dosis mínima de 2 a 2,5 x 10⁶ células CD34+/kg de peso del paciente es apropiada para asegurar una recuperación hematológica no tardía⁽¹⁴⁻¹⁶⁻¹⁷⁾.

La valoración entre el peso real y el ideal es otro valor a tener en cuenta, sobre todo en paciente obesos en los cuales el logro del valor óptimo puede ser difícil de alcanzar. Si bien no hay estudios fehacientes al respecto, se podría llegar a utilizar el valor del peso corregido o IMC (índice de masa corporal) o similar, el IMC es un factor importante que afecta la respuesta del donante a la movilización y, en consecuencia, el rendimiento de progenitores hematopoyéticos. Este efecto puede deberse a una dosis relativamente alta de G-CSF administrada a donantes con un IMC más alto o debido a la presencia de factores intrínsecos desconocidos que afectan la movilización que se correlacionan con la cantidad de tejido adiposo en cada donante⁽¹⁸⁾.

Con respecto a las aféresis, se requiere un acceso

venoso central adecuado que además será de utilidad para todas las etapas del trasplante. La leucaféresis de gran volumen, 4 a 6 volemias, asegura una mayor colecta de CD34+ por aféresis, y un menor número de procedimientos, lo que resulta indicado en los pobres movilizadores⁽¹⁵⁾. Aumentan los riesgos de toxicidad por citrato, compensado con la administración de Calcio vía oral y/o intravenoso en pocos casos. Otra complicación es la plaquetopenia post procedimiento (disminución del 40 - 50%) lo que exige un monitoreo pre y post aféresis clínico y paraclínico⁽¹⁹⁾. Por este motivo en algunas oportunidades es necesario una trasfusión de plaquetas en forma previa a una nueva aféresis, a los efectos de lograr estabilidad en la capa de recolección. Destacamos que no siempre se puede predecir el resultado de la pobre movilización. Pacientes que no están catalogados como pobres movilizadores fallan en la movilización clásica y otros pacientes considerados pobres movilizadores, responden adecuadamente⁽³⁾. Sumado a los factores de riesgo para la pobre movilización (Figura1) en los últimos tiempos se van agregando otros factores como diabetes y tabaquismo⁽²⁰⁻²¹⁾.

En nuestra población de pobres movilizadores, con plerixafor fue posible en todos los casos obtener un número adecuado de células CD34+ y realizar el trasplante.

No existen trabajos al momento actual sobre implicancia de plerixafor en la sobrevida de los pacientes y de efectos adversos a largo plazo, teniendo en cuenta que es un fármaco de baja toxicidad que se utiliza con diferentes estrategias en diferentes Centros y con resultados similares.

Por otro lado es un fármaco de alto costo. Se debe tener en cuenta realizar el menor número de aféresis, evitar una segunda movilización, lograr un periodo más corto de internación, así como realizar el menor número de transfusiones, todo lo cual logra un costo beneficio adecuado⁽²²⁾. Por estas razones consideramos necesario realizar una adecuada selección de candidatos a recibir plerixafor y protocolizar la utilización del mismo.

En conclusión, a los pacientes que fallaron a la movilización con G-CSF (4 días), se les administró plerixafor, lográndose un número adecuado de progenitores hematopoyéticos en sangre periférica para realizar la cosecha por aféresis. La administración de G-CSF y plerixafor en conjunto es una estrate-

gia efectiva y segura para los pacientes que fallaron inicialmente en la movilización y fueron catalogados como pobres movilizadores, quienes sin su utilización no contarían con la terapéutica del trasplante.

Se logró en el 100% de los pacientes resultados clínicos similares a los observados en los pacientes no pobres movilizadores.

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Wuchter P, Ran D, Bruckner T y col. Poor mobilization of hematopoietic stem cells—definitions, incidence, risk factors, and impact on outcome of autologous transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2010;16:490-499.
2. Olivieri A, Marchetti M, Lemoli R y col. Proposed definition of ‘poor mobilizer’ in lymphoma and multiple myeloma: an analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47:342-351.
3. Giralt S, Costa L, Schriber J y col. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:295-308.
4. Fernyhough L, Buchan V, McArthur L y col. Relative recovery of haematopoietic stem cell products after cryogenic storage of up to 19 years. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:32-35.
5. McCullough J, Haley R, Clay M y col. Long-term storage of peripheral blood stem cells frozen and stored with a conventional liquid nitrogen technique compared with cells frozen and stored in a mechanical freezer. *Transfusion.* 2010;50:808-819.
6. Spurr E, Wiggins N, Marsden K y col. Cryopreserved human haematopoietic stem cells retain engraftment potential after extended (5–14 years) cryostorage. *Cryobiology.* 2002;44:210-217.
7. Harvey RD, Kaufman JL, Johnson HR y col. Temporal changes in plerixafor administration and hematopoietic stem cell mobilization efficacy: results of a prospective clinical trial in multiple myeloma. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2013;19:1393-1395.
8. Larochelle A, Krouse A, Metzger M y col. AMD3100 mobilizes hematopoietic stem cells with long-term repopulating capacity in nonhuman primates. *Blood.* 2006;107:3772-3778.
9. Varmavuo V, Mäntymaa P, Kuitinen T y col. Blood graft lymphocyte subsets after plerixafor injection in non-Hodgkin’s lymphoma patients mobilizing poorly with chemotherapy plus granulocyte-colony-stimulating factor. *Transfusion.* 2012;52:1785-1791.
10. Gazitt Y, Freytes CO, Akay C y col. Improved mobilization of peripheral blood CD34+ cells and dendritic cells by AMD3100 plus granulocyte-colony-stimulating factor in non-Hodgkin’s lymphoma patients. *Stem Cells Dev.* 2007;16:657-666.
11. Fruehauf S, Seeger T, Maier P y col. The CXCR4 antagonist AMD3100 releases a subset of G-CSF-primed peripheral blood progenitor cells with specific gene expression characteristics. *Exp. Hematol.* 2006;34:1052-1059.
12. Hess DA, Bonde J, Craft TP y col. Human progenitor cells rapidly mobilized by AMD3100 repopulate NOD/SCID mice with increased frequency in comparison to cells from the same donor mobilized by granulocyte colony stimulating factor. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2007;13:398-411.
13. Slater S. Plerixafor. *J Adv Pract Oncol.* 2012; 3: 49-54.
14. Hübel K. Mobilization and Collection of HSC. The EBMT Handbook Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. E Carreras, C Dufour, M Mohty, N Kröger 2019, p 117-122. 7 th Edition, Springer, Cham (Zug).
15. Gasová Z, Marinov I, Vodvářková S y col. PBPC collection techniques: standard versus large volume leukapheresis (LVL) in donors and in patients. *Transfus. Apher. Sci.* 2005;32:167-176.
16. Haas R, Mohle R, Fruhauf S y col. Patient characteristics associated with successful mobilizing and autografting of peripheral blood progenitor cells in malignant lymphoma. *Blood.* 1994;83:3787-3794.
17. Ketterer N, Salles G, Raba M y col. High CD34+ cell counts decrease hematologic toxicity of autologous peripheral blood progenitor cell transplantation.

- Blood 1998;91:3148-3155.
18. Chen J, Burns K, Babic A y col. Donor body mass index is an important factor that affects peripheral blood progenitor cell yield in healthy donors after mobilization with granulocyte-colony-stimulating factor. Transfusion. 2014;54:203-210.
 19. Cassens U, Barth IM, Baumann C y col. Factors affecting the efficacy of peripheral blood progenitor cells collections by large-volume leukaphereses with standardized processing volumes. Transfusion. 2004;44:1593-1602.
 20. Ferraro F, Lymperi S, Méndez-Ferrer S y col. Diabetes impairs hematopoietic stem cell mobilization by altering niche function. Sci Transl Med. 2011;3:104ra101.
 21. Livingston D, Motlagh D, Debelak J y col. Phase 2 study of intramyocardial injection of autologous CD34+ cells to treat subjects with refractory chronic myocardial ischemia (CMI): factors influencing mobilization and apheresis. Blood. 2009;114:3227.
 22. Martin AP, Richards S, Haycox A y col. Evaluating the use of plerixafor in stem cell mobilisation - an economic analysis of the PHANTASTIC trial. J Clin Apher. 2016;31:434-442.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Paciente joven con masa abdominal

Young man with a large abdominal mass

Gilli V¹, Vijnovich Barón A², Dick H³.

¹ Hospital San Martín, Paraná, Entre Ríos, Argentina.

² Centro de Patología y Citología CEPACIT, Buenos Aires, Argentina.

³ Hospital Italiano, La Plata, Argentina.

Virgilli1@hotmail.com.ar,
avijnovich@intramed.net,
hernandick_29@yahoo.com.ar

Fecha recepción: 3/12/2022

Fecha aprobación: 6/12/2022

ATENEOS SAH - REUNIÓN MENSUAL INTERDISCIPLINARIA DE DISCUSIÓN DE CASOS



ATENEO

HEMATOLOGÍA

Volumen 26 n° 3: 44-49

Septiembre - Diciembre 2022

Palabras claves: masa abdominal,
paciente joven,
anatomía patológica.

Keywords: abdominal mass,
young man,
anatomopathology.

Resumen

Se presenta un hombre joven con gran masa abdominal, rápidamente progresiva, cuyo diagnóstico final no era el esperado. Planteamos diagnósticos diferenciales, enfatizamos la importancia de la evaluación por profesionales anatomopatólogos expertos y realizamos una actualización bibliográfica.

Abstract

In this case a young man is presented with a large, rapidly progressive abdominal mass, whose final diagnosis was unexpected. We propose differential diagnoses, emphasize the importance of evaluation by expert anatomopathologists and we carry out a bibliographic update.

Caso clínico

Paciente masculino de 17 años de edad, tabaquista y adicto a drogas. Consulta por dolor abdominal de 2 semanas de evolución, que se intensifica en la última semana. Al examen físico abdomen distendido, dolor 10/10 y masa palpable de 10 cm en hipocondrio izquierdo. Sin adenopatías ni organomegalias. Al laboratorio leucocitosis con neutrofilia (GB: 14000/mm³ con 76% neutrófilos segmentados), Hto: 37%, plaquetas: 408000/mm³, LDH: 230 UI/L (VN 135-225) HIV (-) VHB y C (-), marcadores tumorales CEA, CA19.9 y AFP negativos. Se realiza TAC de cuello, abdomen y pelvis que evidencia por debajo del páncreas, formación ovoide, densa de 7 x 8,8 cm en íntima relación con asas de intestino delgado, lo

que sugiere probable origen intestinal. (Figura 1). Ecografía testicular normal.

Se realiza laparotomía exploradora con biopsia de la masa tumoral por congelación que sugiere linfoma de alto grado, por lo cual se interconsulta a Hematología.

Diagnósticos diferenciales.

Frente a dicho paciente se plantean varias posibilidades diagnósticas: linfomas de alto grado, adenocarcinoma, metástasis de tumores sólidos, sarcomas. Si bien menos probable, patologías benignas como ser hematomas, quistes, abscesos u otras infecciones. El taco se envía a revisión con especialista. En frotis de SP leucocitosis con neutrofilia (GB: 15800/mm³ con 94% NS), aspirado y BMO sin infiltración. Iniciamos de manera empírica, por cuadro de pseudo-oclusión intestinal, bloque de dexametasona 40 mg/día 4 días con respuesta mínima. Se recibe informe definitivo de patología de nuestro nosocomio: neoplasia maligna indiferenciada. Por empeoramiento de dolor y nuevo cuadro suboclusivo se decide junto con Oncología administrar ciclofosfamida 1 g. Seguimiento con ecografías cada 48 hs con respuesta mínima/nula. A los 15 días, progresión clínica (15 cm por ecografía) y a la espera de la revisión de muestra se realiza esquema CHOP. En día +7 se recibe informe definitivo con IHQ.

Anatomía patológica

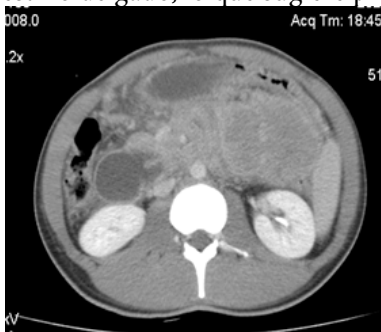
Se recibe un taco incluido en parafina de tumor abdominal con diagnóstico presuntivo de LNH. Morfológicamente se observa ganglio linfático con pérdida de la arquitectura, la cual se halla reemplazada por una proliferación difusa que infiltra el tejido adiposo. La población celular se halla constituida por células de tamaño mediano a grande, con cito-

plasma delgado, núcleos redondeados e irregulares, algunos con nucléolo. Se realizan técnicas inmunohistoquímicas con un panel básico para células B (CD20), T (CD3) y CD30 para posteriormente ampliar el panel de marcación en base a los resultados. Siendo los tres marcadores negativos en un hombre joven y esa localización se realiza CD45 y SALL4, para tumor hematológico y germinal respectivamente. SALL4 resulta negativo y CD45 positivo, por lo cual se amplía el panel inmunohistoquímico con sospecha de sarcoma mielóide con MPO (mieloperoxidasa), CD117, CD43, CD56 y CD68. Estos son positivos en toda la población infiltrante, excepto CD68 que sólo marca aisladas células. Se realiza diagnóstico de sarcoma mielóide inmaduro.

El sarcoma mielóide puede comprometer ganglios linfáticos en forma parcial o difusa y masiva. Según el tipo de población celular puede ser conformado por mieloblastos con o sin maduración (promielocítica o neutrofilica), de tipo mielomonocítica o monoblástica pura o muy rara vez eritroblástica y megacarioblástica.

La inmunohistoquímica ayuda en la diferenciación y clasificación: los más inmaduros son CD34+, CD68 (KP-1+, PGM-1-), CD117+, variable MPO, CD45y TDT. Los promielocíticos: MPO+, CD15+, CD34-, TDT-. Mielomonocítico: CD68 (KP-1+) con subpoblaciones CD68 (PGM1+), CD163+, MPO+, CD34-. Monoblástico: CD68 (PGM1+), CD163+, MPO-, CD34-. CD99+ en 50% y CD56+ en 20% de los casos independientemente de la variante. Eritroblástica: glicoforina y CD71+. Megacarioblástica: CD61+. La elección del panel inmunohistoquímico la debe hacer el patólogo en base a la morfología y los datos clínicos, edad, localización, antecedentes, evolución, laboratorio, etc. Si el cuadro morfológico es claro,

Figura 1. Tomografía axial computada abdominal. Formación ovoide densa de 7 x 8,8 cm en íntima relación con asas de intestino delgado, lo que sugiere probable origen intestinal.



generalmente elegimos un panel que nos permita confirmar la sospecha diagnóstica: ej.: LNH B difuso de células grandes, realizamos directamente un panel para célula B, de origen centro germinal y no centro germinal completando con índice de proliferación y c-myc. En otros casos nos permite esclarecer entre diagnósticos diferenciales, ej.: linfoma vs sarcoma mielóide y en las neoplasias indiferenciadas de células grandes, debemos recurrir a un panel básico como si fuera el tronco de un árbol para saber si la estirpe es epitelial, hematológica o melanoma y luego continuar ampliando el panel de marcación en base a los resultados.

Tratamiento

Se decide protocolo terapéutico con esquema GAT-LA 9-LMAP-18. Luego de la primera inducción (MAE) se obtiene respuesta clínica parcial, con disminución del tamaño tumoral (ecografía abdominal 5 x 3 x 3 cm para una previa de 8 x 6 x 7). Ingresa en tiempo y forma para segunda inducción (HAM) con masa aumentada de tamaño que progresa francamente durante la fase de quimioterapia (Figura 2), complicando además con neutropenia febril.

Por progresión de enfermedad se rota esquema a protocolo FLAG+IDA + radioterapia. Realiza 10/25 aplicaciones planteadas. Dosis final prescrita: 3750 cGy en 25 Fx de 150 cGy). Presenta respuesta parcial y transitoria al día +10, cuando complica con neutropenia febril y posterior shock séptico por *Enterococcus faecium* vancomicina resistente. Finalmente fallece.

Discusión

La leucemia aguda puede presentarse como enfermedad extramedular asociada o no a compromiso de médula ósea. Son ejemplos el sarcoma mielóide,

leucemia cutis, meningitis leucémica, infiltrado gingival, hepatoesplenomegalia.

El sarcoma mielóide (SM) es un subtipo de leucemia mielóide aguda (LMA) de acuerdo a la OMS. Se define como una masa tumoral constituida por blastos mieloides, con o sin maduración, y de localización extramedular⁽¹⁾.

Puede presentarse en ausencia de enfermedad hematológica previa (de *novo* o aislado), coincidente con el diagnóstico de leucemias agudas o como recaída de enfermedad. Menos común, durante el curso de SMD o NMC.

Afecta al 2.5-9% de pacientes con leucemia mielóide aguda (LMA).

La mayoría de los pacientes con sarcoma mielóide (SM) de novo presentarán transformación a LMA dentro del lapso de 12 meses si no reciben tratamiento.

Existe una leve predominancia en el sexo masculino con presentación a cualquier edad⁽²⁾.

Presentación clínica

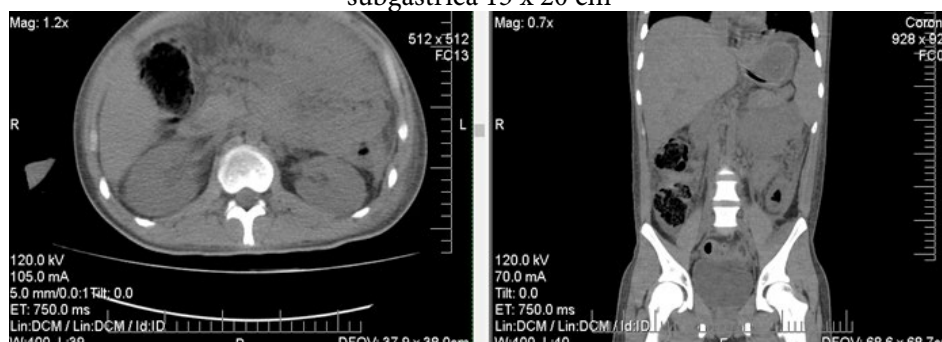
Depende de la localización del tumor con síntomas relacionados a efecto de masa o disfunción local de algún órgano⁽³⁾.

Goyal et al utilizaron la Base de Datos Nacional del Cáncer (NCDB) de EEUU y evaluaron los sitios comprometidos más frecuentes de SM aislado. Estos fueron: tejido conectivo y partes blandas (31.3%), piel y mamas (12.3%), sistema digestivo (10.3%)⁽⁴⁾.

Diagnóstico

Se basa en la combinación de las características clínicas, imágenes y biopsia. La tomografía computada y la resonancia magnética permiten diferenciar sarcoma de hematomas y abscesos. PET-TC permite la localización de lesiones sincrónicas, se utiliza para

Figura 2. Tomografía axial computada abdominal con contraste que evidencia extensa masa heterogénea subgástrica 15 x 20 cm



planear la radioterapia y monitorear la respuesta al tratamiento^(5,6).

Se debe realizar una biopsia guiada por radiología de la masa tumoral con el objetivo de confirmar el diagnóstico, y se ha demostrado que produce resultados más precisos que la aspiración con aguja fina^(7,8).

El diagnóstico es más comúnmente realizado por inmunohistoquímica con un panel de anticuerpos que marca para MPO, CD43, CD68, lisozima, CD117, 11C, 13 y 33⁽⁹⁾. En caso de sarcoma mielóide aislado debe obtenerse tejido fresco para citometría de flujo, FISH, citogenético y biología molecular (NPM1 y FLT3)⁽⁶⁾.

Hay error diagnóstico en 25-47% de los casos (con enfermedades linfoproliferativas, carcinoma indiferenciado, sarcoma de Ewing, melanoma, timoma, etc.)⁽⁶⁾.

Pronóstico

No hay grandes series prospectivas que informen el pronóstico en pacientes con SM debido a la rareza de la enfermedad y la variación en la ubicación del tumor, momento de presentación, genética del tumor y estrategias de tratamiento. Sin embargo, se sabe que el pronóstico es malo y, sin tratamiento, la gran mayoría de los pacientes sucumben a la enfermedad en un corto período de tiempo. El SM finalmente se transforma en LMA, por lo general en un período de 10 a 12 meses, aunque se han presentado casos raros en los cuales la transformación a leucemia no ha ocurrido durante más de 16 años de seguimiento⁽¹⁰⁾.

- SM aislado vs LMA: Movassaghian y colaboradores utilizaron la base de datos SEER para evaluar 345 pacientes adultos con SM aislado diagnosticados desde 1973 a 2010 y el análisis reveló una mayor SG a 3 años en SM aislado (0.319; 95% CI: 0.267-0.371) vs LMA sin SM (0.172; 95% CI: 0.168-0.175)⁽¹¹⁾.
- LMA con SM vs LMA sin SM: Avni y colaboradores demostraron en un estudio retrospectivo que no había diferencias en la sobrevida global (SG) ($p=0.60$) entre ambos grupos con respecto a sexo, edad, citogenético, ciclos de inducción⁽¹²⁾.
- Sitio comprometido: en base al NCDB la SG fue dividida en 3 grupos pronósticos: buena sobrevida (SG > 30 meses: aparato reproductivo y sistema digestivo) sobrevida intermedia (SG 15-30 meses: cabeza y cuello, piel, mama, sistema urinario, retroperitoneo) y pobre sobrevida (SG: < 15 meses:

SNC, tejido conectivo, partes blandas, huesos)⁽⁴⁾.

- Pacientes añosos⁽¹¹⁾ y aquéllos con antecedentes de mielodisplasia o NMC tienen peor pronóstico⁽¹³⁾.

Tratamiento

Las estrategias de tratamiento son escasas por la falta de ensayos clínicos randomizados. El manejo depende de varios factores que incluyen el sitio y el tamaño del SM, su relación con estructuras locales, la edad y el estado funcional del paciente.

Quimioterapia sistémica tipo LMA

Es el tratamiento de elección incluso en el SM aislado, ya que con terapias locales como cirugía y radioterapia el 70 a 100% de los pacientes progresa a LMA⁽⁶⁾.

Yamauchi y colaboradores evaluaron retrospectivamente a 72 pacientes con SM que desarrollaron o no LMA. Dividieron a los pacientes en 3 grupos de acuerdo al tratamiento. Grupo 1 (cirugía), grupo 2 (radioterapia), grupo 3 (quimioterapia tipo LMA). Evaluaron el tiempo de progresión a LMA, que significativamente más prolongado en el grupo 3 comparado con los otros 2 grupos⁽¹⁴⁾.

Imrie y colaboradores realizaron una revisión retrospectiva de la literatura de casos con SM aislado y evaluaron el tiempo de progresión a LMA y la SG. La muestra fue de 90 pacientes. De ellos 49 pacientes (54%) recibieron quimioterapia al momento del diagnóstico de SM. Significativamente menos pacientes tratados con QMT desarrollaron LMA (41 % vs 71 %; $p = 0.001$). La SG fue mayor en el grupo que recibió QMT (mediana no alcanzada en los tratados con QMT vs una mediana de sobrevida de 13 meses para los no tratados con QMT; $p = 0.001$)⁽¹⁵⁾.

Lan y colaboradores evaluando los factores pronósticos asociados a sobrevida en SM, evidenciaron una significativa diferencia en la SG en pacientes tratados con QMT vs terapias locales⁽¹⁶⁾.

Terapia local

- Cirugía: finalidad diagnóstica y terapéutica. Siempre asociada a tratamiento sistémico.
- Radioterapia: consolidación post QMT o en caso de persistencia de masa post QMT. Tratamiento del dolor por la masa.

La terapia local puede influir en mejorar los síntomas, pero no tiene incidencia en la sobrevida de los pacientes^(16,17).

Trasplante

El rol del TCPH en pacientes con SM aislado no ha sido estudiado prospectivamente. Pileri evaluó los resultados de 67 pacientes con SM asociado o no a LMA. Con una mediana de seguimiento de 150 meses, la SG a 48 meses fue de 76 vs 0% para TCPH vs no TCPH⁽⁹⁾.

Avni y colaboradores publican en 2011 que el TCPH tiene un impacto en la SG significativo en una cohorte de 19 pacientes con SM aislado o asociado a LMA⁽¹²⁾.

Terapia dirigida

Los datos sobre la terapia dirigida son escasos y deben esperarse publicaciones en grupos más grandes antes de cualquier recomendación.

A continuación, recomendaciones del tratamiento publicadas en *How I treat* en *Blood* 2011⁽⁶⁾.

Conclusiones

No hay ensayos clínicos prospectivos y randomizados para evaluar el tratamiento, ni amplias series de casos para evaluar factores pronósticos. Hay que tener sospecha diagnóstica para el diagnóstico de SM aislado. El SM aislado tiene mejor SG que el asociado a LMA. En caso de LMA con o sin SM los resultados son controvertidos con respecto al pronóstico. Otros factores pronósticos son la edad, la enfermedad de base asociada y el sitio comprometido. El tratamiento sistémico es superior a la terapia local (menor progresión a leucemia y mejor SG). El rol de la radioterapia es discutido como consolidación si se obtuvo RC con QMT. El rol del trasplante en la consolidación es en pacientes en recaída, de acuerdo al riesgo citogenético/molecular si está asociado el SM a LMA y controvertido en caso de SM aislado.

MS development	Extent of involvement	Strategies
Initial	Isolated	Intensive AML chemotherapy with consideration of RT as consolidation
	Concurrent MS and marrow	Intensive AML chemotherapy with consideration of HCT; RT if MS persists after induction chemotherapy
Relapse	Isolated	
	After chemotherapy	Reinduction AML chemotherapy with consideration of HCT
	After transplant	Donor lymphocyte infusión, tapering of immunosuppression, RT, and/or clinical trial
	MS and marrow	
	After chemotherapy	Reinduction AML chemotherapy with consideration of HCT, RT, and/or clinical trial

Conflictos de interés: Analia Vijnovich Baron declara haber recibido honorarios por parte de Novartis y Takeda por concepto de conferencias y actividades educativas. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

- Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011;117(19):5019-5032.
- Chevallier P, Mohty M, Lioure B et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for myeloid sarcoma: a retrospective study from the SFGM-TC. *J Clin Oncol*. 2008;26(30):4940-4943.
- Campidelli C, Agostinelli C, Stitson R, Pileri SA. Myeloid sarcoma: extramedullary manifestation of myeloid disorders. *Am J Clin Pathol*. 2009;132(3): 426-437.
- G Goyal, et al. Clinical features and outcomes of extramedullary myeloid sarcoma in the United States: analysis using a national data set. *Blood Cancer J*. 2017 Aug; 7 (8): e592
- Stolzel F, Rollig C, Radke J, Mohr B, Platzbecker U, Bornhauser M et al. (18)F-FDG-PET/CT for detection

- of extramedullary acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2011;96(10):1552-1556.
6. Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood* 2011;118(14): 3785-3793.
 7. Neiman RS, Barcos M, Berard C, Bonner H, Mann R, Rydell RE et al. Granulocytic sarcoma: a clinicopathologic study of 61 biopsied cases. *Cancer*. 1981; 48(6):1426-1437
 8. Campidelli C, Agostinelli C, Stitson R, Pileri SA. Myeloid sarcoma: extramedullary manifestation of myeloid disorders. *Am J Clin Pathol*. 2009;132(3):426-437.
 9. Pileri SA, Ascani S, Cox MC, Campidelli C, Bacci F, Piccioli M et al. Myeloid sarcoma: clinicopathologic, phenotypic and cytogenetic analysis of 92 adult patients. *Leukemia*. 2007;21(2):340-350.
 10. Yamauchi K, Yasuda M. Comparison in treatments of nonleukemic granulocytic sarcoma: report of two cases and a review of 72 cases in the literature. *Cancer*. 2002;94(6):1739-1746.
 11. Movassaghian M, Brunner AM, Blonquist TM, Sadrzadeh H, Bhatia A, Perry AM et al. Presentation and outcomes among patients with isolated myeloid sarcoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(6):1698-1703.
 12. Avni B, Rund D, Levin M, Grisariu S, Ben-Yehuda D, Bar-Cohen S et al. Clinical implications of acute myeloid leukemia presenting as myeloid sarcoma. *Hematol Oncol*. 2012;30(1):34-40.
 13. Lan TY, Lin DT, Tien HF, Yang RS, Chen CY, Wu K. Prognostic factors of treatment outcomes in patients with granulocytic sarcoma. *Acta Haematol*. 2009;122(4):238-246.
 14. Yamauchi K. Comparison in treatments of nonleukemic granulocytic sarcoma. *Cancer*. 2002;94:1739-1746
 15. Imrie, K.R., Kovacs, M.J., Selby, D., Lipton, J., Patterson, B.J., Pantalone, D. et al. (1995) Isolated chloroma: the effect of early antileukemic therapy. *Ann Intern Med* 123: 351353
 16. Lan TY, Lin DT, Tien HF, Yang, RS, Chen CY and Wu K. Prognostic factors of treatment outcomes in patients with granulocytic sarcoma. *Acta Haematol*. 2009;122:238-246.
 17. Dusenbery KE, Howells WB, Arthur DC, Alonzo T, Lee JW, Kobrinsky N et al. Extramedullary leukemia in children with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25:760-768.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Linfoma del manto y linfoma difuso de células grandes B: un paciente, dos entidades

Mantle lymphoma and diffuse large B - cell lymphoma: one patient, two entities

Olsen, S; Basso, L; Siles, R.; Gutiérrez, R.; García, C
Hospital San Bernardo, Salta - Argentina

sofiaolsen.so@gmail.com

Fecha recepción: 12/12/2022

Fecha aprobación: 16/12/2022

ATENEANO ANATOMOCLINICO DE LOS ALUMNOS DEL CURSO SUPERIOR DE MÉDICOS HEMATÓLOGOS 2022



ATENEAO

HEMATOLOGÍA

Volumen 26 nº 3: 50-53

Septiembre - Diciembre 2022

Palabras claves: linfoma, células, manto, difuso B, histología.

Keywords: lymphoma, cells, diffuse B-cells, histology.

Introducción

El linfoma de células del manto (LCM) se origina en los linfocitos B pre-germinales de la zona interna del manto del folículo linfoide. Dentro de las características inmunofenotípicas, la marcación nuclear con CCD-1 (ciclina D1) es expresada en más de 95% de los casos⁽¹⁾. Se presenta el caso clínico de un paciente de 56 años con diagnóstico de LCM al cual se le realizó quimioterapia sistémica alcanzando remisión completa y que después de siete meses de seguimiento evoluciona con recaída temprana, se interviene con nueva toma de biopsia y estudios de inmunohistoquímica, realizando diagnóstico de linfoma difuso de células grandes B (LDCGB). Ante esta situación nos planteamos si un LCM pudo evolucionar con LDCGB o si el diagnóstico inicial de LCM pudo ser confundido con un LDCGB. En este artículo, nos proponemos informar sobre la presentación clínica e histopatológica de este caso con una revisión de la literatura.

Abstract

Mantle cell lymphoma (MCL) originates from the pre-germinal B cells of the inner mantle zone of the

lymphoid follicle. As an immunophenotypic characteristic, nuclear CCD-1 (cyclin D1) labeling is expressed in over 95% of the cases⁽¹⁾. We report a 56-year-old patient diagnosed with MCL who underwent systemic chemotherapy with complete remission and early relapse after a 7-month follow-up. The patient underwent a new biopsy and immunohistochemistry investigations, and a diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) was established. Given this scenario, the question was raised as whether an MCL progressed with DLBCL or whether the initial MCL diagnosis was confused with a DLBCL. Herein we aim to report on the clinical and histopathological manifestations of this case based on a literature review.

Introducción

De todos los linfomas no Hodgkin (LNH), el LCM representa 6-9%, se origina en los linfocitos B (*naïve* pre-germinales) de la zona interna del manto del folículo linfoide⁽¹⁾. El componente más importante en la patogénesis está determinado por una disrupción simultánea de los mecanismos implicados en la regulación del ciclo celular con sobreexpresión de

ciclina D1⁽²⁾. En cuanto a la histopatología, esta neoplasia puede presentar un patrón de crecimiento variable en tres tipos: área del manto, nodular o difuso; las células son pequeñas a medianas, monomorfas, de núcleos con irregularidad leve a marcada, cromatina dispersa y nucléolo poco conspicuo. Un 20% de los casos puede mostrar una citología que remeda linfoblastos, con células de tamaño mediano, “variante blastoide” y con menor frecuencia se pueden ver “variantes pleomórficas” o de células pequeñas que remedan linfoma linfocítico o linfoma de la zona marginal. Estas dos últimas variantes de curso agresivo y peor pronóstico. En cuanto a las características inmunofenotípicas con técnicas de inmunohistoquímica expresan CD20+, CD5+, CD43+, BCL2+, siendo negativos para CD23, CD10, bcl-6 y MUM-1. La marcación nuclear con CCD-1 es expresada en más de 95% de los casos. Existen casos raros negativos para la expresión de CCD-1 que expresan CCD-2 o CCD-3 y casos con inmunofenotipo aberrante como ausencia de CD5. El índice de proliferación mayor de un 30% demostrado con MIB-1 (Ki67) se asocia a un peor pronóstico. El diagnóstico diferencial debe realizarse según el patrón de crecimiento, en las variantes pleomórficas puede confundirse con LDCGB⁽¹⁾. Esta entidad se caracteriza por representar un 35% de todos los LNH, pueden haberse originado de novo o bien secundario a un linfoma folicular, de la zona marginal y de Hodgkin variante predominio linfocítico nodular. En cuanto a la histopatología, las células tienen aspecto morfológico variable, generalmente son células linfoides grandes con infiltración uniforme que crecen en forma difusa, contienen abundantes mitosis y áreas de necrosis, que en algunos casos pueden ser muy extensas y entorpecer el diagnóstico. Se clasifican según la variante morfológica, (centroblástico, inmunoblástico, anaplásico, entre otros) en subtipos moleculares, (centro germinal o no centro germinal) y en entidades distintivas. El inmunofenotipo expresa marcadores B: CD20, CD79a y PAX-5. El algoritmo de Hans utiliza tres marcadores para diferenciar entre los subtipos moleculares: el CD10, BCL-6 y IRF4/MUM-1. La proteína bcl-2 es positiva en un 50% de las células tumorales. El índice de proliferación expresado por MIB-1 (Ki67) generalmente es mayor del 40%, cuando supera el 90 % se trata de variantes altamente proliferativas. Un 5 a 10 % de los casos expresa CD5, los cuales se distinguen del LCM

variante blastoide por la ausencia de CCD-1⁽³⁾. Sin embargo, se han reportado casos extremadamente raros en la que esta neoplasia puede albergar reordenamientos de *CCND1*, con expresión de la proteína ciclina D1⁽²⁾, en estos casos SOX-11 es una técnica de inmunohistoquímica útil para diferenciarlos, ya que se encuentra negativo para los LDCGB y positivo en más del 90% de los casos de LCM incluyendo los CCD-1 negativos⁽⁴⁾. A continuación se presenta un caso clínico en el que se detalla la presentación de un paciente con diagnóstico de LCM que presenta como recaída temprana progresión a LDCGB.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino, de 56 años de edad, proveniente de la ciudad de Salta sin cobertura social, refiere como antecedentes tóxicos ser estilista ocasional (CAGE: 2) y ex tabaquista severo con abandono hace diez años. Inició con poliadenopatías palpables, sudoración nocturna y pérdida de peso en noviembre de 2019, por lo que consultó un mes más tarde en hospital de origen. Fue valorado por servicio de Clínica Médica que solicitó tomografía computada (TC) de tórax, abdomen y pelvis evidenciándose en cuello adenopatías en triángulos posteriores, en mediastino pre vascular, pre traqueal, ventana aorto-pulmonar e infracarinal, así como también en ambas regiones axilares, retroperitoneales, intero-cavo aórticas y latero aórtica, con múltiples conglomerados adenomegálicos en raíz del mesenterio y en región inguinal. Se le realizó biopsia incisional de adenopatía cervical con resultado anatomopatológico que informó presencia de un parénquima ganglionar con proliferación difusa de células mononucleares de mediano tamaño con macrocariosis de bordes irregulares, con cromatina densa y núcleos prominentes, en general regular en cuanto tamaño y forma, se reconocieron frecuentes figuras de mitosis atípicas. Se recibió inmunohistoquímica (Figura 1) realizando diagnóstico de LCM. El paciente acude a consulta en el Servicio de Hematología en marzo del 2020 por progresión de síntomas. Al examen físico se presenta con hábito asténico, adelgazado, ECOG 2, lúcido con suficiencia cardio-respiratoria y poliadenopatías palpables. Asiste a primera valoración con estudios realizados y resultados de laboratorio; glóbulos blancos: 16.170/ μ L (42/2/0/49/7), hemoglobina: 10.0 g/dL, hematocrito: 33%, plaquetas: 337.000/ μ L, láctico

deshidrogenasa: 513 U/L con parámetros de lisis tumoral alterados y $\mu 2$ microglobulina: 5.4 U/ml. Se le realiza punción aspiración de médula ósea con obtención de muestra para citogenético que informo cariotipo conservado XY en 21 metafases analizadas, como así también se efectúa biopsia que descarta compromiso medular. Se le solicita video-endoscopia digestiva alta (VEDA) en la que se toman muestras y cuyo resultado anatómico patológico informa compromiso gastrointestinal por igual entidad linfoproliferativa.

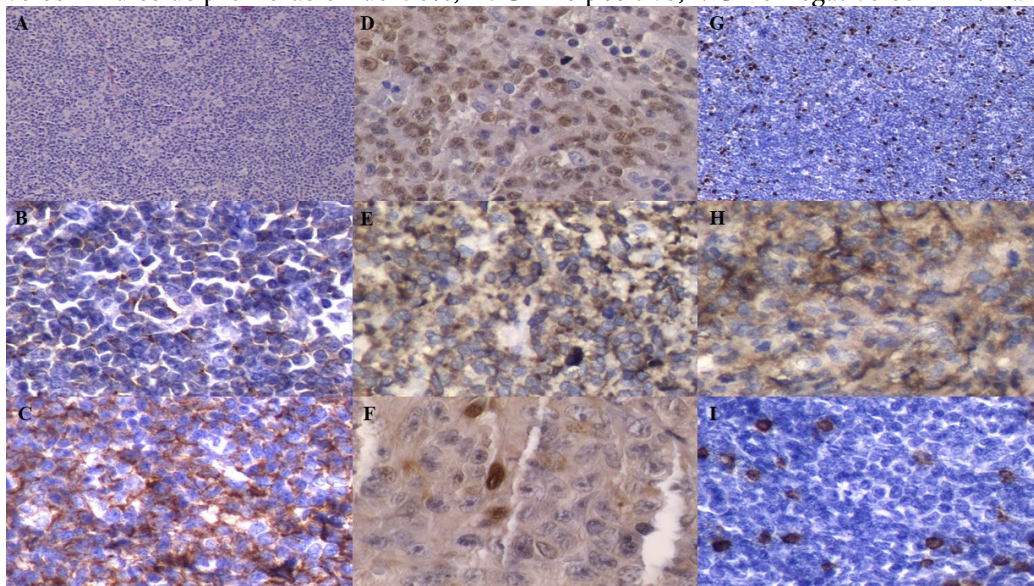
Ante un paciente joven, sin comorbilidades significativas, con diagnóstico de LCM estadio III B, MIPI riesgo alto, con deterioro clínico por la progresión de la enfermedad, nos planteamos como equipo tratante realizar esquema de inducción con 3 R-CHOP/3 R-DHAP (alternados) y consolidar con trasplante autólogo de médula ósea (TAMO), por lo que se inicia solicitud de derivación. El paciente inicia tratamiento en abril del 2020 con buena tolerancia al mismo. Como complicaciones presenta citopenias acentuadas luego de la infusión de R-DHAP, en una oportunidad con requerimiento de colocación de estimulante de colonias granulocíticas, anemia y trombocitopenia sin requerimiento transfusional; además presenta una tromboflebitis venosa extensa en miembro inferior izquierdo luego del segundo ciclo de quimioterapia, por lo que realiza anticoagulación con enoxaparina. Se finaliza sexto ciclo en noviem-

bre de 2020, un mes más tarde se realiza TC de control en la que constata resolución de poliadenopatías y VEDA que informa gastropatía eritematosa y úlcera gástrica sin compromiso de enfermedad por histología.

En enero de 2021, ante la falta de posibilidad de derivación para TAMO, se decide realizar un ciclo adicional de R-CHOP/RDHAP. Se asume al paciente en remisión completa.

El paciente progresa en marzo de 2021, con dolor e impotencia funcional de miembro inferior izquierdo. Es valorado por Traumatología con diagnóstico de fractura patológica supracondílea en fémur izquierdo por lo que se realiza tratamiento ortopédico en primera instancia. Por resonancia magnética nuclear (RMN) se evidencia imagen blástica expansiva con deformación de la estructura ósea y afectación articular, por lo que se solicita realizar biopsia en instancia de colocar la prótesis correspondiente. En julio de 2021 acude a control en Servicio de Hematología presentando al examen físico ganglio palpable inguinal izquierdo que se decide biopsiar. Se recibe informe anatomopatológico que describe fragmentos disgregados del parénquima ganglionar con remplazo de la arquitectura por una proliferación neoplásica constituida por elementos linfoides de tamaño grande con nucléolos prominentes, mitosis abundantes y áreas extensas de necrosis; por lo que se solicita inmohistoquímica (Figura 2).

Figura 1. Fotografías de los preparados de adenopatía cervical. A: tinción hematoxilina eosina, B: CD 45 positivo, C: CD 20 positivo, D: PAX 5 positivo nuclear, E: BCL 2 positivo, F: CCD-1 positivo, G: KI67 positivo con índice de proliferación del 70%, H: CD 10 positivo, I: CD 3 negativo con T remanentes.

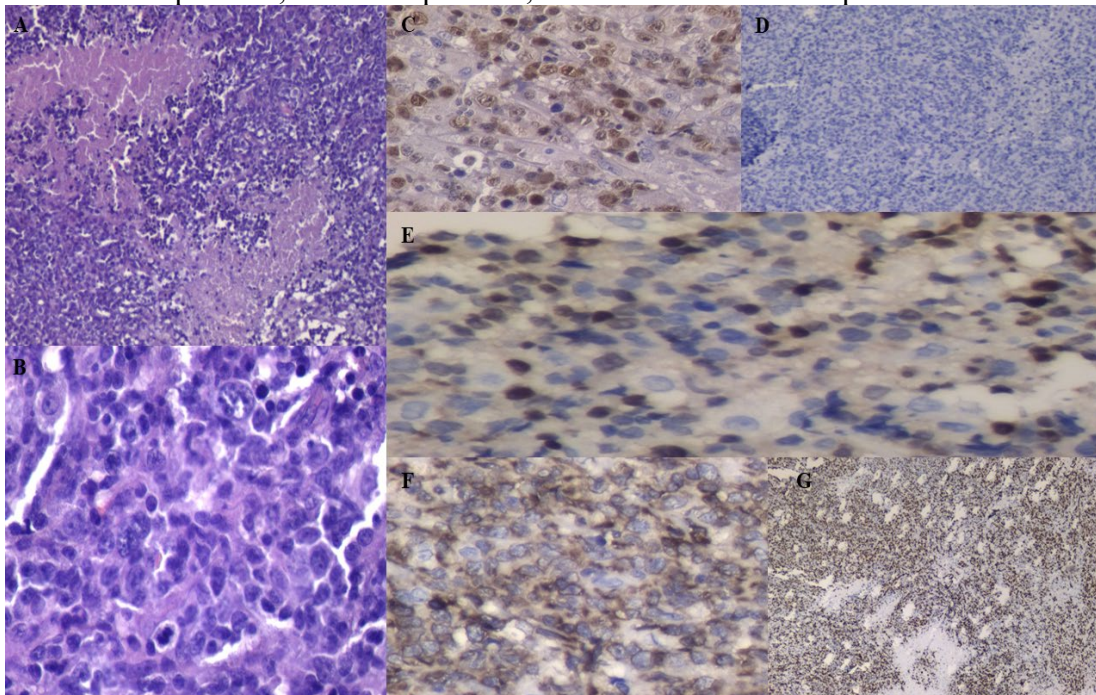


Ante el diagnóstico de LDCGB, se presenta el caso clínico en Comité de Tumores intrahospitalario, se realiza ateneo multidisciplinario y se discute la posibilidad de una recaída temprana con otra entidad linfoproliferativa. Se concluye solicitar CCD-1 que se informa como negativo en segunda instancia y re

estadificación del paciente.

En agosto de 2021 el paciente ingresa al nosocomio por dolor total con intervención de Cuidados Paliativos; durante internación intercorre con neumonía intrahospitalaria que conduce al deceso.

Figura 2. Fotografía de los preparados de adenopatía inguinal. A: tinción con hematoxilina eosina con extensas áreas de necrosis. B: tinción con hematoxilina eosina en la que se visualiza parénquima ganglionar con células grandes. C: PAX 5 positivo, D: CD 30 negativo, E: MUM 1 patrón nuclear positivo; F: BCL 2 positivo, G: KI 67 con índice de proliferación del 75%.



En Agradecimiento a la Dra. Gonorasky S.

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Korin L, Agriello E, Alfonso G y col. Linfoma del Manto. Guías de Diagnóstico y Tratamiento. Sociedad Argentina de Hematología 2021; 29-36.
2. Andrew M, Parrott AM, Haggiagi V y col. Linfoma primario de células B grandes del sistema nervioso central con expresión de ciclina D1 y t(11;14) (IGH-CCND1): ¿linfoma difuso de células B grandes con reordenamiento de CCND1 o linfoma de células del manto? Hematological Oncology. 2020;38:817-822.
3. Korin L, Agriello E, Alfonso G y col. Linfoma Difuso de Células Grandes B. Guías de Diagnóstico y Tratamiento. Sociedad Argentina de Hematología 2021; 5-21.
4. Hsiao SC, Cortada IR, Colomo L y col. SOX11 es útil para diferenciar el linfoma difuso de células B grandes positivo para ciclina D1 del linfoma de células del manto. Histopathology. 2012;61:685-693.
5. Wen YC, Chang GJ, Chang TH y col. Linfoma pleomórfico de células del manto que imita morfológicamente al linfoma difuso de células B grandes: negatividad común para ciclina D1 y un algoritmo inmunohistoquímico simple para evitar el escollo diagnóstico. Hystopathology. 2017;70:986-999.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Linfoma difuso de grandes células B de cérvix: presentación inusual de una patología frecuente

Cervix diffuse large B-cell lymphoma: unusual presentation about a frequent pathology

López T, De Paúl N, Díaz G, Vázquez M, Colon E, Picin R.

Hospital Provincial Neuquén "Dr. E. Castro Rendón". Neuquén, Argentina.

natalidepaul@gmail.com

Fecha recepción: 2/8/2022
Fecha aprobación: 29/12/2022



CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA
Volumen 26 n° 3: 54-57
Septiembre - Diciembre 2022

Palabras claves: cérvix,
linfoma no Hodgkin,
R-CHOP,
linfoma de cérvix.

Keywords: cervix,
non-Hodgkin lymphoma,
R-CHOP,
cervical lymphoma.

Resumen

El linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) de cérvix es extremadamente raro. Generalmente es subdiagnosticado debido a que fácilmente es confundido con el carcinoma escamoso de cérvix dado la similitud de los síntomas. Por lo tanto, su diagnóstico representa un desafío.

Presentamos el caso de una mujer postmenopáusicas con sinusorragia que requirió múltiples biopsias para la confirmación diagnóstica.

Abstract

Cervix diffuse large B-cell lymphoma (DLGCB) is extremely rare. It is generally underdiagnosed because it is easily confused with cervical squamous cell carcinoma given similarity symptoms. Therefore its diagnosis represents a challenge.

We present a case of a postmenopausal woman with sinus bleeding that required multiple biopsies for diagnostic confirmation.

Introducción

El LDGCB es el subtipo histológico más frecuente de los linfomas no Hodgkin, representando el 35% de los mismos⁽¹⁾. Un tercio de los casos de linfoma no Hodgkin son extranodales⁽²⁾.

La presentación clínica más frecuente de los linfomas extranodales es el tracto gastrointestinal y cavum. La afectación del tracto genital femenino es extremadamente rara, representando sólo el 1%, y su compromiso suele ser parte de una enfermedad ganglionar diseminada y raramente presentarse como un tumor primario⁽³⁾.

El LDGCB de cérvix suele presentarse con sangrado

vaginal anormal, malestar perineal y menos frecuentemente con dolor abdominal, dispareunia y retención urinaria. El diagnóstico representa un desafío debido a la similitud en la presentación clínica con el carcinoma escamoso de cérvix y, debido a que la neoplasia se origina en el estroma cervical submucoso y el epitelio escamoso suprayacente no se ve afectado, las citologías suelen ser normales⁽⁴⁻⁶⁾.

Presentamos el caso de una mujer postmenopáusica con sinusorragia que requirió múltiples biopsias para la confirmación diagnóstica.

Caso clínico

Mujer de 57 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial, dislipemia y menopausia, que consultó por sinusorragia de 4 meses de evolución, agregando posteriormente sangrado vaginal espontáneo y dispareunia. Al examen físico ginecológico se observó una lesión cervical irregular con vascularización abundante. Al tacto se constató una tumoración exofítica que ocupaba la totalidad del cérvix de aproximadamente 6 x 6 cm, no móvil, que infiltraba hasta el tercio medio de la vagina. El hemograma era normal, con una LDH de 298 U/L (VR 100 a 190 U/L). Se realizó una prueba de Papanicolaou (PAP) que fue negativa para células epiteliales malignas y, ante la alta sospecha de carcinoma de cérvix, se realizó una biopsia de cuello de útero que, al informe anatomopatológico, correspondía sólo a tejido fibroconectivo sin presencia de epitelio, informando infiltrado inflamatorio crónico, sugiriendo nueva toma de muestra. Se realizó una resonancia magnética nuclear (RMN) de abdomen y pelvis con contraste que informó: proceso primario del labio anterior de cérvix que medía 4.9 x 4.6 x 6.6 cm en sus diámetros longitudinal, transversal y anteroposterior respectivamente, que involucraba tanto al endocervix como al exocervix con disrupción parcial del anillo hipointenso estromal en sector antero lateral derecho, invadía fondo de sacos vaginales y se extendía hasta el tercio medio de la pared vaginal anterior. Esta masa obliteraba la grasa del tabique vesico uterino con incipiente contacto con la pared posterior de la vejiga, y compromiso del parametrio del lado derecho. No se evidenció la presencia de adenomegalias endopelvianas.

Se realizó nueva biopsia cervical que fue negativa para células neoplásicas malignas, con presencia de tejido hiperplásico linfoide reactivo. Al mes siguiente

se realizó histeroscopia que evidenció en tercio superior de vagina en cara posterior y lateral izquierda, exocervix y canal endocervical la presencia de vasos sanguíneos atípicos aumentados de tamaño y aumento de la consistencia de los tejidos, con toma de nueva muestra de los mismos para anatomía patológica que informó un intenso infiltrado linfoplasmocitario, nuevamente negativa para células neoplásicas. Finalmente, ante las múltiples anatomías patológicas negativas para células neoplásicas y con el fin de tomar una muestra, pero más profunda, se decidió internar a la paciente y realizar un examen ginecológico bajo anestesia con toma de biopsia ampliada de cérvix, extrayendo un cilindro de 2.3 x 2.1 cm. El informe anatomopatológico arrojó los siguientes datos: con la tinción de hematoxilina-eosina en los fragmentos tisulares de cérvix se observó una proliferación difusa de células linfoides grandes, atípicas de alto grado que comprometían todo el espesor de las muestras. Se realizaron técnicas de inmunomarcación resultando las mismas: ACL ++++; CD20 ++++ con patrón de tinción membranosa en células linfoides B atípicas; CD10 -; BCL6 ++++, con patrón de tinción nuclear en las células linfoides B atípicas; MUM-1 negativo; Ki67 del 60%; CD3 y CD5 + en linfocitos T típicos; CD138 negativo; S100 negativo. Por lo cual estos hallazgos histomorfológicos correlacionados con los resultados de inmunohistoquímica se correspondieron a un linfoma difuso de grandes células B no centrogerminal. Para completar la estadificación se realizó un PET-TC 18F-FDG que constató un engrosamiento hipermetabólico sólido difuso del cérvix uterino de aproximadamente 7.4 cm en sentido craneo caudal (SUVMáx 17.94). No se identificaron adenomegalias hipermetabólicas en otros sitios ni locales. Se realizó también punción-aspiración de médula ósea con toma de muestra para anatomía patológica que descartó compromiso de médula ósea. Por lo que se concluyó que se trataba de un LDGCB primario de cérvix estadio IE según la clasificación de Ann Arbor. Se decidió iniciar tratamiento con esquema quimioterápico de primera línea rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) en ciclos cada 21 días. Se realizó un PET-TC 18F-FDG luego de completados 3 ciclos, que constató la disminución del metabolismo del cérvix con un SUVMáx de 2.56, actividad metabólica por debajo del metabolismo hepático, con un índice 3 en

la escala de Deauville. Posteriormente se realizó un nuevo PET-TC 18F-FDG al finalizar el tratamiento, luego de 6 ciclos completos de quimioterapia, que demostró leve actividad metabólica del cérvix con un SUV Máx 3.39, por debajo del pool metabólico mediastinal, lo que correspondía a un índice 2 en la escala de Deauville. Actualmente la paciente se encuentra clínicamente estable, con mejoría sintomática, sin volver a repetir sangrado vaginal, quedando con tratamiento estrogénico local por signos de atrofia. Continúa en seguimiento conjunto con Ginecología, en plan de consolidar con anexohisterectomía, decisión que fue consensuada en ateneo clínico-anatomopatológico en Comité de Tumores.

Discusión

Se presenta una entidad poco frecuente de linfoma no Hodgkin primario con escaso número de casos reportados en la literatura sin un protocolo terapéutico establecido. Dentro de los casos reportados las

terapéuticas fueron tanto quimioterapia como cirugía y radioterapia. Hoy en día la terapia estándar para pacientes con LDGCB es R-CHOP con una tasa de curación de aproximadamente 60% a 70% y una tasa de recaída/refractaria de 30% a 40%⁽²⁾, sin tener conducta establecida en cuanto a la consolidación posterior.

El desafío diagnóstico parte no sólo de la similitud de los síntomas con otras patologías más frecuentes de cuello uterino, como el adenocarcinoma y el carcinoma escamoso, sino también de que para arribar a un diagnóstico correcto debemos contar con una biopsia ampliada que incluya tanto epitelio, mucosa y submucosa del cérvix debido a que es una enfermedad del estroma.

La sospecha diagnóstica ante una citología negativa es importante a fin de disminuir los procedimientos que tiendan a demoras, con la consiguiente progresión de enfermedad repercutiendo en el pronóstico de la paciente.

Figura 1. Tinción hematoxilina-eosina 10x de cérvix

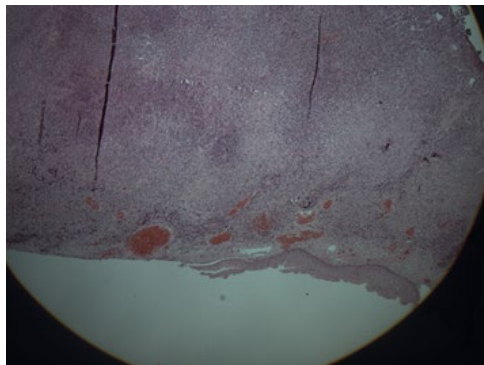


Figura 2. Inmunohistoquímica de cérvix. Se observa CD20 4X

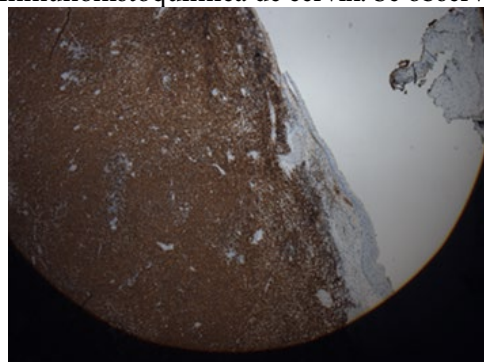


Figura 3. Inmunohistoquímica de cérvix BCL6 10 X

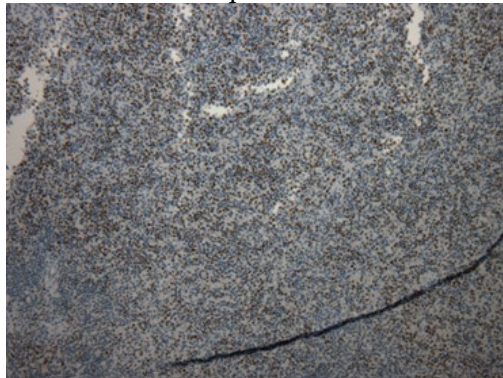
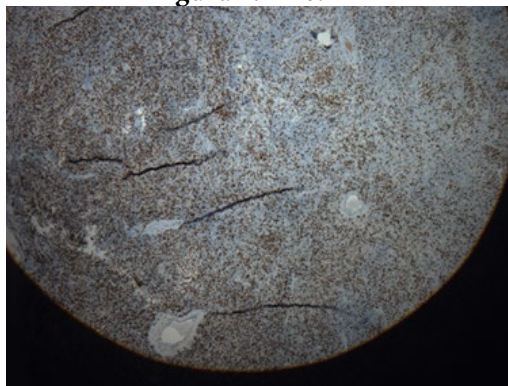


Figura 4. KI 67 4X



Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Sociedad Argentina de Hematología, Guías de Diagnóstico y Tratamiento. Linfoma difuso de células grandes B. 2021.
2. Ensor AM, Sánchez CG, Ensor JE, Anand K. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the uterus: A SEER database analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Oct 8;100(40):e27359.
3. Romero-Guadarrama M, Duran-Padilla M. Linfoma primario del cuello del útero. Presentación de un caso y su diagnóstico diferencial. *Rev Med Hosp Gen Mex*. 2010;73(2):109-114.
4. Mouhajir N, Diakité A, Toulba A et al. Primary Non-Hodgkin's Lymphoma of the Uterine Cervix: Case Report of Long-Term Survival Patient. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. November - December 2014;64 (S1):S145-S147.
5. Birge Ö, Bakir MS, Dinc C et al. Uterine cervical involvement of non-Hodgkin lymphoma: Rare cause of postcoital bleeding. *Clin Case Rep*. 2021;9:e04150.
6. Roberts M, Cottrill H. A case of primary cervical lymphoma in a patient with abnormal uterine bleeding. *Gynecologic Oncology Reports*. 2018 ;26:105-107.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Histiocitosis de células de Langerhans en adultos. Reporte de 2 casos

Langerhans cell histiocytosis in adults. Report of 2 cases

Escalera S¹; Alfonso G¹; Freitas J¹; Maymo D¹; Vigna C²

¹ Servicio Hematología - Hospital A. Posadas - Buenos Aires, Argentina

² Servicio Anatomía Patológica - Hospital A. Posadas - Buenos Aires, Argentina

sergioescalera.a@gmail.com

Fecha recepción: 2/8/2022

Fecha aprobación: 12/12/2022



CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA

Volumen 26 n° 3: 58-64

Septiembre - Diciembre 2022

Palabras claves: histiocitosis, células de Langerhans, mieloides.

Keywords: histiocytosis, Langerhans cell, myeloid.

Resumen

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una neoplasia mieloides de células dendríticas (CD) caracterizada por la expansión clonal de precursores mieloides que expresan los antígenos de superficie CD1a+ y CD207+ (langerina). La HCL es una enfermedad rara e infrecuente, de aparición predominantemente pediátrica con una incidencia anual que oscila entre 2 y 9 casos por millón, siendo aun más rara en adultos, con una incidencia anual estimada de aproximadamente 1 caso por millón, aunque probablemente este valor reducido sea a consecuencia de una enfermedad subdiagnosticada en esta población.

El curso clínico es heterogéneo, puede presentarse desde una lesión indolente autolimitada (granuloma

eosinofílico solitario) hasta una enfermedad diseminada con disfunción orgánica rápidamente progresiva, que puede llevar a la muerte. La *Histiocyte Society* (HS) clasifica las formas clínicas de HCL según el número y el tipo de órganos afectados: HCL de un solo sistema (HCL-SS) si está afectado un órgano/sistema (ya sea unifocal o multifocal) y HCL multisistémica (HCL-MS) si hay dos o más órganos/sistemas que estén involucrados. Presentaremos dos casos de HCL uno con compromiso de un SS y otro MS.

Abstract

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a myeloid neoplasm of dendritic cells (DC), characterized by the clonal expansion of myeloid precursors that ex-

press the surface antigens CD1a+ and CD207+. LCH is a rare and infrequent disease, of predominantly pediatric onset with an annual incidence ranging between 2 and 9 cases per million, being even rarer in adults, with an estimated annual incidence of approximately 1 case per million, although this value probably reduced is due to an underdiagnosed disease in this population.

The clinical course is heterogeneous, it can present from an indolent self-limited lesion (solitary eosinophilic granuloma) to a disseminated disease with rapidly progressive organ dysfunction, which can lead to death. The Histiocyte Society (HS) classifies the clinical forms of LCH according to the number and type of organs affected: single system LCH (SS-LCH) if one organ/system is affected (either unifocal or multifocal) and multisystem LCH (MS-LCH) if two or more organ systems are involved. We will present two cases of HCL, one with involvement of a SS and another MS.

Introducción

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una neoplasia mielóide de células dendríticas (CD), caracterizada por la expansión clonal de precursores mieloides que expresan los antígenos de superficie

CD1a+ y CD207+⁽¹⁻³⁾. La HCL fue uno de los primeros trastornos histiocíticos reconocidos como neoplasia hematopoyética por la Organización Mundial de la Salud (OMS) debido al establecimiento de la clonalidad⁽³⁾.

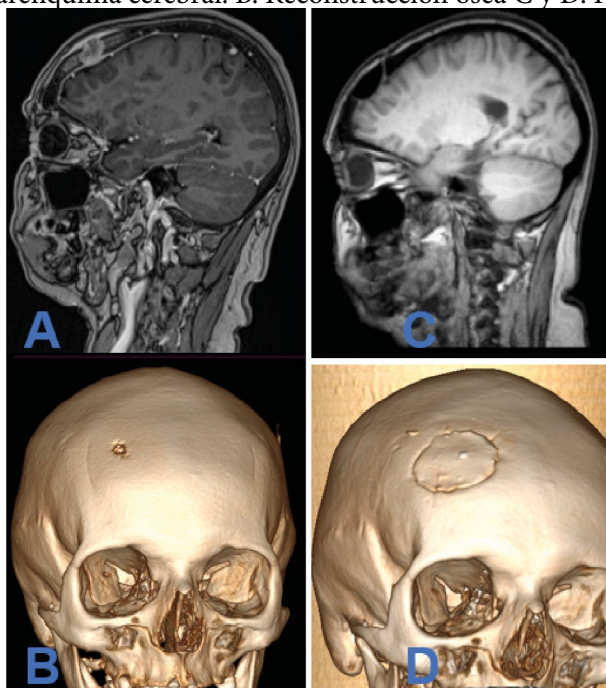
La HCL es una enfermedad rara e infrecuente, de aparición predominantemente pediátrica, es en esta población de donde derivan la mayoría de los estudios clínicos, con una escasez de datos que examinen a sus contrapartes adultas. A continuación presentaremos dos casos de HCL uno con compromiso de un SS y otro MS⁽³⁾.

Presentación de casos clínicos

Caso 1

Femenina de 51 años sin antecedentes de relevancia consulta por dolor y tumefacción en región de cuero cabelludo frontal-temporal derecho. Niega traumatismo. Al examen físico presenta en región frontotemporal derecha, lesión indurada dolorosa. Se realiza laboratorio sin particularidades, resonancia magnética nuclear (RMN) de cabeza que evidencia a nivel de la calota frontal derecha imagen nodular mal definida con compromiso de la tabla interna y externa sin compromiso aparente del parénquima cerebral (Figura 1) que es interpretada en primera

Figura 1. RMN de cabeza. A. En calota frontal derecha imagen nodular mal definida con compromiso de la tabla interna y externa regional, impresiona insinuarse sobre el espacio extradural adyacente sin compromiso aparente del parénquima cerebral. B. Reconstrucción ósea C y D. Post operatorio a 6 meses



instancia como una metástasis con primario desconocido. Se solicita tomografía computada (TC) de cuello/tórax/abdomen/pelvis sin evidencia de lesiones sugerentes de neoplasia, por lo que se decide biopsiar dicha lesión. Se realiza exéresis completa de la lesión siendo el resultado de anatomía patológica compatible con HCL (Figura 2. CD1a: positivo; S100: positivo; langerina: positivo). Se realiza PET/TC sin evidencia de captación patológica de FDG, por lo que se interpreta como HCL SS con lesión ósea única (monostótica). Evolucionan favorablemente con episodios de cefalea intermitente que ceden con AINES. Actualmente 10 meses después se encuentra en buen estado general, asintomática. Se realiza RMN de control sin progresión de lesión ni aparición de lesiones nuevas.

Caso 2

Femenina de 30 años sin antecedentes de relevancia. Consulta repetidamente desde el 2016 por

deterioro progresivo de la agudeza visual agregando posteriormente polidipsia, poliuria y cambios conductuales. En 2017 se diagnostica diabetes insípida por lo que se realiza RMN de hipófisis que evidencia una imagen a nivel del quiasma óptico (Figura 3), con hallazgos compatibles con proceso infiltrativo. Por motivos personales y de cobertura médica no se realiza biopsia de dicha lesión, quedando con conducta expectante. En 2019 presenta cuadrantanopsia heterónima bitemporal inferior y aparecen lesiones ulceradas en genitales y periné, por las cuales presenta repetidas internaciones donde recibe múltiples esquemas antimicrobianos sin mejoría por lo que se realiza biopsia de dichas lesiones que informa proliferación difusa de linfocitos y abundante cantidad de histiocitos. CD 68: positivo en histiocitos; vimentina: positivo; CD3 (pan T): positivo en linfocitos de fondo; S-100: positivo; el perfil inmunológico corresponden a una HCL. Realiza tratamiento con corticoides tópicos y orales con mejoría parcial

Figura 2. A. CD1a: positivo, B. S100: positivo, C. Langerina: CD207+

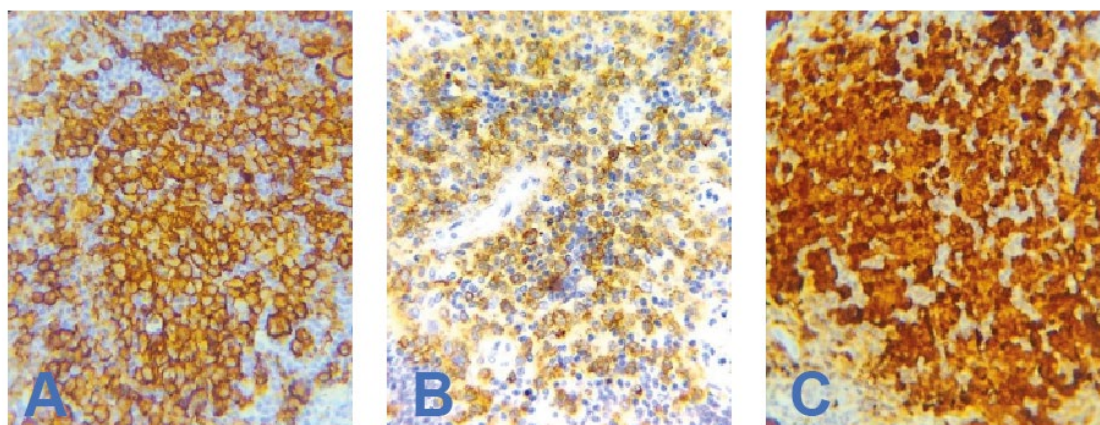
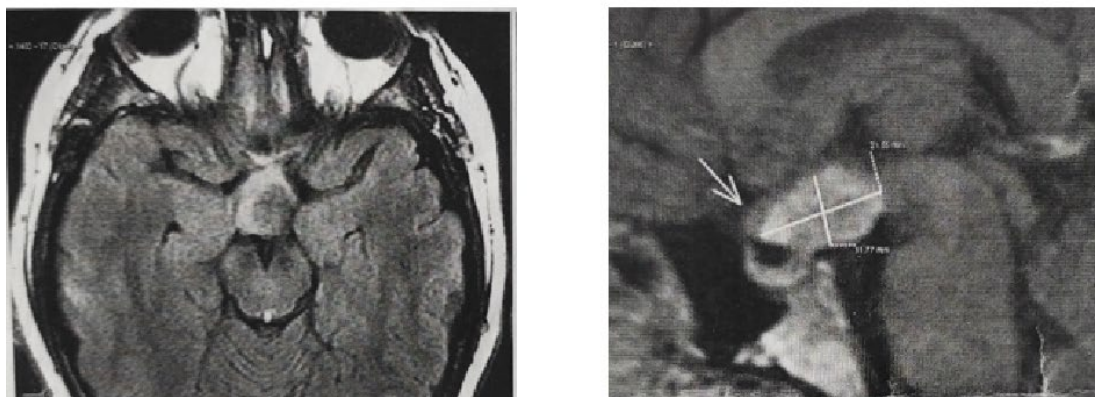


Figura 3. RMN de hipófisis 01/2017. Imagen hipointensa en T1 e isointensa en T2 que realza con contraste de forma heterogénea a nivel del quiasma óptico, de aproximadamente 22 mm x 11 mm x 15 mm, con tallo pituitario y glándula hipófisis respetados.



(Figura 5). Desde el 2020 pierde seguimiento por la pandemia de COVID 19 recibiendo solo terapia hormonal sustitutiva (DBT insípida e hipotiroidismo). En junio del 2022 acude a endocrinología por presentar durante el último mes amaurosis bilateral asociada a fiebre intermitente, dermatitis seborreica y deterioro del estado general. Por antecedente de HCL cutánea la derivan al Servicio de Hematología. Al momento de la consulta familiar refiere que el cuadro se exacerba con episodios de sensorio alternante y discurso incoherente, por lo que se realiza RMN de encéfalo que evidencia crecimiento de lesión hipotalámica asociada a marcado edema y múltiples lesiones que comprometen bulbo y protuberancia (Figura 4). Debido al gran compromiso del sistema nervioso central (SNC) (Figura 4) asociado

a hallazgos pulmonares (Figura 7) e histología cutánea con HCL se realiza ateneo multidisciplinario donde se interpreta cuadro como HCL con compromiso multisistémico de alto riesgo y se decide inicio de QMT con ciclos de arabinósido de citosina (ARA-C) + dexametasona. Realiza 3 ciclos de AraC + dexametasona con mejoría clínica e imagenológica (Figuras 5 y 6B).

Discusión

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una neoplasia mielóide de células dendríticas (CD) patológicas, caracterizada por la expansión clonal de precursores mieloides que expresan los antígenos de superficie CD1a+ y CD207+(1-3). La clasificación de neoplasia mielóide se debe a la identificación de mu-

Figura 4. RMN de encéfalo 06/2022. En región supraselar imagen de aproximadamente 38 mm x 28 mm x 41 mm rodeada de edema que genera efecto de masa sobre el piso del tercer ventrículo. Múltiples imágenes nodulares con refuerzo homogéneo post contraste y edema perilesional a nivel del bulbo y protuberancia.

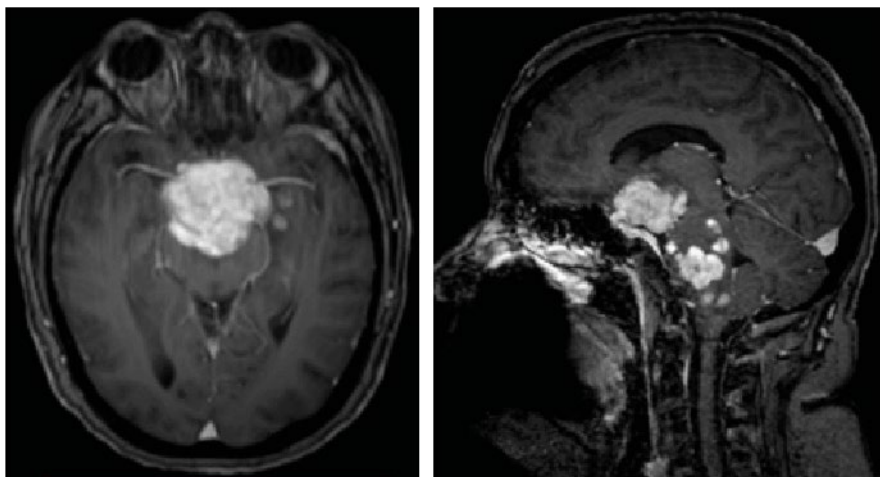


Figura 5. RMN de encéfalo 08/22. Control posterior a 3 ciclos de QMT. Se observa persistencia de imagen supraselar en menor tamaño de aproximadamente 32 mm x 16 mm x 30 mm con disminución del edema.

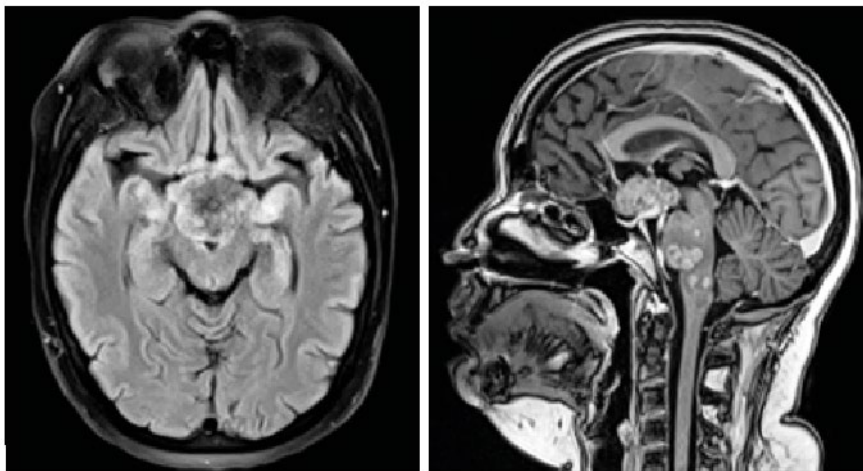


Figura 6. A. Úlcera en nido en ingle izquierda. B. Misma lesión después de 3 ciclos de QMT.



Figura 7. TC de tórax 06/2022. A. Se observan a nivel de ambas bases pulmonares aisladas imágenes con patrón quístico parenquimatoso de distribución centroacinar.



taciones recurrentes en *BRAF-V600E* que representan alrededor del 50% de los casos. Las mutaciones en la proteína cinasa 1 activada por mitógenos (*MAP2K1*) y los genes del homólogo A del oncogén viral del sarcoma murino v-Raf (*ARAF*) también se han asociado recientemente con la HCL^(3,4). La acumulación de estas células patológicas mezcladas con linfocitos, macrófagos, eosinófilos y neutrófilos provoca un infiltrado inflamatorio que se evidencia en las clásicas lesiones, que pueden surgir en prácticamente cualquier sistema de órganos (sin inducir necesariamente disfunción), pero tienen una afinidad particular por los huesos, la piel, los pulmones y la hipófisis^(2,4,5). La HCL en adultos cursa predominantemente con compromiso multisistémico (68,6%), mientras que la

enfermedad monosistémica representa el 31,4%(6). Las lesiones óseas más frecuentes se encuentran en el cráneo (55%), columna vertebral (30%), mandíbula (26%), pelvis (20%), costillas (18%), piernas (18%), mano (13%) y hombro (12%). Estas lesiones se manifiestan con dolor focal y crecimiento anormal del tejido blando adyacente al hueso afectado y al examen clínico suele revelar una protuberancia blanda y sensible⁽⁵⁾. La HCL pulmonar (PLCH, por sus siglas en inglés) puede ocurrir como parte de una HCL multisistémica o, más comúnmente, como una enfermedad aislada (PLCH de un solo sistema). Se ha informado que ocurre hasta en el 35% de los pacientes y que la afectación pulmonar aislada en adultos está rela-

cionada con el hábito tabáquico. Los hallazgos radiográficos son típicos de la presencia de un patrón reticulonodular con formación quística^(3,4).

Las lesiones cutáneas representan un síntoma muy frecuente de consulta, éstas aparecen como nódulos, placas, úlceras, costras, granulomas o erupciones parecidas a la dermatitis seborreica generalizada. Las regiones más comúnmente afectadas son la mucosa oral, genital así como también áreas de fricción como las ingles y axilas⁽⁴⁾.

La HCL del SNC se puede dividir en: ⁽¹⁾ lesiones de masa focal y ⁽²⁾ lesiones asociadas con neurodegeneración progresiva. Las regiones comúnmente afectadas por lesiones de masa son hipófisis, paquimeninges, plexo coroideo, glándula pineal y el parénquima cerebral^(3,4,7,8). La infiltración de la hipófisis se presenta clínicamente con endocrinopatías donde la más frecuente es la diabetes insípida (DI) llegando a afectar hasta un 29% de pacientes con HCL. La DI es la presentación inicial más común que puede preceder a un diagnóstico de HCL por meses o incluso años^(7,8). La HCL neurodegenerativa (LCH-ND) puede presentarse clínicamente como: a) imágenes anormales del SNC asociadas con HCL (*LCH-associated abnormal CNS imaging/LACI*), donde el paciente presenta imágenes patológicas pero se encuentra asintomático; b) síntomas anormales del SNC asociados con HCL (*LCH-associated abnormal CNS symptoms/LACS*), que incluye hallazgos radiológicos y síntomas que varían según el área afectada (temblores, alteración de la marcha, espasticidad motora, ataxia, disartria, disfagia, cambios de comportamiento, trastornos del aprendizaje o problemas psiquiátricos)^(3,4,8).

El diagnóstico debe incluir un interrogatorio exhaustivo y un examen físico detallado en función de evaluar posibles sitios de infiltración orgánica. El patrón oro para el diagnóstico de HCL es la biopsia de lesión asociada a técnicas de inmunohistoquímica (CD1a+ y CD207+). Se recomienda realizar un laboratorio completo (hemograma, ionograma, hepatograma, PCR, perfil tiroideo), PET/TC de cuerpo entero, RMN de encéfalo, si presenta anomalías en el hemograma biopsia de médula ósea y, si se encuentran disponibles, estudios mutacionales del *BRAF-V600E*.

El enfoque terapéutico debe ser personalizado y en función del compromiso del órgano afectado. El tratamiento de HCL-SS ósea unifocal depende de la

ubicación de la lesión y los síntomas que produce. Se puede realizar exéresis quirúrgica completa, inyección intralesional de corticoides y/o radioterapia. En la HCL-SS ósea multifocal se recomienda el uso de bifosfonatos por su efecto antiosteoclástico que ayuda a reducir las sustancias inflamatorias nocivas y otras citoquinas degradantes en las lesiones óseas activas. La radioterapia local representa una opción terapéutica en los casos de falta de respuesta al uso de bifosfonatos. En caso de lesiones refractarias se recomienda el uso de quimioterapia sistémica con arabinósido de citosina (ARA-C), ya que este se considera como el régimen más eficaz y menos tóxico⁽²⁾. En la PLCH el cese del hábito tabáquico ha demostrado casos de remisión completa, por lo que actualmente se recomienda en pacientes con dicha presentación el abandono del tabaco como terapia de primera línea.

El tratamiento para la HCL-MS no se encuentra estandarizado, muchos de los esquemas terapéuticos para adultos se extrapolan de esquemas pediátricos donde se observó que el uso de vinblastina + dexametasona en adultos conllevaba altas tasas de recaída con un perfil de toxicidad más alto. Actualmente el uso de citarabina (AraC 100 mg/m² días 1-5 subcutánea cada 21 días por 6 meses) o cladribine (2-CdA 5 mg/m²/d por 5 días cada 24 días por 6 meses) son considerados de primera línea dado que demostraron lograr mayores respuestas, menos recaídas y menor toxicidad^(3,5).

Con la mejor comprensión de la enfermedad a partir de la identificación de mutaciones moleculares se desarrollaron enfoques terapéuticos novedosos basados en inhibidores de BRAF (vemurafenib, dabrafenib) que han demostrado tasas de respuesta altas en pacientes refractarios a quimioterapia portadores de dicha mutación. Sin embargo, está terapéutica aún no ha sido estandarizada y se necesitan estudios clínicos que avalen su uso en esta población.

En pacientes pediátricos recaídos/refractarios se puede considerar el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TPH) autólogo o alogénico, pero en adultos la eficacia y las indicaciones siguen sin determinarse.

No están establecidos los criterios de respuesta en adultos, pero el consenso de expertos recomienda estrategias de seguimiento personalizadas cada 3 a 6 meses basadas en el órgano involucrado y tipo de tratamiento utilizado⁽³⁾.

Conclusiones

Se presentaron dos casos clínicos con dos presentaciones diferentes de la misma enfermedad. El primer caso fue un hallazgo postquirúrgico de la exéresis de una lesión solitaria que actualmente continúa en remisión y no requirió nuevos esquemas terapéuticos. El segundo caso fue el de una mujer joven que, a pesar de realizar múltiples consultas con síntomas inespecíficos pero característicos de la enfermedad y aun presentando hallazgos histopatológicos compatibles con HCL, se retrasó el inicio del tratamiento por más de 5 años repercutiendo en secuelas permanentes que conllevaron a una discapacidad visual definitiva.

En resumen, la HCL sigue siendo una entidad extremadamente rara en adultos. Con frecuencia se presenta como una enfermedad multisistémica con compromiso de órganos de riesgo, por lo cual una demora diagnóstica involucra una terapéutica tardía que deriva en un deterioro de la calidad de vida del paciente.

El pronóstico se correlaciona con la extensión de la enfermedad y el grado de disfunción orgánica, por lo que la elección del tratamiento debe ser individualizada. Aunque los esquemas actuales han demostrado eficacia, se debe continuar en la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas que proporcionen mejores resultados y variedad de opciones de tratamiento.

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Allen CE, Merad M, McClain KL. Langerhans-Cell Histiocytosis. *N Engl J Med*. 2018 Aug 30;379(9):856-868.
2. Georgakopoulou D, Anastasilakis AD, Makras P. Adult Langerhans Cell Histiocytosis and the Skeleton. *J Clin Med*. 2022 Feb 9;11(4):909.
3. Goyal G, Tazi A, Go RS, Rech KL, Picarsic JL, Vassallo R, Young JR, Cox CW, Van Laar J, Hermiston ML, Cao XX, Makras P, Kaltsas G, Haroche J, Collin M, McClain KL, Diamond EL, Girschikofsky M. International expert consensus recommendations for the diagnosis and treatment of Langerhans cell histiocytosis in adults. *Blood*. 2022 Apr 28;139(17):2601-2621.
4. Rodriguez-Galindo C, Allen CE. Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2020 Apr 16;135(16):1319-1331.
5. Cantu MA, Lupo PJ, Bilgi M, Hicks MJ, Allen CE, McClain KL. Optimal therapy for adults with Langerhans cell histiocytosis bone lesions. *PLoS One*. 2012;7(8):e43257.
6. Aricò M, Girschikofsky M, Génereau T, Klersy C, McClain K, Grois N, Emile JF, Lukina E, De Juli E, Danesino C. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer*. 2003 Nov;39(16):2341-8.
7. Makras P, Alexandraki KI, Chrousos GP, Grossman AB, Kaltsas GA. Endocrine manifestations in Langerhans cell histiocytosis. *Trends Endocrinol Metab*. 2007 Aug;18(6):252-7.
8. Yeh EA, Greenberg J, Abla O, Longoni G, Diamond E, Hermiston M, Tran B, Rodriguez-Galindo C, Allen CE, McClain KL; North American Consortium for Histiocytosis. Evaluation and treatment of Langerhans cell histiocytosis patients with central nervous system abnormalities: Current views and new vistas. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Jan;65(1).



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Presentación Atípica de Leucemia Linfoblástica Aguda de tipo B en Adulto Joven sin expresión en sangre periférica

Atypical Presentation of Acute Lymphoblastic Leukemia type B in a Young Adult without expression in peripheral blood

Fabra Martinez M., Patiño R., Enciso C., Rivas N.

Servicio de Hematología, Hospital HIGA L.C de Gandulfo, Lomas de Zamora, Bs.As., Argentina.

hematologiagandulfo@gmail.com

Fecha recepción: 6/9/2022

Fecha aprobación: 28/12/2022



CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA

Volumen 26 n° 3: 65-69

Septiembre - Diciembre 2022

Palabras claves: leucemia linfoblástica aguda, adultos jóvenes, presentación atípica de leucemia linfoblástica aguda, lesiones osteolíticas.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, Young adults, atypical acute lymphoblastic leukemia, osteolytic lesions.

Resumen

La leucemia linfoblástica aguda B (LLA B) es una patología con distribución bimodal con un primer pico en pacientes menores de 20 años y el segundo a partir de los 45 años de edad ⁽¹⁾. Representa el 75-80% de las leucemias agudas en pediatría, principalmente con afectación medular aunque puede presentar compromiso extramedular.

La presentación de LLA B sin presencia de blastos en sangre periférica tiene una incidencia de 15% en adolescentes y adultos jóvenes (AYA) ⁽²⁾, y la afectación extramedular al diagnóstico con lesiones óseas osteolíticas e hipercalcemia es infrecuente, por lo que puede retrasar su diagnóstico.

Se presenta el caso de un paciente de 38 años quien presentó como única manifestación de LLA B al

diagnóstico, lesiones osteolíticas con compromiso de calota, esqueleto axial y ambas caderas asociado a hipercalcemia e insuficiencia renal aguda en ausencia de blastos linfoides B en sangre periférica.

Abstract

B acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) is a pathology with bimodal distribution with a first peak in patients under 20 years of age and the second after 45 years of age (1). It represents 75-80% of acute leukemias in pediatrics, mainly with spinal cord involvement, although it may present extramedullary involvement.

The presentation of ALL B without the presence of blasts in peripheral blood has an incidence of 15% in adolescents and young adult (AYA) (2), and extra-

medullary involvement at diagnosis with osteolytic bone lesions and hypercalcemia is rare, so it can delay your diagnosis.

The case of a 38-year-old patient who presented as the only manifestation of ALL B at first, osteolytic lesions with compromise of the skull, axial skeleton and both hips is presented associated with hypercalcemia and acute renal failure in the absence of B lymphoid blasts in peripheral blood.

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la leucemia más frecuente en la infancia, constituyendo el 75-80% de todas las leucemias agudas de la edad pediátrica, el 19% de todos los tumores en adolescentes de entre 15 y 19 años, y representa el 15% de las leucemias en adultos⁽²⁾.

Se caracteriza por una alta tasa de proliferación de precursores linfoides atípicos con alteraciones citogenéticas y moleculares con gran implicancia en el pronóstico y evolución de la enfermedad.

Su expresión clínica es variable, pudiendo manifestarse con astenia, disnea y pérdida de peso, sangrados, fiebre o infecciones recurrentes y síntomas secundarios a la infiltración de órganos por células neoplásicas como anemia, trombocitopenia, leucopenia, organomegalia e infrecuentemente dolor óseo.

El compromiso óseo está descrito en el 23% de los niños y en menos del 4% de los adultos, siendo las lesiones óseas en algunos casos la única manifestación de la enfermedad⁽³⁾.

Se presenta el caso de un adulto joven con diagnóstico de LLA-B que debuta con dolores óseos, lesiones osteolíticas, hipercalcemia y falla renal aguda, sin presencia de blastos en sangre periférica.

Caso

Paciente de sexo masculino de 38 años de edad, sin antecedentes patológicos relevantes, oriundo de la Provincia de Buenos Aires; ingresa a nuestro centro refiriendo dolores óseos generalizados a predominio de región lumbosacra con limitación para deambular. Al examen físico se detecta esplenomegalia de 150 mm por ecografía.

Laboratorio al ingreso: GB: 37.33 K/uL; neutrófilos 63%, eosinófilos 1.3%, basófilos 0.5%, linfocitos 16.2%, monocitos 4.9%, Plaquetas: 87.000/uL, Calcio sérico: 14.4 mg/dL, Creatinina: 5.4 mg/dL.

Se realizó frotis de sangre periférica observándose leucocitosis con neutrofilia, sin presencia de formas inmaduras ni blastos, y plaquetopenia moderada.

En la Tomografía computada se observaron múltiples imágenes osteolíticas a nivel de calota, esqueleto axial, sacro, cresta ilíacas sin evidencia de masas tumorales. (Figuras A, B, C)

Otros estudios realizados: colagenograma normal, PTH elevada (375 pg/ml), serologías virales negativas (CMV, VEB, HIV, VDRL, VHB, VHC), proteiograma electroforético normal, hormona paratiroidea normal, marcadores tumorales normales (Ca 19-9, CEA, betahCG), ecografía tiroidea y testicular sin particularidades.

Se plantearon como diagnósticos diferenciales: neoplasia de células plasmáticas, metástasis óseas de tumor oculto, hiperparatiroidismo y síndrome paraneoplásico.

Inició tratamiento médico de urgencia con ácido zoledrónico 4 mg y corticoides 1 mg/kg con franca mejoría de la hipercalcemia y función renal (Calcio sérico: 9.2 mg/dL, Creatinina: 0.96 mg/dL)

Se realizó punción biopsia de medula ósea con los siguientes resultados:

- Medulograma: Médula ósea normocelular para la edad, con presencia de 3 series hematopoyéticas, sin presencia de blástos ni incremento de células plasmáticas.
- Citometría de flujo: 1.4% de células de tamaño pequeño, CD45neg, CD34++, CD19++, CD20neg, CD10++, CD81+, HLA-DR+, CD66c+, CD15neg, CD38+débil, MPOneg, CD79a+, CD3neg, CD7neg compatibles con blastos linfoides B. (Figura D). Se descartó contaminación de muestra con sangre periferia con toma de nueva muestra de médula ósea para evaluación por citometría de flujo que informó: 0.063% de células de tamaño pequeño, CD45neg, CD34++, CD19++, CD20neg, CD10++, CD81+, HLA-DR+, CD66c+, CD15neg, CD38+débil, MPOneg, CD79a+, CD3neg, CD7neg compatibles con blástos linfoides B.
- Anatomía patológica de medula ósea: celularidad hematopoyética 95% con 55% de células mononucleares CD34+, CD20-. Compatible con infiltración blástica tipo B.
- Se solicitó PET-TC Corporal Total con FDG, el cual no llegó a realizarse ya que el paciente fue derivado a un centro de mayor complejidad para inicio de tratamiento.

Figura A. TAC de ambas caderas con múltiples lesiones osteolíticas

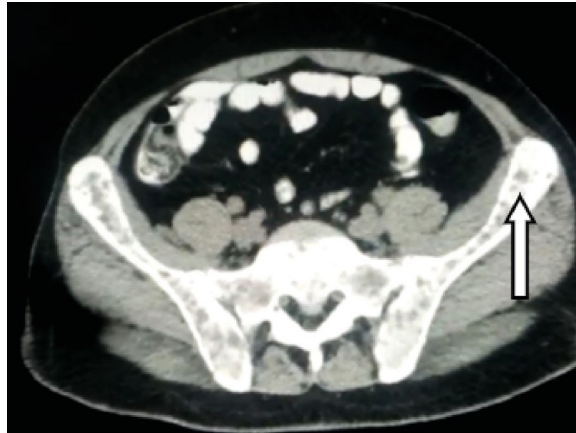


Figura B. TAC de columna con múltiples lesiones osteolíticas

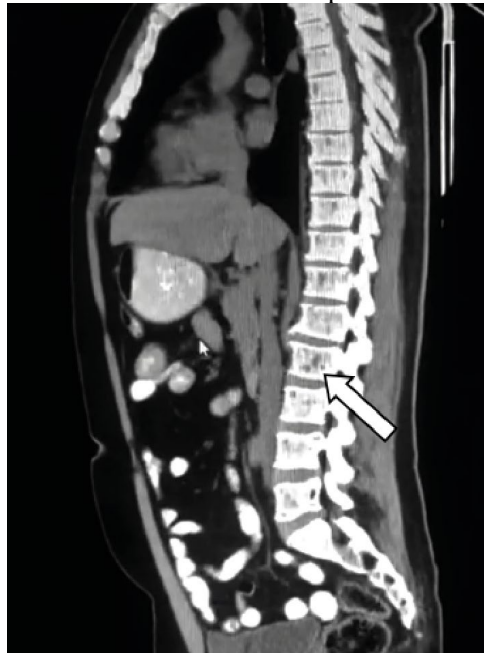
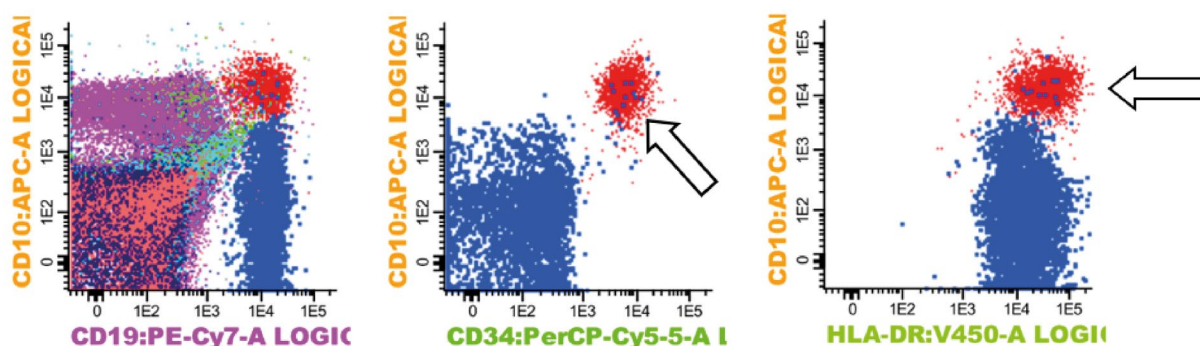


Figura C. Rx de cráneo con múltiples lesiones osteolíticas



Figura D. Citometría de flujo: CD19, CD34, HLA-DR positivo



Referencias: rojo: células patológicas, azul: linfocitos B maduros

Conclusión

Las lesiones osteolíticas e hipercalcemia como única forma de presentación de la LLA B sin presencia de blastos en sangre periférica están descritas en la bibliografía en aislados reportes de casos siendo más frecuentes en la población pediátrica⁽⁴⁾.

Las lesiones óseas podrían estar subestimadas como forma de presentación inicial de la LLA B, ya que se suele hacer estudio de imágenes solo en pacientes que presentan síntomas⁽⁵⁾.

Se han descrito dos mecanismos fisiopatológicos posibles relacionados a lesiones osteolíticas e hipercalcemia en este contexto: la interacción de las células tumorales con el microambiente medular provocaría la activación de osteoclastos; por un lado por activación directa de los osteoclastos los cuales secretan el péptido relacionado a la hormona paratiroidea (PTHrP) capaz de activar al ligando del receptor de activación del factor nuclear kappa (RANKL) y contribuiría a la hipercalcemia por unión al receptor del activador del factor nuclear kappa B (RANK) en la superficie de los precursores de los osteoclastos

y por otro lado, citoquinas inflamatorias, tales como, IL-1, IL-6, TNF α podrían activar indirectamente a los osteoclastos generando un desbalance hacia la resorción con posterior hipercalcemia y fallo renal^{(6) (7)}.

Debemos considerar a la LLA B dentro de los diagnósticos diferenciales ante un paciente con dolores óseos por lesiones osteolíticas, hipercalcemia e insuficiencia renal, aun en ausencia de alteraciones significativas del hemograma como citopenias o blastos en sangre periférica, a fin de llegar a un pronto diagnóstico en esta patología aguda e iniciar un adecuado tratamiento que será definitorio en la evolución de la enfermedad.

Reportamos este caso por la forma infrecuente de presentación con escasa bibliografía de una patología habitual en la práctica oncohematológica.

Dado que nuestro centro corresponde a un Hospital Público del Conurbano Bonaerense que carece de acceso a estudios de alta complejidad, hay exámenes complementarios que al momento del proceso diagnóstico no pudieron ser realizados.

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Agriello E, Belli C, Carnelutto N y col. Leucemias Agudas, Leucemia Linfoblástica Aguda, Guías de Diagnóstico y Tratamiento, Sociedad Argentina de Hematología, versión 2021. Pág. 383-401
2. Shaimaa EI-Ashwah, NohaEisa and col. Hypercalcemia With Disseminated Osteolytic Lesions: A Rare Presentation of Adulthood Acute Lymphoblastic Leukemia. J Hematol. 2018 Dec; 7(4): 154-157.
3. Kara M, Kelly MD. Acute Lymphoblastic Leukemia. En: Weiner MA, Cairo MS. Pediatric Hematology/Oncology Secrets. Philadelphia. Hanley and Belfus Inc. 2002; 109-14.
4. Anup Kumar Trikannad Ashwini Kumar, Sruthi Velanki, Geetha Krishnamoorthy. Hypercalcemia As the Sole Initial Presentation of Precursor B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. Cereus. 2022 Feb; 14 (2): e22081.
5. Natthapon A, Attaya S. Acute lymphoblastic leukaemia with osteolytic bone lesions: diagnostic dilemma. BMJ Case Rep. 2018; 2018: bcr2018225008.
6. González S, Beccacece M, Sardu L, Avila L. Leucemia Linfoblástica Aguda: rara presentación con lesiones osteolíticas múltiples. Revista de Hematología, Sociedad Argentina de Hematología, Vol. 21 N°3: 310-316, 2017
7. Karima F, Fatima Zahra L, Illias T. Hypercalcémie maligne révélant une leucémie aiguë lymphoblastique: à propos d'un cas. Pan African Medical Journal. 2022;41 (257).



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Hemofilia A adquirida posparto, reporte de un caso

Postpartum acquired hemophilia A, a case report

Budde D, Finucci Curi B, Senor C, Suligoy J, Tardella M, Viollaz M.

Hospital Provincial de Rosario, Argentina.

residentesclinicamedicahpr@gmail.com

Fecha recepción: 1/7/2022
Fecha aprobación: 20/12/2022



CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA
Volumen 26 n° 3: 70-75
Septiembre - Diciembre 2022

Palabras claves: hemofilia A,
postparto,
factor VIII,
puerperio.

Keywords: hemophilia A,
postparthum,
factor VIII,
puerperium.

Resumen

La hemofilia A adquirida (HAA) es una enfermedad hematológica infrecuente, caracterizada por la presencia de anticuerpos contra el factor VIII circulante. Se presenta en personas adultas y en la mitad de los casos en asociación a procesos autoinmunitarios, malignos (oncohematológicos y tumores sólidos), enfermedades dermatológicas, alergias y en mujeres durante embarazo, parto o puerperio. Las manifestaciones hemorrágicas son diversas, predominando el sangrado cutáneo espontáneo. El diagnóstico se realiza midiendo la actividad del factor VIII y la presencia de su inhibidor.

Reportamos el caso de una paciente de 36 años cursando 36° día de puerperio que se presenta con hematomas espontáneos, sangrado visceral y tiempos

de coagulación prolongados. Se realizó diagnóstico de HAA posparto con buena evolución posterior al tratamiento inmunosupresor.

La HAA posparto presenta muy baja incidencia y, en consecuencia, existen pocos casos descriptos. Su retraso en el diagnóstico es un condicionante para el elevado porcentaje de mortalidad. De aquí el interés en la publicación de este caso.

Abstract

Acquired hemophilia A (HAA) is a rare hematological disease, characterized by the presence of antibodies against circulating factor VIII. It occurs in adults and in half of the cases in association with autoimmune, malignant processes (oncohematological and solid tumors), dermatological diseases, allergies and

in women during pregnancy, childbirth or puerperium. Hemorrhagic manifestations are diverse, predominantly spontaneous skin bleeding. Diagnosis is accurate by measuring the activity of factor VIII and the presence of its inhibitor.

We present a case report of a 36-year-old patient in the early puerperium who presented with spontaneous hematomas, visceral bleeding and prolonged coagulation times. Postpartum HAA was diagnosed with good evolution after immunosuppressive treatment.

Postpartum HAA has a very low incidence and, consequently, there are few cases described. Its delay in diagnosis is a conditioning factor for the high percentage of mortality. Hence the interest in publishing this case.

Introducción

La hemofilia A adquirida (HAA) es una patología poco frecuente pero potencialmente grave, que suele cursar con manifestaciones hemorrágicas espontáneas y severas. Está definida como una enfermedad autoinmune, ya que las manifestaciones obedecen a la presencia de un autoanticuerpo inhibitor del factor VIII (IFVIII), que conduce a un trastorno de la coagulación. Puede ser idiopático o secundario a patologías agudas o crónicas, o a situaciones como embarazo y puerperio. Es importante la sospecha

ante la presencia de sangrado espontáneo, ya que el retraso en el diagnóstico acrecienta la morbimortalidad. El tratamiento consiste en el uso de corticoides y complejo anti inhibitor, y el pronóstico depende de la causa subyacente y la gravedad de las manifestaciones⁽¹⁾.

Material y métodos

Presentamos un trabajo descriptivo y retrospectivo, por medio de revisión de historia clínica y revisión de la literatura. Cuenta con el aval de los Comités de Bioética y Docencia de nuestra institución. Este caso se rigió por las normas de la Declaración de Helsinki.

Caso clínico

Paciente mujer de 36 años, que cursaba segundo mes de puerperio, con antecedentes de 2 gestas y 2 cesáreas. Consultó por un cuadro de 3 días de evolución de dolor lumbar derecho y hematuria, asociado a hematomas espontáneos en cara posterior de ambas piernas (Figuras 1 y 2). El cuadro se interpretó como pielonefritis aguda, por lo cual se comenzó con tratamiento antibiótico. Evolucionó con persistencia de los síntomas por lo cual se solicitó TAC de abdomen y pelvis con contraste endovenoso que evidenciaba dilatación pielo-ureteral derecha con ocupación de la pelvis renal y el uréter proximal

Figura 1. Hematomas en miembros inferiores.



Figura 2. Hematomas en miembros inferiores.



por contenido hemático, con falta de eliminación del contraste (Figuras 3 y 4). Además se observaba litiasis renal bilateral. En el laboratorio de ingreso presentaba anemia normocítica, normocrómica y KPTT prolongado (Tabla 1) el cual no corrigió luego de la corrección con plasma. Se solicitó frotis de sangre periférica (FSP), estudios inmunológicos y dosaje de factor VIII (FVIII), e inhibidor del mismo (Tabla 2) realizando diagnóstico de hemofilia adquirida posparto.

Se inició tratamiento con pulso de metilprednisolona (1 mg/kg/día por 3 días) asociado a complejo coagulante inhibidor - factor II, IX, X no activado y factor VIIa - FEIBA (50 U por kg -3000 UI- cada 12 hs) del cual realizó 7 dosis. Se realizó TAC de abdomen y pelvis de control con contraste al 5° día de internación donde se evidenció mejoría del sangrado visceral. Evolucionó afebril, sin nuevos signos de sangrados, con resolución de la hematuria y valores analíticos de tiempos de coagulación.

Al 9° día de internación se decide alta hospitalaria con prednisona 60 mg/día con controles por consultorio externo sin repetir episodios.

Resultados

Una vez realizado el diagnóstico o ante una fuerte sospecha clínica, es importante iniciar con el tratamiento de manera urgente. Los objetivos del tratamiento terapéutico radican en controlar la hemorragia, disminuir los niveles de inhibidor de FVIII, aumentar los niveles del FVIII y tratamiento de la enfermedad subyacente.

Para el control de la hemorragia se inicia tratamiento con agentes hemostáticos. El tratamiento de primera línea es con **fármacos con efecto bypassante**. Los fármacos con efecto bypass incluyen al factor VII activado (FVIIa) recombinante (*Novoseven*) y el

concentrado de factores protrombóticos activados (*Factor Eight Inhibitor Bypassing Agent, FEIBA*, integrado por derivados del plasma que contiene factor II, IX, X, VIIa). A pesar de que se han asociado a mayor riesgo de efectos secundarios como infartos, trombosis o hemorragias, en el contexto de coagulación intravascular diseminada, sus beneficios son mayores, por lo cual integran la primera línea de tratamiento farmacológico. Por otro lado, los concentrados de FVIII pueden ser humanos, que son más efectivos en pacientes con títulos bajos (<5 BU) y porcinos, que son altamente efectivos incluso con niveles altos de inhibidores^(1,5).

Otros agentes como la desmopresina (DDVAP) son de utilidad limitada en HAA. La desmopresina es un vasoconstrictor análogo sintético que libera el FVIII almacenado en combinación con factor von Willebrand (FVW) al sistema circulatorio e incrementa su nivel de 2 a 3 veces, lo que generalmente es suficiente para proporcionar hemostasia en caso de episodios hemorrágicos menores. Por dicha razón, son útiles en el tratamiento de personas con hemofilia leve y con títulos bajos de inhibidores (<2 BU/mL) y niveles de FVIII > 5 UI.

Asimismo, dentro de los agentes anti-fibrinolíticos se describe el ácido tranexámico y el ácido épsilon-aminocaproico (AECD). Ambos agentes actúan inhibiendo la activación del plasminógeno y de manera no competitiva la plasmina. El AECD se recomienda para las hemorragias bucales pero no para las hemorragias renales, como la de nuestra paciente⁽⁵⁾.

En adición al tratamiento con agentes hemostático, el tratamiento inmunosupresor está recomendado en todo paciente con HAA para lo cual se utilizan fármacos como corticoides, ciclofosfamida, azatioprina e, incluso, de forma controversial, también se puede considerar el uso de inmunoglobulina G.

Figura 3. Sangrado visceral renal – corte coronal TAC



Tabla 1.

Fecha	4 días previo al ingreso	1 día admisión hospital	3 día	5 día	7 día	9 día alta
Hematocrito / Hemoglobina	30.8/10.7	29.2/10.1	30.6/10.6		29/10	35.2/12
VCM / HCM		89/30				88/30
Glóbulos blancos (fórmula)	8400	10100 69/0/0/17/11	8970 89/0/0/7/2		16470 74/0/0/14/9	17850 68/0/0/22/6
Plaquetas	367000	389000	434.000		419000	406.000
Urea Creatininemia	29/0.8	15/0.79			43/0.67	38/0.58
Ionograma	140/4.8/100				142/3.5/102	136/3/95
LDH		317				
VES/<PCR	70	45/4.2			56/0.3	39/0.3
Cpk		120				
TP-KPTT (seg.)	14.8/58	11.4/60.2	9.6/59.7	10.2/43.6	10.5/36.9	10/36
Ca/P/Mg		8.5/3.2/2.2				
TGO/TGP/FAL Bil t y f		13/12/79 0.6/0.2				
Prot/Alb		6.5/3.5				
Colinesterasa		6363				

Laboratorio inmunológico:

- FAN: reactivo 1/40 - patente moteada
- Complemento C3: 179 (valor normal)
- Complemento C4: 18 (valor normal)
- Anticoagulante lúpico (coagulometría TVVR/AFL) 1.08 (negativo >1.2)
- Anticardiolipinas IgG: 9 (reactivo 20-80)
- Anticardiolipinas IgM: 26 (reactivo 20-80)
- Beta 2 glicoproteína I IgG: 13 (reactivo >20)

Beta 2 glicoproteína I IgM: 9 (reactivo >20)

Actividad factor VIII: 3.8% (valor normal 50-150%)

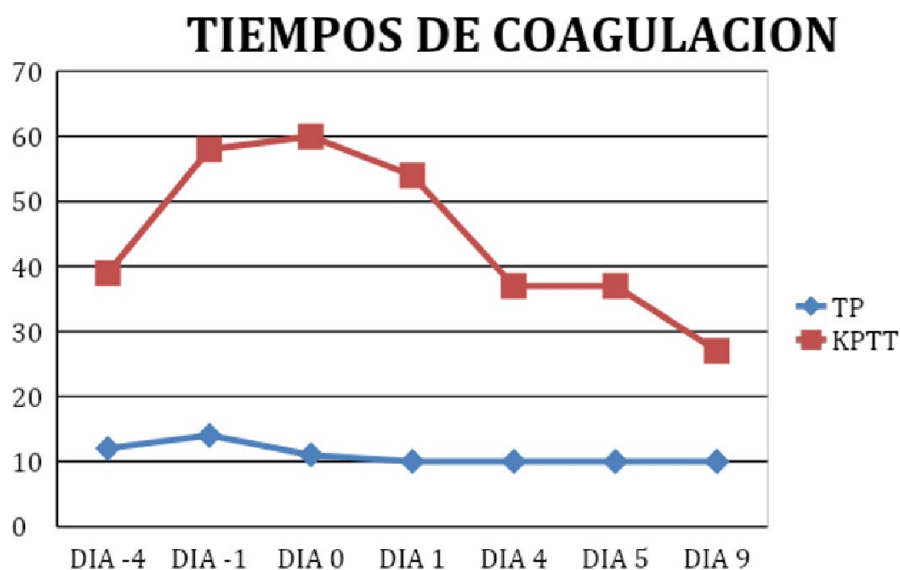
Actividad factor IX: 78% (valor normal 50-200%)

Actividad factor XI: 90% (valor normal 65-130%)

Inhibidor factor VIII: 9 UB/ml (valor normal <0.5 Unidades Bethesda/ml)

Considerando estudios recientes como UKHCDO, si bien no se demostraron diferencias significativas en cuanto al tiempo de remisión entre tratamiento con corticoides o corticoides + agentes citotóxicos, sí se puede destacar una mayor respuesta al tratamiento combinado. Sin embargo, el estudio EACH2, demostró que el uso de corticoides con ciclofosfa-

mida (tratamiento combinado) vs rituximab o corticoides solos, generan menor tiempo de remisión⁽¹⁾. En el caso de nuestra paciente, por presentar hemorragia visceral, se inició tratamiento con metilprednisona 1 mg/kg por 3 días y FEIBA 3.000 UI cada 12 hs endovenosas hasta la resolución del cuadro (control clínico y por tomografía).



*Tp y KPTT: segundos.

Discusión

La hemofilia adquirida A (HAA) es una enfermedad caracterizada por la presencia de anticuerpos contra FVIII de coagulación (inhibidores). El FVIII es una glicoproteína sintetizada a nivel del endotelio y que actúa como cofactor en la cascada de la coagulación. El mismo es independiente de vitamina K y circula de forma inactivada junto con el FVW; se activa al entrar en contacto con lesión endotelial y activan, junto con el factor IXa, calcio y fosfolípidos, al factor X.

Su incidencia es de 1,5 casos por millón por año y se presenta principalmente en adultos (edad media 64 - 68 años), pero puede estar asociada a mujeres jóvenes en contexto de enfermedades autoinmunitarias, embarazo y puerperio⁽¹⁾.

La HAA es una enfermedad autoinmune donde se generan IgG contra el FVIII de la coagulación como consecuencia de la interacción de factores genéticos y ambientales. Se ha observado que alrededor de la mitad de los pacientes con HAA presenta un grupo heterogéneo de procesos patológicos y fisiológicos asociados que incluyen, entre otros, enfermedades autoinmunes (9.4-17%) y malignas (6.4-18.4%), embarazo, parto y puerperio. Aproximadamente en la mitad de los pacientes la HAA se define como idiopática, ya que no se asocia a ningún proceso^(1,3). La HAA posparto es una entidad rara (100 casos descritos en la literatura) y representa el 7-11 % de

las HAA. Predomina en mujeres primigestas, pero se ha descrito en múltiparas, como en nuestro caso⁽³⁾. Los síntomas comienzan normalmente en los primeros 3 meses tras el parto, como es el caso de nuestra paciente quien inicia con signos y síntomas a los 2 meses de su segunda cesárea, pero pueden aparecer hasta 12 meses después. La HAA posparto suele presentarse con metrorragia sin causa obstétrica aparente (y en ausencia de historia clínica hematológica previa) pero pueden presentarse con hematomas en tejidos blandos y viscerales. Clínicamente nuestra paciente presentó hematomas espontáneos en tejido subcutáneo (sitio más frecuente de sangrado > 80%) y hematuria secundaria a sangrado visceral en pelvis renal.

El diagnóstico de HAA se realiza mediante pruebas de laboratorio. Un tiempo parcial de tromboplastina activada prolongado (KPTT) con un tiempo de protrombina (TP) normal indica un defecto en la vía intrínseca de la coagulación y siempre debe ser estudiado (Anexo 3). En primer lugar se debe realizar una prueba con plasma normal, la cual modifica el KPTT si el defecto es debido al déficit del factor VIII, mientras que el KPTT no se modifica en presencia de un inhibidor del mismo⁽⁴⁾.

Posterior a esta prueba, como lo hemos realizado con nuestra paciente, se debe realizar detección y titulación del inhibidor FVIII. La detección se realiza mediante dos pruebas: el índice de Rosner y poten-

ciación con tiempo y temperatura. El IR ($RI = (\text{mezcla-N})/P \times 100$) se expresa en porcentajes: si el valor obtenido es menor al 10% significa que hay ausencia de inhibidor, pero si el IR es mayor al 10% implica presencia del mismo, como lo fue en el caso de nuestra paciente. La prueba de potenciación con tiempo y temperatura implica exponer al plasma a 37° C, en un tiempo determinado, evento que potencia al inhibidor y prolonga aún más el KPTT en presencia del mismo.

La titulación y el diagnóstico definitivo se realiza cuantificando el inhibidor del FVIII mediante el ensayo Bethesda (BA), ensayo Nijmegen Bethesda (NBA), o en algunos laboratorios por un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) con anti-FVIII anticuerpo.

En nuestro caso, frente a valores analíticos de KPTT prolongados, se realizó la prueba de modificación con plasma normal, no obteniendo resultados favorables. Por dicha razón, y frente a la alta sospecha clínica, se solicitó dosaje de inhibidor de FVIII,

evidenciando un índice de Rosner mayor a 10% y se realizó mediante el ensayo Bethesda la cuantificación de su inhibidor; corrigiendo el KPTT y negativizando el inhibidor luego del tratamiento con complejo coagulante.

Por último, es importante destacar que la HAA posparto es una enfermedad de baja incidencia, con buen pronóstico a largo plazo, tasa de recurrencia cercana a la nulidad y, principalmente, que la posibilidad de remisión espontánea de los inhibidores es alta (cercana a un 100%). Esto es diferente para HAA de otras etiologías como, por ejemplo, asociado a patologías autoinmunes y oncológicas, casos en los cuales la resolución depende de los tratamientos de las enfermedades de base. Sin embargo, el tratamiento inmunosupresor y con agentes hemostáticos se asocia a menor tiempo de remisión y menor riesgo de hemorragias que comprometerían la vida del paciente, por lo cual, se debe iniciar precozmente el tratamiento adecuado frente a sospecha clínica y/o diagnóstico de la enfermedad.

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F y col. Acquired hemophilia A: updated review of evidence and treatment guidance. *Wiley AJH*. 2017;92:695-705.
2. Arbesú G, Dávoli M, Elhelou L y col. Hemofilia. Guía de diagnóstico y tratamiento. Sociedad Argentina de Hematología. 2017;167-177.
3. Del Valle Rubido C, Fernández Muñoz L, Cano Cuetos A, Solano Calvo JA, Pascual T, Zapico Coñi A. Hemofilia A adquirida posparto: guía de diagnóstico y tratamiento a raíz de un caso clínico. *Prog Obstet Ginecol. Elsevier Doyma*. 2014;57(3);135-139.
4. Philippa D, Helen A. Acquired haemophilia A: a rare cause of postpartum haemorrhage. *NZMJ*. 2018;131:111-115.
5. Hemophilia of Georgia. Federación Mundial de Hemofilia. Protocolos para el tratamiento de la hemofilia y de la enfermedad de von Willebrand. Tercera edición. 2008; N° 14.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Trombosis de eje porto-espleno-mesentérico por síndrome de trombosis con trombocitopenia inducida por la vacuna COVID-19 AstraZeneca ChAdOx1nCov-19: reporte de caso

Porto-espleno-mesenteric thrombosis for thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following AstraZeneca ChAdOx1 nCoV-19 COVID-19 vaccination: case report

Lusich B; Portillo Salazar IC.

Servicios de Clínica Médica y Terapia Intensiva HIGA Penna - Bahía Blanca, Argentina.

brunilusich@hotmail.com

Fecha recepción: 22/4/2022
Fecha aprobación: 24/11/2022



CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA
Volumen 26 n° 3: 76-83
Septiembre - Diciembre 2022

Palabras claves: vacuna ChAdOx1 nCov-19 (AstraZeneca), trombosis, trombocitopenia.

Keywords: vaccine ChAdOx1 nCov-19 (AstraZeneca), thrombosis, thrombocytopenia.

Resumen

La trombosis venosa y la trombocitopenia después de la vacunación con la vacuna COVID-19 transmitida por adenovirus ChAdOx1 nCov-19 (AstraZeneca) se han relacionado con anticuerpos séricos contra el factor plaquetario 4 (PF4)-complejos polianión. Reportamos aquí un caso de síndrome de trombosis con trombocitopenia inducida por esta vacuna. Se presentan los hallazgos de laboratorio e imagen, las decisiones de tratamiento y el resultado de este caso.

Abstract

Venous thrombosis and thrombocytopenia after vaccination with the adenovirus vectored COVID-19 vaccine ChAdOx1 nCov-19 (AstraZen-

eca) have been linked to serum antibodies against platelet factor 4 (PF4)-polyanion complexes. We here report a thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) vaccine induced case. Laboratory and imaging findings, treatment decisions and outcome of this case are presented.

Introducción

El programa mundial de vacunación contra el SARS-CoV-2 se ha visto obstaculizado por la aparición inesperada, e inicialmente inexplicable, de trombosis asociada a la vacuna. El síndrome de trombosis con trombocitopenia (STT) es una complicación de las vacunas vectorizadas por adenovirus, incluida la vacuna COVID-19 AstraZeneca ChAdOx1 nCoV-19 que comienza entre 4 y 42 días después de la

vacunación. El síndrome es similar al inducido por la heparina y no parece ser inducido por la vacuna, sino que está relacionado a la vacunación con vectores de adenovirus. Se asocia con trombosis, especialmente accidentes cerebrovasculares, del territorio venoso en sitios inusuales como trombosis del seno venoso cerebral y trombosis en venas esplánicas, así como trombosis del lecho arterial. Estos efectos secundarios trombóticos infrecuentes recuerdan a la infección natural por SARS-CoV-2. Sin embargo, la infección natural por SARS-CoV-2 está mediada por un virus de ARN monocatenario, mientras que la inmunotrombosis asociada a la vacuna está vinculada a las vacunas vectorizadas por adenovirus de ADN.

Los vectores de adenovirus pueden unirse a las plaquetas. Se han asociado con trombocitopenia y pueden desencadenar una coagulación intravascular diseminada, por lo que existe un mecanismo plausible de causalidad. Un modelo para comprender los mecanismos de la infección natural por SARS-CoV-2 y la inmunotrombosis asociada a las vacunas de proteína espiga de ADN es vital y éste es especialmente el caso debido a las interacciones reportadas entre la proteína espiga y el sistema vascular. La inmunotrombosis natural relacionada con la infección por SARS-CoV-2 y los mecanismos inmunotrombóticos posteriores a la vacunación con ADN comparten fuertes similitudes con la condición autoinmune conocida como trombocitopenia inducida por heparina (TIH), que se debe a la formación de anticuerpos contra el complejo heparina factor plaquetario 4 (anti-PF4/HEP), que secundariamente activa las plaquetas y la coagulación y finalmente produce un aumento en la formación de trombina.

La trombosis venosa / hemorragia del territorio venoso en el COVID-19 grave puede estar relacionada con los efectos trombóticos del ARN viral circulatorio y una miríada de factores de hipercoagulabilidad relacionados con la activación inmune sistémica, incluida la activación de plaquetas y células inmunitarias. Para el STT, la rareza extrema probablemente se refiere a mecanismos bien establecidos de tolerancia inmunológica a las proteínas propias, siendo la tolerancia comparativamente difícil de romper. Otros factores incluyen el pequeño tamaño de los inóculos de ADN en las vacunas relevantes con una combinación inadecuada de ADN-PF4 para romper la tolerancia. Las posibilidades de que el ARN

o el ADN -en las magnitudes que actualmente suministran los inóculos de vacunas- accedan a la circulación sistémica en cantidades suficientes para desencadenar una inmunopatología similar parecen insignificantes. Las vacunas de ARN utilizan varios receptores de reconocimiento de patrones, incluido el TLR7, mientras que las vacunas de ADN utilizan casi exclusivamente TLR9, relacionado con el desarrollo de la inmunidad humoral y celular contra la proteína espiga. Proponemos que la interacción viral ADN-PF4 puede ser un componente de la inmunidad innata antiviral, similar a este concepto de inmunidad innata intravascular bacteriana. La infección de adenovirus y la microhemorragia pueden unir el ADN viral y el PF4 en el espacio extracelular, seguido de la captación de células presentadoras de antígeno (APC) y, en raras ocasiones, provocar una enfermedad autoinmune, especialmente en sujetos más jóvenes.

Reporte de caso

Paciente de sexo masculino de 34 años sin antecedentes patológicos conocidos, derivado por dolor abdominal, plaquetopenia severa, con diagnóstico positivo para COVID-19 con inicio de síntomas hace 8 días.

Refiere haberse aplicado la 1ª dosis de la vacuna AstraZeneca hace 18 días y a los 2 días postvacunación intercorre con eritema urticariano y reacción anafiláctica (Figura 1), que requiere administración de corticoide y antihistamínicos en la guardia del hospital de la zona. El paciente evoluciona con dolor abdominal generalizado, fiebre, mialgias a los 10 días postvacunación, por lo que es hisopado para test rápido de COVID-19 con resultado positivo y se indica aislamiento. Por empeoramiento del cuadro abdominal reconsulta en la zona 3 días antes de su derivación a nuestro nosocomio, donde se evidencia plaquetopenia de $22000/\text{mm}^3$, aumento de las transaminasas con TGO: 191 UI/L, TGP: 344 UI/L, FAL: 316 UI/L y bilirrubinas en rango normal. Para encontrar la causa de la plaquetopenia se realiza interconsulta con Hematología, descartándose la producida por fármacos (como la heparina). Se decide administrar prednisona 80 mg/día por sospecha de trombocitopenia inmune.

Por evolución desfavorable se deriva a nuestro nosocomio. Al examen físico se evidencia leve palidez mucocutánea, a nivel abdominal dolor a la palpación

Figura 1. Lesión cutánea de bordes irregulares con realce periférico, eritematoso, rubicundez y de distribución extensa en la región dorsal, compatible con erupción cutánea.



Figura 2. Extensión de la erupción cutánea a nivel del miembro superior izquierdo



Figura 3. Erupción cutánea en miembros inferiores



profunda de forma generalizada sin defensa ni signos de reacción peritoneal. Los resultados de laboratorio al ingreso son Hto: 32%, Hb: 10.6 g/dL, GB: 11000/mm³, plaquetas: menos de 10000/mm³, TP: 20 seg (50%), TTP: 32.3, RIN: 1.48, urea: 0.29 g/L (con rango normal: 0.15 - 0.40 g/L) y creatinina: 9.2 mg/L (con rango normal: 7.0 - 13.0 mg/L), TGO: 90 UI/L, TGP: 264 UI/L, FAL: 276 UI/L, bilirrubina total: 1.3 mg%, directa: 0.8 mg% e indirecta: 0.5 mg%. Se realiza ecografía abdominal que evidencia barro biliar y líquido libre en cantidad moderada. Es evaluado por el servicio de Cirugía que decide no tomar conducta quirúrgica por el momento. Se realiza frotis sin presencia de esquistocitos, prueba de Coombs Directa negativa. Se inician pulsos de metilprednisolona.

Por aumento del dolor y distensión abdominal se realiza tomografía de tórax y abdomen sin contraste, donde se observa derrame pleural escaso y líquido libre perihepático, periesplénico y peripancreático. Además presenta descenso leve en Hto: 30%, Hb: 10 g/dL y plaquetas: menos de 10000/mm³, TP: 17.8 seg (67%), TTP: 32.3 seg, RIN: 1.32, fibrinógeno: 1.20 mg/L, dímero D: 14300 ng/mL (valor normal: < 250 ng/mL), urea 0.58 g/L y creatinina 9.4 mg/L. Al segundo día de internación se realiza una nueva pantomografía con doble contraste donde se observa incremento del calibre de la vena porta con defecto extenso de repleción en su interior, que se extiende hacia vena esplénica y mesentérica inferior, hallazgos sugestivos de trombosis venosa. Además se visualiza edema periportal, hiporrealce esplénico y engrosamiento del colon derecho con edema submucoso y líquido libre intrabdominal abundante. El servicio de Cirugía decide tomar conducta qui-

rúrgica para exploración por videolaparoscopia, donde se identifica hemoperitoneo en los 4 cuadrantes. Se realiza conversión a laparotomía, con lavado y drenaje de aproximadamente 2 litros de hemoperitoneo. Se identifica hematoma de pared intestinal de todo intestino delgado y colon derecho. Se constata vitalidad del órgano con peristaltismo, se coloca drenaje, y es derivado a terapia intensiva intubado con asistencia respiratoria mecánica. Se transfunden 2 unidades de glóbulos rojos y 8 unidades de plaquetas. Diagnóstico postoperatorio de trombosis de eje porto espleno-mesentérico (Figura 4), con sospecha de STT inducida por vacuna AstraZeneca asociado a coagulación intravascular diseminada.

En su estadía en el Servicio de Cuidados Intensivos se administra gammaglobulina, plaquetas y criodérivados, además de anticoagulación con heparina de bajo peso molecular. A nivel de laboratorio hay leve mejoría en los parámetros de coagulación y plaquetopenia que se puede observar en la tabla 1, pero en días posteriores el paciente evoluciona con falla renal con requerimiento de diálisis, con posterior falla multiorgánica. Se solicitaron anticuerpos antifactor plaquetario 4, fibrinógeno, producto de degradación del fibrinógeno, que son reportados en diferido. Se reporta la detección de anticuerpos IgG anti factor plaquetario 4 por método ELISA con resultado positivo con más de 12%.

Discusión

En este caso clínico se pueden plantear las causas de trombocitopenia, entre ellas las producidas por factores inmunológicos abarcados dentro de las microangiopatías trombóticas (MAT) como SHU y PTT, trombocitopenia inmune, reacción a

Figura 4. Proceso quirúrgico de urgencia. Se visualiza necrosis del colon con trombosis de la vena mesentérica y extracción de 2 litros de contenido hemático libre en peritoneo.



Tabla 1. Resultados de laboratorio

Fecha	25/07	26/07	26/07	27/07	27/07	28/07	29/07
Hto (%)	32%	30%	21%		17%		
Hb (g/dL)	10.6	10.1	7.2		6		
GB (/mm ³)	11000	16000			19800		
Neutrófilos (%)	78%	78%			62%		
Plaquetas (/mm ³)	< 10000	< 10000			49000		
TP (seg)/[TP] (%)	20 (50%)	17.8 (67%)		26.1 (38%)	23.1	18.8 (67%)	
TTP (seg)	28	32.3		37	50	33.3	
RIN	1.48	1.32		1.93	1.73	1.32	
Gluc (mg/dL)	121	127	408	215	156	137	140
PCR (mg/L)	57.6						
LDH (UI/L)	559			1446			
Fibrinógeno (g/L)		1.2				1.2	
Dímero D (ng/mL) < 250		14300			4800		
Urea (g/L)	0.29	0.58		0.88	1.3	1.3	2.02
Creatinina (mg/L)	9.2	9.4		23.4	31	35.1	43.9
TGO (UI/L)	90			203		635	1519
TGP (UI/L)	264			339		538	1070
FAL (UI/L)	276			259		198	233
Bil. total mg%	1.3			2		4	5.3
Bil. directa mg%	0.8			1.3		2.3	3.2
Bil. indirecta mg%	0.5			0.7		1.7	2.1
Lactato (mmol/L)		2.3	13.7	4.8	4.5	3.5	3.7

la heparina y los producidos por hiperesplenismo. Luego de descartar estas causas probables se plantean los efectos adversos de la vacuna AstraZeneca como probable causa de dicha patología, debido a que es un fármaco en fase III de experimentación y puede presentar efectos adversos en la sociedad, los cuales escasamente fueron descritos en la bibliografía. Luego de la inmunización con la vacuna SARS-CoV-2 ChAdOx1-S recombinante de AstraZeneca, se ha observado con muy baja frecuencia una combinación de trombosis con trombocitopenia, en muchos casos acompañada de sangrado. La trombosis venosa esplácnica es un evento muy raro. Aunque la incidencia es muy baja, la tasa de mortalidad es alta, no se ha asociado con anterioridad a la vacunación, pero sí como una complicación de la COVID-19. Fisiopatológicamente explicado como

tromboinflamación: daño endotelial que genera activación del complemento y activación plaquetaria mediada por anticuerpos. En la literatura se describe que aproximadamente el 10 % de los individuos vacunados desarrollaran anticuerpos IgG contra los complejos PF4/polianión dentro de los 14 días posteriores a la primera vacunación; sin haber estado expuestos a heparina en los últimos 100 días. Los adultos jóvenes tienen 10 veces más riesgo de padecerla que la población pediátrica, con excepción de la población neonatal de riesgo, que representa 43%. Los eventos presentados con la vacuna de AstraZeneca fueron, en su mayoría, en mujeres menores de 55 años de edad. Sin embargo, esta situación puede reflejar el mayor uso de esta vacuna en dicha población, por lo que no está establecido que exista una relación con una edad o sexo determinados.

Algunos casos han tenido desenlace fatal. La tasa de notificación varía entre 1 y 2 casos por 100.000 dosis. En Alemania, por ejemplo, informan de 1/100.000, pero en el Reino Unido es de 1/600.000. La causa subyacente de este síndrome no se ha confirmado, sin embargo, el patrón y mecanismo que ha sido sugerido en estos casos es el de la trombocitopenia inducida por heparina (HIT). Dada la semejanza clínica con la HIT, en la cual el síntoma principal es una trombocitopenia brusca, con una caída del 50% en el recuento plaquetario con respecto a los valores basales, y/o complicaciones trombóticas que aparecen 5 a 14 días tras el comienzo del tratamiento con heparina, era un diagnóstico diferencial importante a descartar. En el caso de nuestro paciente no tuvo nunca exposición a la heparina, por lo que el diagnóstico se inclinó para STT por el antecedente de la vacunación.

Como consecuencia de la trombosis de eje porto-espleno-mesentérico por STT desarrollado por el paciente se presenta la isquemia mesentérica venosa, la cual es poco frecuente (10%) y de diagnóstico tardío en comparación con la isquemia arterial (30%) que presenta manifestaciones agudas. Entre ellas se puede observar que la caída del hematocrito y hemoglobina, junto con las plaquetas se da de forma progresiva y por último se genera la trombosis isquemizante, responsable del drenaje al peritoneo de líquido de sufrimiento, el cual repercute de forma dolorosa en el paciente generando semiología de abdomen agudo quirúrgico por hemoperitoneo. La trombosis extensa de la vena portomesentérica puede requerir intervenciones agresivas y progresivas. La tromboaspiración temprana con fibrinólisis parece segura y eficaz y puede considerarse como una

opción para tratar el VITT portomesentérico.

A modo de conclusión, la posibilidad de diagnósticos diferenciales de coagulación intravascular diseminada vs coagulopatía inducida por sepsis (CIS) en el reporte de caso se debe realizar, resaltando que la CIS se provoca por la coagulopatía asociada al COVID 19 con marcadores específicos. Estos últimos son: aumento del dímero D, menor disminución de las plaquetas, menos consumo de factores e inhibidores, suele haber valores de fibrinógeno elevados, si el fibrinógeno desciende al día 10 entonces se puede determinar agravamiento de coagulopatía, rara vez presenta manifestaciones hemorrágicas y los pacientes sufren trombosis.

Por otra parte, se comprende dentro de los diagnósticos diferenciales a la trombocitopenia inducida por la vacuna, la cual presenta criterios específicos. En función del paciente descrito se analiza que éste cuenta con todos los criterios para el diagnóstico para STT: inicio de los síntomas entre 5-30 días posteriores a la vacunación para COVID 19, trombosis en sitios inusuales, trombocitopenia $< 150.000/mm^3$, dímero D elevado > 4000 FEU y anticuerpo antifactor plaquetario 4 por método ELISA. Las contraindicaciones de evitar la transfusión de plaquetas, evitar el uso de heparina, utilizar inmunoglobulinas endovenosas, alternativas de anticoagulación con anticoagulantes orales de acción directa, evaluar plasmaféresis.

Se realizó tratamiento con gammaglobulina y la cirugía desobstructiva para drenaje con transfusión previa de unidades plaquetarias, que, si bien son contraindicadas en los casos de VITT, eran necesarios para la intervención quirúrgica.

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Aladdin Y, Algahtani H, Shirah B. Vaccine-Induced immune thrombotic thrombocytopenia with disseminated intravascular coagulation and death following the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021;30(9):105938.
2. Al Rawahi B, BaTaher H, Jaffer Z et al. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia following AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV19) vaccine-A case report. *Res Pract Thromb Haemost.* 2021;5(6):e12578.
3. Althaus K, Möller P, Uzun G et al. Antibody-mediated procoagulant platelets in SARS-CoV-2-vaccination associated immune thrombotic thrombocytopenia. *Haematologica.* 2021;106(8):2170-2179.
4. American Society of Hematology. Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (also termed vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia). 2021. Accessed April 30, 2021. <https://www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia>
5. Barral M, Arrive L, El Mouhadi-Barnier S et al. Thromboaspiration and fibrinolysis infusion for portomesenteric thrombosis after AstraZeneca COVID-19 vaccine administration. *Intensive Care Med.* 2021;47(9):1034-1036.
6. Bayas A, Menacher M, Christ M et al. Bilateral superior ophthalmic vein thrombosis, ischaemic stroke, and immune thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *Lancet.* 2021;397(10285):e11.
7. Bersinger S, Lagarde K, Marlu R et al. Using non-heparin anticoagulant to treat a near-fatal case With multiple venous thrombotic lesions during ChAdOx1 nCoV-19 vaccination-related vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Crit Care Med.* 2021;49(9):e870-e873.
8. Blauenfeldt RA, Kristensen SR, Ernstsén SL et al. Thrombocytopenia with acute ischemic stroke and bleeding in a patient newly vaccinated with an adenoviral vector-based COVID-19 vaccine. *J Thromb Haemost.* 2021;19(7):1771-1775.
9. Bourguignon A, Arnold DM, Warkentin TE et al. Adjunct immune globulin for vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2021;385(8):720-8.
10. Castelli GP, Pognani C, Sozzi, C et al. Cerebral venous sinus thrombosis associated with thrombocytopenia post-vaccination for COVID-19. *Crit Care.* 2021;25(1):1-2.
11. MacIntyre CR, Veness B, Berger D, Hamad N, Bari N. Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome (TTS) following AstraZeneca ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) COVID-19 vaccination - A risk-benefit analysis for people < 60 years in Australia. *Vaccine.* 2021 Aug 9;39(34):4784-4787.
12. Cuker A. Management of the multiple phases of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost.* 2016;116(5):835-842.
13. D'agostino V, Caranci F, Negro A et al. A rare case of cerebral venous thrombosis and disseminated intravascular coagulation temporally associated to the COVID-19 vaccine administration. *J Pers Med.* 2021;11(4):285.
14. Dhoot R, Kansal A, Handran C et al. Thrombocytopenia and splanchnic thrombosis after Ad26.COV2.S vaccination successfully treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunting and thrombectomy. *Am J Hematol.* 2021;96(9):1180-1182.
15. Gangi A, Mobashwera B, Ganczakowski M et al. Imaging and hematologic findings in thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) vaccination. *Radiology.* 2021:211546.
16. George G, Friedman KD, Curtis BR et al. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenia with cerebral sinus venous thrombosis following Ad26.COV2.S vaccination. *Am J Hematol.* 2021;96(8):E301-E3E3.
17. Gras-Champel V, Liabeuf S, Baud M et al. Atypical thrombosis associated with VaxZevria®(AstraZeneca) vaccine: data from the French network of regional pharmacovigilance centres. *Therapie.* 2021;76(4):369-373.
18. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2092-2101.
19. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle P, Eichinger S. A prothrombotic thrombocytopenic disorder resembling heparin-induced thrombocytopenia following coronavirus-19 vaccination. *Research Square.* 2021;1-8.
20. Jamme M, Mosnino E, Hayon J et al. Fatal cerebral venous sinus thrombosis after COVID-19 vaccination. *Intensive Care Med.* 2021;47(7):790-791.
21. Jones M, Boisvert A, Landry J et al. Limb ischemia and pulmonary artery thrombosis after the ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca) vaccine: a case of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *CMAJ.* 2021;193(24):E906-EE10.
22. Mehta PR, Mangion SA, Bengler M et al. Cerebral

- venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - a report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021; 95:514-517
23. Mohanty E, Nazir S, Sheppard JAI et al. High-dose intravenous immunoglobulin to treat spontaneous heparin-induced thrombocytopenia syndrome. *J Thromb Haemost.* 2019;17(5):841-844.
24. Muster V, Gary T, Raggam RB et al. Pulmonary embolism and thrombocytopenia following ChAdOx1 vaccination. *Lancet.* 2021;397(10287):1842.
25. Öcal O, Stecher SS, Wildgruber M. Portal vein thrombosis associated with ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(8):676.
26. Oldenburg J, Klamroth R, Langer F et al. Diagnosis and management of vaccine-related thrombosis following AstraZeneca COVID-19 vaccination: guidance statement from the GTH. *Hamostaseologie.* 2021;41(3):184-189.
27. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2124-2130.
28. Scully M, Singh D, Lown R et al. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(23):2202-2211.
29. Umbrello M, Brena, N Vercelli R et al. Successful treatment of acute spleno-porto-mesenteric vein thrombosis after ChAdOx1 nCoV-19 vaccine. A case report. *J Crit Care.* 2021;65:72-75.
30. Vayne C, Rollin J, Gruel Y et al. PF4 Immunoassays in vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2021;385(4):376-378.
31. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet.* 2021;397(10269):99-111.
32. Warkentin TE. High-dose intravenous immunoglobulin for the treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: a review. *Expert Rev Hematol.* 2019;12(8):685-698.
33. Zanferrari C, Fanucchi S, Liberato NL et al. Excellent response to high-dose intravenous immunoglobulin in anti-PF4 positive cerebral thrombosis following ofxord-AstraZeneca AZD1222 vaccine. 2021. Updated April 12, 2021. Accessed May 24, 2021. <https://www.researchsquare.com/article/rs-399801/v1>.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Neoplasia mieloide/linfoide con eosinofilia y reordenamiento *FIP1L1-PDGFR* asociado a linfoma T periférico NOS. ¿Es probable?

Myeloid/lymphoid neoplasm with eosinophilia and *FIP1L1-PDGFR* rearrangement associated with peripheral T-lymphoma NOS ¿Is it probable?

Chiang H¹; González-Saldaña P²; Farfán P³.

¹ Unidad de Hematología, Hospital "José Carrasco Arteaga". Cuenca, Ecuador.

² Unidad de Patología Clínica, Hospital "José Carrasco Arteaga". Cuenca, Ecuador.

³ Unidad de Genética y Molecular, Hospital "José Carrasco Arteaga". Cuenca, Ecuador.

jhonjoy3@hotmail.com

Fecha recepción: 21/9/2022
Fecha aprobación: 21/12/2022



COMUNICACIÓN
BREVE

HEMATOLOGÍA
Volumen 26 n° 3: 84-88
Septiembre - Diciembre 2022

Palabras claves: eosinofilia,
linfoma T,
PDGFR.

Keywords: eosinophilia,
T lymphoma,
PDGFR.

Resumen

Presentamos el caso de un paciente masculino con neoplasia mieloide/linfoide con eosinofilia (NML-eo) y reordenamiento *PDGFR* (gen del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas), con antecedente de linfoma T periférico sin otras especificaciones (LT-NOS) e hipereosinofilia. Las NML-eo con *PDGFR* surgen de una célula pluripotencial progenitora hematopoyética, que genera linajes de diferenciación tanto mieloide como linfoide. El gen de fusión puede expresarse en eosinófilos, neutrófilos, mastocitos, células T, células B y monocitos. ¿Es posible la asociación entre LT-NOS y NML-eo con *PDGFR*?

Abstract

We present the case of a male patient with myeloid/lymphoid neoplasm with eosinophilia (NML-eo) and *PDGFR* rearrangement, with a history of peripheral T-cell lymphoma (LT-NOS) and hypereosinophilia. NML-eo and *PDGFR* rearrangement arise from a pluripotent hematopoietic progenitor cell, which generates both myeloid and lymphoid differentiation lineages. The fusion gene can be expressed in eosinophils, neutrophils, mast cells, T cells, B cells and monocytes. Is the association between T NOS and NML-eo lymphoma with *PDGFR* possible?

Introducción

Las NML-eo y reordenamiento genético se definen por la presencia de un gen de fusión que origina una tirosina-quinasa constitutivamente activada, que desregula la señalización celular que promueve la proliferación⁽⁵⁾. Abarcan una variedad amplia de entidades como forma de presentación: neoplasias mieloproliferativas (NMP), síndromes mielodisplásicos (SMD), SMD/NMP, leucemia mieloide aguda (LMA), así como leucemia/linfoma linfoblástico B o T^(4,7).

La 5ta edición de la Clasificación de Tumores Hematolinfoides de la Organización Mundial de la Salud (OMS) categorizó a las NML-eo de acuerdo al reordenamiento en:

- *PDGFRA*: efecto de la delección intersticial del gen *CHIC2* en el cromosoma 4q12, dando como resultado a *FIP1L1-PDGFR*A⁽³⁾.
- *PDGFRB* (gen del receptor beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas): resultado de la t(5;12)(q32;p13.2) que conduce a *ETV6-PDGFRB*; con identificación de otras treinta variantes⁽⁴⁾.
- *FGFR1* (gen del receptor 1 del factor de crecimiento de fibroblastos): equivalente de cariotipo 8p11-12.
- *JAK2* (janus quinasa 2), *ETV6-ABL1*, *FLT3* (FMS-like tirosina quinasa)
- Otros: *ETV6-FGFR2*; *ETV6-LYN*; *ETV6-NTRK3*; *RANBP2-ALK*; *BCR-RET*; *FGFR1OP-RET*⁽⁴⁾.

Caso clínico

Paciente masculino de 34 años con antecedentes de hipereosinofilia idiopática objetivado desde el año 2011, y de LT-NOS (estadío IIIB, índice pronóstico internacional intermedio bajo) en el año 2015; en remisión morfofmetabólica completa posterior a dos líneas de tratamiento (1ra. línea: CHOP x 3, 2da. línea: ESHAP x 4). Por carencia de un centro para trasplante de células progenitoras en el lugar de residencia, no se procedió a la consolidación. El diagnóstico se instauró en una biopsia de ganglio inguinal con un infiltrado difuso de células linfoides pleomórficas grandes con cromatina vesicular y nucléolos prominentes; con la siguiente inmunohistoquímica: CD5+, CD3+, CD20-, CD15-, CD79-, CD45+, LCA+, CD4+, CD8-, granzima B, CD10-, BCL6-, CD1a-, TDT-, KI67 (MIB1) del 35% (Figura 1). En ese entonces presentaba un hemograma con glóbulos blancos 10.900 cél./mm³ × (4.500-11.000),

neutrófilos: 1.600 cél/mm³ (1800-7700), eosinófilos: 7.400 cél/mm³ (0-450), linfocitos: 1.200 cél/mm³ (1000-4000), Hb: 10.4 gr/dL (13-15 gr/dL), plaquetas: 130.000/mm³ (150.000-400.000/mm³).

Por la continuidad de la hipereosinofilia, sumado a la existencia de alteraciones cardiológicas (hipertensión pulmonar, insuficiencia mitral leve, insuficiencia tricuspídea moderada); recibió empíricamente imatinib (100 mg/día) previo descarte de otras causas, sin la puesta en práctica de estudios moleculares/citogenéticos ni histopatológicos para evaluar clonalidad o infiltración. El paciente estuvo con imatinib por el lapso de un año (suspendió por molestias gastrointestinales por cuenta propia); y debido a la pandemia sanitaria durante el año 2020 interrumpió el seguimiento clínico.

En marzo del 2022 (a los 7 años del diagnóstico de LT-NOS) acudió a Emergencias por dolor osteomuscular en cadera (celulitis) acompañado de alza térmica (38.5 grados) de un mes de evolución. Al examen físico presentó hepatomegalia y esplenomegalia (medición de 25 cm en ambos casos por tomografía axial computarizada).

Los exámenes de laboratorio reportaron un hemograma con glóbulos blancos 37.900 cél/mm³ (neutrófilos: 11.100 cél/mm³, eosinófilos: 8.200 cél/mm³, monocitos: 2.900 cél/mm³, linfocitos: 7.000 cél/mm³), Hb: 13.3 gr/dL, plaquetas: 47.000/mm³. En el perfil bioquímico resaltó una creatinina: 1.51 mg/dl (0.9-1.2), ácido úrico: 10.5 mg/dl (3.4-7 mg/dl), LDH: 1420 U/L (50-150 U/L), niveles de vitamina B12: elevados, BCR/ABL negativo, mutación *JAK2*: negativo. No se dosificaron niveles de triptasa. El estudio de médula ósea expuso un incremento de los eosinófilos (28%) con vacuolas citoplasmáticas y pérdida de la granulación, relación mieloide-eritroide de 4.9, ausencia de mastocitos y presencia de 14% de blastos (Figura 2A-2B). En la biopsia de médula ósea no se objetivó fibrosis (tinción de reticulina normal). Por citometría de flujo se expresaron 2 poblaciones de blastos que equivalían el 19.37% del total celular con fenotipo mieloide. Fenotipo de las células clonales 1: CD45+, CD34+, HLA DR+; CD33+; CD15-/+ (46%); CD16-; CD13+; CD19-; CD3-. Fenotipo de células clonales 2: CD45+; CD34+; HLA DR; CD33+; CD15-; CD16+; CD13+; CD19-; CD3- (Figura 2C).

Por autogestión del paciente se efectuó estudio en sangre periférica por FISH (hibridación fluorescente

in situ), identificando el reordenamiento del gen *PDGFRA* y detección del gen *CHIC2*, en el 97.5% de las células analizadas.

Sustentados en la integración de resultados, se reanudó el empleo de imatinib (a dosis de 400 mg/día), con mejoría clínica y hematológica (reducción de visceromegalias, normalización de recuentos y

desaparición de los blastos); en espera de que se refleje asimismo a nivel citogenético para empezar el descenso de dosis.

Discusión

La eosinofilia o síndrome hipereosinofílico (SHE) primario o clonal se sospecha al agregarse: elevación

Figura 1. Biopsia (ganglio inguinal): CD5+, CD3+, CD20-, CD15-, CD79-, CD45+, CD4+, CD8-, Granzima B-, CD10-, BCL6-, CD1a-, TDT-, KI67 (MIB1) del 35%.

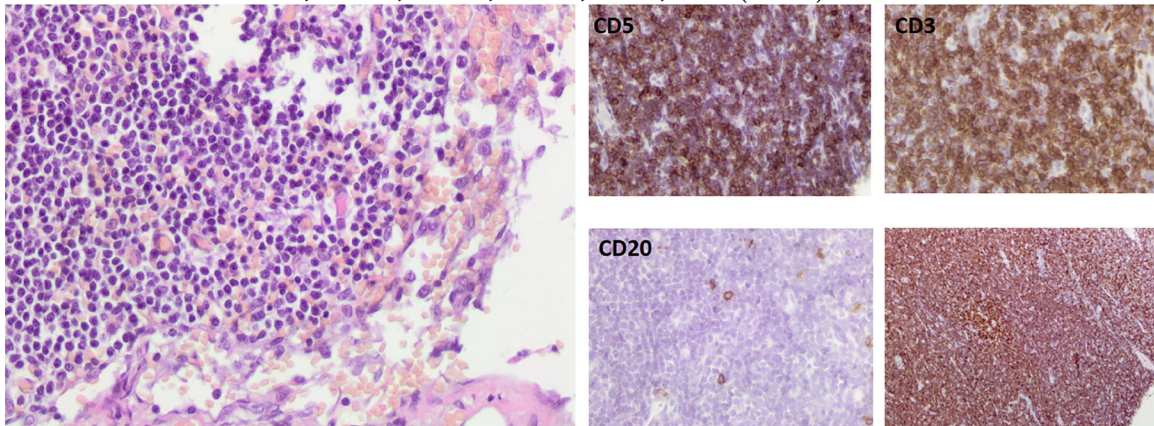
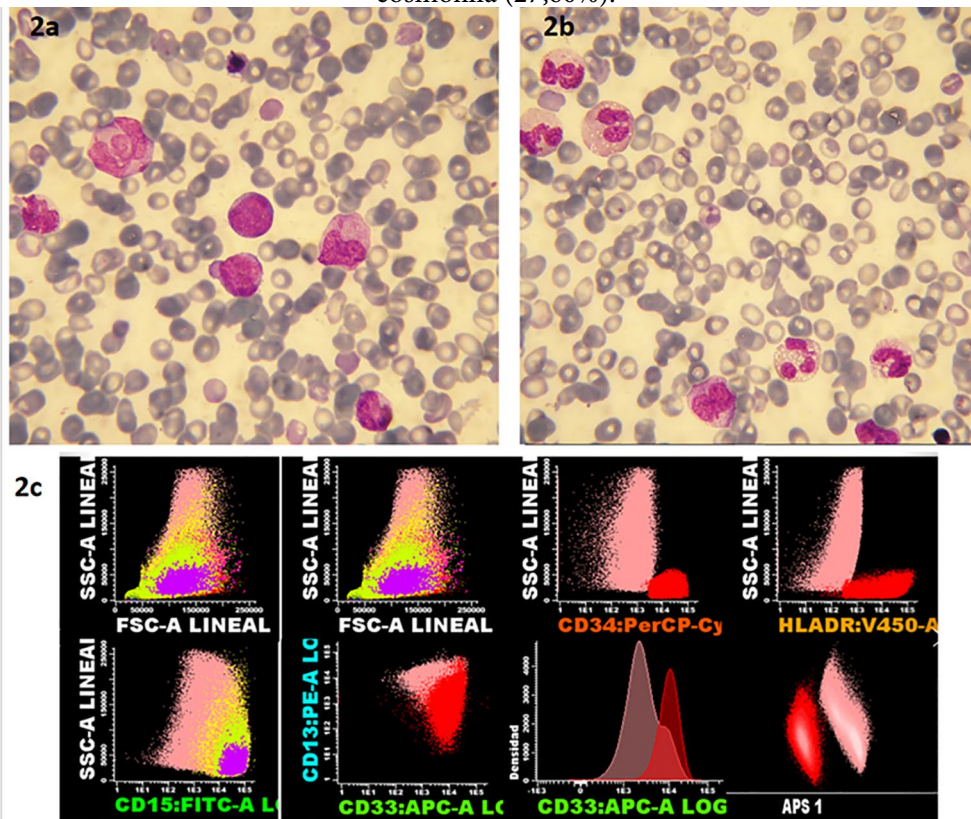


Figura 2A-2B. Eosinófilos degranulados con vacuolas citoplasmáticas (28%), y blastos (14%).

Figura 2C. Fenotipo de células clonales: (14,39%) CD45+; CD34+; HLA DR+; CD33+; CD15/+ (46%); CD16-; CD13+; CD19-; CD3-. Conclusión: médula ósea infiltrada por blastos con fenotipo mielóide con eosinofilia (27,60%).



de triptasa, población anormal de células T, incremento de blastos, displasia, alteraciones citogenéticas o moleculares, fibrosis medular, esplenomegalia o linfadenopatías^(2,5,8). En nuestro paciente no se corroboró la clonalidad de la hipereosinofilia en el debut, pero su evolución clínica en el tiempo nos implicó a elucubrarlo.

La eosinofilia es común en las NML-eo con *PDGFRA* (70-99% de los casos); pero puede estar ausente o disminuida en los pacientes con *PDGFRB*, *FGFR1*, *JAK2*, *FLT3*, *ABL1*⁽³⁾. En nuestro paciente la infiltración por blastos (14% por citomorfología y 19% por citometría de flujo) pudo aminorar porcentualmente los eosinófilos. La fase acelerada en estas entidades clínicas no está conceptualmente establecida.

No obstante, la fase blástica se fundamenta como progresión de la fase crónica, producto de una evolución clonal citogenética/molecular; insertando mutaciones que conllevan resistencia al imatinib (*PDGFRA* T674I y D842V)⁽³⁾.

¿Es posible la asociación entre LT-NOS y NML-eo con *PDGFRA*?

- Las NML-eo con *PDGFRA* surgen de una célula pluripotencial progenitora hematopoyética, que genera linajes de diferenciación tanto mieloide como linfoide. El gen de fusión puede expresarse en eosinófilos, neutrófilos, mastocitos, células T, células B y monocitos^(1,6).
- La presentación clínica regular de las NML-eo con *PDGFRA* son como una leucemia eosinofílica crónica o LMA, y ocasionalmente como un sarcoma mieloide o linfoma linfoblástico agudo de células T, lo que complejiza el diagnóstico diferencial.
- Linfoma T se relaciona con el SHE variante linfocítica, como forma de progresión en el 10-20% de los casos.

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

La historia natural de las NML-eo con *PDGFRA* o *PDGFRB* ha variado con los inhibidores de la tirosina quinasa (particularmente con el imatinib) con supervivencias mayores del 90% a 10 años, supervivencia libre de progresión del 88% a 6 años, y tasa de respuesta del 96%; en contraste de los pacientes con *FGFR1*, *JAK2*, *FLT3* y *ETV6-ABL1*, que proporcionan una sensibilidad y respuesta variable o parcial^(4,7). La dosis óptima de imatinib es desconocida (100-400 mg/día). La respuesta es inmediata, en un mes se normaliza la fórmula leucocitaria, a los tres meses ya no se detecta la translocación por FISH en médula ósea, y al sexto mes se negativiza la PCR para *FIP1L1-PDGFR*, pero puede demorar hasta un año. La afectación orgánica responde en unos tres meses, salvo la lesión cardíaca que suele ser irreversible, pero al menos se impide la progresión⁽²⁾.

Conclusión

El diagnóstico integrado es esencial en las NML-eo, particularmente por su origen pluripotencial y subsecuente linaje de diferenciación.

Se establecería una asociación con mayor certeza entre NML-eo con *PDGFRA* y *LT-NOS*; si el rearrreglo se hubiera efectuado en la biopsia ganglionar al comienzo del cuadro clínico del paciente. Requerimos mayor evidencia acumulada para precisarlo, ya que por el momento no hay reportes en la literatura médica de este vínculo.

Agradecimiento

- A la Unidad de Hematología del Hospital “José Carrasco Arteaga” de Cuenca-Ecuador.
- A los siguientes profesionales: Dr. Alfredo Campoverde Cisneros (Biología Molecular), Dr. Sebastián Coronel Montero (Patólogo).

Bibliografía

1. Capovilla M, Cayuela J, Bilhou-Navera C y col. Synchronous FIP1L1–PDGFRA-positive chronic eosinophilic leukemia and T-cell lymphoblastic lymphoma: a bilineal clonal malignancy. *European Journal of Hematology*. 2008 Jan;80(1):81-6.
2. GEMFIN: Manual de Recomendaciones de Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas. 2020;78-91.
3. Gerds A, Gotlib J, Bose P y col. Myeloid/Lymphoid Neoplasms with Eosinophilia and TK Fusion Genes, Version 3.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(9):1248-1269
4. Khoury J, Solary E, Abla O y col. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1703-1719.
5. Klion A. How I treat hypereosinophilic syndromes. *Blood*. 2015;126 (9):1069-1077.
6. Pozdnyakova O, Orazzi A, Kelemen K y col. Myeloid/Lymphoid Neoplasms Associated With Eosinophilia and Rearrangements of PDGFRA, PDGFRB, or FGFR1 or With PCM1-JAK2. *American Journal for Clinical Pathology*. 2021;155:160-178.
7. Reiter A, Gotlib J. Myeloid neoplasms with eosinophilia. *Blood*. 2017;129 (6):704-714.
8. Shi M, Rech K, Ottenson G. y col. Prevalence and spectrum of T-cell lymphoproliferative disorders in patients with Hypereosinophilia: A reference laboratory experience. *Annals of Diagnostic Pathology*. 2020, 44:151412.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) en pacientes pediátricos. Experiencia de una institución

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in pediatric patients. Experience of an institution

Deana A¹; Sanchez Tovar E¹; Sossi ME¹; Segovia Gira CV¹; Morici M¹; Merhar C²; Riccheri C¹

¹ Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica. Hospital Nacional Dr. A. Posadas. Bs As. Argentina

² Sección de Inmunología Pediátrica. Hospital Nacional Dr. A. Posadas. Bs As. Argentina

eduardosancheztovar.md@gmail.com

Fecha recepción: 1/12/2022
Fecha aprobación: 7/12/2022



PEDIATRÍA

HEMATOLOGÍA
Volumen 26 n° 3: 89-95
Septiembre - Diciembre 2022

Palabras claves: linfohistiocitosis hemofagocítica, pediatría.

Keywords: hemophagocytic lymphohistiocytosis, pediatrics.

Resumen

La linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) es una entidad clínica poco frecuente, potencialmente mortal. Este síndrome describe a pacientes con hiperinflamación sistémica grave. El diagnóstico se realiza en función de criterios clínicos, genéticos y de laboratorio. Se describen dos tipos principales de HLH: primaria y secundaria. La HLH primaria está asociada a defectos genéticos en: perforina, UNC13D, sintaxina 11, sintaxina BP2, moléculas intervinientes en el mecanismo de citotoxicidad celular. Las HLH secundarias (sHLH) se asocian a causas infecciosas (virus Epstein Barr -VEB-, tuberculosis -TBC-, brucelosis, leishmaniasis, SARS-CoV-2), reumatológicas (síndrome de activación macrofágica) y hematooncológicas.

Material y métodos

Realizamos un estudio retrospectivo, descriptivo,

observacional entre enero de 2012 hasta octubre de 2022. Se analizaron los datos clínicos y de laboratorio de 12 pacientes (ptes) con HLH atendidos en nuestro centro.

La mediana de edad fue 7,25 años (r: 1,1 a 14,9), 6 varones y 6 mujeres. Los 12 ptes fueron sHLH. Manifestaciones clínicas: fiebre persistente en todos los pacientes, hepatomegalia (58%), esplenomegalia (92%) y síntomas del sistema nervioso central (16%). 8 ptes (67%) tenían infección por VEB. En 6 ptes (50%) se realizó estudio de biología molecular. 11 ptes recibieron tratamiento de acuerdo al protocolo HLH-2004 con fase de inducción de 8 semanas (dexametasona, etopósido, ciclosporina) con/sin metotrexate intratecal semanal, seguida de una fase de mantenimiento (pulsos de dexametasona, etopósido y ciclosporina), con unaduración total de 40 semanas. 1 pte (LLA) recibió tratamiento de la enfermedad de base más ciclosporina.

Resultados

La tasa de mortalidad al año fue de 25%. Con una mediana de seguimiento de 15 meses (rango: 10 días - 129 meses), 3 ptes fallecieron, 9 ptes vivos. La sobrevivencia global (SG) fue 75%.

Conclusiones

La HLH se caracteriza por la activación patológica del sistema inmune. No existe ninguna medida preventiva conocida hasta el momento. La Sociedad de Histiocitosis estableció los criterios diagnósticos. De cumplirse, debe establecerse el tratamiento precozmente, dado que presenta alta tasa de mortalidad que presenta.

En pacientes con formas primarias y alteración genética subyacente conocida, está indicado el consejo genético y el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas como tratamiento curativo.

Abstract

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a rare, life-threatening and generally underdiagnosed clinical entity. This syndrome describes patients with severe systemic hyperinflammation. The diagnosis is made on the basis of clinical, genetic and analytical criteria. Two main types of HLH are described: primary and secondary. Primary HLH is associated with genetic defects in: perforin, UNC13D, syntaxin 11, syntaxin BP2, molecules involved in the mechanism of cellular cytotoxicity. The sHLH are associated with infectious causes such as Epstein Barr virus (EBV), tuberculosis, brucellosis, leishmaniasis and SARS-CoV-2, rheumatologic (in this case it is defined as macrophage activation syndrome) and hemato-oncological causes.

Material and methods

We conducted a retrospective, descriptive, observational study between January 2012 and October 2022. The clinical and laboratory data of 12 patients (ptes) with HLH treated at our center were analyzed. The median age was 7.25 years (r: 1.1 to 14.9). 6 men and 6 women. All 12 ptes were sHLH. Clinical manifestations: persistent fever in all patients, hepatomegaly (58%), splenomegaly (92%) and central nervous system symptoms (16%). 8 ptes (67%) had EBV infection. In 6 ptes (50%) a molecular biology study was carried out. 11 ptes received treatment according to the HLH-2004 protocol with an 8-week

induction phase that included etoposide, dexamethasone, cyclosporine with/without weekly intrathecal methotrexate, followed by a maintenance phase with dexamethasone pulses, VP16 and cyclosporine total duration 40 weeks and 1 pte (ALL) received treatment for their underlying disease plus cyclosporine.

Results

The 1-year mortality rate was 25%. With a median follow-up of 15 months (range: 10 days- 129 months), 3 ptes died, 9 ptes alive. Overall survival (OS) was 75%.

Conclusions

HLH is characterized by pathological activation of the immune system. There is no known preventive measure so far. It is defined by a set of diagnostic criteria established by the Histiocytosis Society. If the diagnostic criteria are met, treatment should be instituted early, since this pathology has a high mortality rate.

In patients with primary forms and known underlying genetic alteration, genetic counseling and hematopoietic progenitor cell transplantation are indicated as curative treatment.

Introducción

La linfocitosis hemofagocítica (HLH) o síndrome hemofagocítico (SHF) es un cuadro hiperinflamatorio sistémico derivado de la desregulación del sistema inmune, en el que la activación permanente de células T citotóxicas, NK y macrófagos tisulares desarrollan el papel principal, que pone en riesgo la vida.

Scott y Robb-Smith describieron el síndrome por primera vez en 1939, como reticulosis histiocítica medular, en un paciente que presentaba un cuadro clínico de fiebre, adenopatías, pancitopenia y hemofagocitos en medula ósea⁽¹⁾.

En 1952 Farquhar y Claireux publicaron una presentación pediátrica como un desorden de la inmunidad⁽²⁾.

En 1985 Claudio Griscelli y colaboradores describieron siete pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ) que desarrollaron encefalopatía de inicio agudo, coagulopatía y hepatitis, que definieron como "síndrome de activación macrofágica"⁽³⁾.

De acuerdo a la bibliografía se describen dos tipos principales de HLH: primaria y secundaria.

La forma primaria o familiar está asociada a

alteraciones inmunológicas secundarias a mutaciones genéticas. Cuando son desencadenadas por factores externos se constituye la forma secundaria (sHLH) o adquirida, en su mayoría causadas por infecciones, tumores malignos y enfermedades autoinmunes⁽⁴⁻⁵⁾.

En la HLH primaria se conoce la causa genética subyacente en aproximadamente un 30-70%. Pertenecen a este grupo las HLH familiares (FHLH). Hasta el momento se han descrito 5 formas familiares (FHLH 1-5) que se caracterizan por defectos en la vía de citotoxicidad de las células T y NK. En la tipo 1 aún no se conoce el defecto molecular, y de la 2 a la 5 se definen por variantes en los genes *PRF1*, *UNC13D*, *STX11* y *STXBP2*. La FHLH tiene una incidencia estimada de alrededor de 1:50000 niños nacidos vivos⁽⁵⁻⁶⁾. Es una enfermedad fatal con una mediana de supervivencia de menos de 2 meses después del diagnóstico si no se trata. Se manifiesta en los primeros años de vida, 70 a 80% en el primer año, sacar y poner con predisposición a manifestar episodios recurrentes. El compromiso de sistema nervioso central (SNC) es frecuente⁽⁷⁾.

A pesar de su nombre, los antecedentes familiares suelen ser negativos, ya que la enfermedad es recesiva. Es importante destacar que la aparición de FHLH pueden ser desencadenados por infecciones⁽⁷⁾.

Del mismo modo, pertenecen a las formas primarias inmunodeficiencias como: síndrome de Griscelli tipo 2, Chediak-Higashi, Hermansky-Pudlak tipo 2 o síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X (XLP)⁽⁸⁻⁹⁾.

La sHLH es más frecuente que las formas primarias, se han descrito como complicación de inmunodeficiencias primarias, errores innatos del metabolismo, infecciones (generalmente asociadas a VEB), fúngicas, bacterias, parásitos (en particular leishmaniasis) y en los últimos años asociadas a SARS-CoV-2⁽¹⁰⁾, procesos neoplásicos (especialmente hematológicos, aunque no exclusivos), así como de origen autoinmune.

Es difícil distinguir la HLH primaria y secundaria sobre la base clínica. Los hallazgos clínicos más típicos son fiebre, hepato-esplenomegalia y de laboratorio citopenias. Hipertrigliceridemia, coagulopatía con hipofibrinogenemia, disfunción hepática, niveles elevados de ferritina, transaminasas séricas y síntomas neurológicos que pueden estar asociados con hiperproteinemia del líquido cefalorraquídeo y pleocitosis

moderada. Otros hallazgos clínicos pueden ser linfadenopatía, erupción cutánea, ictericia y edema⁽¹¹⁻¹³⁾.

De acuerdo al Protocolo HLH-2004 el diagnóstico se basa en criterios genéticos, clínicos y analíticos⁽¹¹⁾. El reconocimiento y el tratamiento oportuno de este síndrome hiperinflamatorio es esencial debido a la alta tasa de mortalidad.

Presentamos el análisis retrospectivo de las HLH en el Servicio de Hemato-Oncología Infantil del Hospital Nacional Dr. A. Posadas.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, observacional en el período comprendido entre enero de 2012 a octubre de 2022. Se identificaron 12 ptes, de 1,1 años a 14,9 años. Todos los ptes cumplieron al menos cinco de los ocho HLH-2004 criterios diagnósticos⁽¹⁰⁾ HLH-2004 (Tabla 1).

Las variables continuas se expresaron como medianas y rangos, las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes. El análisis univariado se realizó con T-test para variables continuas y con χ^2 o test de Fisher para variables categóricas. La supervivencia global (SG) se analizó mediante el método de Kaplan-Meier. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 22.0.

Resultados

Ingresaron 12 ptes entre enero de 2012 hasta octubre de 2022. 6 varones y 6 mujeres (relación V:M 1:1); con una mediana de edad de 7,25 años (r: 1,1 a 14,9). La mediana de tiempo de diagnóstico fue 20,5 días (r: 10 a 40). Todos los ptes fueron sHLH. 8 ptes (67%) presentaron infección por VEB (Tabla 2).

Todos los ptes presentaron fiebre al momento del diagnóstico. Los síntomas clínicos: hepatomegalia (58%), esplenomegalia (92%) y síntomas del SNC (16%). Las anormalidades de laboratorio más comunes fueron neutropenia (50%), anemia (92%), trombocitopenia (75%), hipofibrinogenemia (58%), hipertrigliceridemia (67%), hiperferritinemia (83%) y hemofagocitosis en MO (75%). 67% tenían alteración en la función hepática (elevación transaminasas y bilirrubina), el 92% tenía LDH elevada y el 42% tenía hipoalbuminemia. 25% de los pacientes mostró daño en la función renal (Tabla 3).

En 6 ptes (50%) se realizó estudio de biología molecular y no se hallaron variantes patogénicas (Tabla 4).

11 ptes (92 %) recibieron el régimen HLH-2004 como tratamiento inicial (Gráfico 1),

1 pte (8%) recibió quimioterapia específicas de la enfermedad de base (LLA-B) más ciclosporina.

La tasa de mortalidad al año fue de 25%. Con una mediana de seguimiento de 15 meses (rango: 10 días - 129 meses) 3 ptes fallecieron y 9 ptes están vivos. La SG a 5.5 años fue del 75% (Gráfico 2).

Conclusiones

La HLH o SHF se caracteriza por la activación patológica del sistema inmune, se presenta tanto en casos con historia familiar de enfermedad o secundario a otros desencadenantes como infecciones, enfermedades hemato-oncológicas y reumatológicas.

No existe ninguna medida preventiva conocida

hasta el momento. Es de gran importancia la sospecha clínica precoz, ya que de ello depende el inicio temprano del tratamiento y el pronóstico del paciente.

Se define gracias a una serie de criterios diagnósticos establecidos por la Sociedad de Histiocitosis, entre los que se destacan por su frecuencia las citopenias, la fiebre y la hepatoesplenomegalia. Los estudios disponibles como tamizaje de HLH primario son: expresión de perforinas y CD107a por citometría de flujo, siendo confirmados luego por estudios de biología molecular, ya sea secuenciación génica por Sanger o secuenciación de próxima generación (paneles de genes, secuenciación exómica). Es primordial el comienzo precoz del tratamiento. Sin terapia la mortalidad es muy elevada. En pacientes

Tabla 1. Criterios diagnósticos propuestos en HLH-2004

1. Diagnóstico molecular compatible con HLH: mutaciones en *PRF1*, *UNC13D*, *STXBP2*, *Ra-b27A*, *STX11*, *SH2D1A* o *BIRC4*
2. En ausencia de diagnóstico molecular, diagnóstico clínico: hallazgo de 5 de los siguientes 8 criterios:
 - Criterios diagnósticos iniciales:
 - Fiebre
 - Esplenomegalia
 - Bi-pancitopenia:
 - Hb \leq 9 g/dl, plaquetas \leq 100.000/mcl, neutrófilos \leq 1.000/mcl
 - Hipertrigliceridemia (>265 mg/dl) y/o hipofibrinogenemia (<150 mg/dl)
 - Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios
 - Nuevos criterios diagnósticos:
 - Ferritina elevada (≥ 500 mcg/L)
 - Actividad de células NK baja o nula
 - CD25 (receptor soluble de la cadena alpha de IL2) elevado para la edad

Tabla 2. Datos epidemiológicos, etiología, tratamiento y sobrevida en 12 pacientes con HLH

Nº	Edad/sexo	Días desde inicio síntomas al diagnóstico	Etiología	Tratamiento inicial	Respuesta	TCHP	Sobrevida
1	10/F	18	VEB	HLH 2004	RC	No	Vivo
2	5/F	21	VEB	HLH 2004	RC	No	Vivo
3	8/M	20	VEB	HLH 2004	RC	No	Vivo
4	2,5/F	10	VEB	HLH 2004	NR	No	Fallecido
5	14,9/M	19	VEB	HLH 2004	RC	No	Vivo
6	13/M	24	LLA-B	No	RC	No	Vivo
7	1,1/F	40	SARS-CoV-2	HLH 2004	RC	No	Vivo
8	2/M	18	VEB SARS-CoV-2	HLH 2004	RC	No	Vivo
9	1,5/M	22	VEB	HLH 2004	RC	No	Vivo
10	11,5/F	27	VEB SARS-CoV-2	HLH 2004	RC	No	Vivo
11	6,5/M	20	Aspergilosis/ Candida/ Mucor	HLH 2004	NR	No	Fallecido
12	9/M	17	Leishmaniasis	HLH 2004	NR	No	Fallecido

Tabla 3. Los parámetros clínicos, laboratorio y forma de presentación de los pacientes con HLH

Nº	Hb/PMN/ Plq (g/dL, 10 ³ x mm ³)	BiT/TGO TGP/ LDH (UI/L)	Albú- mina (g/dL)	Triglic (mg/ dL)	TP/KPT/ Fibrinóg (g/L)	Ferritina (ng/ml)	Urea/ Creat (mg/dl)	He- mof MO	Infección asociada	Alter. cromos	Forma presenta- ción
1	12.4/560/ 177	0.6/24/ 25/720	3.8	137	15/42/ 110	122	0,34/ 0,8	SI	-	NO	NO
2	7.8/840/ 82	4,5/162/ 84/612	4.1	281	12/30/ 295	721	1,9/3.3	SI	-	NO	NO
3	9/600/89	4.4/101/ 76/748	3.9	264	15/27/ 120	1500	0.2/0.6	SI	VSR+, TBC	NO	Neumonía con derrame pleural
4	8.7/3400/ 84	6,8/256/ 98/4707	2.3	723	19/39/ 71	1429	1.4/2.2	SI	CMV IgM+, , sepsis por Pseudomo- na	NO	Shock sép- tico
5	9.8/6525/ 77	4.8/114/ 190/245	3.8	142	14/35/ 197	350	0,41/ 0,5	SI	Hepatitis	NO	Shock sép- tico
6	9/540/11	5,9/40/ 22/681	4	118	16/42/ 182	>1500	0,38/ 0,4	SI	ITU sec P. aeruginosa, Coloniza- ción catéter S. epider- midis	NO	Sarcoma histiocítico en paciente LLA B
7	6,9/1440/ 68	0,2/109/ 68/1229	2	194	11/25/ 268	145	0,41/ 0,6	NO	Rinovirus + ITU sec Klebsiella	NO	Convulsio- nes PIMS
8	8.5/2640/ 179	0,3/43/ 13/516	2,4	514	30,6/32/ 273	1044	0,18/ 0,3	SI	Parotiditis COVID + Rinovirus +	NO	NO
9	8.5/920/33	12,9/ 144/84 696	2,4	686	14,8/ 41.5/91	>1500	0,53/ 0,6	SI	-	SI 47XY	Hepatitis
10	6.9/1600/ 25	0,2/59/ 46/622	3,7	266	16/30,4/ 138	621	0,46/ 0,3	NO	COVID +, VSR, Rinovirus	NO	Actividad NK ausente
11	8.1/9700/ 42	4/124/ 168/619	3.5	285	22/38/ 110	610	1,1/1,5	SI	Asper- gilosis, candidiasis y mucor a foco abdo- minal	NO	Shock sépti- co enteral Expresión de perfori- nas dismi- nuida
12	7.9/390/ 401	2.8/44/ 62/648	2,5	299	67/30/ 105	740	0,2/0,9	NO	Aspergilo- sis invasiva	NO	FMO

con formas primarias y alteración genética subyacente conocida, está indicado el consejo genético y la única opción curativa de estos casos es el trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.

Tabla 4. Valoración inmunológica

Nº	Expresión de perforinas (CF)	Expresión SAP (CF)	Expresión de XIAP (CF)	Expresión CD107a (CF)	Biología molecular
5	NR	NR	Secuenciación gen <i>SH2D1A</i> (SAP) : sin variantes
6	Normal	NR	NR	NR	Panel de desregulación inmune: sin variantes
7	NR	NR	NR	NR	Panel de genes de enfermedades autoinflamatorias y secuenciación de genes de FHLH: sin variantes
8	Normal	Normal	Normal	Panel de genes de inmunodeficiencias primarias: sin variantes
9	Normal	NR	NR	Normal	NR
10	NR	NR	NR	NR	Panel de genes de inmunodeficiencias: en proceso
11	Disminuida	NR	NR	NR	Secuenciación <i>PRF</i> y <i>XIAP</i> : sin variantes

Gráfico 1. Descripción general del protocolo de tratamiento de HLH-2004

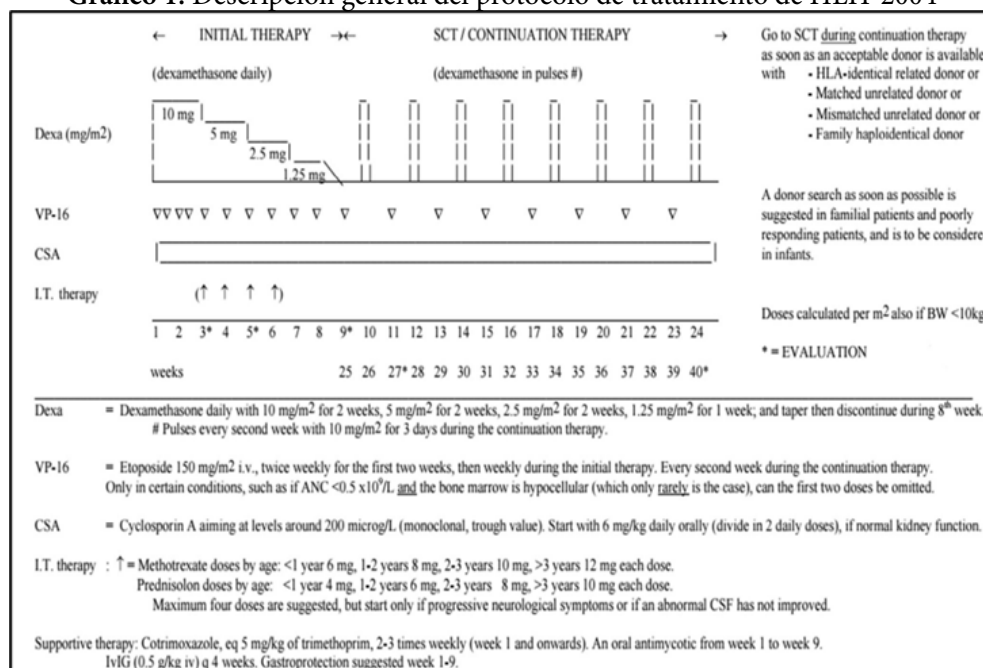
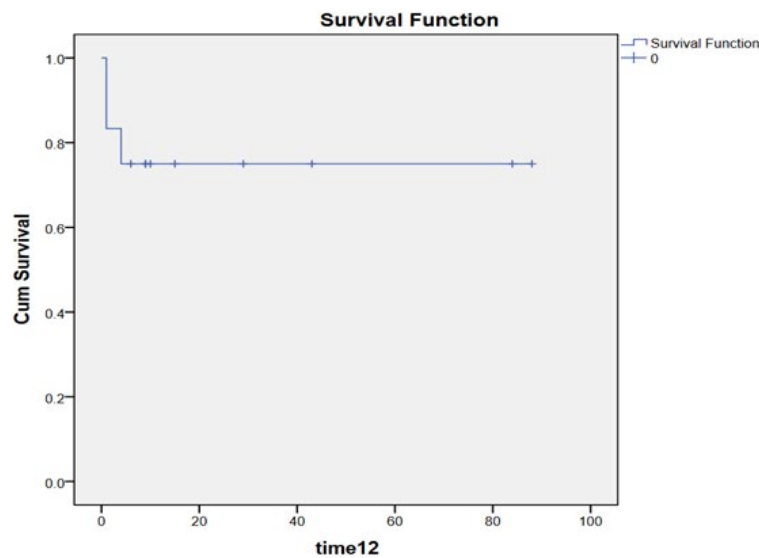


Gráfico 2. Curva de sobrevida global



Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Scott R, Robb A. Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet*. 1939; 234(6047):194-8.
2. Farquhar JW, Claireaux AE. Familial hemophagocytic reticulosis. *Arch Dis Child*. 1952; 27:519-525.
3. Hadchouel M, Prieur AM, Griscelli C. Acute hemorrhagic, hepatic, and neurologic manifestations in juvenile rheumatoid arthritis: possible relationship to drugs or infection. *J Pediatr*. 1985;106(4):561-6.
4. Itziar Astigarraga et al. Síndromes hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. *An Pediatric (Barc)*. 2018;89(2):124 e1-124 e8.
5. Canna SW, Marsh RA. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2020;135:1332-43.
6. Sen ES, Steward CG, Ramanan AV. Diagnosing hemophagocytic syndrome. *Arch Dis Child*. 2017;102:279-84.
7. Janka GE. Linfocitosis hemofagocítica familiar. *Eur J Pediatr*. 1983; 140:221-2306.
8. Janka GE, Schenider EM. Manejo moderno de niños con linfocitosis hemofagocítica. *Br J Haematol*. 2004;124:4-14
9. Arceci RJ. When T cells and macrophages do not talk: the hemophagocytic syndromes. *Curr Opin Hematol*. 2008;15:359-67.
10. Soy M, Atagündüz P, Atagündüz I, Sucak T. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review inspired by the COVID-19 pandemic. *Rheumatol Int*. 2021; 41:7-18.
11. Histiocyte Society HLH-2004, Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Study Group, Treatment Protocol of the Second International HLH Study 2004, Start of the Study: January 2004 Chairman: Jan-Inge Henter, MD, PhD, Stockholm, Sweden.
12. Imashuko S. Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002;44:259-72.
13. Sen ES, Steward CG, Ramanan AV. Diagnosing haemophagocytic syndrome. *Arch Dis Child*. 2017;102:279-84.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Cuantificación plasmática de emicizumab

Emicizumab plasma quantification

Sueldo E, Annetta SE, Frontroth JP, Hepner M

Laboratorio de Hemostasia y Trombosis, Servicio de Hematología y Oncología del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

rsueldo@garrahan.gov.ar

Fecha recepción: 7/12/2022

Fecha aprobación: 15/12/2022



LABORATORIO

HEMATOLOGÍA

Volumen 26 n° 3: 96-98

Septiembre - Diciembre 2022

Palabras claves: emicizumab,
FVIII coagulométrico en una etapa modificado,
hemofilia A.

Keywords: emicizumab,
modified one stage FVIII assay,
hemophilia A.

Resumen

El emicizumab (Hemlibra®, Roche) es un anticuerpo monoclonal IgG4 bi-específico, recombinante y humanizado, con afinidad por el FIXa y el FX, mimetizando la función del FVIIIa. Su administración por vía subcutánea es eficaz y segura en la prevención de hemorragias en pacientes con hemofilia A severa con o sin inhibidor. Si bien la administración de emicizumab ha sido aprobada con un régimen basado en el peso corporal (1.5 mg/kg por semana, 3 mg/kg cada 2 semanas, 6 mg/kg una vez por mes), la cuantificación plasmática de emicizumab puede ser útil en distintas circunstancias clínicas y de investigación⁽¹⁾. En Argentina el método ha sido validado utilizando calibradores y controles específicos de emicizumab preparados "in-house", debido a que aún no están disponibles comercialmente⁽²⁾.

Fundamento del ensayo

El efecto procoagulante de emicizumab y/o su concentración plasmática pueden ser evaluados mediante modificaciones del ensayo tradicional para determinar la actividad del FVIII medido por el método coagulométrico en una etapa, utilizando una pre dilución alta de la muestra, calibradores y controles específicos de emicizumab⁽³⁾.

Características pre-analíticas

La obtención de la muestra debe cumplir con las recomendaciones internacionales para los estudios de hemostasia: debe ser extraída en tubos de citrato de sodio 3.2% y con agujas de calibre preferentemente 21G. La aplicación del lazo no debe ser mayor a un minuto. Se debe respetar el enrase del tubo utilizado para mantener la relación anticoagulante/sangre

recomendada (1+9), que deberá ajustarse cuando el hematocrito del paciente sea mayor a 55%. Realizar una doble centrifugación a 3500 rpm durante 10 min para obtener un plasma pobre en plaquetas (<10000 plq/mm³) y procesar la muestra del paciente dentro de las 4 horas. Puede alicuotarse y ser almacenada, preferentemente a -70°C . Debe descongelarse 5 min a 37°C para su procesamiento.

Características analíticas

El método utilizado para medir la concentración plasmática de emicizumab se basa en un ensayo coagulométrico de FVIII en una etapa modificada (modOSA) utilizando una alta pre dilución de la muestra del paciente (1:80), con calibradores y controles específicos de emicizumab preparados "in-house". Realizamos la validación de modOSA en un coagulómetro mecánico STA-Compact Max2 (Diagnostica Stago S.A.S) con los reactivos y materiales detallados a continuación⁽²⁾. En caso de realizar modificaciones o utilizar otros sistemas reactivos/instrumento deberá ser nuevamente validado.

Reactivos y materiales

- Kit STA[®]-C.K. Prest[®], Diagnostica Stago S.A.S:
 - Reactivo 1: liofilizado de cefalina (sustituto de plaquetas), preparado a partir de tejido de cerebro de conejo.
 - Reactivo 2: suspensión tamponada de caolín (5 mg/ml) presentado en vial de 5 ml. Se debe reconstituir el reactivo acorde a las especificaciones del fabricante.
- - Plasma deficiente en FVIII: STA[®]-ImmunoDef VIII, Diagnostica Stago S.A.S. Reactivo liofilizado, se reconstituye de acuerdo a las especificaciones del fabricante.
- STA[®]-CaCl₂ 0,025M, Diagnostica Stago S.A.S. Listo para usar.
- STA[®]-Buffer de Owren-Koller, Diagnostica Stago S.A.S. Listo para usar.
- Calibrador "in-house" CALEMI: adicionar emicizumab de 150 mg/ml a un plasma deficiente en FVIII en una dilución final 1/1000. No congelar.
- Controles "in-house": nivel 1=25 µg/mL de emicizumab (dilución 1/6 de CALEMI en plasma deficiente en FVIII), nivel 2=75 µg/mL de emicizumab (dilución 1/2 de CALEMI en plasma deficiente en FVIII). No congelar.

La muestra del paciente debe ser procesada por

duplicado y con una pre dilución 1:80 en buffer de Owren-Koller. Se debe programar la metodología en el STA-Compact Max2 para que el equipo realice la pre dilución requerida automáticamente.

Curva de calibración: abarca el rango de concentración de 5 a 150 µg/mL de emicizumab. Se configura la metodología para que el coagulómetro realice los siguientes puntos de la curva: 1:1, 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32. El primer punto de la curva (1:1) se debe preparar pre diluyendo el CALEMI 1:80 con buffer de Owren-Koller de manera manual fuera del equipo. Cada punto de la curva de calibración se procesa por duplicado.

El método validado en este sistema instrumento/reactivo es lineal en un rango de concentración de 5 a 150 µg/mL de emicizumab, con un límite de detección (LoD) de: 3 µg/ml, y un límite de cuantificación (LoQ) de: 5 µg/ml de emicizumab. La imprecisión intra-laboratorio del método es de 5.7% en el nivel de 25 µg/mL y de 4.1% en el nivel de 75 µg/mL de emicizumab. El bias promedio fue de 4% estimado a partir de un programa de evaluación externa de calidad (UK NEQAS, United kingdom National External Quality Assessment Scheme).

Limitaciones e interferencias

La presencia de FVIII proveniente del tratamiento con concentrados de FVIII concomitante con emicizumab, interfiere con la cuantificación plasmática de emicizumab.

Los agentes *bypasseantes*, como FVII recombinante activado o concentrado de complejo protrombínico activado, no interfieren con modOSA.

Calidad analítica

En cada corrida analítica se deben preparar los calibradores y controles "in-house" y realizar la curva de calibración.

Se deben procesar los niveles 1 y 2 del control de calidad interno y participar de un programa de evaluación externa de la calidad, como por ejemplo UK NEQAS o ECAT Foundation.

Rango terapéutico

Según lo reportado en los ensayos clínicos HAVEN, el rango terapéutico es de aproximadamente entre 30 a 70 µg/mL de emicizumab. Actualmente está en revisión el nivel mínimo de concentración plasmática de emicizumab con el que se lograría un tratamiento

eficaz y seguro⁽³⁾.

Utilidad clínica

La medición de la concentración plasmática de emicizumab por modOSA es útil para valorar la adherencia al tratamiento, cambios de conducta clínica, ante la sospecha de la presencia de anticuerpos anti-drogas contra emicizumab, con fines de investigación y para personalizar el régimen de dosificación. Recientemente una revisión sistemática demostró una relación lineal dosis-concentración y una variabilidad interindividual moderada en la concentración de emicizumab medida. En esta revisión las hemorragias no mejoraron por encima de las con-

centraciones de emicizumab de 25-30 µg/mL, lo que podría permitir una dosificación más baja en una proporción sustancial de pacientes con hemofilia A. Estos autores proponen el tratamiento basado en una adecuación de la dosis por peso corporal ajustado con la cuantificación plasmática de emicizumab, permitiendo una dosificación más costo-efectiva⁽⁴⁾.

Conclusión

La medición de la concentración plasmática de emicizumab por el método modOSA, es simple, reproducible y de bajo costo, que podría ser requerida en determinadas circunstancias clínicas y de investigación⁽⁵⁾.

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Tripodi A, Chantarangkul V, Novembrino C, Scalabrino E, Boscolo-Anzoletti M, Clerici M, Rossi F, Peyvandi F. Emicizumab, the factor VIII mimetic bi-specific monoclonal antibody and its measurement in plasma. *Clin Chem Lab Med.* 2020 4;59(2):365-371.
2. Sueldo E, Hepner M, FrontrothJ, Annetta E, Cervio C, BiancoM, Sciuccati G. Validación de un Método para la Cuantificación Plasmática de Emicizumab. Libro de resúmenes, XV Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis. Volumen educacional; Archivo digital, Comunicaciones orales a premio. 2022: 323-324.
3. Müller J, Pekrul I, Pöttsch B, Berning B, Oldenburg J, Spannagl M. Laboratory Monitoring in Emicizumab-Treated Persons with Hemophilia A. *Thromb Haemost.* 2019;119(9):1384-1393.
4. Donners AAMT, Rademaker CMA, Bevers LAH, Huitema ADR, Schutgens REG, Egberts TCG, Fischer K. Pharmacokinetics and Associated Efficacy of Emicizumab in Humans: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60(11):1395-1406.
5. Donners AAMT, Gerencsér L, van der Elst KCM, Egberts TCG, de Maat MPM, Huisman A, Urbanus RT, El Amrani M. Quantification of emicizumab by mass spectrometry in plasma of people with hemophilia A: A method validation study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022 8;6(4):e12725.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Promielocitos leucémicos con características asociadas con la maduración de basófilos: ¿un nuevo predictor de hemorragia severa?

Features associated with basophil maturation in leukemic promyelocytes: a new predictor of severe bleeding?

Minissale C¹, Yañez C¹, Malusardi C², Auat M², Altube A²

¹ Staff médico. ² Laboratorio de Citometría de Flujo.

^{1,2} División Hematología. Hospital de Clínicas "José de San Martín", Universidad de Buenos Aires.

altubea@hospitaldeclinicas.uba.ar

Fecha recepción: 13/9/2022
Fecha aprobación: 14/10/2022



IMAGENES
EN HEMATOLOGÍA

HEMATOLOGÍA
Volumen 26 n° 3: 99-101
Septiembre - Diciembre 2022

Palabras claves: leucemia promielocítica, basófilos, hemorragia, leucemia mieloide.

Keywords: promyelocytic leukemia, basophils, hemorrhage, myeloid leukemia.

Resumen

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es un tipo de leucemia mieloide aguda con altas tasas de remisión completa y curación de la enfermedad. Sin embargo, la tasa de mortalidad temprana continúa siendo el principal obstáculo para la cura definitiva. Identificar factores predictivos de hemorragia severa podría contribuir a mejorar esta situación. La presencia de características asociadas a la diferenciación de basófilos en promielocitos leucémicos puede surgir como un nuevo predictor de sangrado severo.

Abstract

Acute promyelocytic leukemia (APL) is a subtype of acute myeloid leukemia (AML) with high complete remission and disease rates. However, early mortality rate remains the main obstacle to achieve a cure. Identify severe hemorrhage predictive factors could help to improve this situation. I, may the presence of characteristics associated basophil differentiation in leukemic promyelocytes emerge as a new predictor for severe bleeding.

Discusión

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es un subtipo de leucemia mieloide aguda con características clínicas y biológicas específicas. El sello genético de la enfermedad es la translocación recíproca t(15;17). La oncoproteína híbrida PML-RARA resultante es responsable del freno madurativo de la población mieloide granular neutrófila en el estadio de promielocito. La presentación de la enfermedad suele ir acompañada de una coagulopatía por consumo que puede causar hemorragias potencialmente mortales (las más graves se producen en cerebro y pulmones). La terapia basada en la administración de ácido transretinoico (ATRA) y/o trióxido de arsénico (ATO) ha conducido a altas tasas de remisión completa y curación de la enfermedad. Sin embargo, la tasa de mortalidad temprana oscila entre el 17 % y 29 % y continúa siendo el principal obstáculo para la cura definitiva⁽¹⁾. Numerosas investigaciones clínicas y de laboratorio tienen como objetivo identificar parámetros que contribuyan a identificar pacientes con mayor riesgo de sangrado severo. Matarráz *et al.* hallaron que la expresión de marcadores asociados a basófilos, como CD203c y CD22, en promielocitos

leucémicos, se asocia a un mayor riesgo de sangrado severo y a una menor supervivencia global. Estos casos también mostraron características citomorfológicas asociadas con la maduración de los basófilos⁽²⁾.

En este reporte mostramos el extendido de médula ósea (Figura 1) y el inmunofenotipo por citometría de flujo multiparamétrica (Figura 2) de promielocitos leucémicos con características asociadas a diferenciación de basófilos, correspondientes a un paciente con diagnóstico de LPA con sangrado importante en sistema nervioso central al momento del diagnóstico.

Los basófilos normales contienen y secretan mediadores vasoactivos y anticoagulantes como la heparina que, liberada masivamente, puede inducir graves alteraciones hemostáticas. Esto podría contribuir a explicar la mayor frecuencia de sangrado entre este subgrupo de pacientes.

Se necesitan estudios adicionales para validar la detección de rasgos de basófilos en LPA como predictor de sangrado severo. Este caso es un aporte en la búsqueda de nuevos parámetros que mejoren la tasa de mortalidad temprana en LPA.

Figura 1. Las flechas muestran promielocitos leucémicos con características citológicas asociadas con la maduración de basófilos (gránulos similares a los de los basófilos). Tinción May-Grünwald Giemsa, aumento $\times 100$.

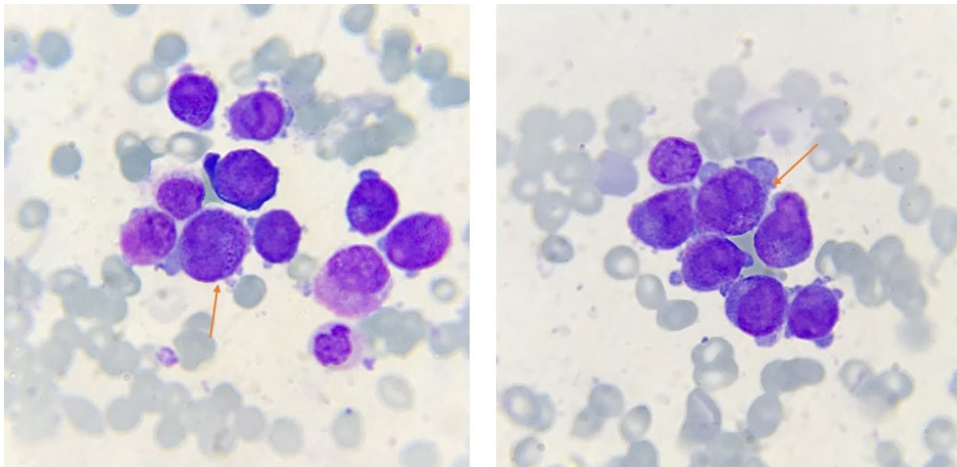
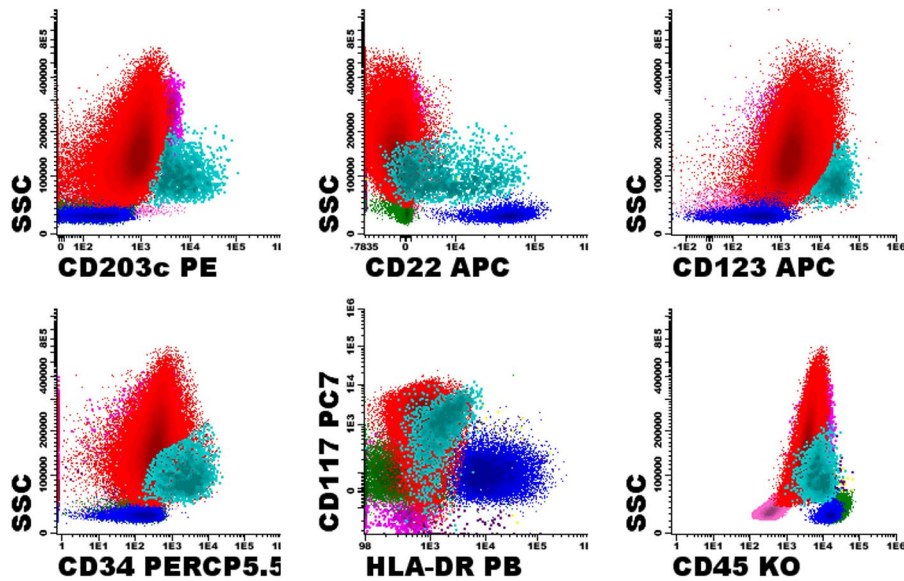


Figura 2. Los gráficos de puntos (*dot plots*) muestran promielocitos leucémicos (puntos rojos) y la expresión de marcadores asociados a basófilos en parte de la población de promielocitos leucémicos: CD203c⁺, CD22^{parcial} y CD123⁺ (puntos cian). También se muestran los linfocitos B (puntos azules).



Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Cicconi L, Lo-Coco F. Current management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Ann Oncol.* 2016;27(8):1474-1481.
2. Matarras S, Leoz P, Fernández C et al. Basophil-lineage commitment in acute promyelocytic leukemia predicts for severe bleeding after starting therapy. *Mod Pathol.* 2018;31(8):1318-1331.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.



REGLAMENTO DE LA REVISTA HEMATOLOGÍA

HEMATOLOGÍA

La recepción de trabajos se realizará mediante el sistema OJS en la web oficial de la *Revista Hematología*: www.revistahematologia.com.ar. Podrán acceder al instructivo y solicitar asistencia a los mails allí indicados. Ningún trabajo será recepcionado por fuera del sistema. No se aplican cargos por el envío de artículos ni por procesamiento (APC). **Cada autor deberá generar un identificador digital permanente (ORCID, según la sigla en inglés).**

Se admitirá la publicación de trabajos de autores de habla no hispana en idioma inglés.

Actualmente las secciones de la Revista Hematología son:

1. Artículos originales
2. Yo opino
3. Ateneos Anatómico-clínicos de la residencia
4. Editorial
5. Actualizaciones y/o revisiones
6. Hematología Pediátrica
7. Drogas Nuevas en Hematología
8. Comunicaciones breves
9. Laboratorio
10. Historia de la Hematología
11. Caso clínico
12. Imágenes en Hematología
13. Correo de lectores

1) Los **Artículos originales** deben ser inéditos. No deben haber sido enviados ni presentados simultáneamente a ninguna otra revista antes de conocer la decisión de aceptación o rechazo por parte de la Revista Hematología.

Los manuscritos deberán ser escritos en formato Word a doble espacio, con letras Times New Roman tamaño 12, con márgenes amplios de 3 cm con un máximo de 4.000 palabras, incluyendo tablas y bibliografía. Las tablas y leyendas de las figuras deben ir en páginas separadas del texto principal y se incluirán en el texto en la ubicación que corresponda.

Los trabajos se desarrollarán según el siguiente ordenamiento:

1. a) Portada: incluirá los siguientes elementos:

- Título (en castellano y en inglés): sin abreviaturas, será breve y preciso.

- Autores/as:

- En renglón aparte se detallará la nómina de personas autoras, separados por comas, comenzando por el apellido completo e inicial del nombre.
- Filiación institucional: para cada autor/a se detallará el nombre de la institución (sin abreviaturas) donde se realizó el trabajo,

Ejemplo:

Pérez V1; González C2

1 Servicio Hematología, Hospital Milstein. Buenos Aires, Argentina

2 Servicio de Hematología, Hospital Fernández. Buenos Aires, Argentina

Ciudad, país de origen y correo electrónico del autor/a responsable.

Autoría: la revista Hematología adhiere a las directrices del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (ICMJE, por sus siglas en inglés) que en las Recomendaciones para la preparación, presentación, edición y publicación de trabajos académicos en revistas médicas delimita que para adquirir la condición de autoría de los estudios cada uno de los/as participantes deberán cumplir los siguientes criterios:

- Haber realizado contribuciones sustanciales a la concepción y el diseño del estudio, a la recolección de los datos o al análisis y la interpretación de los mismos.
- Haber participado en la redacción del artículo o en la revisión crítica sustancial de su contenido intelectual.
- Haber aprobado la versión final del manuscrito.
- Ser responsable de todos los aspectos del manuscrito asegurando que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todas las partes del manuscrito fueron adecuadamente investigadas y resueltas.

A efectos de cumplir con este requerimiento se deberá incluir la siguiente declaración en la portada, ubicándola debajo de la nómina de personas autoras:

"Todas las personas autoras han efectuado una contribución sustancial a la concepción o el diseño del estudio o a la recolección, análisis o interpretación de los datos; han participado en la redacción del artículo o en la revisión crítica de su contenido intelectual; han aprobado la versión final del manuscrito; y son capaces de responder respecto de todos los aspectos del manuscrito de cara a asegurar que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todos sus contenidos han sido adecuadamente investigadas y resueltas."

Nota: la declaración de autoría solo deberá incluirse en aquellos **trabajos de investigación** de autoría múltiple pero no en los de autoría unipersonal.

- si los hubiera, se colocarán debajo de la declaración de autoría las personas o instituciones que hayan participado en el estudio que no cumplen los cuatro criterios mencionados precedentemente pero que contribuyeron a su desarrollo podrán enumerarse como colaboradoras en esta sección, identificadas con nombre y apellido/s o nombre de la institución, especificando la contribución concreta para la realización del trabajo de investigación.

b) **Resumen y palabras clave**

- Resumen:

- En español e inglés.
- Estructura: Introducción, Material y Métodos, Resultados y Discusión.
- Extensión: hasta 400 palabras.

- Palabras clave:
 - En español e inglés.
 - Cantidad: entre 3 y 5.
 - Utilizar términos del Medical Subjects Headings del Index Medicus.

c) **Introducción:** Breve resumen del estado del arte del tema a tratar y los objetivos del trabajo.

d) **Materiales y Métodos:** Debe detallar claramente la población utilizada en el trabajo (grupos controles y pacientes), las metodologías empleadas y los métodos estadísticos utilizados en la evaluación de los resultados. En esta sección se debe incluir una declaración que indique la aprobación del comité de ética Institucional o autoridad competente además se debe dejar constancia que se obtuvo de cada paciente el consentimiento informado por escrito y que el protocolo de estudio se realizó conforme a las normas éticas de la declaración de Helsinki 1975.

e) **Resultados:** Deberán estar expresados con claridad en forma cuantitativa, utilizando valores numéricos (expresados en las unidades internacionales habituales), tablas y/o gráficos. Las tablas deberán presentarse en hojas individuales, confeccionadas en forma clara. No se aceptarán tablas que ocupen un espacio mayor que el de una página de la Revista.

Las abreviaturas y símbolos deberán estar especificados en el texto o al pie de las tablas.

f) **Discusión:** Analiza los resultados y los hechos que tengan relación directa con los mismos, las relaciones entre éstos y el objetivo inicialmente propuesto y su confrontación con los conocimientos establecidos previamente.

g) **Referencias bibliográficas:**

Las personas autoras son responsables de verificar la exactitud e integridad de las referencias. Sólo se incluirán las referencias que hayan sido consignadas en el artículo, ordenadas numéricamente en forma correlativa. Se hará figurar inicialmente la nómina de autores separados por comas, comenzando por el apellido, seguido por las iniciales de los nombres. Cuando el número de autores sea mayor de 6, se hará mención sólo a los primeros 3 seguidos de la sigla «y col.»; a continuación se consignará el título del trabajo seguido del nombre de la revista en forma abreviada, según lo establezca por el «Index Medicus»; año de publicación, punto y coma, número de Volumen dos puntos, página inicial, guión, página final. **Incluya el DOI si corresponde.**

Ejemplo: Kaldor JM, Day EN, Clarke EA y col. Leukemia following Hodgkin's disease. N Engl. J Med 1990; 322:7-13. <https://doi.org/10.1056/NEJM1990011132207>

Cuando se trate de libros se harán figurar el nombre del autor/es, título del capítulo, título del libro, editor/es, año de aparición, páginas separadas por guión, agregando el número de edición si no fuera la primera edición, editorial, y ciudad. Ejemplo: Hughes TP and Goidman JM. Chronic myeloid leukemia.

Hematology: Basic Principles and Practice. R. Hoffman, El Benz, Sj Shatill, B Ftirie y EJCoben 1991, p 854-869. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Datos respaldatorios

Para citar este tipo de datos, referidos en Depósito de datos, se deberá realizar con el siguiente formato:

López Cosar, H., Bentmiglia, C., Alfonsín, M., (2020). [Estudio comparativo entre el método coagulométrico tradicional y un dispositivo portátil en la medición de la razón internacional normatizada y la toma de decisión médica.](#) [Dataset] Versión de 22 de junio de 2021. SciELO Data. (enlace facilitado por el repositorio que contará con un identificador permanente de objeto digital, sea handle, DOI u otro)

Las referencias deben estar marcadas en el texto entre paréntesis y en formato superíndice. La revista adopta los criterios establecidos por las Normas APA (www.normasapa.com)

2) La sección **Yo opino** está destinada a expresar la opinión de un experto sobre un tema controvertido solicitado por el comité editor.

La disidencia respecto a esta opinión se podrá dar a través de la sección correo de lectores. La longitud no deberá superar las 3.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

3) Los **Ateneos anatomo-clínicos** deberán ser escritos con el mismo formato gráfico y se procederá de la misma forma que los artículos originales.

4) Las **Editoriales** serán solicitadas por el Comité Editor. Tendrán título y texto con características de monografía, en lo posible con una extensión que no supere las 2.000 palabras, con un máximo de 5 citas bibliográficas, el nombre del autor, su dirección con código postal y dirección de mail.

5) Las **Actualizaciones y/o revisiones** deberán ser escritas con el formato gráfico de los artículos originales. La longitud no deberá superar las 5.000 palabras.

6) La sección **Hematología Pediátrica:** Estará destinada a revisiones de tópicos hematológicos y casos clínicos en niños. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

7) La sección **Drogas nuevas en Hematología** será una actualización acerca de las nuevas drogas utilizadas por la especialidad. Serán solicitadas por el comité editor. La longitud no deberá superar las 3.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

8) La sección **Comunicaciones breves** deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales. La longitud no deberá superar las 2.000 palabras y su resumen no debe ser más extenso de las 200 palabras.

9) El **Laboratorio en Hematología** estará dedicada a realizar una ficha técnica de un ensayo utilizado en los laboratorios de Hematología. Será solicitado por el comité editor. Deberá expresar introducción fundamento del ensayo, Características pre analíticas y analíticas del mismo, valores de referencia y su utilidad clínica y hasta 4 citas bibliográficas. La longitud no deberá superar las 3.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

10) La sección **Historia de la Hematología** deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales. Está destinada a divulgar la evolución de la Hematología en Argentina. La longitud no deberá superar las 4.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales

11) **Caso clínico.** En esta sección se admite un máximo de 8 referencias bibliográficas. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

12) **Las Imágenes en Hematología:** estará constituido por material fotográfico en colores de excelente calidad destinado a exponer temas de diversa índole. La longitud no deberá superar las 1000 palabras y se desarrollarán según el orden siguiente: Título, texto conciso, imagen, nombre del autor/es. Podrá agregarse hasta 4 citas bibliográficas. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

13) En la sección **Correo de lectores** se publicarán opiniones sobre situaciones clínicas y experiencias que puedan relacionarse o no con los artículos publicados en la Revista, con sentido crítico, objetivo y/o educativo, aceptándose derecho a réplica en caso de opinar sobre algún trabajo publicado. La longitud no deberá superar las 1.000 palabras (hasta 4 citas bibliográficas).

Conflicto de Interés:

La responsabilidad por el contenido, afirmaciones y autoría de los artículos publicados pertenece exclusivamente a sus autores, los cuales deben aclarar por escrito si existe algún conflicto de interés. Todos los integrantes deben exponer al pie su "disclosure". Todas las presentaciones en publicaciones de la Revista Hematología desde el primer número del año 2013 deberán incluir un párrafo al final del manuscrito donde se especifique la declaración de conflictos de interés de acuerdo al modelo adjunto.

NO está permitido que el trabajo enviado a Hematología sea enviado a otra revista. El modelo adaptado de normas para conflicto de interés propuesto por la Comisión Directiva de la SAH se ha basado en el de la Sociedad Americana de Hematología y contiene el mismo formato que muchas prestigiosas revistas de nuestra especialidad. Hacemos referencia a todas las actividades vigentes y a las realizadas en último año.

Se reconocen diferentes categorías de conflicto que detallamos:

- 1) Empleado
- 2) Consultor
- 3) Propiedad accionaria
- 4) Fondos de Investigación por estudios propios (La norma NO incluye a los protocolos de investigación de fase II a IV multicéntricos, nacionales o Internacionales)
- 5) Honorarios por conferencias (Speaker)
- 6) Miembro de Comité Asesor (Advisory Board)

Imágenes:

Las imágenes deberán ser enviadas en formato jpg, 300dpi de resolución. Podrán ser enviadas a color.

Aviso de derechos de autor/a

Todo el material publicado en la **Revista Hematología**, será cedido a la **Sociedad Argentina de Hematología**. De conformidad con la ley de derecho de autor (ley 11723) se les enviará a los autores de cada trabajo aceptado formulario de cesión de derechos de autor que deberá ser firmado por todos los autores antes de la publicación. Los autores deberán retener una copia del original pues la revista, no acepta responsabilidad por daños o pérdidas del material enviado. Los autores deberán remitir una versión electrónica al correo: revista@sah.org.ar

Declaración de privacidad

Los nombres y las direcciones de correo electrónico introducidos en esta revista se usarán exclusivamente para los fines establecidos en ella y no se proporcionarán a terceros o para su uso con otros fines.

Código de ética

Hematología rige su política editorial sobre aspectos éticos de la publicación científica observando las directrices del [Comité de Ética de las Publicaciones](#) (Committee on Publication Ethics - COPE).

Cuando se realizan estudios clínicos en seres humanos, los procedimientos llevados a cabo deben estar explícitamente de acuerdo con el estándar de ética del comité responsable en experimentación humana, institucional o regional y con la Declaración de Helsinki de 1975, corregida en 1983 y revisada en 1989, los cuales deberán figurar explícitamente en la metodología del trabajo.

No utilizar los nombres de los pacientes, ni sus iniciales ni el número que les corresponde en el hospital, especialmente en el material ilustrativo.

Todos los trabajos de investigación que incluyan animales de experimentación deben haber sido realizados siguiendo las indicaciones de la "Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio" (<http://www.nap.edu/readingroom/books/labrats/>) perteneciente a la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos de Norteamérica y actualizada por la American Physiological Society (APS) (<http://www.the-aps.org/committees/animal/index.htm>).

No serán considerados para publicación los artículos que no cumplan con los códigos de ética.

Modelos animales

Si se aceptaran trabajos en modelos animales, los autores deberán enviar el certificado correspondiente de aprobación del proyecto emitido por la CICUAL (Comisión Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio).

Sociedad Argentina de Hematología, Comité Editor de HEMATOLOGÍA

Julián Álvarez 146 - 1414 - C. A. de Bs. As. - Argentina

E-mail: sah@sah.org.ar /// revista@sah.org.ar

The reception of articles will take place through the OJS system on the official website of Revista Hematología: www.revistahematologia.com.ar. You can access the instructions and ask for assistance with the indicated mail. Articles sent outside the system will not be accepted. There are no fees for submitting or processing articles (APC). **Every author must generate a persistent digital identifier (ORCID).**

We will accept the publication of articles from non-Spanish-speaking authors written in English. The current sections of Revista Hematología are:

1. Original articles
2. My opinion
3. Anatomico-clinic discussion of the hematology fellowships
4. Editorial
5. Updates and/or reviews
6. Pediatric hematology
7. New drugs in hematology
8. Brief communications
9. Laboratory
10. History of hematology
11. Case reports
12. Images in hematology
13. Letters to the Editor

1) **Original articles** must be unpublished. They should not have been submitted simultaneously to another journal without knowing the decision of acceptance or denial from Revista Hematología.

The articles should be in Word format, double-spaced, in Times New Roman font 12, with wide margins of 3cm with a maximum of 4,000 words, including tables and references. Tables and figure legends must go on separate pages from the main text in the appropriate places.

The articles arrangement should be as follows:

1. a) Cover: It will include the following items:

- Title (both in English and Spanish): with no abbreviations; it will be concise and precise.

- Authors:

- The list of authors should be included in a separate line, separated by commas, beginning with the complete last name and the initials of the name.
- Institutional affiliation: it will include the institution name (without abbreviations) where the work has been carried out for each author.

Example:

Pérez V1; González C2

1 Servicio Hematología, Hospital Milstein. Buenos Aires, Argentina

2 Servicio de Hematología, Hospital Fernández. Buenos Aires, Argentina

City, country of origin, and e-mail of the responsible author.

Authorship: Revista Hematología adheres to the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) guidelines, which in the [Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals](#) delimits that to get the authorship of the studies, each of the participants must meet the following criteria:

- They must have made substantial contributions to the conception and design of the study or the acquisition, analysis, or interpretation of its data.
- They must have participated in drafting the work or revising it critically for important intellectual content.
- They must have provided the final approval of the version to be published.
- They must have agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

To the effects of complying with this requirement, the cover must include the following statement under the list of authors:

‘The authors have made a substantial contribution to the conception or design of the work, and data acquisition, analysis, or interpretation. They have participated in the article drafting or the critical revision of its intellectual content. They have agreed to the final version of the manuscript and can defend every aspect of the manuscript to guarantee that all the questions related to the accuracy or integrity of its content have been appropriately investigated and resolved.’

Note: The statement of authorship should only be included in **research articles** with multiple authors, but not in those with only one author.

- If necessary, above the authorship declaration you can include the persons or institutions that have participated in the study who do not comply with the four mentioned criteria but that contributed to its development. They should be identified by name and last name/s or name of the institution, specifying the specific contribution to the research work.

1. b) **Summary and keywords**

- Summary:

- Both in Spanish and English.
- Structure: Introduction, Material and Methodology, Results and Discussion.
- Length: up to 400 words.

- Keywords:

- Both in Spanish and English.
- Quantity: between 3 and 5.
- Use terms from the Index Medicus Medical Subjects Headings.



HEMATOLOGY JOURNAL REGULATIONS

HEMATOLOGÍA

c) **Introduction:** Summary of the state of the art of the topic and the goals of the work.

d) **Materials and Methodology:** It must detail the population used (control groups and patients), the methodology employed, and the statistical methods used to evaluate the results. This section should include a statement indicating the approval of the Institutional Ethics Committee or competent authority, as well as the written informed consent obtained from each patient, and that the study protocol was carried out following the ethical standards of the 1975 Declaration of Helsinki.

e) **Results:** They should be clearly expressed in quantitative form, using numeric values (in the usual international units), tables, and/or graphs. Tables must appear on separate pages. Tables that occupy more than one page will not be accepted.

Abbreviations and symbols must be specified in the text or under the tables.

f) **Discussion:** It analyses the results and the facts directly related to them, the relationship between them and the initially proposed goal, and their comparison with the previously established knowledge.

g) **Bibliographic references:**

The authors are responsible for checking the accuracy and integrity of the references. Only references mentioned in the article will be included, in sequential numerical order. The names of the authors must be listed at the beginning separated by commas, first the last name, then the initials of the names. If there are more than six authors, only the first three will be mentioned, followed by the acronym et al. Then, write the article title and the abbreviated name of the journal, according to the Medicus Index; year of publication, semicolon, volume number colon, first page, hyphen, last page.

Include the DOI, if applicable.

Example: Kaldor JM, Day EN, Clarke EA, et al. Leukemia following Hodgkin's disease. *N Engl. J Med* 1990; 322:7-13. [https://doi.org/15.1555/S0363-5023\(10\)8111-0](https://doi.org/15.1555/S0363-5023(10)8111-0)

In the case of books, the name of the author/s, title of the book, publisher/s, year of publication, pages separated by a hyphen, adding the edition number if it is not the first edition, publishing house, and city. Example: Hughes TP and Goidman JM. Chronic myeloid leukemia.

Hematology: Basic Principles and Practice. R. Hoffman, El Benz, Sj Shatill, B Ftiric y EJCoben 1991, p 854-869. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Supporting data

To quote this type of data, located in the Data depository, the following format must be used:

López Cosar, H., Bentmiglia, C., Alfonsín, M., (2020). [Controlled study between the traditional coagulometric method and a portable device in the measurement of the normalized international ratio and medical decision-making.](#) [Dataset] Version from June 22, 2021. SciELO Data. (link provided for the repository that will include a persistent digital object identifier, such as handle, DOI, or other)

References must be visible in the text in parentheses, and subscript. The journal adopts the criteria established by the APA Standards (www.normasapa.com)

2) **My opinion** section is destined to express an expert opinion about a controversial topic commissioned by the Editorial Committee.

Disagreement with this opinion can be expressed through the Letters to the Editor section. The length should not exceed 3,000 words. They should follow the graphic format of original articles.

3) **Anatomo-clinic studies** should be written with the same graphic format and follow the same guidelines as the original articles.

4) **Editorials** will be commissioned by the Editorial Committee. They will have a title and text with monograph characteristics, if possible, with a maximum length of 2,000 words, up to 5 bibliographic references, name of the author, address, zip code, and e-mail address.

5) **Updates and/or revisions** should follow the graphic format of the original articles. The length should not exceed 5,000 words.

6) **Pediatric Hematology** section: It will be intended for reviews of hematological topics and clinical cases in children. They should follow the graphic format of original articles.

7) **New drugs in Hematology** section will be an update on new drugs used by this specialty. They will be commissioned by the Editorial Committee. The length should not exceed 3,000 words. They should follow the graphic format of original articles.

8) **Brief communications** section should follow the graphic format of the original articles. The length should not exceed 2,000 words, and the abstract should not exceed 200 words.

9) **Laboratory in Hematology** is intended to perform a datasheet of a trial used in Hematology laboratories. It will be commissioned by the Editorial Committee. It should include an introduction, rationale for the trial, pre-analytical and analytical characteristics, reference values and their clinical benefit, and up to 4 bibliographic references. The length should not exceed 3,000 words. They should follow the graphic format of original articles.

10) The **History of Hematology** section should follow the graphic format of original articles and it is intended to disseminate the evolution of Hematology in Argentina. The length should not exceed 4,000 words. They should follow the graphic format of original articles.

11) **Case report.** In this section, there is a maximum of 8 bibliographic references allowed. They should follow the graphic format of original articles.

12) **Images in Hematology:** will consist of high-quality colored photographic material, intended to expose topics of diverse nature.

It should not exceed 1,000 words and should be developed in the following order: Title, concise text, image, and name of the authors. Up to four bibliographic references can be added. They should follow the graphic format of the original articles.

13) In the **Letters to the Editor** section, opinions on clinical situations and experiences that can be related or not with the articles published in Revista will be published, with a critical, objective, and/or educational criterion, accepting the right to reply in case of an opinion about any published article. The length should not exceed 1,000 words (up to 4 bibliographic references).

Conflicts of interest:

Authors are solely responsible for the content, statements, and authorship of the published articles, and they must clarify in writing if there is any conflict of interest. All participants must include their disclosure in a footnote. From the first edition in 2013, all presentations in Revista Hematología must include a final paragraph in the manuscript that specifies the conflict of interest statement following the attached model.

It is NOT allowed to send to another journal the work submitted to Hematología. The adapted model of conflict of interest proposed by the SAH Board of Directors is based on that of the American Society of Hematology and bears the same format as many prestigious journals of our specialty. We refer to all current activities and those carried out in the last year.

Different categories of conflicts of interest are recognized and detailed below:

1) Employee

2) Consultant

- 3) Share Ownership
- 4) Research funds for own studies (The standard does NOT include multicenter, national, or international Phase II to IV research protocols)
- 5) Conference fees (Speaker)
- 6) Advisory Board Member

Images:

Images must be submitted in jpg format, 300 dpi resolution, they can be sent in color.

Copyright Notice

All the material published in **Revista Hematología** will be transferred to the **Argentine Society of Hematology**. Under the Copyright Act (Act 11723), authors of each accepted work will receive a transfer of copyright form, which must be signed before publication. The authors should keep a copy of the original since the journal is not responsible for damages or loss of the submitted material. The authors should send an electronic version to the email: revista@sah.org.ar

Privacy Statement

The names and email addresses entered in this journal will be used exclusively for the stated purposes and will not be shared with other parties nor used for other purposes.

Code of Ethics

Hematología applies its publishing policy on ethical aspects of scientific publications following the [Committee on Publication Ethics](#) (COPE).

In the event of clinical studies performed on human subjects, the procedures carried out must follow the Ethics standard explicitly from the responsible committee in human experimentation, institutional or regional, and with the 1975 Declaration of Helsinki, amended in 1983 and revised in 1989, which should be explicitly stated in the methodology of the work.

Do not use the names of patients, their initials, or hospital number, especially in the illustrative material.

All research that includes experimental animals must follow the indications in the 'Guide for the care and use of laboratory animals' (<http://www.nap.edu/readingroom/books/labrats/>) from the US National Academy of Sciences and the American Physiological Society (APS) (<http://www.the-aps.org/committees/animal/index.htm>).

Articles that do not comply with the Code of Ethics will not be considered for publication.

Animal models

If works in animal models are accepted, the authors should send the appropriate certificate of approval from the project issued by CICUAL (Institutional Committee for the Care and Use of Laboratory Animals).

Argentinean Society of Hematology, Editorial Board of *HEMATOLOGÍA*
Julián Álvarez 146 - 1414 - CABA - Argentina
E-mail: sah@sah.org.ar /// revista@sah.org.ar



REVISTA HEMATOLOGÍA

<http://revistahematologia.com.ar/>
ISSN 0329-0379

Entidad editora SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA
Julián Álvarez 146 - Ciudad Autónoma de Bs As - Argentina
(54-11) 4855-2452 / 2485
www.sah.org.ar - revista@sah.org.ar



*Doing now what patients
need next*



Productos Roche S.A.Q. e I. Rawson 3150 (B1610BAL) Ricardo Rojas, Tigre, Pcia. de Buenos Aires. Para obtener mayor información, contactar vía correo electrónico a argentina.informacion_medica@roche.com o al teléfono 0800-77-ROCHE (76243). Impreso en la República Argentina, (2022). Sin valor comercial.

REVISTA HEMATOLOGÍA

<http://revistahematologia.com.ar/>
ISSN 0329-0379

Entidad editora SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA
Julián Álvarez 146 - Ciudad Autónoma de Bs As - Argentina
(54-11) 4855-2452 / 2485
www.sah.org.ar - revista@sah.org.ar