

# HEMATOLOGIA

## ARTÍCULO ORIGINAL

Estudio comparativo de las complicaciones vasculares placentarias en pacientes con síndrome antifosfolípido obstétrico criterio y no criterio

## ATENEO

Linfoma de células T paniculítico: a propósito de un caso

Inhibidor adquirido del factor V asociado a ceftriaxona: reporte de un caso clínico

## Rebelión mieloide

## CASO CLÍNICO

Linfoma B difuso de células grandes asociado a KSHV/HHV8 con áreas focales de enfermedad de Castleman multicéntrico: reporte de un caso inusual y revisión de la literatura

## NUEVAS DROGAS

Abelacimab: ¿llegó la nueva era de anticoagulantes?

## COMUNICACIÓN BREVE

Descripción y evolución del primer caso de síndrome de Jacobsen diagnosticado en Argentina, su analogía con anemia de Fanconi

## LABORATORIO

Tiempo de lisis del coágulo en plasma libre de plaquetas

## IN MEMORIAN

Dra. Maria Isabel Santos

## IMÁGENES EN HEMATOLOGÍA

Morfología: un aliado en la sospecha diagnóstica de enfermedades raras

Satelitismo plaquetario en linfocitos





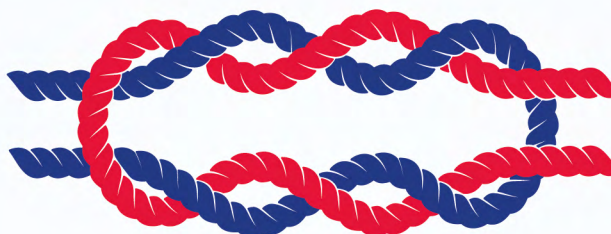
**1 AL 4 DE NOVIEMBRE DE 2023**  
SHERATON HOTEL Y COSTA GALANA  
MAR DEL PLATA, BUENOS AIRES, ARGENTINA

**VI SIMPOSIO**  
EDUCACIONAL  
CONJUNTO  
EHA-SAH

**II CONGRESO**  
ARGENTINO DE  
HEMATOLOGÍA  
PEDIÁTRICA

**XII CONGRESO**  
DEL GRUPO  
RIOPLATENSE  
DE CITOMETRÍA  
DE FLUJO

**XII CONGRESO**  
DE ENFERMERÍA  
HEMATOLÓGICA



# **XXVI CONGRESO** **ARGENTINO DE** **HEMATOLOGIA** **MAR DEL PLATA 2023**



# 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 Martinez Rolón - Fundaleu, CABA, Argentina  
**Secretario General:** Dr. Daniel Gotta - Hospital Justo José de Urquiza, Entre Ríos, Argentina

**Secretaria de Actas:** Dra. Natalia Schutz – 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

Martinuzzo, Marta - Hospital Italiano de Bs. As., Bs. As., Argentina

Deana, Alejandra - Hospital Posadas, El Palomar, Bs. As., Argentina

Verón, David - Hospital Universitario Austral, Bs. As., Argentina

Fantl, Dorotea - Hospital Italiano de Bs. As., Bs. As., Argentina

Mariela Escalante  
Producción y Comercialización

Glicela Díaz  
Diseño Gráfico

Dr. Gustavo Chiappe  
Corrector Gramatical

## Consejo Científico Asesor

Altuna, Diana  
Hospital Italiano. CABA, Argentina

Arbelbide, Jorge  
Hospital Italiano. CABA, Argentina

Ávalos Gómez, Vanesa  
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Aversa, Luis  
Hospital de Niños "R Gutiérrez", CABA, Argentina

Baques, Alejandra  
Hospital Cesar Milstein. CABA, Argentina

Basquiera, Ana Lisa  
Hospital Italiano. CABA, Argentina

Belli, Carolina  
Academia Nacional de Medicina. CABA, Argentina

Bendeck, Georgina  
Hospital Italiano, CABA, Argentina

Bertolaccini, María Laura  
King's College London, UK

Bezares, Raimundo  
Hospital Álvarez. CABA, Argentina

Casals, Patricia  
Centro de Hematología Pavlovsky; Instituto de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina. CABA, Argentina

Castro Rios, Miguel  
Centro de Hematología Clínica de San Isidro. Bs. As., Argentina

Claudio, Rosa  
Hospital Austral. Pilar, Bs. As., Argentina

Corzo, Ariel  
Hospital de Clínicas "José de San Martín". CABA, Argentina

Cugliari, M. Silvana  
Instituto de Oncología Ángel H. Roffo - UBA. CABA, Argentina

Custidiano, Rosario  
Instituto Alexander Fleming. CABA, Argentina

De Goycochea, Diego  
CHUV (Centre Hospitalier Universitaire

Vaudois). Lausanne - Suiza  
Donato, Hugo  
Hospital de Niños, San Justo. Bs. As., Argentina

Duarte, Patricia  
CEMIC. CABA, Argentina

Dupont, Juan  
CEMIC. CABA, Argentina

Enrico, Alicia  
Hospital Italiano de La Plata. Bs. As., Argentina

Erramouspe, Beatriz  
Hospital César Milstein. CABA, Argentina

Feliu, Aurora  
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Fernández, Isolda  
Fundaleu. CABA, Argentina

Fondevila, Carlos  
Sanatorio Bazterrica. CABA, Argentina

Forastiero, Ricardo  
Fund. Favalaro. CABA, Argentina

Gamberale, Romina  
Instituto de Medicina Experimental (IMEX). CONICET, Academia Nacional de Medicina (ANM). CABA, Argentina

Goedelman, Carolina  
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Gonzalez, Jaqueline  
Hospital C. G. Durand. CABA, Argentina

Gutierrez, Marina  
Laboratorio de Análisis Clínicos - Centro Rossi. CABA, Argentina

Heller, Paula  
IDIM E Lanari. CABA, Argentina

Iastrebner, Marcelo  
Sanatorio Sagrado Corazón. CABA, Argentina

Korin, Jorge  
Sanatorio Los Arcos. CABA, Argentina

Kuperman, Silvina  
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Kusminsky, Gustavo  
Hospital Austral. Pilar, Bs. As., Argentina

Lazarowski, Alberto  
Fac. Farmacia y Bioquímica UBA. CABA, Argentina

Maneyro, Alberto  
Complejo Médico Churrucua-Visca. CABA, Argentina

Martínez Rolón Juliana  
Fundaleu. CABA, Argentina

Mateos, María Victoria  
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca- ca/IBSAL. España

Milone, Jorge  
Hospital Italiano de La Plata. Bs. As., Argentina

Milovic, Vera  
Hospital Alemán. CABA, Argentina

Moiraghi, Beatriz  
Hospital Ramos Mejía. CABA, Argentina

Neme, Daniela  
Fundación de la Hemofilia. CABA, Argentina

Oleastro, Matías  
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan. CABA, Argentina

Palmer, Silvina  
Hospital Británico. CABA, Argentina

Pavlovsky, Astrid  
Centro de Hematología Pavlovsky. CABA, Argentina

Pavlovsky, Miguel  
Fundaleu. CABA, Argentina

Ponziñibbio, Carlos  
Hospital Italiano de La Plata. Bs. As., Argentina

Prates, Virginia  
Hospital Italiano de La Plata. Bs. As., Argentina

Quarochioni, Micaela  
Hospital Británico. CABA, Argentina

Remaggi, Guillermina  
Fundaleu. CABA, Argentina

Rey, Irene  
Hospital Ramos Mejía. CABA, Argentina

Rivas, María Marta  
Instituto Alexander Fleming. CABA, Argentina

Rojas, Francisca  
Hospital de Clínicas "José de San Martín". CABA, Argentina

Rossetti, Estefanía  
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Rossi, Andrea  
Fundación Favalaro. CABA, Argentina

Rosso, Diego  
Hospital de Clínicas "José de San Martín". CABA, Argentina

Sackman, Federico  
Fundaleu. CABA, Argentina

Schattner, Mirta  
CONICET / Academia Nacional de Medicina, CABA, Argentina

Sciuccati, Gabriela  
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Shanley, Claudia  
Hospital Británico. CABA, Argentina

Shultz, Natalia  
Hospital Italiano. CABA, Argentina

Slavutsky, Irma  
Instituto de Medicina Experimental. (CONICET Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires). CABA, Argentina

Stemmelin, Germán  
Hospital Británico. CABA, Argentina

Torres, Oscar  
Maternidad Sardá. CABA, Argentina

Varela, Ana  
Hospital Ramos Mejía CABA, Argentina

VijnovichBaron, Anahí  
Centro de Patología y Citología CEPACIT. CABA, Argentina

Wannesson, Luciano  
Fundaleu. CABA, Argentina

Zerga, Marta  
Hospital Roffo. CABA, Argentina

VOLUMEN 27 Nº 1 • Enero - Abril 2023 • Publicada en Abril de 2023 • Buenos Aires, Argentina

Edición: Sociedad Argentina de Hematología: Julián Alvarez 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



# HEMATOLOGÍA

## ARGENTINA

VOLUMEN 27 Nº 1 • Abril 2023

### CONTENIDO

#### ARTÍCULO ORIGINAL

**Estudio comparativo de las complicaciones vasculares placentarias en pacientes con síndrome antifosfolípido obstétrico criterio y no criterio**

*Molnar S; Gumpel C; García D; Forastiero R; Woods A..... 6*

#### ATENEO

**Linfoma de células T paniculítico: a propósito de un caso**

*Tarqui M, Vargas L, Gregorio C, Rosero JM, Sánchez J, Enrico A, Ponzinibbio C..... 12*

**Inhibidor adquirido del factor V asociado a ceftriaxona: reporte de un caso clínico**

*Pastuizaca E; Santorum C; Guzmán K; Cermelj M; Scoles G..... 17*

**Rebelión mieloide**

*del Castillo M; Figueroa F; Pagani M; Luciardi G; Zevallos C; Abdala A; Gómez R; Gramajo M..... 20*

#### CASO CLÍNICO

**Linfoma B difuso de células grandes asociado a KSHV/HHV8 con áreas focales de enfermedad de Castleman multicéntrico: reporte de un caso inusual y revisión de la literatura**

*MA Caviedes Cleves; DR Díaz; V Santiago Pacheco..... 26*

#### NUEVAS DROGAS

**Abelacimab: ¿llegó la nueva era de anticoagulantes?**

*Privitera, V..... 34*

## COMUNICACIÓN BREVE

### **Descripción y evolución del primer caso de síndrome de Jacobsen diagnosticado en Argentina, su analogía con anemia de Fanconi**

*Benasayag S, Goncalves AR, Laisecca J, Serale C, Lopez S, Galesi O, Mattina T, Mohamad P. ....* 39

## LABORATORIO

### **Tiempo de lisis del coágulo en plasma libre de plaquetas**

*Rodríguez DI, Hidalgo P, Vera F. ....* 47

## IN MEMORIAN

### **Dra. Maria Isabel Santos**

*Dra. Erica Iliana Franceschi Barusso. ....* 53

## IMÁGENES EN HEMATOLOGÍA

### **Morfología: un aliado en la sospecha diagnóstica de enfermedades raras**

*Gualco L, Malusardi C, Auat M, Altube A. ....* 54

### **Satelitismo plaquetario en linfocitos**

*Sierra-Rivera A; Elia-Martínez M; Férrez-Martí A. ....* 58

# Estudio comparativo de las complicaciones vasculares placentarias en pacientes con síndrome antifosfolípido obstétrico criterio y no criterio

Comparison of placental vascular complications in patients with obstetric criteria and non criteria antiphospholipid syndrome

Molnar S<sup>1</sup>; García D<sup>3</sup>; Forastiero R<sup>4</sup>; Woods A<sup>5</sup>; Gumpel C<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Servicio de Hematología, Clínica Universitaria Reina Fabiola. Córdoba, Argentina.

<sup>2</sup> Servicio de Hematología, Hospital Privado de Rosario y Laboratorio de Hemostasia y Trombosis (LAHT). Rosario, Argentina.

<sup>3</sup> Laboratorio de Hematología y Hemostasia, Clínica 25 de Mayo. Mar del Plata, Argentina.

<sup>4</sup> Asesor científico MedicaTech y Manlab. Buenos Aires, Argentina.

<sup>5</sup> Laboratorio de Hemostasia y Trombosis, IMEX-CONICET-ANM. Buenos Aires, Argentina.

soledadmolnar@gmail.com

Fecha recepción: 27/3/2023

Fecha aprobación: 21/4/2023



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA  
Volumen 27 n° 1: 6-11  
Enero - Abril 2023

**Palabras claves:** síndrome antifosfolípido, embarazo, síndrome antifosfolípido no criterio, morbilidad obstétrica.

**Keywords:** antiphospholipid syndrome, pregnancy, non-criteria antiphospholipid syndrome, obstetric morbidity.

## Resumen

**Introducción.** Las complicaciones vasculares placentarias usualmente derivan en embarazos de alto riesgo con consecuencias como prematuridad o muerte fetal. Las guías actuales recomiendan sólo el estudio de los anticuerpos antifosfolípidos como trombofilia asociada a las complicaciones obstétricas. Los criterios diagnósticos de Sydney fueron establecidos para homogeneizar la población en los diferentes estudios. En la práctica diaria es frecuente encontrar mujeres con historia de embarazos de alto riesgo pero que no cumplen dichos criterios, por lo

que quedarían sub-representadas a la hora de las decisiones terapéuticas.

**Objetivo.** Comparar complicaciones vasculares derivadas de la placenta en mujeres con síndrome antifosfolípido obstétrico (SAFO) y síndrome antifosfolípido obstétrico no criterio (NC-SAFO).

**Método.** Estudio retrospectivo observacional multicéntrico. Se analizaron complicaciones en el segundo y tercer trimestre. Criterios de inclusión clínicos: mujeres de 18-50 años con historia de SAFO: muerte fetal (MF), preeclampsia temprana (PE) < 34 semanas o parto prematuro por insuficiencia placentaria

(IP), y NC-SAFO: preeclampsia tardía > semana 34 (PE tardía), retraso del crecimiento intrauterino tardío > semana 34 (RCIU tardío), pretérmino por insuficiencia placentaria > 34 < 37 semanas (IP tardía), abruptio placentae (AP). Criterios de inclusión de laboratorio: anticoagulante lúpico (AL) y/o anticuerpos anticardiolipinas (aCL) IgG, IgM y/o anticuerpos anti- $\beta_2$  glicoproteína I (anti- $\beta_2$ GPI) IgG, IgM positivos, persistentes luego de al menos 12 semanas. Se utilizaron los criterios de Sydney. Los datos fueron analizados por Chi<sup>2</sup>.

**Resultados.** Se reclutaron 87 mujeres, mediana de edad: 33 años (22-50): 57 SAFO (65,5%) y 30 NC-SAFO (34,5%). SAFO: 47% PE, 46% ME, 7% IP/RCIU. NC-SAFO: 40% IP/RCIU tardío, 37% PE tardía, 23% AP. Los hallazgos en la anatomía patológica de la placenta (infartos y/o trombosis intervellosa) fueron similares entre las pacientes SAFO y NC-SAFO (p: 0.09). A nivel de laboratorio no hubo diferencias en cuanto a: presencia de anticoagulante lúpico (p: 0.59) o triple positividad de anticuerpos antifosfolípidos (p: 0.87). La tasa de nacidos vivos fue de 82.7% en mujeres SAFO y 78.2% NC-SAFO (p: 0.82). De las pacientes con SAFO, 4/57 (7%) tuvieron un evento obstétrico recurrente a pesar del tratamiento con enoxaparina y AAS. El evento recurrente fue no criterio: 1 AP, 3 IP/RCIU tardío.

**Conclusión.** De acuerdo a nuestros resultados, no hallamos diferencias en cuanto a parámetros de laboratorio ni respuesta al tratamiento en pacientes con complicaciones vasculares placentarias criterio y no criterio. Considerando el alto riesgo de los casos sub-representados, recomendamos que NC-SAFO sean evaluados en estudios prospectivos con mayor cantidad de pacientes.

## Abstract

**Introduction.** Placental vascular derived complications usually translate in high-risk pregnancies with fetal death or prematurity consequences. Antiphospholipid antibodies (APL) are the only thrombophilic disorder to be evaluated according to different guidelines. Sydney antiphospholipid criteria were intended for clinical trials. In daily practice we usually face women who do not fulfill these criteria but still are high risk cases and may be underrepresented.

**Objective.** To compare clinical obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) versus non criteria obstetric antiphospholipid syndrome (NC-OAPS)

in women with APL-related placental vasculopathy. **Methods.** This is a retrospective multicenter observational study. We analyzed and compared those complications that occur in late second and third trimester. Inclusion criteria: women 18-50 years old with a history of OAPS: stillbirth (SB), early and severe preeclampsia (EPE) < 34 weeks or prematurity due to placental insufficiency (PI) and NC-OAPS: late onset PE after 34 week (LPE), late intrauterine growth restriction (LIGR), preterm birth: > 34 < 37 weeks (PT), abruptio placentae (AP).

Laboratory inclusion criteria: LA and/or aCL IgG, IgM and/or anti $\beta_2$ GPI IgG / IgM positivity, tested at least twice, 12 weeks apart. Either Sydney or the 99th percentile was used.

Data were analyzed with chi square.

**Results.** 87 women, median age 33 years (22-50). OAPS:57 (65,5%): 47% EPE, 46% SB, 7% PI; NC-OAPS: 30 (34,5%):37% PI/LIGR, 30% LPE, 23% AP. We did not find significant difference between clinical OAPS and NC-OAPS and placental infarcts/villous thrombosis (p: 0,9); triple positive laboratory test (p: 0,87), positive lupus anticoagulant (p: 0,59). The live birth rate was similar in both groups (p: 0,82). Four OAPS women had a recurrent event in next pregnancy and interestingly it was a NC-OAPS (1 AP, 3IP/ LIGR).

**Conclusion.** According to our results, we found no differences in terms of laboratory parameters or response to treatment in patients with criteria and non-criteria placental vascular complications. Considering the high risk that represent underrepresented cases, we recommend that NC-OAPS should be evaluated in prospective studies with a larger number of patients.

## Introducción

El síndrome antifosfolípido es un trastorno autoinmune que se caracteriza por trombosis y/o complicaciones obstétricas en asociación con anticuerpos antifosfolípidos: anticoagulante lúpico (AL), anticuerpos anticardiolipinas (ACL) IgG y/o IgM y anticuerpos anti $\beta_2$  glicoproteína I (anti- $\beta_2$ GPI) IgG y/o IgM.

El síndrome antifosfolípido obstétrico (SAFO) se caracteriza por la presencia de uno o más de estos anticuerpos en forma persistente asociado a manifestaciones clínicas como tres o más abortos antes de semana 10, una muerte fetal después de semana 10 o

insuficiencia placentaria antes de la semana 34 acorde a criterios de clasificación de Sydney<sup>(1)</sup> (Tabla 1). Los criterios diagnósticos de Sydney fueron establecidos para homogeneizar la población incluida en ensayos clínicos. Sin embargo, en la práctica diaria con frecuencia nos enfrentamos a embarazos que a pesar de no poder ser incluidos en el diagnóstico de SAFO igualmente presentan una evolución de alto riesgo. En el 2015 Cohen y colaboradores<sup>(2)</sup> utilizaron el término de síndrome antifosfolípido obstétrico no criterio (NC-SAFO) para mujeres con complicaciones obstétricas no incluidas en los criterios de clasificación (Tabla 2). En obstetricia las complicaciones vasculares placentarias usualmente derivan en embarazo de alto riesgo, con consecuencias como prematuridad o muerte fetal. Estos embarazos están sub representados con los criterios de clasificación actuales y muy pocos estudios prospectivos han evaluado los resultados de estas pacientes.

El objetivo de este estudio es comparar complicaciones vasculares derivadas de la placenta en mujeres con síndrome antifosfolípido obstétrico criterio y no criterio.

### Materiales y métodos

Éste es un estudio retrospectivo observacional multicéntrico. Se analizaron complicaciones obstétricas de 87 embarazos de mujeres entre 18 y 50 años asistidas entre 2003 y 2021, en cuatro centros de nuestro país (Laboratorio de Hemostasia y Trombosis Rosario, Hospital Privado de Rosario, Clínica Universitaria Reina Fabiola Córdoba y Clínica 25 de Mayo Mar del Plata).

Sólo se incluyeron complicaciones obstétricas placentarias de segundo y tercer trimestre.

### Criterios de inclusión:

- Mujeres con serología confirmada de SAFO (al menos en dos determinaciones). Las determinaciones se realizaron en los laboratorios

**Tabla 1.** Síndrome antifosfolípido obstétrico: criterios de clasificación.

<b>SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO OBSTÉTRICO</b>	
El diagnóstico de síndrome antifosfolípido requiere al menos un criterio clínico y uno de laboratorio	
<b>Criterios clínicos</b>	<b>Criterios de laboratorio</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 3</math> abortos tempranos recurrentes consecutivos</li> <li>• 1 muerte fetal <math>\geq</math> semana 10</li> <li>• <math>\geq 1</math> parto prematuro <math>&lt;</math> semana 34 debido a preeclampsia severa o insuficiencia placentaria*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticoagulante lúpico positivo</li> <li>• Anticuerpos anticardiolipinas IgG o IgM (<math>&gt;40</math> U o <math>&gt;</math> percentil 99<sup>o</sup>)</li> <li>• Anticuerpos anti<math>\beta 2</math> glicoproteína I IgG o IgM (<math>&gt;</math> percentil 99<sup>o</sup>)</li> </ul> Presentes al menos en dos oportunidades con 12 semanas de diferencia

\*Insuficiencia placentaria: retraso del crecimiento intrauterino (RCIU)  $<$  percentil 10<sup>o</sup> o circunferencia abdominal  $<$  percentil 5<sup>o</sup> para edad gestacional, oligohidramnios con líquido amniótico  $<$  5 cm o bolsillo vertical máximo  $<$  2 cm, Doppler fetal anormal sugestivo de hipoxemia (ausencia de o inversión del flujo diastólico final), perfil biofísico fetal  $<$  6, monitoreo fetal con o sin esfuerzo anormal.

**Tabla 2.** Síndrome antifosfolípido obstétrico no-criterio.

<b>CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SAFO NO-CRITERIO</b>	
El diagnóstico es considerado cuando el paciente presenta:	
a) combinación de una manifestación clínica no criterio con criterios de laboratorios acorde a consenso internacional, o	
b) criterio clínico acorde a consenso internacional y manifestación de laboratorio no criterio.	
<b>Criterios clínicos</b>	<b>Criterios de laboratorio</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 2</math> abortos tempranos recurrentes</li> <li>• <math>\geq 3</math> abortos no consecutivos</li> <li>• Preeclampsia tardía</li> <li>• Insuficiencia placentaria tardía</li> <li>• <i>Abruptio placentae</i></li> <li>• <math>\geq 2</math> fallas en implantación post fertilización <i>in vitro</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presencia de anticuerpos antifosfolípidos transitorios en pacientes con manifestaciones obstétricas clásicas</li> <li>• Anticuerpos anticardiolipinas IgG o IgM y/o anticuerpos anti <math>\beta 2</math> glicoproteína I IgG o IgM (percentil 95<sup>o</sup> y percentil 99<sup>o</sup>)</li> </ul>

de hemostasia de cada centro. La determinación de anticoagulante lúpico se realizó acorde a los criterios internacionales de la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH). Los anticuerpos ACL y anti-β2GPI se informaron como positivos según los criterios de Sydney<sup>(1)</sup> (positivo β 40 GPL/ MPL o mayor al percentil 99° en cada laboratorio).

- Pacientes con SAFO y complicaciones clínicas derivadas de la placenta: muerte fetal (MF) a partir de la semana 20, preeclampsia temprana (PE) ≤ 34 semanas y/o parto prematuro por insuficiencia placentaria (IP) acorde a criterios de Sydney<sup>(1)</sup>.

#### Criterios de exclusión:

- Morbilidad obstétrica del primer trimestre, abortos de 1er y 2º trimestre (< 20 semanas).
- Complicaciones vasculares placentarias secundarias a diagnósticos alternativos.
- Mujeres con NC-SAFO sólo por laboratorio.

Las pacientes involucradas en este estudio se evaluaron siguiendo los lineamientos de la Declaración de Helsinki 1975 corregida en 1983 y revisada en 1989 y luego de firmar el consentimiento informado escrito en el momento de la anamnesis. La información obtenida se mantuvo anónima y confidencial. Este estudio fue aprobado por los Comités de Ética de los centros involucrados.

Las pacientes recibieron tratamiento acorde al criterio de cada centro.

#### Métodos estadísticos

Los datos estadísticos fueron analizados por Chi<sup>2</sup>. Los valores de  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos.

#### **Resultados**

Se incluyeron 87 mujeres, edad entre 22 y 50 años (edad media 33 años), 57 (65,5%) con diagnóstico de SAFO y 30 (34,5%) con diagnóstico de NC-SAFO. La presentación clínica de las pacientes con SAFO fue: PE n: 27 (47%), MFI n: 26 (46), IP/RCIU n: 4 (7%). El grupo de pacientes NC-SAFO se subdividió en IP/RCIU tardío n: 12 (40%), PE tardía n: 11 (37%), AP n: 7 (23%).

No hubo diferencia en la anatomía patológica de la placenta (presencia de trombosis intervellosa y/o infartos placentarios) entre las pacientes con SAFO y NC-SAFO ( $p: 0.55$ ). Con respecto a los criterios

de laboratorio, todas las pacientes tenían positividad de uno o más anticuerpos en forma persistente. Se consideró “simple positividad” a la presencia de AL o ACL IgG y/o IgM o anti-β2GPI IgG y/o IgM, “doble positividad” la asociación de AL + ACL IgG y/o IgM, o AL + anti-β2GPI IgG y/o IgM, o ACL IgG y/o IgM + anti-β2GPI IgG y/o IgM; y “triple positividad” a aquellas pacientes en que estaban los tres anticuerpos presentes: AL + ACL IgG y/o IgM + anti-β2GPI IgG y/o IgM. Hubo una tendencia a mayor número de pacientes “dobles positivos” en las pacientes SAFO versus NC-SAFO ( $p: 0.05$ ). La prevalencia de “simples” o “triples” positivos no fue estadísticamente significativa entre ambos grupos como así tampoco la presencia de anticoagulante lúpico positivo aislado. Los datos estadísticos están mostrados en la tabla 3.

La tasa de nacidos vivos en mujeres tratadas con enoxaparina y aspirina fue de 82.7% en SAFO y 78.2% en NC-SAFO ( $p: 0.82$ ). La media del peso de los nacidos vivos tampoco fue significativa en ambos grupos: 2617 g en SAFO y 2863 g en NC-SAFO ( $p: 0.77$ ).

Cuatro pacientes con SAFO (7%) presentaron un evento placentario obstétrico recurrente a pesar del tratamiento. En las cuatro pacientes el evento placentario fue no criterio: 3 IP/RCIU tardío y 1 AP.

#### **Discusión**

Las complicaciones vasculares de la placenta se asocian a una alta morbi-mortalidad materna y fetal. Tanto los criterios diagnósticos de Sapporo como los de Sydney<sup>(1)</sup> han sido pobremente validados. Es así que los criterios de SAFO podrían dividirse entre los que tienen mayor especificidad, como la muerte fetal, o mayor sensibilidad, como los abortos tempranos recurrentes pero cuya especificidad es baja dada la presencia de etiologías alternativas. El criterio clínico de preeclampsia/insuficiencia placentaria presenta baja sensibilidad y baja especificidad. En este contexto de aumentar la especificidad, restringiendo por ejemplo a la preeclampsia que se presenta antes de la semana 34 es que nos encontramos con una serie de manifestaciones vasculares placentarias con impacto clínico que cumplen criterios de laboratorio pero que quedan fuera de la clasificación actual<sup>(3)</sup>, lo que aleja a embarazadas con complicaciones de la posibilidad de acceder a medidas terapéuticas de las que podrían beneficiarse.

**Tabla 3.** Características de las pacientes con SAFO y NC-SAFO.

	SAFO n 57	NC-SAFO n 30	P
<b>Clínica</b>			
Trombosis venosa y/o arterial	4	4	0.55
Infartos placentarios y/o trombosis venosa	17	10	0.9
<b>Laboratorio</b>			
Anticoagulante lúpico positivo	21	14	0.59
Triple positivo*	12	6	0.87
Doble positivo**	22	5	0.053
Simple positivo***	23	19	0.22

\*Pacientes con anticoagulante lúpico (AL) + anticuerpos anticardiolipinas (ACL) IgG y/o IgM + anticuerpos anti  $\beta$ 2 glicoproteína I (ACB2gpI) IgG y/o IgM positivos confirmados en al menos dos determinaciones.

\*\*Pacientes con AL +ACL IgG y/o IgM o AL + ACB2GPI IgG y/o IgM o ACL IgG y/o IgM + ACB2 GPI IgG y/o IgM positivos confirmados en al menos dos determinaciones.

\*\*\*Pacientes con AL o ACL IG y/o IgM o ACB2GPI IgG y/o IgM positivos confirmados en al menos dos determinaciones.

En los últimos años se ha puesto en tela de discusión el lugar de las manifestaciones “No criterio”. En 2015 Cohen y colaboradores, analizaron este grupo de mujeres, al que inicialmente se las denominó como “morbilidad obstétrica asociada a SAF” y se definieron los criterios diagnósticos del NC-SAFO como preeclampsia tardía o *abruptio placentae*.

La serie más grande que incluye y compara las manifestaciones clínicas criterio de las no criterio es la del EUROAPS “*European Registry of Antiphospholipid Syndrome*”, publicada por Alijotas-Reig y colaboradores en 2020<sup>(4)</sup>. Este estudio comparativo multicéntrico retrospectivo incluye 1640 mujeres con SAFO y NC-SAFO, analizando 5189 episodios obstétricos. Encontraron que las pacientes con NC-SAFO se beneficiaban con el tratamiento estándar para SAFO (enoxaparina + aspirina), siendo la tasa de nacidos vivos similar en ambos grupos: 72.8% y 73.4% en SAFO y NC-SAFO respectivamente. Estos últimos datos son coincidentes con los encontrados en nuestro trabajo. Entre otros datos reportados por este grupo, el NC-SAFO se asoció más significativamente a otras enfermedades autoinmunes, y hubo diferencia significativa en el perfil de laboratorio entre los pacientes con SAFO y NC-SAFO. La prevalencia de anticoagulante lúpico, doble y triple positivo fue significativamente superior en pacientes SAFO, mientras que en las pacientes NC-SAFO presentaron mayor

frecuencia de ACL. Nosotros encontramos una ligera tendencia a mayor cantidad de pacientes “dobles positivas” en el grupo SAFO, pero consideramos que la cantidad de pacientes evaluadas es muy pequeña para sacar conclusiones. No encontramos diferencia con respecto al perfil de laboratorio considerado de alto riesgo, es decir aquellas mujeres con anticoagulante lúpico o aquellas “triple positivas” en nuestro estudio, lo cual puede explicarse por el tamaño pequeño de la muestra y porque incluimos una población muy seleccionada, excluyendo mujeres con fallas en la implantación o abortos tempranos y manifestaciones no criterio a nivel de laboratorio. El estudio EUROAPS incluye complicaciones no criterio como 1 o 2 abortos tempranos, y además manifestaciones no criterio a nivel de laboratorio.

Dos publicaciones recientes de 2022, una revisión sistemática<sup>(5)</sup> y un estudio de cohorte retrospectivo<sup>(6)</sup>, confirmaron el beneficio en la prevención de complicaciones obstétricas al realizar tratamiento a las pacientes con NC-SAFO.

No hay estudios que evalúen únicamente los pacientes con complicaciones vasculares placentarias como el nuestro, pero en 2018 Branch y colaboradores<sup>(7)</sup> publicaron un estudio caso control PREPI (*Preterm delivery for preeclampsia or placental insufficiency*) e incluyeron pacientes embarazadas hasta la semana 36 (criterio más amplio que las 34 semanas

de los criterios de clasificación). Ellos encontraron que la prevalencia de anticuerpos para SAF fue alta (11.5%) en pacientes con PE hasta semana 36, comparado con el grupo control (1.4%), con diferencia estadísticamente significativa.

Nuestro estudio tiene limitaciones. Es de corte retrospectivo, multicéntrico y el número de pacientes incluidas es pequeño considerando los criterios de laboratorio según la clasificación de Sydney que amplía el término de positivos incluyendo los títulos de anticuerpos superiores a 40 GPL/ MPL o > percentil 99<sup>o</sup>(1).

Creemos que es de importancia al enfocar sólo en

las complicaciones placentarias ya que, a pesar de los avances en cuanto al conocimiento, aún existen embarazos de alto riesgo que no tienen una etiología conocida. Un dato interesante de nuestro estudio es que hubo 4 pacientes del grupo SAFO que presentaron una recaída clínica como una manifestación no criterio.

Considerando el alto riesgo de los casos sub-representados por los criterios de clasificación actual (2006)<sup>(1)</sup>, recomendamos que NC-SAFO sean evaluados en estudios prospectivos con mayor cantidad de pacientes y guardamos los nuevos criterios de clasificación.

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

**Contribución de los autores:** 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.

### Bibliografía

1. Miyakis S, Lockshin M D, Atsumi T. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306.
2. Arachchillage DR, Machin SJ, Mackie IJ, Cohen H. Diagnosis and management of non-criteria obstetric antiphospholipid syndrome. *Tromb Haemost.* 2015;113(1):13-19.
3. Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R et al. The European Registry on Obstetric Anti-phospholipid Syndrome (EUROAPS): a preliminary first year report. *Lupus.* 2012;21:766-768.
4. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R et al. Comparative study of obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) and non-criteria obstetric APS (NC-OAPS): report of 1640 cases from the EUROAPS registry. *Rheumatology.* 2020; 59(6):1306-1314.
5. Pires da Rosa G, Ferreira E, Sousa-Pinto B et al. Comparison of non-criteria antiphospholipid syndrome with definite antiphospholipid syndrome: A systematic review. *Front Immunol.* 2022 18;13:967178.
6. Martínez-Taboada VM, Blanco-Olavarri P, Del Barrio-Longarela S et al. Non-Criteria Obstetric Antiphospholipid Syndrome: How Different Is from Sidney Criteria? A Single-Center Study. *Biomedicines.* 2022 Nov 15;10(11):2938.
7. Gibbins KJ, Tebo AE, Nielsen SK, Branch DW. Antiphospholipid antibodies in women with severe pre-eclampsia and placental insufficiency: a case-control study. *Lupus.* 2018;27(12):1903-1910.



**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 de células T paniculítico: a propósito de un caso

## Paniculitic T- cell lymphoma: about a case

Tarqui M<sup>ORCID</sup>, Vargas L<sup>ORCID</sup>, Gregorio C<sup>ORCID</sup>, Rosero JM<sup>ORCID</sup>, Sánchez J<sup>ORCID</sup>,  
Enrico A<sup>ORCID</sup>, Ponzinibbio C<sup>ORCID</sup>.

*Hospital Italiano La Plata*

melissatarqui29@gmail.com

Fecha recepción: 3/1/2023

Fecha aprobación: 23/3/2023

ATENEANO ANATOMO-CLÍNICO DE LOS ALUMNOS DEL CURSO SUPERIOR DE MÉDICOS HEMATÓLOGOS 2022



ATENEAO

HEMATOLOGÍA

Volumen 27 n° 1: 12-16

Enero - Mayo 2023

**Palabras claves:** linfoma,  
células T,  
fiebre.

**Keywords:** lymphoma,  
T cells,  
fever.

### Introducción

El linfoma de células T paniculítico representa menos del 1% de todos los linfomas no Hodgkin. Se distingue por placas y nódulos subcutáneos y es más frecuente en mujeres. El curso clínico puede ser desde indolente hasta agresivo asociado a síndrome hemofagocítico, presentando mal pronóstico y respuesta pobre al tratamiento. En este reporte de caso clínico hacemos mención a un paciente con linfoma de células T paniculítico cuyo único síntoma inicial fue fiebre prolongada que posteriormente agregó leucopenia y la aparición de nódulos de pequeño tamaño en miembros superiores.

### Abstract

Panniculitis T-cell lymphoma characterized by subcutaneous plaques and nodules represents less than 1% of all non-Hodgkin's lymphomas, women affection is more frequently seen, and its course may be indolent, or aggressive. In such a case usually associates hemophagocytic syndrome showing a poor prognosis with poor response to treatment. In this report we comment on the case of a patient with panniculitic T-cell lymphoma, whose only initial symptom was prolonged fever that later added leukopenia and the appearance of small nodules in the upper limbs.

## Introducción

El linfoma T cutáneo representa aproximadamente del 75 al 80% de todos los linfomas cutáneos primarios. El linfoma de células T tipo paniculítico (LSCT) es un linfoma primario postímico infrecuente, menos de 1% de todos los linfomas no Hodgkin. Fue descrito por primera vez por González y colaboradores en 1991, jerarquizando por sus características histopatológicas y un curso clínico agresivo<sup>(1)</sup>. Se distingue clínicamente por placas y nódulos subcutáneos eritematosos que aparecen preferentemente en las extremidades inferiores y en el tronco. Es más frecuente en mujeres en la tercera y cuarta década de la vida, aunque también puede afectar a hombres y niños<sup>(2,3)</sup>. Afecta preferentemente al tejido celular subcutáneo (TCS), y las células que lo constituyen expresan habitualmente el fenotipo de los receptores TCR- $\alpha/\beta$  o más raramente TCR- $\gamma/\delta$ <sup>(1,3)</sup>. Este subtipo de linfoma tiene un curso indolente. Sin embargo si se asocia a síndrome hemofagocítico presenta mal pronóstico y baja respuesta al tratamiento<sup>(3)</sup>. Exponemos el caso de un paciente de 19 años de edad, con diagnóstico de linfoma T paniculítico que presentó fiebre persistente asociado a leucopenia y pequeños nódulos subcutáneos en miembros superiores.

## Caso clínico

Paciente masculino de 19 años sin antecedentes personales patológicos, que fue derivado por síndrome febril prolongado de dos meses de evolución asociado a leucopenia, tratado previamente con antibioticoterapia empírica con resolución temporal de los registros febriles. Examen físico sin adenopatías ni organomegalias. Estudio hematológico de sangre periférica: Hb 13.7 g/dL, Hto 43%, leucocitos  $2.200/\text{mm}^3$  (60% pmn., 30% linf., 10% mo), plaquetas  $288.000/\text{mm}^3$  Lab: ERS: 10 mm, PCR: 7 mg/dl (VN < 5), LDH: 1100 UI/L, ferritina: 679  $\mu\text{g}/\text{L}$  (VN < 365). Se solicitó ecocardiograma normal. Se realizó tomografía con hallazgo de adenomegalias a nivel de ambos huecos axilares (16 mm), múltiples áreas hiperdensas a nivel del TCS en extensión toraco-abdominal anterior y posterior. (Figuras 1 y 2).

Se realizó PAMO + CMF - biopsia + mielocultivos. En el aspirado de médula ósea se observaron cambios megaloblastoides moderados en serie roja y ligera displasia granulocítica, con disminución de la diferenciación final.

La citometría de flujo informo que en la subpoblación T se detectó un desbalance en la relación CD4/CD8.

El paciente continuó con registros febriles, sin patrón específico y sin cambios en el estudio hematológico de sangre periférica (EHSP). Ferritina, LDH y PCR en ascenso. Mielocultivo: negativo. Se realizó interconsulta con Reumatología, que solicitó FAN, FR, C3-C4: negativos. Serología brucelosis: negativa

En el día +7 intercurrió con edemas en ambos brazos se solicitó ecografía con hallazgo de aumento de la ecogenicidad TCS de etiología inflamatoria/infecciosa, y celulitis (Figura 3), por lo que se decidió la realización de biopsia + cultivo de TCS. Posteriormente inició tratamiento empírico con corticoides por sospecha etiológica autoinmune. Se obtuvieron resultados de cultivo de TCS negativo. El paciente presentó mejoría de curva térmica e incremento en recuento leucocitario. Se otorgó alta hospitalaria con corticoides a la espera de resultado de biopsia TCS y ANCA. Se recibió biopsia del TCS: reactividad de membrana para CD45 y CD3 en células linfoides KI67 60%. Presencia de macrófagos CD4+, linfocitos B (CD20+) escasos. Diagnóstico: infiltración intersticial linfoide hipodérmica compatible con LNH IHQ: LNH T cutáneo (CD3+, CD8+, granzime B+) tipo paniculitis (WHO 2016).

Ya con un diagnóstico filiado se recibió el reporte de la biopsia de médula ósea sin infiltración, levemente hipocelular con dishemopoyesis. El paciente presentó mejoría de la curva térmica con inicio de corticoides. Sin embargo las lesiones nodulares en miembros superiores presentaron mejoría parcial, por lo que se añadió ciclosporina al esquema terapéutico. Actualmente el paciente se encuentra en seguimiento con evolución favorable sin interurrencias.

## Discusión

El LSCT es una variante distintiva de los linfomas cutáneos de células T, que se presenta como nódulos subcutáneos de apariencia inflamatoria, histológicamente constituidos por un infiltrado denso de linfocitos de tamaño mediano a grande, de apariencia atípica, hipercromáticos y con núcleos angulados con un patrón de proliferación predominantemente lobulillar, aunque pueden entrar en distribución septal y rodear a las células adiposas del TCS. Se pueden hallar entremezclados algunos histiocitos benignos, células plasmáticas o neutrófilos en los lóbulos<sup>(1,2)</sup>. Se clasificaba en dos subtipos diferentes:

Figura 1.



Figura 2.



Figura 3.



un LSCT de curso indolente (82%), parecido a una paniculitis histiocítica citofágica, con fenotipo de células T TCR  $\alpha/\beta$  citotóxicas, CD8+, CD56-, y supervivencia 5-10 años, y un LSCT de curso agresivo (18%), fenotipo TCR  $\gamma/\delta$  citotóxico, CD8-, CD56+, EBV+, con supervivencia de un año<sup>(3)</sup>. Sin embargo, desde la reunión de la EORTC en 2004, se considera sólo LSCT aquellos casos con fe-

notipo habitualmente CD3+, CD4-, CD8+, CD30-, CD56-, y TCR  $\alpha/\beta$  restringidos al tejido celular subcutáneo, en los que el síndrome hemofagocítico es poco frecuente y que, en general, presentan un curso indolente, con supervivencia a los 5 años del 80%. El segundo subtipo de LSCT, con TCR  $\gamma/\delta$  se engloba ahora dentro de un grupo provisional aparte dentro de los linfomas T cutáneos<sup>(3)</sup>.

Normalmente, el LSCT afecta a adultos jóvenes entre 30 y 50 años, aunque se han descrito casos en niños. Del total de los pacientes reportados, más de la mitad son mujeres.

Clínicamente se manifiesta por la presencia de nódulos o placas, únicos o múltiples, usualmente no ulcerados (80%). Se localiza principalmente en miembros inferiores y con menor frecuencia en tronco, extremidades superiores y cara<sup>(3)</sup>. Las lesiones pueden regresar de forma espontánea o persistir. Se han descrito casos progresivos o con complicaciones sistémicas concomitantes como la hemofagocitosis<sup>(4)</sup>. El edema facial como característica de presentación de LSCT ha sido también descrito en otros reportes de casos quienes sugieren que cualquier lesión cutánea atípica con aparente componente inflamatorio subcutáneo deben incluir como diagnóstico diferencial el LSCT<sup>(5)</sup>.

En raras ocasiones, LSCT también imita la dermatomiositis, mostrando asimismo una erupción de heliotropo como debilidad muscular proximal<sup>(6)</sup>. Nuestro caso presentó lesiones nodulares eritematosas en brazos.

El diagnóstico diferencial de esta entidad es en ocasiones difícil por la localización atípica del infiltrado linfoide, además de la clínica inespecífica y la presencia de síntomas sistémicos. Se deben excluir siempre las paniculitis reactivas o las formas autoinmunitarias, como la paniculitis lúpica y la dermatomiositis. En cuanto a la paniculitis lúpica, su presentación clínica es generalmente difícil de diferenciar. Algunas claves que ayudan en su diferenciación son la presencia de células plasmáticas en la paniculitis lúpica y los agregados nodulares de células B que forman centros germinales en la periferia de los lóbulos, mientras que, en los estudios moleculares, en el linfoma de células T tipo paniculítico se evidencia, la mayoría de las veces, la presencia de un reordenamiento clonal<sup>(7)</sup>. Por otro lado, muchos pacientes que han sido diagnosticados de paniculitis histiocítica citofágica son, en realidad, verdaderos LSCT, ya que estas patologías se solapan<sup>(1-3)</sup>.

El tratamiento en esta patología es controvertido,

basado en el fenotipo y en la agresividad de la enfermedad. La mayoría de veces es suficiente el manejo con esteroides sistémicos a 1 mg/kg/día. Puede combinarse con hidroxiclороquina o colchicina con adecuada reacción terapéutica en algunos casos si asociado a una observación estricta<sup>(3,7)</sup>. Se han reportado también casos de reacción terapéutica completa y largas tasas de remisión, con ciclosporina como monoterapia o en combinación con metotrexato<sup>(7,8)</sup>. En las formas agresivas, resistentes o asociadas al síndrome hemofagocítico, se hace necesario el manejo con poliquimioterapia asociada a radioterapia, con esquemas tipo CHOP o variaciones. En casos resistentes al tratamiento, el trasplante alogénico de médula ósea podría llegar a ser de utilidad, aunque se ha reportado una tasa de supervivencia de tan sólo dos años y debería reservarse únicamente para la enfermedad progresiva con afectación extracutánea<sup>(7)</sup>. En nuestro paciente se inició tratamiento con corticoides que mejoraron la curva térmica, pero ante la persistencia de lesiones cutáneas y confirmación de diagnóstico se decidió iniciar tratamiento con ciclosporina presentando buena respuesta. El pronóstico de la entidad es variable; sin embargo, se considera una entidad lentamente progresiva, con buen pronóstico y supervivencia a cinco años de más del 50%. Sin embargo, en presencia de síndrome hemofagocítico se asocia a mala respuesta al tratamiento con pronóstico pobre<sup>(3,7)</sup>.

### Conclusiones

El LSCT es un tipo de linfoma raro, en ocasiones agresivo. El diagnóstico suele ser complicado por los síntomas inespecíficos y sistémicos que pueden ser solapados con otras entidades, pudiendo debutar como una paniculitis inespecífica o, como en nuestro caso, con un síntoma inespecífico como la fiebre. Dada la baja frecuencia de presentación y la escasa bibliografía, muchos autores recomiendan que se tenga en cuenta la entidad ante la presencia de lesiones atípicas, continuando, de ser conveniente, con biopsias secuenciales y estudios inmunohistoquímico, genéticos y moleculares completos.

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

### Bibliografía

1. Marzano AV, Berti E, Pauli M et al. Cytophagic histiocytic panniculitis and subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. Report of 7 cases. Arch Dermatol. 2000;136:889-896.
2. Wick MR, Patterson JW. Cytophagic histiocytic panniculitis a critical reappraisal. Arch Dermatol. 2000;136:922-924.
3. Rodriguez-Vasquez M, Garcia-Arpa M, Martin F et al. Linfoma de células T paniculítico. Actas Dermo-Sifiligráficas, 2005;96(2):98-101.
4. Smith KJ, Skelton HG, Yeager J y col. Cutaneous histopathologic, immunohistochemical, and clinical manifestations in patients with hemophagocytic syndrome. Arch Dermatol. 1992;128:193-200.
5. Yung A, Snow J, Jarrett P. Subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma and cytophagic histiocytic panniculitis. Aust J Derm. 2001;42:183-187.
6. Prescott RJ, Banerjee SS, Cross PA. Subcutaneous T-cell lymphoma with florid granulomatous panniculitis. Histopathology. 1992;20:535-537.
7. Giraldo A, Yurledy Del Rio D., Ruiz, A. Linfoma cutáneo paniculítico de células T asociado a síndrome hemofagocítico, a propósito de un caso. Rev Asoc Colombia Dermatol. 2015;24(1):47-50.
8. Lee WS, Hwang J-H, Kim MJ, Go S-I, Lee A, Song H-N et al. Cyclosporine A as a primary treatment for panniculitis-like T cell lymphoma: A case with a long-term remission. Cancer Res Treat. 2014;46:312-6.



**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.

# Inhibidor adquirido del factor V asociado a ceftriaxona: reporte de un caso clínico

Acquired inhibitor factor V associated with ceftriaxone: a case report

Pastuizaca E<sup>ORCID</sup>; Santorum C<sup>ORCID</sup>; Guzmán K<sup>ORCID</sup>; Cermelj M<sup>ORCID</sup>; Scoles G<sup>ORCID</sup>.

*Servicio de Hematología, Hospital Dr. Cesar Milstein, Buenos Aires, Argentina.*

epastuizaca.md@yahoo.com

Fecha recepción: 19/2/2023

Fecha aprobación: 22/3/2023

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



ATENEO

HEMATOLOGÍA

Volumen 27 n° 1: 17-19

Enero - Mayo 2023

**Palabras claves:** inhibidor adquirido, factor V, coagulopatía, ceftriaxona.

**Keywords:** acquired inhibitor, factor V, coagulopathy, ceftriaxone.

## Resumen

Se presenta el caso de un varón de 78 años con deficiencia del factor V de la coagulación (FV) sin clínica de sangrado, adquirido tras recibir tratamiento antibiótico. La presencia del inhibidor del FV se confirmó mediante método Bethesda. La coagulopatía se corrigió con posterioridad a la suspensión del fármaco.

## Abstract

We present the case of a 78-year-old man with coagulation factor V (FV) deficiency without bleeding symptoms, acquired after receiving antibiotic treatment. The presence of the FV inhibitor was confirmed by the Bethesda method. The coagulopathy was corrected after discontinuation of the drug.

## Introducción

El déficit adquirido del FV es un trastorno hematológico infrecuente. Puede ser desencadenado por transfusiones, cirugías, infecciones, enfermedades oncológicas, colagenopatías y el uso de antibióticos. La clínica varía desde asintomática hasta sangrados severos. Se sospecha ante la prolongación del tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT), que no corrigen con plasma normal y dosaje de FV disminuido, con presencia de un inhibidor específico, dosable en unidades Bethesda (UB). Además el tiempo de trombina (TT) es normal y el fibrinógeno normal o levemente elevado. El tratamiento consiste en eliminar la causa desencadenante y dar soporte hematológico ante una hemorragia severa o requerimiento quirúrgico (nivel hemostático del FV 10-15%).

**Reporte de un caso**

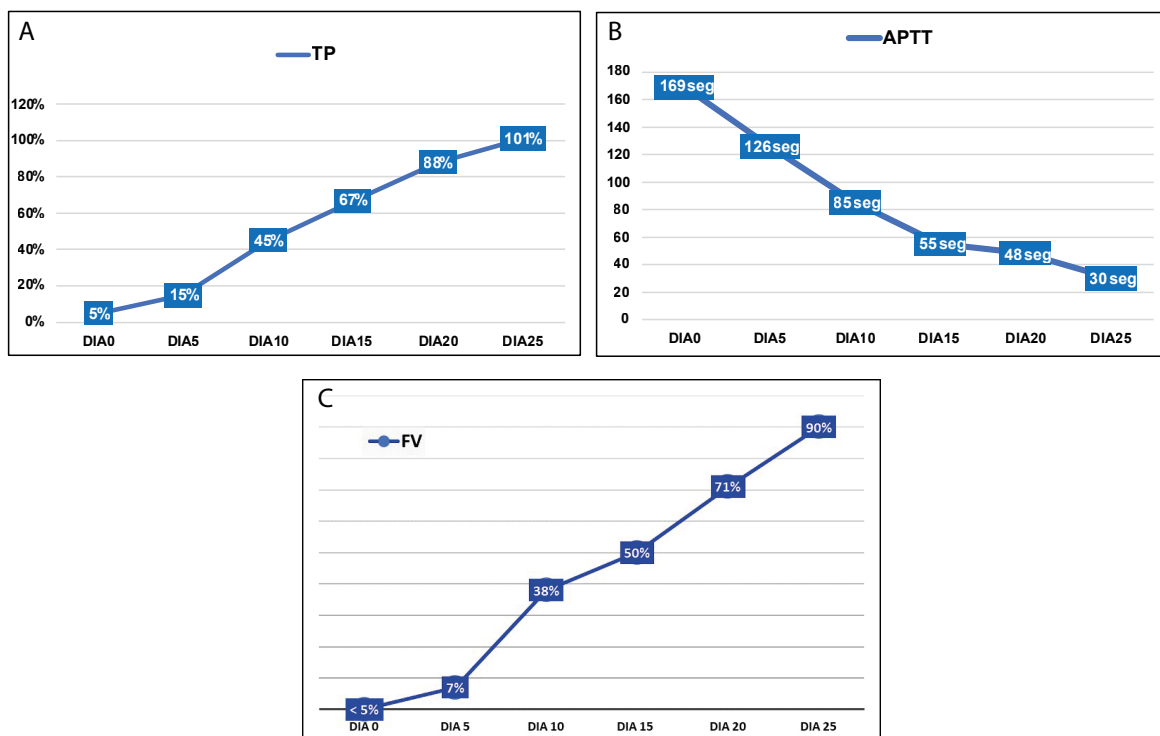
Paciente masculino de 78 años, con antecedente de fibrilación auricular anticoagulado con antagonista de la vitamina K (acenocumarol). Ingresó por un absceso en músculo psoas con requerimiento de drenaje quirúrgico. Se suspendió el acenocumarol e inició heparina de bajo peso molecular (enoxaparina) en dosis de trombopprofilaxis, con normalización del coagulograma (TP 89%, APTT 34 seg) al tercer día de haberse suspendido la anticoagulación. Se realizó drenaje, y por cultivo positivo con *Escherichia coli* inició trata-

miento con ceftriaxona endovenoso 2 gramos por día. A los 18 días de tratamiento antibiótico el coagulograma de control presentó: TP < 5% (VN: 70-100%), APTT 169 seg (VN: 24-42 seg), que no corrigieron con plasma normal. Se realizó dosaje de factores de la coagulación, encontrándose el FV plasmático < 5% y detección de inhibidor contra FV positivo, con título de 4 UB. El paciente no presentó signos de sangrado durante su internación. Se suspendió antibioticoterapia, normalizando el nivel del FV al octavo día, sin detectar al inhibidor.

**Tabla 1.** Valores de factores de coagulación del paciente.

Factor de la coagulación	Valor de laboratorio (%)	Rango de referencia
FII	76%	70 – 120%
FV	0%	70 – 120%
FVII	81%	70 – 120%
FVIII	212 %	50 – 150%
FIX	88%	50 – 150%
FX	70%	70 – 120%
FXI	68%	50 – 150%
FXII	30%	50 – 150%

**Figura 1.** A. Tiempo de protrombina (TP), B. tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT) y C. dosaje del factor V (FV), después de la suspensión de ceftriaxona.



Además se halló factor XII (FXII) del 30% (dentro de rango hemostático), sin detección de inhibidor, ni corrección posterior a la suspensión del fármaco, que se interpretó como un posible déficit hereditario.

### Discusión

Se podría asegurar que la ceftriaxona fue el agente causal en el desarrollo del inhibidor del FV en este paciente, ya que se descartaron enfermedades neoplásicas y autoinmunes, no recibió transfusiones, y la alteración de la coagulación se presentó durante el tratamiento

antibiótico y se resolvió cuando fue suspendido.

Es importante detectar y erradicar a tiempo la causa etiológica, realizar soporte hematológico ante sangrados severos o si se requiere de algún procedimiento invasivo con niveles no hemostáticos del FV.

Los pacientes suelen ser asintomáticos sin requerir tratamiento, como en el caso presentado, y el efecto inhibitorio puede ser transitorio. Pero si el inhibidor persiste se debe recurrir a distintas estrategias de inmunosupresión (corticoides, ciclofosfamida o rituximab).

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

### Bibliografía

1. Chartier AR, Hillert CJ, Gill H, Jha P. Acquired Factor V Inhibitor After Antibiotic Therapy: A Clinical Case Report and Review of the Literature. *Cureus*. 2020 Jul 30;12(7):e9481.
2. Vetri D, Lumera G, Tarascio S, Scuto S, Marino E, Barcellona G, Signorelli SS. A Case of Acquired Factor V Deficiency in Patient with Bleeding. *TH Open*. 2020 Apr 20;4(2):e77-e79.
3. Wu AH, Manje Gowda A, Peng S, Kaur S, Maroules M. Successful Management of Life-threatening Pelvic Hemorrhage From Acquired Factor V Deficiency With immunosuppressive Therapy. *Cureus*. 2020 Aug 23;12(8):e9972.
4. Li F, Shu K, Liu J, Shen C, Wang X, Zhang Z, Jiang M. Acquired Factor V Inhibitor with Symptoms and Titer of Inhibitor Differences: Report of Two Cases. *Acta Haematol*. 2019;141(3):148-150.



**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.

# Rebelión mieloide

Myeloid rebellion

del Castillo M<sup>ORCID</sup>; Figueroa F<sup>ORCID</sup>; Pagani M<sup>ORCID</sup>; Luciardi G<sup>ORCID</sup>; Zevallos C<sup>ORCID</sup>;  
Abdala A<sup>ORCID</sup>; Gómez R<sup>ORCID</sup>; Gramajo M<sup>ORCID</sup>.

*Dpto. Hemato - Oncología y UTCPH, Hospital Néstor Kirchner. Tucumán. Argentina.*

mfla\_figueroa@hotmail.com

Fecha recepción: 4/4/2023

Fecha aprobación: 11/4/2023

ATENEOS SAH - REUNIÓN MENSUAL INTERDISCIPLINARIA DE DISCUSIÓN DE CASOS



ATENEO

HEMATOLOGÍA  
Volumen 27 n° 1: 20-25  
Enero - Mayo 2023

**Palabras claves:** neoplasias mieloproliferativas Filadelfia negativas,  
LMC,  
coexistencia.

**Keywords:** Philadelphia negative myeloproliferative neoplasms,  
CML,  
coexistence.

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.

## Resumen

Se presenta un paciente varón con diagnóstico inicial de una neoplasia mieloproliferativa Filadelfia negativa, sin respuesta al tratamiento y con

empeoramiento de síntomas, por lo que se realiza nueva evaluación de enfermedad con diagnóstico de leucemia mieloide crónica coexistente. Evoluciona con anemia con requerimiento transfusional, suponiendo un reto diagnóstico y terapéutico para el equipo tratante, llevando a una nueva re evaluación del paciente y a la realización de consultas a expertos en el tema para la búsqueda de estrategias para su tratamiento. Se realiza una revisión bibliográfica del tema que se describe a continuación.

## Abstract

We present a male patient with first diagnosis of Philadelphia chromosome negative myeloproliferative neoplasm (MPN), with no response to treatment and worsening of his symptoms. In further studies,

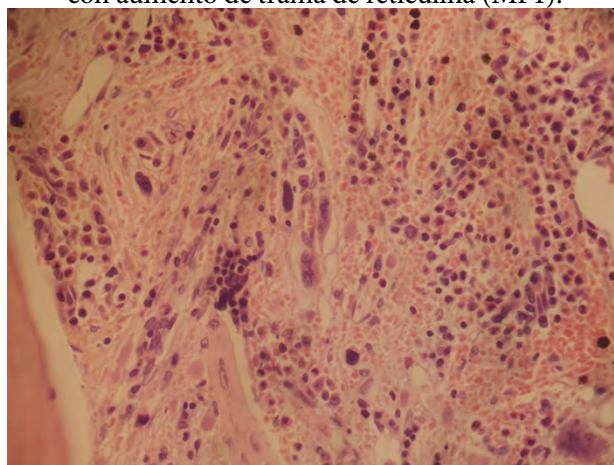
stands out the coexisting diagnosis of chronic myeloid leukemia (CML) and afterwards the patient develops anemia requiring transfusions. The characteristics of this case represented a diagnostic and therapeutic challenge for the treating medical team and led to new re-assessments of the patient's situation, as well as consults with experts in the field in order to search for better strategies. A bibliographical review of the subject is described below.

### Caso clínico

Paciente varón de 58 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y colitis ulcerosa (CU), sin seguimiento adecuado de dichas patologías. Consulta en el año 2007, a sus 43 años de edad, por dolor abdominal. Se constata en laboratorio poliglobulia (Hto 67%, Hb 20 gr/dl), trombocitosis (plaquetas 1.273.000/mm<sup>3</sup>) y leucocitosis con neutrofilia (GB 14.000/mm<sup>3</sup> con 78% neutrófilos segmentados). Al examen físico presenta esplenomegalia. No accede a realizarse estudio de médula ósea, por lo que se solicita mutación JAK2 V617F, siendo detectable. Se diagnostica policitemia vera (PV) de alto riesgo, iniciando tratamiento con hidroxiurea (HU), con mala adherencia (toma esporádica ante dolor abdominal). En 2015 consulta por primera vez a nuestra institución por exacerbación de dolor abdominal, que no cede con HU, asociado a pérdida de peso. Al examen físico presenta abdomen distendido con esplenomegalia a 8 cm por debajo del reborde costal (bazo de 200 mm por ecografía). Se realiza re evaluación de enfermedad presentando en estudios

realizados: Hb 12,5 gr/dl, Hto 37%, GB 56.700/mm<sup>3</sup> (segmentados 46%, basófilos 3%, eosinófilos 2%, linfocitos 6%, promielocitos 12%, mielocitos 9%, metamielocitos 9% y blastos 3%), plaquetas 939.000/mm<sup>3</sup>, estudio citogenético de médula ósea (MO) 46,XY, der(22)t(9;22)(q34;q11)[20], biopsia de MO con celularidad del 80%, con relación mielo-eritroide 4/1, trama de reticulina aumentada y mielofibrosis grado 1 (MF1) (Figura 1). Estudio molecular qPCR BCR-ABL1 p210 indetectable. No se realiza transcritos atípicos (p190 - p230). Con los hallazgos antes mencionados se plantea el diagnóstico de leucemia mieloide crónica (LMC) Ph+, JAK2+ en fase crónica con Sokal de alto riesgo y Hasford de riesgo intermedio. Inicia inhibidores de tirosina kinasa (ITK) de 1ª generación (imatinib 400 mg/día) con buena tolerancia y adherencia. En el control al tercer mes de tratamiento persiste con leucocitosis, trombocitosis y elevación de LDH, es decir sin respuesta hematológica (RH), la que se interpreta secundaria a la mutación JAK2 detectable asociada. Al sexto mes alcanza respuesta citogenética completa (RCC) y BCR-ABL1 p210 no detectable. Al año de tratamiento presenta pérdida de RCC (20% Ph+) y BCR-ABL1 p210 no detectable (transcritos p190 y p230 no fueron autorizados). Se interpreta como falla terapéutica. Por sus antecedentes personales se decide, como opción de tratamiento de 2º línea, dasatinib 100 mg/día (ITK de 2ª generación), iniciado en 2016 con buena tolerancia y adherencia. Alcanza RCC al tercer mes de iniciado el tratamiento y mantiene dicha respuesta en controles (mes 6, 12 y anuales) posteriores.

**Figura 1.** Anatomía patológica de MO con hallazgos compatibles con síndrome mieloproliferativo crónico con aumento de trama de reticulina (MF1).



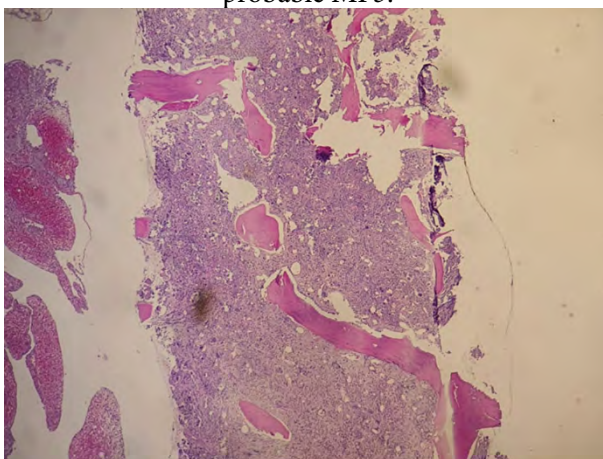
Evoluciona con complicaciones. En agosto del 2018 intercorre con reactivación de CU, por lo que inicia tratamiento con megalina con buena respuesta. Posteriormente, en octubre del 2020 presenta dolor abdominal leve con progresión de la esplenomegalia (bazo de 245 mm). Además, en control cardiológico semestral se detecta deterioro de la función sistólica y alteraciones de la motilidad parietal. Se realiza angioplastia de lesión severa en arteria circunfleja con reperfusión miocárdica, iniciando doble antiagregación. Al año siguiente, en el mes de mayo del año 2021 agrega en laboratorio anemia y disminución de trombocitosis habitual con aparición de blastos, eritroblastos (EB) y dacriocitos en sangre periférica (SP) con perfil férrico normal. Progresa en junio con requerimiento transfusional e incremento de EB y

dacriocitos, iniciando eritropoyetina (EPO). Finalmente, en julio 2021 se realiza re evaluación de enfermedad persistiendo con RCC, qPCR BCR-ABL1 p190 y p210 negativos y con nueva anatomía patológica de MO que informa neoplasia mieloproliferativa (NMP) vinculable a mielofibrosis (MF) estadio fibrótico (Figuras 2-3-4).

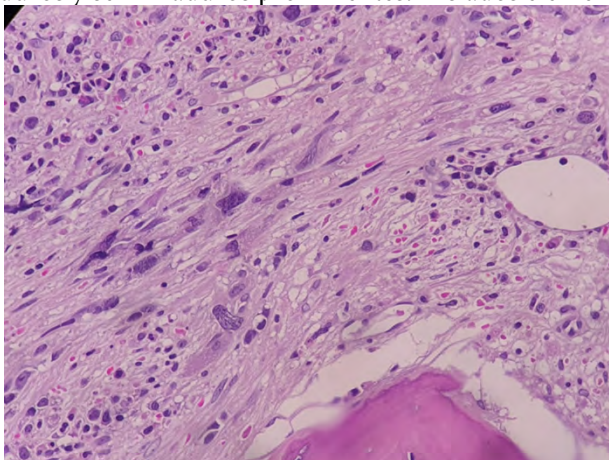
Luego de realizar la re evaluación del paciente se interpreta como LMC Ph+, JAK2+ con progresión a MF en estadio fibrótico. Se decide asociar ruxolitinib al tratamiento con dasatinib y EPO presentando buena tolerancia. En marzo de 2022 presenta leve disminución de esplenomegalia (bazo 238 mm por ecografía) y sin requerimiento transfusional.

Por último, en julio del año 2022 al no contar con hermanos histoidénticos, se deriva a centro de

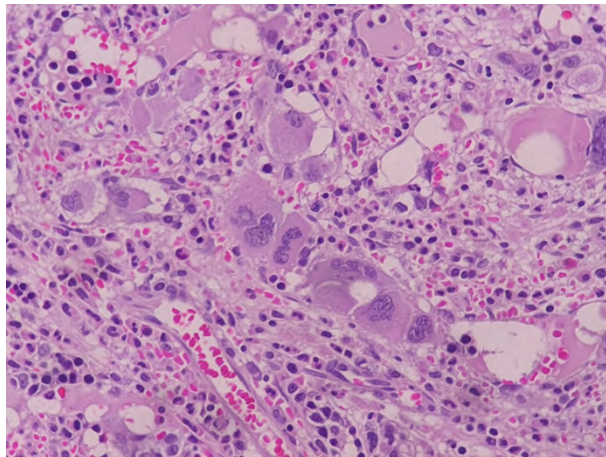
**Figura 2.** Biopsia de MO en 10x con celularidad poco evaluable por fibrosis. Se observa fibrosis con HyE probable MF3.



**Figura 3.** Biopsia de MO en 100x con arquitectura alterada por fibrosis estromal marcada. Relación mielo-eritroide: 3/1. Serie eritroide con disminución universal. Escasa maduración. Serie mielóide con elementos maduros y semimaduros prominentes. Aislados elementos inmaduros.



**Figura 4.** Biopsia de MO en 100x. En zonas de mayor celularidad se observa serie megacariocítica con aumento numérico relativo y absoluto, con marcados rasgos dismórficos y atipia celular con grupos alineados y distribución universal. Cambios estromales marcados con fibrosis, neovascularización, dilatación sinusoidal e histiocitos con hemosiderina. El tejido óseo presenta depósitos osteoides y aumento de actividad osteoblástica.



mayor complejidad para trasplante haploidéntico con su hijo, considerándose la necesidad de trasplante histoidéntico no relacionado. Se inicia la búsqueda internacional del donante.

### Discusión

Las NMP son trastornos clonales caracterizados por la proliferación de una célula madre hematopoyética que produce la expansión de una o más series de linaje mielóide. Se dividen en NMP Filadelfia positivas (Ph+) y Filadelfias negativas (Ph-). Se propone que para el desarrollo de estas patologías se requiere la existencia de una inestabilidad genómica en la célula madre que conduce al desarrollo de lesiones moleculares que generan el fenotipo mieloproliferativo. La causa subyacente de esta inestabilidad no se comprende bien. La presencia del gen de fusión *BCR-ABL1* conduce a un fenotipo de LMC, mientras que las mutaciones en los genes *JAK2*, *CALR* o *MPL* se vinculan a las NMP Ph-, representadas por la policitemia vera (PV), la trombocitemia esencial (TE) y la MF. Estas aberraciones genéticas dan como resultado tirosinas kinasas desreguladas que generan señales proliferativas en las células que dan inicio a la enfermedad. Dado que estas alteraciones generalmente son mutuamente excluyentes, una vez diagnosticada una NMP, rara vez se realizan determinaciones para las otras mutaciones. Sin embargo, hay varios informes de la existencia sincrónicas de LMC y MFP o PV. Las dos mutaciones líderes (Ph- y

Ph+) pueden surgir de forma independiente o del mismo clon<sup>(1-3)</sup>.

Se cree que la coexistencia de las NMP es más frecuente de lo reportado debido al subdiagnóstico, por lo que representa un desafío terapéutico y además que, por los escasos datos, se desconoce su relevancia clínica<sup>(1,3)</sup>.

### Fisiopatología

En cuanto a la fisiopatología, se postulan dos teorías. La primera propone a la translocación *BCR-ABL* como un evento secundario en un clon mutado con *JAK2*, en tanto que la segunda plantea la presencia de mutaciones que surgen en clones independientes, dando lugar a un “tumor compuesto”. Ambos escenarios sugieren un genoma inestable que produce cambios en la célula hematopoyética y favorece la aparición de clones competidores<sup>(1,2,3,4)</sup>.

### Clasificación

Un análisis retrospectivo de casos de *MD Anderson Cancer Center*, donde se evaluó a pacientes con diagnóstico de NMP entre los años 2000 a 2017, de un total de 2274 pacientes, 16 presentaron dos mutaciones líderes coexistentes. Ellos proponen una clasificación interesante en dos categorías principales:

1. Pacientes con mutaciones líderes que incluyan al *BCR/ABL1* + *JAK2/MPL/CALR*.
2. Pacientes con dobles mutaciones líderes en NMP Ph- pero negativos para *BCR/ABL1*<sup>(1)</sup>.

Dentro de la categoría de pacientes con mutaciones líderes que incluyan al BCR/ABL1 + JAK2/MPL/CALR, a su vez existen dos subgrupos. El primero representado por pacientes con la presencia de transcripto BCR-ABL1 clínicamente no relevante, detectado incidentalmente y NMP Ph- coexistentes, que se caracterizan por la detección de niveles bajos de BCR/ABL1 en personas sanas, lo que se define como hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP), condición que tiende a incrementarse con la edad. Sin embargo, para el desarrollo de la enfermedad se deben adquirir cambios adicionales, sumado a que estas anomalías suelen desaparecer con el tiempo, confirmando que representan un hallazgo incidental sin significancia patológica<sup>(1)</sup>.

El segundo subgrupo se refiere a pacientes con mutaciones líderes clínicamente relevantes: LMC Ph+ y NMP Ph- coexistentes. Se destaca en dichas situaciones las evoluciones diversas: rápida progresión de la LMC a crisis blástica, remisión de ambas NMP con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) o enfermedad estable con respuesta molecular de la LMC. Aquí la importancia de la anatomía patológica de MO para alertar sobre la posibilidad de NMP concomitantes. Es fundamental prestar atención a las características de los megacariocitos. Por ejemplo, megacariocitos grandes y atípicos con o sin mielofibrosis, en una médula con hallazgos compatibles con una LMC darían indicios para solicitar la búsqueda de la mutación BCR-ABL1 y además mutaciones en JAK2, CALR y MPL<sup>(1,3)</sup>.

La coexistencia de mutaciones líderes JAK2/MPL/CALR puede tener implicancias en la respuesta a los inhibidores de tirosina kinasa (ITK) en el tratamiento de la LMC, en algunos casos con peores resultados. El tratamiento dirigido hacia un blanco molecular produce una presión selectiva sobre los clones de la enfermedad, por lo que se sugiere un tratamiento combinado para alcanzar mejores respuestas, inclusive teniendo en cuenta el riesgo de la toxicidad<sup>(1,3,4)</sup>.

Por último, se encuentra la segunda categoría de pacientes con dobles mutaciones líderes en NMP Ph- No BCR/ABL1. Existe un subregistro de la verdadera frecuencia de esta entidad, por el hecho de que la determinación de las tres mutaciones no se realiza de rutina en todos los pacientes, por lo que se desconoce la verdadera relevancia de la presencia de mutaciones líderes coexistentes<sup>(1)</sup>.

### Elección de los ITK

Para la elección de los ITK en pacientes con mutaciones líderes coexistentes, la fibrosis debe ser considerada como un parámetro anatomopatológico importante para la decisión del tratamiento inicial, siendo además un marcador de pronóstico independiente. Existiría un beneficio de los ITK de segunda generación<sup>(4-7)</sup>.

Otros autores refieren falla al tratamiento con los ITK en pacientes JAK2 y NMP Ph+, dado por falta de aclaramiento del transcripto BCR-ABL1, que llevaría a la progresión de la enfermedad. Esta situación se reproduce en casos de pacientes con NMP CALR/MPL+ y NMP Ph+, no estando asociado a toxicidad o mala adherencia al tratamiento. Faltan estudios para comprender y certificar esta situación<sup>(1,3,4)</sup>.

### Mielofibrosis secundaria y tratamiento con ruxolitinib

La MF es una NMP crónica caracterizada por la expansión clonal de una célula madre pluripotente. Puede ser primaria o secundaria. La sintomatología es variada, desde astenia y adinamia hasta hematopoyesis extramedular y, como consecuencia, la esplenomegalia en un 90% de los pacientes<sup>(7)</sup>.

Existen múltiples escalas pronósticas vigentes para categorizar a los pacientes con MF. El IPSS fue diseñado para ser aplicado al diagnóstico, mientras que el DIPSS y DIPSS plus permiten predecir sobrevida en cualquier momento de la evolución de la enfermedad. El índice MYSEC fue específicamente diseñado para MF secundaria<sup>(7,8)</sup>.

Para la elección del tratamiento se tiene en cuenta la gran variabilidad clínica de la MF. El ruxolitinib es un inhibidor potente y selectivo de las quinasas asociadas a Janus (JAK) JAK1 y JAK2. No existen diferencias en las tasas de respuesta en pacientes JAK2 positivos o negativos, por lo que su indicación es independiente del estado mutacional. Por lo tanto, este fármaco es de elección en pacientes con MF primaria o post PV/TE con esplenomegalia sintomática y/o síntomas constitucionales. El inicio del tratamiento en etapas más tempranas permite utilizar mayores dosis y una mejor tolerancia<sup>(7)</sup>.

### Rol del TCPH en mielofibrosis secundaria

Si bien el número de trasplantes en MF aumentó constantemente, la disponibilidad de tratamientos

médicos efectivos plantea la necesidad de una mejor evaluación y selección de los pacientes a trasplantar. Los índices clásicos IPSS, DIPSS y DIPSS plus son malos predictores para los pacientes con MF secundaria. Por esta razón se utiliza el índice pronóstico MYSEC, siendo candidatos a trasplante aquellos pacientes con un MYSEC intermedio 2 o alto<sup>(8)</sup>.

El uso de ruxolitinib previo al TCPH acelera el injerto y mejora su función, además de disminuir la incidencia y la gravedad de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) y la mortalidad sin recaídas, y por estas razones se indica previo al TCPH. Por otro lado, la esplenectomía pre TCPH para pacientes con MF sigue siendo un tema de controversia y hasta la fecha se han reportado resultados contradictorios. El procedimiento parece acelerar la recuperación hematológica posterior al TCPH en función de un injerto más rápido, pero su impacto en la tasa de

recaídas y la supervivencia no es aún claro<sup>(9-11)</sup>.

### Conclusiones

Cada vez existe más evidencia de la presencia de NMPs co-existentes. Existen dos teorías que explican la fisiopatología de esta entidad. Por un lado, la presencia de dos clones distintos, y por otro la existencia de dos mutaciones en el mismo clon. Ambos escenarios actuarían sobre un genoma inestable.

Se debe considerar el diagnóstico de una NMP Ph-coexistente cuando existen discrepancias entre la respuesta molecular/citogenética y la respuesta clínica en los pacientes con LMC y viceversa.

El diagnóstico de estas patologías presentes en forma simultánea continúa siendo un desafío diagnóstico y terapéutico, reafirmando la importancia del trabajo interdisciplinario y que permita ofrecer un tratamiento combinado.

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

### Bibliografía

1. Boddu P, Chihara D, Masarova L y col. The co-occurrence of driver mutations in chronic myeloproliferative neoplasms. *Ann Hematol*; 2018;97(11):2071-2080.
2. Kandarpa M, Wi Y, Robinson D, Burke P, Chinnaiyan A, Talpaz M. Clinical characteristics and whole exome/transcriptome sequencing of coexisting chronic myeloid leukemia and myelofibrosis. *Am J Hematol*. 2017;92:555-561.
3. Montivero A. JAK 2 y BCR-ABL. ¿Son siempre mutuamente excluyentes? *Hematología*. 2021;25:147-150.
4. Yi JH, Kim HR. Coexistence of BCR/ABL1-positive chronic myeloid leukemia and JAK2 V617F-mutated myelofibrosis successfully treated with dasatinib and ruxolitinib. *Blood Res*. 2019;54(1): 77-79.
5. Hussein K, Bock O, Seegers A et al. Myelofibrosis evolving during imatinib treatment of a chronic myeloproliferative disease with coexisting BCR-ABL translocation and JAK2V617F mutation. *Blood*. 2007;109:4106-4107.
6. Eliacik E, Isik A, Aydin C y col. Bone marrow fibrosis may be an effective independent predictor of the 'TKI drug response level' in chronic myeloid leukemia. *Hematology*. 2015;20(7):392-6.
7. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2021;96:145-162.
8. Polverelli N, Farina M, D'Adda M y col. How We Manage Myelofibrosis Candidates for Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Cells*. 2022;11(3),553.
9. Salit R, Scott B, Stevens E y col. Pre-hematopoietic cell transplant Ruxolitinib in patients with primary and secondary myelofibrosis. *Bone Marrow Transplant*. 2020; 5:70-76.
10. Robin M, Zine M, Chevret S y col. The impact of splenectomy in myelofibrosis patients before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23:958-964.
11. Helbig G, Wiczorkiewicz-Kabut A, Markiewicz M y col. Splenic irradiation before allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Med Oncol*. 2019 Jan 8;36(2):16.



**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 B difuso de células grandes asociado a KSHV/HHV8 con áreas focales de enfermedad de Castleman multicéntrico: reporte de un caso inusual y revisión de la literatura

Difuse large B-cell lymphoma associated with KSHV/HHV8 with focal areas of multicentric Castleman disease: report of an unusual case and literature review

MA Caviedes Cleves<sup>1</sup>; DR Díaz<sup>2</sup>; V Santiago Pacheco<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Residente de Patología, Universidad de Antioquia, Medellín.

<sup>2</sup> Docente de Patología, Universidad de Antioquia Medellín.

<sup>3</sup> Docente de Hematopatología, Universidad de Antioquia Medellín.

mcaviedes115@gmail.com

Fecha recepción: 11/10/2022

Fecha aprobación: 28/3/2023



CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA

Volumen 27 n° 1: 26-33

Enero - Mayo 2023

**Palabras claves:** Herpesvirus Humano 8, VIH, trastornos linfoproliferativos, linfoma plasmablastico, enfermedad de Castleman.

**Keywords:** Herpesvirus 8, Human, HIV, lymphoproliferative disorders, plasmablastic lymphoma, Castleman disease.

## Resumen

Las lesiones linfoproliferativas de aspecto plasmablastico/plasmocitoide asociadas a KSHV/HHV8 en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) más frecuentemente encontradas incluyen la enfermedad de Castleman multicéntrica (ECM), el linfoma B difuso de células grandes asociado a KSHV/HHV8 (LBDCG KSHV/HHV8+), el linfoma primario de cavidades, el linfoma primario de cavidades extracavitario y el más recientemente descrito síndrome inflamatorio de citoquinas asociado al KSHV/HHV8 (KICS). Más que entidades separadas, se las considera un espectro de manifestaciones clínicas asociadas a la infección por KSHV/HHV8. Los pacientes con sarcoma de Kaposi tienen mayor riesgo de desarrollar ECM, y a su vez

éstos, cuando se acompañan de agregados plasmablasticos, tienen mayor probabilidad de progresar a linfoma franco asociado a KSHV/HHV8. Se presenta el caso de un paciente masculino de 42 años, con VIH/SIDA y sarcoma de Kaposi en quien posteriormente se evidenció histopatológicamente áreas de ECM con LBDCG KSHV/HHV8+. Adicionalmente, se hace una revisión de la literatura del diagnóstico diferencial de este espectro de entidades.

## Abstract

Lymphoproliferative lesions with plasmablastic/plasmacytoid appearance associated with KSHV/HHV8 in HIV patients most frequently found include multicentric Castleman disease (MCD), KSHV/HHV8-associated diffuse large B-cell lymphoma

(KSHV/HHV8+ DLBCL), primary effusion lymphoma, extracavitary primary effusion lymphoma, and more recently described, the KSHV inflammatory cytokine syndrome (KICS). These, more than separate entities, are considered a spectrum of clinical manifestations associated with KSHV/HHV8 infection. Patients with Kaposi's sarcoma are at higher risk of developing MCD and, in turn, those with plasmablastic aggregates are more likely to progress to frank lymphoma associated with KSHV/HHV8. We present the clinical case of a 42-year-old male patient with HIV/AIDS and Kaposi's sarcoma who was later found to have histopathologically proven areas of MCD with KSHV/HHV8+ DLBCL. Additionally, a literature review of the differential diagnosis of this spectrum of entities is provided.

### Introducción

Las lesiones linfoproliferativas de aspecto plasmablastico/plasmocitoide asociadas a KSHV/HHV8 en el contexto de pacientes con VIH, requieren una investigación exhaustiva que incluya la historia clínica, estudios de laboratorio y el control virológico, además de estudios morfológicos, inmunofenotípicos y, en algunos casos, genéticos como parte de su evaluación<sup>(1,2)</sup>. Las entidades más frecuentemente asociadas incluyen ECM, LBDCG KSHV/HHV8+, el linfoma primario de cavidades, el linfoma primario de cavidades extracavitario<sup>(3,4)</sup>, y más recientemente descrito, el KICS<sup>(5,6)</sup>.

La ECM asociada a KSHV/HHV8 es un trastorno linfoproliferativo observado con frecuencia en pacientes infectados por VIH (89%)<sup>(7)</sup> y se caracteriza por la presencia de centros germinales en regresión, con proliferación de linfocitos y células plasmáticas paracorticales e interfoliculares politípicas<sup>(1)</sup>, con presencia de plasmablastos en zonas inter y perifoliculares infectados por KSHV/HHV8<sup>(8)</sup>, con expresión de IgM lambda citoplasmática monotípica por inmunohistoquímica, pero sin evidencia de monoclonalidad en estudios moleculares. El LBDCG KSHV/HHV8+ es una entidad muy rara y agresiva que surge generalmente en un contexto de ECM KSHV/HHV8+<sup>(9)</sup>, generalmente en pacientes VIH positivos con inmunosupresión profunda<sup>(7)</sup>, que histopatológicamente se caracteriza por láminas y grupos confluentes de plasmablastos, con borramiento de la arquitectura del ganglio linfático, y que generalmente son monotípicos con restricción de cade-

nas IgM Lambda<sup>(8)</sup>, con positividad variable para antígenos de células B, y negatividad para marcadores de células plasmáticas y para VEB<sup>(1)</sup>. El linfoma primario de cavidades extracavitario es una entidad observada preferentemente en personas con VIH+/SIDA<sup>(10)</sup>, por definición es positiva para KSHV/HHV8 y en el 75% de los casos también son positivas para VEB por EBER<sup>(11)</sup>. Histopatológicamente las células neoplásicas son de aspecto plasmablastico, inmunoblastico o anaplástico<sup>(12)</sup>, con marcación variable para antígenos de células B, positividad para marcadores de diferenciación de células B terminales, y a diferencia del LBDCG KSHV/HHV8+, son positivos para CD138 y CD38<sup>(7)</sup>.

Presentamos el caso clínico de un paciente de la quinta década de la vida con VIH/SIDA y sarcoma de Kaposi, quien consultó por linfadenopatías generalizadas y síntomas B, cuyo diagnóstico histopatológico fue un LBDCG KSHV/HHV8+, con evidencia en áreas focales de enfermedad de Castleman multicéntrica, lo cual representa el espectro morfológico e inmunofenotípico de las entidades asociadas a la infección por el KSHV/HHV8. Aportamos a la literatura mundial con este caso representativo del diagnóstico diferencial de dichas entidades.

### Caso clínico

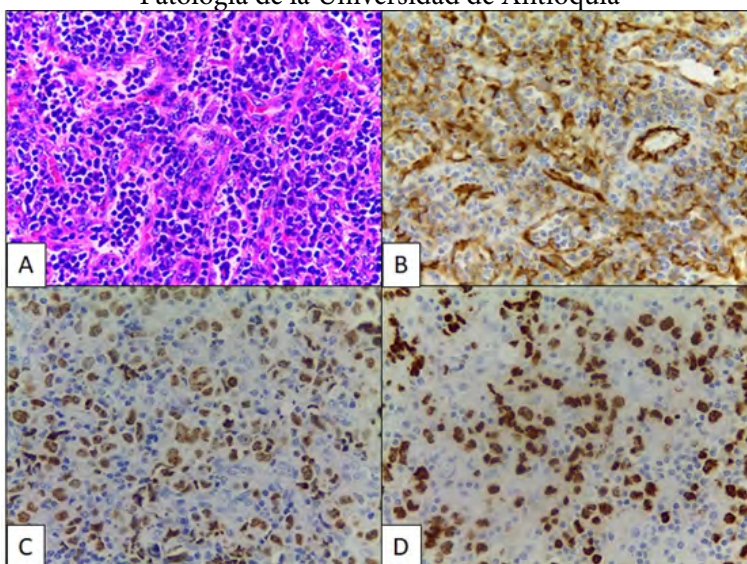
Paciente masculino de 42 años de edad, con diagnósticos desde 3 años antes del ingreso de infección VIH y síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA) por sarcoma de Kaposi e infección anal por Virus del Papiloma Humano con lesión intraepitelial escamosa de alto grado, que se encontraba en manejo con terapia antirretroviral de alta eficacia (HAART) con tenofovir disoproxil fumarato (TDF), emtricitabina (FTC) y efavirenz (EFV) logrando recuento de linfocitos T CD4+ de 395 células/mm<sup>3</sup>, y carga viral indetectable. Ingresó por cuadro clínico de 3 meses de evolución consistente en poliserositis, adenopatías generalizadas, pérdida involuntaria de 5 kilogramos de peso y diaforesis nocturna.

En los exámenes de laboratorio, hemograma con anemia leve, LDH elevada, electrolitos normales y tiempos de coagulación normales. Ante la sospecha de tuberculosis diseminada versus trastorno linfoproliferativo, se realizó resección de ganglio axilar derecho, obteniendo un nódulo de 3x2x1 cm, con superficie rugosa color café y parénquima homogéneo de aspecto violáceo. El examen histopatológico

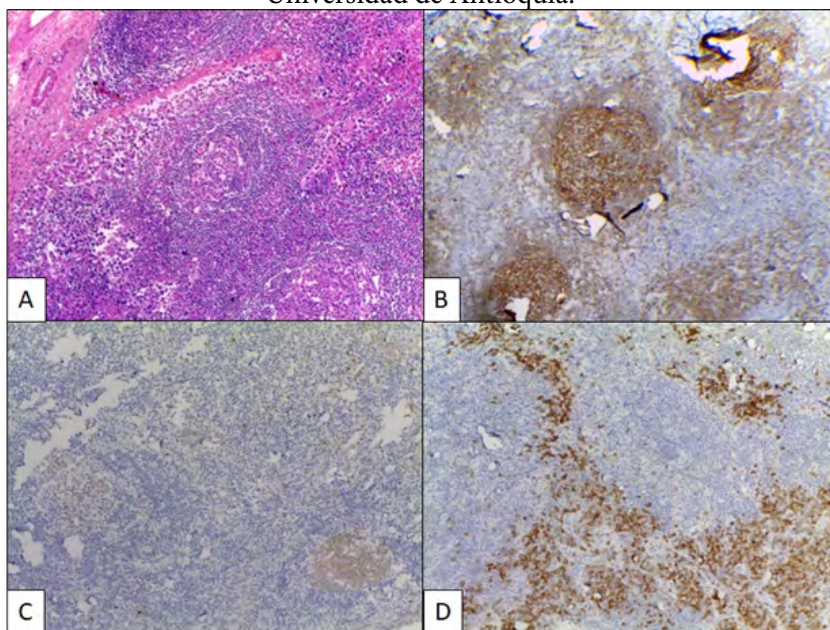
evidenció folículos linfoides pequeños con centros germinales residuales, con expansión de la paracorteza dada la proliferación de células de tamaño grande, pleomórficas e hiper cromáticas y de vasos sanguíneos con células endoteliales de morfología atípica. Se realizaron marcadores de inmunohistoquímica que reportó células atípicas positivas para HHV8/LANA1, CD31, con Ki67 del 90%, y negativas para los marcadores CD20, CD3, CD30, citoqueratina, proteína S-100 y CD38. Las tinciones especiales para Ziehl Neelsen, Ziehl Neelsen modificado, plata metenamina y mucicarmín fueron negativos para microorganismos. Se concluyó que los hallazgos correspondían a sarcoma de Kaposi (Figura 1). Sin embargo, ante los síntomas clínicos, y la alta sospecha de enfermedad linfoproliferativa, se decidió realizar resección de nuevo ganglio linfático cervical derecho. En el Servicio de Patología se recibieron 2 ganglios linfáticos, el mayor de 1.3 x 0.8 cm, color crema. Al examen histopatológico, se observó distorsión de la arquitectura ganglionar con algunos folículos linfoides con centro germinal redondo agotado e hiperplasia concéntrica de la zona del manto, con áreas de la paracorteza expandidas por la presencia de abundantes células plasmáticas, además de proliferación vascular prominente.

Dichos hallazgos correspondían a enfermedad de Castleman variante plasmacelular (Figura 2). En otras áreas, se identificaron agregados confluentes y láminas de células atípicas de gran tamaño, pleomórficas, binucleadas y multinucleadas con nucléolo prominente, de aspecto plasmablástico con alta actividad mitótica, las cuáles infiltraban algunos folículos linfoides, con borramiento de la arquitectura nodal, y con extensión a la cápsula ganglionar y al tejido blando perinodal. Se realizaron tinciones especiales con Ziehl Neelsen y plata metenamina que fueron negativas para microorganismos. Las células atípicas fueron fuertemente positivas para los marcadores de inmunohistoquímica MUM-1, C-MYC y HHV8/LANA1; débilmente positivas para CD20 y CD38, y negativas para CD3, CD30, CD138, LMP-1, CD31, CD34, CD79a, PAX-5, CD23, CD10, BCL2 y BCL6. El índice de proliferación medido por Ki67 fue del 90%, y presentaban restricción de cadenas IgM Lambda (Figura 3). No se realizó hibridación in-situ para el virus de Epstein-Barr (EBER-CISH) por no disponibilidad del recurso. Los hallazgos favorecían el diagnóstico de LBDCG KSHV/HHV8+. El paciente presentó deterioro progresivo de su patrón respiratorio, con inestabilidad hemodinámica y finalmente falleció.

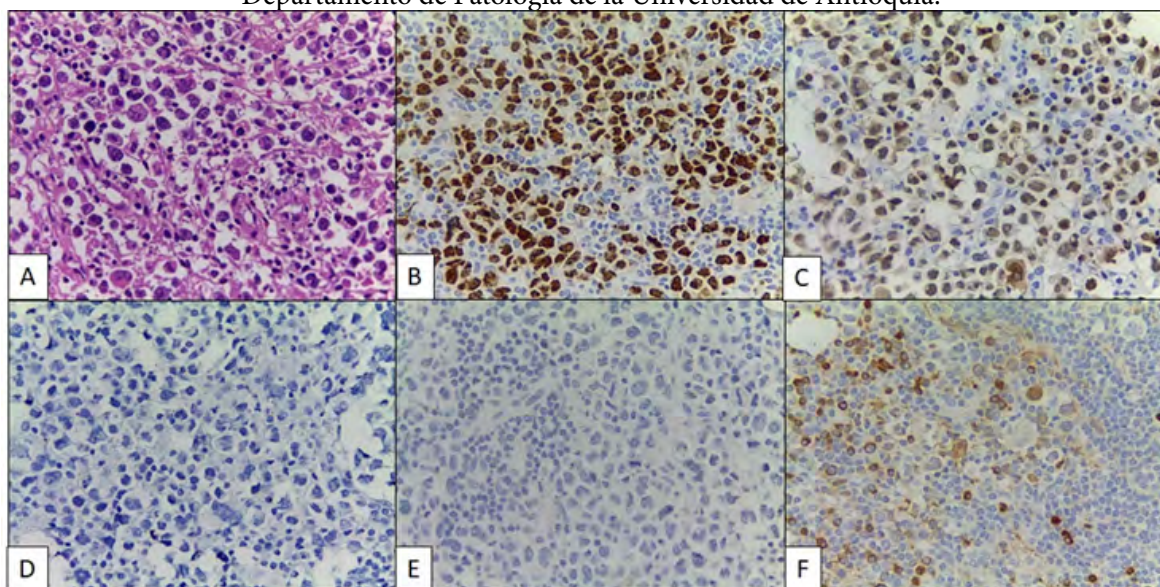
**Figura 1.** Sarcoma de Kaposi: A) paracorteza con proliferación de células de tamaño grande y pleomórficas, y células endoteliales morfología atípica (H&E, aumento 40X). Las células atípicas fueron positivas para CD31 (B), HHV8/LANA1 (C), con un Ki67 del 90% (D). Cortesía: Departamento de Patología de la Universidad de Antioquia



**Figura 2.** Enfermedad de Castleman multicéntrica. A) Áreas focales con folículos linfoides con centro germinal redondo agotado, con hiperplasia concéntrica de la zona del manto en aspecto de piel de cebolla; hay agregados plasmablastos en zona interfolicular (H&E, aumento 10x). B) CD23 positivo en la malla de células dendríticas foliculares. C) CD10 débilmente positivo en centros germinales residuales agotados. D) CD138 positivo en células plasmáticas interfoliculares. Cortesía: Departamento de Patología de la Universidad de Antioquia.



**Figura 3.** Linfoma B difuso de célula grande asociado a KSHV/HHV8. (A) Agregados y láminas de células atípicas de gran tamaño, pleomórficas, binucleadas y multinucleadas con nucléolo prominente, de aspecto plasmablasto, con borramiento de la arquitectura nodal (H&E, aumento 40x). Las células neoplásicas fueron positivas por inmunohistoquímica para HHV8/LANA1 (B), MUM-1 (C), y negativas para CD138 (D), negativas para IgM Kappa (E), con restricción de cadenas ligeras IgM lambda (F). Cortesía: Departamento de Patología de la Universidad de Antioquia.



## Discusión

Las lesiones linfoproliferativas de aspecto plasmablastico/plasmocitoide son difíciles de separar basándose únicamente en la morfología, lo cual resalta la necesidad de realizar una investigación exhaustiva de estos pacientes que incluya la historia clínica, estudios de laboratorio y estado viral, además de estudios morfológicos, inmunofenotípicos y en algunos casos genéticos como parte de su evaluación. Dichas lesiones en el contexto de pacientes inmunodeficientes incluyen el linfoma plasmablastico, plasmocitoma, mieloma múltiple, leucemia de células plasmáticas, proliferaciones linfoides positivas para KSHV/HHV8, entre otras<sup>(1,2)</sup>.

Los trastornos linfoproliferativos relacionados con KSHV/HHV8 en pacientes con VIH incluyen ECM, LBDCG KSHV/HHV8+, el linfoma primario de cavidades, el linfoma primario de cavidades extracavitario<sup>(3,4)</sup> y más recientemente se describió el KICS<sup>(5,6)</sup> (Tabla 1). El trastorno linfoproliferativo germinotrópico ocurre preferentemente en pacientes inmunocompetentes<sup>(9)</sup>. Algunas de estas lesiones, además de estar asociadas al HHV8, también son positivas para el virus de Epstein-Barr (VEB). El virus KSHV/HHV8 puede infectar células B vírgenes (CD19+, CD20+, IgM+, IgD+, CD27-) o células B de memoria IgM (CD19+, CD20+, IgM+, IgD +/-, CD27+). Las células con infección latente bajo la influencia de la IL-6 y otros factores virales tienen la capacidad de transformarse en células B con una apariencia plasmablastica con expresión de inmunoglobulina intracelular y de superficie<sup>(1)</sup>.

La enfermedad de Castleman es un síndrome clinicopatológico, con diferentes variantes morfológicas (hialina vascular, de células plasmáticas/plasmablasticas y mixtas o transicionales), y clínicas (unicéntrica y multicéntrica). ECM se asocia con síntomas constitucionales y linfadenopatías generalizadas, y usualmente exhibe las características morfológicas de la variante de células plasmáticas<sup>(1)</sup>. Su clasificación de acuerdo con el estado KSHV/HHV8+ es clínicamente más relevante. ECM KSHV/HHV8 negativa (idiopática) puede tener gran variedad de etiologías. La ECM asociada al KSHV/HHV8 es actualmente considerada por la Organización Mundial de la Salud como un trastorno linfoproliferativo que se observa comúnmente en pacientes infectados por VIH (89% de los casos), y afecta con mayor frecuencia a los ganglios linfáticos axilares, abdominales,

pélvicos, mediastínicos y cervicales, y al bazo<sup>(7)</sup>. Macroscópicamente, por definición los ganglios linfáticos deben tener > 10 mm de diámetro con > 2 estaciones afectadas<sup>(13)</sup>. Histopatológicamente se caracteriza por proliferación de linfocitos, células plasmáticas y vasos sanguíneos, exhibiendo folículos linfoides en regresión, con diferentes grados de hialinización, proliferación vascular prominente, proliferación difusa de células plasmáticas paracorticales e interfoliculares, positivas para CD138 y sin restricción de cadenas Kappa/lambda<sup>(1)</sup>. Hay presencia de plasmablastos en zonas inter y perifoliculares, los cuales están infectados por el HHV8<sup>(8)</sup>. El análisis inmunofenotípico de esta entidad mostrará que los plasmablastos son positivos para HHV8/LANA1, MUM-1, PAX-5, el 33-50% positivos para CD20 y/o CD79a, y negativas para CD138, CD10 y BCL6; y con expresión IgM lambda citoplasmática monotípica por inmunohistoquímica, pero sin evidencia de monoclonalidad en estudios moleculares<sup>(7)</sup>. El CD21 y CD23 resaltan la malla de células dendríticas foliculares. Es frecuente encontrar focos de sarcoma de Kaposi en la misma muestra<sup>(7)</sup>. Característica que estaba presente en nuestro paciente. La ECM con agregados plasmablasticos, se refiere a un estado más avanzado de la enfermedad, donde los plasmablastos aumentan en número y confluyen formando agregados de tamaño variable por dentro y por fuera de los centros germinales, los cuales son positivos para KSHV/HHV8, y por inmunohistoquímica presentan restricción de cadenas IgM Lambda. Sin embargo, por PCR son células policlonales u oligoclonales con genes de inmunoglobulina no mutados. A diferencia del LBDCG KSHV/HHV8+, no hay formación de láminas de estas células atípicas, y hay mínimo borramiento de la arquitectura del ganglio linfático. La positividad para C-MYC indica clonalidad y podría presagiar una progresión a linfoma franco<sup>(1)</sup>.

El LBDCG KSHV/HHV8+, es una entidad muy rara extremadamente agresiva con una supervivencia de pocos meses<sup>(14)</sup>, que surge generalmente en un contexto de ECM KSHV/HHV8+<sup>(9)</sup>, generalmente en pacientes VIH positivos con inmunosupresión profunda<sup>(7)</sup>. Puede comprometer ganglios linfáticos, bazo e incluso diseminarse a sitios extraganglionares con compromiso de sangre periférica. Histopatológicamente se caracteriza por láminas y grupos confluentes de plasmablastos con borramiento de

**Tabla 1.** Trastornos linfoproliferativos relacionados con KSHV/HHV8 en pacientes con infección por VIH.

Características clínico-patológicas	Enfermedad			
	Enfermedad de Castleman multicéntrica	Linfoma B difuso de células grandes asociado a KSHV/HHV8	Linfoma primario de cavidades/extracavitario	Síndrome inflamatorio de citoquinas asociado al KSHV/HHV8
Manifestaciones clínicas	Síntomas constitucionales con linfadenopatías generalizadas en más de 2 estaciones ganglionares.	Enfermedad extremadamente agresiva con mal pronóstico con compromiso ganglionar y extraganglionar. Generalmente surge en el contexto de una ECM KSHV/HHV8 +.	Enfermedad grave con muy mal pronóstico. Compromiso primario de cavidades con formación de derrames, o como masa sólida extracavitaria. El 50% pueden estar asociados a sarcoma de Kaposi o ECM.	Enfermedad sistémica clínicamente grave en personas con VIH con otras enfermedades relacionadas con KSHV/HHV8 diferentes ECM.
Histopatología	Centros germinales en regresión con proliferación de células plasmáticas paracorticales e interfoliculares. Hialinización y/o proliferación vascular prominente.	Borramiento de arquitectura ganglionar por proliferación difusa de plasmablastos. Es frecuente encontrar áreas de ECM.	Proliferación difusa de células de aspecto plasmablasto, inmunoblástico o anaplásico.	Sin características histopatológicas específicas.
Inmuno-histoquímica	Células plasmáticas CD138 positivas sin restricción de cadenas ligeras de Ig. Plasmablastos dispersos en zona interfolicular positivos para MUM-1 y HHV8/LANA1; con positividad variable para antígenos de células B y negativos para CD138.	Células neoplásicas con positividad para MUM-1, positividad variable para antígenos de células B, negativos para CD30, CD38 y CD138, con restricción de cadenas ligeras IgM Lambda.	Células neoplásicas positivas para MUM-1, CD30, EMA, CD38 y CD138; y con positividad variable para antígenos de células B.	No aplica.
Coinfección con virus del Epstein Bar.	No.	No.	EBER positivo en el 75%.	No.
Estudios moleculares de clonalidad	Policlonal.	Monoclonal.	Monoclonal	No aplica.

la arquitectura del ganglio linfático, los cuales son monoclonales con restricción de cadenas ligeras, generalmente IgM Lambda<sup>(8)</sup>. Tienen positividad variable para marcadores B como CD20 y CD79a, expresan marcadores de diferenciación de células B terminales como MUM-1, pero carecen de marcadores de activación como CD30<sup>(7)</sup>, y a menudo son negativas para marcadores de células plasmáticas como CD138 y CD38<sup>(10)</sup>. La positividad es variable para marcadores como CD45. Suele ser negativo para EBER, pero se han reportado casos con doble positividad para HVSK/HHV8 y VEB<sup>(15)</sup>. Los hallazgos descritos son concordantes con los encontrados en nuestro caso.

El linfoma primario de cavidades extracavitario es una entidad observada preferentemente en personas con VIH/SIDA<sup>(16)</sup>, y por definición son positivas para KSVH/HHV8, y en el 75% de los casos que están asociados a VIH también son positivas para VEB<sup>(11)</sup>. Ocurre principalmente en forma de masa sólida sin formación de derrames<sup>(17)</sup>, involucrando ganglios linfáticos o sitios extraganglionares como tracto gastrointestinal, pulmones, piel, sistema nervioso central de localización intravascular<sup>(18)</sup>. Histopatológicamente, las células neoplásicas son de aspecto plasmablástico, inmunoblástico o anaplásico, pueden tener una apariencia similar a las células tipo Hodgkin o Reed-Sternberg<sup>(12)</sup>. En el linfoma primario de cavidades, las células neoplásicas por inmunohistoquímica carecen de marcadores B (CD19, CD20, PAX-5, OCT2, BOB.1, CD79a)<sup>(19)</sup> y de marcadores de centro germinal (CD10, BCL6). Pueden incluso carecer de CD45, pudiéndose diagnosticar erróneamente como otros tumores<sup>(17)</sup>. Sin embargo, se componen de células B clonales basadas en el análisis de ADN<sup>(20)</sup>. En la forma extracavitaria expresan con mayor frecuencia antígenos asociados a células B<sup>(17)</sup>. Expresan marcadores de diferenciación de células B terminales como MUM-1, Blimp1 (similar a ECM), CD138 y CD38 (en contraste con los plasmablastos de la ECM)<sup>(7)</sup>. Generalmente son positivos para EMA y CD30. Se ha reportado casos con marcación aberrante para antígenos de células T en el 30% de los casos<sup>(21)</sup>. Se ha descrito que otras

entidades asociadas a HVSK/HHV8 como sarcoma de Kaposi y ECM pueden estar presentes en el 50% de los casos al momento de su presentación. El VEB se demuestra por EBER, pero no por inmunohistoquímica para LPM-1<sup>(7)</sup>.

KICS es un trastorno grave y poco común, asociado a infección por KSHV/HHV8, que se presenta principalmente en personas infectadas por VIH, caracterizado por síntomas sistémicos como fiebre, trastornos gastrointestinales, edema, síntomas respiratorios, derrames, anemia, hipoalbuminemia y trombocitopenia entre otros, y que se asocia con otras enfermedades subyacentes relacionadas con KSHV/HHV8 diferentes de ECM, como sarcoma de Kaposi y linfoma de efusión primaria. El mecanismo fisiopatológico, aunque no está claro, se cree que ocurre por una sobreproducción de IL-6 e IL-10, similar a lo que ocurren en ECM. El diagnóstico se basa netamente en criterios clínicos, ya que, a diferencia de otras neoplasias malignas relacionadas con KSHV/HHV8, aún no se han descrito las características histopatológicas específicas. Clínicamente puede superponerse con ECM o shock séptico, por lo cual se deben descartar estas dos últimas entidades antes de hacer un diagnóstico de KICS<sup>(5,6)</sup>. En nuestro paciente había evidencia de ECM, por lo cual se descartó este síndrome.

En conclusión, nuestro caso representa el espectro morfológico de las entidades clínicas asociadas a la infección por HVSK/HHV8 desde el sarcoma de Kaposi hasta LBDCG HVSK/HHV8, dejando en claro que el diagnóstico no es fácil dado el solapamiento clínico, morfológico, inmunofenotípico, viral y molecular entre estas patologías. En nuestro caso, la evidencia de sarcoma de Kaposi y ECM, junto con la restricción monotípica IgM Lambda en las células neoplásicas favorece el diagnóstico de LBDCG HVSK/HHV8. Se debe tener en cuenta que la distinción con el linfoma primario de cavidades extracavitario es un gran desafío y es muy útil la realización de EBER-CISH, sin embargo, el acceso a dicha prueba diagnóstico en nuestro medio es difícil. Consideramos este caso académicamente muy representativo del diagnóstico diferencial de dichas entidades.

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

## Bibliografía

1. Chadburn A, Said J, Gratzinger D, Chan JKC, de Jong D, Jaffe ES et al. HHV8/KSHV-Positive Lymphoproliferative Disorders and the Spectrum of Plasmablastic and Plasma Cell Neoplasms: 2015 SH/EAHP Workshop Report—Part 3. *Am J Clin Pathol*. 2017;147(2):171-87.
2. Ramla S, Guy J. An unusual posttransplant EBV-associated lymphoproliferative disorder exhibiting plasmacytic features in leukemic phase. *Blood*. 2015;125(10):1672.
3. Carbone A, Cesarman E, Spina M, Gloghini A, Schulz TF. HIV-associated lymphomas and gamma-herpesviruses. *Blood*. 2009;113(6):1213-24.
4. Natkunam Y, Gratzinger D, Chadburn A, Goodlad JR, Chan JKC, Said J et al. Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders: time for reappraisal? *Blood*. 2018;132(18):1871-8.
5. Polizzotto MN, Uldrick TS, Wyvill KM, Aleman K, Marshall V, Wang V et al. Clinical Features and Outcomes of Patients With Symptomatic Kaposi Sarcoma Herpesvirus (KSHV)-associated Inflammation: Prospective Characterization of KSHV Inflammatory Cytokine Syndrome (KICS). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2016;62(6):730-8.
6. Piñeiro F, Climent F, Imaz A, Gudiol C, Niubó J, Palomar-Muñoz A et al. Clinical and pathological features of Kaposi sarcoma herpesvirus-associated inflammatory cytokine syndrome. *AIDS Lond Engl*. 2020;34(14):2097-101.
7. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-48.
8. Dupin N, Diss TL, Kellam P, Tulliez M, Du MQ, Sicard D et al. HHV-8 is associated with a plasmablastic variant of Castleman disease that is linked to HHV-8-positive plasmablastic lymphoma. *Blood*. 2000;95(4):1406-12.
9. Du MQ, Diss TC, Liu H, Ye H, Hamoudi RA, Cabeçadas J et al. KSHV- and EBV-associated germinotropic lymphoproliferative disorder. *Blood*. 2002;100(9):3415-8.
10. Oksenhendler E, Boulanger E, Galicier L, Du MQ, Dupin N, Diss TC et al. High incidence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related non-Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection and multicentric Castleman disease. *Blood*. 2002;99(7):2331-6.
11. Pan ZG, Zhang QY, Lu ZB (Jim), Quinto T, Rozensvald IB, Liu LT et al. Extracavitary KSHV-associated Large B-Cell Lymphoma: A Distinct Entity or a Subtype of Primary Effusion Lymphoma? Study of 9 Cases and Review of an Additional 43 Cases. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(8):1129.
12. Brimo F, Michel RP, Khetani K, Auger M. Primary effusion lymphoma. *Cancer Cytopathol*. 2007;111(4):224-33.
13. Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, Frank D, Wu D, Srkalovic G et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood*. 2017;129(12):1646-57.
14. Ramaswami R, Lurain K, Polizzotto MN, Ekwede I, Waldon K, Steinberg SM et al. Characteristics and outcomes of KSHV-associated multicentric Castleman disease with or without other KSHV diseases. *Blood Adv*. 2021;5(6):1660-70.
15. Gonzalez-Farre B, Martinez D, Lopez-Guerra M, Xipell M, Monclus E, Rovira J et al. HHV8-related lymphoid proliferations: a broad spectrum of lesions from reactive lymphoid hyperplasia to overt lymphoma. *Mod Pathol*. 2017;30(5):745-60.
16. Nador R, Cesarman E, Chadburn A, Dawson D, Ansari M, Said J et al. Primary effusion lymphoma: a distinct clinicopathologic entity associated with the Kaposi's sarcoma-associated herpes virus. *Blood*. 1996;88(2):645-56.
17. Chadburn A, Hyjek E, Mathew S, Cesarman E, Said J, Knowles DM. KSHV-Positive Solid Lymphomas Represent an Extra-Cavitary Variant of Primary Effusion Lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(11):1401.
18. Bruce-Brand C, Rigby J. Kaposi sarcoma with intravascular primary effusion lymphoma in the skin: A potential pitfall in HHV8 immunohistochemistry interpretation. *Int J Surg Pathol [Internet]*. 2020;28(8):868-71.
19. Knowles D, Inghirami G, Ubriaco A, Dalla-Favera R. Molecular genetic analysis of three AIDS-associated neoplasms of uncertain lineage demonstrates their B-cell derivation and the possible pathogenetic role of the Epstein-Barr virus. *Blood*. 1989;73(3):792-9.
20. Walts AE, Shintaku P, Said JW. Diagnosis of Malignant Lymphoma in Effusions from Patients with AIDS by Gene Rearrangement. *Am J Clin Pathol*. 1990;94(2):170-5.
21. Said JW, Shintaku IP, Asou H, deVos S, Baker J, Hanson G et al. Herpesvirus 8 Inclusions in Primary Effusion Lymphoma: Report of a Unique Case With T-Cell Phenotype. *Arch Pathol Lab Med*. 1999;123(3):257-60.



**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.

# Abelacimab: ¿llegó la nueva era de anticoagulantes?

Abelacimab: is the new era of anticoagulants here?

Privitera, V<sup>®</sup>.

*Médica especialista en Hematología y Clínica Médica  
Hospital Italiano de Buenos Aires*

veronica.privitera@hospitalitaliano.org.ar

Fecha recepción: 11/4/2023  
Fecha aprobación: 17/4/2023



NUEVAS DROGAS

HEMATOLOGÍA  
Volumen 27 n° 1: 34-38  
Enero - Abril 2023

**Palabras claves:** anticoagulantes,  
hemorragia,  
factor XI.

**Keywords:** anticoagulants,  
hemorrhage,  
factor XI.

## Resumen

Los anticoagulantes disponibles en la actualidad actúan interfiriendo en la síntesis de múltiples factores de la coagulación o inhibiendo específicamente factores de la vía común, lo que afecta la hemostasia con el consecuente aumento del riesgo de sangrado. El temor al sangrado sigue siendo una limitante a la hora de indicar un tratamiento anticoagulante. La vía intrínseca ha demostrado tener un rol más importante en el desarrollo de la trombosis que en la hemostasia, por lo que en los últimos años ha sido foco de estudio para el desarrollo de nuevos anticoagulantes con un mejor perfil de seguridad. Se han

desarrollado varios agentes que inhiben al FXI en diferentes etapas, incluyendo oligonucleótidos antisentido, anticuerpos monoclonales y moléculas pequeñas. Abelacimab, un anticuerpo monoclonal, ha demostrado en estudios de fase 2 y en meta-análisis resultados prometedores en eficacia y seguridad. Fue el primero en iniciar estudios de fase 3, por lo que pronto tendremos más evidencia y una mejor perspectiva sobre su posible aplicación clínica.

## Abstract

Currently available anticoagulants act by interfering in the synthesis of multiple coagulation

factors or by specifically inhibiting factors of the common pathway; this affects hemostasis with the consequent increased risk of bleeding. The fear of bleeding continues to limit the indication of anticoagulants. The intrinsic pathway has been shown to play a more important role in the development of thrombosis than in hemostasis. For this reason, in recent years, it has been the focus of study for the development of new anticoagulants with a better safety profile. Several agents that inhibit FXI at different staging, including antisense oligonucleotides, monoclonal antibodies and small molecules have been developed. Abecimab, a monoclonal antibody, has shown promising efficacy and safety results in phase 2 studies and meta-analyses. It was the first to be evaluated in phase 3 studies, so we will soon have more evidence and a better perspective on its possible clinical application.

### Introducción

Los anticoagulantes utilizados en la actualidad para tratar o prevenir el tromboembolismo venoso o arterial actúan directa o indirectamente sobre los sitios activos de la trombina y el FX (heparinas, fondaparinux, bivalirudina, argatrobán, anticoagulantes orales directos [DOACs]) o disminuyendo las concentraciones plasmáticas de los precursores de estos y otros factores (antagonistas de vitamina K). Debido a que estos factores son componentes principales de la vía común de la cascada de la coagulación pueden afectar la hemostasia, aumentando el riesgo de sangrado que muchas veces contrarresta el beneficio antitrombótico. El sangrado es la complicación más frecuente y puede ser un evento grave que pone en riesgo la vida. A menudo esto lleva a evitar la terapia antitrombótica y muchos pacientes son subtratados debido a la presencia de comorbilidades o percepción de riesgo aumentado de sangrado<sup>(1)</sup>.

El punto de inflexión más importante en la historia de los anticoagulantes fue el desarrollo de los DOACs, con ventajas que han llevado al reemplazo casi completo de los AVK y, en muchos casos, también de la HBPM. Sin embargo todavía tienen limitaciones: escenarios clínicos donde los resultados fueron desfavorables (reemplazos valvulares mecánicos, síndrome antifosfolípido), en pacientes con alto riesgo de sangrado, especialmente sangrado gastrointestinal, áreas donde no se ha demostrado de forma adecuada su eficacia (obesidad, FA con

estenosis mitral), situaciones donde están contraindicados (insuficiencia renal y hepática grave) y en las interacciones farmacológicas importantes que potencian o disminuyen su efecto<sup>(2,3)</sup>. En consecuencia, sigue existiendo la necesidad de anticoagulantes más eficaces y con menor riesgo de complicaciones hemorrágicas. Esto impulsó la búsqueda de nuevos anticoagulantes con la estrategia de identificar una droga que actúe en la formación y propagación del trombo patológico y que sea menos esencial en la hemostasia fisiológica. Con cierta evidencia de que la vía de contacto contribuye al desarrollo de trombosis, el FXI ha recibido especial atención para el desarrollo de nuevos anticoagulantes con un perfil de seguridad mejorado en comparación con los anticoagulantes que actúan inhibiendo múltiples factores de coagulación o factores de la vía final común<sup>(4)</sup>.

### Rol del FXI en trombosis

En el modelo celular de la cascada de la coagulación se tiene en cuenta que la trombina actúa diferentemente según la concentración en que está presente. En la etapa de iniciación, se generan pequeñas cantidades de trombina que son insuficiente para formar un coagulo de fibrina estable pero imprescindible para activar el sistema. En la segunda etapa de amplificación, estas pequeñas cantidades de trombina activan los cofactores y fosfolípidos de plaquetas favoreciendo la acción del FXa sobre la trombina. En la etapa final la trombina generada por el complejo protrombinasa es capaz de activar al FXI. El FXI generado contribuye amplificando el proceso, por la formación de grandes cantidades de trombina, conocido como estallido de trombina, necesario para transformar fibrinógeno en fibrina<sup>(5)</sup>.

La trombosis generada por una rotura de la pared del vaso expone el factor tisular (FT), esto desencadena un estallido de trombina local suficiente para formar un trombo hemostático efectivo que normalmente se autolimita sin requerir amplificación. En las trombosis patológicas, el FXI es activado por la trombina resultante de la vía del FT y media la fase de amplificación necesaria para el estallido de trombina y el crecimiento del trombo dentro del vaso (Figura 1)<sup>(6)</sup>.

El fenotipo de los pacientes con deficiencia congénita de FXI (hemofilia C) se caracteriza por ser asintomático tener un riesgo bajo de sangrado espontáneo o grave. Generalmente se manifiesta luego de un

traumatismo o de cirugías que involucran tejidos ricos en actividad fibrinolítica, como la boca, nariz y tracto urinario. Además, estos pacientes también presentan una incidencia reducida de tromboembolismo venoso y accidente cerebrovascular isquémico<sup>(7,8)</sup>.

### Inhibidores del FXI

En la actualidad se encuentran en desarrollo múltiples drogas dirigidas contra el FXI. Se pueden clasificar en 3 categorías principales según su estructura química: oligonucleótidos antisentido, anticuerpos monoclonales y moléculas pequeñas.

Tres anticuerpos monoclonales completaron estudios de fase 2: osocimab, abelacimab y xisomab. Estas drogas se unen directamente al FXI, por lo que tienen un inicio de acción rápido. El metabolismo depende del sistema fagocítico mononuclear. La vida media es prolongada. Se espera que tengan un perfil predecible in vivo por la ausencia de aclaramiento renal y un bajo riesgo de interacciones farmacológicas<sup>(6,10)</sup>.

Abelacimab fue el primero en iniciar estudios de investigación en fase 3 y sus resultados están pronto a publicarse.

### Mecanismo de acción

Abelacimab es un anticuerpo monoclonal humano que se une con alta afinidad al dominio catalítico del

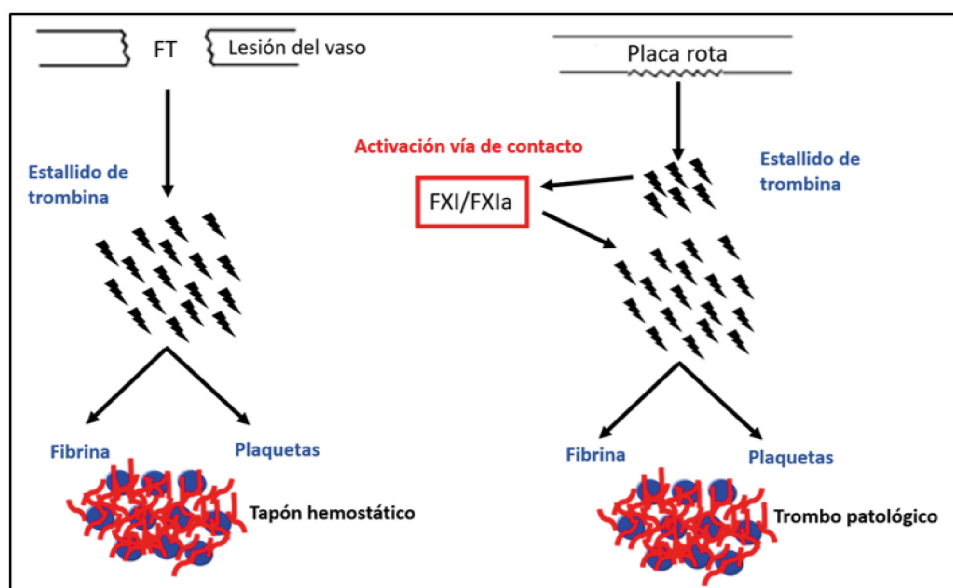
factor XI y lo bloquea en su conformación de zimógeno (precursor inactivo), evitando así su activación por el factor XIIa o la trombina<sup>(8,9)</sup>.

### Farmacocinética y farmacodinamia

Luego de una única infusión endovenosa de abelacimab en sujetos sanos la mediana del pico de las concentraciones plasmáticas osciló entre 1,75 y 2 horas siendo independiente de la dosis y la vida media fue 595 y 709 horas (25-30 días). Provocó una disminución rápida y mayor al 99% en las concentraciones libres del FXI en todas las dosis utilizadas desde 1 hora después del inicio de la infusión hasta el día 5. Paralelo al descenso de FXI se observó una prolongación del APTT de aproximadamente 2 veces el nivel basal. La recuperación a niveles basales de FXI fue dependiente de la dosis, al día 106 todas las concentraciones medias fueron normales. La farmacocinética por exposición al abelacimab y la duración de inhibición del FXI fue moderadamente inferior en los pacientes obesos posiblemente por un mayor volumen de distribución y aclaramiento más rápido de la droga.

Un estudio fase 2 que evaluó 3 dosis mensuales subcutáneas en pacientes con fibrilación auricular también mostró reducciones sostenidas y consistentes del FXI libre asociándose a prolongación del APTT hasta la dosis siguiente. Los niveles basales se recuperaron al día 110<sup>(11)</sup>.

Figura 1. Rol del FXI en trombosis. Traducido y adaptado de<sup>(6)</sup>



### Abelacimab en artroplastia total de rodilla (ATR)

En 2021 se publicaron los resultados del ensayo clínico fase 2, diseñado para comparar la eficacia y seguridad de abelacimab y enoxaparina en pacientes sometidos a artroplastia unilateral de rodilla. Aunque el diseño original pretendía enrolar 600 pacientes, el reclutamiento se detuvo por la pandemia de coronavirus. En total 412 pacientes se incluyeron en el estudio y fueron asignados aleatoriamente a recibir abelacimab (única dosis, entre 4-8 horas en el postoperatorio, 30,75 o 150 mg) o enoxaparina 40 mg/día subcutáneo comenzando la noche anterior o 12 horas después de la cirugía. El principal resultado de eficacia fue el tromboembolismo pulmonar definido como una combinación de TVP asintomática (diagnosticada por venografía ascendente unilateral del miembro operado realizado entre el día 8 y 12 postquirúrgico), tromboembolismo venoso sintomático confirmado, embolia pulmonar fatal o muerte inexplicable. La seguridad fue evaluada como sangrado mayor o no mayor clínicamente relevante (NMCR) a 30 días de la cirugía.

Los eventos tromboembólicos ocurrieron en 13% (abelacimab 30 mg), 5% (abelacimab 75 mg), 4% (abelacimab 150 mg), 22% (enoxaparina). La mayoría fueron TVP asintomáticas o distales. Abelacimab 30 mg demostró no ser inferior a enoxaparina, los regímenes de 75 y 150 mg fueron superiores a enoxaparina ( $P < 0,001$ ). El sangrado fue infrecuente en todos los grupos, ocurriendo en 2%, 2% y 0% de los pacientes en los 3 regímenes de abelacimab en comparación con el 0% en el grupo de enoxaparina<sup>(12)</sup>.

### Ensayos clínicos en curso

Dos ensayos clínicos de fase 3 de abelacimab para pacientes con enfermedad oncológica activa y TEV (tromboembolismo venoso) confirmado se encuentran en etapa de enrolamiento. Ambos ensayos son multicéntricos, abiertos y con evaluación ciega de los resultados. Fueron diseñados para evaluar la recurrencia de TEV a los 6 meses. El estudio ASTER (NCT05171049) estima el enrolamiento de 1655 pacientes con cáncer activo (no cáncer de piel) y TEV que recibirán aleatoriamente abelacimab (150 mg de administración EV, seguido de la administración

mensual de la misma dosis por vía subcutánea) y apixabán (10 mg dos veces al día por vía oral seguido de 5 mg dos veces al día). El estudio MAGNOLIA (NCT05171075) estima aleatorizar 1020 pacientes con cáncer gastrointestinal/genitourinario y TEV a abelacimab (misma dosis anterior) o dalteparina.

El estudio de fase 2 AZALEA (NCT04755283) está evaluando la seguridad y tolerabilidad de abelacimab en pacientes con FA de riesgo de embolia cerebral moderado a alto. Finalizó la etapa de enrolamiento con 1200 pacientes. Fueron designados aleatoriamente a recibir dos dosis de abelacimab SC mensual (90 o 150 mg) comparados con rivaroxabán (20 mg o 15 mg si el aclaramiento de creatinina es  $\leq 50$  ml/min). El objetivo primario es evaluar los eventos hemorrágicos (mayor y NMCR) durante el seguimiento de 17 meses.

Finalmente, el estudio de fase 3 LILAC (NCT05712200) multicéntrico, doble ciego diseñado para evaluar eficacia y seguridad de abelacimab en pacientes con FA de alto riesgo de embolia cerebral, no candidatos a recibir anticoagulación, ya sea por indicación médica o por propia decisión. Se estima un enrolamiento de 1900 pacientes que recibirán aleatoriamente abelacimab 150 mg subcutáneo o placebo mensual con un tiempo de seguimiento de 30 meses.

### Comentarios finales

A pesar de las grandes ventajas que brindan los DOACs, aún quedan necesidades clínicas insatisfechas para los pacientes que reciben un anticoagulante. El sistema de contacto, especialmente el FXI, demostró tener un rol importante en desarrollo de trombosis sin afectar demasiado la hemostasia. Abelacimab y otros inhibidores del FXI están siendo estudiados en distintos escenarios clínicos (ATR, FA, enfermedad renal terminal, IAM, ACV no cardioembólico) y varios estudios clínicos de fase 2 han sido publicados con resultados alentadores. Un meta-análisis publicado recientemente concluyó que son iguales o más eficaces que HBPM con un riesgo mínimo de sangrado<sup>(13)</sup>. Esto requiere la confirmación en estudios clínicos de fase 3 cuyos resultados debemos esperar para sacar conclusiones.

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

### Bibliografía

1. Sanghai S, Wong C, Wang Z y col. Rates of Potentially Inappropriate Dosing of Direct-Acting Oral Anticoagulants and Associations With Geriatric Conditions Among Older Patients With Atrial Fibrillation: The SAGE-AF Study. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(6):e014108.
2. Steffel J, Collins R, Antz M y col. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace.* 2021;23(10):1612-1676.
3. Dufrost V, Wahl D, Zuily S. Direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Autoimmun Rev.* 2021;20(1):102711.
4. Zhang H, Löwenberg EC, Crosby JR et al. Inhibition of the intrinsic coagulation pathway factor XI by antisense oligonucleotides: a novel antithrombotic strategy with lowered bleeding risk. *Blood.* 2010;116(22):4684-4692.
5. Hoffman M, Monroe DM 3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost.* 2001;85(6):958-965.
6. De Caterina R, Prisco D, Eikelboom JW. Factor XI inhibitors: cardiovascular perspectives. *Eur Heart J.* 2023;44(4):280-292.
7. Lewandowska MD, Connors JM. Factor XI Deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2021;35(6):1157-1169.
8. Preis M, Hirsch J, Kotler A y col. Factor XI deficiency is associated with lower risk for cardiovascular and venous thromboembolism events. *Blood.* 2017;129(9):1210-1215.
9. Cohen O, Ageno W. Coming soon to a pharmacy near you? FXI and FXII inhibitors to prevent or treat thromboembolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2022;2022(1):495-505.
10. De Caterina R, Prisco D, Eikelboom JW. Factor XI inhibitors: cardiovascular perspectives. *Eur Heart J.* 2023;44(4):280-292.
11. Yi BA, Freedholm D, Widener N y col. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Abelacimab (MAA868), a novel dual inhibitor of Factor XI and Factor XIa. *J Thromb Haemost.* 2022;20(2):307-315.
12. Verhamme P, Yi BA, Segers A y col. Abelacimab for Prevention of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2021;385(7):609-617.
13. Galli M, Laborante R, Ortega-Paz L y col. Factor XI Inhibitors in Early Clinical Trials: A Meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2023;10.1055/a-2043-0346.



**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.

# Descripción y evolución del primer caso de síndrome de Jacobsen diagnosticado en Argentina, su analogía con anemia de Fanconi

Description and evolution of the first case of Jacobsen syndrome in Argentina, its analogy with Fanconi anemia

Benasayag S<sup>1</sup>, Goncalves AR<sup>1</sup>, Laiseca J<sup>1</sup>, Serale C<sup>1</sup>, Lopez S<sup>1</sup>, Galesi O<sup>2</sup>, Mattina T<sup>3</sup>, Mohamad P<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Fundagen, Centro de Genética Integral, CABA, Argentina

<sup>2</sup> Laboratory of Medical Genetics, Oasi Research Institute-IRCCS, Italia

<sup>3</sup> Centro Regional de Referencia de Catania, Italia

benasayag@fundagen.com.ar

Fecha recepción: 11/4/2022

Fecha aprobación: 4/11/2022



COMUNICACIÓN  
BREVE

HEMATOLOGÍA

Volumen 27 n° 1: 39-46

Enero - Mayo 2023

**Palabras claves:** pancitopenia, anemia de Fanconi, síndrome de Jacobsen.

**Keywords:** pancytopenia, Fanconi anemia, Jacobsen syndrome.

## Resumen

Descripción del primer caso de síndrome de Jacobsen en Argentina y su evolución. Se evaluó una paciente de un año y medio con pancitopenia congénita, dismorfias y manchas en la piel. Se descartaron causas infecciosas y toxicológicas. Inicialmente se sospechó de anemia de Fanconi (AF). El test de diepoxibutano (DEB) dio negativo, ecocardiograma y radiografías normales. En el cariotipo se observó una delección *de novo* en la región 11q23 compatible con el síndrome de Jacobsen. Este síndrome es causado por una delección de genes contiguos y se caracteriza por déficit intelectual, retraso del crecimiento pre y postnatal, rasgos faciales característicos, trombocitopenia o pancitopenia. Además pueden presentar malformaciones del corazón, riñón,

tracto gastrointestinal, genitales, sistema nervioso central, esqueléticas y anomalías inmunológicas. Se realizó el estudio de Microarray precisando el punto de ruptura en la región 11q24.1 y el tamaño de la delección de 13,133 Mb.

## Abstract

Description of the first case of Jacobsen syndrome in Argentina and its evolution. A one and a half year old patient with congenital pancytopenia, dysmorphia and skin spots was evaluated. Infectious and toxicological causes were ruled out. Fanconi anemia was initially suspected. The diepoxybutane test (DEB) was negative, normal echocardiogram and X-rays. The karyotype revealed a *de novo* deletion in the 11q23 region, compatible with Jacobsen syndrome.

This syndrome is caused by a deletion of contiguous genes and is characterized by intellectual deficit, prenatal and postnatal growth retardation, characteristic facial features, thrombocytopenia or pancytopenia. In addition, they can present malformations of the heart, kidney, gastrointestinal tract, genitalia, central nervous system, skeletal and immunological abnormalities. The microarray study was performed specifying the breakpoint in the 11q24.1 region and the size of the deletion of 13,133 Mb.

## Introducción

La pancitopenia (disminución del valor por debajo de lo normal para la edad de todas las series sanguíneas) es un frecuente motivo de consulta en Hematología y Genética. Las causas incluyen: trastornos autoinmunes, fallos medulares, patologías genéticas, infecciosas, desnutrición, déficit de vitamina B12 y ácido fólico, hiperesplenismo, embarazo, tratamientos del cáncer o exposición a ciertas toxinas, sustancias químicas o medicamentos.

La anemia de Fanconi (AF) es un trastorno multisistémico de base genética y poco frecuente caracterizado por pancitopenia progresiva con insuficiencia medular, malformaciones congénitas variables y predisposición al desarrollo de tumores hematológicos o sólidos. La AF es genéticamente heterogénea y las variantes implicadas están asociadas a la reparación del ADN y a la estabilidad genómica. Más del 90% de los pacientes presenta mutaciones de los genes *FANCA*, *FANCC*, *FANCG* o *FANCD2*. El 10% restante se reparte entre otros 18 genes descritos<sup>(1-3)</sup>. El síndrome de Jacobsen es un trastorno de genes contiguos que da lugar a anomalías congénitas y discapacidad intelectual causado por una pérdida o delección parcial en el brazo largo del cromosoma 11. Las características clínicas más comunes incluyen retraso del crecimiento pre y postnatal, retraso del desarrollo psicomotor, rasgos faciales característicos, malformaciones del corazón, riñón, tracto gastrointestinal, genitales, sistema nervioso central, esqueléticas<sup>(4)</sup> y anomalías inmunológicas<sup>(5)</sup>. Alrededor del 50 % de los pacientes con delección 11q y síndrome de Jacobsen también muestran problemas de conducta compatibles con el trastorno del espectro autista<sup>(6)</sup>.

El objetivo de este trabajo es describir cómo se arribó al diagnóstico y la evolución clínica de una paciente con pancitopenia y sospecha de anemia de Fanconi

que reveló una anomalía cromosómica definiendo el primer caso de síndrome de Jacobsen en Argentina.

## Materiales y métodos

Paciente femenina de 14 meses que concurre a la consulta con Genética por derivación de la hematóloga. Nació a las 32 semanas de embarazo, con un peso de 1200 gr. En Neonatología presentó un cuadro compatible con sepsis por trombocitopenia severa y sangrado intestinal. Requirió transfusión de plaquetas y tres transfusiones de glóbulos rojos por anemia severa sintomática. A los 3 meses (al alta de Neonatología) consultó a Hematología presentando pancitopenia con leucopenia y plaquetopenia moderadas, anemia arregenerativa y macrocítica, sin requerimiento transfusional y en tratamiento con vitamina B12 y ácido fólico por vía oral. Con los meses evolucionó hacia la estabilidad de su plaquetopenia.

Se observó mejoría del recuento reticulocitario, plaquetario, neutropenia, retraso madurativo moderado, mal progreso de peso y facies peculiar por lo que fue derivada a Genética.

Al examen físico se observó frente prominente, orejas de implantación baja con rotación posterior, hipertelorismo, labios finos, epicanto, mácula rosácea en región frontal, cejas despobladas, nariz larga, filtrum liso, cara triangular y mácula café con leche de 1 x 1 cm en antebrazo derecho. Inicialmente impresionaba posición anormal del pulgar, lo cual junto con la mácula y la pancitopenia generaron la sospecha diagnóstica de anemia de Fanconi (Figura 1).

## Estudios solicitados

Laboratorio. Debido a la sepsis se estudiaron posibles infecciones virales y se evaluó también genotoxicidad. Se realizó un laboratorio de rutina, serología para toxoplasmosis, Chagas, sífilis, hepatitis B, C y A, VIH, Epstein Barr, citomegalovirus y parvovirus.

Para evaluar el posible diagnóstico de anemia de Fanconi se realizaron: radiografía de mano, ecografía abdominal y renal, doppler de vasos abdominales y ecocardiograma. Se solicitaron en Genética los siguientes estudios: el test de DEB para evaluar anemia de Fanconi<sup>(7)</sup>, test de micronúcleos para evaluación de genotoxicidad<sup>(8)</sup> y estudio citogenético con la técnica de Moorhead modificado<sup>(9)</sup>. Este último se realizó por duplicado en dos cultivos de linfocitos en

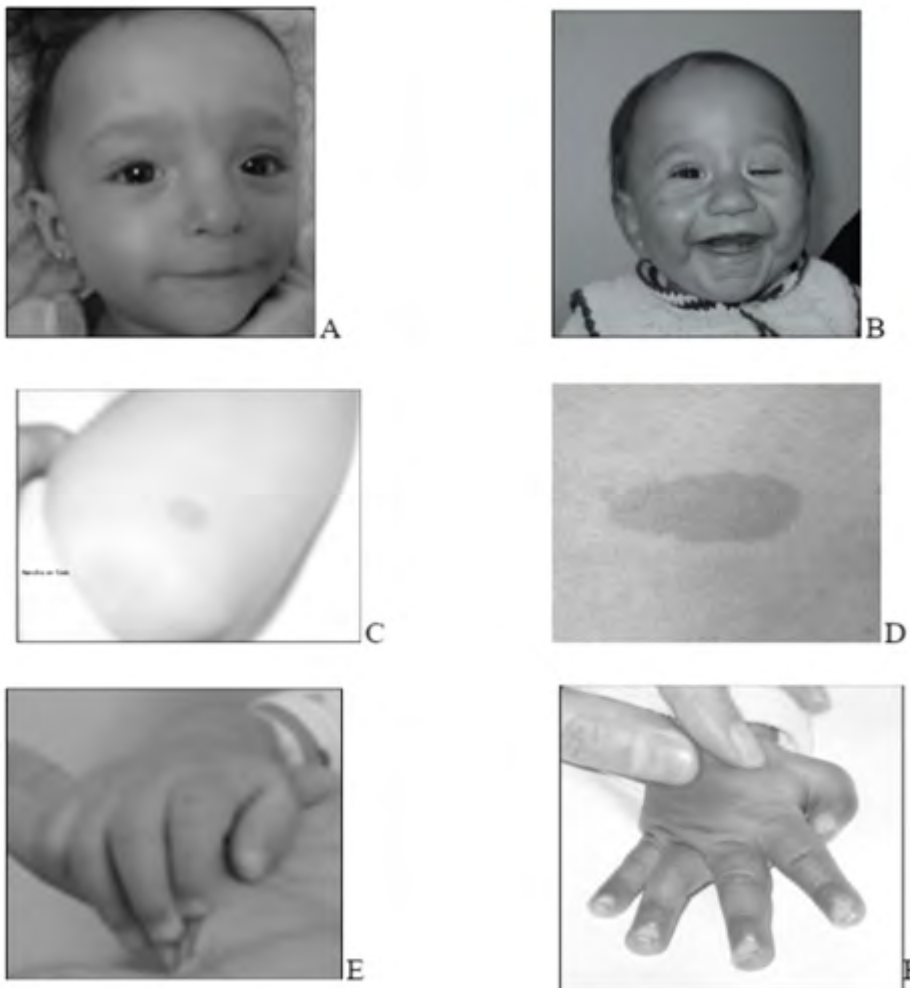
sangre periférica estimulados con fitohemaglutinina y posterior técnica de bandeo GTG. También se evaluaron cariotipos parentales. Posteriormente se solicitó el estudio de hibridación in-situ fluorescente (FISH) del gen *MLL* utilizando la sonda *break apart* de Lexel Médica<sup>(10)</sup>.

A fin del año 2020 se logró obtener el estudio de Microarray de la paciente. El mismo fue realizado en la unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enferme-

dades Genéticas del Centro Regional de Referencia de Catania, Italia.

El estudio de Microarray se realizó en ADN genómico aislado de linfocitos de sangre periférica que se amplificó, fragmentó e hibridizó de acuerdo con las instrucciones del fabricante utilizando el estándar Agilent SurePrint G3 Human CGH+SNP 4 × 180K Microarray (Agilent Technologies, California, EE. UU.), con una mediana general de espacio en-

**Figura 1. A.** Fotos de la paciente en estudio (Jacobsen) a la izquierda vs anemia de Fanconi. Facies de paciente con Jacobsen: frente prominente, hipertelorismo, labios finos, epicanto, mácula rosácea en región frontal, cejas despobladas, nariz larga, filtrum liso, cara triangular. **B.** Facies de paciente con anemia de Fanconi: frente prominente, hipotelorismo, nariz de base ancha, cejas despobladas, labios finos, filtrum liso y corto, orejas de implantación baja. **C.** Mácula hiperocrómica en paciente con Jacobsen. **D.** Mácula hiperocrómica en paciente con anemia de Fanconi la cual es más grande e hiperpigmentada. **E.** mano de paciente con Jacobsen, se observaba leve desviación del pulgar la cual resultó ser posicional y no se condecía con alteración en las radiografías. **F.** Mano de paciente con anemia de Fanconi en la cual se observa clara desviación cubital del pulgar.



tre sondas de 25,3 Kb. La imagen de la matriz se adquirió con el escáner láser de Agilent G5761A (Agilent Technologies, California, EE. UU.) y fue analizado con el programa de Agilent Cytogenomics (v.5.0.2.5). Las coordenadas genómicas se informaron de acuerdo con el genoma de referencia GRCh37/hg19.

### Resultados

Todos los resultados serológicos dieron negativos (toxoplasmosis, VDRL, HBV, HCV, HAV, HIV, EBV, CMV y parvovirus). Las imágenes también fueron normales (radiografía de mano, ecografía abdominal, renal, vesical y de vasos abdominales, así como el ecocardiograma).

El test de DEB dio un valor normal (0,18 vs 0,07 rup/cél) descartando el diagnóstico de anemia de Fanconi.

El test de micronúcleos arrojó un resultado negativo descartando genotoxicidad.

El estudio citogenético reveló un cariotipo patológico con una deleción en el brazo largo del cromosoma

soma 11 a nivel de la región q23 en un total de 20 células analizadas (Figura 2). Para confirmar que la deleción hallada no fuera heredada se realizaron cariotipos parentales los cuales resultaron normales (cariotipo de la madre: 46,XX[20]; cariotipo del padre: 46,XY[20]).

Debido a que en la región involucrada se encuentra el gen *MLL*, responsable del 6% de los casos de leucemia linfocítica aguda (LLA) se quiso descartar alteración en el mismo. El resultado del estudio de FISH para el gen *MLL* dio normal en 400 núcleos interfásicos (nuc.ish(*MLL*x2)[400]).

El estudio de Microarray precisó el punto de ruptura en la región 11q24.1 y el tamaño de la deleción de 13,133 Mb (ArrGRCh37/[hg19] 11q24.1-q25(121.801.090-134.934.196)x1 tamaño: 13.133.106 pb) (Figura 3).

Se compararon los estudios y el fenotipo de la paciente contra un paciente con anemia de Fanconi. La AF se caracteriza por anomalías físicas, falla de la médula ósea y mayor riesgo de cáncer. Las anomalías físicas, presentes en aproximadamente el 75%

**Figura 2.** Cariotipo de la paciente en estudio 46,XX,del(11)(q23)[20]. Se indica la deleción del cromosoma 11 con flecha.



de las personas afectadas, incluyen una o más de las siguientes anomalías: estatura baja, pigmentación anormal de la piel, malformaciones esqueléticas de las extremidades, microcefalia y anomalías oftalmológicas y genitourinarias. La insuficiencia progresiva de la médula ósea con pancitopenia se presenta típicamente en la primera década, a menudo inicialmente con trombocitopenia o leucopenia. La incidencia de leucemia mieloide aguda es del 13% a los 50 años. Los tumores sólidos, particularmente de cabeza y cuello, piel y tracto genitourinario son más comunes en personas con anemia de Fanconi (Tabla 1).

**Dada la alteración citogenética encontrada en la región 11q23 sumada al fenotipo peculiar se reveló que estábamos frente al primer caso de síndrome de Jacobsen de la Argentina (2013).**

Luego de 5 años del diagnóstico la niña evolucionó con múltiples infecciones de causa respiratoria, rinorrea crónica, broncoespasmos a repetición y dermatitis atópica, por lo cual se evaluó por Inmunología. Desde el aspecto hematológico se diagnosticó hipoplasia medular por biopsia de médula ósea

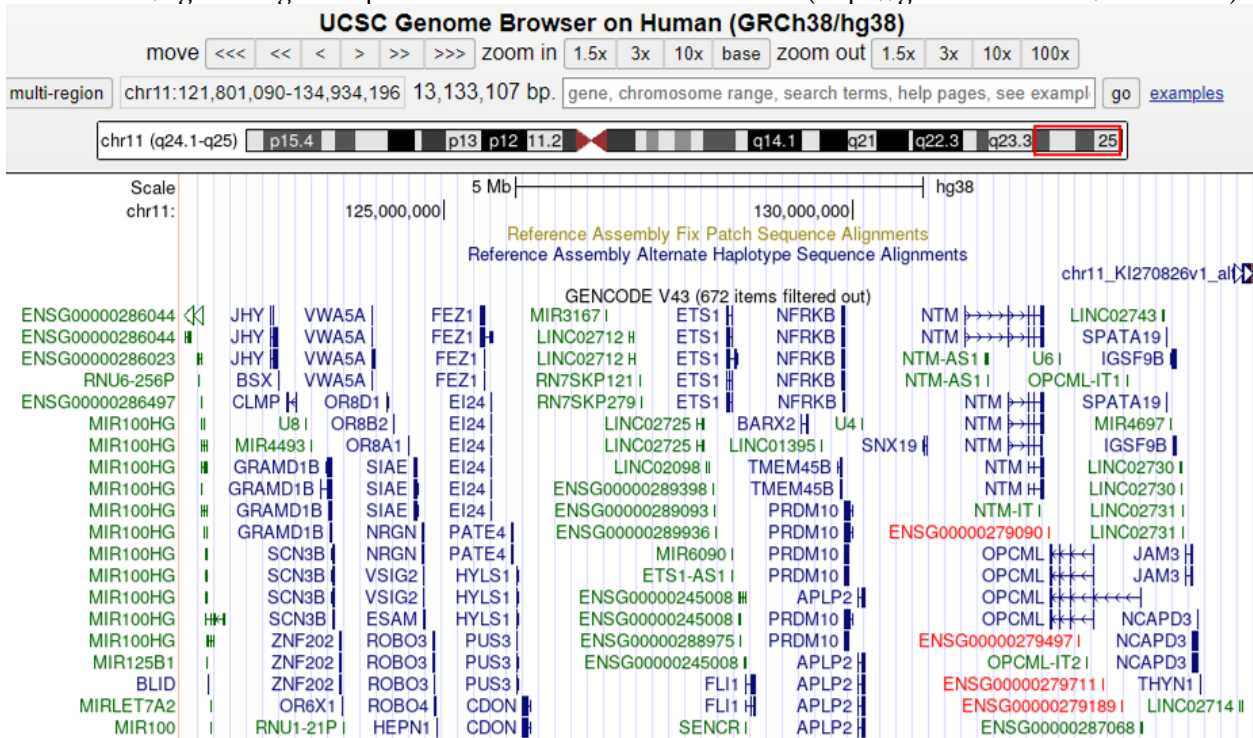
con pancitopenia moderada. Se detectó hipogammaglobulinemia (IgA 38, IgG 487 e IgM 18), linfopenia global con inversión CD4/CD8 (CD4 143, CD8 205) y linfopenia CD4 severa. Se diagnosticó como inmunodeficiencia en tratamiento con profilaxis antibiótica con buenos resultados. Actualmente se encuentra en seguimiento por los Servicios de Inmunología, Genética, Pediatría y Hematología, recibe tratamiento interdisciplinario en el área psicológica desde el año 2014 y realiza distintas terapias de estimulación artística y cognitiva como equinoterapia, musicoterapia y natación. (Figura 4).

Actualmente la niña aprendió a colaborar con el proceso de vestimenta, controla esfínteres, se conecta con el entorno, comunica sus necesidades, tiene producción verbal, presta atención cuando se le habla, sostiene la mirada, acepta límites, ofrece disculpas y puede manejarse en la vía pública.

**Discusión**

El síndrome de Jacobsen es un trastorno de genes contiguos que da lugar a anomalías congénitas y discapacidad intelectual causado por una pérdida o deleción parcial en el brazo largo del cromosoma 11.

**Figura 3.** Segmento representativo de la deleción del cromosoma 11 a nivel de la región 11q24.1 con un tamaño de 13,133 Mb. Se incluyen en la figura algunos de los genes delecionados según el genoma de referencia GRCh38/hg38. Imagen adaptada de Genome Browser on Human (<https://genome.ucsc.edu/index.html>).



**Tabla 1.** Cuadro comparativo entre patologías según la paciente en estudio.

	<b>Síndrome de Jacobsen</b>	<b>Anemia Fanconi</b>
<b>Incidencia</b>	1/100000	1/160000
<b>Etiología</b>	Deleción genes contiguos	Multigénica
<b>Herencia</b>	Autosómica dominante/de novo	recesiva
<b>Facies peculiares</b>	SÍ	SÍ
<b>Trigonocefalia y dismorfia facial</b>	SÍ	NO (otras)
<b>Retraso psicomotor</b>	SÍ	SÍ (16%)
<b>Alteraciones esqueléticas</b>	NO	SÍ
<b>Pigmentación anormal</b>	NO/SÍ	SÍ
<b>Defectos cardíacos</b>	SÍ	SÍ (13%)
<b>Alteraciones hematológicas</b>	SÍ	SÍ
<b>Alteraciones cromosómicas</b>	del(11)(q23)	NO
<b>Sitio frágil 11B</b>	SÍ	NO
<b>Rupturas / Testde DEB</b>	NEGATIVO	POSITIVO
<b>Genes de reparación</b>	NO	(13 genes FANC)
<b>Desarrollo a LMA</b>	NO	SÍ

**Figura 4.** Foto de la paciente a los 8 años de edad.



Hasta el momento, se han descrito alrededor de 300 casos. Se estima una prevalencia de 1/100.000 nacimientos, con una tasa mujer/hombre de 2:1<sup>(11,12)</sup>.

Normalmente se presenta al nacimiento como una trombocitopenia o pancitopenia. Pueden presentar malformaciones del corazón, riñón, tracto gastrointestinal, genitales, sistema nervioso central y esqueléticas. También anomalías inmunológicas, hormonales, de la audición y oculares. Las anomalías cardíacas pueden ser muy graves y requerir intervención quirúrgica en el período neonatal. Alrededor de un 20% de los niños fallecen durante los dos primeros años de vida, principalmente por complicaciones de la cardiopatía congénita y, con menor frecuencia, por complicaciones hemorrágicas<sup>(12)</sup>.

El tamaño de la delección varía de 7 a 20 Mb, con el punto de ruptura proximal en la sub-banda 11q23.3, extendiéndose generalmente hasta el final del cromosoma. Esta delección es *de novo* en el 85 % de los casos y en el 15% restante puede deberse a una segregación desbalanceada de una translocación familiar recíproca balanceada o a otros reordenamientos cromosómicos.

Se observa una gran diversidad de fenotipos en los pacientes reportados<sup>(13)</sup>. Si bien inicialmente se creía que las delecciones más grandes generaban cuadros clínicos más severos, la delección en nuestra paciente (que es de 13,3 Mb e incluye unos 140 genes descritos hasta el momento) es bastante extensa para el cuadro clínico que presenta. Si bien tiene autismo, dice algunas palabras, camina, puede relacionarse, interactuar y realizar tareas de la vida cotidiana.

Los resultados resaltan la importancia de realizar estudios de citogenética clásica para descartar anemia de Fanconi, rasgos dismórficos y/o discapacidad intelectual. Esto permitiría detectar anomalías estructurales que llevan a la identificación de posibles síndromes genéticos, permitiendo un adecuado asesoramiento personal y familiar.

Luego de 9 años la paciente se encuentra en buen estado general, realizando múltiples terapias de estimulación (fonoaudiología, musicoterapia, equinoterapia y natación) las cuales junto con el apoyo, contención y aceptación familiar permiten tanto una evolución clínica favorable como una mejor calidad de vida.

En junio de 2018 se crea la Fundación 11q Latinoamérica-Síndrome de Jacobsen.

Hasta el momento de esta publicación se han descrito en Latinoamérica: 10 casos en Argentina, 10 en Colombia, 4 en Chile, 4 en Uruguay, 6 en Perú, 5 en México, 2 en Ecuador, 2 en Venezuela, 3 en Guatemala, 1 en Cuba y 35 en Brasil.

Este estudio resalta la importancia del trabajo de un equipo multidisciplinario así como la interacción conjunta de la familia y el equipo de salud para un mejor asesoramiento y el bienestar del paciente.

#### **Agradecimientos.**

A Cecilia Schiaretti por los aportes y la colaboración constante para la realización de este trabajo y a Yamila Trincheri y Gisela Suárez por el trabajo técnico realizado.

**Contribución de los autores:** 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.

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

### Bibliografía

1. Sagaseta de Ilurdoz M, Molina J, Lezáun I et al. Updating Fanconi's anaemia. *An Sist Sanit Navar*. 2003 Jan-Apr;26(1):63-78.
2. Green AM, Kupfer GM. Fanconi anemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009 Apr;23(2):193-214.
3. Mehta PA, Ebens C. Fanconi Anemia. 2002 Feb 14 [Updated 2021 Jun 3]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA et al., ed. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
4. Fernández González N, Prieto Espuñes S, Ibáñez Fernández A et al. Deleción terminal del 11q (síndrome de Jacobsen) asociada a atresia duodenal con páncreas anular. *Anales de Pediatría*. 2006;65(3):249-252.
5. Dalm VA, Driessen GJ, Barendregt BH, van Hagen PM, van der Burg M. The 11q Terminal Deletion Disorder Jacobsen Syndrome is a Syndromic Primary Immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2015 Nov;35(8):761-8.
6. Natacha Akshoomoff, Sarah N. Mattson, Paul D. Grossfeld. Evidence for autism spectrum disorder in Jacobsen syndrome: identification of a candidate gene in distal 11q. *Genet Med*. 2015 Feb;17(2):143-8.
7. Auerbach AD. Diagnosis of Fanconi Anemia by Diepoxybutane Analysis. *Curr Protoc Hum Genet*, 2015. Apr 1;85:8.7.1-17.
8. Zalacain M, Sierrasesúmaga L, Patiño A. El ensayo de micronúcleos como medida de inestabilidad genética inducida por agentes genotóxicos. *Sis San Navarra*. 2005;28(2).
9. Benasayag S, Gallino I. Bases citogenéticas para la práctica hematológica. De lo supuesto a lo expuesto en nomenclatura citogenética. *Hematología*. 2010;14(2):58-68.
10. Mc Gowan-Jordan J, Hasting RJ, Moore S. Fish MLL. *ISCN 2020. An international System for Human Cytogenetic Nomenclature (2020)*. Karger ed, cap. 9, p53.
11. Grossfeld PD, Mattina T, Lai Z et al. The 11q terminal deletion disorder: a prospective study of 110 cases. *Am J Med Genet A*. 2004 Aug 15;129A(1):51-61.
12. Mattina T, Perrotta CS, Grossfeld P. Jacobsen Syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2009 Mar 7;4:9.
13. Favier R, Akshoomoff N, Mattson S, Grossfeld P. Jacobsen syndrome: Advances in our knowledge of phenotype and genotype. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2015 Sep;169(3):239-50.



**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.

# Tiempo de lisis del coágulo en plasma libre de plaquetas

Clot lysis time in platelet-free plasma

Rodríguez D<sup>1,2</sup>, Hidalgo P<sup>1</sup>, Vera F<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio de trombosis y hemostasia, Servicio de laboratorios clínicos, red de salud UC-CHRISTUS, Santiago, Chile.

<sup>2</sup> Departamento de laboratorios clínicos, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

<sup>3</sup> Laboratorio de bioquímica, Servicio de laboratorios clínicos, red de salud UC-CHRISTUS, Santiago, Chile.

drodriguez11@uc.cl

Fecha recepción: 31/3/2023

Fecha aprobación: 4/4/2023



LABORATORIO

HEMATOLOGÍA

Volumen 27 n° 1: 47-52

Enero - Abril 2023

**Palabras claves:** Tiempo de lisis del coágulo, Técnicas de laboratorio clínico, fibrinólisis.

**Keywords:** Fibrin Clot Lysis Time, Clinical Laboratory Techniques, Fibrinolysis

## Fundamento

Este ensayo modificado, permite una evaluación detallada de la capacidad de formación y degradación de la fibrina<sup>(1)</sup>. Plasma libre de plaquetas (PLP) se mezcla con un activador de la coagulación, fosfolípidos y calcio para inducir la formación de fibrina. Simultáneamente se añade t-PA u otro activador del plasminógeno para inducir la lisis del coágulo. El ensayo utiliza el principio de turbidimetría para la detección, aumentando la turbidez de la muestra con la formación de fibrina y disminuyendo con su lisis. La absorbancia se registra a intervalos de tiempo continuos por un período determinado, resultando en la formación de una curva que permite la evaluación de la actividad fibrinolítica plasmática.

## Características preanalíticas

Para la toma de muestra se sugiere elegir la vena en la zona antecubital, con aplicación de torniquete 3 a 5 centímetros sobre el sitio a puncionar por no más de 30 segundos. Obtener muestra de sangre venosa en tubo con citrato de sodio 0.109 M 3.2% respetando una relación sangre anticoagulante (1:9) señalada en el tubo. Invertir el tubo para la completa homogenización. Iniciar el procesamiento antes de 4 horas de la flebotomía. Centrifugar a 3500 RPM por 10 minutos a temperatura ambiente. Luego de separar, se realiza una segunda centrifugación a 11000 RPM por 5 minutos a temperatura ambiente para obtener el plasma libre de plaquetas (PLP). La muestra debe ser alicuotada a tubos secundarios y congelada

a -80 °C inmediatamente luego de procesar, manteniéndola a esta temperatura hasta su análisis. Se espera una estabilidad de como mínimo 1 año en estas condiciones.

- Fosfolípidos 500 µM (Rössix, Mölndal, Sweden)
- Buffer HEPES
- Buffer HEPES calcio
- Buffer HEPES BSA
- Control pool de plasma normal

**Consideraciones analíticas**

*Reactivos*

- Tromboplastina (TF) recombinante humana, (RecombiPlasTin 2G, IL)
- t-PA recombinante humano 1 mg/mL (Actilyse, Boehringer Ingelheim)

*Materiales especiales y equipos*

- Placas de microtitulación de poliestireno con fondo plano
- Re-pipeteador o pipeta multicanal

*Preparación de soluciones*

*Buffer HEPES*

Componente	Peso molecular (g/mol)	Concentración	CAS
HEPES C <sub>8</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>1</sub>	238.3	0.02 M	7365-45-9
NaCl	58.44	0.15 M	7647-14-5
Disolver en agua destilada. Ajustar pH a 7.4 con NaOH 6N. Refrigerar y almacenar a 4°C máximo 3 meses.			

*Buffer HEPES calcio*

Componente	Peso molecular (g/mol)	Concentración	CAS
HEPES C <sub>8</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>1</sub>	238.3	0.02 M	7365-45-9
NaCl	58.44	0.15 M	7647-14-5
CaCl <sub>2</sub> di hidratado	147.02	0.2 M	10043-52-4
Disolver en agua destilada. Ajustar pH a 7.4 con NaOH 6N. Refrigerar y almacenar a 4°C máximo 3 meses.			

*Buffer HEPES BSA*

Componente	Peso molecular (g/mol)	Concentración	CAS
HEPES C <sub>8</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>1</sub>	238.3	0.02 M	7365-45-9
NaCl	58.44	0.15 M	7647-14-5
Albúmina sérica bovina liofilizada (>98% pureza)	-	1%	-
Disolver en agua destilada. Ajustar pH a 7.4 con NaOH 6N. Refrigerar y almacenar a 4°C máximo 1 mes.			

Preparación de reactivos. Realizar las siguientes soluciones justo antes de realizar el ensayo (menos de 20 minutos) según el esquema.

Solución de t-PA en HEPES-BSA [870 ng/mL]	Diluir 40 µL de r-TPA en 1960 µL de buffer HEPES BSA Posteriormente 150 µL de la solución anterior en 3300 µL.
TF en HEPES [1:49875*]	Diluir 10 µL de TF en 1320 µL de buffer HEPES. Posteriormente 10 µL de la solución anterior en 2450 µL.
Fosfolípidos en HEPES [60 µM]	Diluir 48 µL de fosfolípidos en 352 µL de buffer HEPES.
*Concentración final de reacción	

Preparar la solución de reacción mezclando TF en HEPES, fosfolípidos en HEPES y *buffer* HEPES en una relación 2:1:1.

Organizar la placa del ensayo. Se debe incluir el control y cada muestra de paciente en octuplicado. Descongelar muestras y control en baño termorregulado a 37°C por 5 minutos. Añadir en cada pocillo (Figura 1):

- a) 70 µL de PLP de muestra o control
- b) 40 µL de mezcla de reacción
- c) 20 µL de r-TPA
- d) 20 µL de *buffer* HEPES calcio

Insertar la placa en el lector y dar inicio al siguiente protocolo de lecturas: cinética lenta; agitación lenta; temperatura 37°C; lectura de absorbancia a 405 nm por 0.1 segundos, 100 lecturas por minuto y demora entre lecturas de 0 s; duración total de 100 minutos. Obtener los datos en una planilla en una hoja de cálculo, graficar las curvas (tiempo contra absorbancia) y calcular los siguientes datos de cada pocillo como el gráfico de ejemplo (Figura 2).

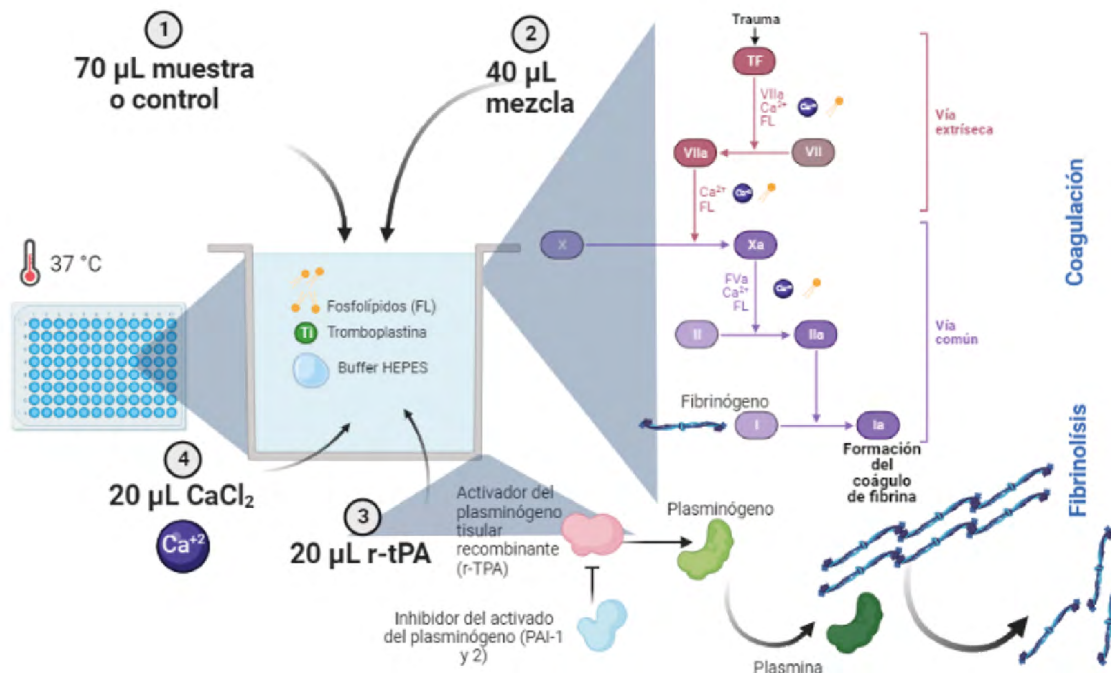
Realizar cálculo de promedio, desviación estándar y coeficiente de variación expresado en porcentaje

(CV). Revisar cada curva y excluir las que tienen un comportamiento aberrante. Se recomienda validar ensayos con CV menores a 10% entre los replicados de cada muestra o control, así como construcción de rangos de referencia locales.

**Utilidad clínica**

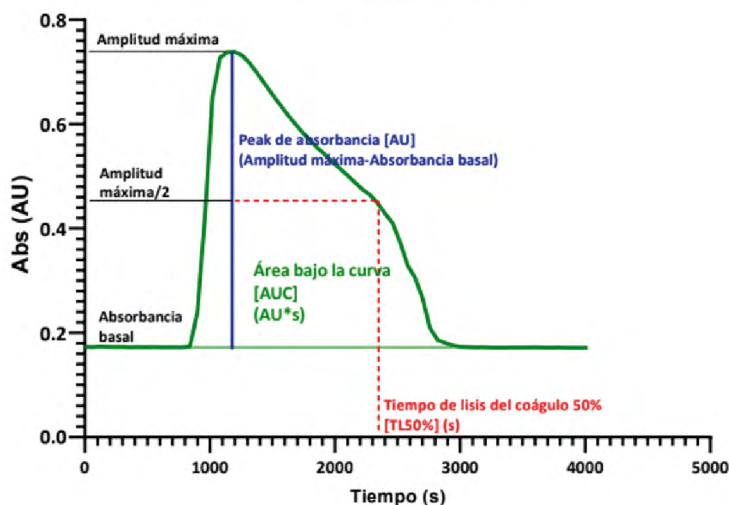
La fibrinólisis es un proceso continuo de degradación del coágulo de fibrina, estrictamente regulado para mantener el equilibrio entre la formación y la degradación de la fibrina<sup>(2)</sup>. El tiempo de lisis es inversamente proporcional a la actividad fibrinolítica plasmática. El deterioro de la capacidad fibrinolítica también puede contribuir al estado hipercoagulable (hipofibrinólisis) con riesgo de trombosis<sup>(3)</sup> o a tendencia hemorrágica<sup>(4)</sup> (hiperfibrinólisis). Esta versión modificada del tiempo de lisis del coágulo<sup>(1)</sup> permite evaluar en forma detallada la capacidad de formación de fibrina y fibrinólisis, cuyos resultados orientan a diversos significados resumidos en la tabla de hallazgos (tabla 1). En la figura 3 se muestran algunos ejemplos..

**Figura 1.**



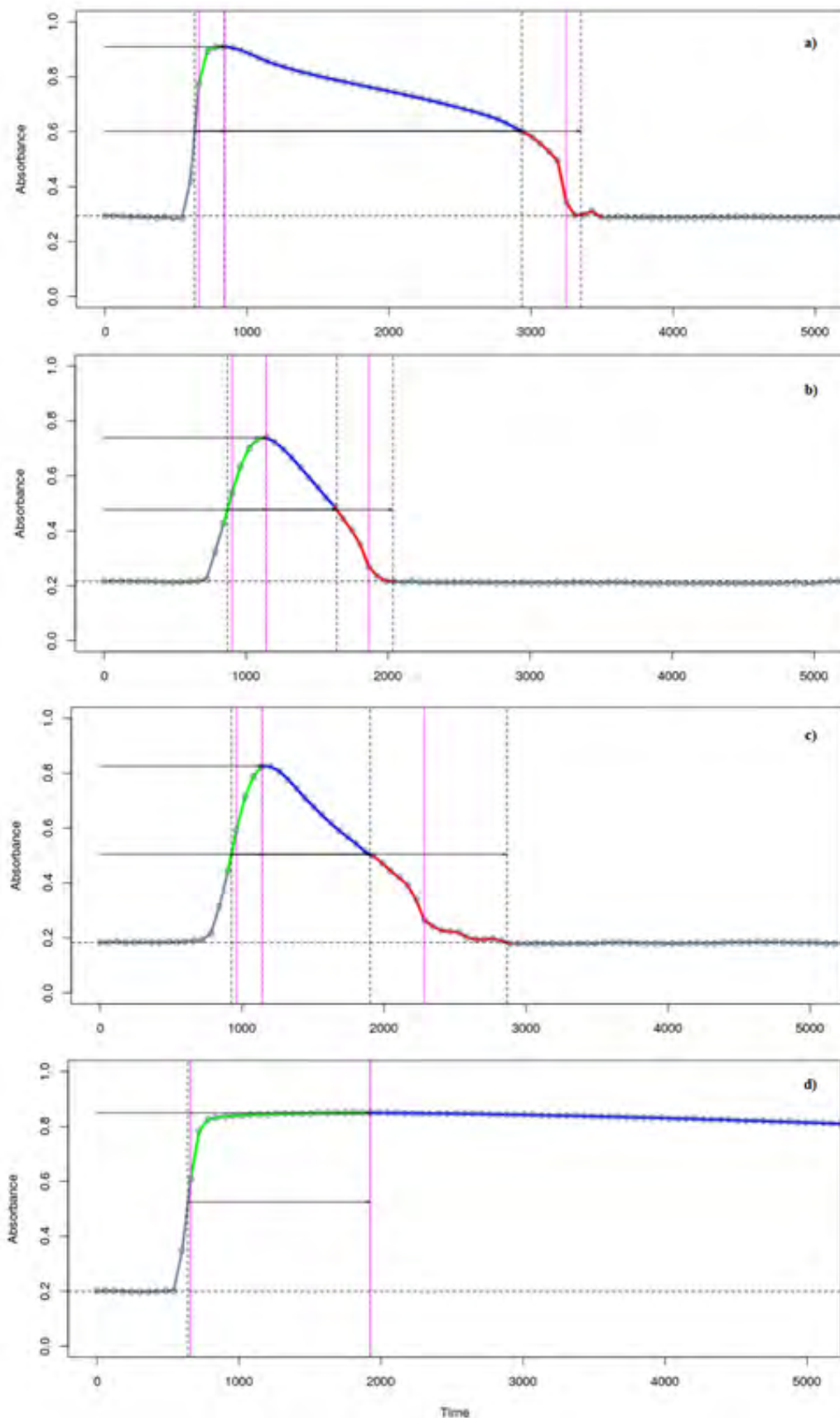
Creado con Biorender.com

**Figura 2.**  
**Gráfico de ejemplo**



<b>Tabla 1.</b> Tabla de hallazgos		
Parámetro	Representa	Interpretación
Absorbancia Máxima (AU) 0.241-0.843	Concentración máxima de fibrina alcanzada	↑: aumento en la actividad procoagulante. - Elevación del fibrinógeno plasmático ↓: disminución de la actividad procoagulante - Posible disminución de concentración plasmática de factores de la coagulación o fibrinógeno
Integral (AU x s) 935-2774	Formación neta de fibrina. Balance entre formación y lisis de fibrina	↑: aumento en la actividad procoagulante. - Disminución de la actividad de anticoagulantes endógenos - Disminución de la capacidad fibrinolítica ↓: disminución de la actividad procoagulante o de la estabilidad del coágulo. - Posible disminución de concentración plasmática de factores de la coagulación, factor XIII o fibrinógeno - Aumento de la capacidad fibrinolítica
Tiempo de lisis 50% (s) 433-1181	Tiempo desde que se alcanza la concentración máxima de fibrina hasta la lisis del 50% del coágulo	↑: disminución de la actividad fibrinolítica: - Disminución del plasminógeno circulante - Elevación de PAI-1 y/o TAFI - Tratamiento antifibrinolítico - Disminución del factor XIII ↓: elevada actividad fibrinolítica: - Concentraciones plasmáticas de t-PA o u-PA elevadas

**Figura 3.** a) Hipofibrinólisis b) Hiperfibrinólisis c) Normal d) Efecto de ácido tranexámico.



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

### Bibliografía

1. Larsen JB, Hvas AM. Fibrin Clot Formation and Lysis in Plasma. *Methods Protoc.* 2020;3(4):67.
2. Longstaff C, Kolev K. Basic mechanisms and regulation of fibrinolysis. *J Thromb Haemost.* 2015;13 Suppl 1:S98-S105.
3. Lisman T. Decreased Plasma Fibrinolytic Potential As a Risk for Venous and Arterial Thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2017;43(2):178-184.
4. Saes JL, Schols SEM, van Heerde WL, Nijziel MR. Hemorrhagic disorders of fibrinolysis: a clinical review. *J Thromb Haemost.* 2018 May 30.



**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.



## Dra. Maria Isabel Santos

Dra. Erica Iliana Franceschi Barusso

2° Jefe Servicio de Hematología  
Hospital Militar Central



IN MEMORIAM

HEMATOLOGÍA  
Volumen 27 n° 1: 53  
Enero - Abril 2021

*“En cada acto médico deben estar presente el respeto por el paciente y los conceptos éticos y morales; entonces la ciencia y la conciencia estarán siempre del mismo lado, del lado de la humanidad”*

*Doctor René Favalaro.*

El 20 de enero sufrimos la pérdida de la Doctora María Isabel Santos.

Graduada Universidad del Salvador 1965.

Residente de Clínica HMC 1966-1968, Jefe Residentes en 1969.

Docente Autorizada en Medicina de la UBA, 1974.

Jefe Servicio de Hematología HMC, 1986-2010.

Miembro Titular SAH desde 1971.

Vicedirectora Curso Enfermería Hematológica SAH, 1994-1995.

Directora Curso Médicos Hematólogos SAH, 1996-1997.

Durante su vida profesional estuvo abocada a la atención de sus pacientes, con gran dedicación y devoción, mas allá de su deber, dando todo de ella.

Muy detallista y perfeccionista en su trabajo, no solo en el cuidado de ellos, sino que además los contenía, los escuchaba, los acompañaba como una amiga que está presente ante un problema.

Hasta el día de hoy muchos de sus viejos pacientes, que hemos heredado cuando ella se jubiló se entristecieron enormemente al enterarse de esta noticia, recordándola con el mayor de los respetos y cariño.

Ejerció una excelente jefatura durante XX IV años en nuestro querido Hospital, tan cordial y respe-

tuosa del trabajo de los otros colegas, ofreciendo cotidianamente su conocimiento a todos los demás médicos.

Era la primera en llegar al Servicio y la última en retirarse, siempre predicando con el ejemplo y la enseñanza.

En todo momento ejercía la actividad docente, tenía una enorme avidez por el conocimiento, manteniéndose siempre actualizada y en constante capacitación, formando permanentemente a profesionales hematólogos.

Estoy muy orgullosa de haberla tenido como Jefa y haberme podido formar con ella, como también de poder tener muchos recuerdos, entre estos, aquellas tardes compartidas haciendo microscopía.

Siempre recodaré su sonrisa y esos hermosos ojos verdes que daban calidez y contención, tanto a sus pacientes como a sus colegas.

El mayor de los cariños a su hermosa familia, de la que ella estaba muy orgullosa siendo la luz de sus ojos. Gracias a su apoyo cotidiano, ella pudo dar todo de si en su trabajo.

Mis palabras son de agradecimiento y de aprecio. Mi mayor admiración a una excepcional profesional médica y a una excelente persona.

**Dra. Erica Iliana Franceschi Barusso**

# Morfología: un aliado en la sospecha diagnóstica de enfermedades raras

Morphology: an ally in the diagnostic suspicion of rare diseases

Gualco L<sup>1</sup>, Malusardi C<sup>2</sup>, Auat M<sup>2</sup>, Altube A<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio de Hematología, Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup> Laboratorio de Citometría de Flujo, División Hematología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

altubea@hospitaldeclinicas.uba.ar

Fecha recepción: 18/10/2022

Fecha aprobación: 7/3/2023



IMAGENES  
EN HEMATOLOGÍA

HEMATOLOGÍA  
Volumen 27 n° 1: 54-56  
Enero - Abril 2023

**Palabras claves:** HTLV,  
células en flor,  
leucemia/linfoma T del adulto.

**Keywords:** HTLV,  
flower cells,  
adult T-cell leukemia/lymphoma.

## Resumen

La leucemia/linfoma T del adulto (LTA) es una neoplasia de células T maduras causada por el retrovirus HTLV-1 (virus linfotrópico T humano tipo I). La prevalencia de HTLV-1 varía según la localización geográfica. Sin embargo, debido a la migración de la población, la incidencia de LTA está aumentando en áreas no endémicas. Aquí destacamos la importancia de la morfología observada en el frotis de sangre periférica. Los rasgos característicos de las células infectadas por HTLV-1 pueden ser un indicio para sospechar el diagnóstico de LTA.

## Abstract

Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) is a mature T cell neoplasm caused by the retrovirus HTLV-1

(human T-cell lymphotropic virus type I). The prevalence of HTLV-1 varies according to geographic location. However, due to population migration, the incidence of ATL is increasing in non-endemic areas. Here we highlight the importance of the morphology observed in the peripheral blood smear. Characteristic features of HTLV-1 infected cells may be a clue to suspect ATL diagnosis.

## Caso Clínico

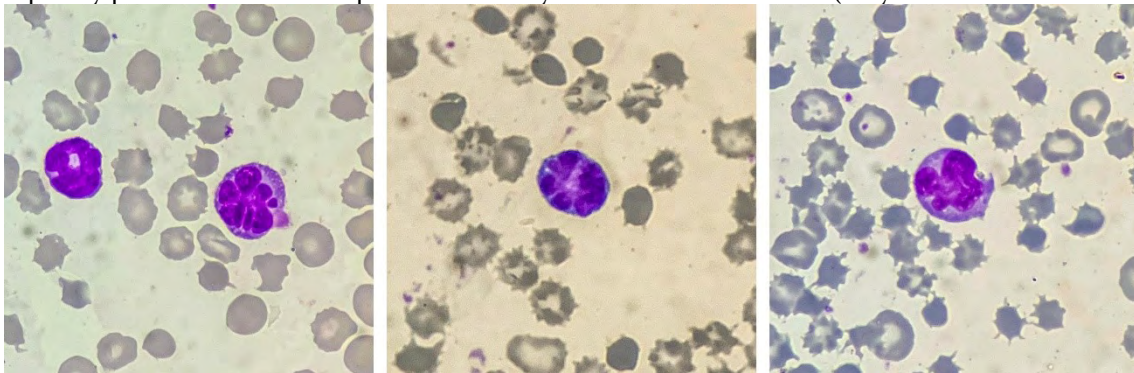
Mujer de 40 años con neoplasia pulmonar avanzada en tratamiento con alectinib, en estudio por síndrome febril, hepatoesplenomegalia, derrame pleural y ascitis. Los datos de laboratorio (rangos de referencia entre paréntesis) fueron : LDH 825 UI/L (35 - 250 UI/L), GGT 82 UI/L (5 - 36 UI/L), FAL 393 UI/L

(35 - 104 UI/L), AST 46 UI/L ( $\leq 31$  UI/L), ALT normal, bilirrubina total 14 mg/L ( $\leq 10$  mg/L), proteína C reactiva 23,30 mg/L ( $\leq 5$  mg/L), VSG 3 mm/h ( $\leq 15$  mm/h), procalcitonina 200 ng/L ( $\leq 100$  ng/L), calcemia 84 mg/L (86 - 100 mg/L), albúmina 32 g/L (35 - 52 g/L), recuento de glóbulos blancos  $37,24 \times 10^9/L$  (4 -  $11 \times 10^9/L$ ), hemoglobina 77 g/L (120 - 140 g/L) y recuento de plaquetas normal. En el frotis de sangre periférica (FSP) se observaron 55 % de células atípicas, con núcleos multilobulados, algunos con cromatina laxa, nucléolos visibles, y basofilia

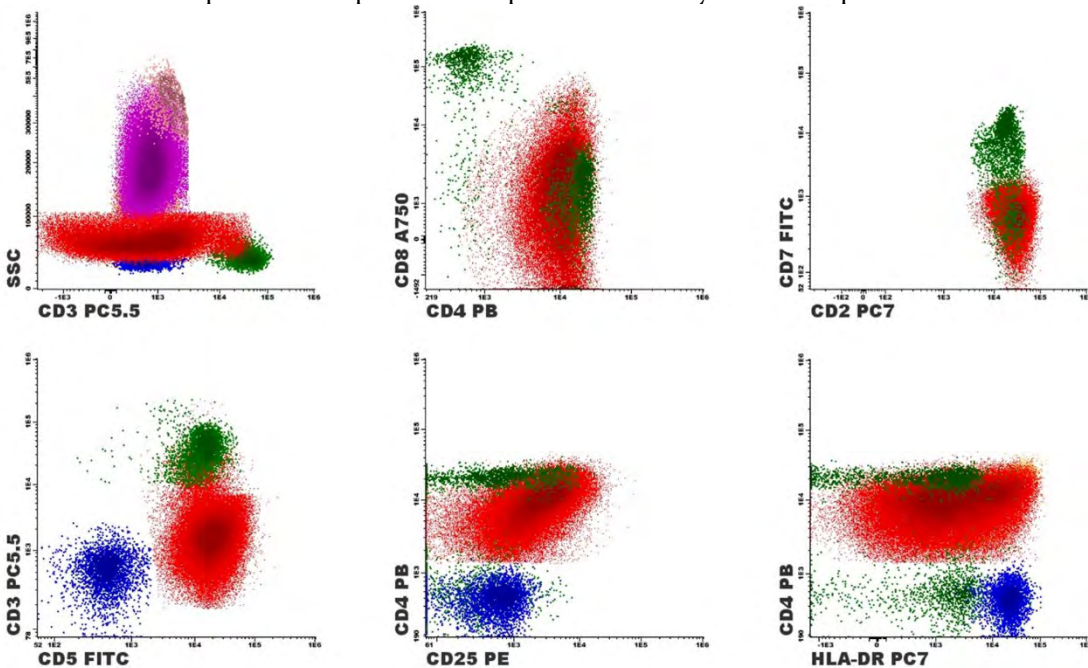
citoplasmática (Figura 1).

El estudio por citometría de flujo multiparamétrica (CFM) de sangre periférica halló un 60 % de linfocitos T anormales: superficie  $CD3^{neg}$ , citoplasma  $CD3^+$ ,  $CD5^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^{neg}$ ,  $CD7^{neg}$ ,  $CD2^+$ , fenotipo de memoria  $CD45RO^{++}$  y  $CD45RA^{neg}$ , y expresión de antígenos de activación  $CD25^+$  y  $HLA-DR^{(negativo a +)}$  (Figura 2). Estas características fenotípicas corresponden a las descritas para leucemia/linfoma T del adulto (LTA). La presencia de anticuerpos anti HTLV-1/2 confirmaron el diagnóstico de LTA.

**Figura 1.** Frotis de sangre periférica que muestra las “células en flor”, patognomónicas de LTA. Células linfoides atípicas y pleomórficas con citoplasma basófilo y núcleos multilobulados (May-Grünwald Giemsa  $\times 100$ )



**Figura 2.** Los gráficos de puntos muestran linfocitos T neoplásicos (puntos rojos) y linfocitos T normales residuales (puntos verdes). También se muestran linfocitos B (puntos azules). Estos linfocitos T neoplásicos han perdido la expresión de CD3 y CD7 de superficie.



## Discusión

El HTLV-1 es un retrovirus que infecta preferentemente a linfocitos T CD4+. La prevalencia del virus varía según la localización geográfica, siendo endémico en varias regiones del mundo, entre ellas, algunas zonas de América del Sur. Las enfermedades asociadas a este virus incluyen la LTA y la paraparesia espástica tropical o mielopatía asociada al HTLV-1 (TSP/HAM). El riesgo de desarrollar alguna de estas enfermedades entre los portadores de HTLV-1 se estima entre el 1 % y el 5 %. La LTA es una neoplasia de células T maduras que afecta principalmente a adultos, aunque se han reportado casos raros y esporádicos en pacientes pediátricos<sup>(1)</sup>. El diagnóstico de LTA suele integrar el análisis morfológico que revela la presencia de "células en flor", el estudio inmunofenotípico de las células neoplásicas T, el análisis serológico que demuestre la seropositividad para HTLV-1, y estudios moleculares para determinar la integración

clonal del ADN proviral en el genoma del huésped. Las células de la LTA son generalmente de tamaño mediano a grande, con un núcleo característico contorneado o multilobulado (lo que ha dado lugar al término "célula en flor") y un citoplasma profundamente basófilo. El inmunofenotipo corresponde al de linfocitos T maduros, generalmente CD4<sup>+</sup> CD8<sup>-</sup>, con expresión de CD5 y CD2, pérdida aberrante de CD7, expresión disminuida de CD3 y expresión de marcadores de activación (CD25 y HLA-DR).

Debido a la migración de la población, la incidencia de LTA está aumentando en áreas no endémicas<sup>(2)</sup>. Campañas de concientización entre el personal de salud han aumentado en 10 veces el número de casos de LTA diagnosticados<sup>(3)</sup>.

Destacamos la importancia de la visualización y descripción de lo observado en el FSP, ya que la morfología típica de las células infectadas por HTLV-1 sugirió el probable diagnóstico de LTA.

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

## Bibliografía

1. Pombo-de-Oliveira MS, Dobbin JA, Loureiro P et al. Genetic mutation and early onset of T-cell leukemia in pediatric patients infected at birth with HTLV-I. *Leuk Res.* 2002;26(2):155-161.
2. Cook LB, Fuji S, Hermine O et al. Revised Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma International Consensus Meeting Report. *J Clin Oncol.* 2019;37(8):677-687.
3. Rosadas C, Puccioni-Sohler M, Oliveira ACP, Casseb J, Sousa M, Taylor GP. Adult T-cell leukaemia/lymphoma in Brazil: A rare disease or rarely diagnosed? *Br J Haematol.* 2020;188(4):e46-e49.



**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.

RIXATYL 10  
x 30 comp.

**NUEVA  
INCORPORACIÓN**



# RIXaTYL

Rivaroxabán 2,5 • 10 • 15 • 20 mg

**EFICIENCIA EN ANTICOAGULACIÓN**



- Administración oral una vez al día.
- Sin necesidad de ajuste de dosis ni controles periódicos.
- Anticoagulación segura y efectiva.
- Bajo riesgo de interacciones medicamentosas.

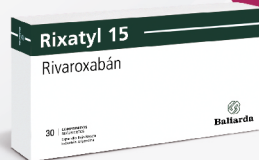
## Presentaciones



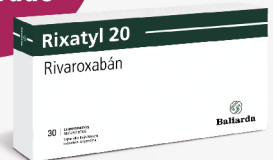
60 comprimidos



**NUEVA PRESENTACIÓN**  
15 y 30 comprimidos

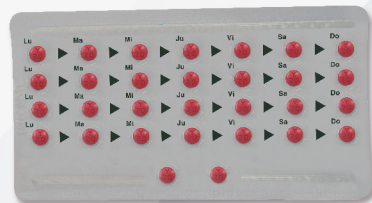


30 comprimidos



**Tratamiento  
mensual  
asegurado**

**Blister Calendario Mensual.  
Favorece la continuidad del tratamiento.**



**Información completa para prescribir**  
Material para uso exclusivo del Profesional facultado para prescribir o dispensar medicamentos.  
Prohibida su entrega a pacientes, consumidores y/o el público en general.

Por tratarse de un producto nuevo, Rixatyl se encuentra sujeto a un Plan de Gestión de Riesgos (PGR) aprobado por la ANMAT.



**Baliarda**  
Vida con salud  
www.baliarda.com.ar

# Satelitismo plaquetario en linfocitos

Lymphocytic platelet satellitism

Sierra-Rivera A<sup>ID</sup>; Elia-Martínez M<sup>ID</sup>; Férez-Martí A<sup>ID</sup>

*Servicio de Análisis Clínicos, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia,  
Valencia, España.*

asierrarivera@gmail.com

Fecha recepción: 13/2/2023

Fecha aprobación: 14/3/2023



**IMAGENES  
EN HEMATOLOGÍA**

HEMATOLOGÍA  
Volumen 27 nº 1: 58-60  
Enero - Abril 2023

**Palabras claves:** plaqueta,  
satelitismo,  
linfocitos,  
leucemia linfocítica crónica.

**Keywords:** platelet,  
satellitism,  
lymphocytes,  
chronic lymphocytic leukemia.

## Resumen

El satelitismo plaquetario es un fenómeno que se detecta principalmente cuando se utiliza EDTA como anticoagulante. Su hallazgo sobre los linfocitos ha sido raramente mencionado en la literatura y suele estar asociado con malignidad, como en el presente caso, que acabó derivando en leucemia linfocítica crónica. Se describe el caso de un satelitismo plaquetario en linfocitos ocurrido en nuestro hospital.

## Abstract

Platelet satellitism is a phenomenon that is mainly detected when EDTA is used as an anticoagulant. Its finding in lymphocytes has rarely been mentioned in the literature and is usually associated with malignancy, as in the present case, which eventually led to

chronic lymphocytic leukaemia. We describe a case of lymphocytic platelet satellitism in our hospital.

## Introducción

El satelitismo plaquetario (SP) se considera positivo cuando dos o más plaquetas se encuentran unidas a un linfocito. Se desconoce la frecuencia de este fenómeno<sup>(1)</sup>.

El SP sobre los neutrófilos está ampliamente estudiado y es atribuido a la activación que produce el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) sobre las plaquetas. Sin embargo, el SP sobre los linfocitos suele indicar malignidad y éste ha sido observado sobre células linfoides neoplásicas y linfocitos grandes granulares. Recientemente, ha sido reportado en determinados casos de linfomas malignos, entre los

que se incluyen el linfoma del manto y el linfoma de células B de la zona marginal<sup>(2-4)</sup>.

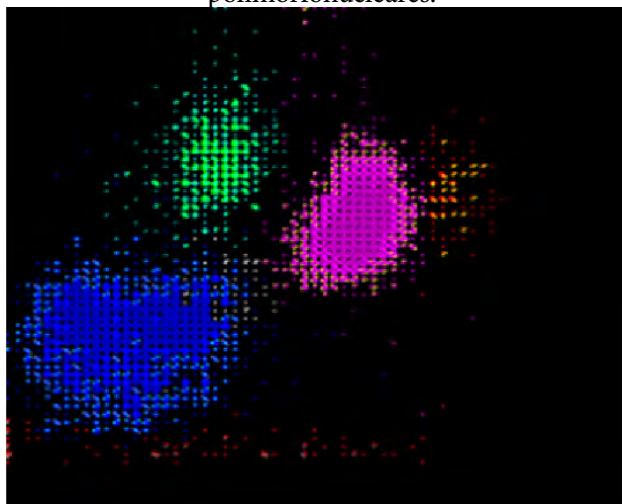
**Exposición del caso**

Paciente varón de 82 años remitido al Servicio de Urología por síntomas del tracto urinario inferior (nicturia, chorro débil y entrecortado, urgencia ocasional con mínimos escapes).

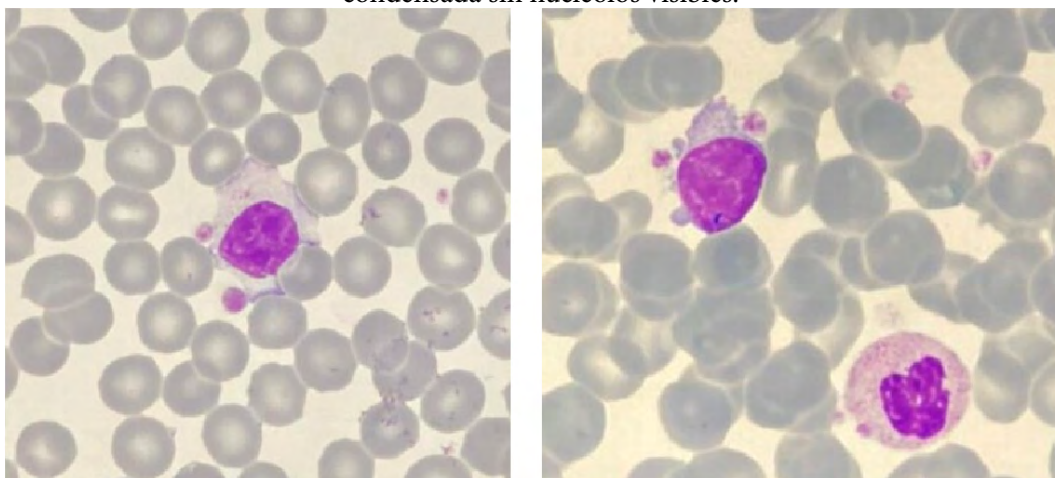
El hemograma presentó: hemoglobina 15.2 g/dL (13.5-18 g/dL); leucocitos 8.2 x 10<sup>9</sup>/L (4-10.5 x 10<sup>9</sup>/L); linfocitos 3.6 x 10<sup>9</sup>/L (1.5-3.6 x 10<sup>9</sup>/L) y

plaquetas 186 x 10<sup>9</sup>/L (150-350 x 10<sup>9</sup>/L). El autoanalizador DxH800 de Beckman Coulter® mostró un gráfico de dispersión anómalo (Figura 1) y dio alarma de linfocitos variantes por lo que se decidió realizar un frotis de sangre periférica teñido por May-Grünwald Giemsa, que reveló un 4% de los linfocitos con satelitismo plaquetario. Sobre los neutrófilos no se observó este fenómeno. Estos linfocitos tenían tamaño pequeño-mediano, relación núcleo-citoplasma alta y cromatina condensada sin nucléolo visible (Figuras 2-3).

**Figura 1.** Los gráficos de dispersión de leucocitos (DxH800 Beckman Coulter®) mostraron la distribución anormal de linfocitos. Tecnología VCS (volumen, conductividad, dispersión): ordenada = volumen; abscisa = dispersión; oblicua = conductividad. Nube azul: linfocitos; nube verde: monocitos; nube púrpura: neutrófilos polimorfonucleares.



**Figura 2-3.** Frotis de sangre periférica teñido con May-Grünwald Giemsa que muestra satelitismo de plaquetas alrededor de linfocitos anormales. Estos linfocitos eran de tamaño pequeño-mediano, cromatina condensada sin nucléolos visibles.



A pesar de que el paciente no presentó linfocitosis ni trombocitopenia, se decidió realizar citometría de flujo en tubo de EDTA, la cual fue compatible con una linfocitosis B clonal Kappa tipo leucemia linfática crónica (LLC). Las células estudiadas (linfocitos B CD19+/CD20+débil) mostraron positividad para CD200, CD23, CD43, CD5 y cadenas K. Fueron negativos para CD38, CD79b, CD10 y cadenas  $\lambda$ . El paciente fue derivado a consultas externas de hematología y actualmente se encuentra en tratamiento de LLC.

### Discusión

El SP fue descrito por primera vez en el 1963 por Field y MacLeod como un hallazgo incidental observado en el estudio de la trombocitopenia causada in vitro por la anticoagulación de sangre con EDTA a temperatura ambiente<sup>(3,4)</sup>.

El satelitismo plaquetario en los neutrófilos se ha observado en individuos sanos, pero también se ha asociado a diferentes entidades clínicas: infecciones, síndrome antifosfolípido, enfermedades autoinmunes o neoplasias malignas<sup>(1,4)</sup>. El mecanismo subyacente no está definido, pero hay evidencias que respaldan que autoanticuerpos IgG se dirigen contra la glicoproteína IIb/IIIa de la membrana plaquetaria (la cual se desenmascara en presencia de EDTA y

expone los epitopes para permitir la unión de IgG) y el receptor Fc $\gamma$ RIII (CD16) de los neutrófilos. También se ha propuesto un mecanismo de adherencia no inmunológico que afirma que la trombospodina u otras proteínas de los gránulos  $\alpha$  se expresan en la superficie de las plaquetas facilitando la adhesión a los neutrófilos en respuesta a diferentes procesos<sup>(3,4)</sup>. En el caso del satelitismo plaquetario asociado a los linfocitos se ha propuesto que inmunoglobulinas monoclonales secretadas por células de linfocitos clonales reconocen antígenos criptogénicos en las plaquetas. Sin embargo, el mecanismo preciso del SP en los linfocitos no está claro<sup>(4)</sup>.

Las pruebas de función plaquetaria, tanto in vivo como in vitro, han demostrado que las plaquetas son fisiológicamente normales en los casos de satelitismo. La presencia de un gráfico de dispersión anómalo y alarma de linfocitos variantes en el autoanalizador DxH800®, a pesar de tener un recuento plaquetario y linfocitario normal, obligó a revisar la fórmula leucocitaria mediante un frotis de sangre periférica. El hallazgo de SP alrededor de los linfocitos y no sobre los neutrófilos nos hizo sospechar la presencia de un posible trastorno linfoproliferativo de células B que, en este caso, y tras el estudio mediante citometría de flujo e inmunofenotipo, concluyó que se trataba de una linfocitosis de células B monoclonal.

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

### Bibliografía

1. Degaud M, Foucher B, Pichon M, Belhabri A, Daniel M, Vila L. Peripheral blood lymphoagglutination and platelet satellitism in marginal zone lymphomas. *Int J Lab Hematol*. 2019 Apr;41(2):e50-e53.
2. Zhu J, Guo W. Platelet satellitism around cytoplasmic fragments of neoplastic lymphocytes. *Blood*. 2018;131(23):2599.
3. Gatignol A, Amirault M, Legac É, Decker J. B-cell non-Hodgkin lymphoma discovery after observation of a platelet satellitism around atypical lymphocytes. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2019 Apr 1;77(2):191-195.
4. Lopez-Molina M, Sorigue M, Martinez-Iribarren A, Orna Montero E, Tejedor Ganduxé X, Leis Sestayo A et al. Platelet satellitism around lymphocytes: Case report and literature review. *Int J Lab Hematol*. 2019 Aug;41(4):e81-e83.



**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.



# Para el tratamiento de la Deficiencia de Hierro.



[www.temislostalo.com.ar](http://www.temislostalo.com.ar)

**CSL Vifor**



**LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.**

Zepita 3178 (C1285ABF), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Pablo Stahl, Farmacéutico.

La recepción de trabajos se realizará mediante el sistema OJS en la web oficial de la *Revista Hematología*: [www.revistahematologia.com.ar](http://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 Anatómo-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



## REGLAMENTO DE LA REVISTA HEMATOLOGÍA

HEMATOLOGÍA

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](http://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](mailto: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](mailto:sah@sah.org.ar) /// [revista@sah.org.ar](mailto: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](http://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](http://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](mailto: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](mailto:sah@sah.org.ar) /// [revista@sah.org.ar](mailto: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](http://www.sah.org.ar) - [revista@sah.org.ar](mailto: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](http://www.sah.org.ar) - [revista@sah.org.ar](mailto:revista@sah.org.ar)