

HEMATOLOGIA

ARTÍCULO ORIGINAL

Necesidades insatisfechas en casos de hemofilia A severa sin inhibidores en Argentina: un estudio de corte transversal

Alteraciones en los parámetros hematológicos y anomalías morfológicas en células sanguíneas en pacientes hospitalizados con COVID-19

Sensibilidad y especificidad de morfología, inmunofenotipo e histopatología para el diagnóstico de leucemias agudas en un centro del noreste de México

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Mirtazapine inducida neutropenia: A case report and systematic review

ATENEO

Síndrome del histiocito azul marino en médula ósea secundario a nutrición parenteral total. Reporte de un caso.

Reporte de casos: leucemia/linfoma de células T del adulto asociada al virus HTLV-1

CASO CLÍNICO

Hemangioendotelioma kaposiforme con fenómeno de Kasabach-Merritt en una lactante: reporte de caso y revisión de la literatura

NUEVAS DROGAS

Belumosudil: una nueva alternativa en el tratamiento de la enfermedad injerto versus huésped crónica

PEDIATRÍA

Mielopoyesis anormal transitoria: a propósito de un caso

LABORATORIO

Prueba para el monitoreo del tratamiento con eculizumab en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna

CORREO DE LECTORES

Convenio Marco SAH -CAHT 2023
(Sociedad Argentina de Hematología y Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis)

IN MEMORIAN

Dra. Felisa Molinas

Elisa Rut Stemberg

IMÁGENES EN HEMATOLOGÍA

Linfoma del manto blastoide en recaída con infiltración cutánea.



Reblozyl[®] luspatercept



PARA EL **TRATAMIENTO DE LA ANEMIA**
EN PACIENTES ADULTOS CON¹:

- ✓ **BETA TALASEMIA** ESTUDIO BELIEVE
- ✓ **SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS** ESTUDIO MEDALIST
RIESGO MUY BAJO A INTERMEDIO CON SIDEROBLASTOS EN ANILLO
- ✓ **NEOPLASIA MIELODISPLÁSICA/MIELOPROLIFERATIVA**
CON SIDEROBLASTOS EN ANILLO Y TROMBOCITOSIS

PRIMER Y ÚNICO AGENTE DE MADURACIÓN
ERITROIDE QUE AYUDA A **REDUCIR LA CARGA DE**
TRANSFUSIONES EN SUS PACIENTES²

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

~3X

un mayor porcentaje de pacientes
que recibieron **REBLOZYL[®]** logró
la independencia transfusional
en comparación con placebo¹

REBLOZYL[®] 37,9% (58/153) | Placebo 13,2% (10/76)

BETA TALASEMIA

4X

un mayor porcentaje de pacientes que
recibieron **REBLOZYL[®]** logró **≥33% de**
reducción en la carga transfusional
en comparación con placebo¹

REBLOZYL[®] 21,4% (48/224) | Placebo 4,5% (5/112)

 Bristol Myers Squibb[™]

Referencias: 1. REBLOZYL[®] (luspatercept) es una especialidad medicinal registrada por Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. Certificado ANMAT N° 59.834. Prospecto de Prescripción Vigente. 2. Taher A, Cappellini MD. Luspatercept for β -thalassemia: beyond red blood cell transfusions. Expert opinion on biological therapy, 2021, vol. 21, no 11, p. 1363-1371. 2007-AR-2300023



HEMATOLOGÍA

ÓRGANO DE DIFUSIÓN DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA

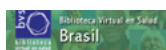
Esta revista está indizada en la Base de Datos NÚCLEO BÁSICO, LILACS, BIREME BRASIL, LATINDEX,

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC Data Bases)

Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico - REDIB, DOAJ

ISSN: 0329-0379 (versión impresa)

ISSN: 2250-8309 (versión en línea)



Comisión Directiva

Presidente: Dr. Juan Dupont - Cemic, CABA, Argentina **Vice-Presidente:** Dra. Juliana Martínez Rolón - Fundaleu, CABA, Argentina
Secretario General: Dr. Daniel Gotta - Hospital Justo José de Urquiza, Entre Ríos, Argentina

Secretaria de Actas: Dra. Natalia 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 Ríos, 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 Churrucá-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 2 • Mayo - Agosto 2023 • Publicada en Agosto de 2023 • Buenos Aires, Argentina

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

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

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

Se publica en abril, agosto y diciembre de cada año

Registro de la Propiedad Intelectual Nº 155751

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



HEMATOLOGÍA

ARGENTINA

VOLUMEN 27 Nº 2 • Agosto 2023

CONTENIDO

ARTÍCULO ORIGINAL

Necesidades insatisfechas en casos de hemofilia A severa sin inhibidores en Argentina: un estudio de corte transversal

Baques A., Davoli M., Martinez M., Torres O. 7

Alteraciones en los parámetros hematológicos y anomalías morfológicas en células sanguíneas en pacientes hospitalizados con COVID-19

Aro P., Paredes R., Sánchez-Jacinto B., Estrada S., Reyes S., Lezama C. Tokumura C...... 20

Sensibilidad y especificidad de morfología, inmunofenotipo e histopatología para el diagnóstico de leucemias agudas en un centro del noreste de México

Aldama, D.; Sotomayor, G. 29

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Mirtazapine induced neutropenia: A case report and systematic review

Kharel H; Anjum Z; Kharel Z; Avalos Sugastti EF; Verghese BG; Kouides PA..... 36

ATENEO

Síndrome del histiocito azul marino en médula ósea secundario a nutrición parenteral total. Reporte de un caso.

Fernández D., Maymó D., Alfonso G...... 44

Reporte de casos: leucemia/linfoma de células T del adulto asociada al virus HTLV-1

Freilich, F; De La Rúa, L; Casiraghi, G; Troccoli, J; Jaimovich, D; Ross, S; Torres, A; Quispe, D; Bertolino, Y; Cobo, S; Robayo, D; Mazzeo, M; Rey, I...... 49

CASO CLÍNICO

Hemangioendoteloma kaposiforme con fenómeno de Kasabach-Merritt en una lactante: reporte de caso y revisión de la literatura

Ortiz Y.; Lancheros N.; Casas C...... 55

NUEVAS DROGAS

Belumosudil: una nueva alternativa en el tratamiento de la enfermedad injerto versus huésped crónica

Castellanos LR; Basquiera AL..... 61

PEDIATRÍA

Mielopoyesis anormal transitoria: a propósito de un caso

Borda SN, Barboza FM, Noroña PL, Sosa P, Awdejczuk Goncalves A, Moran LE..... 67

LABORATORIO

Prueba para el monitoreo del tratamiento con eculizumab en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna

Ceballo F., Arcavi M., Borda N., Lazarowski A..... 72

CORREO DE LECTORES

Convenio Marco SAH -CAHT 2023 (Sociedad Argentina de Hematología y Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis)

Miguel Castro Ríos 76

IN MEMORIAN

Dra. Felisa Molinas

Rosana Marta y Paula Heller..... 78

Elisa Rut Stemberg

Dr. Federico Luis Manciola..... 80

IMÁGENES EN HEMATOLOGÍA

Linfoma del manto blastoide en recaída con infiltración cutánea.

Chiang H., González-Guzmán M. del C., Astudillo M.F., Pacheco D., Muñoz S..... 54

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**



www.congresosah.com.ar

1-4 | NOVIEMBRE | 2023
SHERATON HOTEL | HOTEL COSTA GALANA

Necesidades insatisfechas en casos de hemofilia A severa sin inhibidores en Argentina: un estudio de corte transversal.

Unmet needs for severe hemophilia A cases without inhibitors in Argentina: a cross-sectional study.

Baques A.¹, Davoli M.², Martinez M.³, Torres O.⁴

¹ Servicio de Hematología, Hospital Cesar Milstein. Buenos Aires, Argentina.

² Fundación de la Hemofilia Santa Fe. Rosario, Argentina.

³ Sanatorio Argentino de La Plata. Buenos Aires, Argentina.

⁴ Instituto William Osler - Unidad de Patologías Especiales. Buenos Aires, Argentina.

alejandrabaques@hotmail.com

Fecha recepción: 31/7/2023

Fecha aprobación: 12/9/2023



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 n° 2: 7-18
Mayo - Agosto 2023

Palabras claves: hemofilia A, enfermedades de la coagulación, adherencia al tratamiento, profilaxis, América Latina, evaluación de necesidades.

Keywords: hemophilia A, blood coagulation disorders, treatment adherence, prophylaxis, Latin America, needs assessment.

Abstract

Introduction. Hemophilia A (HA) is a rare inherited disorder due to a gene mutation encoding the clotting factor VIII. For Argentina, a prevalence of 10.4 per 100,000 males was reported in 2021. Through real-world data, we aim to describe the sociodemographic and clinical characteristics, outcomes and healthcare resources utilization of Argentinian HA individuals without inhibitors.

Materials and methods. A cross-sectional study was carried out based on data collected through a structured 55 multiple-choice and gap-filling questionnaire from August to September 2020 and from March to April 2021. Hematologists were surveyed about HA cases in their practice, providing information on sociodemographic and clinical characteristics, outcomes, and healthcare resources utilization.

Results. We gathered data from 20 hematologists, who provided information on 97 HA cases. Out of the 20 hematologists, 35% have been practicing the specialty for 6 to 10 years, 20% for 11 to 15 years, 10% for 16 to 20 years, and 35% for more than 20 years. Regarding the cases, in our primarily male sample (97.9%), we found a mean age of 39.6 years (± 14.3) and mean weight of 73.3 kg (± 13.4). Of the total cases, 19.6% had mild disease, 23.7% had moderate disease, and 56.7% had severe disease. Over half of the cases were receiving prophylaxis (59.8%; primary 27.6%, secondary 53.4%, and tertiary 19%), and 40.2% were on-demand therapy; adherence was 50-80% and >80% in 36.2% and 55.2% of cases, respectively. Inadequate FVIII prophylaxis was not seen in our sample, yet 24.7% of cases reported a switch in treatment; of them, 83.3% corresponded to

cases with severe disease. The overall average annualized bleeding rate (ABR) was 4.7 (± 8.2) (mild: 2.8 (± 6.4), moderate: 3.2 (± 6.9), and severe: 6 (± 9.2)). Mobility restrictions were seen in 60% of cases with severe disease, and in 21.7% and 21.1% of cases with moderate and mild disease, respectively. Further, 38.2% of cases with a severe disease were ineligible for surgery, 52.2% of those had a moderate disease, and 15.8% of those had a mild disease. High-dose prophylaxis was also more frequent in cases with a severe disease (53.7% vs. mild: 28.6% and moderate: 10.0%).

Discussion. Over half of the cases had a severe HA disease; despite appropriate doses and application intervals, they showed a higher ABR, mobility restriction, and consumption of FVIII. Our study underscores the unmet medical needs for Argentinian HA individuals without inhibitors; addressing these is essential to optimize their care.

Resumen

Introducción. La hemofilia A (HA) es un trastorno hereditario poco frecuente secundario a una mutación en el gen que codifica el factor VIII de la coagulación. Para Argentina, se reportó una prevalencia de 10.4 por 100,000 hombres en 2021. A través de evidencia del mundo real, nuestro objetivo es describir las características sociodemográficas y clínicas, los resultados y la utilización de recursos sanitarios de individuos argentinos con HA sin inhibidores.

Materiales y métodos. Se realizó un estudio de corte transversal basado en datos recolectados a partir de un cuestionario de 55 preguntas de opción múltiple de agosto a septiembre de 2020 y de marzo a abril de 2021. Le preguntamos a los hematólogos acerca de sus casos, dando información acerca de las características sociodemográficas y clínicas, los resultados y la utilización de recursos sanitarios.

Resultados. Reunimos datos de 20 hematólogos quienes brindaron información de 97 individuos con HA. De los 20 hematólogos, el 35% reportó de 6 a 10 años de ejercicio de la especialidad, el 20% de 11 a 15 años, el 10% de 16 a 20 años y el 35% más de 20 años. Respecto a los casos, en nuestra muestra mayoritariamente masculina (97.9%), encontramos una media de edad de 39.6 años (± 14.3) y de peso de 73.3 kg (± 13.4). Del total de casos, 19.6% tenía una enfermedad leve, 23.7% tenía una enfermedad moderada

y 56.7% una enfermedad severa. Más de la mitad recibían profilaxis (59.8 %; primaria 27.6%, secundaria 53.4% y terciaria 19%) y 40.2% recibían tratamiento a demanda; la adherencia fue del 50-80% y >80% en el 36.2% y el 55.2% de los casos, respectivamente. No se observó profilaxis inadecuada con FVIII, sin embargo, 24.7% de los casos reportaron un cambio de tratamiento; de ellos, 83.3% padecían HA severa. La tasa de sangrado promedio anual fue de 4.7 (± 8.2) en general (leve: 2.8 (± 6.4), moderada: 3.2 (± 6.9) y severa: 6 (± 9.2)). Hubo restricciones de movilidad en 60% de los casos con una enfermedad severa, y en 21.7% y 21.1% de aquéllos con enfermedad moderada y leve, respectivamente. Adicionalmente, 38.2% de los casos con una enfermedad severa, 52.2% de aquéllos con una enfermedad moderada y 15.8% de aquéllos con una enfermedad leve no fueron elegibles para cirugía. La profilaxis a altas dosis también fue más frecuente en casos con una enfermedad severa (53.7% vs. leve: 28.6% y moderada: 10.0%).

Discusión. Más de la mitad de los casos tenía una enfermedad HA grave; a pesar de las dosis e intervalos de aplicación del tratamiento correctos, presentaron una tasa de sangrado promedio anual más alta, mayor frecuencia de restricción de movilidad y consumo de FVIII. Nuestro estudio resalta necesidades médicas insatisfechas para individuos argentinos con HA sin inhibidores; el abordaje de estas necesidades es esencial para optimizar su cuidado.

Introduction

Hemophilia A (HA) is a rare X-linked recessive disorder arising from a mutation of the gene encoding the blood clotting protein factor VIII⁽¹⁾. For Argentina, the 2021 Annual Global Survey by the World Federation of Hemophilia (WFH) reported a total of 2,366 male HA cases and a prevalence of 10.4 per 100,000 males: Also, from a total of 2448 cases that included female HA patients in Argentina, the majority had a severe (55%) disease followed by mild (23%) and moderate (13%) phenotypes; severe disease was defined as having less than 1% of the normal amount of clotting factor, moderate disease as having between 1-5% of the normal amount of clotting factor, and mild disease as having >5-40% of the normal amount of clotting factor⁽²⁾.

Prophylaxis must be started even before symptoms onset; if the joint damage is established, it cannot

be reversed, thus, reducing bleeding and long-term complications⁽³⁾. The choice of specific prophylactic therapy is to maintain factor levels above 1 UI/dL (1%) outside the range of severe hemophilia; however, recent recommendations state that the target is meant to be made on a case-by-case basis, highlighting those levels of 1-3 IU/dL (1%-3%) might be insufficient and proposing targets of up to 15 IU/dL (15%) for preventing spontaneous bleeding episodes^(4,5). Factor VIII clotting factor concentrates (CFCs) may be plasma-derived or recombinant products and are divided into SHL (standard half-life) and EHL (extended half-life). Additionally, since its approval in 2017, therapy with the recombinant humanized bispecific monoclonal antibody emicizumab (Hemlibra®), which mimics FVIII and has the capacity to bind simultaneously to activated factor IX and factor X, may also be considered as an alternative to factor replacement⁽⁶⁾.

The 2021 Guideline for managing congenital hemophilia of the Argentinian Hemophilia Foundation recommends life-long prophylactic treatment for HA with a severe phenotype (i.e., recurrent hemarthrosis). SHL CFCs 3 times a week or EHL CFCs 2 times a week is indicated in addition to pharmacokinetics monitoring to optimize/adjust dosing. Emicizumab is also recommended, but only for HA cases, weekly or every other week. Overall, SHL and EHL CFCs prophylaxis should be administered intravenous (IV). A weekly follow-up must be guaranteed, and the annualized bleeding rate (ABR) must be assessed to adjust the treatment according to the patient's clinical response, physical activity, and adherence⁽⁷⁾.

Despite the promising long-term clinical outcomes, there are still some unmet needs for patients both on prophylaxis and on-demand treatment, such as decreased mental health⁽⁸⁾, impaired mobility, and occasional pain or discomfort⁽⁹⁾. In Argentina, there is information on clinical outcomes in HA individuals with inhibitors reporting a mean overall ABR of 7.68 (± 8.18), although the information regarding cases without inhibitors is relatively scarce⁽¹⁰⁾. In mid-2016, a survey among specialists in Latin America (including Argentina) reported unmet needs such as the importance of a national registry, the absence of a multi-stakeholder decision-making process, the supply barriers of CFCs in some countries,

restrictions on the use of prophylaxis (e.g., due to the absence of insurance coverage in Argentina for adults), and the lack of clinical- and health-services research⁽¹¹⁾.

Ahead of the complexity of this condition in a clinical and socio-cultural context and the inherent complications, we find in the effects of pharmacological treatment a conceptual bridge to the understanding of the multifactorial burden of the disease. Taking this, together with the fact that only a few studies describe the current state of HA not only in Argentina but also in Latin America⁽¹²⁾ and the lack of centralized HA registries⁽⁵⁾, motivates the purpose of this study to reduce this knowledge gap by attempting to characterize through real-world data the unmet needs and demands in Argentinian HA individuals without inhibitors.

Materials and methods

This is a cross-sectional study based on information collected through the application of a questionnaire in the form of a patient diary. Twenty hematologists were invited and accepted to participate in the gathering of data of a convenience sampling of adult individuals (≥ 18 years) with a confirmed diagnosis of HA without inhibitors. The hematologists were randomly selected from a physician's database affiliated with the clinical research organization IQVIA. The selection criteria were based on their involvement with hemophilia reference centers, their experience in treating patients with hemophilia A without inhibitors and the routinely documentation of their patients' clinical data, including prescription records, as an integral part of their follow-up practices. Data were collected through phone and/or web-based interviews following a structured 55 multiple-choice and gap-filling questionnaire and registered anonymously in a centralized database during August-September 2020 and March-April 2021. Participating hematologists were surveyed about HA cases in their practice; data were collected only one time for each case providing information on sociodemographic characteristics, and clinical data. Health Care Resource Utilization (HCRU) information was also collected. Adequate prophylaxis was defined as the use of either high dose prophylaxis (25-40 IU FVIII/kg every 2 days), intermediate dose prophylaxis (15-25 IU FVIII/kg 3 days per

week) or low-dose prophylaxis (10-15 IU FVIII/kg 2-3 days per week)⁽⁵⁾.

Due to the descriptive observational nature of our study, no statistical hypothesis testing was intended. All statistical analyses were performed using R language and environment for statistical computing. The study protocol was carried out following the ethical standards of the 1975 Declaration of Helsinki. Written consent from the individuals was not obtained as the study gathered information from hematologists rather than directly from the individuals themselves. Hematologists were informed of the study's purpose and the anonymity of their HA cases' data and were asked to consent to participate.

Results

Sociodemographic and clinical characteristics

Out of the 20 hematologists, seven (35%) have been practicing the specialty for 6 to 10 years, 4 (20%) for 11 to 15 years, one (5%) for 16 to 20 years, and seven (35%) for more than 20 years. Information provided

on 97 HA cases was included in the analysis. In our primarily male sample (n=95, 97.9%), we found a mean age of 39.6 years (± 14.3) within a range of 18 to 73 years, and more than half belonged to the 18 to 39 age group (n=57, 58.8%). The mean weight was 73.3 kg (± 13.4) within a range of 40 to 128 kg, and almost two-thirds of the participants (n=61, 62.9%) reported doing physical activity regularly: 4-7 times per week (n=5), 1-3 times per week (n=38), or every two weeks (n=15).

Furthermore, a minority reported having hepatitis C (n=11, 11.3%), hepatitis B (n=5, 5.2%), HIV (n=2, 2.1%) or another unspecified liver disease (n=1, 1%) within the cases comorbidities. Regarding the insurance regimes, for 42 (43.3%) cases it was reported belonging to an OOSS (in Spanish, *Obras Sociales*), for 28 (28.9%) to the PAMI (in Spanish, *Programa de Atención Médico Integral*), for 18 (18.6%) to public coverage, and for 9 (9.3%) to prepaid coverage. Additionally, table 1 compares the summary statistics according to the severity of the disease.

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics per severity of HA.

	Mild (n=19, 19.6%)	Moderate (n=23, 23.7%)	Severe (n=55, 56.7%)	Total (n=97)
Age, mean (SD)	42.4 (13.5)	50.6 (16.4)	34.1 (10.5)	39.6 (14.3)
Age group, n (%)				
18 – 39	9 (47.4%)	6 (26.1%)	42 (76.4%)	57 (58.8%)
40 – 59	7 (36.8%)	7 (30.4%)	11 (20.0%)	25 (25.8%)
60 – 69	2 (10.5%)	9 (39.1%)	2 (3.6%)	13 (13.4%)
≥70	1 (5.3%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)	2 (2.1%)
Weight, mean (SD)	76.4 (9.9)	67.9 (12.7)	74.5 (14.2)	73.3 (13.4)
Physical activity, n (%)				
1-3 times per week	5 (41.7%)	16 (72.7%)	17 (63%)	38 (62.3%)
4-7 times per week	4 (33.3%)	0	1 (3.7%)	5 (8.2%)
Every 15 days	0	6 (27.3%)	9 (33.3%)	15 (24.6%)
Missing	3 (25%)	0	0	3 (4.9%)
Healthcare coverage, n (%)				
OOSS Nacionales	4 (21.1%)	3 (13.0%)	15 (27.3%)	22 (22.7%)
OOSS Provinciales	1 (5.3%)	0 (0.0%)	12 (21.8%)	13 (13.4%)
PAMI	10 (52.6%)	12 (52.2%)	6 (10.9%)	28 (28.9%)
Public	0 (0.0%)	6 (26.1%)	12 (21.8%)	18 (18.6%)
Prepaid	1 (5.3%)	1 (4.3%)	7 (12.7%)	9 (9.3%)
Unknown	3 (15.8%)	1 (4.3%)	3 (5.5%)	7 (7.2%)
Treatment, n (%)				
Prophylaxis	7 (36.8%)	10 (43.5%)	41 (74.5%)	58 (59.8%)
On-demand	12 (62.2%)	13 (56.5%)	14 (25.5%)	39 (40.2%)

Treatment and HCRU

Regarding the treatments, prophylaxis was more frequent in those with severe disease than those with moderate and mild disease (74.5% vs. 43.5 and 36.8%). Among those on prophylaxis, 31 (53.4%) received secondary prophylaxis, 16 (27.6%) primary prophylaxis, and 11 (19%) tertiary prophylaxis; further, 49 (84.5%) of them received a standard regimen, and 9 (15.5%) of them were on a “case by case” approach (i.e., if individuals continue to experience bleeds, their prophylaxis regimen was escalated (in dose/frequency or both) to prevent bleeding). Recombinant products were the most common (n=35, 55.2%), followed by plasma-derived products (n=24, 41.4%) and emicizumab (n=2, 3.4%). When comparing cases on prophylaxis to those on demand, they were younger (36.6 (\pm 15.4) vs. 44.1 (\pm 11.5)), more active (67.2 vs. 56.4%), and had a lower weight (71.1 kg (\pm 12.2) vs. 75.36 kg (\pm 14.7)).

Inadequate FVIII prophylaxis was not seen in our sample; yet, high-dose prophylaxis, intermediate dose prophylaxis, and low-dose prophylaxis were noticed on 25 (43.1%), 26 (44.8%), and 3 (5.2%) of the cases, respectively; dose data were missing for two cases. Further, the two (3.4%) cases on emicizumab had a dose of 2 mg/kg. FVIII prophylaxis mean dose per application was 29 (\pm 7.2) UI/kg in ranges from 10 to 50 UI/kg; additionally, the most common frequency of administration regimen was 3 times per week (n=49, 84.5%) followed by twice (n=5, 8.6%) and once (n=3, 5.2%) per week; frequency data were missing for one case (n=1, 1.7%). Also, for 24 cases (24.7%) it was reported a switch in treatment; of them, 20 cases corresponded a severe disease, and the most common switch was from a plasma-derived to recombinant products (n=21), other types of switches such as from a plasma-derived to other plasma-derived product, from a recombinant to a plasma-derived product, and from a recombinant to other recombinant product were reported each in one case.

When considering pre-prophylaxis treatments, 9 (9.3%) and 16 (16.5%) cases received plasma-derived or recombinant factor VIII, respectively. Also, adherence (subjectively evaluated by the treating hematologist) of cases on prophylaxis was greater than 80% (n=32, 55.2%) in over half of them, followed by 50-80% (n=21, 36.2%) and less than 50% (n=5, 8.6%). On-demand therapy was more frequent in

cases with mild and moderate disease than in those with severe (63.2 and 56.5% vs. 25.5%). Detailed information of prophylaxis and adherence according to the severity of the disease is shown in supplementary table S1.

On the other hand, regarding HCRU, for 35 (36.1%) cases it was reported having a monthly outpatient consultation, 30 (30.9%) a quarterly consultation, 18 (18.6%) a biannual consultation, 11 (11.3%) a bimonthly consultation and three cases sporadically whenever needed. The most common methods for evaluating joints were ultrasound alone (n=47, 48.5%) and in combination with MRI (n=32, 33%), followed by MRI alone (n=11, 11.3%).

When asking about the cause of consultations, they reported that for 42 cases it was a routine follow-up consultation; other causes include those related to prophylaxis application (n=29), laboratory test (n=25), prescription pick up (n=19), bleeding episodes (n=19), and physiotherapy (n=9). Conversely, only 18 (18.6%) reported being hospitalized once in the previous 12 months, with an average length of stay of 6 (\pm 3.7) days and ranges of 2 to 15 days. Supplementary table S2 shows HCRU per severity of the disease and per type of treatment.

Outcomes

In the final part of the questionnaire, hematologists were asked about outcomes. For 76 (78.4%) cases it was reported having at least one bleeding episode in the past year; thus, over half of them (n=39, 51.3%) had only one episode, followed by two (n=12, 15.8%), three (n=10, 13.2%), four (n=4, 5.3%), 24 (n=3, 3.9%), and 30 episodes (n=2, 2.6%); also, 13, 14, 15, 28, and 40 episodes were reported each in one case (n=1, 1.3%). The overall ABR was 4.7 (\pm 8.2); it was higher for cases receiving on-demand treatment than those on prophylaxis (7.4 (\pm 10.2) vs. 2.7 (\pm 5.9)). Further, for cases with a mild disease was 2.8 (\pm 6.4), for those with a moderate disease was 3.2 (\pm 6.9), and for those with a severe was 6 (\pm 9.2). The ABR range was of 1 to 40 episodes.

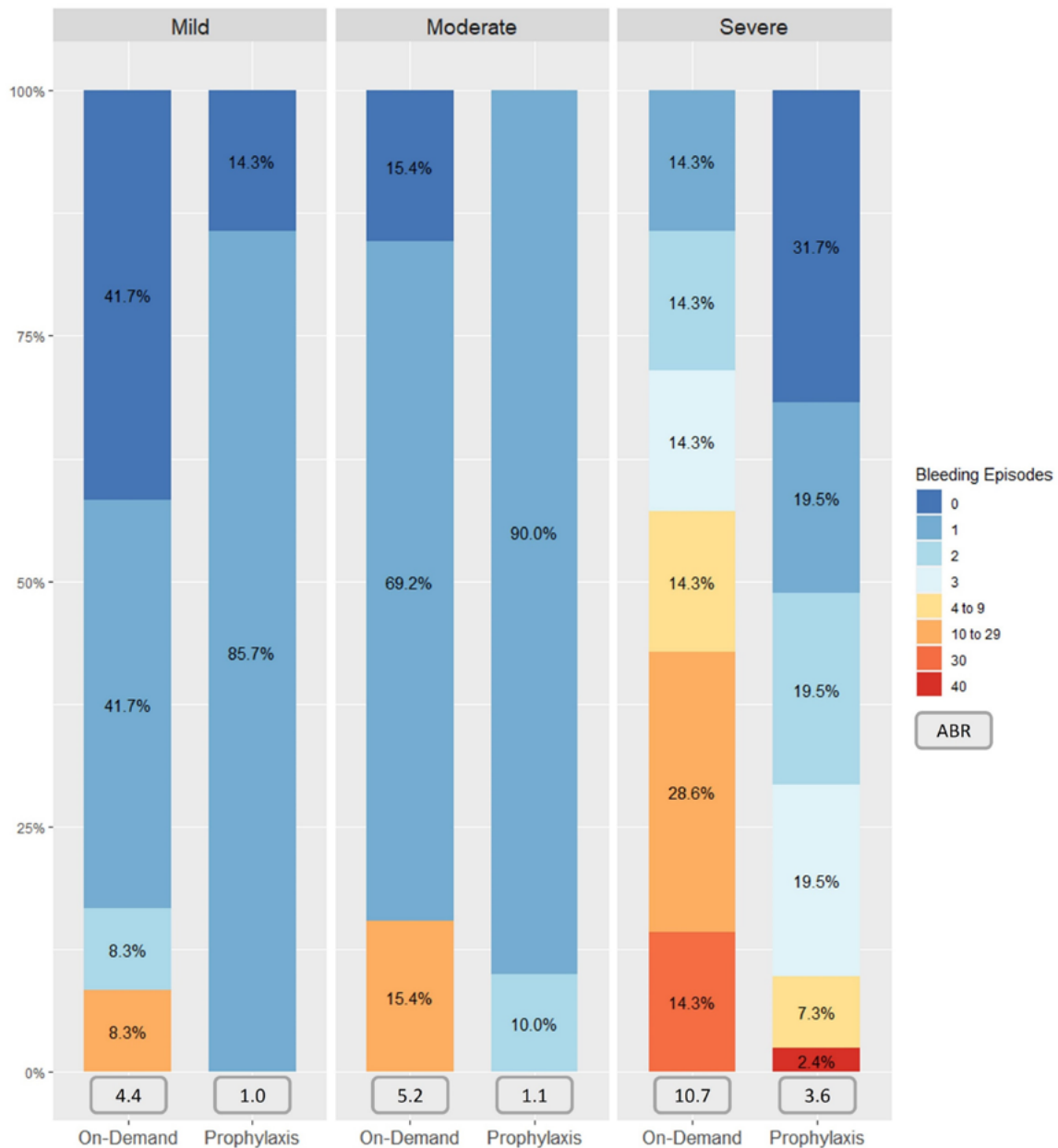
Isolated external and internal bleeding were the more common types of bleeding (n=28 (36.8%) and n=27 (35.5%)), followed by the concomitancy of both (n=21, 27.6%). Similarly, traumatic bleedings were more frequent than spontaneous bleedings (n=32 (42.1%) vs. n=26 (34.2%)), being concomitant in 18 (23.7%) cases. In addition, it was reported joint

bleeding for 42 (55.3%) cases, muscular bleeding for 12 (15.8%), and both for 17 (22.4%) cases. Finally, for 20 (26.3%) cases it was reported suffering from more than two bleeds in the same joint in the past 12 months.

Concerning additional outcomes, 61 (62.9%) were considered eligible for a surgical procedure. Mobility was reported as unrestricted in 55 (56.7%) cases, though exhibited mild (no support but with

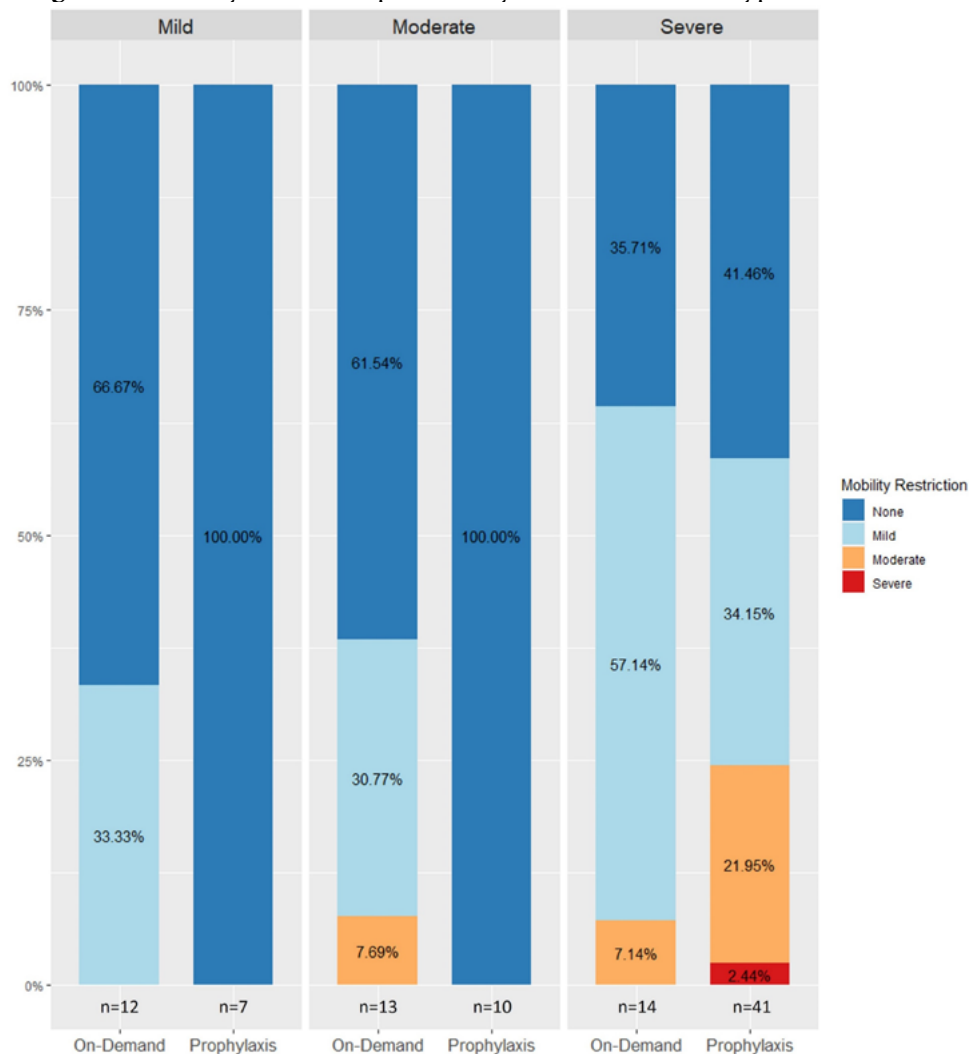
limitations), moderate (use of supports such as a walker), and severe (unable to move on their own) impairment in 30 (30.9%), 11 (11.3%), and 1 (1%) of cases, respectively. Also, 69 (71.1%) cases were reported as employed and active, 15 (15.5%) were retired, and 9 (9.3%) were unemployed or inactive. Figures 1-4 present a complementary illustration of the outcomes per severity of the disease and per type of treatment.

Figure 1. Bleeding episodes in the last 12 months per severity of the disease and type of treatment.



ABR: Annualized Bleeding Rate.

Figure 2. Mobility restriction per severity of the disease and type of treatment.



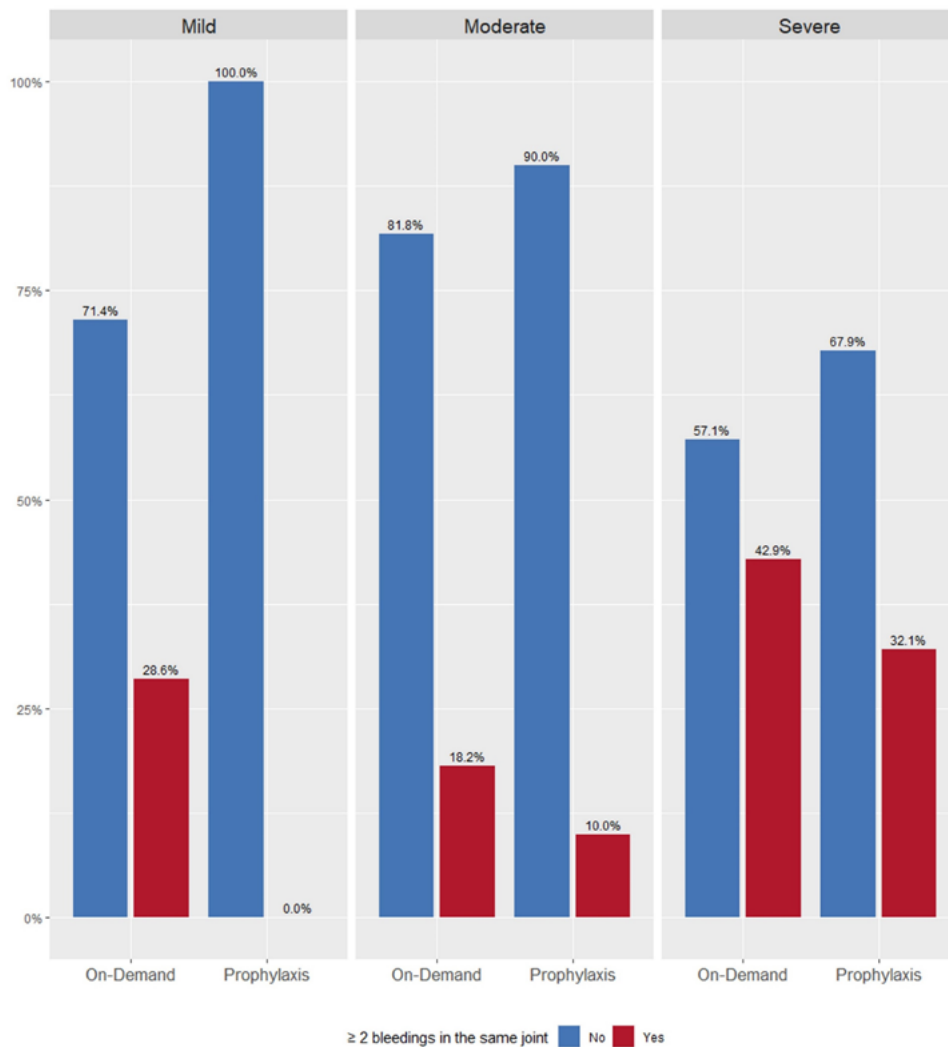
Discussion

This study set out to describe, through real-world data collected in patient diaries, the sociodemographic and clinical characteristics, outcomes and health resource utilization of Argentinian HA individuals without inhibitors. The overall average ABR was 4.7 (± 8.2) and it was higher for individuals receiving on-demand treatment than those on prophylaxis (7.4 (± 10.2) vs. 2.7 (± 5.9)). For severe cases it was slightly higher when compared to those with a moderate or mild disease disregard the type of treatment they received (on-demand: 10.7 (± 11.2) vs. 4.4 (± 8.6) and 5.2 (± 9.3); prophylaxis: 3.6 (± 7.2) vs. 1.1 (± 0.3) and 1.0 (± 0.0)).

Higher ABR, like ours have been observed outside of clinical trials^(13,14), suggesting a logical difference

between both settings, these results corroborate the findings of a great differences not only between treatment regimens (on-demand vs. prophylaxis) but also between trials and real-world studies. Kruse-Jarres et al. report that prophylactic treatment was also associated with lower median annualized bleeding rates vs. on-demand (1.9 vs. 31.1)⁽⁶⁾. Among individuals on prophylaxis, just 14.3% of cases with a mild disease and 31.7% of those with a severe disease presented 0 bleeding episodes in the last year; however, we found no cases of individuals on prophylaxis and a moderate disease having 0 bleeding episodes in the last year. A possible explanation for this, could be the predominance of prophylaxis with a recombinant FVIII in mild and severe disease compared to moderate (56.1% and 100% vs. 20%).

Figure 3. ≥ 2 bleeding episodes in the same joint in the last 12 months per severity of the disease and type of treatment.



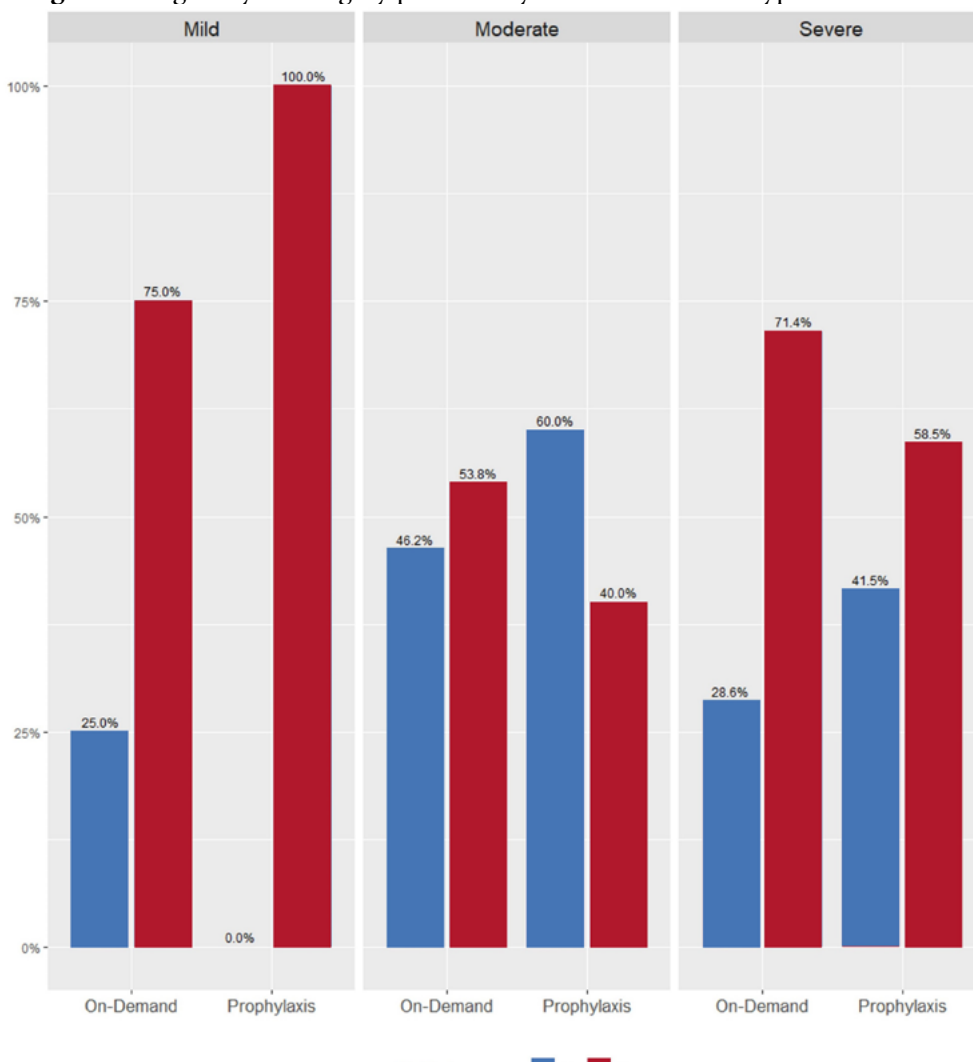
There were 21 missing data for this variable (mild=6, moderate=2, and severe=21); therefore, absolute frequencies may differ from the ones reported for the entire sample.

As expected, secondary and high-intensity prophylaxis were more frequent in severe diseases (65.9% and 53.7%) and less in moderate diseases. On the other hand, individuals who were on-demand therapy showed a higher frequency of bleeding events which conditioned a higher consumption of FVIII; thus, this could justify prophylaxis with much better clinical outcomes⁽¹⁵⁾.

The great majority of mild, moderate, and severe individuals on prophylaxis received three applications per week, and the mean dose per application was moderately similar for all of them; however, dosing frequency ranges were wider for severe and mild individuals, and narrower for moderate individuals.

This is related to the fact that 84.5% of individuals received a standard prophylaxis regimen. Finally, there were higher rates of a switch of treatments for severe individuals, the most common cause was due to medical decisions and product bidding, in contrast to a lower impact of the insurer's decision. Similarly, the absence of mobility restriction was less frequent in severe diseases (41.5% on prophylaxis and 35.71 receiving on-demand treatment); however, mobility restriction may be reflecting not only the current moment but the history of the individual. It is important to bear that for cases on prophylaxis, the date of initiation is unknown, and mobility might have been influenced by the previous

Figure 4. Eligibility for surgery per severity of the disease and type of treatment.



condition (i.e., before prophylaxis implementation). Also, there were considerable higher rates of ineligibility for surgery and ≥ 2 bleeding episodes in the same joint in the last 12 months for moderate and severe individuals in ranges of 28.6 - 60% and 10 - 42.9%, respectively; besides, ineligibility for surgery rate was higher for moderate individuals on prophylaxis (60%). Overall, the decision to perform surgery in patients with hemophilia requires careful consideration and planning and might be influenced by several factors, including the severity of the patient's hemophilia, their age, and their treatment history; a possible explanation for this might be that cases with a high ABR alone are considered to be at increased risk of bleeding complications during surgery, regardless of the severity and their treatment history⁽⁵⁾.

Although there is no specific data on individuals with HA without inhibitors in Argentina, our findings coincide with a report of a multicenter, retrospective, real-world cohort of Argentinian HA individuals with inhibitors handled according to standard clinical practice published in 2017, that showed that most of them received treatment with bypassing agents either on-demand (56.5%) or as prophylaxis (18.8%) followed by Immune Tolerance Induction (ITI) (24.6%); being the main indication for long-term prophylaxis the failure of ITI (53.8%) and recurrent bleeding (46.2%). Additionally, it exhibited that even when the mean overall ABR was similar for the different strategies, the use of prophylactic treatment was associated with a significant decrease when compared with on-demand treatment⁽¹⁰⁾. It is interesting to note that in our sample, despite

having relatively adequate treatment regimes in terms of dosage and frequency of application, HA individuals without inhibitors still suffer from fairly frequent bleeding episodes, ≥ 2 bleeding episodes in the same joint, mild to severe mobility restrictions and ineligibility for surgery. Again, this trend was more evident for individuals with severe disease, both with and without prophylaxis, than those with mild or moderate disease, thus supporting the work of other clinical trials and real-world studies in this area^(6,16-19). In the context of our study, the term "adequate prophylaxis" refers to dosing regimens that encompass fixed doses based on weight and administration frequency. It's worth noting that the intricacies of individual cases conditions and pharmacokinetics are vital considerations for personalized care. While acknowledging their importance, our investigation focused on evaluating the specified dosing regimens; individual factors like baseline factor levels and pharmacokinetic adjustments were not within our scope, yet may be subject of further research.

Adherence in our sample was greater than 80% in just 55.2% of cases. These results reflect those of Kruse-Jarres et al., who found adherence to $\geq 80\%$ of prescribed FVIII doses in 66.7% of individuals and a median ABR of 31.1 (IQR 19.8-51.6) and 5.0 (IQR 0.0-8.2) for cases receiving episodic and prophylactic treatment, respectively⁽⁶⁾. Perhaps the most compelling finding is that up to 41.5% of severe cases were reported to have an adherence of less than 80% and the previously mentioned higher ABR for severe cases. This might further provide support for the role of adherence and its effect on the aforementioned unmet needs within this population.

Insurance coverage is among the variables potentially related to access to health services that were evaluated in our study. It is interesting to mention that the PAMI provides coverage of health services almost exclusively to retired individuals and pensioners (i.e., primarily elderly individuals)⁽²⁰⁾. The fact that the majority of severe individuals are affiliated with an OOSS has implications in terms of costs, given

that the resources of the OOSS *provincial*, and particularly, the funds for expensive and low-frequency treatments are not regulated nor supported by the Redistribution Solidarity Fund (*Fondo de Redistribución Solidaria* in Spanish), as is the case with the OOSS *Nacional*⁽²¹⁾.

The generalizability of these results is subject to certain limitations. During the first period of data collection, we encountered challenges in gathering the entire sample size for our study. In order to address this limitation and ensure a complete dataset, we decided to conduct a second period of data collection. Splitting data collection into two time periods may introduce additional complexity to our study design, analysis, and interpretation; however, we believe that this approach was necessary to ensure a complete dataset and improve the quality and validity of our findings.

One of the more significant findings to emerge from this study is that despite appropriate doses and application intervals, there are still some unmet medical needs for Argentinian HA individuals without inhibitors; particularly for severe cases who showed a higher ABR, mobility restriction and consumption of FVIII. Novel therapeutic strategies and education on treatment-adherence and self-management of the disease would potentially reduce the number of bleeding events and consumption of FVIII products. Our study has established a foundational framework for future research endeavors, aimed at tackling unmet needs within the cohort of severe hemophilia A cases without inhibitors in Argentina. To enhance our comprehension, we recommend adopting analytical methodologies in upcoming studies, grounded in real-world evidence and on a centralized registry. This could encompass longitudinal studies to monitor evolving trends and incorporate control groups for more precise assessment of intervention effectiveness and causal links between interventions and outcomes, thus yielding essential insights for clinical decision-making. These efforts will aim to provide more definitive evidence essential to optimizing care strategies for this population.

Acknowledgments: The authors are grateful to Marina Tabares, Camila Sala, and Federico Marchetti of IQVIA for patient diary survey support, and to Melissa Díaz, and Kevin Maldonado of IQVIA for medical writing and editorial support.

Contribución de los autores: 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.

Authors contribution: Alejandra Baques has served as a consultant and speaker (receiving conference fees) for Takeda, as well as speaker for Novonordisk. The rest of the authors declare no conflict of interest. BioMarin Pharmaceutical Inc. (Novato, CA, US) financially supported the development of this manuscript but the authors are responsible for the scientific content. IQVIA Colombia assisted with data collection and analysis and provided medical writing services. The participating physicians received a monetary compensation by IQVIA in the form of online shopping vouchers as an acknowledgment of their contribution to the study. However, in order to minimize potential biases, the name of the sponsor was not disclosed at any point during the questionnaire administration.

References

1. Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care. *Lancet*. 2012;379(9824):1447-56.
2. Report on the Annual Global Survey 2020. 2021.
3. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood*. 2015;125(13):2038-44.
4. Mannucci PM, Mancuso ME, Santagostino E. How we choose factor VIII to treat hemophilia. *Blood*. 2012;119(18):4108-14.
5. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26 Suppl 6:1-158.
6. Kruse-Jarres R, Oldenburg J, Santagostino E, Shima M, Kempton CL, Kessler CM et al. Bleeding and safety outcomes in persons with haemophilia A without inhibitors: Results from a prospective non-interventional study in a real-world setting. *Haemophilia*. 2019;25(2):213-20.
7. HEMOFILIA FDL. Guía para el manejo de la Hemofilia Congénita 2021.
8. Forsyth AL, Witkop M, Lambing A, Garrido C, Dunn S, Cooper DL et al. Associations of quality of life, pain, and self-reported arthritis with age, employment, bleed rate, and utilization of hemophilia treatment center and health care provider services: results in adults with hemophilia in the HERO study. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:1549-60.
9. McLaughlin JM, Witkop ML, Lambing A, Anderson TL, Munn J, Tortella B. Better adherence to prescribed treatment regimen is related to less chronic pain among adolescents and young adults with moderate or severe haemophilia. *Haemophilia*. 2014;20(4):506-12.
10. Neme D, Ramos Mejía I, Elelhou L, Do Nascimento P, Arrieta ME, Cocca A et al. A multicentre real-world data study to assess the bleeding rate and management of patients with haemophilia A and factor VIII inhibitors in Argentina. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2021;32(8):564-71.
11. Boadas A, Ozelo MC, Solano M, Berges A, Ruiz-Saez A, Linares A et al. Haemophilia care in Latin America: Assessment and perspectives. *Haemophilia*. 2018;24(6):e395-e401.
12. Villarreal-Martínez L, García-Chávez J, Sánchez-Jara B, Moreno-González AM, Soto-Padilla J, Aquino-Fernández E et al. Prevalence of inhibitors and clinical characteristics in patients with haemophilia in a middle-income Latin American country. *Haemophilia*. 2020;26(2):290-7.
13. Berntorp E, Dolan G, Hay C, Linari S, Santagostino E, Tosetto A et al. European retrospective study of real-life haemophilia treatment. *Haemophilia*. 2017;23(1):105-14.
14. Ay C, Perschy L, Rejtö J, Kaider A, Pabinger I. Treat-

- ment patterns and bleeding outcomes in persons with severe hemophilia A and B in a real-world setting. *Ann Hematol.* 2020;99(12):2763-71.
15. Castaman G, Linari S. Prophylactic versus on-demand treatments for hemophilia: advantages and drawbacks. *Expert Rev Hematol.* 2018;11(7):567-76.
 16. Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, Bevan DH, Mant T, Shima M et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood.* 2015;126(9):1078-85.
 17. Kavakli K, Yang R, Rusen L, Beckmann H, Tseneklidou-Stoeter D, Maas Enriquez M. Prophylaxis vs. on-demand treatment with BAY 81-8973, a full-length plasma protein-free recombinant factor VIII product: results from a randomized trial (LEOPOLD II). *J Thromb Haemost.* 2015;13(3):360-9.
 18. Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, Quon DV, Chybicka A, Schroth P et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *J Thromb Haemost.* 2012;10(3):359-67.
 19. Rodriguez-Santana I, DasMahapatra P, Burke T, Hakimi Z, Bartelt-Hofer J, Nazir J et al. Differential humanistic and economic burden of mild, moderate and severe haemophilia in european adults: a regression analysis of the CHES II study. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):148.
 20. Urtasun M, Cañas M, Venturini N, Prozzi G, Dorati C, Marin G et al. Seguridad social y medicamentos: mecanismos de cobertura de dos obras sociales en contexto de inflación, 2011-2019. *Rev Argent Salud Publica.* 2021;13:e35. 2021.
 21. Arnaudo M, Lago F, Moscoso N, Báscolo E, Yavich N. Concentración y desigualdades en el financiamiento de las obras sociales posdesregulación: un análisis comparativo de los años 2004 y 2011. *Salud Colectiva.* 2016;12:125.



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.



**IMPULSADOS
POR NUESTRA
PROMESA**

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



www.cslobehring.com.ar

CSL Behring

Alteraciones en los parámetros hematológicos y anormalidades morfológicas en células sanguíneas en pacientes hospitalizados con COVID-19.

Alterations in hematological parameters and morphological abnormalities in blood cells in hospitalized patients with COVID-19

Aro P.^{1,2,3,a}, Paredes R.^{2,a}, Sánchez-Jacinto B.^{2,3,b}, Estrada S.^{3,b},
Reyes S.^{3,b}, Lezama C.^{3,b}, Tokumura C.^{1,2,3,a}

¹ Servicio de Hematología del Hospital Cayetano Heredia.

² Servicio de Hemoterapia y Banco de Sangre del Hospital Cayetano Heredia.

³ Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

^a Médico. ^b Tecnólogo Médico.

pedro.aro.g@upch.pe

Fecha recepción: 22/6/2023

Fecha aprobación: 16/8/2023



ARTÍCULO
ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 n° 2: 20-28
Mayo - Agosto 2023

Palabras claves: SARS-CoV-2,
COVID-19,
células sanguíneas,
morfología,
hospitalización.

Keywords: SARS-CoV-2,
COVID-19,
blood cells,
morphology,
hospitalization.

Resumen

Antecedentes. La enfermedad por coronavirus (COVID-19) causada por el virus SARS-CoV-2, ha originado una crisis de salud pública mundial y presenta un importante impacto sobre el sistema hematopoyético. **Objetivo.** Describir las alteraciones en los parámetros hematológicos y las anomalías morfológicas en las células sanguíneas de pacientes hospitalizados con COVID-19. **Materiales y métodos.** Se realizó un estudio transversal basado en la revisión de 133 hemogramas y frotis de sangre periférica de pacientes mayores de 18 años hospitalizados con COVID-19 entre enero y marzo del 2021 en el Hospital Cayetano Heredia, Lima, Perú. El recuento de células sanguíneas se realizó mediante un hemograma y la morfología mediante frotis sanguíneo utilizando la técnica de tinción de Wright. Se realizó un

análisis descriptivo basado en frecuencias. **Resultados.** El 60,9% (n=81) fueron de sexo masculino. En el hemograma, las alteraciones más frecuentes fueron neutrofilia (65,4%), anemia (64,7%), leucocitosis (60,9%), linfopenia (59,4%), eosinopenia (51,9%) y trombocitosis (27,8%). En la morfología de los hematíes, la anisocitosis (18,8%) fue la alteración más frecuente. A nivel de la morfología leucocitaria, observamos granulaciones tóxicas (51,1%), hipersegmentación de neutrófilos (32,3%), linfocitos reactivos (15%) y anomalía adquirida de Pelger Hüet (APHA) (9%) y, a nivel plaquetario, plaquetas gigantes (33,8%) fue la alteración más observada. **Conclusiones.** Nuestro estudio describe una variedad de alteraciones en el recuento y morfología de las células de sangre periférica en pacientes hospitalizados con COVID-19.

Abstract

Background. Coronavirus disease (COVID-19) caused by the SARS-CoV-2 virus has caused a worldwide public health crisis and has a major impact on the hematopoietic system. **Objective.** To describe the alterations in hematological parameters and morphological abnormalities in blood cells of hospitalized patients with COVID-19. **Materials and methods.** A cross-sectional study was performed based on the review of 133 hemograms and peripheral blood films of patients older than 18 years hospitalized with COVID-19 between January and March 2021 at the Cayetano Heredia Hospital, Lima, Peru. Blood cell count was performed by hemogram and morphology by blood smear using Wright's staining technique. A descriptive analysis was performed based on frequencies. **Results.** 60.9% (n=81) were male. In the blood cell count, neutrophilia (65.4%), anemia (64.7%), leukocytosis (60.9%), lymphopenia (59.4%), eosinopenia (51.9%) and thrombocytosis (27.8%) were the most frequent alterations. In red cell morphology, anisocytosis (18.8%) was the most frequent alteration. At the level of white blood cell morphology, we observed toxic granulations (51.1%), neutrophil hypersegmentation (32.3%), reactive lymphocytes (15%) and acquired Pelger Hüet anomaly (APHA) (9%) and at the platelet level giant platelets (33.8%) was the most frequently observed alteration. **Conclusions.** Our study describes a variety of alterations in the count and morphology of peripheral blood cells in hospitalized patients with COVID-19.

Introducción

El coronavirus tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) fue inicialmente reportado en diciembre del año 2019 en Wuhan, China⁽¹⁾. Una semana después se identificó como agente causal del brote a un nuevo tipo de virus de la familia Coronaviridae que causa la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19)⁽²⁾. El 11 de marzo del 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el estado de pandemia a causa de la COVID-19⁽³⁾. En Perú el primer caso confirmado se reportó el 6 de marzo del 2020, por lo cual se decretó el estado de emergencia sanitaria a nivel nacional⁽⁴⁾. La sintomatología en las personas puede variar desde síntomas leves hasta, en menor porcentaje, cuadros severos⁽⁵⁾, siendo las personas mayores de

60 años y los que padecen alguna comorbilidad los más afectados, con una mortalidad entre 50 a 75%⁽⁶⁾. Su período de incubación normalmente es de 3 a 7 días, pero puede llegar hasta 2 semanas⁽⁷⁾. Los síntomas reportados comúnmente son fiebre, tos seca, dolor de garganta, sensación de falta de aire, dolor de cabeza, y diarreas⁽⁸⁾. La prueba de referencia para el diagnóstico es la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR), teniendo de apoyo complementario a las pruebas radiológicas y de laboratorio⁽⁹⁾.

Parámetros de laboratorio, como el conteo de las células sanguíneas y su morfología, son herramientas importantes en la investigación de un paciente con COVID-19, ya que podrían proporcionar indicios sobre el diagnóstico, la gravedad de la enfermedad, predecir el curso clínico y monitorizar las complicaciones sistémicas asociadas; ayudando al médico en la planificación del tratamiento de estos pacientes⁽¹⁰⁾. El COVID-19 presenta un impacto significativo sobre el sistema hematopoyético, en donde se ha informado diferentes alteraciones. Dentro de los hallazgos más frecuentes se ha observado linfopenia en un 30 a 75% y neutrofilia en un 38%, esto reportado principalmente en pacientes con cuadros severos⁽¹¹⁾. Leucopenia y leucocitosis son otros hallazgos relevantes con frecuencias entre 40% y 25% respectivamente⁽¹²⁾. Zhang *et al*⁽¹³⁾ reportan que los pacientes con COVID-19 pueden presentar una disminución de los eosinófilos de 52.9%. La anemia también fue observada hasta en un 51% de los casos y es más pronunciada en pacientes que se encuentran en unidad de cuidados intensivos (UCI), ventilación mecánica o fallecidos⁽¹⁴⁾. Lippi *et al*⁽¹⁵⁾ reportan trombocitopenia hasta un 57.7% de los pacientes. A nivel morfológico se han observado alteraciones en la serie blanca como linfocitos reactivos, neutrófilos bilobulados con múltiples vacuolas, monocitos vacuolados y linfocitos granulares grandes y estos cambios fueron predictivos de pronóstico pobre de la enfermedad⁽¹¹⁾.

Con el fin de presentar los hallazgos más frecuentes a nivel hematológico encontrados en el hemograma completo, así como hallazgos morfológicos a través del frotis sanguíneo, este estudio busca describir las alteraciones en los parámetros hematológicos y anomalías morfológicas en células sanguíneas en pacientes hospitalizados con COVID-19.

Materiales y métodos

Diseño y población del estudio

Estudio transversal a partir de la revisión de 133 hemogramas y frotis de sangre periférica de pacientes mayores de 18 años hospitalizados con COVID-19 con confirmación de la infección por SARS-CoV-2 por la prueba de reacción de cadena polimerasa en tiempo real (RT-PCR) entre los meses de enero y marzo de 2021 en el Hospital Cayetano Heredia, Lima, Perú. Se excluyeron mujeres embarazadas y pacientes previamente diagnosticados con algún trastorno hematológico o autoinmune.

Recopilación de datos y variables

A la persona con sospecha de COVID-19 que llega al hospital se le realiza la prueba RT-PCR para confirmación del diagnóstico. El paciente es evaluado según criterios de severidad para indicar su alta o su hospitalización. Al ser hospitalizado, se le realizan exámenes de laboratorio, entre ellos, el hemograma para valoración de células sanguíneas, para lo cual se utiliza el equipo Sysmex XN 1000 que emplea el método de citometría de flujo fluorescente. Para la observación de la morfología y diferenciación de las células se realiza un frotis de sangre periférica con la técnica de coloración de Wright. Todas las muestras son analizadas durante las primeras 24 horas de haber sido extraídas. Una vez procesadas las muestras, los resultados son registrados en la plataforma de resultados e imágenes del área de hematología de donde se recopilan datos demográficos básicos (edad y sexo), además del conteo de células sanguíneas del hemograma y de la morfología. Se incluyen los exámenes hematológicos tomados durante los 4 primeros días de la hospitalización. Las pruebas hematológicas son realizadas por diferentes profesionales de laboratorio, siendo los resultados validados por un solo médico patólogo clínico encargado del área.

Análisis de datos

Se realizó un análisis descriptivo. Los datos se presentaron en frecuencias para las variables categóricas y medianas con su respectivo rango intercuartil (RIC) para lo cual se utilizó el programa estadístico STATA 15 (Copyright 1996- 2017 StataCorpLLC, 4905 Lakeway Drive, College Station, Tx 77845 USA). Los gráficos fueron realizados en el programa GraphPad Prism 9 (GraphPad Software, Inc., 2015).

Se utilizaron rangos referenciales incluso según el sexo de los parámetros hematológicos para la realización del análisis⁽¹⁶⁾.

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y también por el Comité de Ética Institucional del Hospital Cayetano Heredia previo a su ejecución.

Resultados

Características de los parámetros hematológicos del conteo de células sanguíneas en pacientes hospitalizados con COVID-19

Se revisaron 133 hemogramas y frotis de sangre periférica de la plataforma de datos e imágenes del Área de Hematología perteneciente a pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 por prueba de RT-PCR en el Hospital Cayetano Heredia entre los meses de enero y marzo del 2021. El 60.9% (n=81) de los hemogramas y frotis de sangre periférica evaluados eran del sexo masculino. La mediana de edad de los pacientes (primer cuartil - tercer cuartil) fue de 58 (47-68) años. Se observó que los pacientes con COVID-19 tuvieron valores alterados en el conteo celular. La mediana (primer cuartil - tercer cuartil) de los niveles de hemoglobina y plaquetas fueron 12.4 (10.5-13.8) gr/dl y 306 (225-411) x 10³/Ul respectivamente. En la serie blanca, la mediana (primer cuartil - tercer cuartil) de los niveles de leucocitos fue de 12.4 (8.9-16.5) x 10³/Ul, neutrófilos 9.5 (6.9-13.9) x 10³/Ul e índice neutrófilo-linfocito 11.5 (5.4-21.7) x 10³/Ul fueron más altos que los valores referenciales. La mediana (primer cuartil - tercer cuartil) de la concentración de linfocitos fue 0.8 (0.8-1.4) x 10³/Ul (Tabla 1).

Alteraciones hematológicas del conteo de células sanguíneas en el hemograma de pacientes hospitalizados con COVID-19

La alteración hematológica más frecuente observada en los glóbulos rojos de los pacientes hospitalizados con COVID-19 fue anemia (64.7%), mientras que la neutrofilia (65.4%), leucocitosis (60.9%), linfopenia (59.4%) y eosinopenia (51.9%) fueron lo más frecuente encontrado en la serie blanca. A nivel plaquetario se encontró la trombocitosis (27.8%) como alteración más frecuente (Figura 1).

Tabla 1. Características de perfil hematológico del conteo de células sanguíneas en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Cayetano Heredia.

Características	Valores normales ¹⁶	Total
Edad (años)		58 (68 - 47)
Sexo*		
Masculino		60.9%
Femenino		39.1%
Hematíes(10 ⁶ /uL)	4.0 - 6.0	4.2(3.6 - 4.7)
Hemoglobina(g/dL)	12.0 - 18.0	12.4 (10.5 - 13.8)
Hematocrito (%)	40.0 - 45.0	37.5 (32.2 - 41.4)
VCM (fL)	80.0 - 95.0	88.7 (85.2 - 91.4)
HCM (pg)	27 - 31	29.5 (28.4 - 30.1)
CHCM (g/dL)	32 - 36	33 (32.4 - 33.9)
RDW (%)	11.5 - 14.5	13.7 (13 - 14.6)
Leucocitos(10 ³ /uL)	4.0 - 11.0	12.4 (8.9 - 16.5)
Eosinófilos (%)	1 - 4	0.3 (0.1 - 1.3)
Basófilos (%)	0.5 - 1	0.1 (0.1 - 0.2)
Linfocitos (%)	20 - 40	7.2 (4.1 - 13.8)
Monocitos (%)	2 - 8	5.1 (3.1 - 7.4)
Neutrófilos segmentados (%)	55 - 70	85.2 (74.8 - 89.8)
Eosinófilos(10 ³ /uL)	0.05 - 0.5	0 (0 - 0.1)
Basófilos (10 ³ /uL)	0.02 - 0.1	0.02 (0.01 - 0.03)
Linfocitos (10 ³ /uL)	1.0 - 4.0	0.8 (0.6 - 1.4)
Monocitos (10 ³ /uL)	0.1 - 0.7	0.6 (0.4 - 0.8)
Neutrófilos segmentados(10 ³ /uL)	2.5 - 8.0	9.5 (6.9 - 13.9)
Índice neutrófilo / linfocito	1.7	11.5 (5.4 - 21.7)
IG (x10 ³ /mm ³)	0.0 - 0.03	0.1 (0.1 - 0.3)
IG (%)	<1	1.2 (0.6 - 2.1)
Plaquetas (10 ³ /uL)	150 - 450	306 (225 - 411)
VPM (fL)	6.9 - 10.6	10.2 (9.5 - 10.8)

Datos son presentados como mediana (RIC). VCM: volumen corpuscular medio. HCM. Hemoglobina corpuscular media. CHCM: concentración hemoglobina corpuscular media. RDW: ancho de distribución eritrocitaria. IG: granulocitos inmaduros. VPM: volumen plaquetario medio. * expresado en porcentajes.

Alteraciones morfológicas en el frotis de sangre periférica de pacientes hospitalizados con COVID-19 en el hospital Cayetano Heredia

El frotis de sangre periférica para observar la morfología de los glóbulos rojos reveló alteraciones en el tamaño, predominantemente anisocitosis (18.8%). En menor proporción se observaron equinocitos (1.5%) e hipocromía (1.5%) (Tabla 3). En la morfología de los glóbulos blancos la característica observada con mayor frecuencia fue la presencia granulaciones tóxicas (51.1%). Otras alteraciones

encontradas fueron hipersegmentación de neutrófilos (32.3%), linfocitos atípicos (15%), anomalías de Pelger Hüet adquirido (9%) y mieloblastos (9%) (Tabla 2). Macroplaquetas (33.8%) fueron la alteración más frecuente observada a nivel plaquetario (Tabla 3). Cabe mencionar que en algunos casos un frotis de sangre periférica podría tener diferentes alteraciones hematológicas. Algunas de las alteraciones morfológicas evidenciadas en el frotis de sangre periférica se pueden observar en la figura 2.

Figura 1. Alteraciones hematológicas del conteo de células sanguíneas en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Cayetano Heredia.

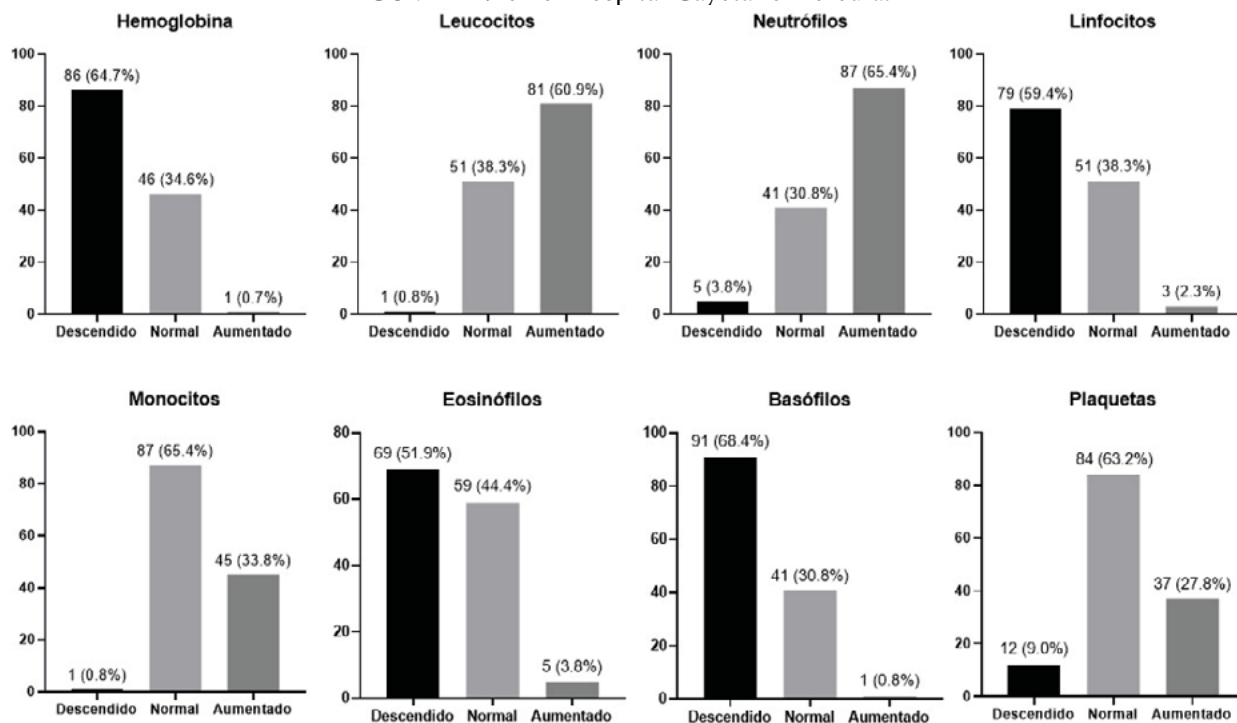
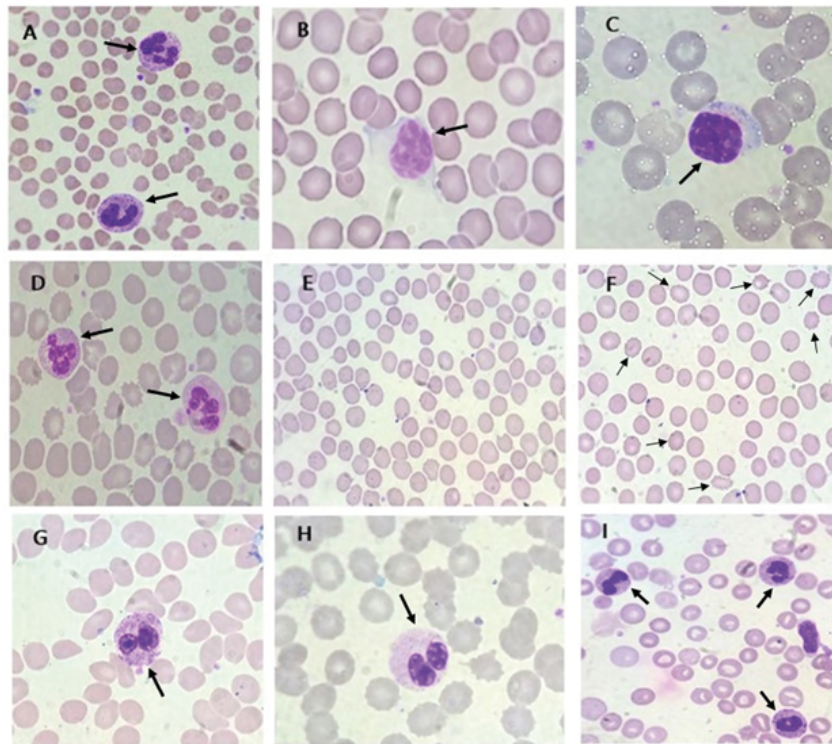


Tabla 2. Características morfológicas de los glóbulos rojos, leucocitos y plaquetas en el frotis de sangre periférica de pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Cayetano Heredia

	N	(%)
Alteraciones en los glóbulos rojos		
Alteraciones del tamaño		
Anisocitosis	25	18.8
Microcitosis	5	3.8
Macrocitosis	12	9.0
Alteraciones de la forma		
Equinocitos	2	1.5
Eliptocitos	1	0.8
Esquistocitos	1	0.8
Alteraciones de la coloración hemoglobínica		
Hipocromía	2	1.5
Precursores eritroides		
Normoblastos	1	0.8
Alteraciones en leucocitos		
Granulaciones tóxicas	76	51.1
Hipersegmentación de neutrófilos	43	32.3
Linfocitos atípicos o reactivos	20	15.0
Anomalía de Pelger Hüet	13	9.8
Mieloblastos	12	9.0
Monocitos vacuolados	8	6.0
Neutrófilos vacuolados	7	5.3
Linfocitos grandes granulares	6	4.5
Alteraciones en las plaquetas		
Macroplaquetas	45	33.8
Satelitismo plaquetario	1	0.8

Figura 2. Alteraciones morfológicas en el frotis de sangre periférica en pacientes con COVID-19. **A.** Neutrófilos hipersegmentados y granulaciones tóxicas. **B.** Linfocito reactivo. **C.** Linfocito grande granular. **D.** Neutrófilos hipersegmentados. **E.** Anisocitosis. **F.** Presencia de equinocitos. **G.** Anomalia Pelger Huet adquirida y granulaciones tóxicas. **H.** Anomalia Pelger Huet adquirida. **I.** Granulaciones tóxicas.



Discusión

El presente estudio proporciona evidencia sobre alteraciones hematológicas, tanto cuantitativas como morfológicas, en pacientes hospitalizados con COVID-19. Nuestro estudio muestra que los pacientes cursan principalmente con elevación de leucocitos y de neutrófilos, así como una disminución de linfocitos, eosinófilos y de eritrocitos en la estancia hospitalaria, siendo consistente con lo reportado por otros estudios⁽¹²⁾.

Nuestros hallazgos muestran que la mediana del conteo de linfocitos estuvo disminuida. Esto es observado en diferentes reportes, que incluso mencionan que valores menores de $0.6 (06-08) \times 10^9/L$ podrían ser considerados un predictor para ingreso a UCI, y esto podría deberse a la apoptosis de linfocitos promovida por la tormenta de citoquinas⁽⁶⁾. Se observó también un incremento en las poblaciones de leucocitos, neutrófilos y granulocitos inmaduros. Estudios recientes indican que un aumento de estos marcadores podría ser predictor de mortalidad, estando asociado a infecciones bacterianas en

pacientes con COVID-19. Sin embargo, la ocurrencia de estos eventos no fue documentada en este estudio^(17,18).

Anormalidades hematológicas han sido descritas como hallazgos comunes en pacientes con COVID-19⁽¹²⁾. Diferentes estudios muestran alteraciones en la serie blanca, siendo la anomalía más frecuente linfopenia entre un 30-75%^(1,12) y puede manifestarse a pesar de que el conteo de leucocitos sea normal⁽¹⁹⁾. Es llamativa la frecuencia elevada de leucocitosis, neutrofilia y linfopenia observada en nuestros datos a diferencia de otros reportes⁽¹²⁾. Esto podría deberse a la severidad de la enfermedad al momento de la hospitalización, lo cual no fue evaluado en este estudio. Estas alteraciones han sido observadas frecuentemente en casos severos y como predictores de progresión de la enfermedad, siendo asociado a pronóstico pobre^(20,21). El índice neutrófilo/linfocito ha sido descrito como un marcador de mortalidad y severidad⁽²²⁾. Nuestros resultados muestran un incremento de este biomarcador, lo cual podría deberse al estado hiperinflamatorio, incrementando los ni-

veles de neutrófilos y generando la apoptosis de los linfocitos⁽¹²⁾. Otro hallazgo importante es eosinopenia, siendo similar a lo reportado por Zhang *et al*⁽²³⁾ y Outh *et al*⁽²⁴⁾ que mencionan frecuencias de 52.9% y 89% respectivamente y es observado en casos severos. A nivel plaquetario, la alteración más frecuente es trombocitopenia, siendo reportada entre 5-21% en COVID-19 variando según la gravedad del cuadro⁽²⁵⁾. Nuestro estudio encontró un porcentaje alto de recuentos normales de plaquetas. Este hallazgo es interesante, ya que, a pesar de esto, estudios muestran alteraciones en el perfil procoagulante debido a una mayor hiperreactividad de las plaquetas y ha sido observado en casos severos⁽²⁶⁾. La anemia fue observada frecuentemente en nuestros resultados y es reportada en cuadros severos, ya que la disminución de la hemoglobina podría debilitar la capacidad de suministrar oxígeno y agravar la enfermedad⁽¹⁹⁾. Nuestros hallazgos en conjunto podrían sugerir que una proporción elevada de pacientes hospitalizados podría cursar con un cuadro severo por el desarrollo de complicaciones por COVID-19, ya que estas personas llegan de manera tardía a una atención hospitalaria. Lamentablemente no se contó con la información de datos de severidad de estos pacientes.

A nivel morfológico la literatura aún es limitada. En nuestro estudio se encontraron cambios en las diferentes estirpes celulares, que podría deberse a la hiperinflamación y tormenta de citoquinas, la cual puede generar trastornos en la mielopoiesis^(6,12). Anisocitosis fue el hallazgo eritroide más frecuente encontrado en nuestro estudio, siendo similar a lo reportado por Gérard *et al*⁽²⁷⁾, quienes encontraron una morfología anormal en los glóbulos rojos en 50 pacientes, principalmente anisocitosis, esferocitosis, estomatocitos y unos eritrocitos en forma de “hongo”, sugiriendo que estos hallazgos podrían ser debidos al estrés oxidante causado por la enfermedad. Alteraciones morfológicas en los glóbulos blancos, principalmente en el linaje de los neutrófilos, son observados a la par que en nuestros resultados, como la presencia de granulaciones oscuras (granulaciones tóxicas) en el citoplasma, formas anormales a nivel del núcleo, como hipersegmentación de neutrófilos, anomalía de Pelger Hüet adquirida (APHA), granulocitos inmaduros como mieloblastos, y presencia de linfocitos atípicos, concordando con el reporte de Zini *et al*⁽²⁸⁾, que menciona que podrían aparecer en fases tempranas de la enfermedad. Es llamativa la

frecuencia encontrada de blastos (9%), siendo rara su aparición en COVID-19, pudiendo simular una leucemia aguda, autolimitándose durante la reversión del cuadro. Lamentablemente no se realizó el seguimiento de los pacientes en este estudio⁽²⁸⁾. La morfología plaquetaria también mostró anomalías peculiares y frecuentes, principalmente la presencia de plaquetas gigantes inmaduras, ya que éstas responden a un mayor consumo de plaquetas, y esto puede ser observado tanto en pacientes con trombocitopenia como trombocitosis⁽⁶⁾.

Como mecanismo posible de estas alteraciones hematológicas se ha postulado una sobreactivación sistémica por el estado inflamatorio ocasionado por el virus⁽²⁹⁾. Los linfocitos expresan receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE 2), lo que lo hace más susceptible a la infección⁽¹⁹⁾. Además, la producción de citoquinas debida al proceso inflamatorio y la atrofia de órganos linfoides provocarían apoptosis de estas células y linfopenia consecuente⁽¹²⁾. Igualmente, la neutrofilia y leucocitosis podrían ser provocadas por el cuadro inflamatorio generado por el virus o por una infección bacteriana sobreagregada, que puede darse en un 10% de los pacientes^(15,21). La expresión de ACE2 en las células madre hematopoyéticas afectaría la hematopoyesis, alterando el recuento y la función de las plaquetas. Otras causas son destrucción autoinmune y por una linfocitosis hematofagocítica secundaria, generando aumento de citoquinas y reduciendo la producción de plaquetas⁽¹²⁾. La reducción de la hemoglobina quizás sea debida al ataque del virus a la cadena beta de la hemoglobina, generando un aumento de la oxidación de las proteínas estructurales, o a los cambios inflamatorios causados por el SARS-CoV-2 que podrían interferir con la eritropoyesis⁽³⁰⁾. Nuestro estudio tiene ciertas limitaciones. En primer lugar, la naturaleza de recolección de los datos, que fue retrospectiva, por lo que no pudieron ser evaluadas algunas características, como por ejemplo el área de hospitalización del paciente, ya que no se colocó en los registros que llegan a laboratorio, y dadas las limitaciones de acceso a las áreas COVID-19 del hospital debido a la pandemia no se obtuvieron las historias clínicas. En segundo lugar, no está claro que el COVID-19 u otra condición médica pueda preceder al desarrollo de estas alteraciones. En tercer lugar, no se logró evaluar todas las condiciones médicas que podrían tener efecto sobre los paráme-

tros hematológicos, tal es el caso de un paciente que tenga una co-infección o sobreinfección bacteriana pudiendo afectar los resultados de la respuesta inmunitaria. Además, este estudio incluyó pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Cayetano Heredia únicamente, por lo que nuestros resultados no son extrapolables, ni representativos de toda la población peruana en general. No obstante, la fortaleza de este estudio es que nuestros resultados son relevantes y proporcionan información valiosa sobre el perfil hematológico de estos pacientes.

Conclusión

El COVID-19 provoca anomalías en los parámetros de rutina de células sanguíneas. Los mecanismos exactos del desarrollo de estas alteraciones aún no están bien esclarecidos, por lo que se deben realizar más estudios sobre las alteraciones hematológicas en COVID-19 para identificar sus causas reales. Nuestro estudio identifica y describe una variedad de alteraciones en el conteo y morfología de células sanguíneas periféricas en pacientes hospitalizados con COVID-19.

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 intereses: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

References

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
2. Novel Coronavirus (2019-nCoV): situation report, 1 [Internet]. World Health Organization. 2020 [cited 2023 Apr 28]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330760>
3. Wan W. WHO declares a pandemic of coronavirus disease covid-19 [Internet]. *Washington Post.* 2020 [cited 2023 Apr 28]. Available from: <https://www.washingtonpost.com/health/2020/03/11/who-declares-pandemic-coronavirus-disease-covid-19/>
4. Minsa: Casos confirmados por Coronavirus Covid-19 ascienden a 272 364 en el Perú (Comunicado N° 147) [Internet]. Ministerio de Salud. 2020 [cited 2023 Apr 28]. Available from: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/189091-minsa-casos-confirmados-por-coronaviruscovid-19-ascienden-a-272-364-en-el-peru-comunicado-n-147>
5. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
6. Leticia S, Sousa L, das Graças M, Romana D, de Barros M. COVID-19: Review and hematologic impact. *Clin Chim Acta.* 2020;510:170-6. doi: 10.1016/j.cca.2020.07.016.
7. Cossarizza A, De Biasi S, Guaraldi G, Girardis M, Mussini C. SARS-CoV-2, the Virus that Causes COVID-19: Cytometry and the New Challenge for Global Health. *Cytometry A.* 2020;97(4):340-3. doi: 10.1002/cito.a.24002.
8. She J, Jiang J, Ye L, Hu L, Bai C, Song Y. 2019 novel coronavirus of pneumonia in Wuhan, China: emerging attack and management strategies. *Clin Transl Med.* 2020;9(1):19. doi: 10.1186/s40169-020-00271-z.
9. Nath D, Madan U, Singh S, Tiwari N, Madan J, Agrawal R. CBC parameters and morphological alterations in peripheral blood cells in COVID-19 patients: Their significance and correlation with clinical course. *International Journal of Health and Clinical Research.* 2020;3(10):95-108.
10. Debuc B, Smadja D. Is COVID-19 a New Hematologic Disease? *Stem Cell Rev Rep.* 2021;17(1):4-8. doi: 10.1007/s12015-020-09987-4.
11. Pozdnyakova O, Connell N, Battinelli E, Connors J, Fell G, Kim A. Clinical Significance of CBC and WBC Morphology in the Diagnosis and Clinical Course of COVID-19 Infection. *Am J Clin Pathol.*



- 2021;155(3):364–75. doi: 10.1093/ajcp/aqaa231.
12. Rahman A, Niloofa R, Jayarajah U, De Mel S, Abey-suriya V, Seneviratne S. Hematological Abnormalities in COVID-19: A Narrative Review. *Am J Trop Med Hyg.* 2021;104(4):1188–201. doi: 10.4269/ajtmh.20-1536.
 13. Zhang D, Guo R, Lei L, Liu H, Wang Y, Wang Y et al. Frontline Science: COVID-19 infection induces readily detectable morphologic and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes. *J Leukoc Biol.* 2021;109(1):13–22. doi: 10.1002/JLB.4HI0720-470R.
 14. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *J Emerg Med.* 2020;382(18):1708–20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
 15. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1063–9. doi: 10.1515/cclm-2020-0240.
 16. Lab Values, Normal Adult: Laboratory Reference Ranges in Healthy Adults [Internet]. Medscape. 2021 [cited 2023 Apr 28]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/2172316-overview>
 17. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846–8. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
 18. Daix T, Jeannet R, Hernandez A, Vignon P, Feuillard J, François B. Immature granulocytes can help the diagnosis of pulmonary bacterial infections in patients with severe COVID-19 pneumonia. *Journal of Intensive Care.* 2021;9(1):58. doi: 10.1186/s40560-021-00575-3.
 19. Liu X, Zhang R, He G. Hematological findings in coronavirus disease 2019: indications of progression of disease. *Ann Hematol.* 2020;99(7):1421–8. doi: 10.1007/s00277-020-04103-5.
 20. Huang G, Kovalic A, Graber C. Prognostic Value of Leukocytosis and Lymphopenia for Coronavirus Disease Severity. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(8):1839–41. doi: 10.3201/eid2608.201160.
 21. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
 22. Yan X, Li F, Wang X, Yan J, Zhu F, Tang S et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as prognostic and predictive factor in patients with coronavirus disease 2019: A retrospective cross-sectional study. *J Med Virol.* 2020;92(11):2573–81. doi: 10.1002/jmv.26061.
 23. Zhang J, Dong X, Cao Y, Yuan Y, Yang Y, Yan Y et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020;75(7):1730–41. <https://doi.org/10.1111/all.14238>.
 24. Outh R, Boutin C, Gueudet P, Suzuki M, Saada M, Aumaitre H. Eosinopenia <100/μL as a marker of active COVID-19: An observational prospective study. *J Microbiol Immunol Infect.* 2021;54(1):61–8. doi: 10.1016/j.jmii.2020.12.005.
 25. Lippi G, Plebani M, Henry B. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;506:145–8. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.022>.
 26. Ranucci M, Ballotta A, Di U, Baryshnikova E, Dei M, Resta M et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1747–51. <https://doi.org/10.1111/jth.14854>.
 27. Gérard D, Ben Brahim S, Lesesve JF, Perrin J. Are mushroom-shaped erythrocytes an indicator of COVID-19? *Br J Haematol.* 2021;192(2):230. doi: 10.1111/bjh.17127.
 28. Zini G, d'Onofrio G. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Focus on peripheral blood cell morphology. *Br J Haematol.* 2023;200(4):404–419. doi: 10.1111/bjh.18489.
 29. Mehta P, McAuley D, Brown M, Sanchez E, Tattersall R, Manson J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
 30. Liu W, Li H. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin to Disrupt Respiratory Function and Escape Immunity by Capsid-Like System [Internet]. 2023 [cited 2023 Apr 28]. Available from: <https://chemrxiv.org/engage/chemrxiv/article-details/63d134df6bc5ca30b61a9d64>



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.

Sensibilidad y especificidad de morfología, inmunofenotipo e histopatología para el diagnóstico de leucemias agudas en un centro del noreste de México

Sensitivity and specificity of morphology, immunophenotype and histopathology for the diagnosis of acute leukemias in a northeast center in Mexico

Aldama, D. ; Sotomayor, G. 

Servicio de Hematología, Unidad Médica de Alta Especialidad No. 25 del IMSS, Monterrey, NL., México.

dora.aldama@udem.edu

Fecha recepción: 27/2/2023

Fecha aprobación: 13/9/2023



ARTÍCULO
ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 n° 2: 29-35
Mayo - Agosto 2023

Palabras claves: leucemia, linfoblástica, mieloblástica, inmunofenotipo, histopatología.

Keywords: leukemia, lymphoblastic, myeloblastic, immunophenotype, histopathology.

Resumen

Introducción. La leucemia aguda constituye un padecimiento agresivo que requiere un diagnóstico oportuno. Existen diversos métodos para integrar el diagnóstico de leucemia aguda, no todos disponibles o a la brevedad necesaria en los distintos centros de referencia en México.

Material y métodos. Estudio de pruebas diagnósticas desarrollado en la UMAE No. 25 IMSS en Monterrey, México. Se incluyeron pacientes mayores de 15 años con diagnóstico reciente de leucemia aguda de enero 2020 a marzo 2022. Se revisaron expedientes clínicos y se recabó la valoración inicial mediante frotis de sangre periférica o médula ósea, citometría de flujo y biopsia de médula ósea. Se excluyeron pacientes en quienes no se documentó resultado de

frotis o citometría de flujo. Se realizaron tablas de comparación para determinar sensibilidad y especificidad de cada una de las pruebas.

Resultados. Se incluyeron 135 pacientes. La mediana de edad fue de 40 años (15-85 años). El 56% fueron mujeres y el 44% hombres. El 58% tuvo diagnóstico de LLA-B, 2% de LLA-T y 42% LMA por inmunofenotipo. Se obtuvo una concordancia de 85% entre el diagnóstico morfológico y por inmunofenotipo, y de un 63% entre diagnóstico histopatológico y por inmunofenotipo. El análisis morfológico para LLA obtuvo una sensibilidad del 89% y especificidad del 78%, y para LMA 78% y 89%, respectivamente. La biopsia de médula ósea obtuvo una sensibilidad del 60% y especificidad de 68% para el diagnóstico de LLA y de 68% y 60%, respectivamente, para LMA.

Discusión. En nuestro centro, el análisis morfológico presentó una sensibilidad y especificidad igual o mayor al 80% en relación con el patrón oro y resultó superior que el análisis histopatológico. Al no contar con todas las herramientas diagnósticas a la brevedad y pronósticas a la mano, aún ante el gran desarrollo tecnológico, la morfología continúa siendo un aliado importante para el médico hematólogo.

Summary

Introduction. Acute leukemia constitutes an aggressive disease that requires a timely diagnosis. There are various methods to integrate the diagnosis of acute leukemia, not all of them available or with the necessary brevity in the different referral centers in Mexico.

Materials and methods. Diagnostic tests study developed at the UMAE No. 25 IMSS in Monterrey, Mexico. Patients older than 15 years of age with a recent diagnosis of acute leukemia were included from January 2020 to March 2022. Clinical records were reviewed and the initial assessment was obtained through peripheral blood or bone marrow smears, flow cytometry and bone marrow biopsy. Patients in whom no smear or flow cytometry result was documented were excluded. Comparison tables were made to determine the sensitivity and specificity of each of the tests.

Results. We included 135 patients. The median age was 40 years (15-85 years). 56% were female and 44% male. 58% had a diagnosis of ALL-B, 2% ALL-T and 42% AML by immunophenotype. An 85% concordance was obtained between the morphology and immunophenotype, and 63% between histopathology and immunophenotype. The morphological analysis for ALL obtained a sensitivity of 89% and a specificity of 78%, and for AML 78% and 89%, respectively. The bone marrow biopsy obtained a sensitivity of 60% and a specificity of 68% for the diagnosis of ALL and 68% and 60%, respectively, for AML.

Discussion. In our center, the morphological analysis presented a sensitivity and specificity close to or equal to 80% in relation to the gold standard and was higher than the histopathological analysis. Even in the face of great technological development, morphology continues to be an important ally tool for the hematologist.

Introducción

Las leucemias agudas son desórdenes malignos de naturaleza clonal caracterizados por proliferación de blastos, involucrando el 20% o más de la celularidad de la médula ósea. Estos blastos progresivamente desplazan la hematopoyesis normal provocando falla medular e infiltración a otros órganos⁽¹⁾. La leucemia aguda se encuentra dentro de las principales causas de cáncer en todas las edades. En la edad pediátrica se trata de la causa más frecuente y en la edad adulta se encuentra dentro de las principales diez causas y dentro de las primeras cinco de mortalidad por cáncer⁽²⁾.

El cuadro clínico de este padecimiento es de inicio súbito, usualmente menor a 4 semanas, acompañado de síntomas constitucionales graves y falla medular progresiva, la cual se manifiesta con citopenias⁽³⁾. Muchos de los pacientes cursan con urgencia oncológica, la cual amerita de un diagnóstico certero, así como un manejo oportuno.

Es conocido que actualmente, con el potencial tecnológico, las herramientas que aportan más información para estratificación y pronóstico son las que se basan en la biología molecular⁽⁴⁻⁵⁾. Para muchos hospitales del país existe poco acceso a los métodos de vanguardia de las leucemias agudas.

En nuestro centro contamos de primera instancia con el análisis morfológico mediante frotis de sangre periférica o médula ósea de forma casi inmediata. El resto de los auxiliares como lo es la citogenética y biología molecular no son accesibles para nuestros pacientes. En consecuencia, aunado a la morfología, se depende de la citometría de flujo para diagnóstico inmunológico y con la biopsia de médula ósea para diagnóstico histopatológico como complemento. En nuestro caso, además, la citometría de flujo es un estudio que se subroga, por lo cual tenemos tiempo de espera para resultados de hasta 7 días, y de hasta 30 días como mínimo para la histopatología. Por lo anterior, es relevante conocer la utilidad diagnóstica de estos métodos en nuestro medio y comparar los números a los de otros equipos de trabajo.

El objetivo de este trabajo fue conocer la concordancia, sensibilidad y especificidad de las herramientas diagnósticas con las que tenemos disponibilidad en nuestro centro para la evaluación de las leucemias agudas.

Materiales y métodos

El diseño de este estudio obedece a uno de análisis de pruebas diagnósticas, además de ser observacional, retrospectivo y transversal. Se realizó en el Hospital Unidad Médica de Alta Especialidad No. 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Monterrey, México, a cargo del servicio de Hematología.

Se incluyeron todos los casos de pacientes mayores de 15 años que hayan ingresado a nuestro servicio con sospecha clínica de leucemia aguda en el período de enero 2020 a marzo 2022. Se definió esta sospecha como un cuadro clínico de <1 mes de evolución, acompañado de sudoración nocturna persistente, fiebre >38°C de predominio vespertino-nocturno y pérdida de peso no intencionada >10 kg en 6 meses, además de pancitopenia o leucocitosis en los parámetros. Al momento de encontrar blastos en sangre periférica o médula ósea aunado a esta sospecha clínica, se incluyeron a los pacientes en nuestra base de datos.

La definición operacional que se utilizó para leucemia aguda fue la presencia de blastos en sangre periférica o médula ósea de >20%.

Se incluyó a todo paciente cumpliendo con la definición operacional, >15 años de edad y que contara con un análisis inicial mediante morfología y resultado encontrado de citometría de flujo.

Se excluyeron pacientes con expediente clínico incompleto. En el caso de no contar con análisis por biopsia de médula ósea al diagnóstico, se incluyó este grupo de pacientes en un subanálisis, mas no se excluyó.

Se recabó del expediente clínico de cada paciente su fecha de ingreso, edad, sexo y la evaluación realizada mediante frotis de sangre periférica y aspirado de médula ósea, citometría de flujo y biopsia de médula ósea a su ingreso.

El análisis del diagnóstico morfológico se realizó por el médico hematólogo asignado a cada caso. El médico observó la muestra de sangre periférica o médula ósea con tinción de Wright y posteriormente emitió una impresión diagnóstica.

El análisis por citometría de flujo se realizó en todos los pacientes con leucemia aguda. La muestra analizada fue de sangre periférica si el paciente debutó con leucocitosis de > 20,000/mm³ y se encontraba viable, o bien, de médula ósea de no cumplir con lo anterior. Se realizó el análisis de inmunofenoti-

po mediante citometría de flujo con el instrumento FACSCanto II con 3 láser y 8 colores. El programa informático utilizado para el análisis fue el Infinicyt v2.0. El químico citometrista fue el encargado de la interpretación de los resultados. Se utilizó el panel de análisis ALOT con el uso de los siguientes anticuerpos: HLA-DR, CD3c, CD3s, MPOc, CD79acy, CD7, CD11b, CD13, CD14, CD15, CD16, CD19, CD22, CD33, CD34, CD35, CD36, CD38, CD45, CD56, CD64, CD71, CD105, CD117 e IREM-2.

La biopsia de médula ósea, en caso de contar con ella, se realizó igualmente al ingreso del paciente y se recabó el resultado del expediente. El procedimiento realizado fue una toma de muestra con aguja Jamshidi y punción en área de cresta iliaca posterior para toma de muestra de hueso y análisis histopatológico de médula ósea. El análisis de la biopsia de médula ósea fue realizado por el médico patólogo asignado al caso.

Al tener los resultados de las tres pruebas diagnósticas, fueron sometidas a análisis de sensibilidad y especificidad. Se realizó un subanálisis en aquellos pacientes que contaban con biopsia de médula ósea para también obtener sensibilidad y especificidad para morfología y citometría de flujo.

Se elaboraron tablas de 2 x 2 utilizando la citometría de flujo como diagnóstico confirmatorio para los pacientes y fue comparado con morfología y médula ósea para obtener los cálculos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos.

Se registró la información obtenida en el programa Excel para su estudio y como programa informático se usó el paquete estadístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*). Para el análisis descriptivo de los resultados se utilizaron medias y medianas con rangos, frecuencias absolutas y porcentajes.

El tamaño de la muestra se calculó utilizando el programa informático de la Universidad de California en San Francisco para calcular tamaños de muestra en investigación clínica. Se determinó el tamaño de la muestra con base en intervalos de confianza para proporciones; este método permite obtener aproximaciones del tamaño de la muestra para estudios descriptivos con variables de respuesta dicotómicas (i.e., presencia o ausencia de leucemia aguda por morfología). La técnica de muestreo para este estudio fue de tipo no probabilístico.

Este estudio de investigación se ajusta a los principios

de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) y en apego a la legislación y reglamentación de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, lo que brinda mayor protección a los sujetos del estudio. El estudio seguirá estrictamente los principios de la Directriz tripartita del ICH titulada “Recomendaciones para Buenas Prácticas Clínicas”.

Resultados

En total se reunieron 135 pacientes con diagnóstico de leucemia aguda en el periodo de enero 2020 a marzo 2022 atendidos en la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 25 del IMSS.

La mediana de edad al diagnóstico fue de 40 años (15-85 años). El 44% de estos pacientes fueron de edad 15-35 años y el 56% de ellos fueron de los grupos de edades 36-85 años. El 56% de la población fue de sexo femenino y el 44% del sexo masculino. El 58% de los pacientes tuvo diagnóstico de LLA por inmunofenotipo, siendo de linaje B en un 56% y linaje T en un 2%, respectivamente. El restante 42% de los pacientes fue diagnosticado como LMA por inmunofenotipo (Tabla 1).

El 61% de los pacientes obtuvo una impresión diagnóstica morfológica de LLA y el 39% de LMA. El 73% de estos pacientes recibió tratamiento en base

al diagnóstico morfológico, en forma de ventana esteroidea o quimioterapia.

Se obtuvo un 85% de concordancia entre diagnóstico morfológico y por inmunofenotipo. En un subanálisis de los 44 pacientes en quienes se tomó biopsia de médula ósea para el diagnóstico de la enfermedad, 63% tuvo una concordancia con el diagnóstico por citometría de flujo.

Se calculó una sensibilidad de 89% y especificidad de 78% para la prueba de morfología para diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, así como un valor predictivo positivo de 85% y valor predictivo negativo de 84%.

Se calculó una sensibilidad del 78% y especificidad de 89% para la prueba de morfología para el diagnóstico de leucemia mieloide aguda. Esta prueba, además, obtuvo un valor predictivo positivo de 84% y valor predictivo negativo de 85%.

En cuanto a la biopsia de médula ósea, se obtuvo una sensibilidad de 60% y especificidad de 68% para el diagnóstico de LLA, además de un valor predictivo positivo de 71% y valor predictivo negativo de 56%. La biopsia de médula ósea para el diagnóstico de LMA obtuvo una sensibilidad de 68% y especificidad de 60%, así como un valor predictivo positivo de 56% y valor predictivo negativo de 71%.

Tabla 1. Características de los pacientes

Edad		
Mediana (rango)	40 años	(15-85 años)
Por grupos	0-15 años	3%
	16-35 años	41%
	36-55 años	31%
	56-75 años	23%
	76-95 años	2%
Sexo		
	Femenino	56%
	Masculino	44%
Diagnóstico		
	LLA-B	58%
	LLA-T	2%
	LMA	42%
Total	135 pacientes	

LLA-B, leucemia linfoblástica aguda B, LLA-T, leucemia linfoblástica aguda T, LMA leucemia mieloblástica aguda

Discusión

Las leucemias agudas comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades hematológicas malignas que se caracterizan por un cuadro clínico súbito y progresivo de falla medular secundaria a la expansión clonal de células precursoras en médula ósea y eventualmente en sangre periférica. Su clasificación ha cursado por una importante evolución conforme el avance científico.

La evaluación morfológica como abordaje de la leucemia aguda durante muchos años permaneció como la herramienta más accesible y útil, permitiendo una distinción inicial entre leucemia aguda linfoblástica y mieloblástica. Esta evaluación requiere una amplia preparación, entrenamiento y experiencia por parte del médico hematólogo.

La clasificación inmunológica y citogenética han brindado mayor precisión en el diagnóstico y permite una caracterización más amplia de la enfermedad, con un valor predictivo de pronóstico agregado^(4,5).

Este estudio analizó de forma retrospectiva a los pacientes con diagnóstico *de novo* de leucemia aguda y evaluó el valor diagnóstico que aportan la morfología y la biopsia de médula ósea, en comparación con el patrón oro en nuestro centro, la citometría de flujo.

Existen pocos reportes en la literatura de la concordancia entre la morfología y citometría de flujo para el diagnóstico de la leucemia aguda, así como la concordancia entre biopsia de médula ósea y citometría de flujo. No se encontró ningún reporte de la concordancia de estas tres pruebas diagnósticas. Existen algunos trabajos relacionados en población pediátrica enfocados a LLA y en adultos a LMA^(6,7).

En cuanto al género, se encontró un predominio del sexo femenino respecto al masculino, lo cual difiere con los resultados de otros registros⁽⁸⁾.

La mediana de edad al diagnóstico fue de 40 años, similar a lo reportando por otros trabajos^(8,9).

La leucemia aguda linfoblástica de estirpe B fue la más frecuente dentro del grupo de pacientes en un 56%, seguido de mieloblástica en un 42% y finalmente un 2% siendo de linaje linfoide T. Si bien la leucemia mieloide aguda es la más frecuente en el grupo de edad de adultos, este trabajo incluye en un 44% la población de adolescentes y adultos jóvenes (15-35 años), lo cual explicaría mayor prevalencia de leucemia linfoblástica aguda en este estudio⁽¹⁰⁾.

Se encontró una concordancia de 85% entre el diagnóstico morfológico y por inmunofenotipo para leucemia aguda, resultados comparables a otros grupos de trabajo^(6,7,11). Además, se evaluó la concordancia entre el diagnóstico histopatológico y por inmunofenotipo, siendo ésta de un 63%.

El grupo de estudio de Parra-Ortega et al. describen un trabajo comparativo entre la caracterización morfológica e inmunofenotípica por medio de aspirado de médula ósea en 59 pacientes de la edad pediátrica con leucemia aguda. Se obtuvo en este análisis un porcentaje de concordancia entre ambos métodos de 79.6% y un índice de kappa de 0.352⁽¹¹⁾. En otro estudio, Marsán-Suárez et al. presentan 150 pacientes de población pediátrica con leucemia linfoblástica aguda, encontrando un 81.3% de correspondencia entre morfología linfoide y marcadores inmunológicos pertinentes⁽¹²⁾. Este último estudio solamente enfocado en el diagnóstico de LLA.

Los autores Salem et al. describe 200 casos de leucemia aguda con análisis morfológico y por inmunofenotipo antes de recibir algún tratamiento. Reportan en este trabajo un 91% de concordancia completa para LMA y 92% para LLA, y una concordancia en general de 84%⁽⁶⁾.

En nuestro estudio, el frotis de sangre periférica o médula ósea con análisis morfológico para el diagnóstico de LLA obtuvo una sensibilidad de 89% y especificidad de 78%, y un 78% de sensibilidad y 89% de especificidad para LMA, similar a lo reportado en otros estudios⁽¹³⁾. Los autores Ridha y Daud también reportan esta discrepancia en LMA con menor sensibilidad⁽⁷⁾.

El 73% de los pacientes de este análisis recibió tratamiento en base a la sospecha morfológica inicial, lo cual indica que el médico hematólogo de este centro, ante la necesidad, siente confianza en este recurso. Cabe mencionar que el tiempo promedio en nuestro hospital en el que se recibe el resultado de citometría de flujo es de 5-7 días hábiles.

En cuanto a la biopsia de médula ósea, nuestro análisis obtuvo una sensibilidad de 60% y especificidad de 68% para el diagnóstico de LLA, y una sensibilidad de 68% y especificidad de 60% para el diagnóstico de LMA, siendo éstos inferiores a lo reportado en la literatura^(13,14).

Este análisis retrospectivo de pruebas diagnósticas con distintos observadores brinda un panorama general del rendimiento de los auxiliares diagnósticos

con los que cuenta nuestro centro. No se encontró en la literatura un estudio comparativo de estos métodos diagnósticos.

Conclusión

El análisis morfológico en nuestro centro presentó una sensibilidad y especificidad cercana o igual al 80% en relación con el patrón oro y resultó superior al análisis histopatológico.

Estos resultados son favorables para un centro de entrenamiento y referencia en Hematología, ya que es de suma importancia establecer un diagnóstico temprano y oportuno para los resultados en los pacientes con leucemia aguda.

Al no contar con todas las herramientas diagnósticas a la brevedad, aún ante el gran desarrollo tecnológico, la morfología continúa siendo un aliado importante en la evaluación de las leucemias agudas.

No obstante, este recurso requiere una constante preparación, entrenamiento y experiencia por parte del hematólogo. Por todo lo anterior, consideramos que la morfología no debe verse diluida ante el desarrollo de todas las demás pruebas diagnósticas, ya que cada una de ellas aporta información fundamental en todos los casos.

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 intereses: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

References

1. Tebbi CK. Etiology of Acute Leukemia: A Review. *Cancers (Basel)*. 2021;8;13(9):2256.
2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures (2022). Cancer Facts & Figures 2022. Recuperado de la página web: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2022>.
3. de Haas V, Ismaila N, Zhang L. Initial Diagnostic Workup of Acute Leukemia: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement Summary of the CAP and ASH Guideline. *J Oncol Pract*. 2019 Feb;15(2):101-5.
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R y cols. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 ;127(20):2391-405.
5. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J*. 2017;7(6):e577-e577.
6. Jambhulkar S, Shende N, Kodate P y cols. Correlation of Cytomorphology with Flowcytometric Immunophenotyping of Acute Myeloid Leukemia in Tertiary Care Hospital. *International Journal of Contemporary Medical Research*. 2019;6(2):B19-22.
7. Ridha NR, Daud D. Comparison of Bone Marrow Aspiration Interpretation with Immunophenotyping in Children's Leukemia Diagnosis. *Open Access Maced J Med Sci*. 2022;10(B):748-51.
8. Santoyo A, Ramos CO, Saavedra A y cols. The age and sex frequencies of patients with leukemia seen in two reference centers in the metropolitan area of Mexico City. *Gac Med Mex*. 2016;152:186-9.

9. Bispo JAB, Pinheiro PS, Kobetz EK. Epidemiology and Etiology of Leukemia and Lymphoma. Cold Spring Harb Perspect Med. 2020;10(6):a034819.
10. Demichelis-Gómez R, Zapata-Canto N, Leyto-Cruz F y cols. Acute Myeloid Leukemia in Mexico: The Specific Challenges of a Developing Country. Results From a Multicenter National Registry. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2020;20(6):e295-303.
11. Marsán-Suárez V, O del Valle-Pérez L, Díaz-Domínguez G y cols. Correlación entre morfología y citometría de flujo en la Leucemia Linfocítica Aguda Infantil. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. 2016.
12. Salem AK, Al-hag AY, Aljaber N y cols. Correlation of cyto-morphology with flow cytometric immunophenotyping in acute leukemia's: A Comparative study. Hematol Blood Disord. 2020;3(3):38-41.
13. Chauhan S, Pradhan S, Mohanty R y cols. Evaluation of sensitivity and specificity of bone marrow trephine biopsy tests in an Indian teaching hospital. Alexandria Journal of Medicine. 2018;54:161-6.
14. Goyal S, Singh UR, Rusia U. Comparative evaluation of bone marrow aspirate with trephine biopsy in hematological disorders and determination of optimum trephine length in lymphoma infiltration. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2014;6(1):e2014002.



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.

Mirtazapine induced neutropenia: A case report and systematic review

Kharel H¹ ; Anjum Z¹ ; Kharel Z² ; Avalos Sugastti EF¹ ;
Vergheze BG¹ ; Kouides PA² .

¹ *Department of Internal Medicine, Rochester General Hospital, New York, USA.*

² *Department of Hematology Oncology, Mary M. Gooley Hemophilia Center,
Rochester General Hospital, 14621, Rochester, NY, USA.*

himalkharel1995@gmail.com

Fecha recepción: 4/6/2023

Fecha aprobación: 1/8/2023



ARTÍCULO
DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 n° 2: 36-43
Mayo - Agosto 2023

Keywords: mirtazapine,
neutropenia,
G-CSF.

Resumen

Introducción. Mirtazapina es un antidepresivo de uso común y que estimula el apetito. A pesar de que en estudios precomercialización la incidencia de neutropenia inducida por mirtazapina fue de 1.1/1000, la literatura sobre este tema es escasa.

Presentación de caso. Una mujer de edad avanzada se presenta inicialmente con neutropenia, sepsis y lesiones vesiculares en piel que no respetan dermatoma luego de 6 meses de haber iniciado mirtazapina. Otras causas probables de su neutropenia y lesiones vesiculares incluyen, entre otros, virus del herpes simplex, virus de varicela zoster, parvovirus, deficiencia de vitamina B12, lupus sistémico eritematoso, los cuales son excluidos como causas probables. Luego de varios estudios, incluida biopsia

de piel, se le diagnostica una agranulocitosis inducida por mirtazapina y foliculitis producida por *S. aureus*. Los neutrófilos se normalizan una vez que la paciente interrumpe la mirtazapina y luego de la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos.

Materiales y métodos. PUBMED, EMBASE, Google Scholar y la base de datos CNKI fueron utilizados como motores de búsqueda, y la declaración PRISMA fue utilizada para elaborar el artículo.

Resultados y discusión. 11 estudios y 14 reportes de caso de neutropenia inducida por mirtazapina fueron encontrados en la literatura. Generalmente, el inicio de la neutropenia se dio en semanas a meses de haber empezado la mirtazapina. Se han reportado 2 casos en los que, luego de haber iniciado

nuevamente la mirtazapina, hubo una rápida reducción en el número de neutrófilos debido a la memoria inmunológica. Inhibidores de la recaptación de serotonina e inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina fueron administrados de forma segura en 3 casos. El tratamiento es conservador e incluye la interrupción del agente causal.

Abstract

Introduction. Mirtazapine is a commonly used antidepressant with appetite stimulating effects. Although premarketing trials estimate the incidence to be 1.1 per 1000, there is a paucity of literature on this topic.

Case presentation. Elderly female presented with neutropenic sepsis and non-dermatomal vesicular rash around 6 weeks after initiation of mirtazapine. Other causes of neutropenia and rash, including, but not limited to, herpes simplex virus, varicella zoster virus, parvo virus, vitamin B12 deficiency, systemic lupus erythematosus were ruled out. After extensive testing, including skin biopsy, she was diagnosed to have concomitant mirtazapine induced agranulocytosis and staphylococcal folliculitis. Her neutropenia resolved after discontinuation of mirtazapine and administration of G-CSF.

Materials and methodology. Literature search was performed in PUBMED, EMBASE, Google Scholar and CNKI database and manuscript was developed using PRISMA statement and checklist.

Results and discussion. Literature search revealed 11 studies with 14 reported cases of mirtazapine induced neutropenia. Onset of neutropenia on first time exposure was usually within weeks to months. There were two reports of repeat exposure causing rapid drop in ANC due to immunologic memory. SSRIs and SNRIs were safely started in three cases. Treatment is mainly supportive with discontinuation of offending agent.

Introduction

Mirtazapine is a commonly used tetracyclic antidepressant with sedative, anti-emetic and appetite stimulant effects⁽¹⁾. It has a relatively good safety profile with most common adverse effects being drowsiness, hypercholesterolemia and weight gain⁽²⁾. Neutropenia is a rare side effect of mirtazapine. In premarketing clinical trials, the incidence of mirtazapine induced neutropenia was estimated to be

3.1 cases per 1000 to 2.2 cases per 10000⁽²⁾. However, there is remarkably little literature of this condition. We, hereby, present a case report on mirtazapine induced agranulocytosis and perform a systematic review of this topic.

Case report

A 86 year-old Caucasian female with past medical history of dementia, hypothyroidism, paroxysmal atrial fibrillation and chronic kidney disease presented from a nursing home with high grade fever, lethargy and skin rash for two days. She was found to be febrile and hypotensive. She was frail and lethargic. Physical examination revealed irregular rhythm of heart with a systolic murmur, normal breath sounds, non-tender abdomen and a non-dermatomal vesicular rash in bilateral buttocks and lower back.

Laboratory findings revealed white blood cell (WBC) count of $0.3 \times 10^9/L$ (normal range 4 to $11 \times 10^9/L$) with absolute neutrophil count (ANC) of $0 \times 10^9/L$ (normal range 1.5 to $8 \times 10^9/L$), hemoglobin 11g/dL (normal range 12 to 16 g/dL), acute kidney injury (AKI) with creatinine of 1.4 mg/dL with baseline of 0.8 mg/dL, total bilirubin 2.6 (normal range 0.1 to 1.2 mg/dL), alkaline phosphatase of 332 U/L (normal range 44 to 147 U/L), lactate of 2.9 mmol/L (normal range 0 to 2.0 mmol/dL) with normal platelet count, normal aspartate transaminase and alanine transaminase. Chest X-ray demonstrated focal opacity in the right lower lung. She was treated initially as severe sepsis, likely due to pneumonia, with fluid resuscitation and empiric antibiotics. She remained hemodynamically stable after that.

Her blood counts two weeks before were normal and there was no documented episode of neutropenia in the past. She was not on any chemotherapeutic medications. She was started on tablet mirtazapine 7.5 mg daily 6 weeks ago for major depressive disorder, and its dose was increased to 30 mg 4 weeks ago. It was the only new medication she was on. Other home medications included acetaminophen, aspirin, calcium carbonate, senna, levothyroxine, ferrous sulphate, melatonin, multivitamin and polyethylene glycol. The trend of blood counts is shown in figure 1.

Vitamin B12 and folate were normal. Infectious disease workup was negative for Blastomyces antibody, Mycoplasma antibody, Herpes simplex virus 1-2 PCR, Varicella zoster virus PCR, Ehrlichia

chaffeensis antibody, Parvovirus PCR and Human immunodeficiency virus. Blood culture, fungal dimorphic culture and acid fast bacilli culture did not reveal any growth. The culture of skin lesions showed methicillin sensitive *Staphylococcus aureus*. Skin biopsy revealed bacteria and necrotic skin lesions but did not show viral cytopathic effect. Immunohistochemical stain for Herpes simplex virus 1-2 and Varicella zoster virus was negative. Anti-nuclear antibody and anti-neutrophil cytoplasmic antibody were negative. Based on these results, it was concluded that the patient had *Staphylococcus aureus* folliculitis along with mirtazapine induced agranulocytosis.

As the ANC was $0 \times 10^9/L$ without recovery after 3 days of stopping mirtazapine, she was started on G-CSF at dose of 300 micrograms per day for 3 days, which caused ANC to recover to $2.1 \times 10^9/L$. She was discharged back to her nursing home. Complete blood count done a month after discharge showed persistent recovery of ANC ranging between 5.7 to $7.5 \times 10^9/L$.

Materials and methods

Preferred Reporting Items for Systemic review and Meta-Analysis (PRISMA) statement and PRISMA checklist were used for manuscript development⁽³⁾.

Literature search

Literature search was performed in PUBMED, *Google Scholar*, EMBASE and Chinese National Knowledge

Infrastructure (CNKI) database for studies published prior to April, 2023. Search keywords included “mirtazapine”, “remeron”, “neutropenia” and “agranulocytosis”. Boolean search operators “AND” and “OR” were used to link the keywords.

Eligibility criteria

Inclusion criteria include articles with case description of patients with suspected or confirmed mirtazapine induced neutropenia. No language restrictions were applied. Review articles, animal studies and articles which do not meet the criteria of neutropenia were excluded. Neutropenia was defined as ANC less than $1500^{(4)}$. Title and abstracts with or without the full text were screened. Two authors (HK and ZK) screened, retrieved and excluded the studies.

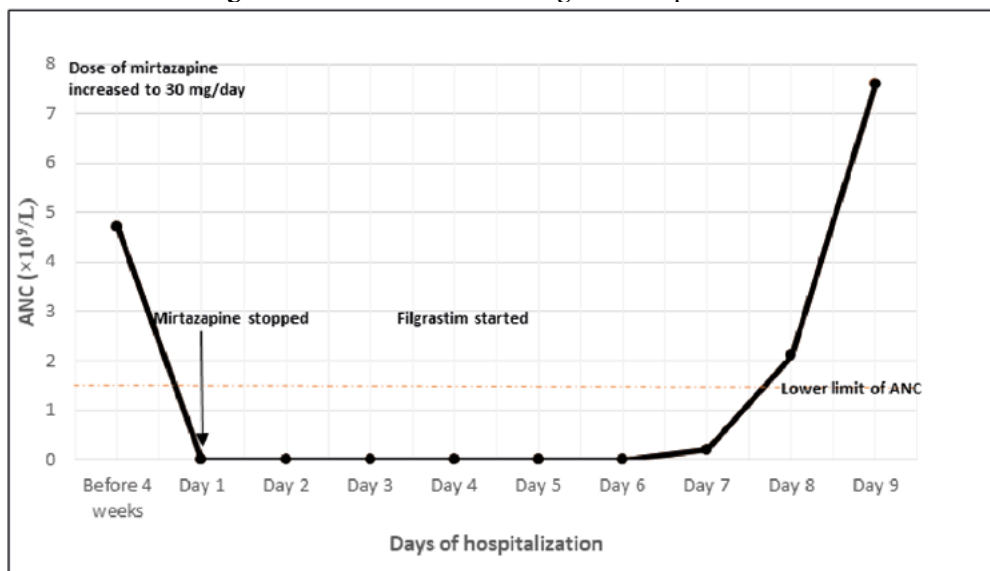
Data extraction

The data extracted included age, sex, time of onset of neutropenia after initiation of drug, initial clinical presentation, dose of mirtazapine used, absolute neutrophil count at nadir, recovery in days, need for cytokine support, outcome of neutropenic episode and antidepressant regimen used in future.

Results

The literature search initially yielded 3060 results in *Google Scholar*, 28 results in PUBMED/MEDLINE, 25 results in EMBASE and 1 result in CNKI database. After excluding the duplicates and those

Figure 1. Trend of ANC throughout hospitalization



not meeting the inclusion criteria, 11 studies were included in our systematic review. The PRISMA flowchart is shown in the figure 2. Three studies⁽⁵⁻⁷⁾ couldn't be retrieved. Four studies⁽⁸⁻¹¹⁾ were excluded because the ANC at nadir was greater than 1500. The eligible case reports are summarized in table 1, while other studies are summarized in table 2.

Discussion

Mirtazapine is a commonly used tetracyclic antidepressant with a good safety profile. With newer immunomodulatory effects of mirtazapine being recently discovered, the use of mirtazapine is expected to increase even more⁽²²⁾. In the aforementioned case, given the temporal relationship of neutropenia with drug, recovery after discontinuation and absence of infectious or autoimmune causes, the diagnosis of mirtazapine induced agranulocytosis was made. Naranjo adverse drug reaction probability scale in our case indicated a probable causal relationship between mirtazapine and neutropenia⁽²³⁾. The skin rash was due to *Staphylococcus aureus* folliculitis.

According to premarketing trials, mirtazapine induced neutropenia occurs in approximately 1.1/1000 patients⁽²⁾. However, this had a very large confidence interval due to its inclusion of only 2796 subjects. Interestingly there is a paucity of literature regarding this condition with only 7 case reports as summarized in table 1 and three in the observational cohort study of mirtazapine prescription event monitoring among 13554 patients for 2 years⁽¹⁹⁾. This relative absence of cases supports the hypothesis that the incidence of mirtazapine induced neutropenia is significantly lower compared to the finding reported by the premarketing trial. However, we have to also consider that frequency reported through case reports may be misleading as it is not compared with the frequency at which the drug is prescribed. In addition, different studies do not have a consistent threshold below which neutropenia is defined and some of the studies, which used higher threshold for definition of neutropenia i.e. greater than 1500/mm³ were excluded from the review. The mechanisms of mirtazapine induced

Figure 2. PRISMA flowchart

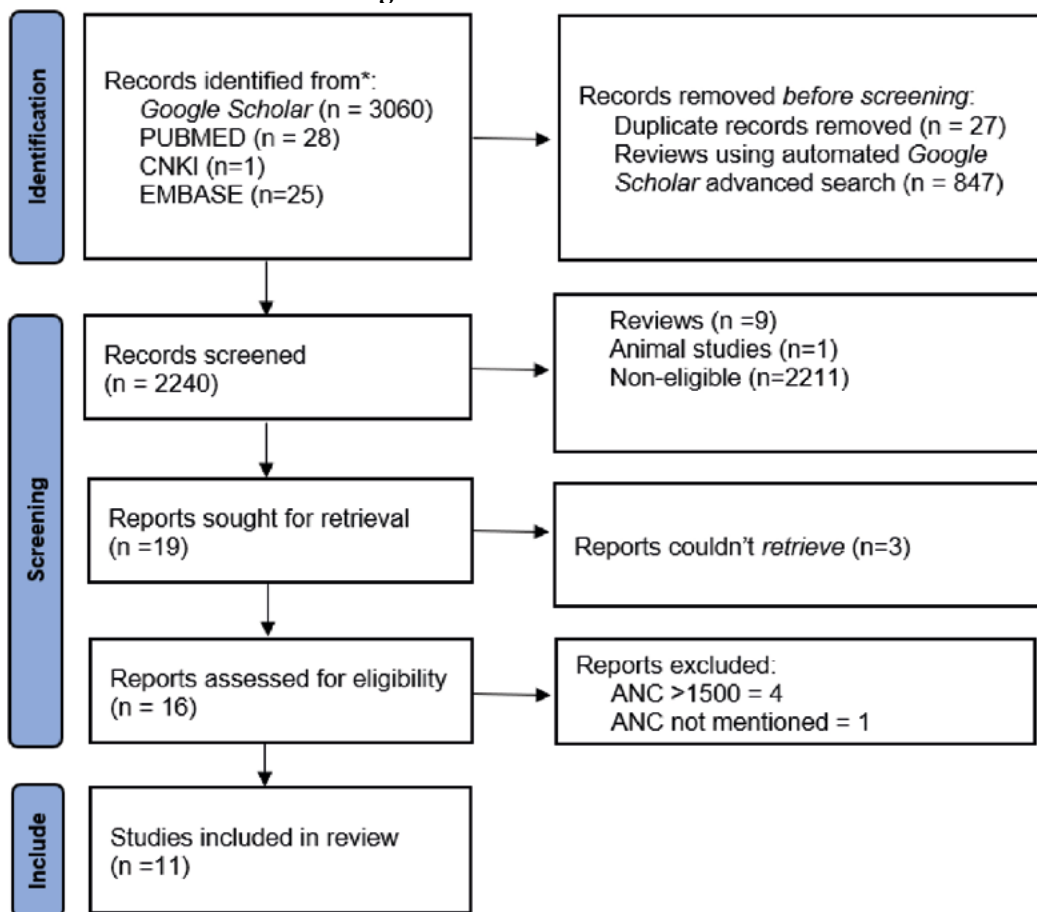


Table 1. Included case studies of mirtazapine induced neutropenia

Author	Onset of neutropenia after initiation of drug	Age	Clinical presentation	ANC at nadir	Dose of mirtazapine	Recovery in days after discontinuation	Need for cytokine support	Antidepressant regimen in the future	Complications	How were other causes ruled out?
Toprak ⁽¹²⁾	10 days	72	Fever and epistaxis	170	15 mg	ANC was 2500 in 21 days	No	Escitalopram	Full recovery	Vitamin B12 and folate were normal. BM biopsy ruled out malignant infiltration.
Anghelescu ⁽¹³⁾	1 day	64	Asymptomatic	300	15 mg	Exact days not given. WBC ranged between 3.5 to 4.2×10 ⁹ /L over 12 months.	No	Venlafaxine	Full recovery	No other tests were performed.
Nazer ⁽¹⁴⁾	Approximately 2 months	40	Febrile neutropenia	18	15 mg	N/A	Filgrastim 300 mcg daily	N/A	Mortality 10 days after admission	HIV, hepatitis C and hepatitis B were ruled out. BM biopsy ruled out malignant infiltration.
Walder ⁽¹⁵⁾	8 months	36	Psychiatric admission (anorexia nervosa)	598	30 mg	Exact days not given, WBC counts had recovered at 8 weeks	No	N/A	Full recovery	Vitamin B12 and folate within normal limits. Bone marrow biopsy not done.
Ozcanli ⁽¹⁶⁾	3 weeks	44	Sore throat with fever	1100	30 mg	2 weeks	No	Sertraline	Full recovery	NA
Civalier ⁽¹⁷⁾	2 days	29	Asymptomatic	530	15 mg	Recovery subjective	No	No	Full recovery	No
Houghan ^(18,p3)	4 weeks	72	Neutropenic fever	160	N/A	3 days	Yes	N/A	Full recovery	N/A

neutropenia are not well known. Just like any other drug mediated neutropenia, the potential causes include immune mediated destruction or direct toxicity⁽²⁴⁾. Typically immune mediated pathophysiology occurs about 1-6 months after initiation of the drug and typically occurs after dose has been increased⁽²⁴⁾. The delay in onset has been hypothesized due to the time it takes for selective T cells to proliferate⁽²⁵⁾. Type 2 and type 4 hypersensitivity have been implicated in immune mediated neutropenia. Testing for anti-drug antibodies may be unnecessary, as the anti-drug antibodies may either be the cause or result of immune mediated injury⁽²⁵⁾. The onset of mirtazapine induced neutropenia ranged from 1 day to 8 months after initiation of the drug with majority of cases occurring within 1 month after initiation of mirtazapine^(2,12,13,16,18).

In two cases, there was a rapid drop of ANC within few days of exposure to mirtazapine. In one of the cas-

es, there was a distant neutropenic episode with amitriptyline and in the other there was a prior neutropenic reaction with mirtazapine itself^(13,17). These may be due to immunologic memory⁽²⁶⁾. Cross reactivity between tricyclic and tetracyclic antidepressants is possible with a few cases reported in the literature⁽²⁷⁾. Review of literature revealed 14 cases of mirtazapine induced neutropenia which has been summarized in tables 1 and 2. In four instances of reported mirtazapine induced neutropenia, the neutrophil count was in a decreasing trend but the definition of neutropenia was not fulfilled with ANC >1500⁽⁸⁻¹¹⁾. There was no specific age predisposition with age ranging from 29 to 72. Three cases^(12,14,16) presented with febrile neutropenia, while other cases were asymptomatic. There was concomitant new onset thrombocytopenia in two cases^(12,15).

Before attributing neutropenia to medication, other potential causes of neutropenia should be excluded,

Table 2. Remainder of included studies

Study	Type of study	Number		Additional comments
Biswas ⁽¹⁹⁾	Observational cohort using mirtazapine prescription event monitoring from 1997 to 1999	13554 patients followed for 2 years	Case 1. Presented with sore throat after 5 months of initiation of mirtazapine. ANC was found to be low but objective ANC not given. Recovery of the counts occurred after stopping the drug. Dose, ANC at nadir and time to recovery not mentioned.	N/A
			Case 2. Presented with abnormal liver function tests and incidental agranulocytosis which resolved after stopping the drug. Dose, duration of use, ANC at nadir and time to recovery not mentioned.	
			Case 3. Myelodysplasia which was detected 5 months after starting mirtazapine resolved on stopping the drug.	
Huber ⁽²⁰⁾	Case control study	51 Berlin hospitals from 2000 to 2010	1 case of probable case of neutropenia d/t mirtazapine. No further details provided.	Patients receiving cytotoxic drug or radiation therapy, or those with congenital agranulocytosis, aplastic anemia, myelofibrosis, neoplastic infiltration of the bone marrow, or vitamin B12 or folic acid deficiency were excluded
Andres ⁽²¹⁾	Retrospective review of cohort	203 cases of drug induced neutropenia from 1984 to 2014	1 case of neutropenia attributed to mirtazapine. No further details provided.	N/A
FDA ⁽²⁾	Premarketing clinical trial	2796	Case 1. Severe neutropenia 61 days after initiation of mirtazapine with recovery after its discontinuation. Dose, ANC at nadir and time to recovery not mentioned.	N/A
			Case 2. Severe neutropenia 9 days after initiation of mirtazapine with recovery after its discontinuation. Dose, ANC at nadir and time to recovery not mentioned.	
			Case 3. Severe neutropenia 14 days after initiation of mirtazapine with recovery after its discontinuation. Dose, ANC at nadir and time to recovery not mentioned.	

first including but not limited to viral infection, vitamin B12, folate, autoimmune workup and ideally a bone marrow biopsy. Such investigations were performed only in 3 cases^(12,14,15) which included bone marrow biopsy in 2 cases^(12,14). Other cases were presumed to be mirtazapine induced neutropenia given the temporal relationship and improvement of counts after discontinuation of the drug^(13,16,17). All

the cases showed full recovery, except for a single case of death secondary to neutropenic sepsis⁽¹⁴⁾.

The treatment is mainly supportive with prompt discontinuation of offending agent as the mainstay of therapy. Only one case required cytokine support with 300 mcg daily of filgrastim⁽¹⁴⁾. Cytokine support in drug induced neutropenia is controversial, with the only randomized controlled trial not show-

ing benefits. However, the limitation in the RCT was lower than usual dose of G-CSF (100-200 microgram per day)⁽²⁸⁾. This is unlike our case where a higher dose of 300 microgram per day was used. However, a systematic review of 980 reported cases found shorter duration of neutropenia and less fatal complications with use of G-CSF⁽²⁹⁾.

Alternate antidepressants from other classes have been reported to be safely initiated in patients with mirtazapine induced neutropenia. There are reports of patients who subsequently tolerated sertraline, escitalopram and venlafaxine well^(12,13,16). However, there was one episode of cross reactivity between

tricyclic and tetracyclic antidepressants⁽²⁷⁾. There were no cross-reactivity events with selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) and serotonin norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI).

Conclusion

Mirtazapine induced neutropenia is a rare complication of a commonly used drug. It should be considered in the differential of new onset neutropenia. Treatment is mainly supportive, along with discontinuation of the offending agent. G-CSF use can be considered. SSRI and SNRI may be considered in the future, while TCA should be avoided.

Author contributions: HK wrote part of the case report and performed literature search, ZA wrote part of the case report, ZK performed literature search and wrote a part of discussion, EFAS wrote a part of discussion and the summary, BGV helped with literature search, proof reading and edited the manuscript, PAK helped with proof reading and was involved in direct patient care.

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

References

- Jilani TN, Gibbons JR, Faizy RM, Saadabadi A. Mirtazapine. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2023. Accessed March 31, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519059/>
- Remeron (mirtazapine) tablets.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71
- Approach to the adult with unexplained neutropenia - UpToDate. Accessed March 31, 2023. <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-unexplained-neutropenia>
- Song Mingqiao, Sun Dan. A case of leukopenia caused by the combination of mirtazapine and olanzapine. *Chinese Modern Drug Application*. 2012;6(22):92-93.
- Mirtazapine: seizures and neutropenia. *Prescrire Int*. 2004;13(70):58.
- Mutlu OA, Kavla Y, Demirel ÖF. Mild Neutropenia After Suicide Attempt With 900 Milligrams Intake of Mirtazapine. *J Clin Psychopharmacol*. 2022;42(1):107-109. doi:10.1097/JCP.0000000000001482
- Dholakia R, Schleifer SJ, Ahmad YJ, Narang IS. Delayed-Onset Mirtazapine-Related Leukopenia and Rechallenge. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2010;30(6):758. doi:10.1097/JCP.0b013e3181faa564
- Khan AY, Golewale MH, Kahn DA. A Case of Chronic Drug-Induced Neutropenia. *Journal of Psychiatric Practice*. 2008;14(4):246-250. doi:10.1097/01.pra.0000327316.27023.5d
- Ahmed A. Neutropenia Associated with Mirtazapine Use: Is a Drop in the Neutrophil Count in a symptomatic Older Adults a Cause for Concern? *Journal of the American Geriatrics Society*. 2002;50(8):1461-1463. doi:10.1046/j.1532-5415.2002.50375.x
- Depression, medication, and 'bad blood.' Accessed March 31, 2023. <https://www.mdedge.com/psychiatry/article/62671/depression-medication-and-bad-blood>
- Toprak S, Erdoğan E, Azap O. Mirtazapine-Induced Thrombocytopenia and Neutropenia. *Turkish Journal of Hematology*. 2012;29:297-298. doi:10.5505/tjh.2012.72325
- Anghelescu I. Venlafaxine in a Patient With Idiopathic Leukopenia and Mirtazapine-Induced Severe Neutropenia. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(9):22172.
- Nazer LH, Shankar G, Ali BAH, Al-Najjar T. Fatal agranulocytosis associated with psychotropic medication use. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2012;69(10):863-867. doi:10.2146/ajhp110195
- Walder A, Baumann P. Cardiac Left Bundle Branch Block and Pancytopenia in Anorexia Nervosa: Higher Risk with Mirtazapine and Pantoprazole? Case Report. *Pharmacopsychiatry*. 2009;42(2):79-81. doi:10.1055/s-0028-1103290

16. Ozcanli T, Unsalver B, Ozdemir S, Ozmen M. Sertraline- and Mirtazapine-Induced Severe Neutropenia. *AJP*. 2005;162(7):1386-1386. doi:10.1176/appi.ajp.162.7.1386
17. Civalier KA, Krahn LE, Agrwal N. Repeated Episodes of Neutropenia Triggered by Mirtazapine. *Psychosomatics*. 2009;50(3):299-300. doi:10.1176/appi.psy.50.3.299
18. Abstracts from the 2022 Annual Meeting of the Society of General Internal Medicine. *J Gen Intern Med*. 2022;37(Suppl 2):129-664. doi:10.1007/s11606-022-07653-8
19. Biswas PN, Wilton LV, Shakir SAW. The pharmacovigilance of mirtazapine: results of a prescription event monitoring study on 13 554 patients in England. *J Psychopharmacol*. 2003;17(1):121-126. doi:10.1177/0269881103017001716
20. Huber M, Andersohn F, Bronder E, et al. Drug-induced agranulocytosis in the Berlin case-control surveillance study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(3):339-345. doi:10.1007/s00228-013-1618-1
21. Andrès E, Mourot-Cottet R, Maloisel F, et al. Idiosyncratic drug-induced neutropenia & agranulocytosis. *QJM*. Published online January 9, 2017:hcw220. doi:10.1093/qjmed/hcw220
22. Almishri W, Davis RP, Shaheen AA, Altonsy MO, Jenne CN, Swain MG. The Antidepressant Mirtazapine Rapidly Shifts Hepatic B Cell Populations and Functional Cytokine Signatures in the Mouse. *Frontiers in Immunology*. 2021;12. Accessed April 1, 2023. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.622537>
23. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239-245. doi:10.1038/clpt.1981.154
24. Curtis BR. Non-chemotherapy drug-induced neutropenia: key points to manage the challenges. *Hematology*. 2017;2017(1):187-193. doi:10.1182/asheducation-2017.1.187
25. Johnston A, Uetrecht J. Current understanding of the mechanisms of idiosyncratic drug-induced agranulocytosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(2):243-257. doi:10.1517/17425255.2015.985649
26. Uetrecht J, Naisbitt DJ. Idiosyncratic Adverse Drug Reactions: Current Concepts. *Pharmacol Rev*. 2013;65(2):779-808. doi:10.1124/pr.113.007450
27. [A case of allergic cross reaction between tricyclic antidepressants and maprotiline]. | Sigma-Aldrich. Accessed April 1, 2023. <https://www.sigmaaldrich.com/US/en/tech-docs/paper/381427>
28. Fukata S, Kuma K, Sugawara M. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) does not improve recovery from antithyroid drug-induced agranulocytosis: a prospective study. *Thyroid*. 1999;9(1):29-31. doi:10.1089/thy.1999.9.29
29. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med*. 2007;146(9):657-665. doi:10.7326/0003-4819-146-9-200705010-00009



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.

Síndrome del histiocito azul marino en médula ósea secundario a nutrición parenteral total. Reporte de un caso.

Sea-blue histiocyte syndrome in bone-marrow secondary to total parenteral nutrition. A case report.

Fernández D¹, Maymó D¹, Alfonso G¹.

*Servicio de Hematología- Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas,
Buenos Aires, Argentina.*

daianafernandez260@gmail.com

Fecha recepción: 29/3/2023
Fecha aprobación: 30/5/2023

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



ATENEO

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 n° 2: 42-48
Mayo - Agosto 2023

Palabras claves: médula ósea,
síndrome histiocito azul marino,
nutrición parenteral,
pancitopenia.

Keywords: bone marrow,
sea-blue histiocytosis syndrome,
parenteral nutrition,
pancytopenia.

Resumen

El histiocito azul marino se describió por primera vez en 1947 en un aspirado esplénico⁽¹⁾. Se trata de macrófagos cargados de gránulos de fosfolípidos que se tiñen de azul marino con la tinción de May-Grünwald-Giemsa. Estos gránulos resultan de acumulación lisosomal de lípidos oxidados no digeribles o material de lipoproteínas⁽²⁾. Pueden presentarse en una amplia variedad de condiciones hematológicas y en diferentes trastornos del metabolismo, como el síndrome de Niemann-Pick o la enfermedad de Gaucher^(3,4). El síndrome del histiocito azul marino cursa con hepatoesplenomegalia y/o pancitopenia por acumulación de histiocitos azules en médula ósea y/o hígado⁽⁴⁾. Corresponde a una entidad poco frecuente. Aquí presentamos el reporte de un caso asociado a nutrición parenteral.

Abstract

The sea-blue histiocyte was first described in 1947 in a splenic aspirate⁽¹⁾. They are macrophages laden with phospholipid granules that stain dark blue with the May-Grünwald-Giemsa stain. These granules result from lysosomal accumulation of indigestible oxidized lipid or lipoprotein material⁽²⁾. They can occur in a wide variety of hematological conditions and in different metabolic disorders such as Niemann-Pick syndrome or Gaucher disease^(3,4). Sea-blue histiocyte syndrome presents with hepatosplenomegaly and/or Pancytopenia due to accumulation of blue histiocytes in bone marrow and/or liver⁽⁴⁾. It corresponds to a rare entity. Here we present a case report associated with parenteral nutrition.

Introducción

El histiocito azul marino es un macrófago que contiene vacuolas correspondientes a la unión lisosomal de lípidos y gránulos pigmentados, característicamente teñidos de azul con la coloración de Giemsa. Estos gránulos son positivos con tinciones de ácido peryódico de Schiff (PAS) y negro de Sudán, y muestran autofluorescencia cuando se observan con luz ultravioleta. Estos pigmentos resultan de la acumulación lisosomal de lípidos oxidados no digeribles o material de lipoproteínas. Estos histiocitos azul marinos pueden encontrarse en una amplia variedad de condiciones, incluyendo enfermedades con una alta tasa de muerte celular intramedular y trastornos del metabolismo celular. El denominador común es la acumulación de lípidos insaturados debido a una mayor producción (o liberación) o a una falla en el catabolismo⁽⁴⁾. Por lo tanto, las condiciones asociadas a la presencia de histiocitos azul marinos son numerosas y deben ser excluidas antes del diagnóstico del llamado síndrome del histiocito azul marino primario (SHAM), el cual fue descrito por Silverstein y col. en 1970⁽⁵⁾. Éste último lo describió como un trastorno congénito autosómico recesivo, caracterizado por la presencia de histiocitos en hígado, pulmón, bazo y órganos linfáticos. Clínicamente cursa con trombocitopenia y suele tener un curso benigno, sólo un 15% de los pacientes desarrolla cirrosis⁽⁶⁾. A pesar de la ausencia de identificación de una enzima específica, se postula una deficiencia parcial de esfingomielinasa como causa del SHAM^(3,4). La histiocitosis por depósito de fosfolípidos como consecuencia del tratamiento con nutricional parenteral (NPT) puede ocurrir tanto a nivel hepático como en la médula ósea⁽³⁾. Entre las principales complicaciones de la NPT se incluyen sepsis, trombosis de la vena cava superior, colestasis crónica con insuficiencia hepática subsiguiente y SHAM, caracterizado por hepatopatía, esplenomegalia y trombocitopenia. Se postula que el mecanismo corresponde al uso intravenoso prolongado de emulsiones de triacilglicerol, con un metabolismo anormal de ácidos grasos de cadena larga, lo que lleva a su depósito anormal, especialmente dentro del sistema retículo-endotelial en bazo, médula ósea e hígado⁽⁴⁾. Existen publicaciones internacionales que mencionan dicha entidad^(2-4,7). A nuestro conocer, éste es el primer caso reportado en Argentina.

Presentación de caso clínico

Paciente masculino de 21 años, con antecedentes de: cardiopatía congénita con corrección quirúrgica, dermatitis atópica, estenosis péptica de esófago, (con múltiples intentos de dilataciones esofágicas fallidas, con posterior realización de yeyunostomía para alimentación enteral). Ingres a nuestra institución en el contexto de un cuadro de abdomen agudo, vólvulo con isquemia de intestino delgado, que requiere enterectomía y abocamiento de colon, con el consecuente inicio de alimentación parenteral.

Desde lo infectológico presenta múltiples complicaciones: bacterianas, infección por coronavirus y candida pulmonar, recibiendo múltiples esquemas terapéuticos.

Evoluciona con insuficiencia hepática aguda, hiperbilirrubinemia, hipertransaminasemia, prolongación de los tiempos de coagulación, esplenomegalia y registros febriles persistentes con cultivos bacteriológicos negativos. Se realiza colangiorresonancia sin trastorno obstructivo de la vía biliar; elastografía con estadio Metavir de FO/F1; biopsia por punción hepática que reporta esteatohepatitis asociada a alimentación parenteral (por síndrome de intestino corto) y fibrosis hepática irreversible.

Desde lo hematológico desarrolla pancitopenia: leucocitos $0.4 \times 10^3/uL$, plaquetas $30 \times 10^3/uL$, hemoglobina 8.2 gr/dl, fibrinógeno 360 mg/dl, hipertrigliceridemia 332 mg/dl e hiperferritinemia >1500 ng/ml, con extendido de sangre periférica que confirma dichos valores, sin hallarse células inmaduras. Por sospecha de síndrome hemofagocítico se realiza biopsia de médula ósea: aspirado medular con celularidad conservada para la edad, serie hematopoyética en todos sus estadios madurativos, megacariocitos hipolobulados, macrófagos con citoplasma débilmente teñido de gris, con inclusiones citoplasmáticas azules y hemofagocitosis (Figuras 1 y 2). Anatomía patológica de médula ósea reporta: hiperplasia eritroide, cambios dishematopoyéticos, abundantes depósitos de hemosiderina extracelular e intracelular en macrófagos. Con técnicas de hematoxilina eosina se observan macrófagos de citoplasma eosinófilo pálido, cargados de gránulos amarillo amarronados (Figuras 3 y 4). En la tinción de Giemsa se observan gránulos intracitoplasmáticos en macrófagos de color azul variable (Figuras 5 y 6). Con el cuadro clínico y las características anatomopatológicas se interpreta como probable síndrome

del histiocito azul marino asociado a alimentación parenteral. Se decide comenzar inmunosupresión con corticoides a altas dosis por la presencia de hemafagocitosis, evitando administrar etopósido por la falla hepática grave de paciente. Desde lo nutricional se modifica el contenido lipídico de la

alimentación parenteral. Sin respuesta adecuada, desarrolla falla multiorgánica y posterior óbito.

Discusión

Presentamos el caso de un paciente varón joven, con antecedentes de estenosis esofágica péptica, que

Figuras 1 y 2. Macrófagos con citoplasma débilmente teñido de gris, con inclusiones citoplasmáticas azules y hemafagocitosis (extendido de médula ósea x 100).

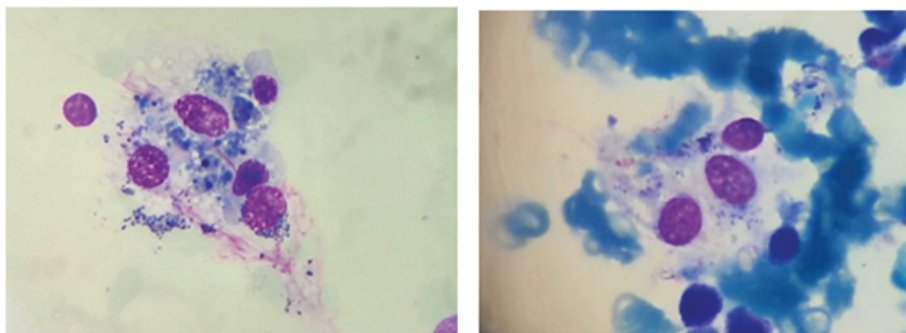
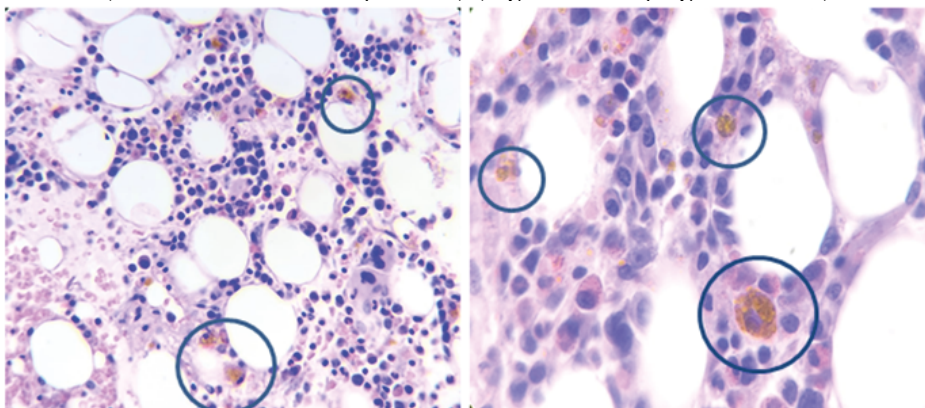
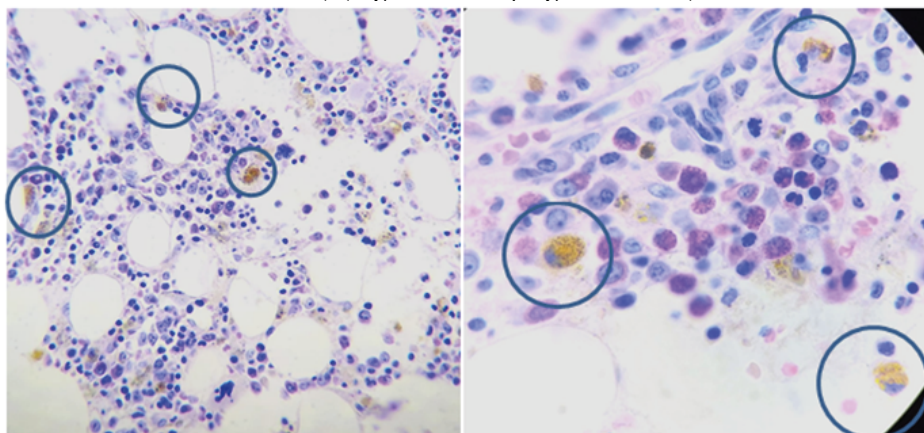


Figura 3 y 4. Macrófagos de citoplasma eosinófilo pálido, cargados de gránulos amarillo amarrados (técnica hematoxilina y eosina) (Figura 3 x 40 y figura 4 x 100).



Figuras 5 y 6. Se observan gránulos intracitoplasmáticos en macrófagos de color azul variable. (Técnica de Giemsa) (Figura 5 x 40 y figura 6 x 100).



requirió yeyunostomía para alimentación enteral y posteriormente recibió NPT. Desarrolló lo que, a nuestro criterio, corresponde al SHAM asociado a NPT.

La evidencia actual sugiere que existe asociación entre el SAHM y NTP⁽¹⁻⁴⁾. En primer lugar describiremos que el histiocito azul marino es un macrófago con acumulaciones de lípidos lisosomales que muestran la característica de coloración azul en la tinción de Giemsa. Éstos fueron descritos primero en un aspirado esplénico (Moeschlin, 1947) y luego en médula ósea (Wewalka, 1950). La reacción histoquímica con PAS y la tinción con negro de Sudán, junto con la autofluorescencia, indican que las inclusiones lisosomales están compuestas por lipopigmentos, ya sea lipofuscina o ceroide⁽²⁾. La acumulación de lípidos en dichas células se debe a la incapacidad de los lisosomas de digerir el exceso de lípidos. Este síndrome, además de presentar dichas células, se caracteriza por la presencia de hepatoesplenomegalia y citopenias, principalmente plaquetopenia. Es importante mencionar que en estos pacientes no se ha descrito ninguna alteración enzimática, y si bien su fisiopatología es desconocida, se postula que el acúmulo patológico de lípidos en estos histiocitos, en células de Kupffer y macrófagos portales, podría alterar la función hepática. La pancitopenia podría ser explicada por una combinación de hiperesplenismo, hematopoyesis defectuosa por la síntesis anormal de los fosfolípidos de las membranas celulares y fagocitosis intravascular de células hematopoyéticas por parte de macrófagos que reconocen dichas alteraciones en las membranas celulares. Además, existe activación macrofágica intramedular con hemofagocitosis⁽²⁻⁴⁾.

Existe asociación entre la nutrición parenteral con alto contenido en lípidos y la infiltración por numerosos histiocitos azul marinos de la médula ósea y otros órganos, como el hígado y el bazo. La

exposición prolongada, durante al menos 3 meses, a NPT predispone al desarrollo de dicho síndrome. Las anomalías hepáticas se reconocen cada vez más en pacientes sometidos a nutrición parenteral a largo plazo, siendo una de las complicaciones más frecuentemente observadas. Se han informado diversas lesiones hepáticas desde el punto de vista morfológico, que incluyen esteatosis, colestasis, inflamación portal, fibrosis y necrosis⁽³⁾. No existe un tratamiento específico. Algunos autores han descrito una mejoría en la evolución de estos pacientes al disminuir el aporte de grasas en la nutrición parenteral o su eventual suspensión⁽⁷⁾.

Nuestro paciente desarrolló cirrosis hepática posterior al uso de alimentación parenteral, por más de 3 meses, presentando posteriormente esplenomegalia, citopenias, hemofagocitosis medular y evidencia en médula ósea de histiocitos azul marinos mediante la tinción de May-Grünwald-Giemsa, por lo que interpretamos como un cuadro de síndrome del histiocito azul marino, secundario al uso de nutrición parenteral.

Conclusión

Presentamos el caso clínico de un paciente que desarrolló el SHAM y cirrosis hepática, asociado al uso prolongado de NTP; sumado a un contexto clínico desfavorable, por múltiples complicaciones intrahospitalarias, no pudiendo tratarse la hemofagocitosis, con un desenlace fatal. El síndrome del histiocito azul marino es una entidad extremadamente rara, por lo que es importante tener en cuenta esta complicación en pacientes que reciben alimentación parenteral de forma prolongada, que desarrollan citopenias, esplenomegalia, alteraciones hepáticas, fiebre sin aislamiento de cultivos, para su diagnóstico pertinente y así modificar oportunamente el contenido lipídico de las emulsiones parenterales.

References

1. Moeschlin S. Die Milzpunktion: Technik, Klinisch Diagnostische, Hematologische Ergebnisse. Schwabe, Basel; (1947) p37.
2. Egaña N, Parón L, Cuerda C y col. Síndrome del histiocito azul marino en relación a nutrición parenteral domiciliaria [Sea-blue histiocyte syndrome associated with home parenteral nutrition]. *Nutr Hosp*. 2009 May-Jun; 24(3):361-363.
3. Bigorgne C, Le Tourneau A, Messing B y col. Sea-blue histiocyte syndrome in bone marrow secondary to total parenteral nutrition including fat-emulsion sources: a clinicopathologic study of seven cases. *Br J Haematol*. 1996 Nov;95(2):258-262.
4. Bigorgne C, Le Tourneau A, Vahedi K, Rio B, Messing B, Molina T, Audouin J, Diebold J. Sea-blue histiocyte syndrome in bone marrow secondary to total parenteral nutrition. *Leuk Lymphoma*. 1998 Feb;28(5-6):523-9.
5. Silverstein MN, Ellefson RD, Ahern EJ. The syndrome of the sea-blue histiocyte. *N Engl J Med*. 1970 Jan 1;282(1):1-4.
6. Hirayama Y, Kohda K, Andoh M, Matsumoto S, Nakazawa O, Nobuoka A, Mochizuki C, Takayanagi N, Ezoe A. Syndrome of the sea-blue histiocyte. *Intern Med*. 1996 May;35(5):419-21.
7. Goulet O, Girot R, Maier-Redelsperger M, Bougle D, Virelizier JL, Ricour C. Hematologic disorders following prolonged use of intravenous fat emulsions in children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1986 May-Jun;10(3):284-8.



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

Reporte de casos: leucemia/linfoma de células T del adulto asociada al virus HTLV-1

Case report: adult T-cell leukemia/lymphoma associated with HTLV-1 virus

Freilich, F[✉]; De La Rúa, L[✉]; Casiraghi, G[✉]; Troccoli, J[✉]; Jaimovich, D[✉]; Ross, S[✉]; Torres, A[✉]; Quispe, D[✉]; Bertolino, Y[✉]; Cobo, S; Robayo, D[✉]; Mazzeo, M[✉]; Rey, I. [✉].

Hospital General de Agudos José María Ramos Mejía. CABA, Argentina.

f.feder.freilich@gmail.com

Fecha recepción: 30/3/2023
Fecha aprobación: 30/5/2023

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



ATENEO

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 n° 2: 49-54
Mayo - Agosto 2023

Palabras claves: HTLV-1,
leucemia T del adulto,
epidemiología,
adenopatía.

Keywords: HTLV-1,
adult T-cell leukemia,
epidemiology,
adenopathy.

Resumen

La leucemia/linfoma de células T del adulto (LLTA) es una neoplasia de células T maduras compuesta frecuentemente de células linfoides altamente pleomórficas. Aunque existen diferentes formas clínicas descritas, suele presentarse como una enfermedad diseminada y de pobre pronóstico, con compromiso generalizado de ganglios linfáticos, piel, hipercalcemia y expresión en la sangre periférica. Es causada por el retrovirus humano HTLV-1, infección necesaria pero no suficiente para desarrollar enfermedad, siendo observada con mayor frecuencia en las áreas endémicas. A continuación, presentamos 2 casos de pacientes adultos, con distintas manifestaciones clínicas, con el objetivo de destacar la importancia de la sospecha diagnóstica, el valor de los exámenes complementarios disponibles, y la necesidad de nuevas alternativas terapéuticas y estrategias efectivas de prevención de la transmisión viral.

Abstract

Adult T-cell leukemia/lymphoma (ALLT) is a mature T-cell neoplasm frequently composed of highly pleomorphic lymphoid cells. Although there are different clinical subtypes described, it usually presents as a disseminated disease with a poor prognosis, with generalized involvement of lymph nodes, skin, hypercalcaemia and expression in peripheral blood. It is caused by the human retrovirus HTLV-1, infection necessary but not enough to develop disease, being observed more frequently in endemic areas. We present 2 cases of adult patients, with different clinical features, with the aim of highlighting the importance of diagnostic suspicion, the value of complementary tests available, new therapeutic alternatives and effective strategies to prevent viral transmission.

Introducción

La leucemia-linfoma de células T del adulto (LLTA) es una neoplasia maligna de células T maduras con diversas características clínicas, asociada etiológicamente con un retrovirus denominado virus linfotrópico T humano tipo 1 (HTLV-1), que es endémico en varias regiones, incluida América Central y del Sur, observándose en los últimos años un aumento de la incidencia en otras regiones⁽¹⁾. En nuestro país, se destaca la mayor prevalencia en el noroeste argentino^(2,3). Presentamos 2 pacientes con diagnóstico leucemia T del adulto, en su variante aguda, con características clínicas y epidemiológicas diferentes, pero ambos con una evolución tórpida y complicaciones relacionadas al tratamiento y a la enfermedad.

Caso clínico N° 1

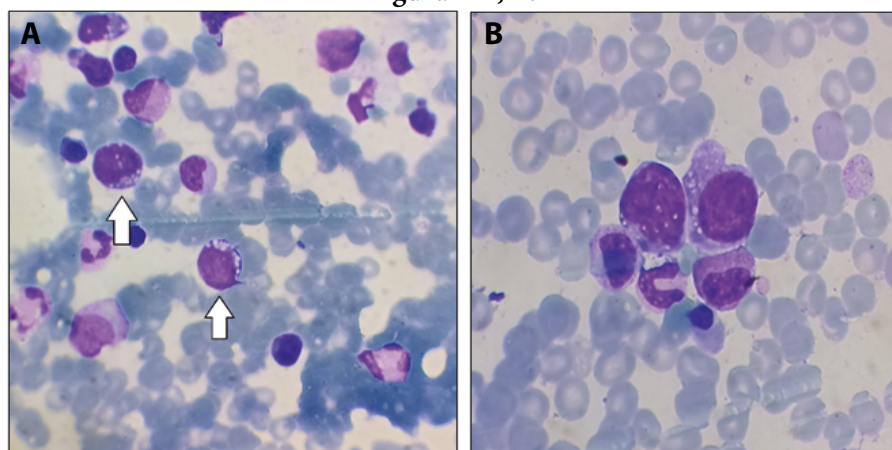
Paciente masculino de 61 años de edad, oriundo de Perú, sin antecedentes personales. Concorre a guardia externa del Hospital Ramos Mejía acompañado por familiar en contexto de síndrome confusional agudo y debilidad de miembro superior izquierdo. En la anamnesis se describe cuadro de un mes de evolución de astenia, adinamia y tumoraciones cervicales. Se destaca como antecedente, familiar de primer grado (hermana) fallecida por LLTA en el año 2014. Al examen físico se constata adelgazamiento, poliadenopatías cervicales bilaterales, desorientación en espacio, mueca facial asimétrica y paresia facioabraquial izquierda leve. No se observan lesiones agudas en el estudio tomográfico. Laboratorio: Hto: 43%, Hb: 14 g/dl, GB: 35000/mm³ (neutrófilos 50%, linfocitos: 7%, monocitos: 5%, eosinófilos: 25%), plaquetas: 91000/mm³. LDH: 2920 UI/l, creatinina: 1,09 mg/dL,

urea: 76 mg/dL, ácido úrico: 12,8 mg/dL, TGO: 133 UI/L, TGP: 91 UI/L, FAL: 267 UI/L, bilirrubina total: 3,23 mg/dL (predominio directa), TP: 93%, APTT: 31 segundos, fibrinogenemia: 350 mg%, β_2 microglobulina: 5,8 mg/L, calcemia: 12,5 mg/dL, fosfatemia: 3,3 mg/dL, potasemia: 4,4 mmol/L. En el frotis de sangre periférica se observa 14% de células de gran tamaño, alta relación núcleo citoplasma, escaso citoplasma basófilo y sin granulaciones. Algunas de ellas, con vacuolas.

En el análisis citomorfológico del aspirado de médula ósea se observa una población atípica de células pleomórficas, algunas vacuoladas, que representan el 10% de la población celular (Fig. 1, A y B), asociada a hiperplasia eosinofílica con todos los estadios madurativos presentes. Se realiza estudio por citometría de flujo de aspirado de médula ósea en el Hospital General de Agudos Carlos G. Durand que informa: "Población de linfocitos T aberrantes de pequeño tamaño, mediana complejidad interna que representa un 6.9% del total celular con el siguiente inmunofenotipo: CD45++, CD3+d, CD4++, CD8(-), CD5++, CD56(-), CD38++, CD7(-), CD26(-), CD2++, CD28++, CD27+, CCR7-/+ , CD45RO++, CD45RA-/+d, CD57(-), CD30(-), CD25++, CD11c(-), CD94(-), CD16(-), perforina(-), granzima(-), TCRab+d. Conclusiones: hallazgos compatibles con proceso linfoproliferativo de células TCD4+. Se destaca la expresión intensa de CD25."

Anatomía patológica: infiltración linfoide por células pequeñas de distribución perivascular compatible con proceso linfoproliferativo T CD4+. En la citometría de flujo del ganglio cervical se halla una población de linfocitos T aberrantes con las mismas

Figura 1 A, B.



características inmunofenotípicas que representa el 76% de la población celular.

Se realizan serologías virales, con resultados negativos para virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis B y C. IgG positivo para VEB y CMV, Chagas negativo, IgG positiva para toxoplasmosis. Se detecta la presencia de anticuerpos anti-HTLV-1 por técnicas de adsorción en sangre periférica.

Por las manifestaciones neurológicas del paciente se decide realizar valoración del sistema nervioso central con exámenes complementarios que incluyen: inmunofenotipo de líquido cefalorraquídeo (compromiso por proceso linfoproliferativo de células TCD4+), serología por ELISA para HTLV-1 positivo y resonancia magnética nuclear de cerebro con T1, T2, FLAIR, difusión con contraste donde se identifican hiperintensidades puntiformes en T2 y FLAIR en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales. Con contraste EV se observa realce puntiforme de leptomeninges a nivel supra e infratentorial, asociado a mínimos signos de edema vasogénico.

Se asume diagnóstico de leucemia/linfoma T del adulto HTLV-1 positivo con compromiso del sistema nervioso central. Los hallazgos evidenciados en RMN son interpretados como probable compromiso por enfermedad de base.

Debido a la asociación entre infecciones parasitarias y HTLV-1, sumado al contexto de eosinofilia, se realiza estudio coproparasitológico seriado que arroja resultado positivo para coinfección con *Strongyloides stercoralis* y realiza tratamiento con ivermectina. Debido a ECOG>2 y edad mayor a 60 años, sumado al compromiso diseminado de la enfermedad, se decide iniciar tratamiento con interferón alfa cinco millones de UI de forma trisemanal subcutáneo más quimioterapia intratecal con citarabina 33 mg, metotrexato 15 mg y dexametasona 4 mg bisemanales, logrando negativización del líquido cefalorraquídeo a la cuarta aplicación intratecal. Añade de forma conjunta al tratamiento zidovudina 600 mg/día vía oral. La formulación de zidovudina utilizada es en combinación con lamivudina 300/150 mg, decisión tomada en conjunto con el Servicio de Infectología debido a la falta de disponibilidad de formulaciones de zidovudina en monodroga. Recibe 27 días de tratamiento, con posterior suspensión de los antirretrovirales por neutropenia febril, con aislamiento de enterococo vancomicina resistente en hemocultivos, cumpliendo tratamiento con daptomicina por 14 días. En su

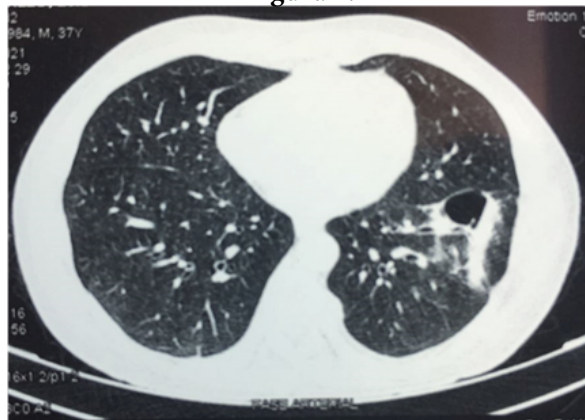
evolución presenta una mejoría parcial y transitoria del cuadro neurológico al inicio del tratamiento, con posterior deterioro neurológico progresivo. Se completan en total 7 punciones lumbares con quimioterapia intratecal y recibe interferón trisemanal durante 5 semanas como monoterapia. Fallece a los 44 días del diagnóstico en contexto de hemorragia digestiva con descompensación hemodinámica.

Caso clínico N° 2

Paciente masculino de 37 años nacido en la ciudad de Buenos Aires, con antecedentes de abuso de sustancias. Inicia en mayo del año 2021 con maculopápulas pruriginosas en miembros inferiores. A la semana concurre a guardia externa de centro de salud por evolucionar con disnea CF III, en contexto de infección SARS-CoV2 y neumonía bilateral. Se realiza tomografía con contraste endovenoso de cuerpo completo, donde se evidencian cavidades aéreas de paredes gruesas, asociadas a imagen consolidativa y tractos pleuropulmonares en pulmón izquierdo (Fig. 2). Ganglios axilares bilaterales de tamaño aumentado, con relación cortico medular conservada. Hepatomegalia homogénea.

Por hallazgos tomográficos se decide realizar lavado bronco alveolar con baciloscopia para TBC, gérmenes comunes y estudio micológico, resultando éstos negativos. Presenta mejoría clínica del cuadro respiratorio, con agravamiento y extensión de lesiones cutáneas y exantema purpúrico asociado (Figura 3, A; B; C), úlceras en mucosa oral y hepatomegalia palpable. En dicho contexto se recibe resultado de anatomía patológica de piel que informa infiltración linfocítica en dermis, con patrón compatible con proceso linfoproliferativo T CD4, con inmunomarcación

Figura 2.



CD3+ CD4+ CD5+ CD7- CD8- CD20- CD30-.

Se solicita serología para HTLV-1 que resulta detectable.

Laboratorio: Hto: 30%, Hb: 10,4 g/dl, GB: 28200/mm³ (neutrófilos: 50%, linfocitos: 20%), frotis de sangre periférica: 2% de células de tamaño mediano a pequeño, con núcleos multilobulados y cromatina condensada. Nucléolo ausente y citoplasma basófilo y agranular, con aspecto de "flor" (Fig. 4). Plaquetas: 392000/mm³, LDH: 375 UI/L, calcemia: 13,8 mg/dl, fosfatemia: 2,5 mg/dl, magnesemia: 1,03 mg/dL. Función hepática y renal sin alteraciones.

Entre los exámenes complementarios se realiza punción biopsia de médula ósea, con detección por citometría de flujo realizada en el Hospital General de Agudos Carlos G. Durand de células linfoides T atípicas de gran tamaño con complejidad interna medi-

ana que representan el 9,4% del total celular. CD45++ CD3+ CD4+ CD5++ CD8- CD7- CD25++ CD30-/+ (43%) TCRa/b -/+d. La presencia de CD7- y CD25 intenso sugieren diagnóstico de leucemia/linfoma T del adulto. La anatomía patológica evidencia una celularidad hematopoyética 85% con infiltración del 50% de la población medular constituida por elementos linfoides de tamaño pequeño CD3 y CD25 (parcial) positiva. Citogenético: 46, XY (12 metafases). Se concluye el diagnóstico como leucemia/linfoma T del adulto asociado a HTLV-1.

Se procede con estudio de sistema nervioso central, constatándose compromiso por células semejantes a las evidenciadas en médula ósea. Se arriba al diagnóstico de leucemia/linfoma T del adulto HTLV-1 positivo con compromiso de médula ósea, piel y SNC. Considerando la edad del paciente y ECOG=0 se

Figura 3. A. Región dorsal derecha. B. Antebrazo derecho. C. Mano derecha.

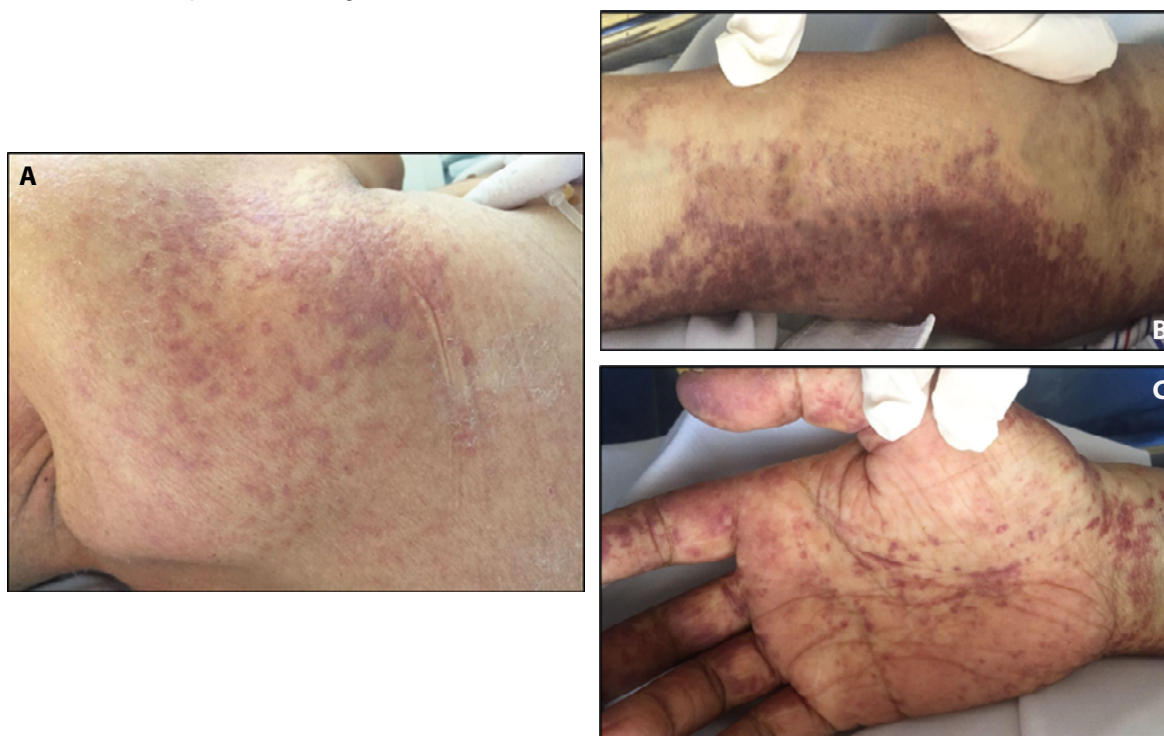
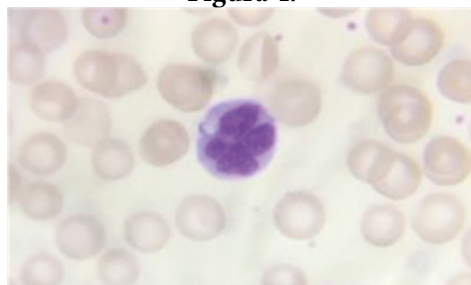


Figura 4.



decide realizar poliquimioterapia y búsqueda de donante para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Se inicia tratamiento con protocolo HyperCVAD, con fase B debido al compromiso del SNC y se realizan punciones lumbares con quimioterapia intratecal (citarabina 33 mg metotrexato 15 mg, dexametasona 4 mg), recibiendo 7 punciones en total. Al inicio del C2 (fase A) se añade zidovudina 600 mg/día. Inicia además tratamiento con interferón alfa cinco millones de unidades trisemanales. Dos semanas después evoluciona con compromiso de la mecánica ventilatoria e hipoxemia. Pasa a unidad cerrada en contexto de neumonía bilateral. Evoluciona con deterioro del estado general e insuficiencia respiratoria, falleciendo a los 76 días del diagnóstico.

Discusión

La mayoría de los pacientes con LLTA presentan afectación generalizada de los ganglios linfáticos, así como de la sangre periférica. La histología muestra un pleomorfismo notable, habiéndose descrito múltiples variantes morfológicas. El espectro clínico de las infecciones por HTLV-1 es variable (Tabla 1), y el período de incubación para todas sus formas clínicas es de décadas. La forma latente de LLTA típicamente se presenta con lesiones cutáneas o pulmonares sin compromiso visceral o de la médula ósea y con un grado bajo de compromiso de la sangre periférica(4). La LLTA crónica se presenta con leucocitosis, linfadenopatía y organomegalia sin lactato deshidrogenasa elevada, ausencia de hipercalcemia o afectación visceral. Un 20% de los pacientes presenta la variante de linfoma, que se caracteriza por linfadenopatías y ausencia de compromiso en sangre periférica(5). La variante aguda de LLTA representa el 60% de los casos y se caracteriza por una presentación leucémica con o sin adenopatías y/o enfermedad visceral. La mayoría de los pacientes presentan hepatoesplenomegalia (50% de los casos), linfadenopatías, lactato deshidrogenasa elevada, hipercalcemia (50% de los casos) y lesiones viscerales y cutáneas. La médula ósea está involucrada en aproximadamente el 35% de los casos. Los sitios extraganglionares adicionales de la enfermedad incluyen pulmón, hígado, piel, tracto gastrointestinal y SNC(5). En los casos descritos observamos compromiso generalizado en sistema nervioso central, piel, médula ósea, adenopatías y hepatoesplenomegalia. Existe una asociación entre la infección oportunista por *S. stercoralis* en pacientes con HTLV-1, como en

el caso N° 1.

Para el diagnóstico, la búsqueda de anticuerpos anti-HTLV-1 debe examinarse en pacientes con sospecha de linfoma maligno o leucemia linfocítica crónica, particularmente en aquellos pacientes de un área endémica de HTLV-1 y que presentan linfadenopatías diseminadas con o sin lesiones cutáneas, linfocitos anormales con núcleos cerebriformes o similares a flores en sangre periférica que expresan CD4 y CD25 e hipercalcemia(6). La confirmación de la integración viral al genoma por *Western Blotting* o biología molecular confirma el diagnóstico.

Todos los pacientes deben ser incluidos en ensayos clínicos. Los regímenes de tratamiento actuales para LLTA son insatisfactorios y el tratamiento se basa en el subtipo clínico, los factores pronósticos y la respuesta a la terapia inicial. Las opciones de tratamiento para LLTA incluyen quimioterapia con múltiples agentes, zidovudina en asociación a interferón alfa (AZT/IFN) y trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (aloTCPH). Se han demostrado mayores tasas de supervivencia global luego de tratamiento quimioterápico y consolidación con TCPH. Análisis retrospectivos en Japón informaron resultados favorables, pero con tasas de mortalidad relacionada al tratamiento significativas. Las opciones de quimioterapia con múltiples agentes incluyen las siguientes combinaciones: VCAP-AMP-VECP (vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona; doxorubicina, ranimustina y prednisolona; y vindesina, etopósido, carboplatino y prednisolona); CHOP (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y prednisolona); EPOCH (etopósido, prednisolona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina); CHOEP (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, etopósido y prednisolona); Dosis ajustadas de EPOCH o HyperCVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona, alternando con dosis altas de metotrexato y citarabina)(7). Un régimen de quimioterapia de uso común para neoplasias malignas hematológicas agresivas, HyperCVAD, puede inducir remisiones duraderas en pacientes con LLTA(8). La evaluación al diagnóstico del SNC, así como la profilaxis, se ha incorporado en los ensayos clínicos actuales. En pacientes añosos, no candidatos a trasplante por una enfermedad agresiva o por otras condiciones de base, sería factible una terapia de inducción menos intensiva con o sin terapia de mantenimiento con quimioterapia oral o AZT/IFN(1).

Conclusiones

La LLTA es una enfermedad infrecuente, y en áreas no endémicas, la sospecha clínica es una limitante diagnóstica importante, que tiene implicancias en el pronóstico y la sobrevivencia de los pacientes. El diagnóstico requiere el análisis del extendido de sangre periférica, histopatología e inmunofenotipo de las lesiones tumorales, médula ósea y serología para HTLV-1. La transmisión sexual y, en nuestro medio epidemiológico, la transmisión vertical fundamentalmente, son las principales formas de contagio. En nuestro caso presentamos 2 pacientes con características clínicas y epidemiológicas diferentes, pero ambos con una evolución tórpida por complicaciones relacionadas al tratamiento y a la enfermedad. En ambos casos fueron además estudiados los grupos familiares en el Hospital de Clínicas José de San Martín, detectándose serología positiva para HTLV-1 en sangre periférica de un familiar directo de primer grado en cada uno de los pacientes, ambos sin signos o síntomas de patología asociada. Sumado a esto, se destaca el antecedente mencionado de una hermana fallecida por leucemia T del adulto para el paciente del caso N° 1. Considerando casos clínicos como los mencionados, existe un llamamiento por la comunidad

científica para el desarrollo de estrategias efectivas de prevención de la transmisión vertical, protocolos para diagnóstico y tratamiento específico, y programas de investigación para el desarrollo de terapias y vacunas. La conferencia internacional sobre el HTLV (*21st International Conference on Human Retrovirology: HTLV*) se realizará en el año 2024.

Tabla 1.

<p>Desordenes neoplásicos:</p> <p>Leucemia/linfoma T del adulto:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Indolente - Crónico - Linfomatoso - Agudo <p>Desordenes no neoplásicos:</p> <p>Mielopatía asociada a HTLV-1 (Paraparesia espástica tropical)</p> <p>Dermatitis infecciosa asociada a HTLV-1</p> <p>Otros desordenes inflamatorios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Uveítis - Tiroiditis - Neumonitis - Miositis
--

Declaración de conflictos de interés: los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Referencias

1. Cook LB, Fuji S, Hermine O et al. Revised Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma International Consensus Meeting Report. *J Clin Oncol.* 2019 Mar 10;37(8):677-687.
2. Aportes y consideraciones sobre la infección por los virus linfotrópicos T humanos tipo 1 y 2 en Argentina. Mirna Biglione, Carolina Berini. Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. *Revista Argentina de Salud Pública.* 2013 Marzo;4(14).
3. Marin O, Hasui K, Remondegui C, Sato E, EA et al. Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma in Jujuy, North-West Argentina. *Pathol Int.* 2002;52(5-6):348-57.
4. Swerdlow SH., International Agency for Research on Cancer, and World Health Organization, editors. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2017;363-367.
5. Mehta-Shah N, Ratner L, Horwitz SM Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. Washington University, St Louis, MO and Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY. 2017 August;13(8).
6. Ishitsuka K. Diagnosis and management of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Semin Hematol.* 2021 Apr;58(2):114-122.
7. Yamada Y, Tomonaga M, Fukuda H et al. A new G-CSF-supported combination chemotherapy, LSG15, for adult T-cell leukaemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study 9303. *Br J Haematol.* 2001;113(2):375-82.
8. Ahmad Alduaij. Complete Remission in Two Cases of Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma Treated With Hyper-CVAD: A Case Report and Review of the Literature. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia.* 2010;10(6):480-483.



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.

Hemangioendotelioma kaposiforme con fenómeno de Kasabach-Merritt en una lactante: reporte de caso y revisión de la literatura



CASO CLÍNICO

Kaposiform hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt phenomenon in an infant: case report and review of the literature

Ortiz Y¹; Lancheros N²; Casas C³.

¹ Residente de primer año de Pediatría de la Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

² Residente de tercer año de Pediatría de la Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

³ Hemato oncóloga pediatra, ayudas diagnósticas Sura, Bogotá, Colombia.

yuryortizh@javeriana.edu.co

Fecha recepción: 30/3/2023

Fecha aprobación: 19/8/2023

HEMATOLOGÍA

Volumen 27 n° 2: 55-60

Mayo - Agosto 2023

Palabras claves: síndrome de Kasabach-Merritt, trombocitopenia, hemangioendotelioma.

Keywords: Kasabach-Merritt syndrome, thrombocytopenia, hemangioendothelioma .

Resumen

El hemangioendotelioma kaposiforme es una neoplasia de células de derivación endotelial, con un espectro clínico variable entre benigno a agresivo, cuya presentación es infrecuente en la infancia y adolescencia. Suele asociarse al fenómeno de Kasabach-Merritt, coagulopatía cuyo curso clínico puede ser mortal, por lo que requiere un diagnóstico y tratamiento oportuno.

Se describe el caso de una paciente femenina de 2 meses, con una lesión vascular en región proximal del tercio medio de la pierna izquierda de color rojo oscuro, no depresible, con respuesta pobre al tratamiento farmacológico inicial y escleroterapia. Adicionalmente, con exámenes complementarios

compatibles con fenómeno de Kasabach-Merritt y requerimientos transfusionales múltiples. Se realizó biopsia de la lesión compatible con hemangioendotelioma kaposiforme, con lo que se indicó tratamiento con vincristina, esteroides y propranolol, logrando una evolución clínica adecuada.

Abstract

Kaposiform hemangioendothelioma is an endothelial-derived cell neoplasm, with a variable clinical spectrum between benign and aggressive, rare in childhood and adolescence, associated with the Kasabach-Merritt phenomenon, which is a coagulopathy that can be fatal, and therefore requires a diagnosis and timely treatment.

The case of a 2-month-old female patient is described, with a dark red vascular lesion in the proximal region of the middle third of the left leg, non-depressible with poor response to initial drug treatment and sclerotherapy. In addition, paraclinical findings compatible with the Kasabach-Merritt phenomenon requiring multiple transfusions. A biopsy of the lesion compatible with kaposiform hemangioendothelioma was performed, continuing treatment with vincristine, steroids and propranolol with adequate clinical evolution.

Introducción

Los tumores vasculares en niños son un desafío para el personal médico por su similitud en cuanto a presentación clínica. Por lo tanto, se requiere de un diagnóstico correcto y oportuno para su estudio, tratamiento y seguimiento.

El hemangioendotelioma kaposiforme es un tumor que se origina de los vasos, con presentación variable entre lesiones benignas a malignas por su comportamiento agresivo local. Tiene un origen desconocido. Sin embargo, algunos factores genéticos, como mutaciones somáticas del gen *GNA* (importante en procesos de migración y proliferación celular) se han visto implicados^(1, 2).

Se estima una incidencia anual en Estados Unidos de 0.071 por 100.000 niños, siendo una lesión poco frecuente en la población pediátrica, con un pico de presentación en el primer año de vida en el 90%, siendo detectables al nacer en un 50%. Puede ser subdiagnosticada o diagnosticarse erróneamente, ya que algunos son asintomáticos y pequeños, o poco conocidos por el personal médico, por lo que se ha subestimado su incidencia⁽²⁾.

Se caracteriza por angiogénesis progresiva y linfangiogénesis. Como hallazgos histopatológicos se encuentran células derivadas del endotelio, ovaladas a fusiformes con citoplasma pálido, espacios vasculares con forma de canales, hendiduras y presencia de glóbulos rojos. Puede comprometer vasos linfáticos, con evidencia de dilatación intralobular, y se entremezcla con las células fusiformes ovaladas. Inmunoquímica hay positividad de las células fusiformes para CD31 y CD34 y tinciones linfáticas positivas para podoplanina (D2-40) y LYVE-1^(2,3).

Puede comprometer tejidos blandos, infiltrar hacia la fascia profunda y extenderse a los músculos y huesos, puede tener localización visceral, con

preferencia en extremidades, tórax cráneo facial e inguinal, con mayor mortalidad en localización retroperitoneal. Las lesiones localizadas en el cuello pueden generar complicaciones como obstrucción de vía aérea, disfagia y dificultad respiratoria con aumento del riesgo de muerte. Tiene manifestaciones clínicas que pueden variar desde una masa única en el tejido blando con hallazgos cutáneos como pápula, nódulo, placa, hasta un tumor indurado, purpúreo y firme.

La gravedad de la complicación depende de la edad, el tamaño, extensión de la lesión, localización y características hematológicas asociadas. Cuando cursa con fenómeno de Kasabach Merritt puede presentar lesiones calientes, edematosas y muy dolorosas⁽²⁾.

El diagnóstico requiere de un análisis de las características clínicas. Sin embargo, aún con todos estos datos, puede no ser evidente, requiriendo ayudas diagnósticas como la ecografía y la resonancia magnética nuclear. Para el diagnóstico de certeza es necesario realizar biopsia de la lesión^(2,3).

Se han descrito varias terapias en la literatura, que incluyen el uso de esteroides, antifibrinolíticos, agentes como vincristina o sirolimus, y terapias alternativas como la resección quirúrgica definitiva o embolización arterial⁽⁴⁾.

Presentamos a continuación el caso de una paciente lactante con diagnóstico de hemangioendotelioma kaposiforme y fenómeno de Kasabach-Merritt asociado, con su respectiva revisión de la literatura.

Caso clínico

Paciente femenina de 2 meses de edad, remitida a nuestra institución (Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá) por diagnóstico de masa congénita en extremidad inferior izquierda en estudio. Dentro de sus antecedentes de importancia se destacan comunicación interauricular tipo *ostium secundum*, insuficiencia tricúspide leve, infección por citomegalovirus, bronquiolitis y bacteriemia por *Streptococcus salivarius* tratada.

La paciente presenta desde su nacimiento lesión vascular de 8*7*4 centímetros en región proximal y media de la pierna izquierda, de color rojo oscuro, no depresible, por lo que en el lugar de nacimiento realizan resonancia magnética que muestra malformación vascular de alto vs bajo grado, con aporte vascular proveniente aparentemente de la arteria poplítea, con trombo tibio - peroneo asociado. Datos

los hallazgos inician manejo con sirolimus 1 mg/m²/día, prednisolona 1 mg/Kg/día y propranolol 0.8 mg/Kg/día. Requiere por anemia, trombocitopenia e hipofibrinogenemia múltiples transfusiones durante su estancia.

Ingresa a nuestra institución por progresión de la lesión. Se evidencia en la pierna izquierda una lesión circunferencial tumefacta y área violácea de 9.5*7.5 centímetros que compromete la rodilla y la pierna, asociada a petequias generalizadas (Figura 1).

Dentro de los exámenes complementarios se reporta fibrinógeno 60 mg/dL, hemoglobina 9.9 g/dL, hematocrito 28% y plaquetas (11.8 x 10³/uL) automático y manual (16.8 x 10³/uL), lo que orienta a fenómeno de Kasabach Merritt. Es llevada a embolización en 2 oportunidades sin complicaciones y se continúa manejo con propranolol 1 mg oral cada 8 horas.

A las 2 semanas del manejo hay mejoría de parámetros hematológicos. Sin embargo, a nivel clínico con progresión de la lesión. Se realizan exámenes con descenso rápido de plaquetas (10.5 x 10³/uL recuento manual), fibrinógeno no consumido y dímero D elevado. Por lo anterior, se decide reinicio de prednisolona vía oral a 1 mg/Kg/día y ajuste de propranolol vía oral 3.5 mg/Kg/día En junta médica se considera paciente no candidata a nueva escleroterapia

por riesgo de complicaciones y se decide adicionar al manejo vincristina a 0.2 mg intravenoso semanal. Se realiza toma de biopsia percutánea de la lesión teniendo en cuenta el comportamiento agresivo con pobre respuesta a la terapia local y sistémica, cuyo reporte describe proliferación vascular con cambios por embolia, compuesto por canales pequeños en nódulos con estructuras glomeruloides, extravasación de eritrocitos y micro trombos, hallazgos compatibles con hemangioendotelioma kaposiforme.

Posterior a inicio de tratamiento presenta evolución clínica favorable, por lo que es dada de alta un mes después (Figura 2). Completa manejo con vincristina a 0.05 mg/Kg/dosis intravenoso semanal por 24 semanas, con prednisolona 1 mg/Kg/día por 3 meses y se mantiene con propranolol 8 mg vía oral cada 12 horas (3.5 mg/Kg/día).

Discusión

El hemangioendotelioma kaposiforme fue descrito por primera vez por Zukerberg y colaboradores en 1993 como una entidad diferente al hemangioma infantil. Aunque es raro, en el 50% de los casos se encuentra presente al nacer, con mayor frecuencia en el primer año de vida. Afecta principalmente extremidades, tronco, región cérvico facial e inguinal.

Figura 1. Malformación vascular que afecta tercio proximal y medio de la pierna izquierda, con edema asociado.



Figura 2. Evolución posterior al tratamiento del hemangioendotelioma kaposiforme en pierna izquierda con disminución del tamaño.



Puede comprometer retroperitoneo, mediastino o el sistema musculo esquelético. Aunque el compromiso cutáneo es común, se han descrito casos sin manifestaciones cutáneas. Suele ser indurado, con márgenes mal definidos, de rápido crecimiento, de color púrpura, asociado o no a dolor y edema^(1,2). En el caso de nuestra paciente la lesión se localizaba en la pierna izquierda y cumplía con estas características. Tiene un origen desconocido, puede ser multifactorial. Se han descrito mutaciones como translocación entre los cromosomas 13 y 16 como lo describen Zhou y colaboradores⁽²⁾.

El hemangioendotelioma kaposiforme tiene un comportamiento localmente agresivo y en muy pocos casos puede disminuir de tamaño espontáneamente. Los signos y síntomas pueden empeorar cuando hay traumas, sepsis, manipulación del tumor ya sea por cirugía o procedimientos⁽²⁾.

Cuando la lesión tiene un diámetro mayor de 8 centímetros, tiene mayor probabilidad de atrapamiento de plaquetas y el potencial para inducir en un 71% síndrome Kasabach Merritt como en el caso de la paciente. El fenómeno de Kasabach Merritt, fue descrito por primera vez por Haigouni Kasabach y Katharine Krom Merritt en 1940⁽³⁾, definido como una coagulopatía que produce consumo de plaquetas de forma grave, producida por desregulación entre la

angiogénesis y la linfangiogénesis, contribuyendo al comportamiento agresivo. Este atrapamiento de plaquetas se produce dentro de los canales vasculares acompañado de activación de la coagulación y consumo de fibrinógeno^(3,4). Otras complicaciones asociadas incluyen deformidad musculoesquelética, compresión de estructuras vitales y linfedema por obstrucción mecánica del flujo linfático en la fase aguda^(2,5). En nuestro caso fue documentada la trombocitopenia severa, la hipofibrinogenemia y la elevación del dímero D. Probablemente la bronquiolitis y la bacteriemia pudieron haber exacerbado el cuadro clínico.

Dentro del diagnóstico diferencial, se encuentra el angioma en penacho, que es un tumor vascular localmente agresivo, raro. De ellos el 15% se presentan al nacer y se asocia con el fenómeno de Kasabach Merritt en un 38%. Su ubicación más frecuente es el tronco superior, cuello y espalda y puede proliferar o permanecer estático. La histología muestra pequeños "penachos" de capilares y lóbulos angiomasos en la dermis, asociados a vasos linfáticos dilatados, dando un patrón de bala de cañón o en perdigonada.

Otro diagnóstico diferencial es el hemangioma infantil, que es el tumor benigno más frecuente en la infancia y tiene tres fases evolutivas, con involución del 10% al año y a los 5 años del 50% aproximada-

mente, muy raramente se asocia con fenómeno de Kasabach Merritt^(2,5).

Como evaluación radiológica inicial en el hemangioendotelioma kaposiforme, se realiza ultrasonografía que nos permite mostrar la ubicación y profundidad de la lesión, patrón ecogénico y vascular, pero su utilidad es limitada. Es de elección en lesiones pequeñas y superficiales. La resonancia magnética con o sin gadolinio permite evaluar la infiltración de la lesión con mayor valor diagnóstico, con hallazgos que incluyen engrosamiento dérmico y subcutáneo, márgenes mal definidos, edema circundante y vasos ectásicos de alto flujo^(3,4).

La biopsia permite tener el diagnóstico de certeza y se realiza cuando es posible y seguro en pacientes con diagnóstico incierto y presentación clínica atípica⁽²⁾. En el caso de nuestra paciente fue realizado por la mala respuesta y progresión de la lesión.

Histopatológicamente el hemangioendotelioma kaposiforme se caracteriza por tener fascículos infiltrativos de células endoteliales con capilares congestionados, espacios vasculares en forma de hendidura y los capilares pueden presentar trombosis^(2,5). La inmunohistoquímica muestra células endoteliales con positividad para los marcadores endoteliales vasculares CD31 y CD34.

El objetivo del tratamiento médico es mejorar la coagulopatía y disminuir el tamaño del tumor con el fin de mejorar los síntomas del paciente. En la literatura es difícil decidir la estrategia terapéutica por la diversidad de su presentación, por tanto, se recomienda individualizarlo según la clínica⁽⁷⁾. En 2013 expertos en Estados Unidos y Canadá propusieron guías de tratamiento para el hemangioendotelioma kaposiforme basado en opinión y experiencia, recomendando los corticoides sistémicos y vincristina como primera línea⁽⁸⁾.

La vincristina intravenosa es un inhibidor de la proliferación endotelial y promueve la apoptosis endotelial. Requiere tiempo para volverse terapéuticamente activa, con un promedio de 5 semanas para normalizar el conteo de plaquetas. Se ha asociado con reducción prolongada del crecimiento tumoral, con una tasa de respuesta global del 72%. Villegas y colaboradores mencionan dosis semanales de 0.025-0.05 mg/kg para lactantes con peso < 10 Kg y de 1.0-1.5 mg/m² para lactantes con peso > 10 Kg, durante 2 meses por vía intravenosa. Las desventajas son la necesidad de un acceso venoso central y los efectos

adversos como neuropatía periférica, disfunción autonómica abdominal, alteración del reflejo tendinoso, entre otros. Se recomienda combinado con esteroides^(2,4,6,8).

Recientemente se ha utilizado el sirolimus con una respuesta cercana al 100%. Es un inmunosupresor que ejerce un efecto en la angiogénesis y la linfangiogénesis. Esto se debe a que es inhibidor de células T, que actúa en el ciclo celular y en la señalización celular, por medio de la inhibición de la acción de la proteína mTOR (*mammalian target of rapamycin*)^(2,4,8), permitiendo disminución del tamaño y normalización del conteo de plaquetas. Su mayor ventaja es la administración oral con una resolución más rápida de la coagulopatía, comparado con vincristina y esteroides. Sin embargo, no existe una estandarización de los criterios de respuesta ni de toxicidad⁽⁸⁾. Se describen mucositis, leucopenia, dislipidemia, eccemas, enzimas hepáticas elevadas, toxicidad pulmonar y mayor riesgo de infecciones oportunistas⁽⁹⁾. La dosis recomendada es 0,8 – 1 mg/m²/dosis, 2 veces al día con duración promedio de 12 meses^(2,7).

El esteroide sistémico inhibe la fibrinólisis y aumenta el recuento de plaquetas. Se recomienda como adyuvante con una eficacia del 20 al 50%. No se recomienda como monoterapia, ya que tiene una tasa de respuesta del 10 al 27%. Tiene efectos secundarios no deseados como aumento en la frecuencia de infecciones, retraso temporal en el crecimiento, hiperglicemia, entre otros. La dosis recomendada es 2 mg/kg/día vía oral de prednisolona o metilprednisolona 1.6 mg/kg/día vía intravenosa. Cuando existe una respuesta clínica y estabilidad hematológica, se disminuyen durante 4 a 8 semanas, hasta suspenderlos^(2,8).

El propranolol es un antagonista beta adrenérgico no selectivo que se administra a dosis de 2-3 mg/kg/día vía oral en hemangiomas infantiles⁽⁴⁾. En hemangioendotelioma kaposiforme se ha informado un éxito limitado. En ocasiones se combina con vincristina, ya que no se recomienda como monoterapia en fenómeno de Kasabach Merritt^(6,8). En nuestro caso inicialmente fue tratada con sirolimus y esteroides sin respuesta inicial adecuada, posteriormente con la confirmación del diagnóstico con biopsia, se inició manejo con propranolol, esteroide y vincristina por 24 semanas, con respuesta adecuada con disminución del tamaño de la lesión y resolución del Kasabach Merritt.

La resección quirúrgica es un tratamiento definitivo

de elección en tumores bien definidos y localizados. Durante la fase activa de fenómeno de Kasabach Merritt no es aconsejable y rara vez es una opción para hemangioendotelomas kaposiformes extensos⁽⁸⁾.

Otra opción incluye la embolización arterial. Inicialmente puede disminuir el flujo sanguíneo del tumor, pero tiene limitaciones por la vasculatura pequeña en los pacientes jóvenes e impactar en el empeoramiento de los parámetros hematológicos^(2,3). También se utiliza el manejo de la coagulopatía por medio de transfusiones de plaquetas cuando hay hemorragias activas o procedimientos. Sin embargo, se ha relacionado con aumento del tamaño del tumor, por lo tanto se debe limitar el uso de transfusiones^(3,4). En nuestro caso la paciente fue llevada a dos embolizaciones con respuesta temporal y múltiples transfusiones de hemoderivados.

La mortalidad del hemangioendoteloma kaposiforme varía entre 12 al 50% y la muerte se asocia a la hemorragia grave por la coagulación intravascular

diseminada, la invasión a órganos vitales o falla multiorgánica⁽¹⁰⁾.

Conclusión

El hemangioendoteloma kaposiforme es una neoplasia vascular rara asociada en algunos casos a fenómeno de Kasabach Merritt, que se caracteriza por ser una coagulopatía de consumo que impacta en el crecimiento rápido del tumor. Como diagnóstico diferencial en el contexto de tumor vascular, se encuentra el angioma en penacho que tiene un comportamiento complejo también asociado a fenómeno de Kasabach Merritt. Por lo anterior es importante el diagnóstico oportuno y el manejo interdisciplinario e individualizado, con el objetivo de disminuir la morbimortalidad por las complicaciones graves asociadas y tener a largo plazo buenos resultados en los niños con estas lesiones vasculares.

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

References

1. Ali Z, Qasim SM, Faisal F, Jameel G. Primary Kaposiform Hemangioendothelioma of the Humerus: A Case Report. *Cureus*. 2022;14(1):e21262.
2. Ji Y, Chen S, Yang K, Xia C, Li L. Kaposiform hemangioendothelioma: current knowledge and future perspectives. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):39.
3. Drolet BA, Trenor CC, Brandão LR, Chiu YE, Chun RH, Dasgupta R et al. Consensus-derived practice standards plan for complicated kaposiform hemangioendothelioma. *J Pediatr*. 2013;163:285–91.
4. Parashar G, Shankar G, Sahadev R, Santhanakrishnan R. Kaposiform Hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt Phenomenon in a Neonate - Role of Dual Therapy: A Case Report and Review of Literature. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2022;(3):178-181.
5. Johnson EF, Dawn DM, Tollefson MM, Fritchie, K, Lawrence GE. Vascular Tumors in Infants. *The American Journal of Dermatopathology*. 2018;40(4):231–239.
6. O'Rafferty C, O'Regan GM, Irvine AD, Smith OP. Recent advances in the pathobiology and management of Kasabach-Merritt phenomenon. *Br J Haematol*. 2015;171:38–51.
7. Ayala GA, Rondón DV, Romero LH, García V, Rueda RR, Vargas NN. Hemangioendoteloma kaposiforme extenso del cuello asociado al fenómeno de Kasabach-Merritt en un neonato. *J piel. Formación continuada en dermatología*. 2022;37(5):277-282.
8. Gómez C -Villegas et al. Hemangioendoteloma kaposiforme refractario. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2021;78(4).
9. Wang et al. Sirolimus for KHE with KMP in Infants. *The Journal of Craniofacial Surgery*. 2020;31(3).
10. Maguiness S, Guenther L. Kasabach-Merritt syndrome. *J Cutan Med Surg*. 2002;6:335–9.



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.

Belumosudil: una nueva alternativa en el tratamiento de la enfermedad injerto *versus* huésped crónica

Belumosudil: a new therapeutic alternative in the management of chronic GVHD

Castellanos LR[✉]; Basquiera AL[✉]

Hospital Privado Universitario de Córdoba, Córdoba, Argentina
Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba.

leandro.castellanos@hospitalprivado.com.ar;
ana.basquiera@hospitalprivado.com.ar

Fecha recepción: 3/9/2023
Fecha aprobación: 13/9/2023



NUEVAS
DROGAS

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 n° 2: 61-66
Mayo - Agosto 2023

Palabras claves: enfermedad injerto versus huésped, trasplante de progenitores hematopoyéticos, belumosudil.

Keywords: Graft-Versus-Host Disease, Stem Cell Transplantation, belumosudil.

Introducción

La enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc) es un trastorno inflamatorio y fibroesclerosante inmunomediado que se caracteriza por daño tisular y afectación de órganos multisistémico⁽¹⁾. Es la principal causa de morbilidad, mortalidad tardía sin recaída y deterioro de la calidad de vida después de un trasplante alogénico de células hematopoyéticas (aloTCH)⁽¹⁻⁴⁾. La EICHc afecta hasta el 50 % de todos los receptores de aloTCH⁽²⁾. La fisiopatología involucra una desregulación de células T y B con una reparación deficiente de los tejidos con la consecuente reacción fibrótica⁽¹⁾.

El tratamiento estándar de primera línea en las formas moderadas y severas se basa en esteroides, con o sin la asociación de inhibidores de calcineurina o

sirolimus⁽⁵⁾. Hasta 70% de los pacientes requerirán líneas adicionales de tratamiento⁽⁶⁾. Actualmente se encuentran aprobados como tratamientos de segunda línea ruxolitinib (inhibidor selectivo del JAK1 y JAK2, basado en estudio clínico fase 3) e ibrutinib (inhibidor BTK, basado en estudio fase 2)⁽⁷⁾.

El 16 de julio de 2021, la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) aprobó el belumosudil, para pacientes adultos y pediátricos mayores de 112 años o más con EICHc después del fracaso de al menos dos líneas previas de terapia sistémica⁽⁷⁾. El belumosudil es un inhibidor selectivo de ROCK2 (del inglés *Rho-associated coiled-coil containing kinase2*). ROCK2 es una serina/treonina quinasa que regula múltiples funciones celulares, incluida la organización del citoesqueleto, la migración celular, y transcripción de genes⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Mecanismo de Acción

La fase proinflamatoria del EICHc está mediada por una subpoblación de células T Helper tipo 17 (TH17) en conjunto con células T helper foliculares (Tfh) que utilizan la activación de ROCK2, uniéndose al complejo JAK2/STAT3, favoreciendo la transcripción de factores inflamatorios como interleuquina 17 y 21 en células TH17 y Tfh. Esta liberación de factores inflamatorios, a su vez produce activación de células B y macrófagos, resultando en la inflamación autolesiva. ROCK2 además regula la transcripción del gen profibrótico relacionado con la miocardina (MRTF) en fibroblastos con la consecuente fibrosis de los tejidos⁽¹¹⁾ (Figura 1).

La inhibición selectiva de ROCK2 produce una disminución de la fosforilación del complejo STAT3, y otros factores de transcripción como IRF4, RORγT, BCL6 desencadenando una selección negativa de las células T. Además, la inhibición de ROCK2 promueve la interacción de ROCK2 con JAK3, lo que lleva a una mayor fosforilación de STAT5, logrando la regulación positiva de las células T reguladoras y la restauración de la homeostasis inmune con efecto antifibrótico⁽⁸⁻¹¹⁾ (Figura 1).

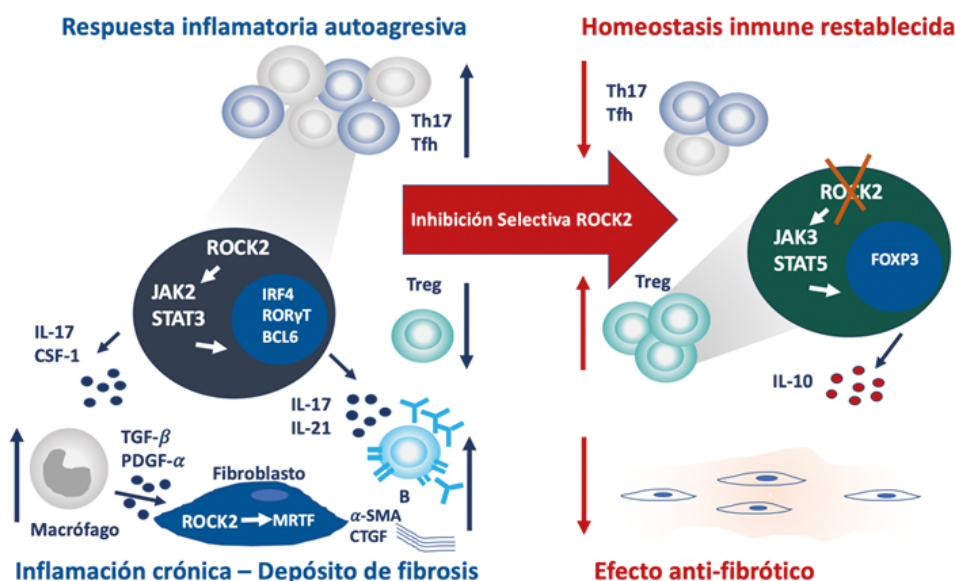
Belumosudil (Rezurock, KD025) demostró en

estudios *ex-vivo* o *in vitro* la inhibición de la secreción de IL-21 e IL-17, inhibición de la fosforilación de STAT3 y su actividad transcripcional, y la inhibición del gen mediado por MRTF⁽⁸⁻¹¹⁾. *In vitro*, belumosudil también inhibió la vía mTOR y, con menos potencia, la isoforma ROCK1. Los estudios in vivo en modelos de ratones con EICHc demostraron que el tratamiento con belumosudil resultó en una mejoría clínica de los síntomas de EICHc, con un efecto anti-inflamatorio y anti-fibrótico⁽⁸⁻¹¹⁾.

Estudios Clínicos

El primer ensayo clínico con el uso de belumosudil, fue un estudio de Fase IIa (KD025-208) abierto realizado por Jagasia y col,⁽¹²⁾ para determinar dosis y respuesta, con 3 cohortes de pacientes que recibieron belumosudil vía oral a dosis de 200 mg por día, 200 mg cada 12 hs y de 400 mg por día. Se incluyeron 54 pacientes con EICH crónico que habían recibido 1 a 3 líneas de tratamiento previo. El objetivo primario fue tasa de respuesta global (TRG). Del total de pacientes, 73% tenían EICHc severo, 50% tenían ≥ 4 órganos involucrados, 73% tuvieron EICHc refractario a la última línea de tratamiento y 50% habían recibido ≥ 3 líneas previas. Con una

Figura 1. Mecanismos involucrados en la respuesta inflamatoria que ocurre en la enfermedad injerto contra huésped crónica y la respuesta a la inhibición selectiva de ROCK2. Traducido y modificado de *Clin Immunol* 2021;230:108823. SMA: actina de músculo liso; CTGF: factor de crecimiento del tejido conectivo; CSF-1: factor estimulante de colonia 1; Th17: célula T helper tipo 17; Tfh: célula T helper folicular; MRTF: factor de transcripción relacionado a miocardina; ROCK2: proteína quinasa-2 que contiene bobinas enrolladas asociadas a rho.



mediana de seguimiento global de 29 meses, la TRG fue similar para las 3 cohortes, de 65%, 69% y 62%, respectivamente. Las respuestas se asociaron a mejoría en la calidad de vida y reducción de la dosis de esteroides (19% discontinuaron). La sobrevida libre de fallos fue de 47% a un año (IC 95% 33% a 60%). La sobrevida global a dos años fue de 82% (IC 95% 69% a 90%). No hubo eventos adversos inesperados. Dado los resultados similares con las 3 cohortes se escogieron las 2 cohortes con dosificaciones inferiores para continuar los estudios⁽¹²⁾.

La aprobación por FDA se basó en el estudio ROC-Kstar Study realizado por Cutler y cols⁽¹³⁾. Fue un estudio fase II (KD025-213) aleatorizado, multicéntrico, en el que participaron 28 centros de EE.UU. ⁽¹³⁾. Los criterios de elegibilidad fueron: aloTCH, ≥ 12 años de edad, con manifestaciones persistentes de EICHc después de recibir de 2 a 5 líneas de tratamiento sistémicos previos. Los pacientes debían recibir ciclosporina (Cs) durante 2 semanas previas a la selección y tener una puntuación en la escala de Karnofsky o Lansky > 60. Fueron excluidos los pacientes que presentaron progresión de su enfermedad de base, VEF1 menor a 39 % con compromiso pulmonar extenso, PTLD (síndrome

linfoproliferativo postrasplante), aumento de enzimas hepáticas mayor a 3 veces el límite normal o aumento de bilirrubina total mayor 1,5 de cualquier causa⁽¹³⁾. El punto final primario fue la mejor TRG en cualquier momento, definida como la proporción de pacientes que lograron una respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP) según los criterios del Consenso NIH de 2014. Los puntos finales secundarios incluyeron la duración de la respuesta, el tiempo a la respuesta, cambios en la puntuación resumida de la escala de síntomas de Lee^(14,15), sobrevida libre de fallos, reducciones de dosis de CS, sobrevida global y eventos adversos⁽¹³⁾.

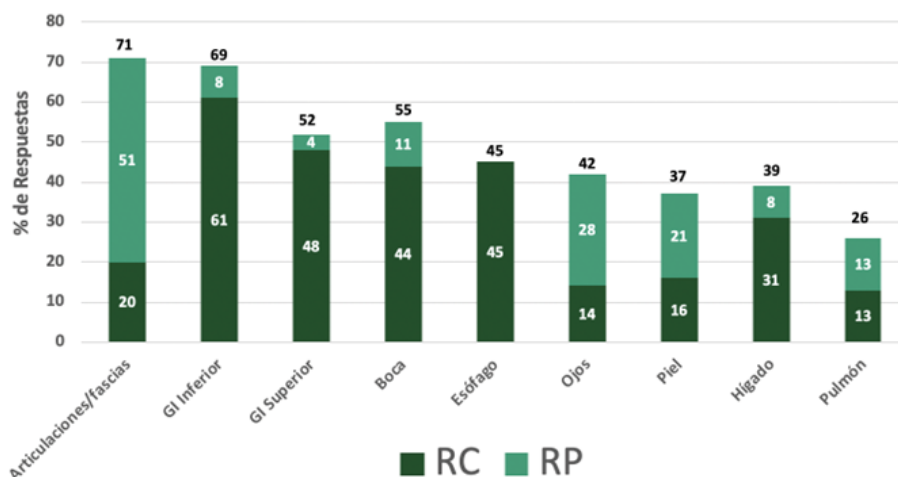
La TRG para belumosudil 200 mg diarios y 200 mg dos veces diaria fue 74% (IC 95%, 62-84) y 77% (IC 95%, 65-87), respectivamente, a los 12 meses de tratamiento. Se mantuvo la eficacia de belumosudil, independientemente de ibrutinib previo (n 46) o ruxolitinib previo (n 38). La TRG para el subgrupo con tratamiento previo con ruxolitinib fue del 68% (IC 95%, 51-83). La TRG para el subgrupo con el tratamiento previo con ibrutinib fue del 74 % (IC del 95 %, 59-86). (Tabla 1) En la población modificada con intento de tratamiento, definida como los pacientes que recibieron más de 1 dosis

Tabla 1. Principales resultados de eficacia. Traducido y modificado de Cutler y cols⁽¹³⁾ *

Eficacia	Belumosudil 200 mg/día N=66	Belumosudil 200mg/12hs N=66	Total N=132
TRG,	49 (74%)	51 (77%)	100 (77%)
IC 95 %	62-84	65-87	68-83
TRG dentro 6 meses de tratamiento	47 (71%)	48 (73%)	95 (72%)
IC 95%	59-82	60-83	64-80
Respuesta completa	4 (6%)	2 (3%)	3 (2%)
Respuesta parcial	45 (68%)	48 (73%)	92 (70%)
TRG dentro 12 meses de tratamiento	49 (74%)	50 (76%)	99 (75%)
IC 95%	62-84	64-86	67-82
Respuesta completa	4 (6%)	2 (3%)	6 (5%)
Respuesta parcial	45 (68%)	48 (73%)	93 (71%)
Mejoría clínicamente significativa Score LEE			
Total	39 (59%)	41 (62%)	80 (61%)
SLF a 6 meses	73 %	76 %	75 %
SLF a 12 meses	57 %	56 %	56%
Proporción con reducción de ciclosporina	42 (64%)	44 (67%)	86 (65%)
Discontinuación ciclosporina	13 (20%)	15 (23%)	28 (21%)

*IC: intervalo de confianza. TRG= tasa de respuesta global. SLF: sobrevida libre de fallos.

Figura 2. Tasa de respuestas en la población modificada con intento de tratamiento, de acuerdo al órgano/sistema involucrado. GI: gastrointestinal. RC: respuesta completa. RP: respuesta parcial. Traducido y modificado de Cutler y cols⁽¹²⁾.



de belumosudil, los análisis específicos de órganos demostraron respuesta en todos los órganos afectados incluyendo una TRG de 37% en la piel, 42% en los ojos, 55% en la boca, 39% en el hígado, 26% en los pulmones, 71% en las articulaciones/fascia, 52% en el tracto gastrointestinal (GI) superior, 69% en el tracto GI inferior, y 45% en el esófago (Figura 2). Las respuestas ocurrieron en una mediana de 5 semanas del inicio de belumosudil y 59% de los respondedores mantuvieron la respuesta por ≥ 20 semanas (la mediana de duración de la respuesta fue 54 semanas en la población respondedora). La sobrevida libre de fallo se muestra en la Tabla 1; el evento de fallo más frecuente fue la iniciación de una nueva línea de tratamiento para EICHc (38%). La sobrevida global a 2 años fue 89%. Los eventos adversos grado 3 o 4 más frecuentes fueron la neumonía (8%), hipertensión (6%) e hiperglucemia (5%)⁽¹³⁾. Este estudio demostró una TRG de 73 % en pacientes refractarios a terapias efectivas previas como ruxolitinib, ibrutinib y rituximab, con aceptable perfil de toxicidad⁽¹³⁾.

Entre las numerosas manifestaciones de la EICHc, el pulmón está asociado con peor pronóstico. Belumosudil tiene un mecanismo de acción particular ya que combina efecto anti-inflamatorio y antifibrótico, por lo que se llevó un análisis que combinó datos de los estudios KD025-208 y KD025-213, para conocer el rol de belumosudil en pacientes con bronquiolitis obliterante (BOS) como manifestación de la EICHc luego del aloTCH⁽¹⁶⁾. Se identificaron un total de 66

pacientes con BOS de los dos estudios clínicos; 59 pacientes fueron evaluables de los cuales 81% con formas severas de EICHc de acuerdo al score global de severidad. De acuerdo al índice NIH para BOS, antes del inicio del belumosudil, 51% tenían un grado 1 (VEF1 60%-79%), 39% grado 2 (40%-9%) y 10% grado 3 (<40%). La mejor TRG fue de 32%, la mediana de tiempo a la primera respuesta fue 5 ciclos y la mediana de tiempo a la mejor respuesta fue 7 ciclos. La TRG de acuerdo al índice NIH basal para BOS fue de 50% para el grado 1, 17% para el grado 2 y 0% para el grado 3. Con una mediana de seguimiento de 27 meses, la sobrevida global a dos años fue de 82%. Estos datos ponen de manifiesto la importancia de iniciar el tratamiento en estadios precoces del compromiso pulmonar ya que formas avanzadas podrían asociarse a cambios fibróticos irreversibles y destrucción pulmonar⁽¹⁶⁾.

Interacción con otros inmunosupresores

Si bien en el estudio de Cutler y cols⁽¹³⁾ se asoció el uso de belumosudil con Cs, la evaluación clínica de las posibles interacciones con inmunosupresores no está clara. Un estudio retrospectivo de Rebeca Gonzalez y col⁽¹⁶⁾ evaluó la variabilidad en los niveles de sirolimus y tacrolimus en pacientes que recibieron conjuntamente estos inmunosupresores con belumosudil. El objetivo primario fue analizar la relación concentración-dosis (C/D) analizada antes y después de la adición de belumosudil. El objetivo

secundario fue evaluar la incidencia de niveles de inmunosupresión fuera del rango terapéutico (sub-terapéutico o supratrapéutico) y cambios medios de dosis a lo largo del tiempo. Los pacientes que tomaban sirolimus (n = 30) o tacrolimus (n = 16) simultáneamente con belumosudil tuvieron un aumento estadísticamente significativo en la relación C/D (receptores de sirolimus, 160 % (p < 0,001); receptores de tacrolimus, 113 % (p = 0,013) entre las evaluaciones previas al belumosudil y finales posteriores al belumosudil. Las proporciones C/D para los receptores de tacrolimus y sirolimus continuaron aumentando en varios momentos después del inicio de belumosudil, lo que indica que pueden ser necesarios múltiples ajustes de dosis del fármaco. Después del inicio de belumosudil, el 19% de los niveles de tacrolimus y el 57% de los niveles de sirolimus fueron supratrapéuticos. Los 12 pacientes que discontinuaron belumosudil durante el período de estudio (100%) mostraron un retorno a su relación C/D inicial, lo que confirma que el cambio en la relación C/D puede atribuirse a belumosudil. El impacto de belumosudil en los niveles de inmunosupresor es clínicamente significativo y justifica ajustes

de dosis de los inmunosupresores concurrentes. Un número significativo de pacientes que tomaron sirolimus con belumosudil tuvieron niveles >15 ng/ml durante el período de estudio, lo que indica un riesgo potencial de toxicidad si esta interacción no se controla. En este estudio recomienda reducciones empíricas de la dosis del 25 % para tacrolimus y del 25 % al 50 % para sirolimus cuando se agrega belumosudil, así como una estrecha monitorización de los niveles de inmunosupresión durante las primeras semanas de tratamiento con belumosudil⁽¹⁶⁾. Se necesitan estudios futuros para describir mejor el impacto de belumosudil en pacientes que toman inhibidores de CYP3A.

Conclusiones

La inhibición selectiva de ROCK2 con el agente oral belumosudil demostró una alta tasa de respuesta y un perfil de efectos adversos favorables y baja tasa de infecciones. Se trata de una nueva opción terapéutica, con diferente mecanismo de acción, para pacientes con EICH crónico mayor o igual a 12 años después de haber recibido al menos dos líneas de tratamiento previo.

Conflictos de intereses: Ana Lisa Basquiera declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, Sanofi y Janssen por concepto de conferencias y consultorías / asesorías en las que ha participado. Leandro Castellanos declara no poseer conflictos de interés.

References

1. Cooke KR, Luznik L, Sarantopoulos S, y col. The Biology of Chronic Graft-versus-Host Disease: A Task Force Report from the National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Feb;23(2):211-234.
2. Arora M, Cutler CS, Jagasia MH, y col. Late acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(3):449-455.
3. Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, y col. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2011;29(16):2230-2239
4. Wong FL, Francisco L, Togawa K, y col. Long term recovery after hematopoietic cell transplantation: predictors of quality-of-life concerns. *Blood*. 2010;115(12):2508-2519.
5. Carpenter PA, Logan BR, Lee SJ, Weisdorf DJ, Johnston L, Costa LJ, Kitko CL, Bolaños-Meade J, Sarantopoulos S, Alousi AM, Abhyankar S, Waller EK, Mendizabal A, Zhu J, O'Brien KA, Lazaryan A, y col.. A phase II/III randomized, multicenter trial of prednisone/sirolimus versus prednisone/ sirolimus/calcineurin inhibitor for the treatment of chronic graft-versus-host disease: BMT CTN 0801. *Haematologica*. 2018 Nov;103(11):1915-1924.
6. Lee SJ, Nguyen TD, Onstad L, y coll. Success of immunosuppressive treatments in patients with chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(3):555-562.
7. Zeiser R. Novel Approaches to the Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease. *J Clin Oncol*. 2023 Apr 1;41(10):1820-1824.
8. Amin E, Dubey BN, Zhang SC, y col. Rho-kinase: regulation, (dys)function, and inhibition. *Biol Chem*. 2013;394(11):1399-410.

9. Julian L, Olson MF. Rho-associated coiled-coil containing kinases (ROCK): structure, regulation, and functions. *Small GTPases*. 2014;5:e29846.
10. Zanin-Zhorov A, Weiss JM, Nyuydzefe MS, y col. Selective oral ROCK2 inhibitor down-regulates IL-21 and IL-17 secretion in human T cells via STAT3-dependent mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(47):16814-9.
11. Zanin-Zhorov A, Blazar BR. ROCK2, a critical regulator of immune modulation and fibrosis has emerged as a therapeutic target in chronic graft-versus-host disease. *Clin Immunol*. 2021;230:108823.
12. Jagasia M, Lazaryan A, Bachier CR, y col. ROCK2 inhibition with belumosudil (KD025) for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *J Clin Oncol*. 2021;39(17):1888-1898.
13. Cutler CS, Lee SJ, Arai S, y col. Belumosudil for chronic graft-versus-host disease (cGVHD) after 2 or more prior lines of therapy: The ROCKstar Study. *Blood*. 2021;138(22):2278-2289.
14. Lee SJ, Wolff D, Kitko C, y col. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(6):984-999.
15. Lee SJ, Onstad L, Chow EJ, y col. Patient reported outcomes and health status associated with chronic graft-versus-host disease. *Haematologica*. 2018;103(9):1535-1541.
16. DeFilipp Z, Kim HT, Yang Z, Noonan J, Blazar BR, Lee SJ, Pavletic SZ, Cutler C. Clinical response to belumosudil in bronchiolitis obliterans syndrome: a combined analysis from 2 prospective trials. *Blood Adv*. 2022;6(24):6263-6270.
17. Gonzalez R, Gaskill E, Padilla M, y col. belumosudil Impacts Immunosuppression Pharmacokinetics in Patients with Chronic Graft-versus-Host Disease. *Transplant Cell Ther*. 2023 Sep;29(9):577.e1-577.e9.



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.

Mielopoyesis anormal transitoria: a propósito de un caso

Transient abnormal myelopoiesis: case report

Borda SN^{ORCID}, Barboza FM^{ORCID}, Noroña PL^{ORCID}, Sosa P^{ORCID},
Awdejczuk Goncalves A^{ORCID}, Moran LE^{ORCID}.

*Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica.
Fundación María Cecilia de Ayuda al Niño Oncológico.
Hospital Materno Infantil de San Isidro 'Dr. Carlos Gianantonio',
Buenos Aires, Argentina.*

sabrinanborda@gmail.com; oncosanisidro@gmail.com

Fecha recepción: 31/7/2023
Fecha aprobación: 8/8/2023



PEDIATRÍA

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 n° 2: 67-71
Mayo - Agosto 2023

Palabras claves: mielopoyesis anormal transitoria, síndrome de Down, leucemia mieloide aguda, *GATA1*, citarabina.

Keywords: transient abnormal myelopoiesis, Down syndrome, acute myeloid leukemia, *GATA1*, cytarabine.

Resumen

La mielopoyesis anormal transitoria (MAT) es una proliferación clonal única caracterizada por megacarioblastos inmaduros en el hígado fetal, sangre periférica y médula ósea, que ocurre en el 5 a 10% de los recién nacidos con síndrome de Down (SD). Aunque la mayoría de los pacientes experimentan una remisión espontánea, aproximadamente el 20% de los casos de MAT resultan en una muerte prematura y el 20% de los sobrevivientes desarrollan leucemia mieloide aguda (LMA) en un plazo de 4 años. A continuación se describe el caso clínico de un paciente con MAT con el objetivo de analizar los avances clínicos y biológicos recientes, como así también su implicancia en el manejo clínico.

Abstract

Transient abnormal myelopoiesis (TAM) is a unique clonal proliferation characterized by immature megakaryoblasts in the fetal liver, peripheral blood, and bone marrow, that occurs in 5-10% of newborn with Down syndrome (DS). Although TAM regresses spontaneously in most patients, approximately 20% of TAM cases result in early death and approximately 20% of survivors develop acute myeloid leukemia (AML) within 4 years.

The clinical case of a patient with TAM is described below in order to analyze recent clinical and biological advances, as well as their implications for clinical management.

Introducción

El síndrome de Down (SD) es la anomalía genética más comúnmente observada en los recién nacidos vivos, con una tasa de incidencia de 1/700 a 1/1000 recién nacidos. Está definida por la trisomía constitucional del cromosoma 21⁽¹⁾.

Aproximadamente del 5 al 10% de los recién nacidos con síndrome de Down presentan mielopoyesis anormal transitoria (MAT), una proliferación clonal única caracterizada por la presencia de megacarioblastos inmaduros en el hígado fetal, sangre periférica y médula ósea, aunque en la mayoría de los casos se resuelve de forma espontánea a los 3 meses de edad^(2,3). La MAT se considera un síndrome pre-leucémico y aproximadamente el 20% de los niños diagnosticados con MAT desarrollan leucemia mieloide aguda (LMA) en un plazo de 4 años⁽²⁾.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino, producto de embarazo controlado. Cesárea de urgencia por monitoreo no reactivo, ruptura prematura de membranas de 72 h de evolución. Nació a término (38 semanas), peso adecuado para edad gestacional (2840 gr), APGAR 6/8. Presenta dificultad respiratoria al nacimiento. Con sospecha de sepsis precoz, se realizaron cultivos y laboratorio que evidenció: GB 190.000/mm³ (N: 11.8% - Li: 69.9%) - Hto: 44.1% - Hb: 15.4 gr/dl - plaquetas: 834.000/mm³. Ingres a Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal en incubadora con halo cefálico.

Al examen físico presenta: facies peculiar, macroglosia, retrognatía, implantación baja auricular (características fenotípicas compatibles con síndrome de

Down), hepatoesplenomegalia 2 cm por debajo del reborde costal. Se realiza frotis de sangre periférica: GB183.000/mm³, 65% elementos inmaduros de tamaño moderado a grande, relación núcleo:citoplasma aumentada, nucleolos prominentes y presencia de pseudópodos, y presencia de eritroblastos (Figura 1).

Laboratorio: LDH: 10.728 UI/L, TGO: 254 UI/L, TGP: 162 UI/L, bilirrubina total: 12.3 mg/dl (predominio indirecto), urea: 19 mg/dl, creatinina: 0.75 mg/dl. Ecografía cerebral: normal. Ecografía abdominal: hepatomegalia homogénea. Ecocardiograma: ductus permeable, resistencias pulmonares elevadas, FOP, insuficiencia tricúspide y CIV.

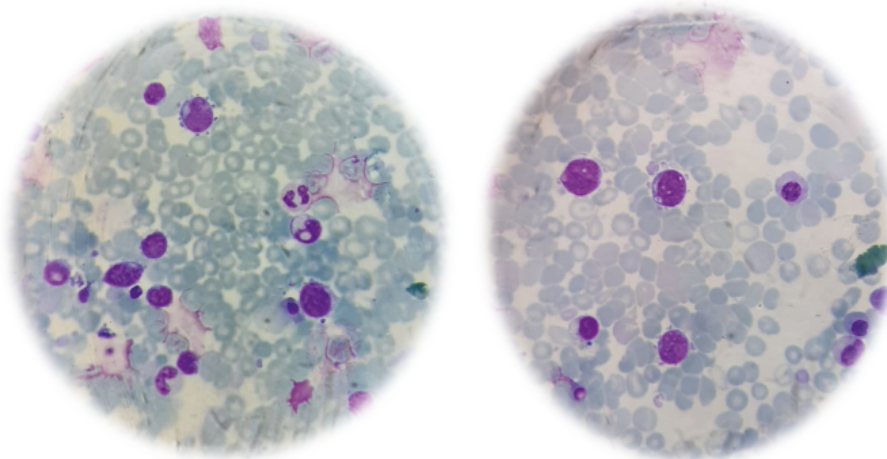
Se realiza citometría de flujo de sangre periférica: CD45+, CD117+, CD41+, CD42a+, CD61+, CD7+. Fenotipo vinculable a megacarioblastos en un 69%. Citogenético: 47,XY,+21 [12].

Estudio molecular: gen *GATA1* en la zona correspondiente al exón 2 se halla la variante: NG_008846.2 (NM_002049.4):c.213_220+3del.

Con sospecha de MAT en un paciente clínica y hemodinámicamente compensado, se decide conducta expectante.

Durante su evolución se observa normalización paulatina del recuento de leucocitos y blastos. Al segundo día de vida el paciente presenta mala evolución clínica, con deterioro de la función renal, asociado a anasarca. A las pocas horas presenta deterioro del patrón respiratorio, sin respuesta al soporte clínico instaurado en ese momento, lo cual lleva al paciente a la falla multiorgánica y muerte al cuarto día de vida.

Figura 1. Extendido de sangre periférica. 100x.



Mielopoyesis anormal transitoria (MAT)

La mielopoyesis anormal transitoria es un trastorno mieloproliferativo único en recién nacidos con síndrome de Down que presentan blastos circulantes, morfológica y fenotípicamente similares a los de la LMA (linaje megacariocítico)⁽⁴⁾.

En el 2022 la Organización Mundial de la Salud define a la MAT y a la leucemia mieloide asociada al SD (LMA) como "proliferaciones mieloides asociadas con SD típicamente asociadas con mutaciones en *GATA1* en el exón 2 o 3"⁽⁵⁾.

Abarca desde una enfermedad clínicamente asintomática hasta la falla multiorgánica, debido a la infiltración leucémica de múltiples tejidos, particularmente el hígado y los pulmones⁽⁵⁾. De acuerdo con lo reportado en la literatura, aproximadamente 20% de los pacientes con MAT desarrollarán LMA, y del 10% al 20% morirá por falla hepática o coagulopatía a una edad temprana. Sólo el 19% de los pacientes con MAT requerirán tratamiento con dosis bajas de citarabina, por síntomas severos⁽²⁻⁸⁾.

Fisiopatología

Los eventos celulares y moleculares involucrados en el inicio y la evolución de MAT y LMA se pueden entender mejor como un modelo de tres pasos que requiere la presencia de: 1- la trisomía 21, 2- una mutación en *GATA1* adquirida y 3- al menos una mutación oncogénica adicional⁽⁶⁾.

Se sabe que hacia fines del primer trimestre de la vida fetal, la hematopoyesis en el hígado es anormal en los fetos con trisomía 21 y que estos cambios preceden a la adquisición de mutaciones en *GATA1*. En concreto, la trisomía 21 provoca un aumento en el número de progenitores megacariocitos-eritroides (MEP) y un aumento en el tamaño en el compartimento de las células madres hematopoyéticas^(6,7).

El *GATA1* es un factor de transcripción codificado por un gen en el cromosoma X que juega un papel esencial durante la diferenciación eritroide y megacariocítica normal de las células madre hematopoyéticas. La mayoría de las mutaciones en *GATA1* en MAT/LMA se encuentran en el exón 2 y son predominantemente inserciones, deleciones o duplicaciones (75% de los casos). Menos frecuentes son las mutaciones puntuales, descritas en el 21% de los casos⁽¹⁾. Cada mutación da como resultado la introducción de un codón de fin de traducción en la secuencia del gen que codifica el dominio de activación amino-termi-

nal. Estas mutaciones impiden la síntesis de *GATA1*, dando como resultado una proteína corta (*GATA1s*). Ésta carece del dominio de activación amino-terminal, que tiene la capacidad de unión al ADN e interactúa con un cofactor *FOG1* (*friend of GATA1*) con un potencial de activación reducido⁽⁹⁾. En base a estas observaciones, se ha considerado que la adquisición de una mutación *GATA1* N-terminal en las células progenitoras hematopoyéticas portadoras de trisomía 21 da lugar a clones MAT en el hígado fetal⁽⁴⁾.

Se cree que *GATA1s* altera la regulación mediada por *GATA1* de otros factores de transcripción, incluidos *GATA2*, *MYB*, *MYC* y *IKZF1* en los megacariocitos fetales. Un estudio reciente en el que se usaron células madres pluripotentes humanas modificadas genéticamente mostró que la trisomía 21 genera regulación positiva de *GATA1*, lo que conduce a una alteración de la megacariopoyesis, y muestra una interacción sinérgica entre la trisomía 21 y la mutación en *GATA1*, importante para el desarrollo de MAT⁽⁴⁾.

Se desconoce el proceso de regresión espontánea de la MAT y el mecanismo de desarrollo de LMA, pero se ha demostrado que los blastos de LMA tienen mutaciones genéticas complementarias. Es probable que sea necesaria la adquisición de mutaciones adicionales o alteraciones cromosómicas para llevar a cabo la transformación leucémica^(4,6).

Formas clínicas – Características hematológicas

La MAT tiene una presentación clínica muy variable (Tabla1): desde un hallazgo incidental hasta un paciente con infiltración leucémica diseminada (10-20 % de los recién nacidos) con: hepatoesplenomegalia, derrames, coagulopatía y fallo multiorgánico^(4,6,10).

Por lo general, los blastos son de linaje mieloide con características megacarioblásticas. El inmunofenotipo de las células blásticas es muy variable. El patrón característico es: marcadores de células madre (*CD34* y *CD117*), marcadores mieloides (*CD33/CD13*), glicoproteínas plaquetarias (*CD36*, *CD42*, *CD61*) junto con *CD56* y *CD7*. En la actualidad, no existe un perfil morfológico e inmunofenotípico patognomónico que pueda discriminar con precisión la MAT de los casos en los que no hay mutaciones en *GATA1*^(6,10).

Bases del tratamiento

Aún no se ha demostrado que el uso temprano de quimioterapia en MAT pueda prevenir la aparición posterior de LMA^(9,11,12).

La mayoría de los recién nacidos con MAT experimentan una resolución espontánea y no necesitan tratamiento. Sin embargo, con síntomas progresivos que amenazan la vida, como hidropesía fetal, hiperleucocitosis ($GB > 100 \times 10^9/l$), hepatopatía, CID con sangrado, insuficiencia renal y/o cardíaca, pueden beneficiarse con la quimioterapia, ya que la tasa de mortalidad puede ser de hasta el 20%. El objetivo del tratamiento es reducir la gravedad de los síntomas, pero no erradicar el clon^(6,9).

Como los blastos parecen ser muy sensibles a la citarabina (ARA-C), y los primeros estudios observacionales mostraron resultados prometedores con dosis muy bajas de ARA-C, los regímenes utilizados actualmente se basan en este enfoque^(6,13). Las mutaciones en *GATA1* confieren una mayor sensibilidad al ARA-C al generar una regulación negativa en la expresión de la citidina deaminasa, lo cual podría explicar la sensibilidad al ARA-C^(9,14).

El tratamiento con ARA-C puede disminuir la mortalidad si se inicia en forma temprana. Sin embargo actualmente no hay evidencia de que el tratamiento tenga un impacto significativo en la probabilidad de progresión de la enfermedad a LMA^(6,9,13).

Discusión

Los estudios de población muestran que los pacientes con síndrome de Down debido a la trisomía 21 tienen un riesgo notablemente mayor, cercano al 30%, de desarrollar desordenes mieloproliferativos. Dentro de ellos, la MAT es un trastorno clonal único que ocurre en el 10% de los pacientes con SD, con un amplio espectro de manifestaciones clínicas y hematológicas^(3,6,8).

Se ha documentado que la presencia de una mutación en el gen *GATA1* en el cromosoma X es un

factor predisponente para desarrollar MAT⁽³⁾.

La sospecha clínica y el diagnóstico temprano de esta entidad son factores determinantes en el pronóstico⁽¹¹⁾. Como se puede observar en el caso de nuestro paciente, la sospecha clínica se presentó al 1er. día de vida, lo cual permitió solicitar estudios pertinentes y arribar al diagnóstico rápidamente.

Se adoptó conducta expectante, teniendo en cuenta que el paciente se presentaba clínica y hemodinámicamente estable, y descendió el recuento de GB en forma paulatina. La estrategia de tratamiento para la MAT no está claramente definida, y la mayoría de los pacientes remite en forma espontánea y sólo debieran ser tratados aquéllos que presentan síntomas graves que pongan en riesgo la vida^(6,9,11,12).

Lamentablemente al 4º día de vida presentó una decompensación hemodinámica rápida secundario a shock cardiogénico, lo que llevó a la falla multiorgánica y óbito.

Conclusión

La MAT es una condición fetal y neonatal extremadamente desafiante que se presenta en niños recién nacidos con síndrome de Down, con características biológicas, citogenéticas y moleculares únicas.

GATA1 es un gen que codifica para un factor de transcripción necesario para el crecimiento y maduración normal de la hematopoyesis eritroide y megacariocítica. La adquisición de una mutación *GATA1* N-terminal en células hematopoyéticas portadoras de la trisomía 21 da lugar a clones TAM en el hígado fetal.

Aunque no existe un consenso claro con respecto a las indicaciones de tratamiento y la dosis, se recomiendan dosis bajas de citarabina para los recién nacidos con MAT y deterioro clínico grave.

Tabla 1. Características clínicas y hematológicas de los pacientes con MAT.

	Características clínicas	Características hematológicas
MAT- mutación <i>GATA1s</i> (frecuencia alélica variante <80%)	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatoesplenomegalia 40% • Eritema 20 % • Derrame pleural/pericárdico ± ascitis 10% • Ictericia 70-80% 	<ul style="list-style-type: none"> • Blastos > 10% • Hto: generalmente normal • Recuento de plaquetas: elevado, normal o reducido • La leucocitosis es habitual y puede exceder $100.000 \times 10^9/l$ • Fragmentos de megacariocitos generalmente presentes en el frotis de SP.
MAT silente, mutación <i>GATA1s</i> , (frecuencia alélica variante < 10%)	Comparado con pacientes con SD sin mutación <i>GATA1s</i> no presenta frecuencia aumentada de hepato-esplenomegalia, eritema, etc.	<ul style="list-style-type: none"> • Blastos ≤ 10 % • Hto: elevado o normal • Plaquetas normales o reducidas • GB normales

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

References

1. Camargo R, Quezado Magálhaes I et al. A sensitive and inexpensive high-resolution melting-based testing algorithm for diagnosis of transient abnormal myelopoiesis and myeloid leukemia of Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69:e29866.
2. Myoung-ja Park G, Sotomatsu M, Kaburagi T, Maruyama K, Kobayashi T, Nishi A, Sameshima K, Ohki K, Hayashi Y. Clinical features of 35 Down syndrome patients with transient abnormal myelopoiesis at a single institution. *International Journal of Hematology*. 2021 113:662–667.
3. Castro M, Aristizabal Ana M, Aristizabal C, Llanos N, Jaramillo Martha L. Trastornos mieloproliferativos y leucemia en síndrome de Down. Presentación de dos casos clínicos en el período neonatal. *Arch Argent Pediatr*. 2022;120(2):e89-e92.
4. Watanabe K. Recent advances in the understanding of transient abnormal myelopoiesis in Down syndrome. *Pediatrics International*. 2019;61:222–229.
5. Roberts I. Leukemogenesis in infants and young children with trisomy 21. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2022 Dec 9;2022(1):1-8.
6. Bhatnagar N, Nizery L, Tunsall O, Vyas P, Roberts I. Transient Abnormal Myelopoiesis and AML in Down Syndrome: an Update. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016;11:333–341.
7. Telman G, Januszkiewicz-Lewandowska D et al. Why Is Health Care for Children with Down Syndrome So Crucial from the First Days of Life? A Retrospective Cohort Study Emphasized Transient Abnormal Myelopoiesis (TAM) Syndrome at Three Centers. *Int J Environ Res Public Health*. 2022,19,9774.
8. Giménez V, Romano S, Gutiérrez R, Alba L, Alonso C, Aznar M, Cuello MF, Goldman W, Gorza P, Schuttenberg V, Quatrin M, Costa A. Síndrome mieloproliferativo transitorio en neonato prematuro sin síndrome de Down con trisomía 21 adquirida: reporte de un caso. *Hematología*;2018;22(3):295-299.
9. Sas V, Blag C, Zaharie G, Puscas E, Lisencu C, Andronic-Gorcea N, Pasca S, Petrushev B, Chis I, Marian M, Dima D, Teodorescu P, Iluta S, Zdrengha M, Berindan-Neagoe I, Popa G, Man S, Colita A, Stefan C, Kojima S & Tomuleasa C. Transient leukemia of Down syndrome. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2019;56(4):247-259.
10. Roberts I, Alford K, Hall G, Juban G, Richmond H, Norton A et al. GATA1-mutant clones are frequent and often unsuspected in babies with Down syndrome: identification of a population at risk of leukemia. *Blood*. 2013;122:3908–17.
11. Gamis AS, Alonzo TA, Gerbing RB et al. Natural history of transient myeloproliferative disorder clinically diagnosed in Down syndrome neonates: a report from the Children's Oncology Group Study A2971. *Blood*. 2011;118:6752-6759.
12. Pennella CL, Cassina TM, Rossi JG, Baialardo EM, Rubio P, Deu MA, Peruzzo L, Gmitter MR, Sanchez de La Rosa CG, Alfaro EM, Felice MS. Clonal Myeloproliferative Disorders in Patients with Down Syndrome-Treatment and Outcome Results from an Institution in Argentina. *Cancers (Basel)*. 2022 Jul 5;14(13):3286.
13. Al-Kasim F, Doyle J, Massey G, Weinstein H, Zipursky A. Incidence and treatment of potentially lethal diseases in transient leukemia of Down syndrome. *Pediatric Oncology Group Study*. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002;24:9–13.
14. Ge Y, Dombkowski AA, LaFiura KM et al. Differential gene expression, GATA1 target genes, and the chemotherapy sensitivity of Down syndrome megakaryocytic leukemia. *Blood*. 2006;107:1570–1581.



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.

Prueba para el monitoreo del tratamiento con eculizumab en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna

Test to monitor treatment with eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

Ceballo F^{1,2,3} , Arcavi M^{1,2,3} , Borda N^{1,2,3} , Lazarowski A^{1,2,3} 

¹ *Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires (UBA), Buenos Aires, Argentina.*

² *Laboratorio de Hematología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, Argentina.*

³ *Instituto de Investigaciones en Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC), Buenos Aires, Argentina.*

fernanda@ancla.com.ar

Fecha de recepción: 9/8/2023
Fecha de aprobación: 23/8/2023



LABORATORIO

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 n° 2: 72-75
Mayo - Agosto 2023

Palabras claves: hemoglobinuria paroxística nocturna, prueba hemolítica, eculizumab, bloqueo de complemento.

Keywords: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, hemolytic test, eculizumab, complement blockade.

Introducción y fundamento

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad clonal, adquirida y poco frecuente, causada por una mutación somática en el gen PIG-A que se encuentra en el cromosoma X y codifica para una proteína involucrada en la síntesis del glicosilfosfatidilinositol (GPI). Esta estructura sirve como anclaje de muchas proteínas de la membrana celular, entre ellas, aquéllas que inhiben la lisis celular por acción del complemento. Las de mayor relevancia clínica son: factor acelerador de la degradación (DAF, CD55), que inhibe la C3 convertasa, y el inhibidor

de la lisis reactiva de la membrana (MIRL, CD59), que bloquea la formación del complejo de ataque a la membrana (MAC). La ausencia de estas proteínas desarrolla una anemia hemolítica crónica intravascular. El diagnóstico de esta enfermedad se puede realizar con diferentes metodologías, las más utilizadas son la citometría de flujo (gold standard) y el test de HAM. El fundamento de esta última prueba se basa en la susceptibilidad de los eritrocitos HPN a la lisis frente a suero humano acidificado, tanto normal (tubo 2) como del paciente (tubo 6). Esta prueba se considera positiva y es diagnóstica cuando hay lisis

en ambos tubos. El gran avance en el tratamiento de esta enfermedad se debe al eculizumab, anticuerpo monoclonal dirigido contra la fracción C5 del complemento, que impide la formación del MAC (complejo de ataque a membrana).

Para monitorizar la respuesta al tratamiento con eculizumab se diseñó un test hemolítico al que denominamos test MET (Test para el Monitoreo de Eculizumab).

Características preanalíticas y analíticas

MET se realizan en muestras de sangre periférica anticoagulada con EDTA y suero fresco de los pacientes en tratamiento con eculizumab. Se procesa a la par un paciente voluntario sano en las mismas condiciones. Los sueros deben ser separados del paquete globular inmediatamente después de recogida de sangre.

Se debe utilizar el suero fresco normal ABO compatible con la sangre del paciente.

Los glóbulos rojos se lavan tres veces con NaCl 9,0 g/L y luego se diluyen al 50% en solución salina.

Se utilizan diferentes controles:

(a) muestras de suero no acidificado de controles sanos y de pacientes con glóbulos rojos HPN (RBCPNH) (para descartar causas inespecíficas de lisis).

(b) muestras de suero con complemento inactivado (30 minutos a 56°C) de controles sanos y de pacientes contra RBCPNH (para confirmar que la causa de la lisis fue por la acción del complemento).

(c) suero normal no acidificado y suero acidificado frente a glóbulos rojos normales (como control normal).

Se preparan una batería de ocho tubos (llamados 1, 2, 2', 3, 4, 5, 6 y 6') (Tabla 1):

Los tubos 1, 2 y 2' contienen 500 µL de suero normal con 50 µL de RBCPNH al 50%; los tubos 3 y 4 500 µL de suero normal con 50 µL de glóbulos rojos normales al 50%; y los tubos 5, 6 y 6' 500 µL de suero de los pacientes con 50 µL de RBCPNH al 50%.

A los tubos 2, 2', 4, 6 y 6' se les añaden 50 µL de HCl 0,2 N (previa a la adición de sus respectivos glóbulos rojos). Los tubos se incuban a 37°C por 1 hora, luego se centrifugan por 5 minutos a 2500 rpm, para luego poder observar la presencia o ausencia de lisis en el sobrenadante.

El desempeño de la droga se monitorea durante la fase de mantenimiento, a partir de la semana 5 de tratamiento, tras la administración de 900 mg de eculizumab los días 2, 8, 12 y 14 y luego cada 14 días para un total de 6 meses. Las muestras para la prueba MET deben ser obtenidas antes de la infusión intravenosa siguiente.

Valores de referencia

En pacientes que reciben eculizumab podemos encontrar los siguientes resultados:

(a) positivo: RBCPNH lisis con suero normal acidificado y con suero acidificado del paciente. Esto indicaría que eculizumab no está bloqueando la vía alternativa del complemento, y es un paciente que no responde (Figura 1).

(b) perfil de bloqueo: RBCPNH lisis con suero acidificado normal y ausencia de lisis con suero acidificado del paciente tratado. Esto indicaría que eculizumab estaría bloqueando la vía alternativa del complemento, y es un paciente respondedor (Figura 2).

(c) negativo: ausencia de lisis RBCPNH con ambos sueros (Figura 3).

Tabla 1. Protocolo. Test para el monitoreo de eculizumab.

Tubos	1	2	3	4	5	6
Suero normal (µl)	500	500	500	500	-----	-----
Suero paciente (µl)	-----	-----	----	----	500	500
CIH 0.2N (µl)	-----	50	----	50	-----	50
GR 50% paciente	50	50	----	----	50	50
GR 50% normal	-----	-----	50	50	-----	-----
Cl2Mg 250 mM (µl)	10	10	10	10	10	10

*Tubos 2' y 6': contienen suero inactivado a 56°C.

Utilidad clínica

La técnica de elección para el diagnóstico de HPN es la citometría de flujo. Por su alta sensibilidad permite detectar y cuantificar clones pequeños <1% (pacientes con síndrome de insuficiencia medular). Esta metodología no sirve para reflejar lo que sucede con el eculizumab, por lo que no permite diferenciar pacientes respondedores de refractarios.

La prueba MET demostró ser una técnica funcional útil para monitorear la acción de dicho tratamiento, ya que permite evaluar el bloqueo de la vía alternativa del sistema del complemento en pacientes con HPN.

Es una metodología sencilla, accesible y económica que se puede utilizar para:

- (a) controlar la eficacia del tratamiento con eculizumab.
- (b) monitorear la respuesta al aumento de la dosis de eculizumab.
- (c) detectar pacientes que son refractarios al tratamiento.

El monitoreo con MET permite así ajustar las dosis y/o los intervalos de administración de la droga para una mejor respuesta terapéutica.

Figura 1. Test de HAM positivo: resultado observado en pacientes con HPN, previo al tratamiento con eculizumab.

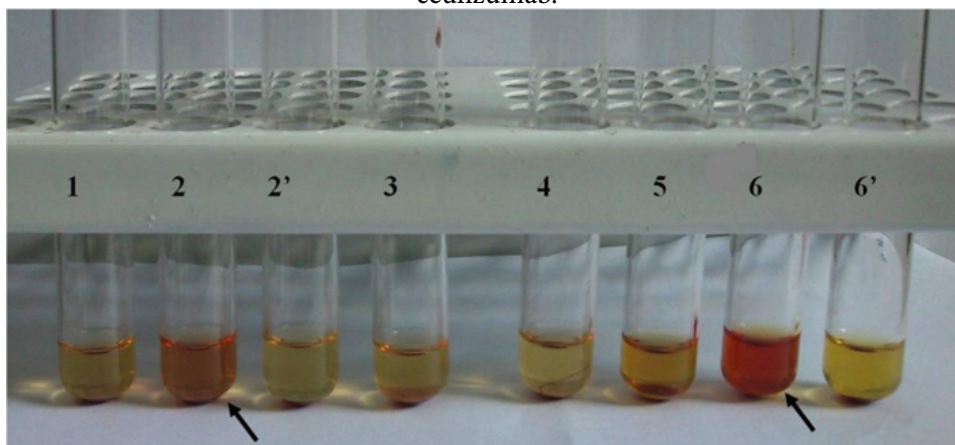


Figura 2. Test de HAM perfil bloqueo. Resultado observado en pacientes post tratamiento con eculizumab.

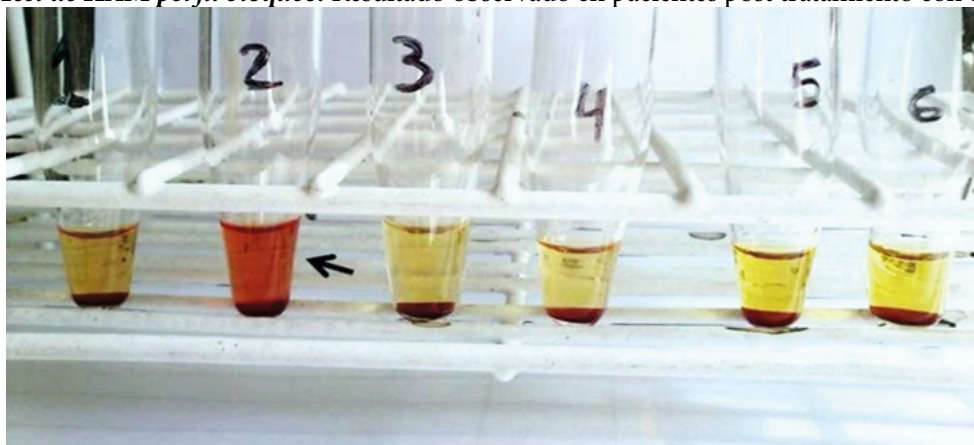
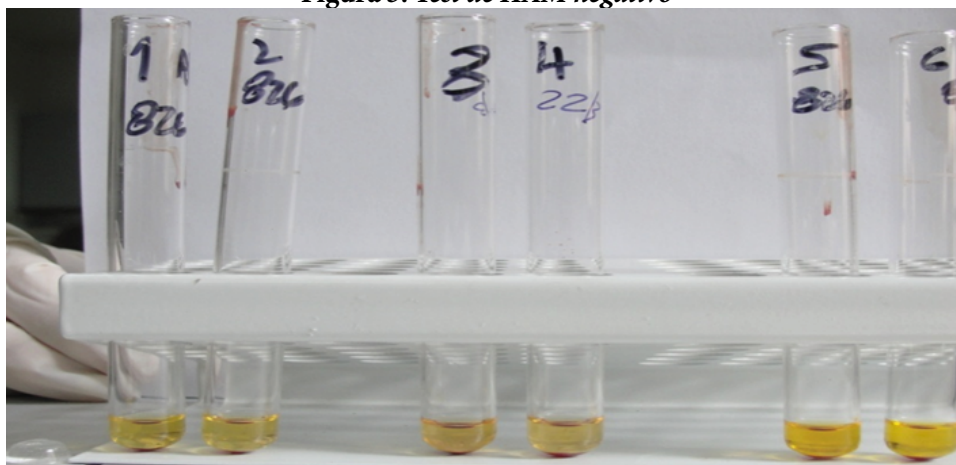


Figura 3. Test de HAM negativo



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

References

1. Parker C, Omine M, Richards S et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005;106:3699-3709.
2. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014;124(18):2804-2811.
3. Loschi M, Porcher R, Barraco F et al. Impact of eculizumab treatment on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a treatment versus no treatment study. *Am J Hematol*. 2016;91(4):366-370.
4. Arcavi M, Ceballo F, Caracciolo M, Lazarowski A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Test to monitor the action of eculizumab treatment. *Lab Hematol*. 2020;00:1-6.



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.

Convenio Marco SAH -CAHT 2023 (Sociedad Argentina de Hematología y Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis)

SAH-CAHT - Framework Agreement 2023

Miguel Castro Ríos

*Centro de Hematología Clínica de San Isidro
Socio Activo de la SAH y del grupo CAHT*

miguelcastrorios@gmail.com

“Las acciones sublimes son las que fundamentan el respeto, y las bellas las que generan el amor” - Victor Hugo (1802-1885)



**CORREO
DE LECTORES**

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 n° 2: 76-77
Mayo - Agosto 2023

On April 5, a Framework Agreement 2023 was signed between the Argentine Society of Hematology and the Argentine Cooperative Group of Haemostasis and Thrombosis (CAHT), to continue and stimulate the ideals and joint interests that originated the creation of both societies from their origins. This agreement, which may seem inconsequential since both societies share partners, researchers and presidents, with a common journal such as Hematology. Our associates have come out of the pandemic, a virus that caused changes in habits, customs, ways of life, links, working mode, beliefs, cancellation of projects closing the future and sadly claiming lives, which has led us to a global and national situation that has damaged essential principles. But despite all these difficulties, our societies have continued to work with total dedication and disinterest in the maintenance and improvement of the quality of care, research and teaching, with the preservation of the essential values that led to the foundation of our societies and to be maintained over time: RESPECT, AUTHORITY AND SELF-CONFIDENCE.

El pasado 5 de Abril se firmó un Convenio Marco entre la Sociedad Argentina de Hematología y el grupo Cooperativo de Hemostasia y Trombosis (CAHT), para continuar y estimular los ideales e intereses conjuntos que originaron la creación de ambas sociedades desde sus orígenes. En el año 1945 en la ciudad de Córdoba nacía la Sociedad de Hematología y Hemoterapia, 29 años después se consolidaba como la Sociedad Argentina de Hematología y en 1978 se fundaba el grupo CAHT, entre cuyos fundadores se encontraban ya miembros de la SAH. Durante todos estos años ambas sociedades continuaron su crecimiento con los mismos ideales con que se habían fundado, con un sistema democrático de renovación continuo, sin fines de lucro, con el objetivo claro de crecimiento intelectual a través de la enseñanza e incremento progresivo del número de asociados de Argentina y de Latinoamérica. Este convenio, que puede parecer intrascendente, ya que ambas sociedades comparten socios, investigadores y presidentes, con espacios de participación ya establecidos del uno para con el otro, con una revista

en común como Hematología, necesita, según mi parecer, una mayor comunicación e interacción entre sus miembros y dirigentes para lograr un mejor crecimiento conjunto, aprovechando el progreso de ambas sociedades que cuentan con el consenso nacional e internacional a través de la participación con los principales representantes de la hematología mundial (ASH, EHA e ISTH) y otras organizaciones subsidiarias donde nuestros miembros ocupan lugares destacados en la dirección, cooperación y en la calidad de las publicaciones en distintas revistas de reconocida seriedad en la selección de los trabajos. Creo que ambas comisiones directivas integradas por quienes comparten las tareas de la especialidad, **la idea de “recordarnos” juntos** será el estímulo para un acercamiento que aumentará la creatividad e innovación de ambos grupos, con inversión de recursos propios para trabajos de investigación conjuntos, manteniendo la individualidad e independencia en la elección de sus planes de investigación y en la organización de reuniones científicas y congresos, integración inevitable y necesaria, puesto que miembros de ambas sociedades comparten lugares de trabajo y temas afines, equiparando, a través de este Consenso, una igualdad en la valoración de

sus trabajos, con homologación de puntajes y antecedentes, con un mayor diálogo entre médicos, bioquímicos, biólogos, enfermeras y otras actividades y especialidades que se integren para nuestro continuo crecimiento.

Hemos salido de la pandemia, virus que provocó cambios en hábitos, costumbres, formas de trabajar, modos de vida, vínculos, creencias, abandono de proyectos y, tristemente, cobrando vidas, que nos ha llevado a una situación mundial y nacional que ha lesionado valores esenciales en la relación de gobernantes y gobernados, con la aparición de interrogantes e incertidumbre, incluso sobre el valor de la ciencia.

Pero a pesar de todas estas dificultades, nuestras sociedades han seguido trabajando con total dedicación y desinterés en el mantenimiento y mejoría de la calidad de atención, investigación y enseñanza, con la preservación de los valores esenciales que llevaron a la fundación de nuestras sociedades y a mantenerse en el tiempo: EL RESPETO, LA AUTORIDAD Y LA CONFIANZA EN NOSOTROS MISMOS.

Bendigo esta unión que nos llevará a una mayor “completitud” de amistad y trabajo entre todos sus miembros.

References

1. Chiappe G, Kusminski G. Historia de la Hematología Argentina. Hematología. 2012;16:49
2. Casais P. Historia del Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis (Grupo CAHT). Hematología. 2013;17:193-197.



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. Felisa Molinas



IN MEMORIAN

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 n° 2: 78-79
Mayo - Agosto 2023

El 3 de junio de 2023 nos encontró recibiendo la triste noticia del fallecimiento de la Dra. Felisa Molinas, uno de los pilares del Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari.

Felisa se formó como médica en la Universidad de Buenos Aires, a la que tanto quiso, y a la que supo devolver con creces esos años de formación, ejerciendo su actividad exclusivamente en el ámbito público, tanto en lo asistencial como en lo académico.

En los primeros años de su actividad profesional en el Instituto Lanari en la década de 1960, se desempeñó como médica clínica, participando en las recorridas de sala y en los ateneos, bajo la tutela del Dr. Julio César Sánchez Avalos. En el instituto conoció al Dr. Celsani Barry, quien fuera luego su director de tesis y un gran referente para ella. Ésas fueron épocas de intenso trabajo, en las que dedicaba largas jornadas a la tarea asistencial para, a continuación, dedicar varias horas adicionales a la investigación. Desde esa época estableció estrechos lazos de amistad con sus colegas en el Instituto, constituyendo en conjunto una generación sumamente destacada en la ciencia médica argentina. Entre las muchas anécdotas que compartió con nosotros en los años de trabajo conjunto, nos contó que el Dr. Lanari, en aquellas épocas en las que no existía PubMed, preguntaba frecuentemente a los profesionales de la institución, durante las recorridas de sala, si habían leído el último trabajo en su área. Ésta era una pregunta retórica, ya que esperaba sin solución de continuidad, que el interrogado le describiera los

hallazgos más relevantes de dicho trabajo. Tuvo con el doctor Lanari una relación de mutuo respeto y admiración, y tomó de su ejemplo la dedicación total a la asistencia médica, la docencia y la investigación. No es menor decir que Felisa supo abrirse camino en un ámbito que, en su época, no siempre era amigable para una mujer profesional. Lo logró con esfuerzo, inteligencia y una dedicación inculdicable, apoyada en su capacidad de liderazgo y en el carácter firme y aguerrido que siempre tuvo. Luego de integrar el Servicio de Hematología del Instituto y de completar su formación profesional en diversos centros del exterior del país, fundó su propio Servicio, dedicado al estudio de las plaquetas y de las patologías relacionadas a las mismas, al que denominó Hematología Investigación.

Este ámbito le permitió integrar la asistencia de pacientes con la investigación, no solamente la investigación clínica, sino también la básica, siendo en este aspecto pionera en algo que muchos años después conocemos como investigación traslacional. Fue respetada y querida por sus pacientes, a quienes brindó su atención sin condicionamientos.

En ese Servicio que ella creó y condujo recibió a becarios, residentes y estudiantes, y a muchos de nosotros nos acompañó en nuestros primeros años del desarrollo profesional, nos dirigió en el camino del doctorado y nos incorporó en su equipo para continuar nuestra tarea profesional, dejando en todos una huella profunda. De ella aprendimos desde las

técnicas de laboratorio más básicas, hasta conceptos complejos, como la forma de dirigir un servicio de Hematología en un hospital universitario. Ella nos enseñó a contar y a amar a las plaquetas, a hacer un gel de poliacrilamida, pero más que nada nos enseñó a hacernos preguntas, amar la investigación y a dedicarnos en forma responsable a la asistencia de los pacientes. Era la primera en llegar y la última en irse, siempre con el último número de la revista *Blood* abierto en su escritorio, del cual leía con interés los temas más diversos. Le gustaba festejar cada logro del grupo y nunca faltaron excusas para agasajarnos con helado (los llamaba los *Freddo Party*). Felisa tuvo, además, una actividad profesional intensa que fue más allá del Servicio de Hematología. A lo largo de su carrera de investigadora de CONICET, contribuyó al crecimiento de esta entidad dedicando tiempo y esfuerzo como integrante de diversas comisiones y como directora de la Unidad Ejecutora IDIM, UBA-CONICET. Participó activamente en varias sociedades científicas nacionales e internacionales, fue presidenta de la Sociedad Argentina de In-

vestigación Clínica y de la Sociedad de Argentina de Hematología y contribuyó también al crecimiento del Grupo CAHT. Fue Profesora Adjunta de Medicina Interna y Subsecretaria de Ciencia y Técnica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires. Se relacionó con médicos, bioquímicos e investigadores de distintas áreas de las Ciencias Médicas de todo el país, disfrutando del intercambio científico y social.

Además de la vida académica, siempre disfrutó intensamente de la lectura, las veladas de música clásica, las salidas con sus ahijadas, colegas y amigos. Ir de acompañante en su auto, escuchando música clásica a todo volumen, mientras recorría impetuosamente las calles de Buenos Aires para dirigirse a las reuniones de la Sociedad Argentina de Hematología, constituía una experiencia inolvidable.

Conmemoramos, hoy, en suma, el trabajo de toda la vida de una destacada científica, médica, investigadora y pionera. Una mujer que fue y será siempre ejemplo para todos los que tuvimos el honor de conocerla y trabajar junto a ella.

Rosana Marta y Paula Heller



Elisa Rut Stemberg



IN MEMORIAN

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 n° 2: 80-81
Mayo - Agosto 2023

El pasado 16 de mayo nos llenó de tristeza con la noticia del fallecimiento de la Dra. Elisa Rut Stemberg. Elisita se fue demasiado temprano y nos dejó un vacío enorme, tan grande como todos los recuerdos que nos dejó haberla conocido.

Nació en Ituzaingó, Corrientes, el 29 de julio de 1980. Completó sus estudios secundarios en el Colegio Provincial Juan Bautista Alberdi y en 1998 ingresó a la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional del Nordeste. En medio de su camino universitario tuvo que enfrentarse a una enfermedad contra la que luchó con un esfuerzo y tesón admirables que le permitieron superarla para poder seguir su vocación y su sueño, fortalecida por esa batalla.

Ya graduada de médica, se mudó a la ciudad de La Plata para continuar su formación e ingresó en la residencia de Hematología del HIGA "General San Martín". Allí se encargó de contagiar su alegría todos los días, con sus ganas de aprender y formarse sin perder nunca de vista el fin de todos nosotros, los médicos, que son los pacientes con sus dolencias y sus angustias. Como compañero de residencia del mismo año, nunca olvidaré las visitas a los internos en sus habitaciones, y cómo sabía transmitirles paz y tranquilidad antes de hacer un procedimiento. Éramos apenas residentes de primer año y ella se acercaba y les hablaba. "Respire tranquilo señor, tome aire profundo por la nariz, reténgalo un poco y suéltelo de a poco por la boca", les decía. "Ahora piense en un lugar lindo en el que le gustaría estar con

alguien que usted quiera mucho". Todo sin siquiera haber preparado la mesa de trabajo. Así de simple y hermoso, dándole espacio y tiempo al que estaba en la cama, haciéndolo sentir cuidado y convenciéndolo de que en ese momento lo más importante era él, aunque afuera de esa habitación la vida siguiera andando rápido con sus urgencias y sus problemas. Ella sabía muy bien lo que era estar del otro lado, lo que era la angustia de tener el pecho apretado con preguntas sin respuestas o con respuestas que no quería saber. Por eso siempre había tiempo para el tiempo y lugar para el espacio, y después sí, hacíamos lo que teníamos que hacer y nos volvíamos al servicio con las muestras y la tarea completa.

Elisita disfrutó de su etapa de residente y logró una formación integral y de excelencia. Siempre respetó a sus pacientes comprometiéndose y dándoles lo mejor académica y por sobre todo humanamente. Durante su tiempo en el hospital Eli nos contagió alegría y nos enseñó el respeto a los compañeros, a los superiores y a los colegas de otros servicios.

Fue también durante su camino en nuestro querido hospital que conoció a Jerónimo, residente de Kinesiología, y empezaron juntos una historia tan linda que en poco tiempo nos encontró a todos festejando un casamiento y el nacimiento de Mateo. Una familia hermosa que Elisita cuidó y amó de una manera conmovedora. Ese amor inmenso, el de ella por ellos, es de las cosas más lindas que nos ha tocado ver. La aventura de ir al curso en Buenos Aires

en la Sociedad Argentina de Hematología se repetía todos los martes y los jueves y terminaba a la tardecita con el sol pegando en el retrovisor del auto y con ella ansiosa por llegar rápido y encontrarse con Mateo y con Jero.

En 2013 terminó su residencia y emprendió un nuevo camino en la provincia de Misiones, alejándose del ruido de La Plata para encontrar un lugar donde el tiempo no corriera tan apurado y donde pudiera disfrutar más de su profesión y su familia. Fue así que se incorporó al Servicio de Hematología del Hospital Ramón Madariaga, teniendo una activa participación docente como Instructora de la residencia y docente en la carrera de Medicina de la Universidad Católica de Misiones. También participó activamente del grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis. Siempre continuó formándose y superándose con su gente querida bien cerca y en un lugar donde siempre había querido estar y que por fin había encontrado. Su legado más importante es habernos enseñado que la Hematología grande, la que marca la diferencia, se hace en lugares pequeños, en los consultorios y en la habitación de los pacientes, escuchándolos sin prisa y explicando y respondiendo sus preguntas despacio.

Todo fue demasiado pronto e injusto y todavía nos cuesta masticar la bronca, pero después de la tristeza nos van a quedar los recuerdos lindos y sus enseñanzas. Ella nos invitó a mirar con perspectiva las

cosas para entender que al final del día lo que vale es el tiempo y el espacio que les damos a los otros, a los pacientes y por supuesto a nuestra gente querida.

Se fue una excelente profesional que amaba la especialidad, pero sobre todo gente buena, de amor por su familia, sus padres, sus hermanos, su Jerónimo y su Mateo. Alguien que nos hizo bien. Elisita siempre nos recordó que hay que saber reconocer lo importante para olvidarse rápido de lo otro. Por eso los que la conocimos siempre la vamos a tener presente cada vez que, desprevenidos, nos asalte una preocupación descartable. Los que nos quedamos acá la vamos a recordar cuando nos sintamos apurados y sin tiempo, y entonces ahí vamos a encontrar lugar y va a aparecer el tiempo. La vamos a recordar cada vez que nos sintamos cansados y sin fuerza, y ese recuerdo nos va a convencer que con tan sólo un poquito de la fuerza que tuvo ella, podemos enfrentar lo que sea. Así, empujando para salir adelante, encontrando tiempo y dando espacio, y cuidando lo importante, vamos a rendirle nuestro mejor homenaje.

Nuestras condolencias a todos los que, al igual que nosotros, tuvieron la suerte de conocerla y quererla y ahora les toca extrañarla. Y, por sobre todo, vaya nuestro abrazo cargado de fuerza grande y amor inmenso para toda su familia y especialmente para Jerónimo y Mateo.

Gracias, Eli.

Dr. Federico Luis Manciola

MP. 116.326

Médico del Servicio de Hematología del HIGA San Martín
La Plata – Provincia de Buenos Aires

Linfoma del manto blastoide en recaída con infiltración cutánea.

Blastoid mantle cell lymphoma in relapse with skin involvement.

Chiang H.¹, González-Guzmán M. del C.², Astudillo M.F.³, Pacheco D.¹, Muñoz S.¹.

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

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

³ Unidad de Patología Clínica, Hospital "José Carrasco Arteaga". Cuenca, Ecuador.

jhonjoy3@hotmail.com

Fecha recepción:

Fecha aprobación:



IMAGENES
EN HEMATOLOGÍA

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 n° 2: 82-85
Mayo - Agosto 2023

Palabras claves: linfoma del manto blastoide, infiltración cutánea.

Keywords: blastoid mantle cell lymphoma, skin infiltration.

Resumen

La infiltración cutánea en el linfoma del manto es infrecuente de forma primaria (1-2% de los casos), mientras que de manera secundaria es usual en estadios avanzados (17% de los casos) y variantes histológicas como la blastoide.

Reportamos el caso de un paciente con linfoma del manto blastoide en recaída con infiltración cutánea.

Abstract

Cutaneous infiltration in mantle lymphoma is infrequent in its primary form (1-2%). However, secondary involvement is usual in advanced stages (17% of cases) and histological variants such as blastoid.

We report the case of a male patient with blastoid mantle lymphoma in relapse with skin involvement.

Introducción

La infiltración cutánea en el linfoma del manto es infrecuente de forma primaria (1-2% de los casos), mientras que de manera secundaria es usual en estadios avanzados (17% de los casos) y variantes histológicas como la blastoide⁽³⁾.

El linfoma del manto blastoide (10-30%) tiene un pronóstico mórbido con una mediana de supervivencia reducida, evolución agresiva con mayor afectación del sistema nervioso central y presencia de la mutación del gen *TP53* (30% de los casos)⁽¹⁾.

Caso clínico

Paciente masculino de 71 años con linfoma de manto variante blastoide (MIPI alto riesgo, Ki67: 90%) en plan de iniciar rituximab de mantenimiento

posterior a la tercera línea de tratamiento con R-GEMOX-D (líneas previas: R-CHOP, R-ESHAP). Presentó placas, pápulas y lesiones nódulo-tumorales en el tórax (Figura 1). El laboratorio mostró una hemoglobina 8.1 g/dl, leucocitosis 35.6 k/ μ l (linfocitos 29.8 K/ μ l) y plaquetas 52 K/ μ l. El PET/CT determinó un engrosamiento nodular cutáneo y subcutáneo hipermetabólico en las regiones escapular derecha, paraesternal izquierda, dorsal izquierda, epigastrio y en fosa lumbar izquierda (SUV MAX 7.8). La biopsia de piel evidenció infiltración por células linfoides de núcleo pequeño, pleomórficas con nucléolo prominente y citoplasma escaso. La inmunohistoquímica expresó: CD45+, CD10-, CD5-, κ +, λ -, CD20+, CD23-, ciclina D1+, BCL2+, KI67: 90% +++. (Figura 2).

Discusión

La presentación cutánea varía desde lesiones nodulares (34%), placas eritematosas ó tumorales (21%), eritema macular o lesiones maculopapulares (34%),

petequias, equimosis o nódulos subcutáneos (11%)^(2,3,4). Las áreas más implicadas son el tronco (60%), seguido de la cara (30%), brazos (20%), muslos, piernas y abdomen^(2,4).

La infiltración linfomatosa generalmente afecta el tejido subcutáneo, estructuras perivasculares y perianexiales, centrándose en la dermis sin involucrar la epidermis.

La inmunohistoquímica de nuestro caso:

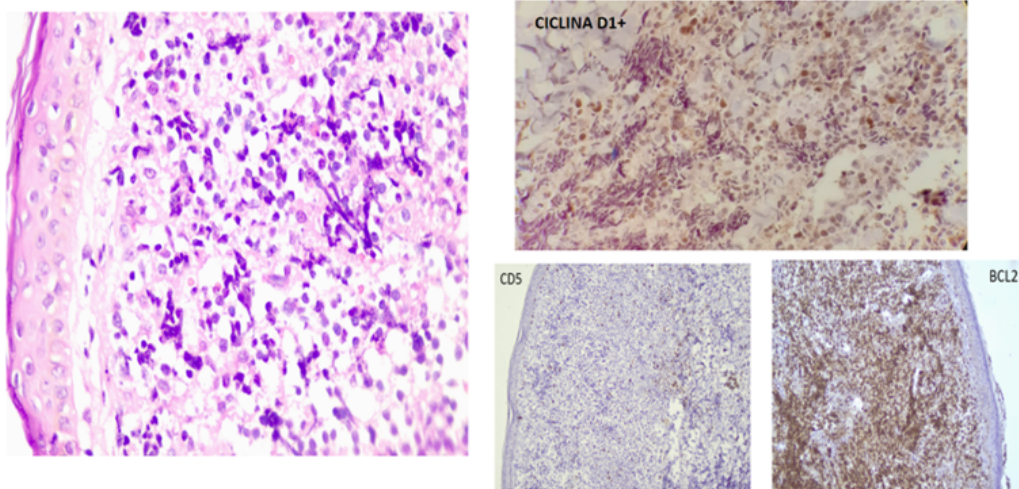
- presentó CD5- (puede estar ausente en el 10-30% de los casos de linfoma de manto),
- ciclina D1 es representativa del linfoma de manto (> 60-70% de los casos), pero puede expresarse también en la leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (4%).

En la actualidad el arsenal terapéutico en linfoma de manto se ha ampliado, desde los inhibidores de tirosina quinasa de Bruton (ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib) hasta el uso de inmunoterapias de células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T).

Figura 1. Placas, pápulas y lesiones nódulo-tumorales en la región anterior y posterior del tórax.



Figura 2. La inmunohistoquímica expresó: CD45+, CD10-, CD5-, κ+, λ-, CD20+, CD23-, ciclina D1+, BCL2+, KI67: 90% +++.



Agradecimiento: A la Unidad de Hematología del Hospital “José Carrasco Arteaga” de Cuenca, Ecuador.

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

References

1. Bano S, Ramaswany V, Tejaswini BN y col. Cutaneous mantle cell lymphoma: A rare case report. *Clinical Dermatology Review*. 2020; 4:61-3.
2. Fajardo D, France J, Targonska B. Mantle Cell Lymphoma Presenting as a Subcutaneous Mass of the Right Leg. *Case Report in Oncology*. 2020;13:774-82.
3. Jain P, Wang M. Mantle cell lymphoma in 2022—A comprehensive update on molecular pathogenesis, risk stratification, clinical approach, and current and novel treatments. *American Journal of Hematology*. 2022;97(5):638-656.
4. Rhigetto de Ré M, Oliveira F, Alencar M y col. Blastoid mantle cell lymphoma: cutaneous infiltration. *Anais Brasileiros de Dermatología*. 2021;96 (4):442-6.



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.



Para el tratamiento de la Deficiencia de Hierro.



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. Podrán acceder al instructivo y solicitar asistencia a los mails allí indicados. Ningún trabajo será recepcionado por fuera del sistema. No se aplican cargos por el envío de artículos ni por procesamiento (APC). **Cada autor deberá generar un identificador digital permanente (ORCID, según la sigla en inglés).**

Se admitirá la publicación de trabajos de autores de habla no hispana en idioma inglés. Actualmente las secciones de la Revista Hematología son:

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



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)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Conflicto de Interés:

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

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

Se reconocen diferentes categorías de conflicto que detallamos:

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

Imágenes:

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

Aviso de derechos de autor/a

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

Declaración de privacidad

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

Código de ética

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

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

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

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

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

Modelos animales

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

Sociedad Argentina de Hematología, Comité Editor de HEMATOLOGÍA

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

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

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

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

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

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

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

The articles arrangement should be as follows:

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

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

- Authors:

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

Example:

Pérez V1; González C2

1 Servicio Hematología, Hospital Milstein. Buenos Aires, Argentina

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

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

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

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

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

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

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

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

1. b) **Summary and keywords**

- Summary:

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

- Keywords:

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



HEMATOLOGY JOURNAL REGULATIONS

HEMATOLOGÍA

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

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

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

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

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

g) **Bibliographic references:**

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

Include the DOI, if applicable.

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

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

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

Supporting data

To quote this type of data, located in the Data depository, the following format must be used:

López Cosar, H., Bentmiglia, C., Alfonsín, M., (2020). [Controlled study between the traditional coagulometric method and a portable device in the measurement of the normalized international ratio and medical decision-making.](#) [Dataset] Version from June 22, 2021. SciELO Data. (link provided for the repository that will include a persistent digital object identifier, such as handle, DOI, or other)

References must be visible in the text in parentheses, and subscript. The journal adopts the criteria established by the APA Standards (www.normasapa.com)

2) **My opinion** section is destined to express an expert opinion about a controversial topic commissioned by the Editorial Committee.

Disagreement with this opinion can be expressed through the Letters to the Editor section. The length should not exceed 3,000 words. They should follow the graphic format of original articles.

3) **Anatomo-clinic studies** should be written with the same graphic format and follow the same guidelines as the original articles.

4) **Editorials** will be commissioned by the Editorial Committee. They will have a title and text with monograph characteristics, if possible, with a maximum length of 2,000 words, up to 5 bibliographic references, name of the author, address, zip code, and e-mail address.

5) **Updates and/or revisions** should follow the graphic format of the original articles. The length should not exceed 5,000 words.

6) **Pediatric Hematology** section: It will be intended for reviews of hematological topics and clinical cases in children. They should follow the graphic format of original articles.

7) **New drugs in Hematology** section will be an update on new drugs used by this specialty. They will be commissioned by the Editorial Committee. The length should not exceed 3,000 words. They should follow the graphic format of original articles.

8) **Brief communications** section should follow the graphic format of the original articles. The length should not exceed 2,000 words, and the abstract should not exceed 200 words.

9) **Laboratory in Hematology** is intended to perform a datasheet of a trial used in Hematology laboratories. It will be commissioned by the Editorial Committee. It should include an introduction, rationale for the trial, pre-analytical and analytical characteristics, reference values and their clinical benefit, and up to 4 bibliographic references. The length should not exceed 3,000 words. They should follow the graphic format of original articles.

10) The **History of Hematology** section should follow the graphic format of original articles and it is intended to disseminate the evolution of Hematology in Argentina. The length should not exceed 4,000 words. They should follow the graphic format of original articles.

11) **Case report.** In this section, there is a maximum of 8 bibliographic references allowed. They should follow the graphic format of original articles.

12) **Images in Hematology:** will consist of high-quality colored photographic material, intended to expose topics of diverse nature.

It should not exceed 1,000 words and should be developed in the following order: Title, concise text, image, and name of the authors. Up to four bibliographic references can be added. They should follow the graphic format of the original articles.

13) In the **Letters to the Editor** section, opinions on clinical situations and experiences that can be related or not with the articles published in Revista will be published, with a critical, objective, and/or educational criterion, accepting the right to reply in case of an opinion about any published article. The length should not exceed 1,000 words (up to 4 bibliographic references).

Conflicts of interest:

Authors are solely responsible for the content, statements, and authorship of the published articles, and they must clarify in writing if there is any conflict of interest. All participants must include their disclosure in a footnote. From the first edition in 2013, all presentations in Revista Hematología must include a final paragraph in the manuscript that specifies the conflict of interest statement following the attached model.

It is NOT allowed to send to another journal the work submitted to Hematología. The adapted model of conflict of interest proposed by the SAH Board of Directors is based on that of the American Society of Hematology and bears the same format as many prestigious journals of our specialty. We refer to all current activities and those carried out in the last year.

Different categories of conflicts of interest are recognized and detailed below:

1) Employee

2) Consultant

- 3) Share Ownership
- 4) Research funds for own studies (The standard does NOT include multicenter, national, or international Phase II to IV research protocols)
- 5) Conference fees (Speaker)
- 6) Advisory Board Member

Images:

Images must be submitted in jpg format, 300 dpi resolution, they can be sent in color.

Copyright Notice

All the material published in **Revista Hematología** will be transferred to the **Argentine Society of Hematology**. Under the Copyright Act (Act 11723), authors of each accepted work will receive a transfer of copyright form, which must be signed before publication. The authors should keep a copy of the original since the journal is not responsible for damages or loss of the submitted material. The authors should send an electronic version to the email: revista@sah.org.ar

Privacy Statement

The names and email addresses entered in this journal will be used exclusively for the stated purposes and will not be shared with other parties nor used for other purposes.

Code of Ethics

Hematología applies its publishing policy on ethical aspects of scientific publications following the [Committee on Publication Ethics](#) (COPE).

In the event of clinical studies performed on human subjects, the procedures carried out must follow the Ethics standard explicitly from the responsible committee in human experimentation, institutional or regional, and with the 1975 Declaration of Helsinki, amended in 1983 and revised in 1989, which should be explicitly stated in the methodology of the work.

Do not use the names of patients, their initials, or hospital number, especially in the illustrative material.

All research that includes experimental animals must follow the indications in the 'Guide for the care and use of laboratory animals' (<http://www.nap.edu/readingroom/books/labrats/>) from the US National Academy of Sciences and the American Physiological Society (APS) (<http://www.the-aps.org/committees/animal/index.htm>).

Articles that do not comply with the Code of Ethics will not be considered for publication.

Animal models

If works in animal models are accepted, the authors should send the appropriate certificate of approval from the project issued by CICUAL (Institutional Committee for the Care and Use of Laboratory Animals).

Argentinean Society of Hematology, Editorial Board of *HEMATOLOGÍA*
Julián Álvarez 146 - 1414 - CABA - Argentina
E-mail: sah@sah.org.ar /// revista@sah.org.ar



REVISTA HEMATOLOGÍA

<http://revistahematologia.com.ar/>
ISSN 0329-0379

Entidad editora SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA
Julián Álvarez 146 - Ciudad Autónoma de Bs As - Argentina
(54-11) 4855-2452 / 2485
www.sah.org.ar - revista@sah.org.ar

REVISTA HEMATOLOGÍA

<http://revistahematologia.com.ar/>
ISSN 0329-0379

Entidad editora SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA
Julián Álvarez 146 - Ciudad Autónoma de Bs As - Argentina
(54-11) 4855-2452 / 2485
www.sah.org.ar - revista@sah.org.ar