ISSN 2250-8309
ISSN 0329-0379

HEMATOLOGIA
NÚMERO EDUCACIONAL

XXVI CONGRESO ARGENTINO DE HEMATOLOGIA

MAR DEL PLATA 2023

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

VOLUMEN 27
Número Extraordinario
NOVIEMBRE 2023

Sociedad Argentina de Hematología

ARGENTINA
C.A.B.A.

1-4 | NOVIEMBRE | 2023

SHERATON HOTEL | HOTEL COSTA GALANA

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

www.cslbehring.com.ar

CSL Behring

HEMATOLOGÍA

ÓRGANO DE DIFUSIÓN DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA

Esta revista está indizada en la Base de Datos NÚCLEO BÁSICO, LILACS, BIREME BRASIL, LATINDEX,
Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC *Data Bases*)
Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico - REDIB, DOAJ
ISSN: 0329-0379 (versión impresa)
ISSN: 2250-8309 (versión en línea)

Comisión Directiva

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

Director: Dr. José Ceresetto, Hospital Británico, CABA
Secretaria de Redacción: Dra. Cristina Duboscq, Hospital Británico, CABA

Comité Editor

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

Mariela Escalante
Producción y Comercialización

Glicela Díaz
Diseño Gráfico

Dr. Gustavo Chiappe
Corrector Gramatical

Consejo Científico Asesor

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

Casais, Patricia
Centro de Hematologia Pavlovsky; Instituto de Investigaciones Epidemiologicas, Academia Nacional de Medicina. CABA, Argentina

Castro Rios, Miguel
Centro de Hematología Clinica 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 Goycoechea, Diego
CHUV (Centre Hospitalier Universitaire Vaudois). Lausanne - Suiza

Donato, Hugo
Hospital de Niños, San Justo. Bs. As., Argentina

Duarte, Patricio
CEMIC. CABA, Argentina

Dupont, Juan
CEMIC. CABA, Argentina

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

Erramouspe, Beatríz
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. Favaloro. 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 Churruca-Visca. CABA, Argentina

Martínez Rolón Juliana
Fundaleu. CABA, Argentina

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

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

Milovic, Vera
Hospital Alemán. CABA, Argentina

Moiraghi, Beatríz
Hospital Ramos Mejia. 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

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

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

Quarchioni, 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 Favaloro. 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 Número Extraordinario • Noviembre 2023 • Publicada en noviembre de 2023 • Buenos Aires, Argentina

Edición: **Sociedad Argentina de Hematología**: Julián Alvarez 146 - C1414 DRD - TEL/FAX: (54-11) 4855-2452 / 2485
www.sah.org.ar / e-mail: **revista@sah.org.ar** / contacto: **Mariela Escalante**
Hematología se distribuye cuatrimestralmente en forma gratuita a los miembros de la Sociedad Argentina de Hematología
Se publica en abril, agosto y diciembre de cada año
Registro de la Propiedad Intelectual Nº 155751

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

OPEN ACCESS

Palabras del Dr. Juan Dupont

Presidente de la Sociedad Argentina de Hematología

EDITORIAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: xx-xx
Octubre 2023

Estimados asistentes al 26 Congreso Argentino de Hematología,

La SAH les da la bienvenida al 26 Congreso Argentino de Hematología en Mar del Plata. La actividad se desarrollará durante los días 1 al 4 de noviembre en sus dos sedes: Hoteles Sheraton y Costa Galana. Como asistentes, tendrán la oportunidad de presenciar numerosas sesiones plenarias a cargo de invitados nacionales y extranjeros, que incluirán a las Sesiones Conjuntas con EHA (European Hematology Association), Conferencias Nacionales, actualizaciones por patologías a través de la Subcomisiones, presentación de trabajos orales y en el formato de posters. El congreso de desarrollará en sus versiones pediátrica y de adultos. En forma conjunta sesionarán el Grupo Rioplatense de Citometría de Flujo y la Enfermería Hematológica. Se efectuarán reuniones con los grupos de trombosis y hemostasia (CAHT) y el Grupo Argentino de Tratamiento de Enfermedades Oncohematológicas (GATLA), con quienes mantenemos relación a través de convenios recientes de colaboración educativa. Las Guías de Diagnóstico y Tratamiento de la SAH en su versión 2023, serán también activadas durante el Congreso.
Creemos que será una fiesta académica y fundamentalmente tendremos el placer de seguir estrechando lazos entre instituciones, regiones y personas.

Dr Juan Dupont
Presidente SAH

XXVI CONGRESO ARGENTINO DE HEMATOLOGÍA
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

COMISIÓN DIRECTIVA SAH

Presidente
Dr. Juan Dupont

Vicepresidenta
Dra. Juliana Martínez Rolón

Secretario General
Dr. Daniel Gotta

Secretaria de Actas
Dra. Natalia Schütz

Tesorera
Dra. María de los Ángeles Vicente Reparaz

Protesorera
Dra. Silvana Cugliari

Vocales titulares
Dr. Mariano Paoletti
Dr. David Verón
Dra. Virginia Canónico

Vocales suplentes
Dra. Ana Gaite
Dr. Daniel Villalba

COMITÉ CIENTÍFICO SAH
Mariano Berro
Karina D'Aloi
Juan Ignacio García Altuve
Alberto Giménez Conca
Mariela Gómez
María José Mela Osorio
Patricio Pereyra
Analía Sánchez Lucero

HEMATOLOGÍA
ARGENTINA

VOLUMEN 27 Nº EXTRAORDINARIO • Octubre 2023

CONTENIDO

EDITORIAL
Palabras del Dr. Juan Dupont - Presidente SAH *4*

Autoridades *5*

TROMBOCITOPENIA EN SITUACIONES ESPECIALES
Trombocitopenia y embarazo.
El diagnóstico diferencial entre la plaquetopenia fisiológica y la urgencia obstétrica
Gumpel, Carina G. *12*

Trombocitopenia post trasplante
Remaggi, Guillermina *18*

NGS DEL LABORATORIO AL DIAGNÓSTICO
Secuenciación masiva (NGS): aplicación de paneles de genes para el estudio de neoplasias mieloides
Bender, Andrea.. ..... *26*

LLA EN PEDIATRIA
Leucemia Linfoblástica Aguda recaída de alto riego
Makiya, Monica. 36

Terapia con células car-t (CAR19) en leucemia linfoblástica aguda
Rives, Susana *46*

LINFOMA DE HODGKIN Y LINFOMAS T
¿Cómo elegir el primer esquema de rescate en pacientes con linfoma de Hodgin recaido/refractario?
Kalmus, Mariana *61*

Linfoma Hodgkin predominio linfocítico nodular: actualizaciones en diagnóstico y tratamiento
Arriola, Juan *68*

Revisión del tratamiento de 1era línea y posterior en linfomas T periféricos a partir de un caso clínico
Korin, Laura *76*

¿QUE SABEMOS DE LAS REACCIONES ADVERSAS A LAS TRANSFUSIONES?
LA TRIPLE T: TRALI, TACO Y TRIM
Reacciones adversas a las transfusiones: Injuria pulmonar (TRALI) versus Sobrecarga circulatoria (TACO)
Vitali, Mariana *83*

NOVEDADES EN NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS INFRECUENTES
Mastocitosis: Actualización en Criterios Diagnósticos y cómo tratar causas Neoplásicas/Clonales
Mendez, Eleonora Carla 93

Manejo de los síndromes hipereosinofílicos primarios
Sackmann Massa, Federico 108

Neoplasia de Células Dendríticas Plasmocitoides Blásticas. A 25 años de su reconocimiento. ¿Qué sabemos y hacia dónde vamos?
Rapan, Leticia 116

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA (CID)
Coagulación intravascular diseminada. Aspectos de laboratorio.
Marcone, María Inés 129

Coagulación intravascular diseminada en pediatría
Wittmund, Laureana Eleonora 135

IMPACTO DE LA EMR EN LLA
Impacto clínico y pronóstico de la enfermedad residual medible (ERM) en los distintos subtipos genéticos de leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pediatría
Gimenez, Vanesa G. 142

Impacto de la Enfermedad Residual Medible en la Leucemia Linfoblástica Aguda en población pediátrica
Agriello, Evangelina 152

ACTUALIZACIÓN EN MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA (MAT)
Microangiopatías trombóticas: de la fisiopatología al tratamiento actual
Wannesson, Bruno 159

Rol del Recambio Plasmático Terapéutico en Microangiopatía Trombótica (MAT)
Vellicce, Alejandra F. 168

PUESTA AL DÍA EN DISCRASIAS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS
Estado actual del Mieloma Múltiple Recaído / Refractario. Explorando el antígeno de maduración de Células B (BCMA).
Duarte, Patricio 173

ACTUALIZACION EN LEUCEMIA CELULAS VELLOSAS (HCL)
BRAF V600E. Biomarcador de importancia en la práctica clínica.
Stanganelli, Carmen 179

Actualización en Leucemia de Células Vellosas: opciones terapéuticas.
Cugliari, María Silvana 184

NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS FILADELFIA NEGATIVO (NMP PH NEG). DE LA EVIDENCIA A LA PRÁCTICA COTIDIANA. ¿CÓMO RESOLVER ALGUNOS PROBLEMAS?
Necesidades insatisfechas en Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia negativas y Trombosis
Carricondo, S. Emiliano; Vallejo, Verónica 190

Desafío en TE: cuando la trombocitosis es extrema…
Vicente Repáraz, María de los Ángeles 199

¿Qué hacemos con una Neoplasia Mieloproliferativa no encasilla en ninguna clasificación o Inclasificables?
Montivero, Ana Romina 203

MANEJO CLÍNICO DE PACIENTES CON HEMOGLOBINOPATÍAS DEPENDIENTE DE TRANSFUSIONES
Manejo clínico de pacientes con talasemia dependiente de transfusiones
Avalos, Vanesa; Rossetti, Estefania; Pugliese; Ana Maria 208

CONFERENCIA NACIONAL ALFREDO PAVLOVSKY
De la citogenética a las técnicas de secuenciación masiva. Su aplicación al estudio de las neoplasias linfoides.
Slavutsky, Irma *221*

CONTROVERSIAS EN EL DIAGNÓSTICO DE SMD / LMA
Controversias en el diagnóstico de Neoplasias Mielodisplásicas (SMD) / Leucemia Mieloide Aguda (LMA)
Vijnovich Barón Anahí, Belli Carolina B *230*

SIMPOSIO CAHT-SAH TRASTORNOS HEMORRÁGICOS EN LA MUJER DE EDAD FÉRTIL
Manejo del sangrado menstrual abundante desde la óptica del ginecólogo
Rivas, María José *236*

Sangrado menstrual en la mujer anticoagulada
Gumpel, Carina G *245*

BIOMARCADORES EN LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA. VALOR PRONÓSTICO Y PREDICTIVO
Estudios citogenéticos y citomoleculares en leucemia linfocítica crónica. Su importancia en el seguimiento clínico de los pacientes
Slavutsky, Irma *250*

Relevancia de las mutaciones de *TP53*. ¿Cuándo solicitar su estudio?
Stanganelli, Carmen *256*

Análisis mutacional de IGHV. Su valor en la práctica clínica.
Stanganelli, Carmen *262*

TENSIONES Y DILEMAS EN LA FORMACIÓN HEMATOLÓGICA
Médicos residentes. ¿Una especie en peligro de extinción?
Zerga, Marta *271*

LEUCEMIAS SECUNDARIAS
Leucemia Mieloide Aguda secundaria al tratamiento citotóxico de Neuroblastoma.
Murray, María Cecilia; Caballero, Emilse *277*

LINFOMAS
Sí deberíamos tratar a los pacientes con Linfoma Folicular estadios avanzados de baja carga tumoral.
Rivarola, Sofía Gabriela *283*

¿Por qué no deberíamos tratar a los pacientes con Linfoma Folicular con baja carga tumoral?
Miodosky, Marcela *288*

REUNIÓN CONJUNTA LEUCEMIAS AGUDAS / GRUPO ARGENTINO DE TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA (GATMO)
Mantenimiento post trasplante en leucemias agudas.
Yantorno, Sebastián *296*

ANEMIAS HEMOLÍTICAS HEREDITARIAS
Anemias hemolíticas hereditarias
Avalos, Vanesa; Pepe, Carolina; Eandi Eberle, Silvia *308*

LH PREDOMINIO LINFOCÍTICO NODULAR
Linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular (LHPLN) en pediatría: una entidad infrecuente que merece una mirada diferente
Alfaro, Elizabeth Melania, Galluzzo Mutti, María Laura *317*

OPTIMIZANDO EL MANEJO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE RIESGO ALTO
Grupos de Alto Riesgo en LLA. Enfoque diagnóstico
Ferrari, Luciana C. *327*

Rol del Trasplante en Adultos con LLA de Riesgo Alto
Basquiera, Ana Lisa. *334*

MANEJO DE SITUACIONES ESPECIALES EN HEMOSTASIA I: ANTICOAGULACIÓN EN DISTINTOS ESCENARIOS CLINICOS
Tratamiento anticoagulante en el paciente cirrótico en la era de los DOACS
Kujta Nadia Isabel. *339*

Anticoagulación en pacientes renales: el clearence y más allá
Cortés Guerrieri, Verónica *345*

El multiverso de la trombocitopenia en el paciente que necesita tratamiento anticoagulante o antiagregante. Qué hacer cuando no sabemos qué hacer.
Ceresetto, José *353*

VALORES DE REFERENCIA DEL HEMOGRAMA. EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA JUAN P GARRAHAN
Intervalos de referencia en hematología a partir de una población pediátrica hospitalaria
Sala, María Cecilia; Goedelmann, Carolina Juliana *368*

CONFERENCIA: NEUTROPENIAS EN PEDIATRÍA
Neutropenias congénitas y adquiridas en la infancia
Elena, Graciela Onelda *375*

CONFERENCIA NACIONAL GREGORIO BOMCHIL
Más allá del linfocito neoplásico. ¿Qué tan importantes son los actores de reparto?
Zerga, Marta *385*

CONTROVERSIAS EN LINFOMAS R/R
¿Debieran los pacientes con linfoma Hodgkin recaído post trasplante autólogo y respondedores a inhibidores de check point ser considerados para trasplante alogénico? POR EL SI
Foncuberta, María Cecilia *397*

DEBATE: Paciente joven con Linfoma Folicular Recaído POD24: A favor de Trasplante Autólogo de Médula ósea
Trucco, José Ignacio *407*

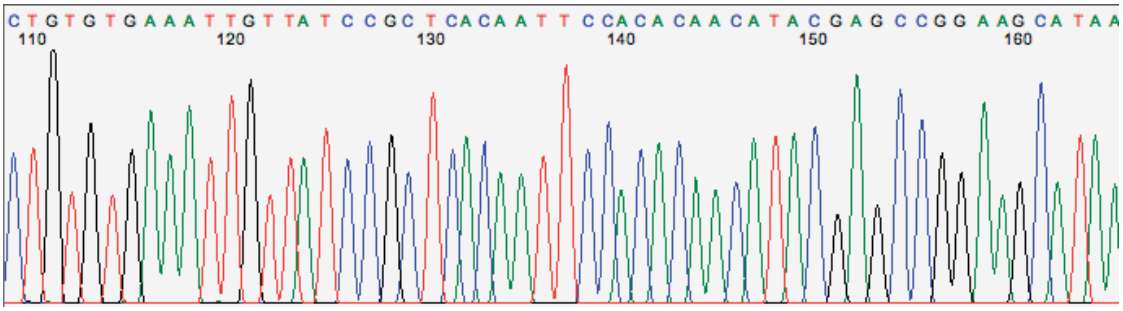
¿Qué opciones terapéuticas tienen los pacientes aptos para tratamiento intensivo con diagnóstico de linfoma folicular recaído como evento POD24? ¿Es el autortrasplante su única opción?
Mahuad, Carolina *413*

MANEJO ACTUAL DE LEUCEMIA LINFATICA CRÓNICA
Novedades de interés clínico en Leucemia Linfática Crónica
Bezares, Fernando *421*

MANEJO DE ANTICOAGULACIÓN EN SITUACIONES ESPECIALES II
Síndromes de compresión venosa central: Desafío diagnóstico y terapéutico
Colimodio, Paulo *427*

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA EN PEDIATRIA
Tromboembolismo venoso no sospechado: ¿Tratar o no tratar?
Cervio, Carolina *433*

CONFERENCIA NACIONAL DR. MIGUEL ANGEL ETCHEVERRY
Trombosis venosa en sitios inusuales: lo que sabías y lo que no te contaron
Maneyro, Alberto José *441*



ESTUDIOS DE BIOLOGÍA MOLECULAR

- Neoplasias mieloproliferativas crónicas Ph negativas (NMPC)

Mutación V617F en JAK2

Mutaciones en calreticulina (CALR)

Mutaciones en MPL

Mutaciones en JAK2 exón 12

Mutaciones en ASXL1

Mutaciones en TP53 (exones 4 al 10)

- Leucemia Mieloide Crónica (LMC)

Gen de fusión BCR-ABL1 (p210/p190) – t(9;22)

BCR-ABL1 cuantitativa (p210) en escala internacional

Mutaciones en BCR-ABL (resistencia a iTK)

- Leucemia Linfática Crónica (LLC)

Estado mutacional de IGHV

Mutaciones en TP53 (exones 4 al 10)

- Leucemia linfoblástica aguda (LLA)

Gen de fusión BCR-ABL1 (p210/p190) – t(9;22)

Gen de fusión KMT2A-AFF1 (MLL-AF4) - t(4;11)

Gen de fusión ETV6-RUNX1 (TEL-AML1) - t(12;21)

Gen de fusión TCF3-PBX1 (E2A-PBX1) – t(1;19)

BCR-ABL1 cuantitativa (p190)

Mutaciones BCR-ABL (resistencia a iTK)

- Otros estudios genéticos:

Hemocromatosis

(3 mutaciones)

Factor V Leiden

Protrombina G20210A

MTHFR (C677T y A1298C)

Polimorfismo 4G/5G PAI-1

- Leucemia mieloblástica aguda (LMA)

Gen de fusión PML-RARA - t(15;17)

Gen de fusión RUNX1-RUNX1T1 - t(8;21)

Gen de fusión CBFb-MYH11 - (inv16)

Gen de fusión BCR-ABL1 (p210/p190)

Mutaciones

FLT3 (con carga alélica)

NPM1 (Nucleofosmina)

CEBPA

TP53 (exones 4 al 10)

NRAS

- Otras neoplasias

Mutaciones en NRAS

Mutaciones en KRAS

Mutaciones en BRAF

SOLICITÁ TU TURNO ONLINE

cdrossi.com

@centrorossi

TURNOS POR **WhatsApp**

+549 11 6640 2020

ROSSI

Cuidándote siempre

Trombocitopenia y embarazo. El diagnóstico diferencial entre la plaquetopenia fisiológica y la urgencia obstétrica

Thrombocytopenia and pregnancy. The differential diagnosis between the physiological thrombocytopenia and the obstetric emergency

Gumpel, Carina G

Laboratorio de hemostasia y trombosis (LAHT), Hospital Privado de Rosario, Argentina

carinagumpel@yahoo.com.ar

TROMBOCITOPENIA EN SITUACIONES ESPECIALES

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 12-16
Octubre 2023

Palabras claves: embarazo, trombocitopenia, microangiopatía

Keywords: pregnancy, thrombocytopenia, microangiopathy

Introducción

Aproximadamente un 10 % de los embarazos suele presentar trombocitopenia.

Representa un importante desafío el diagnóstico diferencial entre la trombocitopenia gestacional como entidad benigna y aquellos cuadros en los que representa una verdadera urgencia obstétrica, incluso el punto de inflexión que puede representar el momento de finalización de un embarazo.

Clasificación

Existen múltiples formas de clasificar las trombocitopenias en el embarazo:

- Específicas del embarazo o generales
- Hereditarias o adquiridas
- Microangiopáticas y no microangiopáticas

Con un sentido fisiopatológico que además tiene impacto en la gravedad y orienta hacia la terapéutica usaremos en más esta última clasificación

1. TROMBOCITOPENIAS NO MICROANGIOPÁTICAS

1.1 TROMBOCITOPENIA GESTACIONAL

El primer paso para poder distinguir una disminución esperada en el recuento plaquetario durante el embarazo de aquellas que pueden comprometer la vida, es conocer la evolución normal a través de los diferentes trimestres.

El recuento plaquetario disminuye a partir del primer trimestre alcanzando su menor valor próximo al parto con una recuperación espontánea luego del embarazo. La disminución promedio entre el 1º y el 3º trimestre es del 10 -13 %[1,2].

Este fenómeno es consecuencia de:

- hemodilución por el incremento en el volumen plasmático
- aumento en la activación plaquetaria
- insuficiente respuesta a la trombopoyetina
- aumento en la depuración por secuestro esplénico

La trombocitopenia gestacional (TG) es la más

frecuente de las trombocitopenias del embarazo: representando aproximadamente un 70 – 75 %. Un mito es considerar a la trombocitopenia gestacional como la disminución fisiológica de un recuento plaquetario basal bajo; sin embargo la TG no es exclusiva de un recuento basal bajo y la magnitud del descenso suele ser mayor al fisiológico.

En el diagnóstico diferencial con otras etiologías es importante considerar:

- la profundidad de la trombocitopenia: aproximadamente el 1 % presenta recuentos plaquetarios <100 x 10^9/L próximo al parto y el 0,1 % <80 x 10^9/L. Por lo que en recuentos menores a 100 x 10^9/L deben ser consideradas otras etiologías
- el trimestre de presentación: el 1,8 %, el 4,8 % y el 8,5 % de los embarazos no complicados presenta plaquetas <150 x 10^9/L en el primer, segundo y tercer trimestre respectivamente.

Por lo tanto una trombocitopenia severa en el primer trimestre de embarazo debe hacer pensar en otras causas[1,2].

En resumen la TG suele hacerse evidente hacia el 2º ó 3º trimestre pero una vez detectada el recuento suele mantenerse estable y rara vez llega a ser menor a 80 x 10^9/L. Una disminución profunda y progresiva debe hacer pensar en otras causas.

La evolución es benigna, no incrementa el riesgo de sangrado materno ni compromete la sobrevida fetal/neonatal. Resuelve espontáneamente, no requiere intervención, sólo observación y suele ser recurrente en los siguientes embarazos[2].

1.2 PLAQUETOPENIA INMUNE (PTI)

Representa el 1 – 4 % de las trombocitopenias del embarazo y es la principal causa de recuentos de plaquetas inferiores a 50 x 10^9/L[3].

Es un desorden autoinmnune caracterizado por una acelerada destrucción plaquetaria además de un compromiso en la producción. No tiene un método de diagnóstico específico y podría encuadrarse dentro de las causas generales de plaquetopenia que pueden presentarse en el embarazo.

Puede estar presente previo al embarazo y el enfoque comprende

- el consejo preconcepcional: el embarazo no está contraindicado en mujeres con PTI, pero se recomienda postergarlo en caso de sangrado mayor reciente y/o plaquetopenia severa refractaria.
- manejo durante el embarazo: en acuerdo con las guìas del Reporte de Consenso Internacional[4] un recuento de entre 20 y 30 x 10^9/L en una mujer sin sangrado es seguro durante casi todo el embarazo.
- manejo del parto: el recuento plaquetario mínimo recomendado es de 50 x 10^9/L
- manejo del neonato: aproximadamente un 10 - 15 % de neonatos presenta trombocitopenia, sin embargo las formas severas y el sangrado intracraneal son infrecuentes.

El Consenso Internacional recomienda realizar al momento del parto o lo más pronto posible un recuento plaquetario de muestra de cordón umbilical. Si el recuento es inferior a 50 x 10^9/L se debe realizar una ecografia transcraneal. El tratamiento con IgIV está indicado en el caso de recuentos inferiores a 30 x 10^9/L o sangrado sintomático. Si el neonato presentara sangrado intracraneal se debe administrar IgIV +/- bajas dosis de corticoides con el fin de mantener recuentos de plaquetas próximos a 100 x 10^9/L[4].

En los casos que requieran tratamiento durante el embarazo; la primera línea terapéutica está representada por los corticoides; con la particularidad que las dosis suelen ser bajas: 10 – 20 mg/ día de meprednisona. La respuesta se evidencia alrededor de los 7 dias. Si bien es una droga segura en el embarazo puede aumentar el riesgo de diabetes gestacional, hipertensión, labilidad emocional y paladar hendido (cuando se utiliza en el primer trimestre). Si se requiere una respuesta más rápida o ante un parto inminente la recomendación es el uso de IgIV. El problema se suscita cuando es necesaria una segunda línea de tratamiento y no existe consenso. El rituximab se asocia al riesgo potencial de generar una prolongada linfopenia en el recién nacido como consecuencia de una depleción de linfocitos B. La esplenectomía debe ser diferida hasta el segundo trimestre avanzado. El uso de inmunosupresores (azatioprina, ciclosporina) han sido reportados, son de respuesta lenta.

El uso de agonistas del receptor de trombopoyetina (eltrombopag – romiplostin) es considerado categoría C por FDA en el embarazo. Cruzan la placenta y potencialmente podrían inducir daño fetal. Existen reportes de su uso en embarazo tanto para eltrombopag como para romiplostin con una respuesta del 77 % y sin incremento en el riesgo de trombosis materna ni fetal. Se requieren más datos. Al momento actual su uso en el embarazo debe ser reservado para

aquellos casos donde el beneficio potencial supere los riesgos posibles.
El fostamatinib puede comprometer la organogénesis y está contraindicado en embarazo y lactancia[1].

1.3 ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND (VW) 2B

Representa otra de las causas de trombocitopenias no específicas del embarazo.
Si bien la enfermedad de von Willebrand es la más frecuente de los trastornos hemorragíparos hereditarios, el subtipo 2 representa el 20 % y específicamente la variante 2B alrededor del 5 % de todos los casos[5].
Fisiopatológicamente se caracteriza por un aumento en la afinidad por la glicoproteìna Ib plaquetaria lo que genera la unión espontánea del factor de vW a las plaquetas y una trombocitopenia leve a moderada. Un cociente < 0,7 entre la actividad de vW (vWF: RCo)/ y el antìgeno de vW (vWF: Ag) sugiere el subtipo 2 de enfermedad de vW y un aumento en la respuesta de agregación plaquetaria con bajas dosis de ristocetina (RIPA: *ristocetin induced platelet aggregation*) es típico del subtipo B.
La trombocitopenia habitualmente no es tan evidente pero puede llegar a ser severa ante desafíos hemostáticos que generen un aumento en la liberación de vWF endógeno como ocurre en el embarazo o con la administración de desmopresina.
A pesar de un fenotipo altamente sangrante, en una publicación reciente[5] que incluye un registro de ISTH y una encuesta internacional acerca de la práctica médica sobre el manejo del embarazo en mujeres con vW IIB; un 21 % de los casos fueron diagnosticados recién durante el embarazo. Debe considerarse el estudio de enfermedad de von Willebrand en toda embarazada que presente trombocitopenia progresiva.
La prueba de RIPA no puede realizarse en los casos de trombocitopenia muy severa. Aproximadamente la mitad de los casos alcanza en el tercer trimestre recuentos plaquetarios inferiores a 50 x 10^9/L y una cuarta parte recuentos inferiores a 20 x 10^9/L.
El desafío hemostático más difícil es el manejo del sangrado periparto. Hasta un 90 % de las hemorragias periparto ha recibido profilaxis con concentrados de vW y un 73 % transfusiones de plaquetas.
Las recomendaciones actuales sugieren niveles de actividad de vWF ≥ 50 UI/dl tanto para parto vaginal como para cesárea. No está establecido el nivel necesario ni la duración del tratamiento para proteger el sangrado específicamente enfermedad de vW IIB. Se sugiere complementar el tratamiento con el uso de ácido tranexámico durante el parto. El modo ideal de parto para minimizar el sangrado sería el parto por via vaginal sin episiotomía ni anestesia neuraxial.

2. TROMBOCITOPENIAS MICROANGIOPÁTICAS

Constituyen el gran desafío tanto diagnóstico como terapéutico. Representan entidades con alto riesgo materno – fetal. Tabla 1
Todas comparten un patrón de injuria endotelial con variable severidad[6].
El diagnóstico diferencial entre ellas suele ser muy dificultoso puesto que existe un alto grado de superposición entre todas.

2.1 PREECLAMPSIA (PE)

Es una microangiopatìa de presentación en el segundo trimestre avanzado y tercer trimestre. Se define por el desarrollo durante el embarazo de hipertensión arterial: 140 (tensión arterial sistólica) y/o 90 (tensión arterial diastólica) asociado a

- Proteinuria
- Injuria renal
- Hiperuricemia

Preeclampsia/ eclampsia y *HELLP* son todos parte de un mismo síndrome, variando en su forma de presentación y severidad.
Cuando el cuadro clínico se asocia a convulsiones se define como eclampsia. Se considera *HELLP (hemolysis/ elevated liver enzymes/ low platelets)* cuando además presenta epigastralgia o dolor a nivel del hipocondrio derecho, elevación de enzimas hepáticas y anemia hemolítica microangiopática.
El mecanismo fisiopatogènico no está del todo definido pero se cree que es consecuencia de una insuficiente angiogénesis placentaria.
La plaquetopenia es un criterio de severidad. Es indicación de parto/ finalización del embarazo.

2.2 PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA (PTT)

Resulta de una deficiencia severa de ADAMTS 13, metaloproteinasa encargada de clivar los multímeros ultragrandes del factor de von Willebrand.

Alrededor del 10 – 30 % de los casos de PTT en adultos se presenta durante el embarazo y por otro lado el embarazo es un gatillo para desencadenar una crisis[6]. Esta deficiencia de ADAMTS 13 puede ser mediada por anticuerpos: PTT adquirida o hereditaria[8].
El exceso de multímeros extragrandes de factor de von Willebrand lleva a un aumento inadecuado de la agregación plaquetaria a nivel de la microvasculatura con el consiguiente daño isquémico. Todos los órganos pueden ser afectados pero especialmente el cerebro, el tracto digestivo, el corazón y/o el riñón.
La trombocitopenia suele ser muy severa y si bien suele presentarse con mayor frecuencia en el 2º y 3º trimestre debe ser considerado el diagnóstico especialmente ante un cuadro de microangiopatía en el primer trimestre.
El tratamiento con plasmaféresis debe ser instaurado lo más pronto posible.
No tiene indicación de parto a menos que esté en riesgo la vida fetal y/o materna.

2.3 SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO (SUH)

Es la única de las microangiopatías que ocurre más frecuentemente post parto (80 % de los casos) y la aparición de una microangiopatía en el período post parto de un embarazo normal debe hacer sospechar este diagnóstico[6,7].
Es mediada por complemento.
El órgano blanco más frecuentemente comprometido es el riñón y el riesgo de insuficiencia renal crónica es alto (aproximadamente un 50 %).
El tratamiento de elección es el anticuerpo monoclonal anti C5 (eculizumab).

2.4 HÍGADO GRASO AGUDO DEL EMBARAZO

Es una complicación muy poco frecuente y se caracteriza por una falla hepática de instauración aguda.
Se cree que es consecuencia de una elevación de los niveles de estrógeno, un defectuoso metabolismo de los ácidos grasos y disfunción mitocondrial.
La trombocitopenia suele estar presente pero no es severa y se acompaña de coagulopatía.
La presencia de hipoglucemia y coagulopatía permite distinguirlo de otras trombocitopenias del embarazo.
Es un cuadro grave y requiere de la inmediata finalización del embarazo independientemente de la edad gestacional[3].

2.5 COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA (CID)

Suele ser la vía final común de múltiples complicaciones materno – fetales: abruptio placentae, embolia de líquido amniótico, feto muerto y retenido, HELLP, hígado graso agudo del embarazo, entre otras.
Representa una de las principales causas de mortalidada materna.
Se caracteriza por una sobreactivaciòn tanto de la cascada de la coagulación como de la fibrinolisis que lleva al compromiso microvascular de múltiples órganos con el consiguiente fallo multiorgánico. El consumo de los factores de la coagulación y la depleción de plaquetas puede derivar además en sangrado severo concomitante.
Además de la trombocitopenia priman una prolongación en el tiempo de protrmobina (TP), en el tiempo parcial de tromboplastina activada (APTT), disminución en el fibrinógeno y aumento de los dímeros D.
Con una sensibilidad del 88 % y una especificidad del 96 % su diagnóstico se ve facilitado por el SCORE de CID[9].
El manejo terapéutico requiere del urgente tratamiento de la causa subyacente, incluido la finalización del embarazo y la corrección de la coagulopatía.

MANEJO DEL PARTO

Una embarazada con trombocitopenia representa un verdadero desafío al momento del parto.
Si bien los criterios pueden varíar en las diferentes instituciones, el Consenso Interdisciplinario de Anestesia Obstétrica y Perinatología[10] recomienda un recuento ≥ 70 x 10^9/L para anestesia peridural.
Por otro lado un recuento entre 30 – 50 x 10^9/L suele ser suficiente para el parto vaginal en ausencia de coagulopatía.

CONCLUSIÓN

El manejo de la trombocitopenia en el embarazo puede resultar complejo puesto que incluye desde la trombocitopenia gestacional, una variante fisiológica, benigna y que no requiere intervención alguna hasta entidades con diferencias muy sutiles entre ellas pero que comparten el alto riesgo materno fetal y conllevan conductas terapéuticas de urgencia.
En todos es fundamental que el enfoque se realice de manera multidisciplinaria.

Tabla 1. Cuadro diferencial entre las diferentes microangiopatìas en el embarazo[1,6,7]

	PE/ HELLP	PTT	HIG.GRASO AGUDO DEL EMBAR	CID	SUH
INCIDENCIA	1/20 # 1/1000	1/200000	1/7000 - 20000	1/300	1/25000
HTA	**+++**	+	++ (50 % de casos)	-	+
Falla renal	-/+	-/+	++/+++	+	+++
Trast neurolog	+/++	+++	+	-	+
Plaquetopenia	**++/+++** (50-100x10^9/L)	**+++** (< 30x10^9/L)	**++/+++** (50-100x10^9/L)	+ (< 100x10^9/L)	+ (< 100x109/L)
ADAMTS 13	> 20%	**<10%**	> 20%	> 20%	> 20%
TP/APTT prolong	-	-	**+++**	+/-	-
Presentaciòn	≥20 sem	<20 sem + fcte. 2º - 3º trim	3º trim	2º - 3º trim	Post parto

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Pishko AM, Marshall AL. Thrombocytopenia in pregnancy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2022; 1: 303 -311.
2. Fogerty AE. Thrombocytopenia in pregnancy: approach to diagnosis and management. Semin Thromb Haemost 2020; 46(3): 256 – 263.
3. Park YH.Diagnosis and management of thrombocytopenia in pregnancy. Blood Res 2022; 57: S79-S85.
4. Provan D, Arnold DM, Bussel JB y col. Updated International Consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia.Blood Adv 2019; 3(22):3780 – 3817
5. Miljic P, Noureldin A, Lavin M y col. Challenges in the management of women with type 2B von Wilebrand disease during pregnancy and the postpartum period: evidence from the literature and data from an international registry and physician`s survey-communication from the SSC of ISTH. J Thromb Haemost 2023; 21: 154 – 163.
6. Fakhouri F, Scully M, Provòt y col. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group. Blood 2020; 136 (19): 2103 – 2117.
7. Scully M. How to evaluate and treat the spectrum of TMA syndromes in pregnancy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2021 (1): 545 – 551.
8. Ferrari B, Peyvandi F. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy. Blood 2020; 136 (19): 2125 – 2132.
9. Erez O, Ohtman M, Rabinovich A y col. DIC in pregnancy. Patophisyology, clinical characteristics, diagnostic scores, and treatments. J Blood Med 2022; 13: 21 – 44.
10. Bauer M, Arendt K, Beilin Y y col. The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Interdisciplinary Consensus Statement on neuraxial procedures in obstetric patients with thrombocytopenia. Anesth Analg 2021; 132(6): 1531 – 1544.

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.

LLEGUE MÁS ALLÁ
DEL UMBRAL

Esperoct®, Factor VIII recombinante humano, de vida media extendida, ofrece a los pacientes con hemofilia A una manera simple para lograr niveles de actividad de FVIII mínimos más altos.*[1,2]

EL ÚNICO rFVIII EHL ESTABLE ENTRE 30°C Y 40°C[1]

En niños, adolescentes y adultos ** con hemofilia A severa, Esperoct® ofreció:

Una dosis fija simple[1]:

50 UI/kg cada 4 días [3]
(Adultos y adolescentes ≥ a 12 años)
65 UI/kg (50 UI/kg a 75 UI/kg) dos veces por semana [4]
(Niños < de 12 años)

Niveles de FVIII >5% durante 90% de la semana***[6]:

Nivel de actividad mínima medio entre el 3% y el 5%[6]

ABR baja:

Mediana de ABR total de 0,84 [3]

ABR, tasa anualizada de hemorragia; EHL, vida media extendida; FVIII, factor VIII; rFVIII, factor VIII recombinante
*Niveles de actividad de FVIII mayores a 1%
**Pacientes tratados previamente
ABR total incluye hemorragias espontáneas y traumáticas
*** Adultos/adolescentes con 50 UI/kg c/4 días[5]

Referencias: 1. Esperoct® Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N° 59.382. Prospecto vigente aprobado por ANMAT (ver código QR). **2.** Giangrande P et al. Thromb Haemost 2019; 117:252–26. **3.** Giangrande P et al. J Thromb Haemost 2020; 18: 5-14. **4.** Trakymienė et al., J Thromb Haemost. 2020; 18 (Suppl.1): 15–25. **5.** Chowdary P et al. Res Pract Thromb Haemost. 2019;3:542–554 **6.** Matsushita T, Mangles S, Journal of thrombosis and haemostasis : JTH, 2016 08 (DOI: 10.1111/jth.14958).

VER INFORMACIÓN DE PRODUCTO.
Certificado Nº 59.382

Código QR
Si tiene dificultad con la lectura del Código QR, contactarse con:
atencioncli@novonordisk.com
0800-345-NOVO (6686)

Esperoct® es una marca registrada propiedad de Novo Nordisk Health Care AG, Suiza.

Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.
Av. del Libertador 350 - Piso 3 | (B1638BEP)
Vicente López - Pcia. de Buenos Aires
Domingo de Acassuso 3780/90 - 1° Piso "A" (Noreste)
Olivos - Pcia. de Buenos Aires
+54 11 5198 6686

esperoct®
turoctocog alfa pegol

AR22ESP00003 | Material entregado a profesionales de la salud.

Trombocitopenia post trasplante

Post transplant thrombocytopenia

Remaggi, Guillermina

FUNDALEU

gremaggi@fundaleu.org.ar

TROMBOCITOPENIA EN SITUACIONES ESPECIALES

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 18-25
Octubre 2023

Palabras claves: trombocitopenia post trasplante; malfuncionamiento del injerto (MFI); fallo de injerto.

Keywords: post transplant trombocytophenia; poor graft function (PGF); graft failure (GF).

Sumario

Las citopenias post trasplante (y más recientemente las que se presentan post células CART), generan morbimortalidad y no tienen un tratamiento establecido. La trombocitopenia en particular, se asocia a aumento de la mortalidad, en gran parte por sangrado pero también debido a consecuencias de la causa que genera el descenso de plaquetas y a la situación del injerto en general.

Es fundamental comprender que la célula hematopoyética (CMH) "no está sola" sino que depende de su interacción con el microambiente. El microambiente de la médula ósea está dañado en las hemopatías malignas y este daño se acrecienta durante el trasplante.

Otro concepto a tener en cuenta es que el estroma no se recambia con el trasplante, sino que continúa siendo el del receptor. Y es sobre ese estroma que debe desarrollarse la célula madre del donante[1].

La célula madre es la "semilla" que se siembra en un "terreno" (estroma) que a su vez depende del "clima" (citoquinas). Y en este último punto juega un rol esencial la inflamación[2].

La célula madre bajo condiciones de inflamación entra en apoptosis y pierde sus propiedades de auto renovación. Tres agentes en particular son responsables de generar inflamación en este contexto: interferón alfa, interleukina 1 y factor de necrosis tumoral. La célula clave en la inflamación es el macrófago.

La célula mesenquimal (CME) es la "célula madre" del nicho medular. La infusión de células mesenquimales sanas mejora el microambiente medular dañado.

Los osteoblastos del nicho celular pueden ser

"atacados" por los linfocitos T del donante. De esta forma la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) no solo influye en la desaparición de las células hematopoyéticas sino también en las osteoblásticas y mesenquimales del nicho medular. Por eso la EICH es una causa conocida de citopenias post trasplante (plaquetopenia en particular).
Varios factores son responsables de un "injerto pobre" luego de un trasplante: edad, enfermedad de injerto contra huésped, esplenomegalia, citomegalovirus.
Fuera de las transfusiones, no hay un tratamiento establecido para la trombocitopenia post trasplante. Aunque es lógico que, si usamos filgrastim y eritropoietina para tratar la leucopenia y la anemia, estaría indicado el uso de agonistas del receptor de la trombopoietina para el manejo de la plaquetopenia.

FISIOPATOGENIA DE LAS CITOPENIAS POST TRASPLANTE:

La definición **"mala función del injerto"**, MFI (PGF por su sigla en inglés como pueden hallarse en la literatura) alude a la presencia de **citopenias en las tres series celulares en presencia de un quimerismo completo**[2]. La incidencia reportada está entre el 5 y el 27%. Su evolución clínica varía desde la recuperación espontánea a la muerte debido a complicaciones vinculadas a las citopenias.
En el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), la palabra "injerto" (quizá más leída en su versión "engrafment" en inglés), se refiere a lograr dos objetivos clave: la recuperación de los recuentos hematológicos en sangre periférica y la confirmación que la hematopoyesis es exclusivamente del donante, a través de demostrar quimerismo completo del donante post allo-TCPH.
La sociedad europea de trasplante (EBMT) fue la primera sociedad en definir oficialmente al injerto mal funcionante, clasificándolo en 3 grupos[3]:

1. Rechazo de injerto: <5% de quimerismo del donante
2. Citopenias con quimerismo mixto
3. "PGF" o mala función del injerto, cuando las citopenias se dan en el contexto de un quimerismo ≥95%.

La mala función del injerto (en la cual hay una clara evidencia de la supervivencia de las células del donante en el receptor), debe ser considerada entonces como una entidad diferente al fallo de injerto, en donde hay una pérdida de las células del donante. Sumado a la complicación que generan las citopenias, la ausencia de quimera del donante se asocia a mayor riesgo de recaída[2].

Factores de riesgo para desarrollar MFI y evolución clínica: diferentes publicaciones tienen definiciones variables y no todas especifican la profundidad y la duración de la citopenia para considerarla relevante. Definir los umbrales es crítico para identificar que pacientes tendrán citopenias transitorias o persistentes. La presencia o ausencia de recuperación de neutrófilos (MFI secundaria vs primaria) también tiene influencia en la evolución y aumenta la mortalidad no relacionada a recaída (MNRR) por la alta incidencia de infecciones. Los principales factores de riesgo identificados son edad, viremia por citomegalovirus (CMV), ferritina elevada, incompatibilidad ABO, admisión temprana en terapia intensiva, hemocultivos positivos, donante no relacionado y enfermedad de injerto contra huésped (EICH). Un estudio reciente del grupo de Prabahran[4], encontró que los pacientes que no recuperan la función medular tienen una supervivencia global a 2 años de 6%. Otras publicaciones hablan de fallo de injerto independientemente del nivel de quimerismo del donante. Esta definición de fallo de injerto puede abarcar también a pacientes con MFI. La presencia de esplenomegalia, infección por CMV, fallo multiorgánico por sepsis y baja dosis de células progenitoras han sido descriptas como posibles asociaciones. La SG de estos estudios es pobre, de 15 a 35 a 5 años. Con respecto a la duración, es difícil decidir cuándo intervenir (por ejemplo, con un boost de CD34).

El modelo de la semilla, el suelo y el clima: **La "semilla" es la célula madre hematopoyética (CMH)** a partir de la cual las células hematológicas maduras van a desarrollarse. Tanto el número como la calidad de las CMH infundidas guarda relación con la MFI. Un estudio sobre los factores de riesgo para desarrollar MFI primaria es una dosis ≤4,42 x 10^6 $CD34^+$/Kg (en comparación con ≥ 6.99 x 10^6 $CD34^+$/Kg) [5]. Asimismo, el uso de células de cordón o de productos criopreservados también puede asociarse a MFI. Está bien establecido que la recuperación de neutrófilos y plaquetas es más lenta en trasplantes de cordón, así como también es mayor la mortalidad vinculada a las infecciones[6]. La situación durante

la pandemia por COVID-19 puso atención sobre lo que ocurría con los productos criopreservados. No todos los estudios tienen las mismas conclusiones. Una serie de 52 receptores de productos criopreservados en pacientes con anemia aplásica del CIBMTR, mostraron altas tasas de fallo de injerto no especificado y mortalidad en el primer año en los pacientes que recibieron productos criopreservados[7]. El lavado afecta la viabilidad de las células $CD34^+$, aunque no siempre la recuperación de los neutrófilos[8]. Tampoco está claro cuáles son las consecuencias del congelamiento y el lavado sobre la función de la célula a largo plazo. La disfunción intrínseca de la célula madre también se asocia con MFI. La CMH y su progenie tienen un papel importante en mantener el microambiente medula. Por lo tanto, su ausencia produce un efecto dominó de empeoramiento de la función de la médula ósea. La CMH secreta factores autocrinos como el factor de crecimiento endotelial vascular que evita su propia apoptosis. Los megacariocitos colaboran con mantener la quiescencia de la CMH secretando CXCL4 y colaboran en su expansión post quimioterapia a través de la producción de factor de crecimiento de fibroblastos. Los neutrófilos parecen cumplir funciones similares. La pérdida de los factores de crecimiento y de las señales regulatorias por la disfunción de la CMH y su falla en producir células maduras, origina un círculo vicioso que mantiene el MFI. Este déficit de la CMH puede ser adquirido luego del trasplante y es acá en donde cobran importancia las potenciales causas que lo desencadenan[9-12].

El "suelo" es el microambiente de la médula ósea: las células de soporte del microambiente medular son críticas para regular el balance entre la replicación y la quiescencia de la CMH[13]. Además de su función proliferativa, la quiescencia se necesita para que la CMH se renueve limite su estrés genotóxico que la lleva al agotamiento. La disfunción de dos células estromales no hematológicas, las células mesenquimales del estroma (CME) y las células endoteliales (CE), han sido vinculadas con MFI[14]. Ambas expresan moléculas que se requieren para el mantenimiento de la CMH y su injerto post trasplante, como CXCL12 y stem-cell factor. Las CME coordinan el microambiente de la MO; la inyección subcutánea de CME puede generar un nicho heterotópico para la CMH. En un estudio de casos y controles se pudo demostrar que bajo número de CME, CE y osteoblastos perivasculares en el microambiente de pacientes con MFI se correlaciona con disminución de CMH[2]. Si bien se sabe que las células estromales son críticas para la función de la CMH, no está bien identificado qué es lo que causa su disfunción. Una anomalía consistentemente detectada es el aumento de los niveles intracelulares de ROS (Reactive Oxygene Species). ROS es producto del metabolismo aeróbico de la mitocondria. Debe existir un balance entre su producción y su degradación por los múltiples sistemas antioxidantes que previenen su acumulación. En relación a la hematopoyesis, los niveles de ROS a en el microambiente medular están estrictamente controlados: bajos niveles promueven la quiescencia de la CMH mientras que altos niveles promueven replicación y diferenciación. La secreción de adenosina por los T-reg mantiene bajos niveles de ROS. La disrupción del eje CXCL4/CXCL12, definido por la interacción de la CMH quiescente con el estroma, aumenta la producción de ROS. En los pacientes con MFI los niveles de ROS se encuentran elevados, probablemente por disrupciones en la relación de la CMH con su microambiente, causando aumento de las CMH que están ciclando. La elevación de ROS en este contexto ofrece un potencial blanco terapéutico para el manejo del MFI[2]. Además de las anomalías adquiridas del microambiente existen anomalías del microambiente relacionadas directamente con la enfermedad que requiere el trasplante. El mejor ejemplo es el de la mielofibrosis (MF), que causa disfunción del microambiente de la MO debido a fibrosis progresiva y producción de citoquinas proinflamatorias como la IL-2 y el TNF-α, que crean un ambiente adverso para el injerto[15]. A esto se suma la esplenomegalia, que tanto en MF como en otras neoplasias hematológicas ha sido identificada como causa de MFI vinculada a secuestro de progenitores $CD34^+$[16]. El MFI es una complicación potencial a tener en cuenta al decidir un trasplante por MF.

El "clima" está dado por la disfunción inmune: la respuesta del injerto versus MO dirigida a componentes del microambiente de la médula derivados del receptor, como las células estromales, es una de las hipótesis fuertes del desarrollo del MFI. Esto surge de pruebas en ratones que desarrollan supresión de la médula ósea cuando son inoculados con

linfocitos HLA no compatibles. Las células del estroma pueden ser inductoras y blanco de la respuesta aloreactiva[16,17]. La evidencia disponible sugiere que una respuesta del injerto versus la médula ósea inducida por células del estroma del paciente, mediada por linfocitos T y macrófagos, puede ser la causa que gatille MFI. Esto resulta en pérdida subsecuente de la capacidad del estroma no hematopoyético de sostener la función de las CMH, generando las citopenias que definen al MFI. A esto se suma la producción de citoquiinas inflamatorias durante esta respuesta. La incapacidad de controlar la respuesta T pro inflamatoria sugiere que existe un fallo en su regulación en el MFI. En la MO, los linfocitos T-reg están cerca de las CMH, sustentando el concepto de que estas células proporcionan un entorno inmune privilegiado para la función de la CMH. A pesar de que en el MFI el número de T-regs es normal, los Th17 (habitualmente elevados en las enfermedades autoinmunes) están aumentados, alterando la relación relación Th17/T-reg. Asimismo, el deterioro funcional de T-reg puede contribuir a la desregulación inmune. Los T-regs requieren de una función tímica intacta para ser producidos. La pérdida de timopoyesis en el envejecimiento y en la EICH reducen los números de T-reg y empeoran aún más la EICH. Complicaciones habituales del trasplante alogeneico, como EICH, sepsis y CMV causan disfunción tímica con la consecuente disminución de la producción de T-regs y perjudica la capacidad para suprimir al sistema inmunológico. La reactivación viral de virus de ADN latentes, particularmente CMV y EBV, pueden gatillar MFI. La infección viral se asocia con una respuesta inmune de tipo I que resulta en una mayor expresión de IFN-g. Además, los fibroblastos y las células endoteliales del estroma pueden ser blanco del virus, lo que a su vez puede provocar su disfunción como objetivos de una respuesta inmune, alterando la hemopoyesis. Virus no CMV, como adenovirus, HHV6 y EBV, pueden causar MFI por mecanismos similares. A estos se suma el tratamiento, ya que valganciclovir, ganciclovir y cidofovir causan mielosupresión[2].

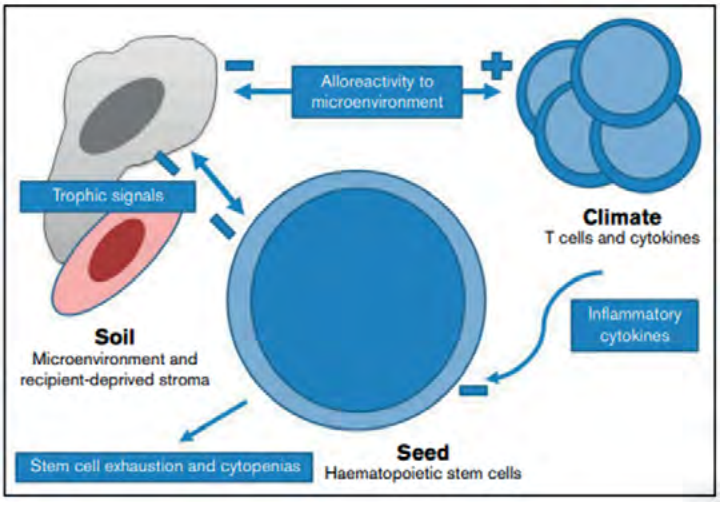
TROMBOCITOPENIA POST TRASPLANTE

La trombocitopenia es una complicación común luego del trasplante alogeneico que aumenta notoriamente los cuidados y los costos[18].

Probablemente la serie más larga de trombocitopenia post trasplante es la del grupo de Seattle[19]. En este reporte (sobre 2871 pacientes consecutivos que se transplantaron entre enero de 1990 y marzo de 1997), vemos que la misma es una complicación en el 20% de los trasplantes alogeneicos (y 5% de los trasplantes autólogos), números que quizá hoy no sean iguales debido a los cambios ocurridos en las modalidades de trasplante y los tratamientos de soporte.

DEFINICIONES

1) <u>Trombocitopenia aislada prolongada post trasplante o falla primaria en la recuperación de plaquetas (FPRP):</u> cuando se recupera el resto de las líneas celulares, pero no se logra el injerto plaquetario y el paciente mantiene recuentos de plaquetas <20.000/mm³ o depende de transfusiones,



pero no tiene un fallo primario de injerto (es decir recuperó neutrófilos)[19].

2) Falla secundaria en la recuperación de plaquetas (FSRP), definida como un descenso en el nivel de plaquetas a <20.000/mm³ por 7 días consecutivos o la necesidad de requerir nuevamente soporte transfusional luego de haber alcanzado recuentos sostenidos sin necesidad de transfusión por al menos 7 días por encima de 50.000/mm³[19].
3) Mal funcionamiento del injerto (MFI, ya referido), término que se refiere usualmente a las citopenias persistentes en más de una línea celular (la plaquetopenia es muy frecuente), en el contexto de quimera completa y con médulas habitualmente hipoplásicas en ausencia de recaída, drogas mielotóxicas o infecciones.

CAUSAS

FPRP: la persistencia de bajos recuentos plaquetarios en el contexto de recuperación del resto de las líneas celulares es un factor independiente de mal pronóstico[20]. El mecanismo que genera este fenómeno no está del todo claro. Por un lado, puede ser que haya producción normal de plaquetas, pero destrucción temprana por esplenomegalia o autoanticuerpos. Determinar los niveles de trombopoietina y de plaquetas reticuladas puede ser útil para diferenciar la trombocitopenia inmune (PTI) de la trombocitopenia hipoplásica. La PTI usualmente se caracteriza por aumento en el porcentaje de plaquetas reticuladas y niveles normales o levemente aumentados de TPO (trombopoietina)[21]. Por otro lado puede ocurrir que no se generen suficientes plaquetas por disminución de la diferenciación de los megacariocitos. Alteraciones del microambiente de la médula ósea aún no bien identificadas pueden guardar relación con esto, como lo sugieren las alteraciones en la evaluación de los megacariocitos previo al trasplante. En particular es importante el microambiente inmune[18].

FSRP: el origen es multifactorial: profilaxis de la EICH, donante no relacionado, alteraciones renales y hepáticas, dosis de CMH, infecciones (incluídas las reactivaciones virales) y el uso de régimen condicionante con radioterapia corporal total, busulfán y ciclofosfamida[19]. Sin embargo, cambios en la metodología y el soporte de los trasplantes están cambiando las causas y la frecuencia en la actualidad: Akahoshi y colaboradores[22], reportan una incidencia acumulada a 3 años de 12,2%. Esta reducción se debe seguramente en parte a la disminución de la incidencia de infección por CMV y a los avances en su prevención y tratamiento. Esta publicación también confirma que la EICH aguda y el uso de ATG o alentuzumab se asociaron con alto riesgo de presentar FSRP. Los posibles mecanismos de la plaquetopenia en la EICH son la disminución en la producción de plaquetas y el aumento en el consumo[23]. La detección precoz de la viremia y la terapia preemptiva han reducido la incidencia de enfermedad por CMV, una causa importante de FSRP (y de elevada mortalidad), porque además de lograr el control del virus en forma temprana, reduce las dosis acumuladas de ganciclovir o valganciclovir que son mielotóxicos. El uso de letermovir, que inhibe la replicación del CMV en pacientes seropositivos es una opción para reducir la toxicidad. Marty y col.[24], han confirmado que el letermovir previene la infección por CMV clínicamente significativa en pacientes CMV positivos. Su uso fue altamente eficaz administrado en los primeros 100 días post trasplante y se asoció además con reducción de la mortalidad [24]. El hecho de que el letermovir no sea mielotóxico, permite su uso antes del injerto.

MFI: la etiología no es clara. Hay causas previas al trasplante (donante no relacionado, enfermedad renal o hepática, infecciones), peri-trasplante (regímenes de acondicionamiento con RCT, dosis de CD34, depleción de células T, profilaxis de EICH con metotrexato) y post trasplante (EICH, reactivaciones virales, drogas). Se piensa que estas causas gatillan o contribuyen a generar un microambiente inflamatorio o inmune que representa el mecanismo principal de su patogénesis[18]. Este grupo de pacientes tiene una peor sobrevida. En la publicación de Zhao y colaboradores, de un grupo de 830 pacientes, 24 (3%) desarrollaron MFI. La sobrevida a un año de estos fue de 25%, comparada con 91% del grupo con injertos normofuncionantes. Este grupo identificó como causas: bajas dosis de CMH (<5 x10⁶ CD34/kg), ferritina elevada (>2000 ng/mL) y esplenomegalia. No se observó asociación con el tipo de donante ni el régimen de acondicionamiento[5].

MANEJO DE LA PLAQUETOPENIA POST TRASPLANTE

Las opciones terapéuticas aún no están claras y en general se basan en reposición con transfusiones[18].

El soporte transfusional de plaquetas no está exento de riesgos: reacciones infusionales, refractariedad plaquetaria, injuria cardiopulmonar aguda y por supuesto, un costo financiero alto. Se recomienda transfundir con niveles ≤ a 10.000 plaquetas/mm^3. Diedrich y colegas confirmaron que este valor reduce el número de transfusiones de plaquetas, sin aumentar la incidencia de sangrados[25].

El "boost" de células CD34 seleccionadas es usado para pacientes con mal injerto, incluído el de plaquetas. Hay una publicación reciente de Shahzad y col con una revisión sistemática que incluye un metanálisis de 209 pacientes que recibieron células CD34 seleccionadas para el MFI luego de trasplante alogeneico. La fuente de las células fue en 72% CMH de sangre periférica y en el 28% de médula ósea. El tiempo medio para su infusión fueron 138 días (113-450) y la mediana de dosis de 3.45 x10^6 CD34/Kg (de 3.1 a 4.9), con respuestas en el 72% y 80% respectivamente[26]. Con respecto al número de CD3 infundidas, el más bajo es el reportado por Mothy (mediana 1.27 x 10^3/Kg), en cuya serie ningún paciente desarrolló EICH[27].

El uso de células mesenquimales es una alternativa al "boost" de CD34. Tienen la ventaja de que no requieren ser colectadas del donante original, sino que pueden ser de otra persona. En una serie reportada de casos de 20 pacientes que recibieron células mesenquimales en este contexto, 17 recuperaron la hematopoyesis. Pero 13 presentaron infecciones, incluída la reactivación de EBV en 7 pacientes, 3 de los cuales desarrollaron enfermedad linfoproliferativa post trasplante[28].

Tanto el boost de CD34 como la infusión de células mesenquimales, no están disponibles para todos ni tampoco exentos de riesgos.

Los agonistas del receptor de la trombopoietina (AR-TPO) que activan la producción de plaquetas están disponibles y parecen prometedores para el manejo de esta complicación. Por ahora se cuenta solo con información retrospectiva de series de casos que incluyen pocos pacientes, aunque hay 6 ensayos en desarrollo registrados en www.clinicaltrials.gov, los cuales aún no están disponibles, salvo por el reporte preliminar del estudio de fase II del MDACC[29]. En este estudio, 60 pacientes trasplantados (53 alogeneicos y 7 autólogos) con plaqetopenia o neutropenia post trasplante fueron enrolados. Se observaron 36% de respuestas en la rama eltrombopag versus 28% en la rama control, con lo que no se logró demostrar superioridad de eltrobombopag.

ELTROMBOPAG

Está aprobado para el manejo de la PTI y de la plaquetopenia asociada a hepatitis C. También se propone su uso en anemia aplásica refractaria, ya que se ven respuestas en las 3 series, debido a la estimulación sobre la CMH. En la tabla 1 puede verse el resumen confeccionado por L Bento[18] de los trabajos en el contexto de trasplante alogeneico.

Entre ellos, Fu y col[30], reportaron una serie de 38 pacientes con trasplante haploidéntico que recibieron eltrombopag y que obtuvieron una respuesta global de 63.2%. Con respecto a la población del estudio,

Tabla 1. estudios con eltrombopag

Reference	Year	Thrombocytopenia Type	N	TPO-RAs	Transfusion Independence	Response Rate Platelets ≥ 50 × 10^9/L
Reid et al., AJH [26]	2012	PT	1	Eltrombopag	Yes	NR
Fujimi et al., Int J Hematol [27]	2015	PT	1	Eltrombopag	Yes	1/1 (100%)
Tanaka et al., BBMT [28]	2016	PT, SFPR	12	Eltrombopag	Yes (n = 9)	9/12 (75%)
Bosch-Vilaseca et al., EJH [29]	2018	PT, SFPR	20	Eltrombopag Romiplostim	Yes (n = 12)	12/20 (60%)
Rivera et al., BMT [30]	2018	PT, SFPR	14	Eltrombopag	Yes	8/14 (57%)
Marotta et al., BMT [31]	2018	PT, SFPR	13	Eltrombopag	Yes	7/13 (54%)
Yuan et al., BBMT [32]	2019	PT, SFPR	13	Eltrombopag	Yes (n = 8)	8/13 (62%)
Fu et al., BMT [33]	2019	PT, SFPR	38	Eltrombopag	Yes (n = 24)	24/38 (63%)
Bento et al., BBMT [34]	2019	PT, SFPR	86	Eltrombopag Romiplostim	NR	62/86 (72%)
Nampoothiri et al., BMT [13]	2021	PT, SFPR, PGF	17	Eltrombopag	NR	10/17 (59%)
Giammarco et al., Int J Hematol [6]	2021	PGF	48	Eltrombopag	Yes (n = 36)	24/48 (50%)

15 pacientes tenían FSRP, 15 MFI y 8 injerto demorado. El grupo español de trasplante[31], confirmó que el FPRP requiere de más tiempo para obtener la respuesta que el FSRP: 93 días (8-217) comparados con 60 días (2-247). El grupo de Fu había reportado respuesta en una mediana de 17 días contra 66 que se vio en el estudio del grupo español. Durante el estudio 15% de los pacientes elevó las enzimas hepáticas (transaminasas, con bilirrubina normal), aunque ningún paciente debió suspender el tratamiento por esto en ninguno de los dos reportes.

Eltrombpag induce la diferenciación de la CMH CD34+ en progenitores de megacariocitos CD41+. Además, estimula al receptor c-MPL y puede mejorar la hematopoyesis en general (rojos, plaquetas y neutrófilos)[32]. En la revisión retrospectiva del grupo español con respecto a las respuestas en las series roja y blanca[31] observaron respuesta en el 77% de los pacientes con <1000 neutrófilos/uL y en el 50% de los con Hb <8 g/dL, aunque no se pudo determinar si las respuestas se debieron a eltrombopag o a la resolución de la causa que dio origen a las citopenias. Se verificaron menos muertes en los pacientes de la rama eltrombopag cuyas citopenias respondieron: 15% vs 53% (p<0.001). Estos hallazgos confirman otra vez que la trombocitopenia refractaria es un parámetro de mal pronóstico para la sobrevida en trasplante alogeneico y un posible factor que expresa un sistema inmune alterado o una hematopoyesis defectuosa.

CONCLUSIONES

La trombocitopneia prolongada post trasplante en una complicación relativamente común, que se asocia a mal prónostico y que tiene opciones terapéuticas limitadas.

Los análogos del receptor de la trombopoietina, que llevan usándose más de 10 años en PTI (y mielodisplasia) con un excelente perfil de toxicidad y eficacia, tienen lugar en este contexto.

La experiencia disponible no obstante se basa en estudios retrospectivos, con respuesta favorable tanto para eltrombopag como para romiplostim, con un adecuado perfil de seguridad.

Tabla 2. estudios con romiplostim

Reference	Year	Thrombocytopenia Type	N	TPO-RAs	Transfusion Independence	Response Rate Platelets $\geq 50 \times 10^9$/L
Beck et al., Pediatr Blood Cancer [45]	2010	SFPR	1	Romiplostim	Yes	1/1 (100%)
Calmettes et al., BMT [46]	2011	SFPR	7	Romiplostim	Yes	7/7 (100%)
Bollag et al., EJH [47]	2012	SFPR	1	Romiplostim	Yes	1/1 (100%)
Poon et al., Am J Blood Res [48]	2013	PT, SFPR	3	Romiplostim	Yes	3/3 (100%)
DeRemer et al., J Oncol Pharm Practice [49]	2013	SFPR	1	Romiplostim	No	NR
Buchbinder et al., Pediatr Transplantation [50]	2015	SFPR	1	Romiplostim	Yes	1/1 (100%)
Maximova et al., Int J Hematol [51]	2015	SFPR	7	Romiplostim	Yes (n = 6)	6/7 (86%)
Battipaglia et al., BMT [52]	2015	SFPR	3	Romiplostim	Yes	3/3 (100%)
Hartranft et al., J Oncol Pharm Practice [41]	2015	PT, SFPR	13	Romiplostim	Yes (n = 7)	7/13 (54%)

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Simmons P, Pzerpioka D, Thomas ED, et al. Host origin of marrow stromal cells following allogeneic bone marrow transplantation. Nature. 1987; 328(6129):429-32.
2. Prabahran A, Koldej R, Chee L y Ritchie D. Clinical features, pathophysiology, and therapy of por graft function post-allogeneic stem cell trasnplantation. Blood advances. 2022; 6(6), 1947-1959.
3. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kroger N. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. Cham, Switzerland: Springer Nature; 2019. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553978/. Accessed 1 May 2021.
4. Prabahran A, Koldej R, Chee L et al. Evaluation of risk factors for and subsequent mortality from por graft function (PGF) post allogeneic stem cell transplantation. Leuk Lymphoma. 2021; 62(6): 1482-1489.
5. Zhao Y, Gao F, Shi J, et al. Incidence, risk factors and otutcomes of primary por graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2019; 25(9): 1898 – 1907.
6. Ruggeri A, Alternative donors: coord. Blood for adults. Semin Hematol. 2016; 53(2):65-73.
7. Eapen M, Zhang MJ, Tang XY, et al. Hematopoietic cell transplantation with cryopreserved grafts for severe aplastic anemia. Biol Blood Marrow Transplant.2020; 26(7):e161-e166.
8. Purtill D, Antonenas V, Chiappini P, et al. Variable CD34+ recovery of cryopreserved allogeneic HPC products: transplant implications during the COVID-19 pandemic. Blood Adv.2020; 4(17):4147-415.
9. Naka K, Muraguchi T, Hoshii T, Hirao A. Regulation of reactive oxygen species and genomic stability in hematopoietic stem cells. Antioxid Redox Signal. 2008; 10(11):1883-1894.
10. Gerber HP, Malik AK, Solar GP, et al. VEGF regulates haematopoietic stem cell survival by an internal autocrine loop mechanism. Nature. 2002; 417(6892):954-958.
11. Zhao M, Perry JM, Marshall H, et al. Megakaryocytes maintain homeostatic quiescence and promote post-injury regeneration of hematopoietic stem cells. Nat Med. 2014; 20(11):1321-1326.
12. Cossıo I, Lucas D, Hidalgo A. Neutrophils as regulators of the hematopoietic niche. Blood. 2019; 133(20):2140-2148.
13. Pinho S, Frenette PS. Hematopoietic stem cell activity and interactions with the niche. Nat Rev Mol Cell Biol. 2019; 20(5):303-320.
14. Kong Y, Chang YJ, Wang YZ, et al. Association of an impaired bone marrow microenvironemet with secondary por graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2013; 19(10):1465-1473).
15. Tefferi A, Vaidya R, Caramazza D, et al. Circulating interleukin (IL)-8, IL-2R, IL-12, and IL-15 levels are independently prognostic in primary myelofibrosis: a comprehensive cytokine profiling study. J Clin Oncol. 2011; 29(10):1356-1363.
16. Alchalby H, Yunus DR, Zabelina T, et al. Incidence and risk factors of poor graft function after allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis. Bone Marrow Transplant. 2016; 51(9):1223-1227.
17. Shono Y, Ueha S, Wang Y, et al. Bone marrow graft-versus-host disease: early destruction of hematopoietic niche after MHC-mismatched hematopoietic stem cell transplantation. Blood. 2010; 115(26):5401-5411.
18. Bento L, Canaro M, Bastida JM, et al. Thrombocytopenia and Therapeutic Strategies after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Journal of Clinical Medicine. 2022, 11,1364-1372.
19. Bruno B, Gooley T, Sullivan KM, et al. Secondary failure of platelet recovery after hematopoietic stem cell transplantation. Biol. Blood Marrow Transplant. 2001; 7,154-162.
20. Kim DH, Sohn SK, Baek JH, et al. Clinical significance of platelet count at day +60 after allogeneic periheral blood stem transplantation. J. Korean Med. Sci. 2006,21,46-51.
21. Akuta K, Fukushima K, Nakata K, et al. Autoinmune-mediated thrombocytopenia after allogeneic hematopoietic sten cell transplantatio: Significance of detecting reticulated platelets and glycoprotein-specific platelet autoantibodies. Int. J. Hematol.2022, 115,322-328.
22. Akahoshi Y, Kanda J, Gomyo A, et al.Risks Factors and Imact of Secondary Failure of Platelet Recovery after Allogeneic Stem Cell Transplantation. Biol.Blood. Marrow Transplant.2016; 22,1678-1683.
23. Dominietto A, Raiola AM, van Lint MT, et al. Factors influencing haematological recovery after allogeneic haemopoietic stem cell transplants: Graft versus-host disease, donor type, citomegalovirus infection and cell dose. Br. J. Haematol. 2001, 112, 219-227.
24. Marty F, Ljungman P, Chemaly RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in ematopoietic-Cell Transplantation. N. Engl. J. Med.2017;377,2433-2444.
25. Diedrich B, Remberger M, Shanwell A, et al. A prospective randomized trial of a prophylactic platelet trasnfusion trigger of 10 x 109 per L versus 30 x 109 per L in allogeneic hematopoietic progenitor cell transplant recipients. Transfusion. 2005; 45,1064-1072.
26. Shahzad M, Siddiqui RS, Anwar I, et al. Outcomes with CD34-Selected Boost for Poor Graft Function after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Sistematic Review and Meta-Analysis. Transplant. Cell. Ther. 2021; 27,877. e1-877.e8.
27. Mothy R, Brissot E, Battipaglia G, et al. CD34+-selected stem cell "Boost" for por graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Curr. Res. Transl. Med. 2019; 67,112-114.
28. Liu X, Wu M, Peng Y, et al. Improvement in poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation upon administration of mesenchymal stem cells from third-party donors: A pilot prospective study. Cell Transplant. 2014;23,1087-1098.
29. Popat UR, Ray G, Bassett RL, et al. Eltrombopag for Post-Transplant Thrombocytopenia: Results of the Phase II Randomized Double Blind Placebo Controlled Trial. Blood. 2015; 126,738.
30. Fu H, Zhang X, Han T, et al. Eltrombopag is an effective and safe therapy for refractory thrombocytopenia after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2019; 54,1310-1318.
31. Bento L, Bastida JM, García-Cadenas I, et al. Trombopoietin Receptor Agonists for Severe Thromocytopenia after Allogeneic Stem Cell Transplantation: Experience of the Spanish Group of Hematopoietic Stem Cell Transplant. Biol. Blood Marrow Transplant. 2019;25,1825-1831.
32. Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. N. Engl. J. Med. 2012, 87,743-745.

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.

Secuenciación masiva (NGS): aplicación de paneles de genes para el estudio de neoplasias mieloides

Next generation sequencing (NGS): application of targeted panels for the study of myeloid neoplasms

Bender, Andrea

Laboratorio de Especialidades Bioquímicas. LEB

arb.bender@gmail.com
bmolecular@leblaboratorio.com.ar

NGS DEL LABORATORIO AL DIAGNÓSTICO

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 26-35
Octubre 2023

Palabras claves: secuenciación masiva de próxima generación (NGS),
neoplasias mieloides,
panel de genes

Keywords: next generation sequencing (NGS),
myeloid neoplasms,
targeted panels

Resumen

Las neoplasias mieloides (NM) derivan de la expansión clonal de una célula hematopoyética que adquiere múltiples alteraciones genéticas y moleculares que favorecen su transformación maligna. La caracterización citogenética y molecular completa, junto a la evaluación morfológica, es mandatoria para el diagnóstico preciso, la estratificación de riesgo y la toma de decisiones en relación al manejo clínico de los pacientes con NM. Los lineamientos para definir las distintas entidades han quedado bien establecidos en la última revisión de la clasificación de neoplasias mieloides de la organización mundial de la salud (OMS) (OMS-5) y la reciente clasificación del consenso internacional (ICC, 2022). Por su parte, European Leukemia Net (ELN) también publicó durante el 2022 la actualización de las recomendaciones para definir grupos de riesgo en LMA. Estas publicaciones han puesto en evidencia la necesidad del estudio de múltiples genes, para lo cual las técnicas de secuenciación masiva de próxima generación (NGS) resultan una herramienta muy robusta que complementa a las técnicas de biología molecular clásicas y al estudio citogenético. Las técnicas de NGS utilizan millones de reacciones de secuenciación en paralelo, que se ensamblan para identificar alteraciones genómicas como variantes de nucleótido simple (SNV), inserciones/deleciones (indels) y, dependiendo del ensayo: variaciones en el número de copias (CNV) y genes de fusión. El estudio por NGS de un panel de genes específico para NM aporta información simultánea acerca del estado mutacional de múltiples genes, posicionándola como una técnica sumamente útil para el diagnóstico, pronóstico y manejo terapéutico de las diferentes neoplasias mieloides[1,3].

Abstrac

Myeloid neoplasms (MN) derive from the clonal expansion of a hematopoietic cell driven by aquisition of multiple genetic and molecular mutations that contribute to malignant transformation. Complete cytogenetic and molecular characterization, in addition to morphological evaluation, is a mandatory

requirement to achieve an accurate diagnosis and risk stratification, and for the consequent clinical management of patients with MN. The updated classification of myeloid neoplasms carried out by the World Health Organization (WHO-5) and the new International Consensus Classification (ICC) have established guidelines to define different entities within MN, and European Leukemia Net (ELN) has also updated in 2022 their recommendations for genetic risk stratification in AML. These publications have highlighted the need to study a greater number of genes, for which next generation sequencing (NGS) are powerful tools, complementary to classical molecular and cytogenetical techniques. NGS based methods use millions of parallel sequencing reactions, which are assembled to identify genomic abnormalities such as single nucleotide variants (SNVs), insertions/deletions (indels) and, depending on the assay design, they can also detect copy number variations (CNVs) and fusion genes. NGS targeted panels for MN provide simultaneous information about the mutational status of multiple genes and make it an extremely useful technique for diagnosis, risk stratification and therapeutic management of patients with myeloid neoplasms[1,2].

Introducción

Las neoplasias mieloides (NM) constituyen un grupo de enfermedades hematológicas, clínica y biológicamente heterogéneas. Las NM incluyen la leucemia mieloide aguda (LMA), neoplasias mielodisplásicas (SMD), neoplasias mieloproliferativas (NMP) y síndromes de superposición mielodisplásicos/mieloproliferativos (SMD/NMP). Existe un amplio espectro de alteraciones moleculares y genéticas que llevan a la transformación maligna de la célula mieloide, y a su diferenciación o maduración defectuosa[2].

El avance en las técnicas de secuenciación masiva de próxima generación (NGS) y su implementación en la práctica clínica ha permitido obtener información valiosa acerca de la complejidad de las NM, la heterogeneidad tumoral y la evolución clonal, posicionándola como una herramienta esencial para individualizar/personalizar el diagnóstico y el manejo clínico de pacientes con NM. Sin embargo, la complejidad de los datos obtenidos plantea un desafío en la interpretación de nuevas variantes (en especial aquellas que no se encuentran reportadas en la literatura) y en la discriminación entre mutaciones patogénicas, pasajeras, polimorfismos, hematopoyesis clonal de potencial indeterminado y alteraciones de origen germinal[3].

La relevancia de las alteraciones moleculares y cromosómicas evidenciada en la última actualización de la OMS/ICC ha complejizado las estrategias a implementar para el diagnóstico y pronóstico de las NM, requiriendo una caracterización genómica profunda con información del estado mutacional de múltiples genes en simultáneo. El estudio de paneles de genes target por NGS resulta ser la estrategia que mejor se adapta a esta necesidad con una alta sensibilidad y un costo relativamente bajo considerando la cantidad de genes estudiados[1,2,4].

Conceptos generales de NGS

Las técnicas de NGS de lectura corta (250-800pb) utilizan millones de reacciones de secuencia en paralelo que se ensamblan para identificar múltiples alteraciones genómicas[5].

El flujo de trabajo puede dividirse en cuatro pasos principales independientemente de la plataforma utilizada: preparación de librerías, amplificación del material genómico y generación de clusters; secuenciación y análisis de datos.

Durante la preparación de librerías (paso 1), los fragmentos de DNA obtenidos por métodos enzimáticos o mecánicos (nebulización o ultrasonido), o bien obtenidos por amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se ligan con adaptadores de ADN sintéticos que permiten la unión de las moléculas de ADN a una superficie sólida a la vez que actúan como sitios de cebado para la amplificación y secuenciación. Durante este paso también se "marcan" los fragmentos con índices (barcoding) que identifican a cada paciente y permite la formación de un pool de diferentes librerías para secuenciarlas a la vez[3,5].

La NGS puede acoplarse con tecnologías de enriquecimiento para estudiar desde un pequeño número de genes de interés utilizando paneles de genes target, hasta miles de genes o regiones genómicas completas (secuenciación de exoma completo, WES), o puede utilizarse sin enriquecimiento para detectar el genoma completo (secuenciación de genoma completo, WGS), el transcriptoma completo (secuenciación de transcriptoma completo, WTS) o para secuenciación de ARN (RNA seq)[6].

La amplificación de ADN/generación de clusters (paso 2) ocurre luego de que las moléculas de ADN se unen a la fase sólida (Flow cell). Una vez amplificados, cada cluster de ADN es secuenciado (paso 3). Los métodos más difundidos para esto son la secuenciación por síntesis empleando nucleótidos terminadores de cadena marcados con moléculas fluorescentes (plataforma Illumina) o secuenciación basada en la detección del cambio de voltaje por semiconducción (plataforma Ion Torrent).

Durante el análisis de datos (paso 4), se utilizan herramientas bioinformáticas para convertir las señales obtenidas en la corrida a secuencia nucleotídica (análisis primario) que posteriormente se alinean con el genoma de referencia (análisis secundario) y se analizan para detectar variantes de secuencia (llamado de variantes).

Luego, las variantes de secuencia son anotadas (análisis terciario) proporcionando más detalles de las variantes halladas: donde se encuentran, que cambios producen en la proteína, etc. A través de un proceso de priorización se descartan las variantes sinónimas, las de zonas UTR y los polimorfismos. Por último, las variantes se categorizan según el impacto clínico.

La correcta interpretación de las variantes encontradas requiere conocer el alcance y las limitaciones de las diferentes bases de datos disponibles (poblacionales, de cáncer, etc.) y entender los algoritmos computacionales que predicen el efecto de la variante encontrada sobre la estructura y función de la proteína. La correcta interpretación de las variantes y la claridad al trasmitir la relevancia del hallazgo en el informe, repercuten en el manejo clínico del paciente[5].

Panel de genes

A los fines técnicos, el estudio de paneles de genes por NGS se ha adoptado preferencialmente por sobre la WES o WGS en NM debido a que permite una mayor facilidad en la interpretación de resultados, presenta costos menores e insume menor tiempo de procesamiento y análisis bioinformático. Así mismo, el uso de paneles de genes target permite alcanzar mayores profundidades de lectura, necesaria para detectar con alta sensibilidad la presencia de variantes de secuencia que se encuentren en baja proporción o frecuencia alélica, como es característico en las alteraciones somáticas[6].

A los fines prácticos, el uso de paneles de genes es la estrategia más adecuada para el estudio de las NM cuya patogénesis se asocia a mutaciones somáticas recurrentes en un grupo determinado y bastante limitado de genes. Si bien cada una de las entidades que integran el espectro de patologías mieloides son muy heterogéneas, a nivel molecular pueden ser similares afectando a genes en común. Por esto, resulta práctico utilizar un único panel para el estudio de todas las patologías mieloides, considerando cuáles son los genes que brindan información de interés para el diagnóstico, el pronóstico y la terapéutica de cada patología en particular.

Sea de origen comercial o de diseño propio, es importante estar familiarizados con los paneles de genes disponibles y conocer, no sólo qué genes lo integran sino también saber si se estudian de manera completa o sólo algunos exones de interés o regiones hot spot para asegurarse que abarca la gran mayoría de las variantes genómicas con significado clínico. En la tabla 1 se listan los genes informativos para cada patología de acuerdo a las recomendaciones actuales[6].

Para aumentar la cobertura de las regiones a secuenciar cuando se estudian paneles de genes es necesario utilizar un método de enriquecimiento al momento de preparar las librerías. Los paneles de amplicones se basan en la amplificación por PCR de las regiones de interés mediante la unión de primers específicos, mientras que los paneles de captura por hibridación se basan en el enriquecimiento del DNA mediante captura con sondas específicas.

Para obtener una buena cobertura de las regiones de interés, se espera que el porcentaje obtenido de lecturas que mapean las mismas sean >70% y 90% para paneles de captura y amplicones, respectivamente; uniformes y capaces de detectar variantes puntuales de nucleótido simple (SNV) y pequeñas inserciones/deleciones (indels)[7].

Cuando se detecta una variante de secuencia de relevancia clínica, es importante reportarla acompañada de su abundancia, representada generalmente por la frecuencia alélica de la variante (VAF). La VAF es la relación entre el número de lecturas que contienen una variante en una determinada posición del genoma dividido por el número total de lecturas en esa posición. La VAF se considera una medida semicuantitativa y puede verse afectada por la presencia de aneuploidías cromosómicas, pérdidas neutrales

de la heterocigocidad (LOH) o amplificaciones/deleciones genéticas. VAF cercanas al 50% en determinados genes pueden hacer sospechar del origen germinal de la misma, debiendo esto ser confirmado como se mencionará más adelante[6,7].

El límite de detección de los ensayos de NGS generalmente está determinado por la profundidad de lectura alcanzada y típicamente se encuentra entre un 2-5% de VAF, siempre que se tengan al menos 25 lecturas de alelo alternativo. Por ejemplo, la detección de una variante somática con una profundidad de 1000 lecturas por muestra (1000X) alcanzaría una sensibilidad media del 2,5%, si se considera la presencia de la variante en al menos 25 lecturas[7].

Detección de genes de fusión.

La detección de traslocaciones o genes de fusión por medio de la tecnología de NGS ha comenzado a ser una alternativa confiable y complementaria a los métodos convencionales como son el cariotipo, la hibridación fluorescente in situ (FISH) o la RT-PCR. Usualmente requiere de la extracción de ARN y transcripción reversa para obtener cADN, aunque algunos diseños lo estudian directamente sobre ADN. Los métodos basados en el uso de ARN como material genético de partida detectan transcriptos de fusión generados a partir de genes de fusión productivos. Sin embargo, las translocaciones que no resultan en transcriptos de fusión sino que causan la activación transcripcional de un gen diana, como la sobreexpresión de MECOM en LMA con inv[3] (q21.3; q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2), no podrán detectarse con este método. La ventaja del uso de la tecnología de NGS radica en un mayor aprovechamiento de la muestra, permitiendo estudiar simultáneamente un elevado número de alteraciones genómicas[3,8].

Detección en la variación de número de copias (CNV)

La tecnología basada en NGS para la detección de CNVs tiene el potencial de detectar la presencia de aneuploidías como pérdida o ganancia de cromosomas completos, o deleciones o amplificaciones de genes o regiones cromosómicas determinadas(3,8).

A diferencia del cariotipo convencional, la detección de CNV por NGS presenta un flujo de trabajo simplificado que no requiere de la división celular de las células neoplásicas en cultivo. Sin embargo, una diferencia significativa con respecto al estudio citogenético es que no es posible evidenciar heterogeneidad clonal, así como tampoco identificar alteraciones balanceadas que a menudo se observan en SMD y LMA[3].

Al día de hoy existen paneles comerciales diseñados especialmente para detectar variaciones en el número de copias en zonas de interés para NM. Dentro del panel de genes estudiados se incluyen algunos que mapean específicamente en los locus 5q33, 7q35, 20q12,17p13, 11q23 y en distintos sitios del cromosoma 8, regiones con aneuploidías frecuentes y relevantes en pacientes con SMD, observándose resultados altamente concordantes con los de los métodos convencionales que se utilizan para detectar estas alteraciones.

Alteraciones genómicas en las distintas NM

Es primordial el conocimiento del espectro genético de las neoplasias mieloides a la hora de diseñar o seleccionar un panel adecuado. En general, las neoplasias mieloides son provocadas por alteraciones en genes que pertenecen a diferentes categorías según su función: vías de señalización (JAK2, FLT3, KIT, RAS), factores de transcripción (CEBPA, RUNX1, CBFB), factores del splicing (SF3B1, U2AF1, SRSF2, ZRSR2), reguladores epigenéticos (ASXL1, BCORL1, EZH2, DNMT2A, TET2, IDH1, IDH2), cohesinas (STAG2, SMC1A, SMC3, RAD21), supresores tumorales (TP53, WT1, PHF6), o por mutaciones en el gen NPM1, implicado en diversas funciones[3].

Se sabe que el perfil mutacional se superpone en las distintas neoplasias mieloides, y que son pocas las mutaciones genéticas exclusivas de una entidad en particular. La prevalencia de cada mutación varía según la entidad, de la misma forma en que varía su significado diagnóstico y pronóstico. (Fig1)La mayor accesibilidad a la tecnología de NGS desde hace dos décadas ha impulsado progresos revolucionarios en el conocimiento, llevando a la incorporación de la genómica en el diagnóstico, clasificación y estratificación de riesgo de las diferentes enfermedades hematológicas. Esto se ha reflejado en la revisión del 2022 de la clasificación de neoplasias mieloides realizada por la organización mundial de la salud (OMS) (OMS-5) y en la reciente clasificación del consenso internacional (ICC, 2022), como así también en las recomendaciones de la European

Leukemia Net 2022 (ELN-2022) para definir grupos de riesgo en LMA. Además, en la actualidad se conoce que hay variantes genéticas de origen germinal que determinan no solo la predisposición a una enfermedad hematológica maligna, sino que podrían condicionar la elección de la terapia inicial y las decisiones en referencia al trasplante[1,2,3].

Un desafío actual es el estudio de la **hematopoyesis clonal (HC)**, definida por la adquisición de mutaciones somáticas en la célula progenitora hematopoyética en individuos sanos, cuya incidencia aumenta con la edad, asociada con un incremento de la mortalidad total, y predisposición al desarrollo de neoplasias mieloides.

Tanto ICC como OMS-5 reconoce dos condiciones de HC: la hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP) y citopenia clonal de significado incierto (CCUS). CHIP se define como la HC que porta mutaciones somáticas en genes asociados a malignidad mieloide detectados en MO o SP con una VAF ≥ 2% en individuos sin un diagnóstico de desorden hematológico o con citopenias inexplicables, mientras que CCUS se define de la misma manera que CHIP, pero en presencia de una o más citopenias. Los genes más frecuentemente mutados en CCUS son: TET2, DNMT3A, ASXL1, SRSF2, ZRSR2, SF3B1, U2AF1, IDH1, IDH2, RUNX1, EZH2, JAK2, CBL, KRAS, CUX1 y TP53. El estudio de estos genes en simultaneo a través de un panel mieloide permite detectar la coocurrencia de mutaciones que podría asociarse con progresión a SMD. Sin embargo, el aporte de la secuenciación masiva a dichas entidades está fuertemente condicionada por la profundidad de lecturas alcanzada en el ensayo, de forma tal que permita la detección de variantes con una VAF del 2%[1,2,9].

Respecto al diagnóstico de los síndromes mielodisplásicos, las clasificaciones actuales muestran varias modificaciones. La OMS-5 introduce el término "neoplasias mielodisplásicas" (SMD) en reemplazo de síndromes mielodisplásicos, y las agrupa de acuerdo a dos criterios: aquellas que se definen por la morfología, y las que se definen por una anomalía genética: SMD con bajo recuento de blastos y deleción en 5q (SMD-5q), SMD con bajo recuento de blastos y mutación en SF3B1, y SMD con inactivación bialélica de TP53 (SMD-biTP53). Los criterios diagnósticos para SMD-5q no han cambiado para OMS-5[1].

La detección de mutaciones en SF3B1 identifica un subgrupo que abarca cerca del 90% de los SMD con ≥5% de sideroblastos en anillo y que se asocian a pronóstico favorable. Sin embargo, estudios recientes indican que el buen pronóstico de la mutación puede verse afectado si se acompaña de mutaciones en otros genes como BCOR, BCORL1, RUNX1, NRAS, STAG2, SRSF2, o por la presencia de del(5q) [1,2].

Las alteraciones en TP53 se detectan en el 7-11% de los casos de SMD y pueden ser variantes de secuencia, deleciones o pérdida de heterocigosidad con copias neutras. Alrededor de dos tercios de estos pacientes presentan alteraciones múltiples (multi-hit), consistentes con alteraciones bialélicas de TP53 que resultan en un clon neoplásico carente de la proteína TP53 funcional normal. Las alteraciones bialélicas de TP53 (bi-TP53) pueden consistir en múltiples mutaciones o en la presencia de una mutación junto a la deleción del alelo homólogo. La detección de bi-TP53 requiere de la secuenciación del gen para detectar mutaciones, acompañada de otra técnica que permita evaluar el estatus del número de copias como puede ser la el FISH pada del 17p13.1 y/o técnicas de arrays. En el estudio de NGS, cuando se detectan dos o más mutaciones en TP53 usualmente afectan a ambos alelos, y puede considerarse como un estado multi-hit. Las mutaciones en TP53 que se detectan con una VAF≥50% pueden resultar de la pérdida de copias del alelo trans (que puede ser evidenciado en el análisis de CNV) o de la pérdida de heterocigocidad con copias neutras, sin embargo, cerca del 6% de las alteraciones multi hit se observan con VAF <50% por lo que los datos hallados siempre se deben interpretar teniendo en cuenta el número de copias[1,3,6].

En el estudio de LMA es importante la caracterización genética completa para identificar las alteraciones que definen entidades según OMS-5 e ICC, así como también aquellas consideradas por la ELN-2022 para definir riesgo. Para esto es mandatorio la realización del estudio citogenético junto a otras técnicas de citogenética molecular (FISH) y biología molecular (PCR, secuenciación de Sanger, panel de genes por NGS, etc.)[6].

Con la definición en ambas clasificaciones de la categoría "LMA con alteraciones en genes relacionada a displasia", que incluye la presencia de mutaciones en los genes ASXL1, BCOR, EZH2, SF3B1, SRSF2,

STAG2, U2AF1 o ZRSR2, asociadas a pronóstico adverso según la ELN 2022, se hace más evidente la necesidad del estudio simultaneo de varios genes. El estudio de un panel de genes por NGS resulta ser costo efectivo, con un mejor aprovechamiento de la muestra y tiempo de respuesta razonable[1,2,6,10,11]. Esto refuerza la importancia de integrar la información clínica, morfológica y anatomopatológica a los hallazgos genético moleculares para el diagnóstico de las neoplasias mieloides, para lo cual además es importante tener en cuenta algunas consideraciones con respecto al estudio de mutaciones por NGS.

Respecto a mutaciones en CEBPA: incluyen a las bi alélicas y a las afectan al dominio bZIP del gen. Cuando se detectan dos mutaciones en CEBPA por NGS, no se puede confirmar si ambas se encuentran en el mismo (cis) o diferentes (trans) alelos, pero si se encuentran en las regiones N-terminal y C-terminal se consideran bi alelilicos a los fines diagnósticos y pronóstico. Es bien conocida la dificultad para secuenciar el gen CEBPA dado su alto contenido en GC que podría llevar a resultados falsos negativos en condiciones analíticas no adecuadas. En este sentido, los paneles de captura híbrida logran una mayor performance respecto a los paneles de amplicones y se recomiendan para amplificar regiones dificultosas, dado que logran alcanzar profundidades de lecturas mayores con coberturas más homogéneas[3].

Las mutaciones en el gen FLT3 son frecuentemente duplicaciones internas en tándem (ITD) que ocurren en el dominio yuxtamembrana (FLT3-ITD) o mutaciones puntuales que afectan el dominio tirosina kinasa (FLT-TKD). El tamaño de la inserción en FLT3-ITD varia desde unos pocos pares de bases (pb) hasta más de 300pb. Se han documentado dificultades para detectar las FLT3-ITD por inconvenientes durante la alineación de las lecturas de secuencias muy grandes afectadas por la duplicación. Además, las duplicaciones grandes pueden ser difíciles de detectar con paneles de amplicones dependiendo del largo de lectura utilizada. La presencia de mutaciones FLT3 impacta además sobre las decisiones terapéuticas. En la actualidad está aprobado el uso de inhibidores de FLT3 como terapia dirigida, que mejoran notablemente el pronóstico en pacientes con FLT3-ITD y FLT3-TKD si se instauran rápidamente. Los métodos de biología molecular tradicionales como el análisis de fragmentos suelen ser más adecuados para obtener resultados rápidos, requeridos en estos casos para la toma de decisiones terapéuticas[3].

En LMMC, como modelo de SMD/NMP, la secuenciación masiva ha permitido determinar la presencia de una gran variedad de mutaciones somáticas en distintos genes como los factores epigenéticos (TET2, DNMT2A, ASXL1y EZH2), factores del splicing (SRSF2, SF3B1, U2AF1 y ZRSR2) y de señalización celular (NRAS, KRAS, CBL o JAK2). Se ha reportado que más del 90% de los pacientes con LMMC portan una mutación clonal en sus células progenitoras hematopoyéticas, y el perfil mutacional ayuda a determinar el fenotipo mieloproliferativo o mielodisplásico de la LMMC. Tanto la ICC como la OMS--5 integran la información de mutaciones genéticas a sus criterios diagnóstico: el diagnóstico de la enfermedad puede hacerse con un menor recuento de monocitos (0.5-1 x 10^9/L) cuando se demuestra clonalidad citogenética/alteraciones moleculares o se documenta displasia en al menos un linaje celular. Ambas clasificaciones reconocen que las LMMC más mieloproliferativas (recuento de leucocitos >13 x 10^9/L) se encuentran enriquecidas en mutaciones en genes involucrados en vías de señalización celular (NRAS, KRAS, CBL o JAK2) y se asocian a curso clínico adverso[1,2,9].

Las variantes en el gen CSF3R, que codifica para el receptor del factor 3 estimulante de colonias granulocíticas, se reportan en el 60-80% de los casos de **leucemia neutrofílica crónica (LNC)**, aunque no es específica de esta entidad, y puede ser hallada en otros desordenes mieloides. La variante más frecuente es la p.T618I, que tiene implicancias terapéuticas y para la cual se ha reportado buena respuesta al tratamiento con ruxolitinib[6,11].

En el estudio de **neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMP)** clásicas, el screening de mutaciones drivers es mandatorio. Por lo general, el estudio de un panel de genes no se requiere en el estudio inicial para establecer el diagnóstico, pero sí se recomienda en pacientes triples negativos, donde la identificación de variantes somáticas menos frecuentes puede ayudar a establecer el origen clonal de la enfermedad. Así mismo, el estudio simultáneo de variantes patogénicas en otros genes asociados a neoplasia mieloide aporta valor pronóstico; por ejemplo: ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH1, IDH2 y U2AF1 se consideran "mutaciones de alto riesgo

molecular" y se incluyen, junto a la información citogenética y características clínicas, dentro de scores pronósticos moleculares actuales como el MIPSS70 y GIPSS para categorizar el riesgo en mielofibrosis (MF). Sin embargo, el impacto de dichas mutaciones en policitemia vera (PV) y trombocitemia esencial (TE) es aún incierto. Aunque en la actualidad no hay consenso acerca del estudio de mutaciones en otros genes como TP53, NRAS, KRAS y RUNX1, su presencia posiblemente impacte en el pronóstico y/o resistencia a diversos tratamientos[12,13].

Un punto a discutir es el tipo de muestra adecuada para el estudio de mutaciones somáticas en las diferentes NM. La médula ósea (MO) es la muestra de elección al diagnóstico asegurando una correcta clasificación de la enfermedad a través del estudio morfológico, citogenético y molecular. Sin embargo, en ocasiones no es posible contar con la muestra de MO, por aspirado seco, o cuando los estudios moleculares se hacen en una instancia posterior. En este sentido, diversos trabajos han demostrado una buena correlación entra las variantes halladas en MO y en sangre periférica (SP), lo que sugiere que la SP es una muestra alternativa que puede utilizarse para el estudio molecular por NGS logrando una sensibilidad comparable a la alcanzada en MO[14,15].

Síndromes hereditarios con predisposición a neoplasias hematológicas

La predisposición genética a la malignidad hematológica es un tema que ha cobrado importancia en el último tiempo y que requiere de un debate especial. La identificación de esta entidad es crítica a fines del diagnóstico y manejo terapéutico de los pacientes portadores de estas mutaciones, así como también para el consejo genético del propio paciente y del resto de los miembros de la familia. Por otro lado, es fundamental en el screening de donantes y para la selección del tipo de acondicionamiento frente a un posible trasplante relacionado de células madres[1,2,6].

La predisposición genética a las neoplasias hematológicas, y mieloides en particular, fue reconocida como una categoría dentro de las NM tanto en OMS-5 como en ICC-2022. Ambas clasificaciones incluyen NM con predisposición en línea germinal:[1] sin disfunción en otro órgano;[2] con trastorno plaquetario;[3] con posible disfunción orgánica o que afecte a múltiples órganos (Tabla 2). Los fenotipos que se presentan asociados a estas condiciones genéticas son muy variables, y los pacientes a menudo carecen de características sindrómicas aparentes. Algunas condiciones de predisposición genética, como las mutaciones en CEBPA, o DDX41, o TP53/Li Fraumeni, sólo se manifiestan por la aparición de una neoplasia, sin asociación con características sindrómicas.

Así mismo, en la actualidad se reconoce que las NM con predisposición genética no siempre se diagnostican en presencia de historia familiar ni durante la infancia. De hecho, mutaciones germinales en DDX41, o algunas telomeropatías se reportan en pacientes mayores de 50 años de edad. Actualmente se reconoce un grupo cada vez mayor de pacientes con NM que portan mutaciones de predisposición genética, y esto se debe en gran parte al incremento en el uso de paneles de genes por NGS que pueden hacer sospechar la presencia de variantes germinales.

El uso de paneles mieloides de NGS ha llevado a la identificación de variantes genéticas heredadas de forma germinal en ciertos genes que comúnmente se encuentran mutados dentro de neoplasias hematológicas. Independientemente de la sospecha clínica, técnicamente las variantes germinales pueden sospecharse cuando se presentan con una VAF entre 40-60% (estado heterocigoto) o >80% (estado homocigoto) y su presencia debe confirmarse en un tejido con baja probabilidad de sufrir mutaciones somáticas y donde pueda excluirse la contaminación con células hematopoyéticas, siendo el cultivo de fibroblastos el gold standard[10].

Dada la complejidad técnica de trabajar con cultivo de fibroblastos para la búsqueda de variantes germinales, pueden ser utilizados otros tejidos alternativos como son los folículos pilosos, las biopsias de piel o el hisopado de mucosa yugal, siempre que se excluya la contaminación con sangre periférica. Es esencial la consulta con genetistas especializados que participen en el consejo genético para poder llegar a conclusiones robustas en estos casos[10].

Conclusión

Los avances tecnológicos de los últimos años y la aplicación del estudio de paneles de genes por NGS al diagnóstico clínico han aumentado la capacidad para detectar mutaciones somáticas relevantes para todo el espectro de las neoplasias mieloides. Además, han permitido identificar mutaciones de origen germinal asociadas con la predisposición hereditaria a

neoplasias hematológicas, que no sólo pueden tener impacto en los pacientes afectados sino también sobre su entorno familiar. La reciente actualización de los criterios de diagnóstico para NM publicados por OMS e ICC, junto con las actuales recomendaciones de ELN para la estratificación de riesgo de los pacientes con LMA, reflejan este avance poniendo especial énfasis en la caracterización genética de las neoplasias mieloides. Las técnicas de NGS se presentan entonces como una herramienta robusta y accesible para colaborar en el diagnóstico, pronóstico y manejo terapéutico de los pacientes con este tipo de neoplasias. Además, considerando la cantidad de genes estudiados, constituye una estrategia muy eficiente en cuanto a sus costos, con un óptimo aprovechamiento de la muestra y tiempos de respuestas acordes a las necesidades clínicas. La compleja y abrumadora cantidad de información obtenida a partir de los estudios por NGS plantea un desafío en la interpretación de los resultados, y exige conocer las herramientas disponibles para realizarlo (bases de datos, algoritmos computacionales de predicción in sílico, etc.). La familiaridad con el espectro de alteraciones genómicas que pueden ser detectadas en las neoplasias mieloides y su relevancia en el contexto clínico de cada paciente resulta fundamental para traducir los hallazgos a decisiones clínicas y terapéuticas.

Ilustración 1. Espectro mutacional en las diferentes NM.

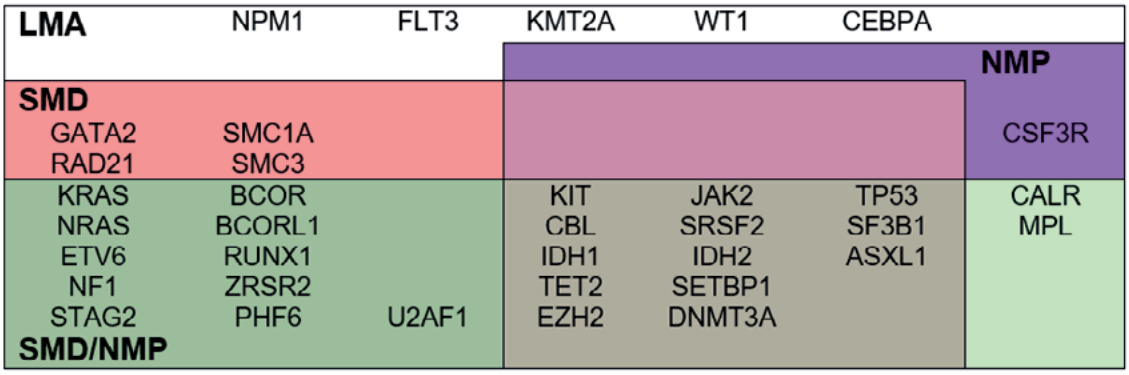


Tabla 1. Alteraciones genéticas en las diferentes NM

Indicación	Alteraciones genéticas
SMD, SMD/NMP, Citopenias	ASXL1, BCOR, BCORL1, CBL, CEBPA, CSF3R, DDX41, DNMT3A, ETV6, ETNK1, EZH2, FLT3-ITD, FLT3-DK, GATA2, **GNB1**, IDH1, IDH2, JAK2, KIT, KRAS, KMT2A-PTD, NF1, NPM1, NRAS, PHF6, PPM1D, **PRPF8**, PTPN11, RAD21, RUNX1, **SAMD9, SAMD9L**, SETBP1, SF3B1, SRSF2, STAG2, TET2, TP53, U2AF1, **UBA1**, WT1, ZRSR2
NMP y mastocitosis	ASXL1, CALR, CBL, CSF3R, DNMT3A, EZH2, IDH1, IDH2, JAK2, KIT, KRAS, MPL, NRAS, PTPN11, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SH2B3, SRSF2, TET2, U2AF1, ZRSR2
Eosinofilias	ASXL1, CBL, DNMT3A, EZH2, KRAS, NRAS, RUNX1, SF3B1, SRSF2, **STAT5B**, TET2, U2AF1
LMA	**Genes requeridos para el diagnóstico y estratificación de riesgo:** ASXL1, BCOR, CEBPA, DDX41, EZH2, FLT3-ITD, FLT3-DK, IDH1, IDH2, NPM1, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, TP53, U2AF1, ZRSR2 **Genes adicionales requeridos para el diagnóstico y estratificación de riesgo** ANKRD26, BCORL1, BRAF, CBL, CSF3R, CUX1, DNMT3A, ETV6, GATA2, JAK2, KIT, PPM1D, PTPM11, RAD21, SETBP1, TET2, WT1

Tabla 2. Neoplasias mieloides con predisposición germinal

Neoplasias mieloides con predisposición germinal sin alteraciones preexistentes ni disfunción de otros órganos: -Variantes germinales L/PP en CEBPA (LMA familiar asociada a CEBPA) -Variantes germinales L/PP en DDX41 -Variantes germinales L/PP en TP53 (Síndrome Li-Fraumeni)
Neoplasias mieloides con predisposición germinal y alteraciones plaquetarias preexistentes: -Variantes germinales L/PP en RUNX1 (desórdenes plaquetarios familiares con malignidad mieloide asociada) -Variantes germinales L/PP en ANKRD26 (Trombocitopenia 2) -Variantes germinales L/PP en ETV6 (Trombocitopenia 5)
Neoplasias mieloides con predisposición germinal y disfunción de otros órganos: -Variantes germinales L/PP en GATA2 (Deficiencia de GATA2) -Síndromes de fallo medular: -Neutropenia congénita severa (NCS) -Síndrome de Shwachman-Diamond (SSD) -Anemia de Fanconi (AF) -Desórdenes asociados a alteraciones de telómeros -RASopatías (Neurofibromatosis tipo 1, Síndrome CBL, Síndrome de Nooan, Desórdenes síndrome de Nooan like) -Síndrome de Down -Variantes germinales L/PP en SAMD9 (Síndrome MIRAGE) -Variantes germinales L/PP en SAMD9L (Síndrome de ataxia-pancitopenia) -Variantes germinales bi alélicas en BLM (Síndrome de Blomm)

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. The 5th edition of the world health organization classification of haematolynphoid tumours: Myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. Khoury J, Solary E, Alba O, y col. 2022, Leukemia, pp. 1703-1719.
2. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Arber D, Orazi A, Tefferi A y col. 2022, Blood, pp. 1200-1222.
3. The interpretation of sequence variants in myeloid neoplasms. Hanbazazh M, Haranda S, Merlote D y col. 2021, Am J Clin Pathol, pp. 728-748.
4. Next generation sequencing improves diagnosis, prognosis and clinical management of myeloid neoplasms. carbonell D, Súarez-González J, Martínez-Laperche C y col. 2019, Cancers, pp. 1-16.
5. Next-generation sequencing technologies: An overview. Hu T, Chitnis N, Monos D y Dinh A. 2021, Human Inmunology, pp. 800-811.
6. Genomic profiling for clinical decision making in myeloid neoplasms and acute leukemia. Duncavege E, Bagg A, Cazzola M, y col. 2022, Blood, pp. 2228-2247.
7. Guia de aplicación clínica de la secuenciación masiva en sindromes mielodisplásicos y leucemia mielomonocítica crónica. Such E, Sole F y col. s.l. : GESMD. Grupo Español de sindromes mielodisplásicos, 2017.
8. Next generation cytogenetics in myeloid hematological neoplasms: detection of CNVs and translocations. Chicano M, Carbonell D, Díez-Martín J, y col. 2021, Cancers, pp. 1-13.
9. The times, they are a changing: the impact of next generation sequencing on diagnosis, classification, and prognosticaction of myeloid malignancies with focus on myelodysplastic syndrome, AML and germiline predisposition. Gurbuxani S, Hochman M, Shimamura A y col. 2023, ASCO EDUCATIONAL BOOK.
10. Diagnosis and Management of AML in Adults: 2022 ELN. Recommendations from an International Expert Panel. Döhner H, Wei AH, Löwenberg B., y col. 2022, Blood, pp. 1345-1377.
11. Genomic landscape of neutrophilic leukemias of ambiguous diagnosis. Zhang H., Wilmot B., Bottomly D. 867–879, s.l. : Blood, 134(11), 2019.
12. Towards a Personalized Definition of Prognosis in Philadelphia-Negative Myeloproliferative Neoplasms. Mora B, Passamonti F. 127–139, s.l. : Current hematologic malignancy reports, 17(5), 2022.
13. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. A, Tefferi. 801–821, s.l. : American journal of hematology, 98(5), 2023.
14. Myeloid NGS analyses of paired samples from bone marrow and peripheral bool yield concordant results: a prospective cohort analyses of the AGMT study group. Jansko-Gadermier B, Leisch M, Pleyer L, y col. 2023, Cancers, pp. 1-21.
15. Clinical utility of targeted next-generation sequencing-based screening of peripheral blood in the evaluation of cytopenias. Shanmugam V, Parnes A, Kalyanaraman R y col. 2019, Blood vol. 134,24, pp. 2222-2225.
16. A concise review on the molecular genetics of acute myeloid leukemia. Padmakumar D, Chandraprabha V. R, Gopinath P. 2021, Leukemia research vol. 111.

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.

Leucemia Linfoblástica Aguda recaída de alto riego

High-risk relapsed acute lymphoblastic leukemia

Makiya, Monica

Hospital Italiano de Buenos Aires

monica.makiya@hospitalitaliano.org.ar

LLA EN PEDIATRIA

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 36-45
Octubre 2023

Palabras claves: Leucemia Linfoblástica Aguda, Recaída, Alto riesgo.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, Relapse, High risk.

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la enfermedad maligna más frecuente en pediatría[1], representa un 25 % de los diagnósticos de cáncer entre los niños menores de 15 años. La recaída continúa siendo la causa más común de fracaso del tratamiento y ocurre aproximadamente en 15 a 20% de los pacientes, lo que representa una incidencia tan elevada de casos, que la convierte, como patología independiente, en el cuarto cáncer más común en la infancia[2].

En Argentina según el Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino (ROHA), se diagnosticaron un promedio de 385 nuevos casos de LLA al año en el período 2000-2016 en menores de 15 años (30 casos/1.000.000)[3] con una ligera tendencia al aumento de casos con respecto a reportes anteriores.

En población adulta no existe un registro nacional, pero extrapolando por cantidad de habitantes e incidencia reportada en registros mundiales se calcula que se diagnostican 1500 LLA en pacientes de edad adulta, en esta población debido a casas biológicas y tolerabilidad del tratamiento la recurrencia de la enfermedad asciende al 50%[4].

Aún con los mejores tratamientos de recaída actuales, con quimioterapia intensa y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) no se ha superado globalmente el 50% de sobrevida a 5 años[5]. La mayoría de los pacientes recaídos, siguen muriendo a pesar de los enfoques de quimio-radioterapia agresivos y TCPH.

La quimioterapia parecería haber llegado a su máximo de rendimiento por lo tanto, son necesarios nuevos regímenes de rescate surgidos de la investigación básica y la experimentación clínica desarrollada dentro de grupos cooperativos, que permitan homogeneizar, validar y mejorar los resultados[6].

Factores pronóstico de la recaída:

Sitio de la recaída:

La mayor parte de las recaídas se producen en la médula ósea, ya sea en forma aislada o combinada con otro sitio, más frecuentemente en Sistema Nervioso Central (SNC) o testículos.

La recaída medular encubre un riesgo más alto que la recaída combinada o aislada pero el sitio deja de tener importancia cuando la recaída sucede en forma muy temprana.

La recaída extramedular se explicó tradicionalmente por la teoría de sitio santuario, por la difícil llegada de agentes quimioterápicos. Hoy se piensa que la posibilidad de producción de linfocitos quiescentes en el universo de células leucémicas, podrían ser los responsables de las recaídas aisladas[7,8]. Estas células podrían permanecer en latencia celular en una detención reversible en G0 / G1 del ciclo celular, con una actividad metabólica disminuida, pudiendo quedar indemnes a la acción de los citostáticos que actúan sobre células en replicación. También se habla de ciertas señales que determinan el freno en G0 de estas células en el SNC.

El compartimento del SNC se ve afectado en una proporción diez veces mayor en las recaídas de la LLA. Aproximadamente el 3-5% de los pacientes tiene compromiso de SNC en el diagnóstico inicial y en el 30-40% de los pacientes en la recaída[9]. Es importante destacar que la afectación del SNC en el momento de la recaída se produce principalmente en pacientes con SNC negativo en el diagnóstico inicial en LLA- B[10] y suele ser un sitio de recaída frecuente en LLA-T con o sin compromiso inicial.

Para esclarecer el mecanismo de la enfermedad del SNC en la LLA, se están investigando cada vez más los factores que influyen en la localización y la supervivencia de las células leucémicas en este sitio protector. Aunque el origen de esta latencia sigue siendo una cuestión abierta, algunos estudios recientes han proporcionado algunas respuestas sobre cuál sería el factor determinante de la preferencia por el SNC y el testículo, no está bien claro pero se sabido que las células leucémicas interactúan dinámicamente con su microambiente; experimentos intravitales, permitieron la observación de alta resolución de células leucémicas en ratones xenoinjertados con células leucémicas, se vio que las células leucémicas una vez infundidas, tenían movilidad sin ninguna preferencia por una ubicación específica; en ratones tratados con fármacos de uso común en la práctica clínica (vincristina, dexametasona y asparaginasa) se redujo la carga leucémica pero no se modificó el patrón de movilidad celular y se observó que estas células tenían capacidad de proliferar clonalmente en distintos tejidos, al estudiar las características moleculares de estos clones, se vio que tenían características diferentes en los distintos tipos de tejido, sugiriendo que el microambiente podría conferir ventajas a células con determinadas características[11]. De hecho, la presencia de la translocación t (1; 19), que conduce al transcripto de fusión TCF3-PBX1, se ha asociado con un aumento del riesgo de recaída en el SNC. Este hallazgo clínico ha sido respaldado recientemente por una observación sobre células leucémicas que expresan TCF3-PBX1: se vio un alto nivel de tirosina quinasa Mer comparando células de 64 pacientes pediátricos con LLA que tenían dicha translocación versus 93 de controles[12,13] la presencia de esta tirosina quinasa se asoció a un estado de protección frente a la toxicidad por metotrexate al ser cultivadas con células de glioma humano y astrocitos de rata[14].

La afectación del SNC en el momento del diagnóstico es más probable en la LLA de células T que en la LLA de células B (9,6 frente a 4,4%; p = 0,001) en la LLA-T a diferencia de la LLA-B el compromiso de SNC en enfermedad primaria se ha asociado con una SG inferior a 5 años debido a un mayor riesgo de recaída sistémica y del SNC.

La leucemia testicular clínicamente manifiesta en el momento del diagnóstico es rara, más frecuente en niños que en adultos; un pequeño estudio de biopsia testicular bilateral en cuña en el momento del diagnóstico de LLA reveló compromiso testicular oculto sin que se observaran cambios evidentes en el examen físico en 1 de 4 niños con leucemia linfoblástica aguda de células T y en 4 de 20 niños con B-ALL[15].

La recaída testicular aislada se está volviendo claramente menos común en países desarrollados, con una incidencia de aproximadamente 0.5 a 2% como lo muestran los ensayos más recientes del Children's Cancer Study Group (CCSG). En países de ingresos medios y bajos la incidencia de recaída aún se mantiene alta[16].

En la experiencia del protocolo GATLA-REC-2017, recientemente cerrado con el reporte de 202

pacientes tratados en 24 centros de 11 provincias, podemos ver en la tabla 1 y figura 1, los sitios de recaída y la sobrevida global (SG) de los pacientes según este factor.

Momento de la recaída:

En el metaanálisis de los factores que determinan el riesgo de la recaída, el tiempo que transcurre desde el debut de la enfermedad o la finalización del tratamiento está altamente ligado a las posibilidades de respuesta a la quimioterapia y de curación.

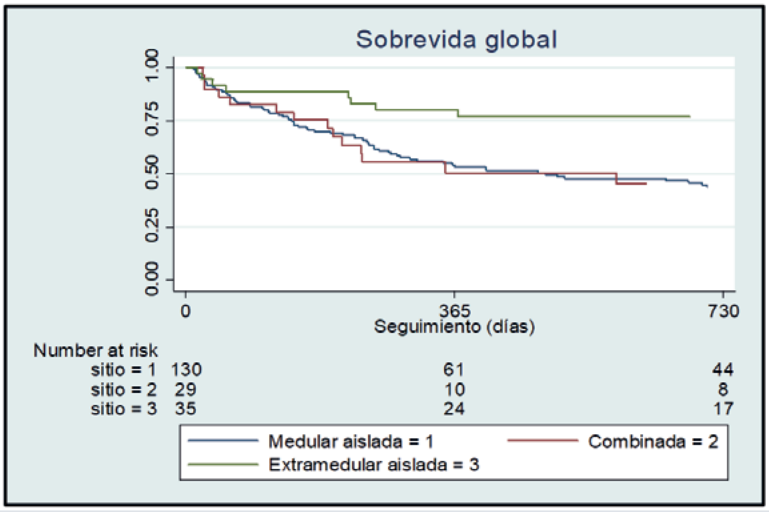
La mayoría de las recaídas se producen durante el tratamiento o dentro de los dos primeros años después de su finalización. Un posible mecanismo que explica una recaída es la presencia de un clon con genes de mal pronóstico desde el momento de diagnóstico que le dan ventaja replicativa y prolifera luego de la desaparición de las células sensibles, estos genes están relacionados con la resistencia al tratamiento como CDKN2A/B, MSH6, ETV6, y la regulación del ciclo celular como PAX5, EBF1, IKZF1, CRLF2 y mutaciones del JAK. Otro mecanismo sería la aparición de genes de resistencia a drogas en el contexto de la inestabilidad genómica que determina una acumulación aleatoria de mutaciones somáticas pre existentes combinadas mutágenos externos como la quimioterapia,[17] esto actúa como un caldo de cultivo para la competencia clonal y la adaptación evolutiva que conduce a la resistencia al tratamiento[18] como lo demuestra la aparición de las mutaciones en NR3C1, TP53, NT5C2, PRPS1, CREBBP, MSH2, PMS2, que son genes de resistencia a drogas. [19] Por otro lado el Children's Oncology Group (COG) ha demostrado que la aparición de estos genes de resistencia no está relacionada con la intensidad de la terapia[20]. Las recaídas que se explican por estos mecanismos se dan en forma temprana suelen se resistentes.

Los datos sobre pacientes con recaídas de 10 ensayos COG mostraron cómo los pacientes de alto riesgo al inicio de su enfermedad tenían mayores porcentajes de recaídas tempranas que los de bajo riesgo, a pesar

Tabla 1. Porcentaje de pacientes y SG a 2a según sitio de recaída

Sitio		N	%	SG 2a
Médula ósea (MO) aislada		133	65,8	40,6%
Combinada	MO+SNC	21	15,8	50%
	MO+Te	9		
	MO+Otro	2		
Extramedular aislada	SNC	15	18,3	75,6%
	Te	20		
	Otro	2		

Figura 1. SG según el sitio de recaída



de haber recibido tratamientos más agresivos. Estos datos sugieren que las diferencias intrínsecas en la biología de los blastos leucémicos están correlacionadas con diferentes mecanismos y el momento de la recaída.

Las recaídas de las leucemias de células T suelen ser tempranas, los análisis del estado de reordenamiento del gen TCR, el patrón de mutaciones NOTCH1 y el número de copias de todo el genoma mostraron un origen clonal común entre el diagnóstico y las recaídas tempranas, pero en los pocos casos de recaídas tardías los patrones no eran idénticos, lo que sugiere que estas recaída deberían considerarse una segunda LLA-T. Estos hallazgos sugieren un modelo por el cual la recaída tardía de la LLA-T se debe a la adquisición de diversos eventos secundarios que pueden ocurrir en una subpoblación distinta[21].

En la tabla 2 y figura 2 se muestra la SG de los pacientes reportados que recibieron el protocolo GATLA-REC-17 según el momento de la recaída.

Respuesta al tratamiento:

Además de la valoración inicial al momento de la recaída, un factor pronóstico indiscutible es la respuesta al tratamiento. Ésta se expresa como enfermedad residual mínima (ERM) medida por citometría de flujo y/o biología molecular al final de la inducción[22]; en los bajos riesgos una ERM < 10-3 después de la inducción se asocia con un buen pronóstico con terapia convencional, mientras que los pacientes con respuesta insuficiente deberán recibir un TCPH para aumentar su expectativa de curación; los pacientes de alto riego con ERM alta al final de la inducción tiene un pronóstico extremadamente malo. Por lo tanto, en tratamientos actuales, la ERM se utiliza en el bajo riesgo para asignar a recibir un TCPH y en el alto riesgo para habilitar el intento de tratamientos investigacionales[23].

En la figura 3 se muestra cómo afecta la persistencia de la ERM positiva al finalizar la inducción en todos los pacientes de la cohorte tratada con el protocolo GATLA-REC-17 y las figuras 4 y 5 evidencian la evolución por grupo de riesgo.

Riesgo genético:

A los parámetros tradicionales como el tiempo y sitio de recaída y la respuesta al tratamiento, la biología molecular le agrega nuevos enfoques para la elección del tratamiento.

Tradicionalmente se consideró a la LLA como una enfermedad no hereditaria, las investigaciones

Tabla 2. Porcentaje de pacientes y SG a 2 a según el tiempo de la recaída

Tiempo	N	%	SG 2a
Tardía	79	39,1%	75,8%
Temprana	56	27,7%	43,8%
Muy temprana	67	33.2%	22,3%

Figura 2. SG según el tiempo de recaída

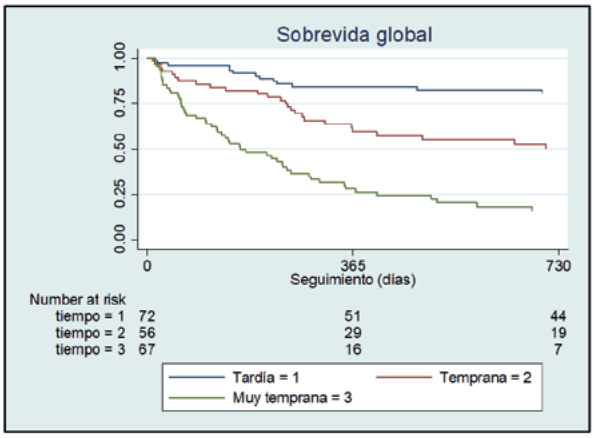


Figura 3. SG según la ERM al final de la inducción (población total)

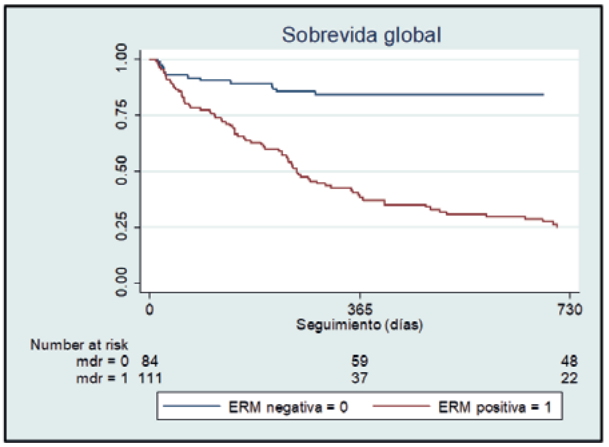


Figura 4. SG según la ERM al final de la inducción (RE)

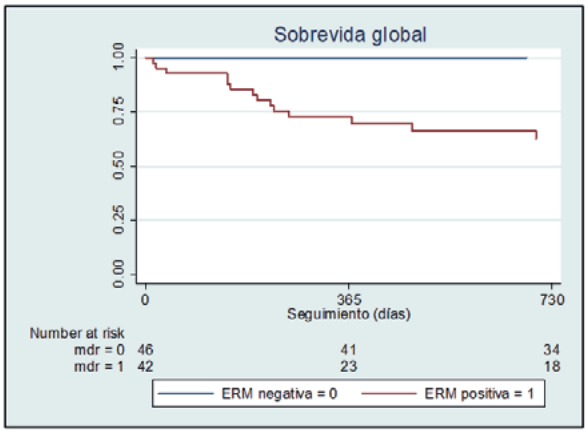
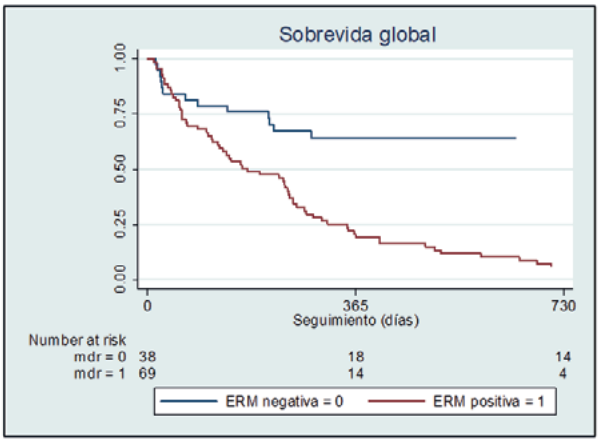


Figura 5. SG según la ERM al final de la inducción (RA)



genómicas han revelado un número creciente de alteraciones de línea germinal que predisponen al desarrollo de LLA y segundos cánceres relacionados con el tratamiento, es probable que la LLA, como el cáncer en general surja de interacciones entre una susceptibilidad genética y fenómenos ambientales[24,25]. El polimorfismo de un solo nucleótido (SNP)[26,27] ha mejorado notablemente nuestra comprensión del panorama genético y epigenético de esta enfermedad[2, 8].

Las aneuploidías, (hiperdiploidía e hipodiploidía) fueron exhaustivamente estudiadas en un estudio retrospectivo que recopiló datos sobre 306 pacientes con LLA hipodiploide que se inscribieron en los protocolos de 16 grupos de estudio cooperativo e instituciones entre 1997 y 2013, entre ellas el COG e International Berlín-Frankfurt-Munster Study Group (I-BFM-SG), concluyendo que la LLA con 44 cromosomas o menos predice un pronóstico particularmente precario, especialmente aquellos que evidencian ERM positiva al finalizar el tratamiento de inducción. Es común encontrar en pacientes con hipodiploidía baja mutaciones de TP53 que no solo confiere un mayor riesgo de recaída, sino que también se asocia al desarrollo de cáncer secundario. [28] Por lo tanto, en todos los pacientes con hipodiploidía se deben estudiar las mutación TP53, no solo para los pacientes sino también para sus familiares en términos de detección y asesoramiento genético.

Anomalías que suelen estar presentes en el diagnóstico de la enfermedad primaria determinarán altas posibilidades de recaídas tempranas: las alteraciones del gen KMT2A (MLL) especialmente su producto de fusión KNT2A-AFF1 y los productos de fusión TCF3-PBX1 / TCF3-HLF son consideradas de alto riesgo genético y la recaída con estas alteraciones han mostrado expectativas de sobrevida menor al 5% con terapias convencionales.

A la luz de las experiencia del análisis de los resultados de distintos grupos colaborativos en todo el mundo el grupo de expertos del consorcio de Ponte di Legno acuerda en consignar una nueva categoría de recaída: Recaída de muy alto riesgo (MAR)

Leucemias recaídas de muy alto riesgo:

- Alteraciones de TP53
- *KMT2A-AFF1* fusion t (4;11) (q21; q23)
- *TCF3-PBX*1 fusion t (1;19) (q23; p13)
- *HLF-PBX1* fusión t(17;19)(q22;p13)
- Hipodiploidías bajas

Leucemias recaídas de estirpe T:

La leucemia de células T representa el 10-15% de las LLA infantiles, es una neoplasia agresiva cuya clasificación todavía se basa en hallazgos inmunofenotípicos. Las recaídas de las LLA-T son todas de alto riesgo independientemente del sitio y momento.

Alteraciones en los reguladores del ciclo celular como CDKN2 A/B se encuentran en el 70% de las LLA-T y la señalización hiperactiva de NOTCH1 está presente en más del 60%[29]. El gen TAL1, que se encuentra en el cromosoma 1, produce un factor de transcripción hematopoyético con distinto nivel de expresión en cada tipo celular y regula el proceso de diferenciación y maduración de la hematopoyesis normal,[30] su expresión aumentada en las células T conduce a la transformación maligna[31]. Alrededor del 30-35% de la LLA-T tienen anomalías de TAL1: translocaciones t (1;14) (p32;q11) y *t (1;7)*

(p32;q35), pequeñas inserciones, mutaciones o deleción 1p32. La expresión de TAL1 se asocia con un inmunofenotipo de timocitos cortical tardío (CD1a-) y se correlaciona con resultados favorables aunque no en las recaídas, seguramente por la sumatoria de otras alteraciones de mal pronóstico[32].

Aproximadamente el 50% de los pacientes albergan translocaciones cromosómicas que involucran 14q11 (TCR alfa y TCR delta) y 7q34 (TCR beta)[33]. En la última década, se demostró que las células de la LLA-T acumulan mutaciones que afectan la señalización JAK / STAT, la traducción de proteínas y el control epigenético, proporcionando nuevos objetivos atractivos para la terapia[34]. Casi un 10% presentan cariotipos complejos (≥5 anomalías) éstas tienen un significativo peor pronóstico que el resto (SG a 5 años 19% vs 51% p = 0,006)[35].

Existe un subtipo de LLA-T denominada T temprana, que representa el 15% de las LLA-T pediátricas y aproximadamente el 35% del adulto y se caracteriza por un perfil fenotípico similar al de una célula muy inmadura con características linfoides y mieloides, con alteraciones genéticas que comparte con las leucemias mieloblásticas, como mutaciones del FLT3[36], y del gen ETV6 (12p13)[37].

Las mutaciones activadoras de IL7R (5p13), JAK1 (1p32), JAK3 (19p13) y / o STAT5B (17q21) están presentes en el 20-30% de los casos de LLA-T, con mayor frecuencia en pacientes con LLA-ETP[20]. Las recaídas que se explican por estos mecanismos se dan en forma temprana suelen ser altamente resistentes.

Tratamiento de la LLA recaídas de alto riesgo:
Inducción a la segunda remisión completa:

Es el primer e indispensable paso para lograr la curación es lograr la segunda remisión de la enfermedad.

Hasta el presente, los distintos esquemas quimioterápicos utilizados han logrado la segunda RC de la enfermedad en el 50% de las recaídas tempranas y en hasta el 80% de las recaídas tardías. Se considera remisión completa por microscopía óptica a la presencia de menos de 5% de blastos en MO sin presencia de enfermedad extramedular, pero el valor predictivo más importante es la disminución de la ERM < 10^{-3} medida por citometría de flujo o biología molecular al final del tratamiento de inducción.

En recaídas de alto riesgo, la ERM determina un factor pronóstico, pero actualmente no determina el cambio del esquema de tratamiento, en las LLA recaídas de riesgo estándar la ERM > a 10^{-3} determina la necesidad de un TCPH.

Los esquemas incluyen mayormente las mismas drogas que demostraron ser activas para inducir la remisión de la enfermedad primaria. Se han ensayado distintas combinaciones, pero hasta el presente ningún esquema ha demostrado significativa superioridad.

Respecto a los ensayos clínicos que intentaron mejorar los resultados en base a la variación de la intensidad terapéutica con el aumento de las dosis administradas, el Pediatric Oncology Group (POG) documentó un incremento de RC con el aumento de los niveles de Asparaginasa y la utilización de la presentación pegilada. El grupo BFM, en diversos estudios aleatorizó las dosis y la duración de la infusión de Metotrexate, demostrando resultados similares entre dosis intermedia (1 g/m2 en 36 horas) y dosis alta (5 g/m2 en 24 horas)[38].

Respecto a los estudios que intentaron introducir agentes no tradicionales en el tratamiento de la LLA, el grupo italiano comparó la efectividad de la Idarrubicina en un ensayo aleatorizado con una rama con un tratamiento que incluía Idarrubicina y otra con el tratamiento estándar conteniendo Daunorrubicina. Este estudio demostró la superioridad de la Idarrubicina a altas dosis (40 mg/m2), combinada con Citarabina en pacientes con recaída de alto riesgo. Sin embargo, no resultó ser superior a la Daunorrubicina cuando se utilizó en dosis más baja (10 a 12,5 mg/m2)[39]. Tanto el COG (250 pacientes) como el Kingdom Children's Cancer Group (KCCG) (239 pacientes) realizaron estudios comparando la efectividad de la Idarrubicina vs. Mitoxantrona, concluyendo que el grupo de pacientes que había recibido Mitoxantrona tenía ventajas significativas en la sobrevida global a 3 años.

Es posible que la modalidad de tratamiento con citostáticos haya llegado al máximo de su rendimiento, incluso con el agregado de excesiva toxicidad en algunos de los esquemas propuestos. Para leucemias con blancos moleculares y aquellas con recaídas muy tempranas medulares en la que se infiera un mecanismo de resistencia a drogas y en aquellas aún las de buen pronóstico que no llegan a negativizar la ERM será necesario implementar tratamientos individualizados y racionales.

Inmunoterapia:

Inotuzumab Ozogamicin:

Es un anticuerpo anti-CD22, glicoproteína transmembrana asociada a células B con un dominio de inmunoglobulina que se une al ácido siálico y se expresa en ≥90 % de las LLA-B[40] está combinado con una molécula de calicheamicina que es capaz de causar daño en el ADN.

El protocolo 3 INO-VATE, en el que ingresaron 326 adultos recaídos a varias líneas de tratamiento incluyendo: TCPH, terapia CAR-T e inmunoterapia; Inotuzumab Ozogamicin logra RC en 73.8% pacientes de los cuales 39.6% recibieron un TCPH, desafortunadamente 14% de los trasplantados sufrieron una enfermedad veno-oclusiva hepática (VOD)[41].

En base a esta experiencia la plataforma IntReLLA, para pacientes recaídos que nuclea los grupos colaborativos europeos y grupo ALLIC, propone incluir Inotuzumab en el tratamiento de inducción para las leucemias recaídas MAR, así como también la consolidación con terapia CAR-T para evitar la posibilidad de desarrollar una enfermedad VOD.

En pacientes con mutaciones en el gen que codifica la histona-lisina N-metiltransferasa 2A *(KMT2A)*, anteriormente denominado gen de la leucemia de linaje mixto (MLL) se observó una baja positividad de CD22, es un factor a tener en cuenta en pacientes de MAR pasibles de recibir esta terapia[42]. Otro factor para tener en cuenta es la pérdida de antígenos de superficie por terapias anti CS22 previas (Epratuzumab – terapias CAR-T).

Blinatumomab:

Es una molécula bi-específica que une antígenos de superficie de células T y B (CD19 y CD3). Induce la citotoxicidad de las propias células T contra células leucémicas CD19+ presentes en más del 95% de las LLA-B y a su vez fomenta la expansión y activación de las células T[43, 44].

La Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) ha emitido una aprobación expeditiva en diciembre de 2014 para este agente en el contexto de la información aportada por un ensayo clínico de una sola rama para pacientes recaídos refractarios (R/R), conocido como Estudio 205: alcanzó el criterio de valoración primaria en Fase 2 logrando la RC de 69% de los 36 pacientes que ingresaron al estudio en el transcurso de los 2 primeros ciclos[45,83]. Entre los pacientes que lograron una remisión completa, un 77 % alcanzaron ERM negativa, el promedio de supervivencia sin recaídas fue de 8,3 meses y la SG fue de 5,7 meses. Esta aprobación llevó a la implementación de un ensayo de fase 3, aleatorizado frente a quimioterapia estándar: el estudio TOWER, que le dio la aprobación definitiva como terapia para la LLA-B Ph- R/R, en población adulta en julio de 2017[46]. El estudio ALCÁNTARA para pacientes con LLA-B Ph+ refractarios al menos a una línea de inhibidores de tirosinquinasa le dio la aprobación suplementaria para esta población frente a la demostración de la capacidad para lograr la RC del 31% de los pacientes ingresados a este estudio de rama única[47]. El protocolo BLAST lleva a la aprobación de Blinatumomab para lograr la ERM negativa a pacientes que logran la RC con ERM positiva[48].

El estudio Rialto para población pediátrica con una LLA-B en primera recaída de alto riesgo iniciado en nnoviembre de 2015 en el que participaron 47 centros de 13 países fue cerrado prematuramente en Jul 2019 por mostrar en el análisis interino la superioridad de la rama de Blinatumomab sobre la terapia convencional, con menor incidencia acumulada de segundas recaídas (24.9% vs 70.8%) y menos muertes relacionadas al tratamiento (10% vs 21%).

La sumatoria de estos estudio propician que la indicación actual de Blinatumomab para LLA-B recaída de alto riesgo sea una indicación estándar.

Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas en LLA recaída:

Las recaídas de alto riesgo no tienen posibilidades de sobrevida sin TCPH, el primer estudio que mostró fehacientemente esto fue el BFM-REZ-90[49], todos los estudios posteriores indican el TCPH para pacientes de alto riesgo.

En el caso de pacientes con leucemias de bajo riesgo que mantienen una ERM alta luego del tratamiento de inducción, se ha demostrado que el TCPH aumenta las posibilidades de sobrevida.

En la actualidad alrededor del 70% de los pacientes carecen de dador histoidéntico relacionado. Tanto la creación de registros internacionales de donantes de CPH, como los bancos de cordón posibilitan acceder a un TCPH de dador no relacionado que ofrece las mismas tasas de curación.

Otra opción para aquellos que carecen de un donante compatible o un cordón adecuado es un TCPH haploidéntico (de un donante semi compatible

relacionado familiarmente) con depleción selectiva de células T αβ por método inmunomagnético ex vivo,[50] o con depleción in vivo con administración de Ciclofosfamida[22].

En la experiencia de pacientes recaídos del protocolo GATLA-REC-2017 sobre 202, 87 pacientes recibieron un TCPH con una SG 69,5%. Todos los pacientes recibieron acondicionamiento mieloablativo, 62 (71.2%) recibieron radioterapia corporal total.

La SG de los pacientes de RE que recibieron un TCPH fue 91.6% y la de los pacientes de RA, 56,8%. Como se expresó anteriormente, independientemente de su riesgo basal, la sobrevida fue mayor en los subgrupos de pacientes trasplantados que en los no trasplantados, como se nuestra en las figuras 4 y 5.

La tabla 3 muestra la SG de los pacientes trasplantados y no trasplantados de acuerdo con el riesgo de la recaída.

Conclusión

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la enfermedad maligna más frecuente en pediatría, representa un 25 % de los diagnósticos de cáncer entre los niños menores de 15 años. La recaída de alto riesgo continúa siendo la causa más común de fracaso del tratamiento.

El tiempo, sitio de la recaída y respuesta al tratamiento son factores que determinan el riesgo de progresión de la enfermedad, los determinantes moleculares son predictores de pronóstico y al mismo tiempo ayudan a conocer mecanismos de la leucemogénesis que ayudan a encontrar nuevos tratamientos biológicos.

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas ha demostrado hasta hoy ser el tratamiento curativo cuando se administra en condiciones de remisión profunda de la enfermedad. Para lograr esta remisión, en muchos casos, la quimioterapia parecería haber llegado a su máximo rendimiento. Es necesario continuar en la buscando soluciones en la medicina de precisión.

Tabla 3. Sobrevida Global de pacientes de ambos riesgos trasplantados y no trasplantados

	Riesgo			
	Estándar (RE)		**Alto (RA)**	
Recibieron trasplante	Si	No	Si	No
N (%)	52 (56,5%)	40 (43,5%)	35 (32.1%)	75 (67.9%)
Sobrevida global	91,6%	67,4%	56.8%	0%

Figura 4. SG de pacientes trasplantados y no trasplantados en el RE

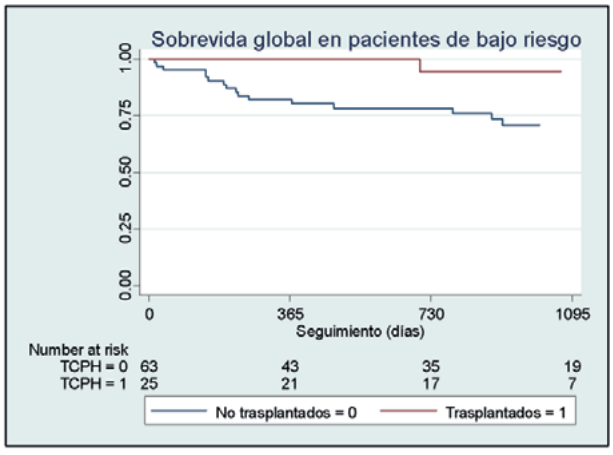
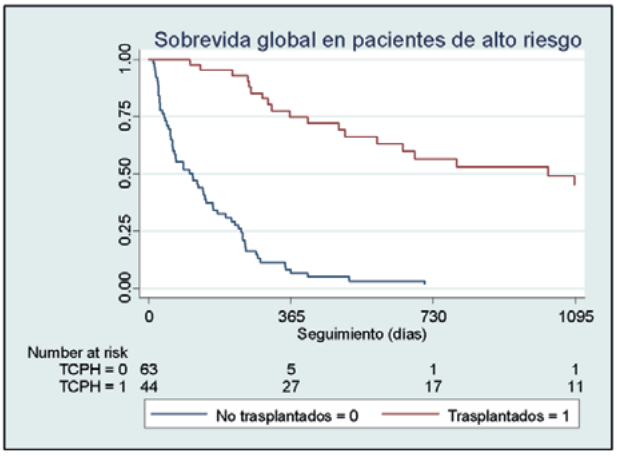


Figura 3. SG de pacientes trasplantados y no trasplantados del RA



Conflictos de interés: la autora declara haber recibido honorarios por parte de Varifarma por concepto de conferencias en las que ha participado.

Bibliografía

1. Steliarova-Foucher, E., et al., International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. Lancet Oncol, 2017. 18(6): p. 719-731.
2. Bhojwani, D. and C.H. Pui, Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. Lancet Oncol, 2013. 14(6): p. e205-17.
3. Moreno, Florencia Registro oncopediátrico hospitalario argentino / Florencia Moreno ; María Agustina. Chaplin. - 6a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires : Instituto Nacional del Cáncer, 2018.
4. Oriol, A., et al., Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. Haematologica, 2010. 95(4): p. 589-96.
5. Hunger, S.P. and E.A. Raetz, How I treat relapsed acute lymphoblastic leukemia in the pediatric population. Blood, 2020. 136(16): p. 1803-1812.
6. Locatelli, F., F. Moretta, and S. Rutella, Management of relapsed acute lymphoblastic leukemia in childhood with conventional and innovative approaches. Curr Opin Oncol, 2013. 25(6): p. 707-15.
7. Lutz, C., et al., Quiescent leukaemic cells account for minimal residual disease in childhood lymphoblastic leukaemia. Leukemia, 2013. 27(5): p. 1204-1207.
8. Lenk, L., A. Alsadeq, and D.M. Schewe, Involvement of the central nervous system in acute lymphoblastic leukemia: opinions on molecular mechanisms and clinical implications based on recent data. Cancer Metastasis Rev, 2020. 39(1): p. 173-187.
9. Frishman-Levy, L. and S. Izraeli, Advances in understanding the pathogenesis of CNS acute lymphoblastic leukaemia and potential for therapy. Br J Haematol, 2017. 176(2): p. 157-167.
10. Bürger, B., et al., Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: significance of low leukocyte counts with blasts or traumatic lumbar puncture. J Clin Oncol, 2003. 21(2): p. 184-8.
11. Belderbos, M.E., et al., Clonal selection and asymmetric distribution of human leukemia in murine xenografts revealed by cellular barcoding. Blood, 2017. 129(24): p. 3210-3220.
12. Alsadeq, A. and D.M. Schewe, Acute lymphoblastic leukemia of the central nervous system: on the role of PBX1. Haematologica, 2017. 102(4): p. 611-613.
13. Krause, S., et al., Mer tyrosine kinase promotes the survival of t(1;19)-positive acute lymphoblastic leukemia (ALL) in the central nervous system (CNS). Blood, 2015. 125(5): p. 820-30.
14. Duque-Afonso, J., et al., E2A-PBX1 Remodels Oncogenic Signaling Networks in B-cell Precursor Acute Lymphoid Leukemia. Cancer Res, 2016. 76(23): p. 6937-6949.
15. Kim, T.H., et al., Pretreatment testicular biopsy in childhood acute lymphocytic leukaemia. Lancet, 1981. 2(8248): p. 657-8.
16. Nguyen, H.T.K., et al., Testicular involvement of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: Diagnosis, biology, and management. Cancer, 2021. 127(17): p. 3067-3081.
17. Li, B., et al., Therapy-induced mutations drive the genomic landscape of relapsed acute lymphoblastic leukemia. Blood, 2020. 135(1): p. 41-55.
18. Greaves, M. and C.C. Maley, Clonal evolution in cancer. Nature, 2012. 481(7381): p. 306-13.
19. Oshima, K., et al., Mutational landscape, clonal evolution patterns, and role of RAS mutations in relapsed acute lymphoblastic leukemia. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016. 113(40): p. 11306-11311.
20. Freyer, D.R., et al., Postrelapse survival in childhood acute lymphoblastic leukemia is independent of initial treatment intensity: a report from the Children's Oncology Group. Blood, 2011. 117(11): p. 3010-5.
21. Szczepanski, T., et al., Late recurrence of childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia frequently represents a second leukemia rather than a relapse: first evidence for genetic predisposition. J Clin Oncol, 2011. 29(12): p. 1643-9.
22. Eckert, C., et al., Use of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation based on minimal residual disease response improves outcomes for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia in the intermediate-risk group. J Clin Oncol, 2013. 31(21): p. 2736-42.
23. Eckert, C., et al., Minimal residual disease after induction is the strongest predictor of prognosis in intermediate risk relapsed acute lymphoblastic leukaemia - long-term results of trial ALL-REZ BFM P95/96. Eur J Cancer, 2013. 49(6): p. 1346-55.
24. Greaves, M.F., et al., Leukemia in twins: lessons in natural history. Blood, 2003. 102(7): p. 2321-33.
25. Pui, C.H., K.E. Nichols, and J.J. Yang, Somatic and germline genomics in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. Nat Rev Clin Oncol, 2019. 16(4): p. 227-240.
26. Lejman, M., et al., Advantages and Limitations of SNP Array in the Molecular Characterization of Pediatric T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. Front Oncol, 2020. 10: p. 1184.
27. Nordlund, J. and A.C. Syvänen, Epigenetics in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Semin Cancer Biol, 2018. 51: p. 129-138.
28. Brown, P.A., et al., Effect of Postreinduction Therapy Consolidation With Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults With First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. Jama, 2021. 325(9): p. 833-842.
29. Gianfelici, V., et al., RNA sequencing unravels the genetics of refractory/relapsed T-cell acute lymphoblastic leukemia. Prognostic and therapeutic implications. Haematologica, 2016. 101(8): p. 941-50.
30. Vagapova, E.R., et al., The Role of TAL1 in Hematopoiesis and Leukemogenesis. Acta Naturae, 2018. 10(1): p. 15-23.
31. Liu, Y., et al., The genomic landscape of pediatric and young adult T-lineage acute lymphoblastic leukemia. Nat Genet, 2017. 49(8): p. 1211-1218.
32. Zhang, J., et al., The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. Nature, 2012. 481(7380): p. 157-63.
33. Iacobucci, I. and C.G. Mullighan, Genetic Basis of Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol, 2017. 35(9): p. 975-983.
34. Girardi, T., et al., The genetics and molecular biology of -ALL. Blood, 2017. 129(9): p. 1113-1123.
35. Marks, D.I., et al., T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults: clinical features, immunophenotype, cytogenetics, and outcome from

the large randomized prospective trial (UKALL XII/ECOG 2993). Blood, 2009. 114(25): p. 5136-45.

36. Coustan-Smith, E., et al., Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. Lancet Oncol, 2009. 10(2): p. 147-56.
37. Gutierrez, A., et al., Inactivation of LEF1 in T-cell acute lymphoblastic leukemia. Blood, 2010. 115(14): p. 2845-51.
38. von Stackelberg, A., et al., High-dose compared with intermediate-dose methotrexate in children with a first relapse of acute lymphoblastic leukemia. Blood, 2008. 111(5): p. 2573-80.
39. Testi, A.M., et al., A single high dose of idarubicin combined with high-dose ARA-C for treatment of first relapse in childhood 'high-risk' acute lymphoblastic leukaemia: a study of the AIEOP group. Br J Haematol, 2002. 118(3): p. 741-7.
40. De Vries, J.F., et al., The novel calicheamicin-conjugated CD22 antibody inotuzumab ozogamicin (CMC-544) effectively kills primary pediatric acute lymphoblastic leukemia cells. Leukemia, 2012. 26(2): p. 255-264.
41. Kantarjian, H.M., et al., Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study. Cancer, 2019. 125(14): p. 2474-2487.
42. Shah, N.N., et al., Characterization of CD22 expression in acute lymphoblastic leukemia. Pediatric blood & cancer, 2015. 62(6): p. 964-969.
43. von Stackelberg, A., et al., Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol, 2016. 34(36): p. 4381-4389.
44. Topp, M.S., et al., Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol, 2015. 16(1): p. 57-66.
45. Topp, M.S., et al., Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol, 2014. 32(36): p. 4134-40.
46. Dombret, H., et al., Blinatumomab versus chemotherapy in first salvage or in later salvage for B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma, 2019. 60(9): p. 2214-2222.
47. Martinelli, G., et al., Long-term follow-up of blinatumomab in patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: Final analysis of ALCANTARA study. Eur J Cancer, 2021. 146: p. 107-114.
48. Jen, E.Y., et al., FDA Approval: Blinatumomab for Patients with B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia in Morphologic Remission with Minimal Residual Disease. Clin Cancer Res, 2019. 25(2): p. 473-477.
49. Tallen, G., et al., Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. J Clin Oncol, 2010. 28(14): p. 2339-47.
50. Erbey, F., et al., Comparison of outcomes after HLA-matched unrelated and αβ T-cell-depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for children with high-risk acute leukemia. Pediatr Transplant, 2018. 22(4): p. e13192.

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.

Terapia con células car-t (CAR19) en leucemia linfoblástica aguda

Car t-cell therapy (CAR19) in acute lymphoblastic leukemia

Rives, Susana

Pediatric Cancer Center Barcelona (PCCB). Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona, España.

susana.rives@sjd.es

LLA EN PEDIATRIA

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 46-60
Octubre 2023

Palabras claves: Leucemia linfoblástica aguda, terapia células CAR-T, resultados.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, CAR T-cell therapy, Results.

La primera indicación aprobada para el tratamiento con linfocitos CAR-T fue la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en edad pediátrica y adultos jóvenes. En este tema se resumirán los resultados de los principales estudios realizados con células CAR19 en pacientes con LLA tanto en edad pediátrica como en edad adulta. También se discutirán las limitaciones de esta terapia, así como sus ventajas e inconvenientes frente a otras opciones terapéuticas en estos pacientes. Por último, se describirán posibles campos de mejora.

1. PRONÓSTICO DE LA LLA REFRACTARIA O EN RECAÍDA

El pronóstico de los pacientes adultos con LLA refractaria o en recaída (LLA r/r) es muy desfavorable, con una supervivencia a largo plazo de menos del 5-10%, tal como mostró un estudio retrospectivo internacional con más de 1.700 pacientes adultos con LLA Philadelphia negativa en primera o en recaídas más avanzadas con supervivencia a 3 años de 11% tras primer tratamiento de rescate y del 6 y 4% tras segunda y tercera líneas de rescate (Gokbuget, Haematologica 2016) (Figura 1).

En los niños, la primera recaída tiene un pronóstico menos desfavorable que en los adultos, con posibilidad de rescatar entre el 30 y 50% de los pacientes. Sin embargo, el pronóstico es pésimo en algunos subgrupos de pacientes en primera recaída, o en aquellos en recaída tras trasplante alogénico de progenitores hemopoyéticos (TPH) así como en pacientes en segunda o mayor recaída, con probabilidad de remisión duradera de alrededor del 10% (Reissmuller et al., 2013; Ko et al, 2010), (figuras 2 y 3).

Figura 1. Supervivencia de la LLA Ph negativa en recaída en pacientes adultos según un estudio retrospectivo internacional (Gokbuget et al., 2016).

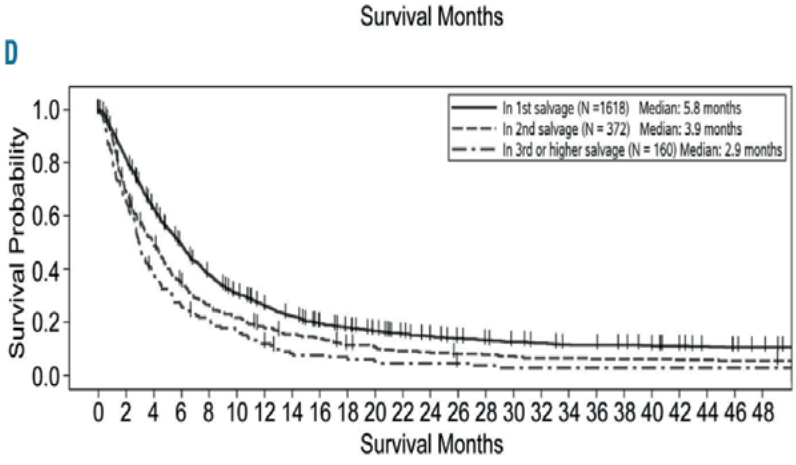


Figura 2. Supervivencia de pacientes pediátricos con LLA en recaída según la línea de tratamiento. Ko RH et al, 2010.

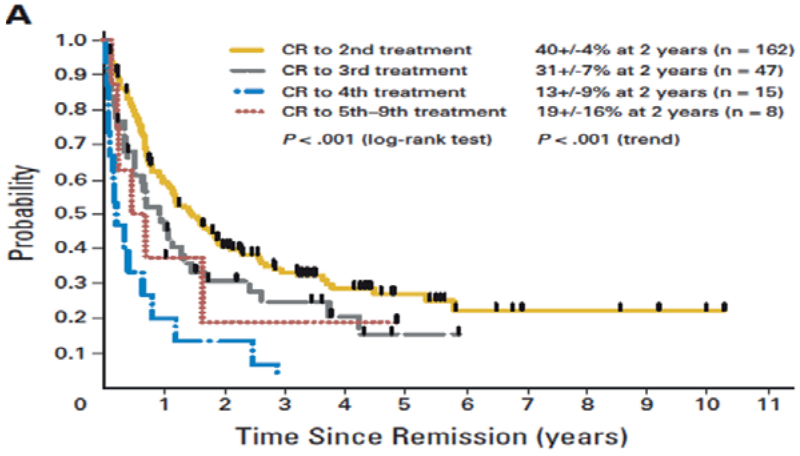
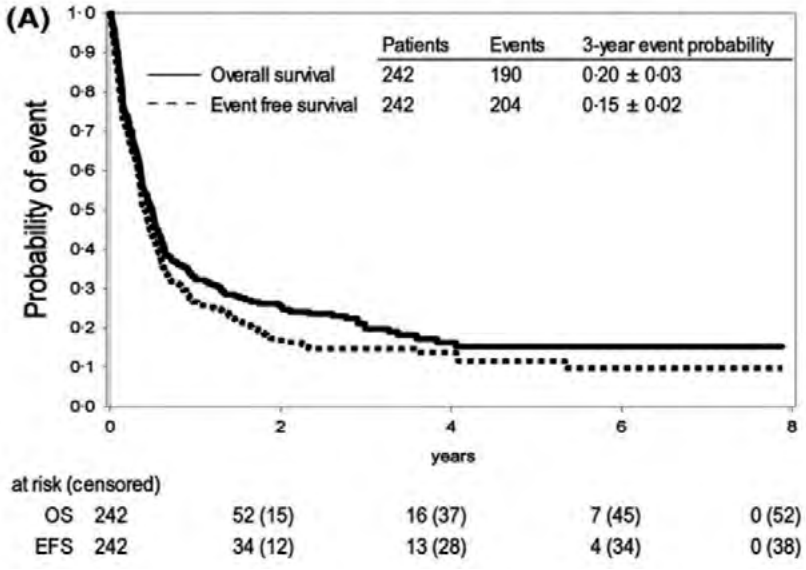


Figura 3. Supervivencia de pacientes pediátricos con LLA en recaída tras TPH alogénico. Kuhlen M et al., 2017.



1.1 Resumen de resultados de la terapia con linfocitos T CAR19 en LLA

La inmunoterapia, y en particular la terapia CAR-T, ha revolucionado el tratamiento de estos pacientes con tasas de respuesta de alrededor de 80-90% tanto en niños como en adultos y aumento de la supervivencia. Los resultados obtenidos en pacientes pediátricos y adultos jóvenes, con supervivencia libre de evento a 2 años mayor del 50% llevaron en 2018 a la aprobación acelerada de tisagenlecleucel (Kymriah®) (Maude et al, 2018). En LLA del adulto, en febrero de 2021 se aprobó por la AEMPS para uso en exención hospitalaria el CART académico ARI-0001 y en octubre de 2021 se aprobó por la FDA y, posteriormente por la EMA, la indicación de brexucel (Tecartus®) en adultos con LLA (Shah et al, 2021).

Los ensayos con células CAR-T fueron iniciados por la academia, hace más de una década, en instituciones norteamericanas de prestigio, como *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC), *Fred Hutchinson Research Cancer Center* (FHCRC), *National Institute of Health* (NIH) y la Universidad de Pensilvania (UPenn) / *Children's Hospital of Philadelphia* (CHOP). Las tasas de respuesta con distintos constructos y en distintas instituciones fueron similares y favorables (tablas 1 y 2). Por este motivo, sus productos fueron adquiridos por distintas compañías farmacéuticas que patrocinaron varios ensayos CAR-T multicéntricos.

Simultáneamente, se han desarrollado otros ensayos clínicos académicos con diferentes productos CAR-T en Europa, China, Israel y otros países del mundo (tablas 1 y 2).

La UPenn y el CHOP publicaron sus resultados con su constructo CTL019, ahora llamado tisagenlecleucel, que es un CAR19 autólogo, que tiene un dominio 41BB. Su producto fue adquirido por la compañía farmacéutica Novartis, que fue promotora de un ensayo clínico multicéntrico internacional, (ELIANA, EudraCT 2013-003205-25). En este ensayo, se reprodujeron los buenos resultados obtenidos en CHOP y se demostró su aplicabilidad en diferentes hospitales y países, lo que llevó a las aprobaciones por la agencia americana del medicamento, *Food and Drug Administration* (FDA) y posteriormente por Agencia Europea del Medicamento (EMA). En la actualidad, este producto, aprobado para el tratamiento de la LLA refractaria o en recaída avanzada en edad pediátrica y adulto joven (hasta 25 años), está financiado dentro del Sistema Nacional de Salud español para esta indicación. Por otro lado, en España, en uso en exención hospitalaria, también está financiado el tratamiento con CAR-T académico varnimcabtagene autoleucel (var-cel, células ARI-0001).

Se resumen a continuación algunos de los principales estudios con linfocitos T CAR19 realizados en LLA en los que se destacan algunos de sus principales hallazgos.

Tabla 1. Resultados de terapia CAR-T (CAR19) en LLA pediátrica

Group /Trial	Costim	Patients	Gr>2 CRS	Gr>2 ICANS	CR + CRi	12 mo EFS	12 mo OS
CHOP (UPenn) Maude SL et al, N Engl J Med 2014	41BB	25[a]	27%	NA	**90%**	67% (6 mo)	78% (6 mo)
Seattle Children's Hospital Gardner RA et al, Blood 2017	41BB	43	23%	21%	**93% ITT**	51%	70%
NCI Lee DW et al, Lancet 2015	CD28	21	29%	5%	**70% ITT**	NA	57%
Multicentric, ELIANA Maude SL et al, N Engl J Med 2018	41BB	75	48%	13%	**81%**	50%	76%
Israel Jacoby E et al, Am J Hematol 2018	CD28	20	22%	30%	**90%**	76%	90%
GOSH UCL, CARPALL Gorashian S et al, Nat Med 2020	41BB	14	0	7%	**86%**	46%	63%
H Clínic/SJD Barcelona Ortiz-Maldonado V et al, Mol Ther 2020	41BB	11[b]	18%[c]	0	**82%**	73%	78%
Multicentric, ZUMA-4 Wayne AS et al, Haematologica 2022	CD28	24	33%	21%	**67%**	Median 5 mo	Median not reached

CR complete remission, CRi: complete remission with incomplete hematological recovery, CRS: cytokine release syndrome, Costim: costimulatory domain EFS event free survival, Gr (grade), ICANS: immune effector cells associated neurotoxicity syndrome, mo: months, OS overall survival.

Tabla 2. Resultados en pacientes adultos con LLA refractaria o en recaída

Group /Trial	Costim	Patients[a]	Gr>2 CRS	Gr>2 ICANS	CR + CRi	Median EFS	Median OS
MSKCC (NY) Park JH et al, N Engl J Med 2018	CD28	53	26%	42%	**83%**	6.1 mo	13 mo
FHCRC (Seattle) Hay et al, Blood 2019	41BB	53	19%	23%	**85%**	NA[b]	NA[b]
China (Huazhong) Jiang H et al, Am J Hematol 2019	41BB	58	29%	5%	**88%**	7.3 mo	16 mo
HUP (UPenn) Frey NV et al, J Clin Oncol 2019	41BB	35	72%[c]	6%	**69%**	5.8 mo[d]	19 mo
H Clínic-SJD Barcelona Ortiz-Maldonado V et al, Molec Ther 2020	41BB	27[e]	13%[f]	3%	**85%**	9.2 mo	20 mo
Multicentric, ZUMA-3 (KTE-X19) Shah et al, Lancet 2021	CD28	55	24%	25%[g]	**71%**	11.6 mo	18 mo
Multicentric UK, AUTO-1 Roddie et al, Clin Cancer Res 2023	41BB	20	0	15%	**85%**	12 mo	Not reached
City of Hope (California) Aldoss I et al, Clin Cancer Res 2023	CD28	46	7%	17%[g]	**87%**	17.1 mo (RFS)[h]	Not reached

a Treated patients. bMedian EFS for patients with MRD negative CR was 7.6 vs. 0.8 months for those MRD+. Median OS for patients with MRD negative CR was 20 months vs. 5 months for those MRD +. c CRS measured by UPenn scale, 3 grade 5 with the high dose single infusion cohort. n11 children, 27 adults., d2 yr EFS of 49.5% in the high dose fractioned cohort. e27 adult patients with ALL, fCRS measured by Lee scale. 2 adults G5. After amendment with fractioned dose, no CRS > grade 2. g 1 patient ICANS G5 (cerebral edema). h 53% patients received a consolidative HSCT.

1.2 Ensayos clínicos con CAR-T en LLA pediátrica
Ensayo ELIANA (Maude et al, 2018; Laestch et al, 2022)

Tras los buenos resultados obtenidos en el Children's Hospital of Philadelphia (CHOP) con su CAR-T (Maude et al, 2014), se realizó un ensayo multicéntrico internacional, en el que participaron 25 centros, con producción centralizada. El producto de células CAR-T fue el desarrollado por UPenn y el CHOP, CTL019 o tisagenlecleucel, un CAR de 2ª generación, con transducción lentiviral a partir de un producto de aféresis de células mononucleadas no seleccionadas. La edad mediada de los pacientes fue de 11 años (entre 3 y 25) y todos tenían una infiltración medular de al menos 5% blastos, con una mediana de 74% en su inclusión. Se trataba de pacientes con enfermedad muy avanzada (mediana de 3 líneas de tratamiento) y 61% habían recibido un trasplante alogénico (TPH) previo. El uso de blinatumomab fue un criterio de exclusión en este ensayo, así como la infiltración franca en sistema nervioso central. La linfodepleción consistió en fludarabina (120mg/m2) y ciclofosfamida (1 g/m2). Se incluyeron a 92 niños y adultos jóvenes y se infundieron 75, por lo que casi el 20% de los pacientes no pudieron recibir el tratamiento debido a fallo de producción (8%), a progresión de la enfermedad o a alguna complicación infecciosa o tóxica. La dosis mediana de células CAR-T fue de 3 x 10^6/kg (rango 0,2-5) que se administró en una única infusión. Entre los pacientes infundidos, el 83% logró la remisión completa (RC) o RC con recuperación hemoperiférica incompleta (RCi), con ERM negativa en todos los casos. A los 12 meses la supervivencia libre de evento (SLE) y la global (SG) fueron de 50 y 76%, respectivamente (fig.4). Más de la mitad de los pacientes mantenían una aplasia B a los 6 meses con persistencia de las células CAR-T en algunos pacientes más de 2 años. En cuanto a la seguridad, un 40% presentó neurotoxicidad y grado 3-4 el 13%. En todos los casos se resolvió por completo. La mayoría de los pacientes (77%) presentaron un síndrome de liberación de citocinas (CRS, *Cytokine Release Syndrome*) con una incidencia alta de pacientes que presentaron grado 3 y 4 (48%) y alrededor de una tercera parte requirieron manejo en una unidad de cuidados intensivos (UCI). Sin embargo, cuando se compara la incidencia de toxicidades entre distintos productos y estudios, debe tenerse en cuenta la escala de toxicidad usada. En un principio, cada institución desarrolló su propia escala. Con la escala de la UPenn se clasifican más pacientes en grado 2 y 3 que otras escalas

utilizadas por otros grupos (Pennisi et al, 2020). Afortunadamente, en 2019, se reunieron expertos en CAR-T de varias instituciones y con experiencia con productos CAR-T distintos y consensuaron una escala (escala ASBMT/ASCT) y para neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS, *Immune effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome*) que permitirá una comparación más adecuada entre los distintos productos CAR-T (Lee et al, 2019).

Así pues, en este estudio multicéntrico se confirmaron los buenos resultados obtenidos en CHOP y se demostró que tisagenlecleucel era un CAR-T persistente. Dicha persistencia en pacientes con LLA probablemente contribuya la duración de la respuesta y a que la gran mayoría de las recaídas se deban a escape antigénico (CD19 negativas). Por otro lado, cabe señalar que en este ensayo sólo una minoría de pacientes (el 11%) se consolidaron con TPH alogénico tras CAR-T. Como se ha comentado anteriormente, este ensayo es el que llevó a la aprobación de tisagenlecleucel por parte de la FDA y la EMA para su uso en niños y adultos de hasta 25 años (Maude et al, 2018; Sheridan et al, 2017). Con un seguimiento más largo, la supervivencia libre de recaída a los 3 años fue del 44% y la supervivencia global del 63% y a 5 años la supervivencia libre de evento y la global fueron de 36% y de 55%, respectivamente (fig. 5) (Laetsch et al, 2022; Rives S et al, 2022).

Figura 4. Supervivencia (global y libre de evento) en pacientes tratados con CTL019 (tisagenlecleucel) en el ensayo ELIANA. Maude SL et al, 2018.

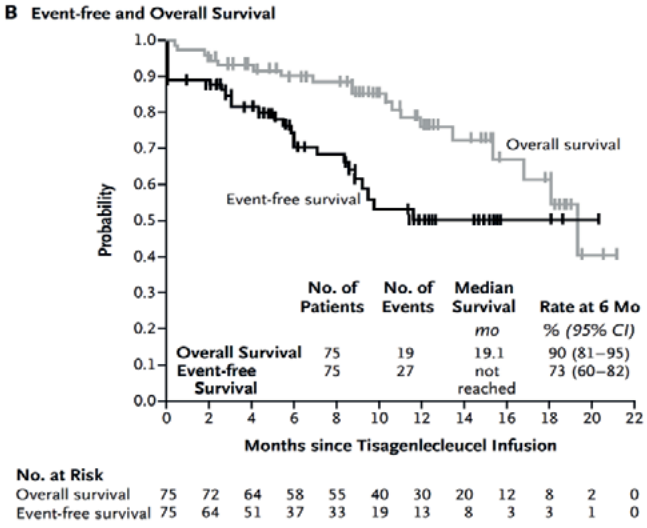
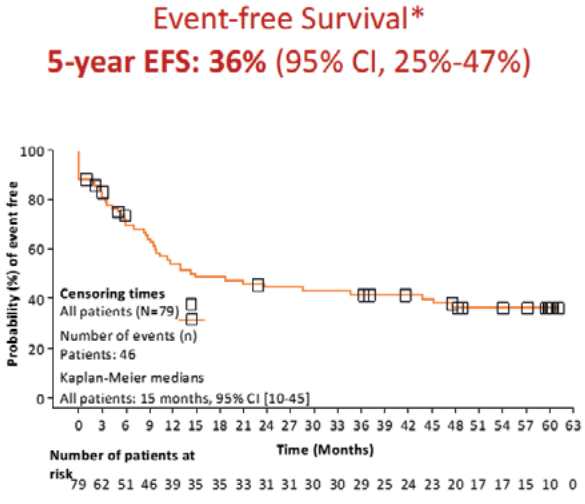


Figura 5. Supervivencia libre de evento en pacientes tratados con CTL019 (tisagenlecleucel) en el ensayo ELIANA. Seguimiento a largo plazo. Rives S et al, 2022.



Ensayo fase I del National Cancer Institute (Lee et al, 2015; Lee et al, 2016)

Este estudio se realizó de forma contemporánea a otros ensayos fase I-II en EEUU, como el de CHOP o el del hospital Seattle's Children. Su constructo era un CAR-T de 2ª generación con dominio coestimulador CD28, con transducción retroviral. La dosis que se estableció como segura fue de 1 x 10^6 CAR-T/kg. Se trataron a niños y adultos jóvenes con LLA r/r. Se incluyeron 55 pacientes. La linfodepleción consistió en fludarabina y ciclofosfamida en la mayoría de los pacientes y, en la fase de extensión del estudio, algunos de ellos recibieron un régimen intensificado para reducir la carga tumoral y así disminuir la toxicidad. La tasa de RC por intención de tratamiento fue de 61% (90% con ERM negativa). Dentro de los que alcanzaron la RC con ERM negativa, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 18 meses. La frecuencia de neurotoxicidad grave (grado 3) fue de 5% y la de CRS grave del 24%. A destacar que los 6 pacientes con infiltración en SNC alcanzaron la remisión con CAR-T y que ninguno presentó neurotoxicidad grado 4. Este constructo, con un dominio coestimulador CD28, fue poco persistente y por este motivo una proporción elevada de pacientes recibió la terapia CAR-T como puente a TPH alogénico. Uno de los hallazgos relevantes en este ensayo es que el régimen de linfodepleción puede influir en la duración de la respuesta. Así, los pacientes tratados con fludarabina y ciclofosfamida tuvieron mejor supervivencia que con otros regímenes.

Ensayo fase I-II del hospital Seattle Children's (Gardner et al, 2017; Finney et al, 2019)

Otro grupo que de forma contemporánea al del CHOP trató con terapia CAR-T a pacientes pediátricos con LLA r/r fue el del *Seattle Children's.* Su constructo era un CAR-T de 2ª generación con dominio coestimulador 41BB, con transducción lentiviral y con una proporción fija de CAR-T CD4 y CAR-T CD8 (ratio 1), con una selección del producto de aféresis CD4 y CD8 de forma que la producción se realiza por separado. La dosis que se estableció como segura fue de 1 x 106 CAR-T /kg. Se incluyeron 45 pacientes con una mediana de edad de 12 años (1-25), con una mayoría de pacientes que había recibido un TPH (62%) previo a CAR-T. La linfodepleción consistió en fludarabina y ciclofosfamida o en ciclofosfamida y etopósido, con mayor proporción de pacientes con persistencia de aplasia B entre los que recibieron el esquema que contenía fludarabina. La tasa de respuesta (RC + RCi) por intención de tratamiento fue de 89%. La toxicidad grave por CRS fue del 23% (con una escala propia) y un 35% de pacientes recibieron tocilizumab. La neurotoxicidad fue elevada, (43%), con un 21% de casos graves, reversible en todos ellos. Observaron la relación entre CRS grave y posterior neurotoxicidad grave. Este grupo fue de los primeros en realizar estudios prospectivos que mostraron como la administración precoz de tocilizumab no compromete la proliferación de CAR-T y puede reducir la incidencia de CRS grave (Gardner et al, 2016 y 2019). La mediana de tiempo de persistencia funcional de su CAR-T (definida por aplasia B) fue de 3 meses. La SLE al año fue de 51% y la global de 70% con una mediana de seguimiento de 9,6 meses. Entre los hallazgos a destacar de este estudio es que mostraron una correlación entre la pérdida precoz de la aplasia B y riesgo de recaída, con un cociente de riesgo *(hazard ratio)* de 34 para los que lo pierden de forma precoz. Con mayor seguimiento, mostraron que, desgraciadamente, no había un claro *plateau* en la SLE con pacientes con recaídas tardías, más allá de 1 y de 2 años tras la infusión (fig.6). Otro resultado importante de su estudio es la correlación entre la carga antigénica CD19+ en médula ósea (población B no leucémica y blastos leucémicos CD19+) y la proliferación de CAR-T y su persistencia (medida por aplasia B). Aquellos pacientes con una carga antigénica CD19+ inferior al 15% tenían una mediana de duración de aplasia B de 1,7 meses frente a 6,4 meses en aquellos con más del 15% y ello tenía más importancia que la carga tumoral. Este hallazgo de la necesidad de una cantidad mínima de carga antigénica puede tener importancia cuando se plantea administrar inmunoterapia que reduzca la carga de linfocitos B como terapia puente antes de CAR-T (como blinatumomab, rituximab o inotuzumab). Si bien se administran con frecuencia estos fármacos y no está clara su influencia en los resultados tras CAR-T, es un aspecto a considerar y que sería importante estudiar, en especial en pacientes que no vayan a consolidarse con trasplante y en los que la persistencia de CAR-T se asocia a mayor supervivencia (Baruchel et al, 2019). Se ha analizado, en un estudio retrospectivo, el impacto de blinatumomab previo a terapia con CAR19-T. En este estudio, los

pacientes que no respondieron a blinatumomab, tuvieron una mayor probabilidad de recaída tras CAR-T (Myers et al, 2022)

Linfocitos T CAR19 de baja afinidad, ensayo CARPALL (Gorashian, 2020)

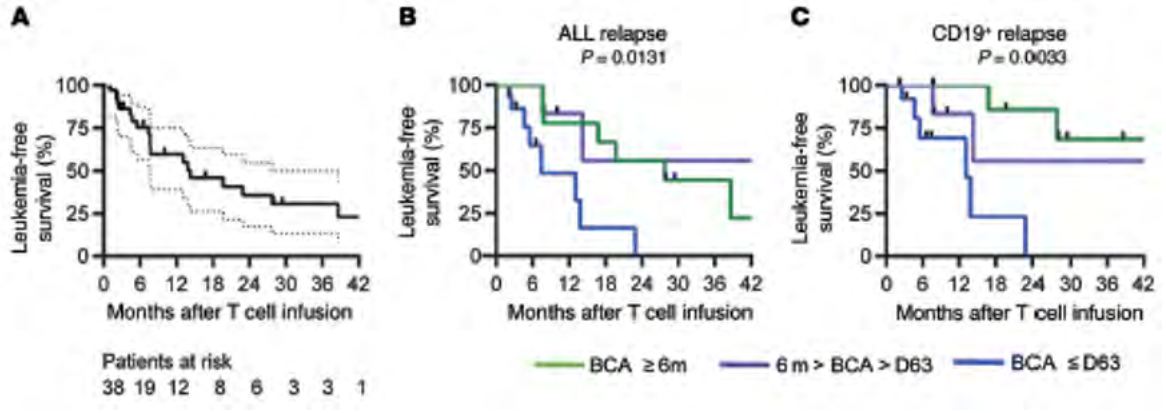
Gorashian y cols., en Reino Unido, publicaron en 2020 los resultados del ensayo CARPALL en LLA r/r pediátrica con un constructo 41BB de CAR19 en el que la zona de unión antigénica (CAT) tiene menor afinidad (< 40 veces) que FCM63. De FCM63 deriva la región scFv *(single chain variable fragment)* de constructos como tisagenlecleucel, axi-cel o liso-cel. La menor afinidad y mayor tasa de disociación con el antígeno de CAT mostró en estudios pre-clínicos que tenía mayor capacidad antitumoral que CAR-T con FCM63 y se postula que es una estimulación más fisiológica y que podría inducir a mayor persistencia. En su ensayo fase I, se incluyeron 17 pacientes y se infundieron 14 niños y adultos jóvenes (<25 años). La gran mayoría de los pacientes presentaron CRS (93%) pero ninguno grado 3 o más y ninguno precisó soporte en UCI o tratamiento con tocilizumab. Respecto a la neurotoxicidad, 6 pacientes presentaron neurotoxicidad grado 1-2 y un paciente presentó encefalopatía grado 4 y falleció por sepsis en remisión. En cuanto a la respuesta, 10/13 alcanzaron una RC con ERM negativa. Con una mediana de seguimiento de 14 meses, 5 pacientes (36%) permanecían en RC y con persistencia de CAR-T. La supervivencia global al año fue de 63%. Ningún paciente se consolidó con TPH alogénico tras CAR-T. Se observaron respuestas mantenidas en pacientes con antecedente de múltiples recaídas en SNC e irradiación craneal lo que pone de manifiesto que la terapia CAR-T puede ser eficaz frente a las recaídas en SNC. Este producto, desarrollado por la academia, fue adquirido por una compañía farmacéutica *(spin-off)*, Autolus, que ha sido promotora de ensayos clínicos en adultos con LLA (ver en apartado 2.3).

1.3 Ensayos clínicos con CAR-T en LLA del adulto

Ensayo clínico fase I MSKCC (Brentjens et al, 2011; Park et al, 2018)

Fue uno de los primeros ensayos clínicos con CAR-T en población adulta con LLA recaída o refractaria. Su constructo era de 2ª generación con un dominio coestimulador CD28 y transducción retroviral. Incluyeron 83 pacientes, de los que se realizó aféresis 78 y 53 se infundieron, lo que implica que sólo un 65% de los que se realizó la aféresis llegaron a infundirse. Las razones por las que no se infundieron muchos pacientes fueron fallo de producción (2 pacientes) y complicaciones infecciosas, progresión de enfermedad o tratamientos alternativos en los demás. Respecto a la toxicidad, un 26% presentaron CRS grave (escala propia del MSKCC), con un paciente que falleció en el día +5 y hasta un 46% neurotoxicidad grado 3-4. Hallaron como factores de riesgo para CRS y neurotoxicidad la carga tumoral elevada. Para una población previamente muy tratada, un 36% de ellos con trasplante previo y un 25% blinatumomab, la tasa de remisión fue elevada, del 83%, o del 63% por intención de tratamiento. De los que alcanzaron

Figura 6. A. Supervivencia libre de recaída de los pacientes tratados en Seattle's Children Hospital. B y C: relación entre la supervivencia y la persistencia de aplasia B. Finney O et al. 2019.



la RC, la ERM fue negativa en el 67% y resultó un factor pronóstico importante (fig.7). No hallaron diferencias entre los pacientes que se consolidaron o no con TPH (fig.8). Otros factores pronósticos identificados fueron la carga tumoral previo a la infusión (definida por >5% blastos en médula ósea o la presencia de enfermedad extramedular) y también la relación entre la proliferación de CAR-T con respecto a la carga tumoral. Esta relación proliferación y carga tumoral plantea la necesidad de una ratio adecuado entre células leucémicas (dianas) y células CAR-T. En la publicación de sus resultados con mayor seguimiento, la mediana de SG y de SLE fue de 20 y 13 meses con menos de un 20% de pacientes con remisión mantenida más de 2 años (fig.9).

Ensayo clínico fase I-II FHCRC

Se llevó a cabo simultáneamente al ensayo clínico del Seattle Children's, con un producto similar. También utilizaron un constructo de 2ª generación 41BB y transducción lentiviral y se producían por separado células CD4 y CD8 para obtener una ratio de CAR-T CD4:CD8 de 1. Se trataron 53 pacientes, con una mediana de edad de 38 años (rango 20-76)

Figura 7. SLE según ERM tras CAR-T. Park L, 2018.

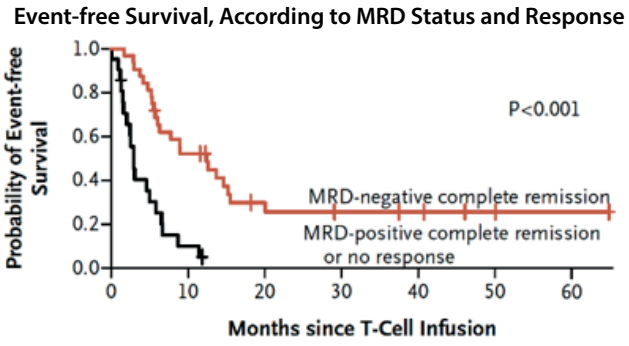


Figura 8. SLE según recibieran TPH alogénico tras CAR-T. Park et al, 2018

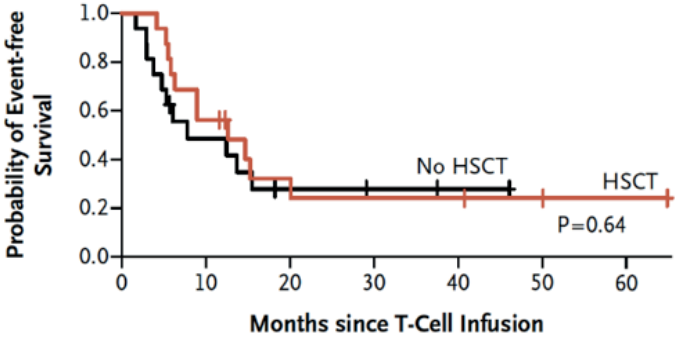
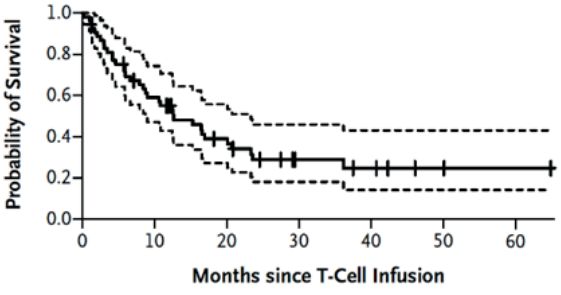
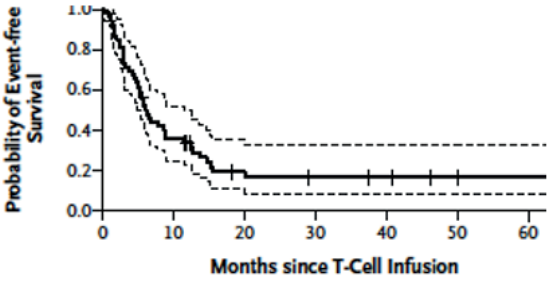


Figura 9. Supervivencia global y libre de evento en la serie del MSKCC. Park et al. 2018.



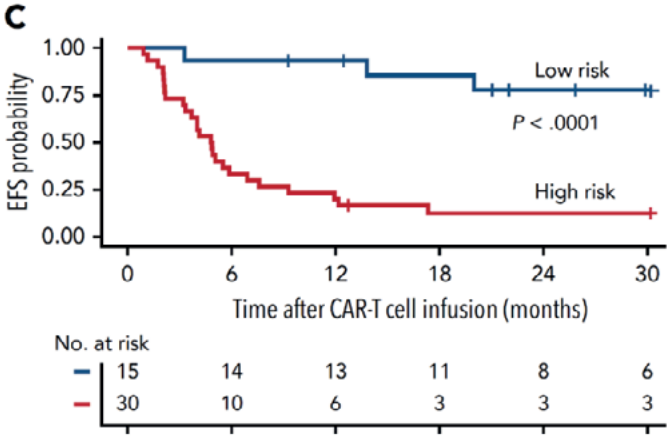


y con enfermedad avanzada, 43% con antecedente de TPH. Se usaron diversos regímenes de linfodepleción con y sin fludarabina. Establecieron su dosis máxima tolerada en 2 x 106 CAR-T/kg. En cuanto a la toxicidad, la tasa de CRS grave fue de 19% (escala de Lee) y de neurotoxicidad de 23%. En el estudio sobre la neurotoxicidad describieron el papel del daño endotelial producido por las CAR-T y aumento de la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica como mecanismos fisiopatológicos subyacentes de esta complicación (Gust et al, 2017). Respecto a la respuesta, se consiguió una tasa de RC con ERM por citometría elevada, del 85%. No describen la probabilidad de supervivencia global ni libre de evento de la serie en conjunto, pero sí la de subgrupos con los que identifican factores asociados a peor pronóstico. Entre ellos, confirman el papel de la ERM, y muestran como la ERM por NGS (Next Generation Sequencing) permite discriminar pacientes con un pronóstico más desfavorable entre los pacientes con ERM negativa por citometría de flujo. En su serie de pacientes hallaron que con algunos parámetros clínicos y analíticos sencillos previos a la infusión se podía identificar a un subgrupo de pacientes con una probabilidad alta de remisión prolongada. Así mismo, corroboraron la importancia de la fludarabina en el régimen de linfodepleción. Así, los pacientes que antes de la linfodepleción tenían una LDH normal, una cifra de plaquetas mayor a 100 x 109/L y recibieron fludarabina en la linfodepleción tenían una SLE muy superior a los que no cumplían estas tres condiciones, 78% frente a 13%, respectivamente (fig.10). Los 18 pacientes que se consolidaron con trasplante tras CAR-T, obtuvieron una SLE de 61% a los dos años. Como consecuencia de estos resultados, en FHCRC recomiendan la realización de TPH a sus pacientes adultos con LLA que alcanzan la RC tras CAR-T (Hay et al, 2019).

Universidad de Pensilvania (UPenn). Ensayos clínicos fase I -II.

El grupo de UPenn publicó en 2020 sus resultados en adultos con LLA r/r. Se incluyeron en dos ensayos consecutivos fase I y II a 49 pacientes y se infundieron a 35, con una edad mediana de 33 años (rango 20-70). Un 37% de pacientes había recibido un TPH alogénico y un 31% blinatumomab antes de CAR-T. Respecto a la toxicidad y eficacia muestran cómo en esta población adulta con LLA, es más segura la administración fraccionada de su producto (CTL019/tisagenlecleucel). Así, trataron a sus pacientes con distintas dosis y analizaron los resultados obtenidos según la cohorte. En la primera cohorte, en que los pacientes recibieron dosis bajas de CART (5 x 10^7, dosis total) en una única infusión, ésta fue bien tolerada pero la tasa de respuesta y supervivencia fueron muy bajas. Trataron a una segunda cohorte de pacientes con dosis altas de CART (5 x 10^8) en una única infusión. La toxicidad fue muy alta con una mortalidad relacionada con el procedimiento del 50% (3 de 6 pacientes fallecieron por CRS asociado a infección). De los 3 pacientes evaluables con esta dosis alta, los 3 alcanzaron la RC. Por último, una tercera cohorte recibió la dosis alta (5 x 10^8) pero fraccionada en 3 dosis en días consecutivos del 10%, 30% y 60% con administración de la dosis completa

Figura 10. SLE en pacientes según grupo de riesgo. Bajo riesgo: pacientes con LDH normal y plaquetas >100 x 10^9/L pre-linfodepleción y que recibieron fludarabina en la linfodepleción. Hay KA, 2019.



según tolerancia. Con esta forma de administración la tasa de respuesta fue alta (90%) y no hubo mortalidad relacionada con CART (ver tabla 3).
Con el fraccionamiento de dosis, aquellos pacientes que presentan un CRS precoz que se manifiesta con fiebre en las primeras 24-48 h post-infusión no reciben la dosis total. De esta forma, se tiene en cuenta la proliferación *in vivo* de las células CAR-T que dependerá no sólo de la dosis y la composición de los linfocitos T del producto, sino también de la carga tumoral. Esta forma de administración permite, pues, individualizar la dosis con un mejor balance entre eficacia y seguridad.
En su cohorte de pacientes adultos, en los que un 36% de pacientes había recibido trasplante previo se obtuvo una mejor supervivencia en los pacientes que se consolidaron con TPH tras CAR-T.

Hospital Clínic y Hospital Sant Joan de Déu (HSJD) de Barcelona. Ensayo clínico fase I.

En Barcelona, en 2017 se inició un ensayo clínico fase I con un CART19 académico, CAR-T ARI-0001 de producción en el Hospital Clínic en colaboración con la Universitat de Barcelona (producción del lentivirus) en el que se incluyeron pacientes adultos y pediátricos tratados en 2 centros (Hospital Clínic y HSJD). El constructo, de 2ª generación, 41BB, tiene una scFv derivada del anticuerpo monoclonal anti CD19 A3B1. La producción de las células ARI-0001 se realiza en condiciones GMP en un sistema cerrado *(CliniMacs Prodigy)* por el Servicio de Inmunología del Hospital Clínic, que lidera Manel Juan (Castellà M et al, 2020). Los resultados de este ensayo se publicaron en 2020 (Ortiz-Maldonado et al., 2020) y mostraron ser equiparables a los obtenidos con otros constructos tanto en la población adulta como en la pediátrica con LLA r/r en fase muy avanzada. En este ensayo se incluyeron pacientes con neoplasias B CD19+, incluyendo además de LLA a pacientes con linfomas B y leucemia linfática crónica. Del total de 54 pacientes incluidos y 47 infundidos, describiré los resultados de los 38 pacientes con LLA, de ellos 27 adultos y 11 niños y adolescentes. En las tablas 1 y 2 se analizan los resultados por separado según la edad. Se trataba de pacientes con enfermedad muy avanzada, recaídas tras TPH alogénico en la gran mayoría de ellos (87%). La dosis varió durante el estudio, debido a la elevada toxicidad hallada en las dos primeras cohortes tratada con una única infusión de ARI-0001 entre 0,5 y 5 x 10^6/kg (1ª cohorte) y con un máximo de 1 x 10^6/kg (2ª cohorte). Con la dosis única, tres pacientes fallecieron por toxicidad relacionada con procedimiento, dos por CRS y uno por una colitis pseudomembranosa por *C difficile* asociado a un CRS grado 4. Ello motivó la realización de una enmienda que modificó la forma de administración a una dosificación fraccionada. En la cohorte 3, se repartía la dosis en 3 alícuotas del 10, 30 y 60% de la dosis total (1 x 10^6/kg) en el periodo máximo de 1 semana. La 2ª y 3ª alícuota sólo se administraba si no aparecía sintomatología asociada a CRS precoz (como fiebre o hipotensión). De forma similar a la experiencia de UPenn, esta estrategia resultó segura, con reducción de CRS del 26% al 4% y con reducción de la mortalidad por CRS del 20% en la cohorte 1 y 2 a ningún caso en la cohorte 3. Esta forma de administración no afectó a la tasa de respuesta ni a la supervivencia (fig.11). La tasa de RC al día 28 fue de 84%, todas con ERM negativa. La supervivencia libre de progresión al año fue de 47% y fue significativamente mejor en niños que en adultos (82% vs. 34%), con una mediana de 9 meses en adultos y no alcanzada en niños. La supervivencia global al año fue de 69% (78% en niños, 65% adultos), con una mediana de 20,2 meses en adultos y no alcanzada en la población pediátrica. A destacar de

Tabla 3. Comparación de resultados según dosis y forma de administración

Cohort	n (pt)	CRS Gr5	CR+CRi	2yr EFS	2yr OS
Low dose single	9	0	33%	0	22%
High dose single	6	3/6	50%	17%	17%
High dose fractionated	20	0	90%	49.5%	73%

Tabla adaptada de Frey N, 2020.

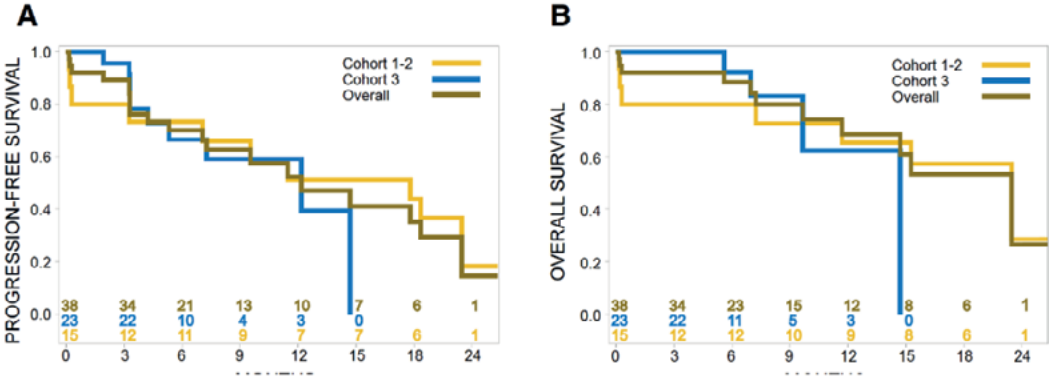
esta serie de pacientes que la gran mayoría de ellos no recibió un trasplante como consolidación, con sólo 1 paciente adulto y 2 pediátricos que fueron a trasplante en remisión tras CAR-T. En cuanto a la persistencia funcional de las células ARI-0001, la mediana de duración de aplasia B fue de 100 días y fue mayor nuevamente en niños, con persistencia al año de aplasia B en un 48% frente al 10,5% en adultos. Aunque el número de niños es pequeño y se precisa una serie mayor para evaluar estos resultados preliminares, parece que los resultados en pacientes pediátricos son mejores. Esto es comparable a lo que sucede con CTL019/ tisagenlecleucel y los resultados más favorables obtenidos con el mismo producto en el *Children's Hospital of Philadelphia* que en el hospital de adultos de UPenn. Las razones probablemente sean múltiples, como 1) la biología de la enfermedad, por lo general más agresiva en adultos; 2) la tolerancia a los efectos secundarios de la terapia, aunque esto no se ha demostrado en esta serie, con dosis fraccionada que permite una mejor tolerancia, y 3) la posible diferencia en la composición de los linfocitos T que se obtienen en el niño y en el adulto, que tal vez permita una mejor persistencia en la población pediátrica.

2 ESTUDIOS POST-AUTORIZACIÓN DE CAR-T EN PACIENTES CON LLA

Los resultados del uso de tisagenlecleucel post-autorización en niños y adultos hasta 25 años de edad parecen similares a los hallados en el ensayo clínico ELIANA en cuanto a eficacia, si bien el seguimiento es corto. En cuanto a la seguridad parece más favorable en los estudios post-autorización, con una incidencia de CRS grave menor (Pasquini, 2020; Schultz, 2022). Sin embargo, se necesita un análisis más profundo sobre el riesgo de presentar esta complicación, ya que en el ensayo clínico todos los pacientes tenían >5% blastos antes de su inclusión y en el estudio post-autorización sólo un 30% tenían una carga tumoral elevada (>5% blastos) en el momento de su inclusión. Por otro lado, la escala utilizada para evaluar la gravedad de CRS es distinta lo que dificulta su comparación. En el estudio de Schultz et al, se mostró como la carga tumoral elevada (>5% blastos en médula ósea) es un factor pronóstico desfavorable, con una SLE al año del 31% frente al 70% en aquellos que reciben CART con <5% blastos. De igual forma, la experiencia francesa y la alemana tampoco difieren en resultados en cuanto eficacia ni a seguridad entre los pacientes tratados con tisagenlecleucel en niños y adultos jóvenes incluidos en el ensayo ELIANA y post-autorización (Dourthe, 2019; Bader 2023). Un hallazgo relevante de la experiencia alemana fue que entre los pacientes que recibieron CAR-T en recaída tras TPH, aquellos que recayeron antes de 6 meses del trasplante, tienen muy mal pronóstico (SLE a los 2 años de 18,4% vs 55,5% si la recaída fue tras los 6 meses).

Hemos resumido los principales ensayos clínicos realizados con células T CAR19 tanto en niños como en adultos con LLA r/r, en los que se muestra una tasa elevada de remisión y mejores resultados que los obtenidos en cohortes históricas en pacientes con enfermedad tan avanzada. Sin embargo, la comparación de eficacia y toxicidad de constructos o productos CAR-T entre los distintos ensayos se ve comprometida por diversos motivos a) forma de producción y variación: lentivirus, retrovirus, métodos no virales; b) tipo de constructo: coestimulador 41BB, CD28, scFv FCM63 y otros así como otras regiones que pueden alterar la sinapsis y la potencia

Figura 11. Resultados de CAR-T ARI-0001 en pacientes con LLA.



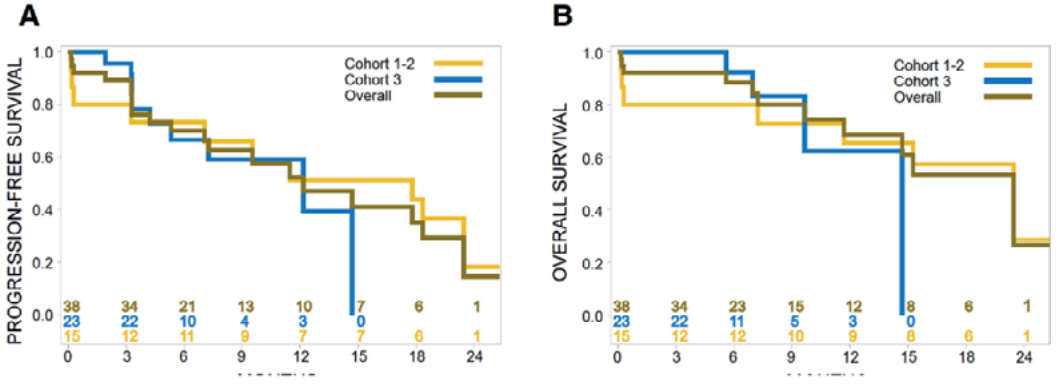
del CAR-T, c) tipo de linfodepleción: ciclofosfamida con o sin fludarabina y dosis, otros regímenes, d) composición y dosis del "fármaco vivo" según los métodos de producción, con ratio fijo CD4:CD8 o no, proporción de linfocitos *naïve, central-memory y stem-cell central memory, e*) CAR-T autólogo o alogénico, f) población tratada y tratamiento previo recibido: niños y adultos jóvenes vs adultos, trasplante alogénico previo y g) tratamiento administrado tras CAR-T: ningún otro tratamiento o trasplante alogénico como consolidación.

Brevemente describiré las principales limitaciones y ventajas de esta terapia, así como el papel del trasplante alogénico tras CAR-T.

2.1 Terapia CAR-T como puente a trasplante o como tratamiento definitivo

Trasplantar o no a un paciente que ha tenido una enfermedad muy avanzada, a menudo refractaria y que tras la terapia CAR-T se ha conseguido una remisión, es una decisión difícil. Por un lado, ha sido hasta ahora el tratamiento estándar de los pacientes con LLA en r/r y en algunos grupos se ha mostrado una remisión más duradera en pacientes trasplantados (Lee et al, 2015; Finney et al, 2019). Por otro, los resultados de algunos ensayos, como el de fase I-II del CHOP (Maude 2014) y el del ensayo ELIANA (Maude 2018), son favorables con una sólo una proporción pequeña de pacientes trasplantados tras CAR-T y con remisiones duraderas en pacientes no trasplantados. Es una decisión complicada por la mortalidad y morbilidad relacionada con el trasplante y por la calidad de vida tan diferente entre acabar el tratamiento y volver a la vida normal o someterse a un trasplante, en especial en pacientes que han soportado tratamientos previos largos e intensivos con mucha toxicidad asociada. Aunque en los últimos años se han identificado algunos factores de riesgo de recaída tras CAR-T, se precisa un mayor conocimiento. Entre los factores identificados, uno de los más potentes y que se reproduce en los distintos estudios y con distintos constructos es la pérdida precoz del CAR-T. Así los pacientes que pierden de forma precoz la aplasia B (recuperan población B antes de los 6 meses) tienen una alta probabilidad de recaída, generalmente CD19+ (Gardner et al, 2017, Dourthe et al, 2019; Ortiz-Maldonado 2021). A estos pacientes sí que parece que hay consenso en consolidar el tratamiento si es posible con trasplante. Este podría ser un motivo por el cual recomendar trasplante si el constructo es CD28, ya que la persistencia de estos CAR-T suele ser menor. Entre los que mantienen la aplasia B, nos faltan factores pronósticos y la recaída CD19 negativa suele ser el principal problema. Por el momento, no se ha demostrado que los grupos genéticos de alto riesgo fueran predictivos de recaída tras CAR-T (Leahy et al, 2022), salvo en algún estudio en que se ha visto las mutaciones en *TP53* como factor de mal pronóstico (Pan et al 2020, Hay et al 2019). La ERM detectable por citometría de flujo, en el momento de la RC morfológica al mes de tratamiento, es otro factor pronóstico (fig.7), pero la gran mayoría de pacientes alcanzan una respuesta con ERM por citometría de flujo negativa. La ERM medida por NGS, que tiene mayor sensibilidad, tal vez pudiera discriminar qué pacientes están a más riesgo de recaer como lo muestra la experiencia del grupo del FHCRC (Hay et al., 2019) y de los estudios con CTL019 ELIANA y ENSIGN (fig.12).

Figura 12. SLE tras CAR-T según ERM por NGS en el día +28 en los ensayos ELIANA y ENSIGN. Pulsipher et al, 2022



En adultos también es controvertido y los datos del MSKCC (Park 2018) no observan diferencias entre pacientes trasplantados y no tras CAR-T pero otros grupos sí que han hallado mejores resultados con el trasplante y lo recomiendan siempre que sea posible (Hay et al, 2019, Frey et al, 2020, Aldoss et al 2023). No está pues claro qué pacientes deben consolidarse con trasplante. Además, en la decisión se debe tener en cuenta las preferencias del paciente y familia, la disponibilidad o no de un donante idóneo, la toxicidad y comorbilidades y si el paciente ha recibido un trasplante previo o no. Se necesitan estudios comparativos y con mayor seguimiento. Probablemente la respuesta dependa también del constructo y de las características del paciente y su enfermedad.

2.2 Limitaciones del tratamiento CAR-T

Desde el punto de vista clínico, la terapia CAR-T conlleva una serie de problemas o limitaciones. Entre ellas cabe destacar:

1. La no disponibilidad inmediata del producto y necesidad de fabricación individualizada a partir de un producto de aféresis del propio paciente. No se puede obtener linfocitos adecuados en todos los pacientes y en una pequeña proporción de casos puede haber fallo de producción. El tiempo de espera entre la aféresis y la producción, variable según los productos y diversos aspectos logísticos, puede ser crucial y una proporción no desdeñable de pacientes con intención de tratamiento no llega a recibir esta terapia.
2. Toxicidad asociada a esta terapia que requiere manejo en UCI en una proporción variable de pacientes con LLA. Esta complicación puede manejarse mayoritariamente con un equipo multidisciplinar y con experiencia y su gravedad y frecuencia han disminuido con las terapias anticitocinas y con el uso en pacientes con menor carga tumoral.
3. Inmunodeficiencia crónica con requerimiento de tratamiento inmunoglobulinas de forma crónica. La reposición sistemática de inmunoglobulinas está recomendada por los expertos en la población pediátrica. En adultos es más controvertido si todos los pacientes con LLA precisan reposición o sólo aquellos con hipogammaglobulinemia e infecciones (Kansagra et al, 2019).
4. Recaídas tras terapia CAR-T. Constituyen la principal causa de fracaso de esta terapia. En la mayoría de los casos se deben o a pérdida precoz de CAR-T (CD19+) o a escape antigénico (CD19 negativas). Aunque se han identificado factores predictivos de recaída (como la elevada carga tumoral previo a CAR-T o la pérdida precoz de la aplasia B) se precisa un mayor conocimiento de dichos factores.
5. Coste muy elevado, que hace inaccesible esta terapia a una mayoría de los pacientes en la población mundial y que supone un reto para adelantar este tipo de tratamiento a fases menos avanzadas de la enfermedad donde el número de pacientes podría ser muy superior.

2.3 Ventajas de la terapia CAR-T

1. Elevada tasa de respuesta y aumento de supervivencia en pacientes con enfermedad muy avanzada
2. No es necesaria la remisión antes de CAR-T
3. Puede ser tratamiento definitivo y evitar trasplante, aunque no siempre y se precisa perfilar mejor los factores pronósticos de la recaída.
4. Perfil de toxicidad menor y calidad de vida mejor que algunas de las quimioterapias intensivas necesarias en pacientes de alto riesgo o recaída y que el TPH alogénico (Laetsch et al, 2019).

2.4 Optimización de la terapia CAR-T y perspectivas de futuro

A continuación, expondré algunos factores que podrían mejorar la eficacia y reducir la toxicidad o aumentar la accesibilidad a esta terapia

1. Mejorar el producto CAR-T. En este campo, muchos grupos están investigando para la mejoría del constructo así como para mejorar la producción y acortar el tiempo de producción. También, en CAR-T autólogos, la obtención de linfocitos T en fases menos avanzadas de la enfermedad en la que los linfocitos habrían recibido menor exposición a quimioterapia linfotóxica.
2. Mejorar la expansión y persistencia. No sólo las características del producto sino otros factores pueden influir en la expansión y persistencia. El tipo y dosis de citostáticos empleados en la linfodepleción pueden influir en estos parámetros y, por ende, en la supervivencia. Así, se ha demostrado el efecto de la fludarabina, con mejor expansión y mayor supervivencia en los pacientes que alcanzan niveles séricos de fludarabina (AUC) mayores (Dekker et al, 2022) También la carga tumoral y la carga antigénica. Podría ser que hiciera falta una carga antigénica mínima (tumoral y linfocitos B no neoplásicos) para promo-

ver la linfodepleción, si bien está por demostrar. La re-estimulación con el antígeno diana podría mejorar la persistencia. En este sentido, el grupo del FHCRC está llevando a cabo un ensayo clínico con células presentadoras de antígeno obtenidas a partir del producto de aféresis del propio paciente con el fin de promover la persistencia de las células CAR-T (Annesley 2019). Otra opción en el que hay algún dato preliminar en LLA es la modificación del eje PD1/PDL1, bien sea modificando el constructo o bien añadiendo pembrolizumab u otros inhibidores de este eje.

3. Reducir las recaídas por evolución clonal o escape antigénico. Si bien es controvertido, el uso previo de blinatumomab pueda favorecer el escape antigénico por lo que podría ser recomendable evitarlo como terapia puente para CAR-T (Pillai et al, 2019; Baruchel et al 2020). Otra forma es el uso de CAR-T frente a dos antígenos (CD19 y CD22) o de forma secuencial (Pan J 2020).

4. Adelantar la terapia CAR-T a fases menos avanzadas. En este sentido, ya hay diversos ensayos clínicos que están probando su uso en LLA pediátrica en primera recaída (EudraCT 2018-001246-34) o incluso en primera línea en el subgrupo de pacientes de muy alto riesgo en lugar de TPH (ensayo CASSIOPEIA, EudraCT 2017-002116-14).

5. CAR-T alogénico: se están desarrollando CAR-T alogénicos en los que con la tecnología TALLEN y CRISPR se elimina el receptor de células T (TCR) y se realizan otras modificaciones genéticas que permiten administrar CAR-T de donante universal HLA no compatible.

6. Reducir el coste y potenciar la sinergia entre la investigación académica y la industria farmacéutica.

Conflictos de interés: la autora declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, Celgene/Bristol-Myers, Kite /Gilead, Servier, por concepto de conferencias, actividades educativas y consultoría.

Bibliografía

1. Aldoss I, Khaled SK, Wang X, et al. Favorable Activity and Safety Profile of Memory-Enriched CD19-Targeted Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Adults with High-Risk Relapsed/Refractory ALL. Clin Cancer Res. 2023 Feb 16;29(4):742-753.
2. Annesley C, Gardner R, Wilson A, et al. Novel CD19t T-Antigen Presenting Cells Expand CD19 CAR T Cells In Vivo. Blood.2019; 134 (Suppl 1): 223 (abstract).
3. Bader P, Rossig C, Hutter M, et al. CD19-CAR-T cells are an effective therapy of post-transplant relapse in B- ALL patients: Real-World Data from Germany. Blood Adv. 2023 Jan 6:bloodadvances.2022008981. doi: 10.1182/bloodadvances.2022008981.
4. Baruchel A, Krueger J, Balduzzi A, et al. Tisagenlecleucel for Pediatric/Young Adult Patients With Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Preliminary Report of B2001X, Focusing on Prior Exposure to Blinatumomab and Inotuzumab. EHA 2020. EHA Library. Baruchel A. 06/12/20; 294938; S118.
5. Brentjens RJ, Rivière I, Park JH, et al. Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T celin patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias. Blood 2011;118: 4817-28.
6. Castella M, Caballero-Baños M, Ortiz-Maldonado V, et al. Point-Of-Care CAR T-Cell Production (ARI-0001) Using a Closed Semi-automatic Bioreactor: Experience From an Academic Phase I Clinical Trial. Front Immunol. 2020;11:482.
7. Dekker L, Calkoen FG, Jiang Y, et al. Fludarabine exposure predicts outcome after CD19 CAR T-cell therapy in children and young adults with acute leukemia. Blood Adv. 2022 Apr 12;6(7):1969-1976.
8. Dourthe ME, Cabannes-Hamy A, Yakoubeu K, et al. Safety and efficacy of tisagenlecleucel (CTL019) in B acute lymphoblastic leukemia in children and young adults: Robert Debré and Saint Louis hospitals experience. EHA Library. Baruchel A. 06/15/19; 267244; Abstract, PS943
9. Finney OC, Brakke HM, Rawlings-Rhea S, et al. CD19 CAR T cell product and disease attributes predict leukemia remission durability. J Clin Invest. 2019 Mar 12;129(5):2123-2132
10. Frey NV, Shaw PA, Hexner EO, et al. Optimizing Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol. 2020;38:415-422.
11. Gardner R, Leger KJ, Annesley CE, et al. Decreased rates of severe CRS seen with early intervention strategies for CD19 CAR-T cell toxicity management. Blood. 2016;128:586.
12. Gardner RA, Finney O, Annesley C, et al. Intent-to-treat leukemia remission by CD19 CAR T cells of defined formulation and dose in children and young adults. Blood 129:3322-3331, 2017
13. Gardner RA, Ceppi F, Rivers J, et al. Preemptive mitigation of CD19 CAR T-cell cytokine release syndrome without attenuation of antileukemic efficacy. Blood. 2019;134:2149-2158.
14. Ghorashian S, Kramer AM, Onuoha S, et al. Enhanced CAR T cell expansion and prolonged persistence in pediatric patients with ALL treated with a low-affinity CD19 CAR. Nat Med. 2019;25:1408-1414.
15. Gökbuget N, Dombret H, Ribera JM, et al. International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2016;101:1524-1533.
16. Gust J, Hay KA, Hanafi L-A, et al. Endothelial activation and blood-brain barrier disruption in neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CD19 CAR-T cells. Cancer Discov. 2017;7:1404-1419.
17. Hay KA, Gauthier J, Hirayama AV, et al. Factors associated with durable EFS in adult B-cell ALL patients achieving MRD-negative CR after CD19 CAR T-cell therapy. Blood. 2019 Apr 11;133:1652-1663.
18. Jacoby E, Bielorai B, Avigdor A, et al. Locally produced CD19 CAR T cells leading to clinical remissions in medullary and extramedullary relapsed acute lymphoblastic leukemia. Am J Hematol. 2018;93:1485-1492.

19. Jiang H, Li C, Yin P, et al. Anti-CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy bridging to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia: An open-label pragmatic clinical trial. Am J Hematol.2019;94:1113-1122.

20. Kansagra AJ, Frey NV, Bar M, et al. Clinical utilization of Chimeric Antigen Receptor T-cells (CAR-T) in B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL)-an expert opinion from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT). Bone Marrow Transplant. 2019;54:1868-1880.

21. Ko RH, Ji L, Barnette P, et al. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study. J Clin Oncol. 2010 Feb 1;28(4):648-54.

22. Kuhlen M, Willasch AM, Dalle JH, et al. Outcome of relapse after allogeneic HSCT in children with ALL enrolled in the ALL-SCT 2003/2007 trial. Br J Haematol. 2018;180:82-89.

23. Laetsch TW, Myers GD, Baruchel A, et al. Patient-reported quality of life after tisagenlecleucel infusion in children and young adults with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia: a global, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2019 Dec;20(12):1710-1718.

24. Laetsch TW, Maude SL, Rives S, et al. Three-Year Update of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the ELIANA Trial. J Clin Oncol. 2023 Mar 20;41(9):1664-1669.

25. Leahy AB, Devine KJ, Li Y, et al. Impact of high-risk cytogenetics on outcomes for children and young adults receiving CD19-directed CAR T-cell therapy. Blood. 2022 Apr 7;139(14):2173-2185.

26. Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, et al: T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: A phase 1 dose-escalation trial. Lancet 385:517-528, 2015.

27. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. Biol Blood Marrow Transplant.2019:625-638.

28. Lee DW, Stetler-Stevenson M, Yuan CM, et al. Long-term outcomes following CD19 CAR T cell therapy for B-ALL are superior in patients receiving a fludarabine/cyclophosphamide preparative regimenand post CAR hematopoietic stem cell transplantation. Blood.2016;128(22):218.

29. Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. N Engl J Med. 2014;371:1507-1517.

30. Maude SL, Hucks GE, Seif AE, et al. The effect of pembrolizumab in combination with CD19 targeted chimeric antigen receptor (CAR) T cells in relapsed acute lymphoblastic lymphoblastic leukemia (ALL). J Clin Oncol. 2017;35(15_suppl):103.

31. Maude SL, Laetsch TW, Buechner, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2018;378:439-448.

32. Myers RM, Taraseviciute A, Steinberg SM, et al. Blinatumomab Nonresponse and High-Disease Burden Are Associated With Inferior Outcomes After CD19-CAR for B-ALL. J Clin Oncol. 2022 Mar 20;40(9):932-944.

33. Ortíz-Maldonado V, Rives S, Castellà M, et al. CART19-BE-01: A Multicenter Trial of ARI-0001 Cell Therapy in Patients with CD19+ Relapsed/Refractory Malignancies. Mol Ther. 2020 Sep 20:S1525-0016(20)30484-6.

34. Ortiz-Maldonado V, Rives S, Español-Rego M, et al. Factors associated with the clinical outcome of patients with relapsed/refractory CD19+acute lymphoblastic leukemia treated with ARI-0001 CART19-cell therapy. J Immunother Cancer. 2021 Dec;9(12):e003644.

35. Pan J, Zuo S, Deng B, et al. Sequential CD19-22 CAR T therapy induces sustained remission in children with r/r B-ALL. Blood.2020;135:387-391.

36. Pan J, Tan Y, Deng B, et al. Frequent occurrence of CD19-negative relapse after CD19 CAR T and consolidation therapy in 14 TP53-mutated r/r B-ALL children. Leukemia. 2020 Dec;34(12):3382-3387.

37. Park JH, Rivière I, Gonen M, et al: Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 378:449-459, 2018.

38. Pasquini MC, Hu ZH, Curran K, et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. Blood Adv. 2020 Nov 10;4(21):5414-5424.

39. Pennisi M, Jain T, Santomasso BD, et al. Comparing CAR T-cell toxicity grading systems: application of the ASTCT grading system and implications for management. Blood Adv. 2020;4:676-686.

40. Pulsipher MA, Han X, Maude SL, et al. Next-Generation Sequencing of Minimal Residual Disease for Predicting Relapse after Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia. Blood Cancer Discov. 2022 Jan;3(1):66-81.

41. Reismüller B, Peters C, Dworzak MN, et al. Outcome of children and adolescents with a second or third relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL): a population-based analysis of the Austrian ALL-BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) study group. J Pediatr Hematol Oncol. 2013;35:e200-4.

42. Rives S, Maude SL, Hiramatsu H, et al. Tisagenlecleucel in pediatric and young adult patients (pts) with relapsed/refractory (r/r) B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL): final analyses from the ELIANA study. Abstract. EHA, 2022. HemaSphere 6():p 13-14, June 2022. | DOI: 10.1097/01.HS9.0000843344.19780.98

43. Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. Lancet. 2021 Aug 7;398(10299):491-502.

44. Sheridan C. First approval in sight for Novartis' CAR-T thepray after panel vote. Nat Biotechnol 2017;8:691-693.

45. Schultz LM, Baggott C, Prabhu S, et al. Disease Burden Affects Outcomes in Pediatric and Young Adult B-Cell Lymphoblastic Leukemia After Commercial Tisagenlecleucel: A Pediatric Real-World Chimeric Antigen Receptor Consortium Report. J Clin Oncol. 2022 Mar 20;40(9):945-955.

46. Yassine F, Iqbal M, Murthy H, et al. Real world experience of approved chimeric antigen receptor T-cell therapies outside of clinical trials. Curr Res Transl Med. 2020;S2452-3186(20)30038-6.

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.

¿Cómo elegir el primer esquema de rescate en pacientes con linfoma de Hodgin recaido/refractario?

How to choose initial treatment of relapsed/refractory classical Hodgkin's lymphoma?

Kalmus, Mariana

Hospital Universitario Austral

Mkalmus@cas.austral.edu.ar

LINFOMA DE HODGKIN Y LINFOMAS T

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 61-67
Octubre 2023

Palabras claves: Linfoma de Hodgkin, Brentuximab, Inhibidores de checkpoint

Keywords: Hodgkin's lymphoma, Brentuximab, Checkpoint inhibitors

El linfoma de Hodgkin clásico (LH) es una enfermedad que afortunadamente presenta muy buen pronóstico, con una supervivencia global (SG) a 5 años del 89% en forma global y cercana al 95% en los estadios localizados[1]. Sin embargo, si bien la mayoría de los pacientes se curan con el tratamiento de primera línea, aproximadamente 5-10% son refractarios y 10-30% recaen[2]. En estos casos, la quimioterapia de salvataje y consolidación con trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) ha sido el estándar de tratamiento desde hace tres décadas. Este enfoque permite obtener supervivencia libre de progresión (SLP) prolongada en 50-60% de los pacientes. Sin embargo, para los pacientes recaídos/refractarios (RR) a esa estrategia o no candidatos a TAMO, hasta hace poco tiempo las alternativas terapéuticas escaseaban y 25-30% de los pacientes con LH RR eventualmente moría por progresión de la enfermedad[3].

En los últimos años el desarrollo y disponibilidad de Brentuximab vedotin (Bv) y los inhibidores del punto de chequeo (check point inhibitors- CPI) están cambiando drásticamente este escenario, mejorando significativamente el pronóstico de los pacientes con LH recaído/refractario (RR). Sin embargo, todavía no están claros el rol ideal de cada molécula ni la combinación y secuenciación óptima de las drogas, y hasta la fecha no se ha impuesto aún un nuevo estándar de tratamiento de salvataje[4].

Por lo tanto, la incorporación de estas nuevas drogas a las opciones terapéuticas y las aún múltiples preguntas pendientes de respuesta, imponen al médico oncohematólogo el gran desafío de seleccionar la droga o combinación más adecuada para cada

paciente y optimizar la secuenciación de las mismas en cada etapa de la enfermedad.

Quimioterapia de rescate + TAMO

La quimioterapia (QT) de rescate inicial estándar en el LH RR consiste en una combinación de drogas basada en un platino o gemcitabina. Evaluando la respuesta al tratamiento mediante estudios funcionales como PET o centellograma, las tasas de RC con ESHAP (etopósido, metilprednisolona, citarabina, cisplatino) y ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido) rondan el 50-60%[3,5], con BeGeV (bendamustina, gemcitabina, vinorelbine) ascienden a 73%[6]. Craig Moskowitz y colaboradores evaluaron en forma prospectiva un esquema secuencial guiado por PET, en el cual luego de 2 ciclos de ICE los pacientes con PET negativo procedían a TAMO y los pacientes con PET positivo recibían 4 dosis de GVD (gemcitabina, vinorelbine, doxorrubicina liposomal), alcanzando así una tasa de RC del 78%[7]. Con estos diversos esquemas de rescate, las SLP y SG a 5 años rondan el 50-60% y 70-80% respectivamente[3,5-7], y a pesar de que no hay ensayos que los comparen en forma directa, no parece haber diferencia significativa entre ellos.

La consolidación con altas dosis de QT y TAMO como estándar en el LH RR surge de 2 ensayos clínicos publicados en 1993 por el grupo de investigación de linfoma británico (BNLI) y en 2002 por el grupo de estudio de LH alemán (GHLSG), que demostraron la superioridad de esta estrategia frente a quimioterapia con BEAM (carmustina, etopósido, citarabina, melfalán) sin TAMO[8,9].

El predictor de respuesta favorable post TAMO más significativo es la respuesta a la quimioterapia de salvataje. Ya hace 20 años C. Moskowitz y colaboradores observaron en un grupo de 75 pacientes con LH refractario primario tratados con altas dosis de quimioterapia y evaluados con TC previo al TAMO que la quimiosensibilidad fue el único factor pronóstico significativo, observándose a 10 años SLP y SG del 61% y 66% para los pacientes quimiosensibles, versus 23% y 17% para los pacientes quimiorefractarios, respectivamente[10].

Por este motivo alcanzar la RC previo al TAMO ha sido uno de los principales focos de los ensayos clínicos. Sin embargo, con este enfoque de quimioterapia de salvataje tradicional seguida de TAMO aproximadamente 50% de los pacientes no alcanzarán curación de su enfermedad, lo que ha llevado a la búsqueda de nuevas terapias que permitan obtener mayores tasas de RC y por tanto, mejores resultados post TAMO[2].

Brentuximab (Bv)

El LH se caracteriza por la presencia de las células de Reed Sternberg (CRS), las cuales expresan universalmente CD30. El Bv es un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD30, conjugado al agente antitubulina monometil auristatin. Luego de la unión con su receptor se produce la endocitosis y liberación intralisosomal del citotóxico, llevando a la CRS a la apoptosis[11].

Bv fue evaluado y demostró su efectividad y baja toxicidad inicialmente en pacientes con LH RR post TAMO. En el estudio pivotal de fase 2 102 pacientes progresados post TAMO recibieron Bv monoterapia, obteniendo tasas de respuesta global (RG) y RC de 75% y 34%, respectivamente[12]. Los resultados favorables fueron confirmados luego del seguimiento extendido, observándose a 5 años SLP de 52% en los pacientes que alcanzaron RC, sugiriendo la posibilidad de curación con Bv monoterapia en un subgrupo de pacientes previamente muy politratados[13].

A partir de estos resultados, varios estudios investigaron el uso de Bv como primer esquema de rescate, demostrando altas tasas de RC previo al TAMO. Chen y colaboradores confirmaron la efectividad de la droga en este escenario en un estudio de fase 2 en el cual 37 pacientes recibieron Bv como tratamiento de segunda línea, con la posibilidad de agregar quimioterapia adicional según criterio del médico investigador en caso de no obtener RC previo al TAMO, obteniendo 68% de RG y 35% de RC, todas ellas alcanzadas luego de los primeros 2 ciclos de Bv[14]. En un estudio posterior y de similar diseño conducido por el mismo grupo, se obtuvo previo al trasplante RG de 75% y RC de 43%, las respuestas también fueron rápidas, en los primeros 2 ciclos, y aumentar la dosis de Bv no llevó a que ningún paciente en RP convirtiera a RC. Luego 88% de los 57 pacientes incluidos procedieron a TAMO, logrando una SLP y SG a 2 años de 67% y 93%, respectivamente. Los pacientes que alcanzaron RC previo al TAMO tuvieron una SLP a 2

años significativamente mayor que aquellos que no alcanzaron RC (71% vs 54%), confirmando nuevamente el impacto pronóstico de la RC previa al TAMO[15]. En ambos trabajos aproximadamente el 50% de los pacientes recibieron el TAMO luego de Bv monoterapia, de forma tal que esta estrategia secuencial adaptada al PET permite aumentar las RC pre TAMO y al mismo tiempo evitar la toxicidad y complicaciones de la quimioterapia intensiva en un subgrupo de pacientes[14,15].

En otro estudio multicéntrico fase 2 con 45 pacientes Alison Moskowitz y colaboradores implementaron también una estrategia de tratamiento secuencial adaptado al PET y se observaron resultados similares: 76% de los pacientes alcanzaron PET negativo, 1/3 de ellos con Bv monoterapia y los restantes luego de recibir quimioterapia adicional con ICE[16].

Dos ensayos fase 2 estudiaron y demostraron la efectividad y baja toxicidad de la combinación de Bv con bendamustina como primer salvataje en LH RR. En el trabajo de la fundación italiana de linfoma (FIL), de los 40 pacientes estudiados, 79% alcanzaron RC, y de los 33 que procedieron al TAMO, la SLP y SG a 3 años fueron de 67% y 88%, respectivamente(17). Por su parte, LaCasce y colaboradores observaron en los 55 pacientes estudiados 74% de RC y SLP y SG a 3 años de 60% y 92%, respectivamente. Los pacientes que recibieron TAMO tuvieron mayor SLP (67% vs 40% a 3 años), pero no hubo diferencias en SG[18].

Bv fue evaluado también en combinación con esquemas de quimioterapia de salvataje estándar. Tres ensayos clínicos fase 1/2 exploraron la combinación de Bv con ICE en pacientes con LH refractario o en primera recaída, obteniendo RC de 69-87%[2]. La combinación con DHAP evaluada en el estudio BRaVE resultó en 81% de RC y SLP a 2 años de 74% en los pacientes que procedieron al TAMO(19). Por su parte, el grupo español (GELTAMO) demostró 70% de RC con la combinación de Bv + ESHAP[20]. Si bien estos estudios muestran que las combinaciones de Bv con quimioterapia de rescate permiten obtener altas tasas de RC previo al TAMO, todos coinciden también en que conlleva marcada toxicidad adicional, especialmente neutropenia y trombocitopenia, pero también complicaciones no hematológicas como ototoxicidad, neuropatía y toxicidad renal y hepática[2,19,20].

Inhibidores del punto de chequeo (CPI)

El 90% de las CRS presentan regulación en más de PD-L1 y PD-L2. La unión de estos ligandos a sus receptores PD1 en los linfocitos T envía una señal inhibitoria, permitiendo el escape inmunológico de la célula tumoral.

Los CPI son anticuerpos monoclonales que se unen al PDL1 y PDL2, de modo que bloquean la interacción entre la CRS y el linfocito T, restituyendo la respuesta antitumoral de la célula T[21].

Pembrolizumab y nivolumab fueron evaluados como monoterapia en pacientes con LH RR severamente pre-tratados. En el estudio CheckMate 205 se evaluó nivolumab en 243 pacientes con LH RR post TAMO; la toxicidad fue aceptable y si bien la tasa de RC evaluada por PET fue de tan solo 16%, la RG fue cercana al 70%, la mediana de SLP fue de 15 meses y el seguimiento a largo plazo mostró SG a 5 años del 71%, lo que sugiere un control de enfermedad duradero[22].

Pembrolizumab se evaluó en el estudio Keynote-087 en pacientes con LH RR post TAMO o refractarios a QT de rescate y mostró resultados similares: baja tasa de RC (28%), pero alta tasa de RG (72%), 14 meses de SLP mediana y buen control de enfermedad a largo plazo, con SG a 5 años del 71%, con muy buen perfil de toxicidad[23].

Replicando el enfoque del tratamiento secuencial adaptado al PET con terapia dirigida y quimioterapia adicional en caso de no alcanzar la RC pre TAMO, se exploró como primera línea de rescate nivolumab monoterapia por 2-6 ciclos, agregando 2 ciclos de ICE en los pacientes que no alcanzaran RC. Setenta por ciento de los pacientes presentaron RC con nivolumab solo, e incluyendo a los pacientes que recibieron también ICE la tasa de RC ascendió a 91%. En los pacientes que procedieron al TAMO, la SLP y SG al año fueron de 79% y 97%, respectivamente[24].

Continuando con la asociación de CPI y quimioterapia convencional, la combinación de pembrolizumab con GVD también mostró respuestas espectaculares como primera línea de rescate en el LH RR. En el trabajo publicado por A. Moskowitz, de los 38 pacientes evaluables la tasa de RC pre TAMO fue del 95%, y de los 36 pacientes que fueron trasplantados el 100% continúa en remisión al año. Vale la pena destacar que además 79% de los pacientes

incluidos eran refractarios primarios o recaídos tempranos (<1 año)[25].
Si bien estos trabajos tiene aún poco seguimiento y debe aguardarse a que los datos maduren y se publiquen los resultados actualizados, resultan opciones muy atractivas y promisorias dada su muy alta efectividad y baja toxicidad.

Combinaciones libres de quimioterapia
La evidencia de la efectividad y baja toxicidad del Bv y los CPI como monoterapia en el LH RR, llevó a la exploración de su utilidad en combinación. Un estudio fase 1-2 evaluó el esquema Bv-nivolumab como primer tratamiento de rescate en LH RR, con la posibilidad de proceder al TAMO sujeto a decisión del investigador. Se obtuvo RC de 67%, SG a 3 años 93%, con SLP a 3 años del 77% en toda la población estudiada y del 91% en los pacientes que se sometieron a TAMO. Esta combinación permitió a 2/3 de los pacientes proceder al TAMO sin quimioterapia, con muy baja toxicidad y excelente y prolongada respuesta[26].

Mantenimiento post TAMO
La observación del mal pronóstico asociado a la recaída del LH post TAMO condujo a la investigación de estrategias para disminuir el riesgo de este temido evento. En el estudio de fase 3 AETHERA, ensayo pivotal que llevó a la aprobación del Bv como mantenimiento post TAMO, se incluyeron 329 pacientes con LH RR de alto riesgo, definidos por ser refractarios primarios, recaídos tempranos (< 1 año) o con compromiso extraganglionar, y se randomizaron para recibir luego del TAMO hasta 16 ciclos de mantenimiento con Bv o placebo. El estudio demostró mejoría de la SLP en los pacientes que recibieron mantenimiento, con SLP a 5 años de 59% vs 41% con placebo, pero sin diferencias en SG y con mayor toxicidad, particularmente neuropatía periférica y neutropenia[27].
Entre las cuestiones aún no resueltas, la aprobación del Bv en primera línea abre la duda de si los pacientes que recaen luego de recibirla también se beneficiarán del mantenimiento con Bv post TAMO. Y dado que una probable explicación de la falta de impacto en SG en el estudio AETHERA sea que 87% de los pacientes que progresaron en la rama placebo recibieron Bv en el tratamiento subsiguiente, queda también pendiente confirmar la conveniencia y superioridad del mantenimiento post TAMO versus reservar estas drogas para la recaída[3].
Los CPI también fueron evaluados en este escenario, un pequeño ensayo fase 2 que incluyó 30 pacientes de alto riesgo mostró una alta SLP con pembrolizumab post TAMO[28]. La combinación de Bv + nivolumab fue explorada en 59 pacientes de alto riesgo mostrando resultados promisorios, con prolongada SLP e incluso algunos pacientes convirtiendo de RP a RC durante el mantenimiento[29].
Radioterapia (RT)
La evidencia de la utilidad de la radioterapia en los pacientes con LH RR es escasa y en su mayoría antigua y probablemente obsoleta. Sin embargo, hay evidencia de que la RT reduce el riesgo de recaída local, por lo cual podría ser una opción efectiva para pacientes que recaen con enfermedad localizada o como herramienta para aumentar la tasa de RC en pacientes que alcanzan RP pre TAMO [3].

Consideraciones de acuerdo al paciente
Refractarios primarios
La enfermedad refractaria primaria y la recaída temprana son predictores de mal pronóstico de respuesta al tratamiento de rescate. Las tasas de RC de los pacientes refractarios primarios son más bajas que las de los pacientes recaídos, incluso cuando se utilizan esquemas de rescate con Bv. Un análisis retrospectivo en 78 pacientes que progresaron luego de tratamiento de rescate, mostraron resultados favorables con esquemas con CPI, con 59% de RMC y SLP a 18 meses post TAMO del 81%. Esto sugiere que los CPI podrían mejorar la quimiosensibilidad de los pacientes previamente quimiorefractarios y en este caso alcanzar una RC previo al trasplante no resultó un factor pronóstico significativo para la SLP post TAMO, pudiendo llevar a TAMO a pacientes que alcanzan RP luego de tratamiento con CPI[3].

Recaídos tardíos
Aunque la mayoría de los pacientes que recaen luego de la primera línea, lo hacen dentro de los primeros 2 años, hay una minoría de pacientes que recae incluso 5 años después del tratamiento inicial. En general no se sabe si son verdaderas recaídas o un segundo nuevo LH. Estos pacientes tienen mejor pronóstico, suelen tener buenos resultados con tratamiento de salvataje con quimioterapia + TAMO,

e incluso pueden considerarse otras estrategias menos intensivas como quimioterapia sola o radioterapia, dependiendo de la forma de presentación y características y comorbilidades del paciente[3].

No candidatos a TAMO

Hasta hace pocos años los pacientes con LH RR añosos y/o comórbidos, no elegibles a TAMO, presentaban mal pronóstico y una corta supervivencia. La incorporación de nuevas terapias menos tóxicas permite mejorar particularmente el pronóstico de este grupo. Bv monoterapia o en combinación con bendamustina ha demostrado efectividad aún sin trasplante y constituyen buenas opciones para estos pacientes[2,18].

El estudio randomizado fase 3 Keynote 204 evaluó el tratamiento con pembrolizumab vs Bv monoterapia en pacientes con LH RR post TAMO o no candidatos a TAMO. Se incluyeron 300 pacientes y con una mediana de seguimiento de 2 años, la rama de pembrolizumab presentó significativamente mayor SLP en comparación con la rama de Bv (mediana 13,2 meses vs 8,3 meses). Los pacientes que recibieron pembrolizumab presentaron más efectos adversos, especialmente neumonitis, pero con solo 7% de efectos adversos grado 3-5[30].

Discusión

La quimioterapia de rescate + TAMO constituía hasta hace poco el estándar indiscutido de tratamiento en el paciente con LH refractario o luego de la primera recaída, no tanto por su efectividad (50% de los pacientes no responden), ni por su perfil de toxicidad (efectos adversos significativos asociados tanto a la quimioterapia de inducción como al acondicionamiento previo al TAMO), sino principalmente por la no disponibilidad de alternativas superadoras.

El Bv y los CPI irrumpen en este escenario, de la mano de evidencia de efectividad y baja toxicidad, desafiando el estándar anterior y obligando a replantearse la estrategia de tratamiento, pero al mismo tiempo con estudios de corto seguimiento, algunos en curso y comparaciones directas no encaradas, que dificultan la decisión del cambio. Sumado al alto costo de las nuevas terapias que muchas veces en parte obliga a que el beneficio del cambio de paradigma sea no solo estadísticamente sino también clínicamente significativo.

Quedan aún muchos interrogantes no respondidos y necesidades no satisfechas respecto del primer tratamiento de rescate del LH RR. Son necesarios estudios de calidad que nos permitan establecer cuál es la secuenciación óptima de los ICP y Bv y las estrategias más adecuadas de consolidación en este escenario. Así como también establecer el rol de la estrategia basada en PET, incluyendo el rol del TAMO.

La indicación de consolidación con TAMO se basa en 2 estudios de larga data y que demostraron beneficio comparados con BEAM sin TAMO, pero sin quimioterapia de salvataje previa. Por lo tanto, cabe preguntarse si con los esquemas actuales, especialmente con la incorporación de Bv y CPI, no podría alcanzarse la curación sin recurrir al TAMO en un porcentaje de pacientes. Luego de los muy promisorios resultados iniciales del estudio de Moskowitz con pembrolizumab-GVD mencionado previamente[25], se encuentra en curso una segunda parte en la que los pacientes que alcancen RC luego de 2 ciclos de pembrolizumab-GVD, luego de completar 4 ciclos procederán a consolidar con pembrolizumab, obviando el TAMO[31].

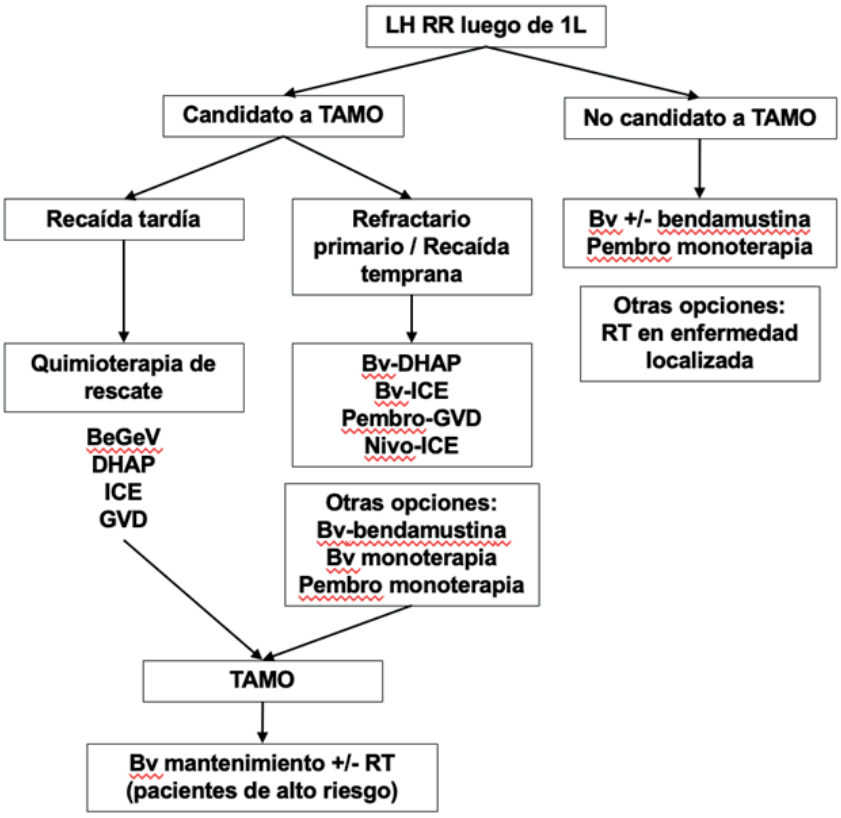
Mientras tanto, debemos interpretar la evidencia con cautela y diseñar la estrategia terapéutica adecuada a cada caso, considerando las opciones terapéuticas disponibles, las características del paciente y las características de la enfermedad, y teniendo en cuenta los 2 corolarios que deberían guiar el tratamiento:

1) Maximizar la tasa de RC. Uno de los datos más claros y que se observa en los diversos trabajos es el impacto pronóstico de la RC previo al TAMO. Y su valor pronóstico parece ser prácticamente igual de significativo independientemente del esquema terapéutico utilizado.

2) Minimizar la toxicidad. Dado que es una enfermedad que afecta principalmente a pacientes jóvenes, que se espera tengan largas sobrevidas, y a pacientes añosos, con mayor prevalencia de comorbilidades, debe considerarse fuertemente la toxicidad del tratamiento, tanto aguda como tardía, incluyendo segundas neoplasias e infertilidad.

Con estas consideraciones y a modo de conclusión, se presenta una estrategia orientativa para el manejo de los pacientes con LH refractarios o recaídos luego de la primera línea (Figura 1).

Figura 1



Conflictos de interés: la autora declara haber recibido honorarios por parte de Janssen por concepto de conferencias y por parte de Raffo por consultorías.

Bibliografía

1. SEER database. Hodgkin Lymphoma—Cancer Stat Facts. Disponible online: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html
2. Takiar R y Karimi Y. Novel Salvage Therapy Options for Initial Treatment of Relapsed/Refractory Classical Hodgkin's Lymphoma: So Many Options, How to Choose? Cancers 2022; 14,3526
3. Driessen J, Tonino SH, Moskowitz A y Kersten MJ. How to choose first salvage therapy in Hodgkin lymphoma: traditional chemotherapy vs novel agents. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2021; 2021(1):240-246.
4. Moskowitz, AJ, Herrera, AF y Beaven, AW. Relapsed and Refractory Classical Hodgkin Lymphoma: Keeping Pace with Novel Agents and New Options for Salvage Therapy. Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book 2019; 39, 477–486.
5. Labrador J, Cabrero-Calvo M, Pérez-López E y col. ESHAP as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Ann Hematol 2014; 93(10):1745-53.
6. Santoro A, Mazza R, Pulsoni A y col. Five-year results of the BEGEV salvage regimen in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. Blood Adv 2020; 4(1):136-140.
7. Moskowitz CH, Matasar MJ, Zelenetz AD y col. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. Blood 2012; 119(7):1665-70.
8. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH y col. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. Lancet 1993; 341(8852):1051-4.
9. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M y col. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. Lancet 2002; 359(9323):2065-71.
10. Moskowitz CH, Kewalramani T, Nimer SD, Gonzalez M, Zelenetz AD, Yahalom J. Effectiveness of high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with biopsy-proven primary refractory Hodgkin's disease. Br J Haematol 2004; 124(5):645-52.
11. van de Donk NW, Dhimolea E. Brentuximab vedotin. MAbs 2012; 4(4):458-65
12. Younes A, Gopal AK, Smith SE y col. Results of a pivotal phase II study

of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2012; 30(18):2183-9.

13. Chen R, Gopal AK, Smith SE y col. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood 2016; 128(12):1562-6.
14. Chen R, Palmer JM, Martin P y col. Results of a Multicenter Phase II Trial of Brentuximab Vedotin as Second-Line Therapy before Autologous Transplantation in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21(12):2136-2140.
15. Herrera AF, Palmer J, Martin P y col. Autologous stem-cell transplantation after second-line brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Ann Oncol 2018; 29(3):724-730.
16. Moskowitz AJ, Schöder H, Yahalom J, y col. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre, phase 2 study. Lancet Oncol 2015; 16(3):284-92.
17. Broccoli A, Argnani L, Botto B y col. First salvage treatment with bendamustine and brentuximab vedotin in Hodgkin lymphoma: a phase 2 study of the Fondazione Italiana Linfomi. Blood Cancer J. 2019; 9(12):100.
18. LaCasce AS, Bociek RG, Sawas A y col. Three-year outcomes with brentuximab vedotin plus bendamustine as first salvage therapy in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Br J Haematol 2020; 189(3):e86-e90.
19. Kersten MJ, Driessen J, Zijlstra JM y col. Combining brentuximab vedotin with dexamethasone, high-dose cytarabine and cisplatin as salvage treatment in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: the phase II HOVON/LLPC Transplant BRaVE study. Haematologica 2021; 106(4):1129-1137.
20. Garcia-Sanz R, Sureda A, de la Cruz F y col. Brentuximab vedotin and ESHAP is highly effective as second-line therapy for Hodgkin lymphoma patients (long-term results of a trial by the Spanish GELTAMO Group). Ann Oncol. 2019; 30(4):612-620.
21. Iranzo P, Callejo A, Assaf JD y col. Overview of Checkpoint Inhibitors Mechanism of Action: Role of Immune-Related Adverse Events and Their Treatment on Progression of Underlying Cancer. Front Med (Lausanne) 2022; 9:875974.
22. Ansell SM, Bröckelmann PJ, von Keudell G y col. Nivolumab for relapsed or refractory (R/R) classical hodgkin lymphoma (cHL) after autologous transplantation: 5-year overall survival from the phase 2 CHECKMATE 205 study. Hematological Oncology, 2021. 39(S2):122-125.
23. Chen R, Zinzani PL, Lee HJ y col. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. Blood 2019; 134(14):1144-1153.
24. Herrera AF, Chen RW, Palmer J y col. PET-Adapted Nivolumab or Nivolumab Plus ICE as First Salvage Therapy in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. Blood 2019; 134 (Suppl. 1), 239.
25. Moskowitz AJ, Shah G, Schöder H y col. Phase II Trial of Pembrolizumab Plus Gemcitabine, Vinorelbine, and Liposomal Doxorubicin as Second-Line Therapy for Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol. 2021; 39(28):3109-3117.
26. Advani RH, Moskowitz AJ, Bartlett N y col. Brentuximab vedotin in combination with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 3-year study results. Blood 2021; 138(6):427-438.
27. Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A y col. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. Blood 2018; 132(25):2639-2642.
28. Armand P, Chen YB, Redd RA y col. PD-1 blockade with pembrolizumab for classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation. Blood 2019;134(1):22-29.
29. Herrera AF, Chen L, Nieto Y y col. Brentuximab vedotin plus nivolumab after autologous haematopoietic stem-cell transplantation for adult patients with high-risk classic Hodgkin lymphoma: a multicentre, phase 2 trial. Lancet Haematol. 2023; 10(1):e14-e23.
30. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A y col. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol. 2021; 22(4):512-524.
31. Moskowitz AJ. Do all patients with primary refractory/first relapse of HL need autologous stem cell transplant? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2022; 2022(1):699-705.

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

Linfoma Hodgkin predominio linfocítico nodular: actualizaciones en diagnóstico y tratamiento

Nodular lymphocyte predominant Hodgkin Lymphoma: updates on diagnosis and treatment

Arriola, Juan

Hospital de Oncología María Curie

juanpa.arriola@gmail.com

LINFOMA DE HODGKIN Y LINFOMAS T

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 68-75
Octubre 2023

Palabras claves: Linfoma B de bajo grado, Diagnóstico, Tratamiento

Keywords: Low grade B-cell lymphoma, Diagnosis, Treatment

El linfoma Hodgkin predominio linfocítico nodular (LHPLN) es una entidad clínico-patológica rara (5% de los LH) que se reconoce de manera independiente por primera vez en la clasificación REAL de 1994 para ser distinguido de la variedad rica en linfocitos del linfoma Hodgkin clásico (LHc). Se la colocó bajo el paraguas del linfoma Hodgkin por la similaridad morfológica que presentan sus células neoplásicas y porque en ambos casos éstas son superadas en número por las células inmunes acompañantes[1].
Sin embargo, debido a diferencias clínicas y biológicas con el LHc y a similitudes con el linfoma de células B grandes rico en histiocitos y células T (LCBGRHT) el Consenso Internacional de Expertos 2022 determinó que el LHPLN es más compatible con un linfoma B indolente que con el LHc y acuñó el término de **linfoma B predominio linfocítico nodular (LBPLN)** para renombrarlo[1,2].

Presentación clínica: el LBPLN es un linfoma B con características clinicopatológicas diferentes al LHc, incluyendo el **predominio masculino** (75%) y su pico de incidencia en la **cuarta década** de la vida (en mujeres se presenta habitualmente a edad más avanzada).
La mayoría de los pacientes se presentan con **adenopatías únicas** cervicales o inguinales, y **sin síntomas constitucionales**. A diferencia del LHc, **el mediastino no suele estar comprometido.**
Si bien la mayoría de los pacientes se presentan con **estadíos localizados** y de buen pronóstico, las **recaídas tardías** son **frecuentes**.
Los casos que se presentan en estadíos avanzados tienen, habitualmente, un curso clínico más agresivo y menor respuesta al tratamiento[1].
Aproximadamente 10% de los pacientes van a desarrollar una transformación a Linfoma no Hodgkin B agresivo dentro de los 10 años que siguen al diagnóstico[3].

Diagnóstico: las células neoplásicas son linfocitos grandes atípicos, se denominan **células L&H** o ***"pop corn"*** y se presentan rodeadas de linfocitos B pequeños. La estructura normal del ganglio es reemplazada

por esta proliferación con patrón nodular, nodular y difuso o predominantemente difuso.
La célula neoplásica es considerablemente más grande que un centroblasto normal y presenta un núcleo multilobulado o plegado, con nucleólos medianos y escaso citoplasma. Tiene un **inmunofenotipo de célula B centrogerminal**, con expresión de CD45, **CD20**, CD79a, PAX5, OCT2 y MEF2B. Pueden expresar CD30 (en 10% de los casos) y CD15 (6% de los casos) sin implicancia pronóstica. La positividad para *Epstein-Baar* es baja (menor al 5%).
La transformación progresiva del centro germinal es una condición benigna que puede simular al LHPLN, preceder o coexistir en el mismo ganglio con el LHPLN.
Un subgrupo de pacientes, habitualmente varones jóvenes con adenopatía cervical, expresan IgD y se asocian a infección por *Moraxella catarrhalis* (germen común en ganglios linfáticos y tracto aéreo superior), lo que sugeriría un mecanismo patogénico asociado a estimulación antigénica en estos casos.
Clásicamente se han descripto s**eis patrones de crecimiento histológico diferentes con importancia pronóstica,** que varía desde un patrón nodular clásico que remeda a los centros germinales progresivamente transformados hasta casos con un patrón de crecimiento predominantemente difuso *(patrones de Fan)*. Patrón A: nodular típico rico en células B; patrón B: nodular serpiginoso; patrón C: nodular con células L&H extranodulares prominentes; patrón D: nodular rico en células T; patrón E: tipo LCBGRHT y patrón F: difuso rico en células B.
El Consenso Internacional de Expertos 2022 sugiere separar a los casos tipicos (patrones A y B) o **grado 1** (que representan el 75% de los casos), de los patrones D, E y F o **grado 2**. El significado pronóstico del patrón C debe ser todavía establecido y se recomienda clasificarlo como grado 1, debido a que las lesiones grado 1 preservan la arquitectura nodular y tienen un fondo de linfocitos B pequeños.
Los casos con histología grado 2 carecen de patrón nodular y se caracterizan por tener un fondo reducido de linfocitos B, pérdida de la red de células foliculares dentríticas acompañantes y aumento del infiltrado de células T e histiocitos, solapándose con el LCBGRHTo con el lifoma T periférico FHT.
La mayoría de los pacientes con histología grado 1 presentan un curso clínico indolente, mientras que los pacientes con histología grado 2 suelen presentarse en estadíos avanzados y recaídas más frecuentes y tempranas.

Pronóstico: El LHPLN tiene una historia natural y respuesta al tratamiento distinta a la del LHc.
El pronóstico a largo plazo del LHPLN es excelente, con un exceso de mortalidad comparado con la población general bajo. Sin embargo, aproximadamente un 10% de los pacientes van a sufrir una transformación a LNH-B agresivo dentro de los 10 años del diagnóstico inicial. Los pacientes que tienen mayor riesgo son: enfermedad voluminosay compromiso infradiafragmático o esplénico.
Los datos disponibles sugieren un pronóstico diferente para los patrones histológicos clásicos (A y B) en comparación con los variantes (C, D, E y F) [4]. **Los patrones variantes se asocian a enfermedad avanzada, mayor tasa de recaída y menor tiempo de respuesta al tratamiento.**
Para esclarecer el pronóstico y resutados del LHPLN el grupo alemán analizó de manera retrospectiva 394 pacientes. Los ptes con LHPLN tuvieron mayores tasas de remisión completa (RC), sobrevida libre de falla terapéutica y mejor sobrevida global (SG) que los pacientes con LHc[5].

	LHPLN	LHc	LCBGRHT
CD45	+	-	+
CD30	-	+	- (raro +)
CD15	-	+	-
CD20	+	-	+
CD79a	+	- (raro +)	
PAX-5	+	+ débil/-	+
OCT2	+	- a + débil	+

El grupo alemán propuso un score pronóstico que incorpora tres factores que se asocian a peor pronóstico:
- Sexo masculino (2 puntos)
- Albúmina sérica < 4 g/dl (1 punto)
- Patrones histopatológicos variantes: C-F (1punto)

Combinando estos factores se definen tres grupos pronósticos:
- Bajo riesgo (score 0-1)
- Riesgo Intermedio (score 2)
- Alto riesgo (score 3)

Tratamiento: como otros tipos de LH, el LHPLN historicamente fue tratado en forma agresiva. Sin embargo, **la mayoría de los casos presentan un curso clínico indolente** y vale preguntarse: **¿En qué medida estos pacientes requieren un tratamiento inicial agresivo?**; según su presentación clínica, **¿sería mejor considerarlo como un linfoma B indolente y tratarlo de manera menos agresiva?**.

Debido a su rareza, la evidencia que disponemos proviene de estudios de rama única, análisis de subgrupos de ensayos de LH, y series retrospectivas.

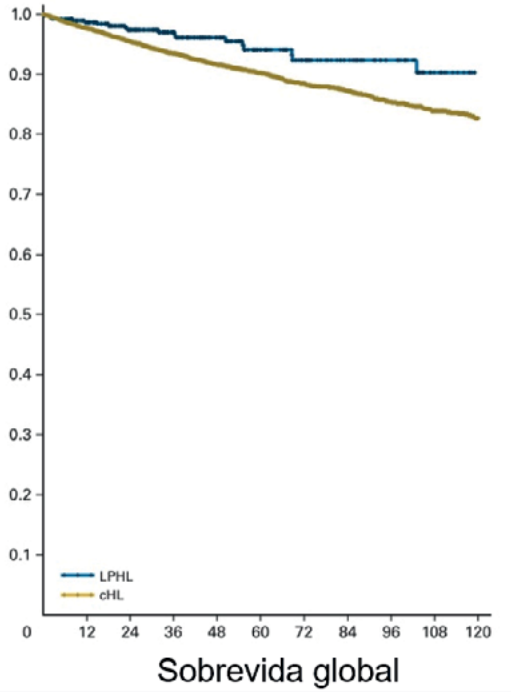
Los estadios localizados (Ann Arbor I/II) suelen tratarse con radioterapia (RT) o con la combinación de RT más quimioterapia (QT).

Los estadios avanzados (Ann Arbor III/IV) pueden tratarse con rituximab monoterapia o en asociación con QT.

Los regímenes de QT que han mostrado efectividad incluyen: ABVD, CHOP y BEACOPP escalado. Los anticuerpos anti-CD20 que han demostrado eficacia incluyen: rituximab y ofatumumab.

La transformación del LHPLN en un linfoma B agresivo representa un desafío terapéutico.

Considerando el curso indolente de la enfermedad, algunos sugieren un enfoque similar al utilizado en los linfomas B indolentes: iniciar el tratamiento frente a una determinada carga de tumoral o aparición de síntomas. Este enfoque permitiría evitar la morbilidad vinculada al tratamiento sin afectar los resultados a largo plazo. Por otro lado, los



	SLP a 5 años	SG a 5 años
Bajo riesgo	95%	99%
Riesgo intermedio	88%	96%
Alto riesto	69%	88%

defensores del tratamiento agresivo de primera línea argumentan que la erradicación temprana de la enfermedad podría prevenir las transformaciones[6].

Tratamiento de primera línea:
La asignación de grupo de riesgo del LHPLN es similar al LHc; los pacientes son divididos en tres grupos: *estadios tempranos favorables, estadios tempranos desfavorables y estadios avanzados.*

Estadio IA sin factores de riesgo: el tratamiento mayoritario es la radioterapia. **Diversos estudios han demostrado excelentes SLP y SG con la radioterapia, sin mejoría con la adición de QT.**
El estudio más grande corresponde al *German Hodgkin Study Group* (GHSG), que evaluó los resultados a largo plazo de 256 ptes con estadio IA sin factores de riesgo enrolados en distintos ensayos clínicos prospectivos desde 1988 a 2009. Los pacientes recibieron cuatro modalidades de tratamiento: RT de campo extendido (EF-RT, n = 49), RT de campo involucrado (IF-RT, n = 108), tratamiento combinado (QT + RT, n = 72) o rituximab semanal por 4 dosis (n = 27). Todos los pacientes incluídos en en análisis respondieron al tratamiento. A excepción del rituximab monoterapia que se asoció a menor SLP, los resultados de las restantes tres modalidades fueron similares (ver tabla 1). **La RT de campo involucrado (IFRT) debería ser considerada como el tratamiento estándar para el estadio IA, ya que es tan efectiva como al EFRT y el tratamiento combinado, y se asocia a menor toxicidad**[7].
De las muertes reportadas sólo una minoría se asoció al linfoma, la mayoría fue secundaria a complicaciones cardiovasculares o segundas neoplasias. Por este motivo resulta importante en este grupo reducir al máximo la toxicidad vinculada al tratamiento: omitiendo la QT y reduciendo los campos y dosis de la RT (IFRT – 30Gy).

En pacientes que no aceptan la radioterapia, una alternativa es el **rituximab monoterapia** semanal x 4, con excelente control de la enfermedad a corto plazo; pero con mayor tasa de recaídas (SLP a 10 años 51.1%). Las recaídas suelen ser fáciles de rescatar en la mayoría de los casos, incluso con retratamiento con rituximab, RT o QT. Es una opción terapéutica válida en mujeres jóvenes con enfermedad abdominal localizada a fin de evitar los efectos gonadotóxicos de la RT. Sin embargo, **el rituximab es claramente menos efectivo que la RT en estadios IA.**
También existe evidencia, proveniente de un estudio pediátrico, para observar activamente a pacientes cuya única lesión haya sido resecada

Grupo de riesgo	Estadío
Estadío temprano favorable	I-II sin factores de riesgo
Estadio temprano desfavorable	I-IIA con al menos 1 factor de riesgo
	IIB con factor de riesgo C o D, pero no A o B
Estadío avanzado	IIB con factor de riesgo A o B
	III/IV

Factores de Riesgo	
A.	Masa mediastinal voluminosa (>1/3 del diámetro torácico).
B.	Compromiso extranodal.
C.	Eritrosedimentación elevada (>30 mm/h con síntomas B, o >50 mm/h sin síntomas B).
D.	Tres o más áreas ganglionares comprometidas

Tabla 1.

Tratamiento	SLP a 8 años	SG a 8 años
RT campo extendido (EFRT)	84.3%	95.7%
RT de campo involucrado (IFRT)	**91.9%**	**99%**
Tto combinado (QT + RT)	88.5%	98.6%

quirúrgicamente por completo. Se reportó una SLP a 5 años de 77.1% sin muertes.

Estadios tempranos favorables: representa la mayoría de los casos de LHPLN.

A diferencia del estadio IA, no existe un tratamiento estándar para los estadíos más avanzados. Historicamente fueron incluídos en ensayos de LH y recibieron tratamientos combinados: QT (ABVD o BEACOPP) asociada a RT.

Diversos estudios han demostrado que la SLP a largo plazo es inferior cuando se compara RT con tratamientos combinados. Lo mismo sucede cuando se compara QT con tratamientos combinados. Por lo tanto, **el tratamiento combinado es de elección.**

En un análisis retrospectivo del GHSG se incluyeron a 251 ptes tratados dentro de los ensayos HD7, HD10 y HD13. La mayoría de los ptes recibió dos ciclos de ABVD seguido de RT de consolidación (20Gy). La SLP y SG a 10 años fueron de 79.7% y 93.3% respectivamente. Este estudio concluyó que los pacientes con LHPLN localizado tienen un excelente pronóstico, con SG a 10 años que supera al 90%. Los factores de riesgo que se asociaron a **peores resultados** fueron: enfermedad avanzada, compromiso esplénico, compromiso de hígado y/o médula ósea y **recaída de la enfermedad dentro de los 24 meses que siguen al diagnóstico**[8].

A diferencia del LHc el rol del tratamiento adaptado a la respuesta por PET/TC no está bien definida en los estadios localizados de LHPLN.

Para dilucidar el rol del PETi en este grupo de pacientes el GHSG llevó adelante el estudio randomizado HD16 para enfermedad temprana favorable, que incluyó 85 ptes con LHPLN. Se administraron 2 ciclos de ABVD antes de la realización del PET interino (PETi). Los ptes con PETi positivo reciberon RT de consolidación; mientras que los PETi negativos fueron randomizados a RT u observación. A 5 años la SLP y SG para toda la cohorte fue de 90.3% y 100% respectivamente. Los ptes con PETi negativo que no consolidaron con RT tuvieron menor SLP que los pacientes con PETi negativo tratados con terapia combinada.

En estadios localizados favorables parece ser necesaria la RT de consolidación tras 2 ciclos de ABVD para lograr un control óptimo de la enfermedad independientemente del resutlado del PETi[9].

Estudios prospectivos fase 2 evaluaron el rol de rituximab en primera línea: la tasa de respuesta fue del 100%, sin embargo, más del 50% de los pacientes recayeron dentro de los 5 años. El control de la enfermedad utilizando rituximab monoterapia parece ser inferior que el enfoque convencional de QT y/o RT.

Estadios tempranos desfavorables: sólo una pequeña fracción de pacientes se presentan en estadios localizados con factores de mal pronóstico y la información que disponemos es limitada para este grupo. En un análisis del GHSP que incluyó 76 pacientes reveló excelentes resultados con tratamientos tipo LH: ABVD o BEACOPP más RT de consolidación, con SLP a 10 años de 72.1% y SG de 96.2%[8].

Cuatro ciclos de ABVD seguidos de RT de consolidación 30Gy parece ser una opción válida para este grupo de pacientes.

Estadios avanzados: Para este grupo no se dispone de evidencia fuerte y se ha utilizado el enfoque terapéutico del LHc. Sin embargo, los regímenes de QT clásicos (ABVD, BEACOPP) podrían no ser óptimos para el LHPLN avanzado por diferentes motivos. **Los pacientes tratados con ABVD tienen mayor tasa de recaída comparados con el LHc.** En un análisis comparativo entre 42 pacientes con LHPLN avanzado y 84 pacientes con LHc el tiempo a la progresión fue significativamente menor en el LHPLN debido a una tasa aumentada de recaída o transformación a LNH-B agresivo[10].

Los regímenes más utilizados son el ABVD y CHOP. La expresión de CD20 en las células neoplásicas del LHPLN otorga el racional para la utilización del rituximab en el tratamiento de estos pacientes.

Las guías de ESMO recomiendan el uso de QT para LHc, mientras que las guías de NCCN sugieren tratarlos con esquemas para LHc o LNH-B, incluyendo R-CHOP.

El grupo alemán reportó los resultados del ensayo HD18 que enroló a 85 pacientes y evaluó el tratamiento guiado por PET/TC. Los pacientes que alcanzaban PET negativo tras dos ciclos de BEACOPP escalado, recibían 4 ciclos totales y tuvieron una SLP a 5 años de 90%, mientras que los pacientes PET positivos recibían 6 ciclos de tratamiento y tuvieron una SLP a 5 años de 70%. En todo el grupo la estrategia guiada por PET logró una SLP a 5 años de 82%, sin muertes relacionadas al linfoma[11].

Los resultados con ABVD son sustancialmente inferiores, con un análisis que reporta una SLP a 10 años de sólo el 40%, aunque con muy buena SG (84%). Aunque con número pequeño de pacientes reportados, **el R-CHOP es probablemente mejor opción que el ABVD para estadios avanzados**, con una SLP a 5 años de 86%[12]. En este análisis todos los pacientes respondieron al R-CHOP. Basados en los datos disponibles **es difícil comparar R-CHOP con BEACOPP escalado en cuanto a eficacia, pero parecerían tener resultados similares, siendo el R-CHOP un regímen menos tóxico, y por ende una opción terapéutica razonable para estadios avanzados[13].**

Regímenes alternativos que fueron evaluados en pocos pacientes incluyen: bendamustina más rituximab y R-CVP; opciones válidas para pacientes con contraindicación para recibir R-CHOP o BEACOPP. **La observación activa o el tratamiento con rituximab monoterapia son opciones también válidas para pacientes con baja carga de enfermedad, que no tienen síntomas o no aceptan tratamientos más intensivos.**

La Fundación Italiana de Linfoma analizó en forma retrospectiva 308 pacientes con LHPLN diagnosticados entre 2000 y 2018, y tratados en distintas instituciones. El 58% de los pacientes con estadio II, III o IV recibieron rituximab. De este grupo el 59% fue en combinación con ABVD (R-ABVD) y el 41% en combinación con CHOP (R-CHOP). Los pacientes que no recibieron rituximab fueron tratados en su totalidad con ABVD o regímenes similares. **La SLP a 5 años fue mayor en el grupo que recibió rituximab** (89.6% vs 72.2%), sin diferencia significativa en SG. En un análisis exploratorio limitado a los pacientes que recibieron inmunoquimioterapia no hubo diferencia significativa entre los dos regímenes de quimioterapia. Los factores que se asociaron a menor SLP fueron: no recibir rituximab, enfermedad voluminosa (> 5 cm) y el compromiso esplénico[14].

En un análisis del Registro Sueco de Linfomas de 49 pacientes con estadío avanzado (IIB-IV) el 55% recibió tratamiento sin rituximab, mientras que el 45% restante recibió rituximab como parte de su tratamiento. Se reporta una diferencia significativa en SG entre estos dos grupos, con **SG a 5 y 10 años del 100% para los que recibieron rituximab vs 78% y 55% respectivamente para los que no lo recibieron**. No se registraron muertes en el grupo de pacientes que recibió rituximab[15].

Posiblemente el desarrollo de scores pronósticos más refinados que incluyan variables como el patrón histopatológico nos permitan discriminar a los pacientes que vayan a ser tratados suficientemente con tratamientos no agresivos, de los pacientes que se encuentran en riesgo de recaída y requieren de tratamientos más intensivos.

Tratamiento de las recaídas:

Siempre se debe **tomar una nueva biopsia a fin de descartar la transformación.**

Hay poca evidencia sobre el tratamiento óptimo a la recaída.

Grupo de riesgo	Opciones terapéuticas
Estadio IA sin factores de riesgo	• Radioterapia • Observación activa • Rituximab monoterapia
Estadios tempranos	• 2-4 ciclos ABVD +/- rituximab + RT • BR +/-RT • R-CVP +/- RT • RT • Observación activa
Estadios avanzados	• 6 ciclos R-CHOP +/- RT • 4-6 ciclos de BEACOPP escalado +/_ RT (guiado por PET). • BR +/-RT • R-CVP +/-RT • ABVD +/- rituximab +/- RT • Observación activa

En general, **la elección del tratamiento dependen de características del paciente y de la enfermedad,** incluyendo: anatomía patológica, sospecha de transformación, extensión de la enfermedad, clínica, terapias previas, profundidad y duración de la respuesta, edad, performance status y comorbilidades.
Se consideran cuatro abordajes: observación activa, tratamiento con anti-CD20, quimioterapia convencional y quimioterapia en altas dosis seguida de TAMO.
La diferencia en SG entre los pacientes con progresión de enfermedad o recaída dentro de los 24 meses (POD24) y los que recaen más allá de ese período debe ser tenida en cuenta a la hora de elegir el tratamiento de rescate. **Los pacientes refractarios primarios o con recaídas tempranas deben ser considerados candidatos a terapia de rescate con altas dosis y consolidación con trasplante autólogo de médula ósea (TAMO)[8].**
Factores que favorecen la elección de tratamientos menos agresivos son: poca carga de enfermedad, pocos síntomas y elección del paciente.

Transformación a Linfoma B agresivo:
El LHPLN puede presentarse al diagnóstico o recaída con transformación a linfoma B agresivo que no sea diagnosticada en ganglios periféricos fácilmente accesibles. Por lo tanto se recomienta tomar biopsia de: masas bulky, compromiso intraabdominal o compromiso extranodal; todas manifestaciones raras en el LHPLN. Es más factible que estas biopsias prueben la transformación si la misma existe.
La transformación reduce significativamente la expectativa de vida de estos pacientes, con una SG a 10 años, reportada en dos estudios, del 60%.
En el seguimiento a largo plazo de varios estudos, se han reportado tasas de transformación a 10 años que oscilan entre el 7 y 12%.
No existe un tratamiento estándar para pacientes con transformación. Las estretegias terapéuticas se extraponal del linfoma difuso de células grandes B (LDCGB), y deben ser individualizadas. Las dos mejores opciones terapéuticas son: R-CHOP o altas dosis de QT seguidas de trasplante autólogo de médula ósea[13].
Las guías de NCCN y ESMO sugieren tratar la transformación con seis ciclos de R-CHOP en pacientes vírgnes de antraciclinas o con QT en altas dosis basadas en platino seguido de TAMO en pacientes transformados y que ya hayan recibido antraciclinas.

Tratamientos en recaída (de menos a más agresivos)
- Observación activa (un período de observación puede ser útil a fin de conocer tasa natural de progresión).
- Anticuerpo anti-CD20 (no hay evidencia de superioridad de uno sobre otro).
- Radioterapia (útil en recaída localizada o en combinación con QT).
- Quimioterapia convencional.
- Altas dosis QT + TAMO (sin evidencia de que un régimen de rescate sea superior a otro. Pueden utilizarse: R-DHAP, R-ESHAP, R-ICE y R-IGEV. La elección debería estar guiada por susceptibilidad del paciente ante determinadas toxicidades y experiencia del equipo tratante).

Conflictos de interés: el autor declara haber recibido honorarios por parte de Takeda por concepto de conferencias. Por parte de Takeda y Janssen por actividades educativas y por parte de Takeda, Sanofi, Janssen y Raffo por consultorías.

Bibliografía

1. Tousseyn T., King R., Feldman A., et al. Evolution in the definition and diagnosis of the Hodgkin lypmhomas and related entities. Virchow Arch. 2023.
2. Campos E., Jaffe E., Cook J., et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a recent report from the Clinical Advisory Committee. Blood. 2022.
3. Eichenauer D., Fuchs M. Treatment of Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: where do we stand? Where do we go? Cancers. 2023.
4. Hoppe R., Advani R, Ambinder R., et al. Hodgkin Lymphoma. NCCN Guidelines. 2023.
5. Nogová L., Reineke T., Billant C., et al. Lymphocyte-Predominant and Clasical Hodgkin´s Lymphoma: A Comprehensive Analysis From the German Hodgkin Study Group. J Clin Oncol. 2008.
6. Borchmann S., Joffe E., Moskovitz C., et al. Active surveillance for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. Blood. 2019.
7. Eichenauer D., Plütschow A., Fuchs M., et al. Long-Term course of Patients With Stage IA Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: A Report from the German Hodgkin Study Group. J Clin Oncol. 2015.
8. Eichenauer D., Plütschow A., Fuchs M., et al. Long-Term Follow-up of Patients With Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma Treated in the HD7 to HD15 Trials: A Report From the German Hodgkin Study Group. J Clin Oncol. 2019.
9. Eichenauer D., Bühnen I., Baues C., et al. Interim PET-guided treatment for early-stage NLPHL: a subgroup analysis of the randomized GHSG HD16 and HD17 studies. Blood 2023.
10. Xing K., Connors J., Lai A., et al. Advanced-stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma compared with classical Hodgkin lymphoma: a matched pair outcome analysis. Blood. 2014.
11. Eichenauer D., Kreissi S., Bühnen I., et al. PET-2-guided escalated BEACOPP for advanced nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a subgroup`analysis of the randomized German Hodgkin Study Group HD18 study. Annals of Oncology. 2021.
12. Fanale M., Cheah C., Rich A. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. Blood 2017.
13. Borchmann, S. Individualized patient care in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. ASH Education Program. 2022
14. Gotti M., Sciarra R., Pulsoni A., et al. Role of rituximab addition to first-line chemotherapy regimens in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: A study by Fondazione Italiana Linfomi. HemaSphere. 2023.
15. Molin D., Linderoth J., Björn E. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma in Sweden between 2000 and 2014: an analysis of the Swedish Lymphoma Registry.Br Journ Haematol. 2017.

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.

Revisión del tratamiento de 1era línea y posterior en linfomas T periféricos a partir de un caso clínico

Review of first line and subsequent treatment in Peripheral T cell lymphomas based on a clinical case

Korin, Laura

laurakorin@hotmail.com

LINFOMA DE HODGKIN Y LINFOMAS T

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 76-82
Octubre 2023

Palabras claves: linfomas T periféricos,
CHOP,
trasplante de células progenitoras hematopoyéticas,
drogas blanco.

Keywords: Peripheral T cell lymphomas,
CHOP,
Hematopoietic stem cell transplant,
target drugs.

Introducción

Los linfomas T periféricos (LTP) comprenden un grupo heterogéneo de neoplasias derivadas de linfocitos T maduros o células NK y representan menos del 10% de los linfomas no Hodgkin. Los recientes avances en el conocimiento de la fisiopatogenia y del perfil mutacional de estos linfomas se ven reflejados en la 5ta versión de la clasificación de tumores linfoides de la Organización Mundial de la Salud[1] y en la clasificación del consenso internacional de neoplasias maduras linfoides[2] donde se reconocen 34 y 36 entidades, respectivamente. En consecuencia, el diagnóstico puede ser desafiante y requiere el trabajo en equipo del hematopatólogo que combina la histología, el inmunofenotipo y estudios moleculares y el hematólogo que proporciona información sobre la presentación clínica. Asimismo, se trata de entidades de muy baja frecuencia lo que dificulta el estudio de los LTP y se requieren de grandes esfuerzos internacionales como el realizado por el International T cell Project para conocer datos epidemiológicos como frecuencia relativa de cada subtipo histológico y su variabilidad geográfica[3]. La baja incidencia y la heterogeneidad biológica representan también limitaciones para la realización de estudios clínicos randomizados con drogas específicas para LTP. Aún hoy la mayoría de las estrategias de tratamiento son extrapoladas de los linfomas B agresivos y tienen resultados insatisfactorios en la mayoría de los subtipos histológicos (a excepción del linfoma T anaplásico ALK+), con tasas de supervivencia libre de progresión (SLP) y global (SG) a 5 años entre 25 y 35%, respectivamente[4]. Esta superposición de las curvas de SLP y SG refleja la falta de tratamientos de rescate efectivos con respuestas duraderas, a pesar de la aprobación de varios fármacos en la última década.

Este artículo pretende ejemplificar a través de un caso

clínico los desafíos en el manejo de pacientes con LTP y la presentación de las distintas opciones terapéuticas a lo largo de la evolución de la enfermedad.

Caso clínico (diagnóstico, estadificación y estratificación pronóstica)

Paciente de sexo masculino de 58 años con antecedentes personales de artritis reumatoidea en tratamiento con metotrexate 15 mg/semana. Consultó por adenopatía cervical palpable, no tenía síntomas B. Como únicos hallazgos patológicos en el laboratorio presentaba elevación de la b2 microglobulina y heterogeneidad restringida en la fracción de las gammaglobulinas en el proteinograma electroforético. Se realizó un PET scan que evidenciaba adenopatías hipermetabólicas submaxilar izquierda (27 x 20 mm, SUV 10), en ambos huecos axilares (24 x 14 mm, SUV 3,8), retroperitoneo izquierdo (14 x 12mm, SUV 2,1) y regiones inguinales (26 x 13mm, SUV 2,4) y un tejido hipercaptante en amígdala-base de lengua izquierda que disminuía la luz de la orofaríngе (20 X 15 mm, SUV 4,8). Se realizó biopsia de la adenopatía submaxilar y la evaluación morfológica mostró infiltración por una proliferación focalmente difusa constituida por células linfoides pequeñas, medianas, y algunas grandes, con focos de células claras, eosinófilos, plasmocitos e histiocitos acompañantes e hiperplasia de vénulas post capilares. Las técnicas inmunohistoquímicas mostraron los siguientes resultados positivos en la proliferación: CD3, CD10, BCL6, PD1, CD30 (10%) y MIB1 de 20-30%. Se realizó diagnóstico de: linfoma no Hodgkin T CD30+, con fenotipo T helper folicular (TFH), angioinmunoblástico patrón 2, estadio IVA por compromiso de médula ósea, IPI 1, PIT 1.

Tratamiento de 1era línea: ¿CHOP, CHOEP o BV-CHP?

El estándar de tratamiento en los últimos 30 años ha sido el esquema CHOP aún con resultados subóptimos (tasas de respuestas globales de alrededor del 80% y de remisión completa del 50%)[5]. En un intento de mejorar la supervivencia en LTP se ha probado: la intensificación del tratamiento mediante esquemas infusionales, el desarrollo de esquemas alternativos y la adición de drogas al esqueleto del CHOP como alentuzumab, romidepsin, etopósido y brentuximab vedotin (BV). Esta última estrategia es la más utilizada en la actualidad y la que desarrollaremos a continuación. Pero antes hemos de destacar las lecciones aprendidas luego de múltiples ensayos clínicos fallidos en los últimos años. No es fácil combinar CHOP con otras drogas por la suma de toxicidades que impiden el correcto ciclado de la quimioterapia y se debe considerar en el diseño que distintos subtipos de LTP tienen sensibilidad diferencial a drogas según biomarcadores específicos y que es posible que para ver diferencias clínica y estadísticamente significativas debamos enriquecer los estudios con subtipos histológicos específicos[6].

- CHOEP:

Si bien el agregado de etopósido al CHOP nunca ha sido evaluado en un estudio prospectivo randomizado, varios estudios retrospectivos o prospectivos de fase II sugieren una ventaja a favor del CHOEP. El grupo de estudios checo de linfoma publicó un estudio retrospectivo donde la inducción con CHOEP demostró mejoría en SLP a 5 años respecto del CHOP (59 vs 32.9%, p: 0.001) y este beneficio se tradujo también en una mayor SG a 5 años en este subgrupo (65.6 vs 47.6%, p: 0.008)[7]. En cambio, un análisis retrospectivo del grupo de estudios alemán de linfomas no Hodgkin de alto grado (GHSG) demostró mejoría en supervivencia libre de eventos (SLE) a 3 años (75% vs 51%, p: 0.003) sin impacto en SG para pacientes menores de 60 años con niveles de LDH normales. Este beneficio fue observado mayormente en pacientes con linfoma anaplásico ALK+ y/o IPI de bajo riesgo[8]. Recientemente, un estudio retrospectivo del registro nacional holandés mostró resultados similares en cuanto al impacto del CHOEP en linfomas anaplásicos ALK+ en los cuales se observó una SG a 5 años del 90% vs 61% respecto de aquellos tratados con CHOP, $p < 0.01$. En los subtipos histológicos restantes el beneficio en SG del agregado del etopósido no se mantuvo en el análisis multivariado, en contraposición al linfoma anaplasico ALK+ donde se observó un riesgo de muerte 6.3 veces mayor cuando recibieron tratamiento con CHOP vs CHOEP[9].

Dada la toxicidad adicional del CHOEP, este esquema es usualmente reservado para pacientes menores de 60-65 años. En relación a su eficacia, en ausencia de un estudio randomizado el beneficio del agregado de etopósido en la primera línea en subtipos

histológicos diferentes del linfoma anaplásico ALK+ continúa siendo un tema de debate.

- BV-CHP:
Muy pocos estudios randomizados han intentado desafiar el estándar del CHOP en la 1era línea y hasta la fecha, el único que ha logrado mejorar la SG ha sido el ECHELON-2. Este estudio de fase III, doble ciego, randomizó a 452 pacientes con LTP con expresión de CD30 ≥10% a recibir BV con CHP vs CHOP. La expresión de CD30 es universal en los linfomas anaplásicos y variable en el resto de los linfomas T nodales. El estudio reclutó un 70% de pacientes con linfoma anaplásico (ALK- y ALK+ con IPI ≥2) para asegurarse que el objetivo secundario de SLP en este subgrupo pudiera ser correctamente evaluado. En consecuencia, este estudio carece de poder estadístico para comparar eficacia en los restantes subtipos histológicos por el bajo número de pacientes reclutados (sólo 54 pacientes con linfoma T angioinmunoblástico y 72 con linfoma T periférico NOS). La mediana de SLP fue de 48 meses para la rama con BV vs 20 meses para la rama del CHOP con SLP a 3 años del 57 vs 44% y una reducción del riesgo de progresión del 29%, p: 0.01. La combinación con BV también demostró beneficio en SG a 3 años (77 vs 69%) con una reducción del riesgo de muerte del 34%, p: 0.02. En relación a la toxicidad del esquema, no hubo diferencias significativas en la incidencia ni severidad de los efectos adversos, incluyendo la neuropatía periférica [10]. Un análisis actualizado con mayor seguimiento estimó SLP a 5 años del 51% vs 43%, p: 0.0077 y SG a 5 años del 70 vs 61%, p: 0.04 a favor de la rama experimental con BV. En el análisis de subgrupo este beneficio fue significativo solo en pacientes con linfoma anaplásico. En los pacientes con linfoma T periférico NOS, la SLP fue similar en ambas ramas mientras que en aquellos con linfoma T angioinmunoblástico la balanza pareciera favorecer al CHOP con resultados superiores a los observados en estudios previos. La SLP y SG estimada a 5 años en el subgrupo con linfoma T angioinmunoblástico tratado con CHOP fue de 48 y 62,5%, respectivamente, comparado a 26 y 36%, respectivamente para aquellos con linfoma T periférico NOS[11]. En resumen, este estudio ha demostrado franco beneficio del BV-CHP en linfomas anaplásicos ALK- y ALK+ con IPI ≥2, mientras que el resto de los subtipos histológicos son parte de la población con intención de tratar pero sin poder estadístico para evaluar si esta combinación es superior o solamente equivalente al CHOP.

Rol de la consolidación con trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH)
Nuestras guías de la Sociedad Argentina de Hematología y guías internacionales recomiendan actualmente la consolidación con altas dosis de quimioterapia + TACPH en pacientes con LTP con enfermedad quimiosensible, a excepción del linfoma anaplásico ALK+ que tiene un pronóstico más favorable[12,13]. Estas recomendaciones se basan en resultados de estudios retrospectivos de registros y estudios prospectivos de fase II.
El grupo nórdico de linfomas publicó un estudio prospectivo de 160 pacientes, de los cuales el 72% procedió al TACPH, con SLP y SG estimada a 5 años para la población con intención de tratar de 44 y 51%, respectivamente [5]. Un estudio retrospectivo que incluyó 252 casos del registro de linfomas de Suecia también demostró que en comparación con pacientes tratados sin intención de TACPH en 1er RC, aquellos que consolidaban con TACPH tenían mayor SLP (41 vs 20%) y SG a 5 años (48 vs 26%) [4]. Pero una duda que se plantea cuando uno analiza estas publicaciones es si el TACPH mejora los resultados o solo selecciona a una población más quimiosensible. Por ello, una publicación de los registros combinados del GELTAMO y FIL analizó una población de 174 pacientes con LTP en RC luego del tratamiento de 1era línea, de los cuales 103 procedieron al TACPH. La SLP y SG a 5 años en aquellos que consolidaron con TACPH fue superior a aquellos que no lo hicieron (63 vs 49% y 74 vs 62%, respectivamente) y esto fue validado en el análisis multivariado donde el TACPH en 1er remisión completa (RC) se asoció a una reducción del riesgo de progresión y muerte del 43%[14].
En aquellos pacientes que recibieron tratamiento de 1era línea con BV-CHP, un análisis post hoc del ECHELON-2 sugiere que el TACPH continúa proporcionando beneficio en SLP en pacientes con linfomas anaplásicos ALK- y no anaplásicos CD30+ (SLP a 3 años del 76 vs 53% en aquellos que no consolidaron con TACPH)[15]. Sin embargo, una limitación de este análisis es que no tiene poder estadístico para esta determinación, que sólo el 19% de los pacientes procedió al trasplante y que el TACPH no estaba predeterminado como parte del estudio sino

que quedaba a discreción del médico tratante.
Por el contrario, otros estudios sugieren que el beneficio del TACPH es menos robusto. En el análisis del registro COMPLETE, no hubieron diferencias en resultados entre 36 pacientes que procedieron al trasplante vs 83 que no lo hicieron[16]. El grupo LYSA mostró hallazgos similares sin impacto significativo en SLP y SG a 5 años para la población con intención de tratar con TACPH vs sin intención (40.5% vs 46.3% y 60.9 vs 59.2%, respectivamente)[17]. La limitación principal de estos estudios es la baja cantidad de pacientes que consolidan con trasplante.
Actualmente, un estudio multicéntrico, prospectivo, randomizado del grupo LYSA (TRANSCRIPT) está reclutando pacientes en un esfuerzo colaborativo por contestar la pregunta de si el TACPH mejora los resultados del tratamiento de los LTP, con la mejor calidad de evidencia y el menor riesgo de sesgo de selección [18]. También se están evaluando estrategias que permitan seleccionar un subgrupo de pacientes que podrían prescindir del TACPH de acuerdo al perfil mutacional, resultados de PET interino y enfermedad residual medible.

Caso clínico (tratamiento de 1era línea y evaluación de fin de tratamiento)
El paciente inició tratamiento con BV-CHP y se realizó una evaluación interina luego de 3 ciclos que mostraba cambios morfológicos y metabólicos involutivos de la lesión orofaríngea y de las adenopatías (score 3 de Deauville). Completó 6 ciclos totales pero el PET scan de fin de tratamiento evidenció nueva adenopatía en hilio hepático (17 x 13 mm, SUV 7) que se biopsió con anatomía patológica compatible con linfoma T angioinmunoblástico por lo que no se procedió al TACPH y se decidió tratamiento de 2da línea.

Tratamiento de rescate: ¿quimioterapia convencional o estrategias basadas en la biología de la enfermedad?
Dos tercios de los pacientes con LTP van a presentarse con enfermedad refractaria o recaída, a excepción de los linfomas anaplásicos ALK+. El panorama en este contexto es muy desalentador, con medianas de SLP y SG que no superan los 4 y 7 meses, respectivamente[19]. La estrategia curativa para estos pacientes incluye la terapia de rescate seguida de trasplante alogénico de células precursoras hematopoyéticas (TALLO). Sin embargo, es un procedimiento que acarrea una morbi-mortalidad significativa y no todos los pacientes en este punto de su enfermedad son elegibles a tratamientos intensivos. No hay un tratamiento estándar en la recaída y la estrategia varía de acuerdo a si tenemos intenciones curativas vs paliativas con los pacientes ya sea por edad, comorbilidades, performance status, etcétera. Para superar la quimioresistencia se plantean dos paradigmas: la perspectiva histórica basada en el manejo de los linfomas B agresivos con combinaciones de quimioterapia distintas a la 1era línea y la perspectiva basada en biomarcadores de la enfermedad. Entre las estrategias basadas en la biología de los LTP encontramos: la inhibición de vías oncogénicas como JAK/STAT y PI3K/AKT/m-TOR, terapia epigenética con inhibidores de histona deacetilasa (HDAC) como romidepsin y belinostat y la terapia anti CD30 con BV. Pero a la fecha no hay ningún estudio prospectivo, randomizado que demuestre la superioridad de un enfoque sobre otro.
En un análisis retrospectivo del registro COMPLETE en LTP R/R, 46% de los pacientes recibieron combinaciones de quimioterapia (basadas en gemcitabina, ifosfamida y platinos) y 54% monoterapia con BV, romidepsin o pralatrexate como tratamientos de rescate. Un 70% de los pacientes fueron tratados con intenciones curativas y estos eran más frecuentemente tratados con combinaciones de quimioterapia que con monoterapia (85 vs 58%). Sin embargo, una proporción mayor de pacientes que recibieron terapias blanco dirigidas alcanzaron RC (41 vs 19%) y pudieron proceder al trasplante (26 vs 8%), lo que resultó en mejoría de la SLP (11 vs 7 meses) y de la SG (39 vs 17 meses) respecto de aquellos que se trataron con estrategias de quimioterapia convencional[20].
En los LTP R/R la mayoría de los nuevos agentes han sido testeados en poblaciones heterogéneas con incluyen múltiples histologías. Si bien esto facilita el reclutamiento de más pacientes en ensayos clínicos, la interpretación de respuestas específicas de subtipo es más difícil de interpretar. En la tabla expuesta a continuación se describen las tasas de respuesta para toda la población y para el subtipo T helper folicular (TFH) en particular y las medianas de supervivencia de las 4 drogas aprobadas por FDA para LTP R/R, de las cuales sólo BV y belinostat están aprobadas y disponibles para su comercialización en Argentina.

Estudio	**Agente**	**N**	**RG %**	**RC %**	**Mediana de SLP (meses)**	**Mediana de SG (meses)**	**Mediana duración de rta (meses)**
Propel[21]	Pralatexate	109	29 TFH: 8	11	3.5	14.5	10.1
Fase II[22,23]	Romidepsin	130	25 TFH: 30	15	20 (en pac con rta)	30 (en pac con rta)	28
Belief[24]	Belinostat	120	25.8 TFH: 45	10.8	1.6	7.9	13.6
Fase II[25]	Brentuximab (solo anaplásicos)	58	86	66	20	NA	25.6

El avance en el conocimiento de la fisiopatogenia y alteraciones moleculares de los distintos subtipos de LTP ha permitido el desarrollo de terapias target con mayor actividad biológica en ciertas histologías. Como ejemplo paradigmático tenemos el BV en los linfomas anaplásicos R/R que se caracterizan por expresión fuerte y homogénea de CD30. En el estudio pivotal con seguimiento a más de 5 años se observaron respuestas durables que hablan del potencial curativo de este tratamiento. La SLP estimada a 5 años para toda la cohorte fue de 39% y de 57% para los pacientes que alcanzaron RC. Los resultados mejoraban aún más para aquellos pacientes en RC que procedían al TCPH (auto o allo) con SLP a 5 años de 69% vs 48%[25].

Asimismo, recientemente se ha reconocido una sensibilidad diferencial de los pacientes con fenotipo TFH (linfoma T angioinmunoblástico y LTP nodal con fenotipo TFH) a los inhibidores de HDAC. Estas histologías se caracterizan por mutaciones en proteínas involucradas en la regulación epigenética como DNMT3A, IDH2, y TET2 que le confieren una vulnerabilidad especial a los inhibidores de HDAC como romidepsin y belinostat. Un estudio retrospectivo multicéntrico de 164 pacientes tratados con inhibidores de HDAC en LTP R/R mostró una tasa de RG del 56.5% para aquellos con fenotipo TFH vs 29.4% en las histologías restantes. En el análisis multivariado el fenotipo TFH se asoció en forma significativa a respuestas objetivas (HR: 0.32, p: 0.009). También se observó que las firmas mutacionales típicas del fenotipo TFH (TET2, DNMT3A y/o RHOA) eran más frecuentes en pacientes respondedores que en aquellos no respondedores (83 vs 40%, p: 0.034)[26].

Quedan aún muchos interrogantes por contestar en el camino de optimizar el tratamiento de rescate de los pacientes con LTP, entre ellos: la posibilidad de combinar agentes nuevos con quimioterapia, agentes nuevos entre sí y la integración de las terapias target con el trasplante.

¿Cuál es el rol del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes con enfermedad recaída/refractaria? ¿Trasplante autólogo o alogénico?

El objetivo del trasplante en pacientes con LTP R/R es mejorar los resultados de supervivencia que con quimioterapia sola son de escasos meses. Por lo tanto, pacientes que se consideren aptos deberían realizar una consulta en unidades de trasplante para coordinar la estrategia de rescate y consolidación posterior.

Una proporción importante de pacientes no consolida con TACPH en 1era línea y podrían ser considerados para este procedimiento si muestran sensibilidad a las terapias de rescate. La mayoría de los estudios con TACPH en LTP R/R en 2da RC y remisión parcial (RP) son de naturaleza retrospectiva y reportan SG a los 3 y 5 años del 50% aproximadamente[27,28].

El rol del trasplante alogénico en este escenario ha cobrado importancia teniendo en cuenta que es la única estrategia que ha logrado remisiones durables y potencialmente la curación de un número importante de pacientes. Recientemente, un estudio retrospectivo de 1942 pacientes de los registros del EBMT y CIBMTR reportó SLP y SG a 3 años de alrededor del 50% y 60%, respectivamente, sin diferencias significativas según tipo de donante. La mortalidad relacionada al procedimiento a los 3 años fue de alrededor del 20% y la incidencia acumulada de recaída

a 3 años cercana al 25%. El status de enfermedad pre TALLO fue un factor pronóstico clave con impacto significativo tanto en SLP como en SG[29]. Resultados similares se observaron en otra serie retrospectiva multicéntrica de 508 pacientes con SLP y SG a 5 años del 40 y 51%, respectivamente. En esta serie, el linfoma T angioinmunoblástico mostró resultados superiores, aunque no estadísticamente significativos, respecto de los otros subtipos histológicos con una mediana de SLP de 51 vs 18 meses y de SG no alcanzada vs 73 meses. Los resultados fueron superiores en pacientes que procedían al TALLO en RC y RP (SLP a 3 años del 57 y 47%, respectivamente) respecto de aquellos con enfermedad refractaria, aunque un 36% de estos pacientes de mal pronóstico lograron control de la enfermedad a largo plazo con esta estrategia[30].

Recientemente se realizó un metaanálisis de 30 estudios publicados entre 2001 y 2020 para evaluar el beneficio del trasplante en pacientes con LTP R/R. Este estudio incluyó 880 pacientes en el grupo de TALLO con una SG a 3 años estimada en 50% y 885 pacientes en el grupo TACPH con SG a 3 años estimada en 55%. Una limitación de este análisis es que en el grupo TACPH se evaluaron pacientes que consolidaron en 1er RC y con enfermedad quimiosensible mientras que los pacientes que realizaron TALLO eran más frecuentemente quimiorefractarios[31]. Por lo tanto, considerando estos factores confundidores y que no existen estudios randomizados que comparen las distintas modalidades de trasplante entre sí, el desafío yace en poder seleccionar adecuadamente al paciente para cada una de estas estrategias según riesgo, eficacia, efectos tóxicos y mortalidad relacionada al procedimiento. Es importante considerar factores clínicos claves (tratamientos previos, comorbilidades, performance status y respuesta al tratamiento) para la toma de decisión. En pacientes quimiorefractarios o en aquellos que no alcanzan RC, la balanza debería inclinarse hacia el alotrasplante.

Caso clínico (tratamiento de 2da y 3er línea y consolidación con TALLO)

El paciente realizó tratamiento de 2da línea con esquema GDP con progresión de enfermedad con adenopatías supra e infradiafragmáticas. Siendo refractario a 2 líneas de tratamiento quimioterápico y teniendo en cuenta su subtipo histológico se decidió tratamiento con Belinostat 1000 mg/m2 x 5 días cada 21 días. Completó 10 ciclos, observándose en PET scan luego del 6to ciclo remisión completa (score Deauville 3). Se procedió a consolidación con trasplante alogénico con donante no relacionado histoidéntico y a la fecha cumplió un año del trasplante y persiste en remisión completa continua.

Conflictos de interés: la autora declara haber recibido honorarios por parte de Takeda, Pint Pharma, Roche, Sandoz, Raffo, Abbie y AstraZeneca por concepto de conferencias, actividades educativas y asesorías en las que ha participado.

Bibliografía

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I y col. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia 2022; 36: 1720–1748.
2. Campo E, Jaffe ES, Cook JR y col. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: A report from the Clinical Advisory Committee. Blood 2022; 140: 1229–1253.
3. Vose J, Armitage J, Weisenburger D y col. International T-Cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. J Clin Oncol. 2008; 26: 4124–30.
4. Ellin F., Landström J., Jerkeman M., Relander T y col. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: A study from the Swedish Lymphoma Registry. Blood 2014; 124: 1570–1577.
5. D'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF y col. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. J Clin Oncol. 2012; 30: 3093–9.
6. Struver R, Lewis N, Dogan A y col. Moving towards biologically informed treatment strategies for T-cell lymphoma. Int J Hematol 2023; 117: 492-503.
7. Janikova A, Chloupkova R, Campr V y col. First-line therapy for T cell lymphomas: a retrospective population-based analysis of 906 T cell lymphoma patients. Ann Hematol. 2019; 98: 1961-1972.
8. Schmitz N, Trümper L, Ziepert M y col. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood 2010; 116: 3418–25.
9. Brink M, Meeuwes F, van der Poel M y col. Impact of etoposide and ASCT on survival among patients aged <65 years with stage II to IV PTCL: a population-based cohort study. Blood. 2022; 140: 1009-1019.
10. Horwitz S, O'Connor O, Pro B y col. Brentuximab vedotin with che-

motherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): A global, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2018; 393: 229–240.

11. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B y col. The ECHELON-2 Trial: 5-year results of a randomized, phase III study of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma. Ann. Oncol. 2022; 33: 288–298.
12. Guías SAH 2023. Capítulo linfomas T
13. D'Amore F, Gaulard P, Trümper L y col. ESMO Guidelines committee peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015; 26: 108–115.
14. García-Sancho A, Bellei M, López-Parra M y col. Autologous stem cell transplantation as consolidation of first-line chemotherapy in patients with peripheral T-cell lymphoma: a multicenter GELTAMO/FIL study. Haematologica. 2022; 107: 2675-2684.
15. Savage K, Horwitz S, Advani R y col. An exploratory analysis of brentuximab vedotin plus CHP (A+CHP) in the frontline treatment of patients with CD30+ peripheral T-cell lymphomas (ECHELON-2): impact of consolidative stem cell transplant. Blood. 2019; 134: 464–464.
16. Park S, Horwitz S, Foss F y col. The role of autologous stem cell transplantation in patients with nodal peripheral T-cell lymphomas in first complete remission: Report from COMPLETE, a prospective, multicenter cohort study. Cancer. 2019; 125: 1507–17.
17. Fossard G, Broussais F, Coelho I y col. Role of up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma for patients in response after induction: an analysis of patients from LYSA centers. Ann Oncol. 2018; 29: 715–23.
18. Transplantation after complete response in patients with T-cell lymphoma (TRANSCRIPT). Clinicaltrials.gov identifier: NCT05444712.
19. Mak V, Hamm J, Chhanabhai M y col. Survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first relapse or progression: spectrum of disease and rare long-term survivors. J Clin Oncol. 2013; 31: 1970–1976.
20. Stuver RN, Khan N, Schwartz M y col. Single agents vs combination chemotherapy in relapsed and refractory peripheral T-cell lymphoma: Results from the comprehensive oncology measures for peripheral T-cell lymphoma treatment (COMPLETE) registry. Am J Hematol. 2019; 94: 641–649.
21. O'Connor O, Pro B, Pinter-Brown L y col. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study. J Clin Oncol. 2011; 29: 1182-1189.
22. Coiffier B, Pro B, Prince H y col. Results from a pivotal, open-label, phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy. J Clin Oncol. 2012; 30: 631-636.
23. Coiffier B, Pro B, Prince H y col. Romidepsin for the treatment of relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma: pivotal study update demonstrates durable responses. J Hematol Oncol. 2014; 7: 11.
24. O'Connor O, Horwitz S, Masszi T y col. Belinostat in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results of the pivotal phase II BELIEF (CLN-19) Study. J Clin Oncol. 2015; 33: 2492-2499.
25. Pro B, Advani R, Brice P y col. Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. Blood. 2017; 130: 2709-2717.
26. Ghione P, Faruque P, Mehta-Shah N y col. T follicular helper phenotype predicts response to histone deacetylase inhibitors in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma. Blood Adv. 2020; 4: 4640-4647.
27. Bellei M, Foss F, Shustov A y col. The outcome of peripheral T-cell lymphoma patients failing first-line therapy: A report from the prospective, International T-Cell Project. Haematologica. 2018; 103: 1191–1197.
28. El-Asmar J, Reljic T, Ayala E y col. Efficacy of High-Dose Therapy and Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Peripheral T Cell Lymphomas as Front-Line Consolidation or in the Relapsed/Refractory Setting: A Systematic Review/Meta-Analysis. Biol. Blood Marrow Transplant. 2015; 22: 802–814.
29. Hamadani M, Ngoya M, Sureda A y col. Outcome of allogeneic transplantation for mature T-cell lymphomas: Impact of donor source and disease characteristics. Blood Adv. 2022; 6: 920–930.
30. Mehta-Shah N, Kommalapati A, Teja S y col. Successful Treatment of Mature T-Cell Lymphoma with Allogeneic Stem Cell Transplantation: The Largest Multicenter Retrospective Analysis. Blood. 2020; 136: 35–36.
31. Du J, Yu D, Han X y col. Comparison of Allogeneic Stem Cell Transplant and Autologous Stem Cell Transplant in Refractory or Relapsed Peripheral T-Cell Lymphoma: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2021; 4: e219807.

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.

Reacciones adversas a las transfusiones: Injuria pulmonar (TRALI) versus Sobrecarga circulatoria (TACO)

Adverse reactions to transfusions: Lung injury (TRALI) versus Circulatory overload (TACO)

Vitali, Mariana

Hospital Garrahan

marianavitali87@gmail.com

¿QUE SABEMOS DE LAS REACCIONES ADVERSAS A LAS TRANSFUSIONES? LA TRIPLE T: TRALI, TACO Y TRIM

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 83-92
Octubre 2023

Palabras claves: Transfusión, sobrecarga circulatoria, injuria pulmonar.

Keywords: Transfusion, circulatory overload, lung injury.

Caso clínico

La medicina transfusional actual es una especialidad en sí misma, que continúa evolucionando constantemente y comprende no sólo la transfusión de componentes sanguíneos, sino también la aféresis terapéutica, la terapia celular y la inmunoterapia. Es tal vez la disciplina que más se vincula con las otras áreas de la salud, transversal en su funcionamiento a los distintos equipos de trabajo, y donde el trabajo interdisciplinario es el desafío fundamental para una adecuada terapéutica transfusional segura y de calidad[1].

En la práctica pediátrica este desafío es aún mayor, ya que la evidencia científica en este grupo es limitada y en gran parte de los casos se extrapola la información obtenida de la población adulta.

Es de destacar que, en los últimos años, los paradigmas que guían la transfusión de sangre han ido cambiando, y a medida que aumenta la evidencia que respalda el beneficio de limitar las transfusiones, se han desarrollado y difundido pautas en la práctica clínica que rigen la transfusión segura de los diferentes hemocomponentes: glóbulos rojos, plaquetas, plasma y crioprecipitados. Un claro ejemplo de esto es el programa de manejo de sangre del paciente (PBM, Patient Blood Management), que implementa distintos principios de seguridad mediante, en parte, la limitación de la transfusión en la práctica clínica[2].

Estos avances incluyen una comprensión más profunda de las amenazas emergentes y los eventos adversos, generando una expectativa cada vez mayor del sistema de atención médica para alinear la toma de decisiones y así optimizar la seguridad del paciente. Una parte fundamental es la recopilación de datos precisa sobre los eventos adversos y las reacciones transfusionales pediátricas, a cargo de los sistemas de hemovigilancia.

Según la Red Internacional de Hemovigilancia (IHN, International Haemovigilance Network)[3],

la palabra Hemovigilancia significa "un conjunto de procedimientos de vigilancia que abarcan toda la cadena transfusional (desde la extracción de sangre y sus componentes hasta el seguimiento de los receptores), destinados a recopilar y evaluar información sobre efectos inesperados o indeseables derivados del uso terapéutico de hemocomponentes, y prevenir su aparición o recurrencia". Debe incluir también, el reconocimiento de los incidentes y casi incidentes que pudieran tener impacto en el paciente.
La investigación y seguimiento de un probable efecto adverso a la transfusión implica un trabajo conjunto del equipo médico tratante, el personal del banco de sangre y el de medicina transfusional. El estudio incluye desde el reconocimiento temprano de los signos/síntomas, su tratamiento, el cese inmediato de la transfusión por parte del médico, seguimiento clínico y notificación inmediata al banco de sangre o servicio de medicina transfusional[4].
La hemovigilancia existe a nivel local, nacional e internacional, con grupos de múltiples países que han realizado contribuciones extremadamente significativas en las últimas décadas[5]. El SHOT (Serious Hazards of Transfusión) es el sistema de notificación de peligros graves de transfusiones del Reino Unido y sin dudas uno de los ejemplos más notables dentro de los sistemas de hemovigilancia[6]. Cabe destacar que, si bien algunos grupos evalúan datos pediátricos específicos, los sistemas de muchos otros países no lo hacen, constituyéndose la hemovigilancia en pediatría, un importante campo a desarrollar.
A pesar de los avances y logros de estos grupos de trabajo, aún existeninconsistencias de los sistemas de notificación, que se combinan la variabilidad en los criterios utilizados para el diagnóstico y reporte, además de la naturaleza retrospectiva de la mayoría de los estudios; lo que dificultael análisis de los efectos adversos y las consecuencias de los riesgos graves de la transfusión.
Los pacientes pediátricos, en particular,tienen un riesgo considerablementealto de reacciones transfusionales en comparación con los adultos. La complejidad de la presentación clínica en combinación con los errores humanos, como la transfusión excesiva y/o la falta de conocimiento sobre el uso de las modificaciones de ciertos componentes (leucorreducción, irradiación), afectan los resultados de la transfusión en los niños[7].
De acuerdo a los informes del SHOT las complicaciones pulmonares contribuyen a más del 50% de las muertes relacionadas con las transfusiones notificadas, con un aumento considerable entre 2013 y 2022[8]. La sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión (TACO) y la lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI) son síndromes de dificultad respiratoria aguda y las principales causas de muerte relacionada con la misma. La fisiopatología de ambos síndromes es compleja y no se conoce por completo. Desde el punto de vista del diagnóstico, sigue siendo muy difícil distinguir ambas entidades entre sí, así como de otras causas subyacentes de lesión pulmonar y/o sobrecarga de líquidos[9].
El objetivo de esta revisión es brindar una descripción general actualizada de ambas reacciones, con respecto a las definiciones clínicas, las estrategias de diagnóstico, los mecanismos fisiopatológicos y su prevención.

Sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión (TACO)

La aparición de sobrecarga circulatoria asociada a transfusiones se describió por primera vez en la década de 1930. Posteriormente, Plummer en 1936, informó 5 muertes por sobrecarga circulatoria en pacientes que habían sido transfundidos[10]. Otras publicaciones le siguieron en las décadas de 1940 y 1950, en todos los casos descriptos se observó la presencia de edema pulmonar[11,12]. A pesar de esta evidencia temprana, no fue hasta la década de 1990 en que dicha complicación se consideró como una entidad clínica distinta[13].
Actualmente, es la complicación pulmonar más frecuente asociada a la transfusión y es un factor de riesgo independiente de morbimortalidad intrahospitalaria con mayor incidencia en pacientes internados en unidades de cuidados intensivos[14].
La incidencia exacta es difícil de cuantificar debido al resultado del escaso conocimiento y subregistro en la literatura[15,16].
Sin embargo, en la evidencia publicada hasta el momento, la frecuencia estimada varía en los informes de hemovigilancia desde el 1% hasta el 11% en pacientes críticos[17,18]. Los sistemas de vigilancia activa de la Federación de Alimentos y Medicamentos (FDA) encontraron que la incidencia de TACO es de aproximadamente un caso por cada 100 pacientes transfundidos[19].

Es una de las principales causas de muertes relacionadas con transfusiones (grafico 1). La FDA informó que el 32 % de las muertes relacionadas con transfusiones entre el año 2016 y el 2020 se debieron a TACO, representando la principal causa de muerte en ese registro[19].

Definiciones clínicas y diagnóstico

La sobrecarga circulatoria asociada a transfusiones se caracteriza por la presencia de edema pulmonar, con el desarrollo de dificultad respiratoria aguda, que ocurre en asociación temporal con una transfusión previa de hemocomponentes.

Sabiendo que las definiciones de hemovigilancia vigentes carecen de especificidad, los grupos de trabajo que representan a las sociedades de transfusión de sangre se han esforzado durante años por identificar y mejorar los criterios para el diagnóstico de TACO; sin embargo, continúa siendo un desafío su diagnóstico preciso y diferencial de otras complicaciones pulmonares[20,21].

La definición más ampliamente aceptada ha sido la de la Sociedad Internacional de Transfusión de Sangre (ISBT) y la Red Internacional de Hemovigilancia (IHN) publicada en 2011, que la define por la presencia de cuatro ítems[22]. Posteriormente en2018, la ISBT, en colaboración con la IHN y la Asociación para el Avance de la Sangre y las Bioterapias (AABB, anteriormente denominada Asociación Americana de Bancos de Sangre), proporcionó una definición actualizada de TACO[23]. (Tabla1)

Los criterios ISBT/IHN de 2011 definieron TACO como cuatro o más de los siguientes síntomas, que ocurren dentro de las 6 hs posteriores a la transfusión: (a) dificultad respiratoria aguda; (b) taquicardia; (c) presión arterial elevada; (d) edema pulmonar agudo o que empeora en la radiografía frontal de tórax y (e) evidencia de balance de líquidos positivo[22].

Aunque la definición fue ampliamente utilizada, varios informes del SHOT destacaron en sus publicaciones algunos problemas en cuanto al criterio restrictivo de la misma. Por ejemplo, el requisito de que al menos uno de los síntomas, ya sea hipertensión o taquicardia estuviera presente, o la limitación de tiempo de inicio de la reacción dentro de las 6 h posteriores a la transfusión, considerando que en uno de sus estudios demostraron que una pequeña pero significativa proporción de casos (12%–16%) se desarrollaron más allá de este período de tiempo[24].

La nueva definición ISBT/IHN/AABB de 2018 abordó estos problemas. Los principales cambios incluyeron un aumento del tiempo de inicio de 6 a 12 h, una ampliación de los signos cardiovasculares y la inclusión formal de biomarcadores.

Un estudio reciente publicado por el ISBT, cuyo objetivo fue evaluar el impacto de las nuevas definiciones de TACO y TRALI proporcionó evidencia de que la nueva definición de TACO es más amplia que la establecida en el 2011[22]. Se accedió a la base de datos de reacciones adversas a transfusiones de sangre de la Cruz Roja Australiana (Lifeblood) identificando todos los casos sospechosos o confirmados de TACO remitidos desde el 1 de julio de 2015 hasta el 30 de junio de 2019. Los casos se evaluaron según la definición anterior y la nueva y se compararon los resultados, demostrando que se diagnosticaron más casos de TACO con la nueva definición,la cual fue adoptada por Lifeblood desde finales de 2019 y ya ha sido validada y ampliamente aceptada para su uso internacionalmente desde entonces[23].

Gráfico 1. Reporte de complicaciones pulmonares por año. Tomado de The Annual SHOT Report 2022[8].

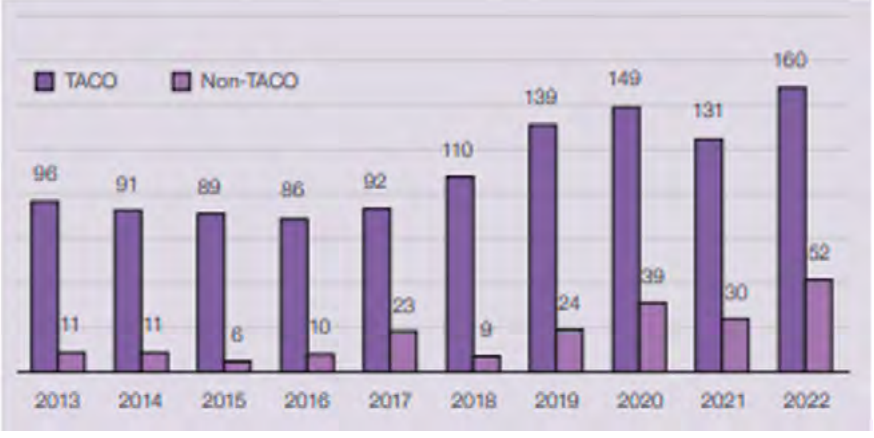


TABLA 1. Comparación de las definiciones de sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión (TACO)

Definición ISBT/IHN de 2011	Definición ISBT/IHN/AABB de 2018
TACO se caracteriza por cuatro de los siguientes: • Dificultad respiratoria aguda. • Taquicardia. • Aumento de la presión arterial. • Edema pulmonar agudo o que empeora en la radiografía frontal de tórax. • Evidencia de balance de líquidos positivo. Ocurre dentro de las 6 h posteriores a la finalización de la transfusión. Un BNP elevado es compatible con TACO.	Los pacientes clasificados con TACO (diagnóstico de vigilancia) deben presentar compromiso respiratorio con síntomas agudos o que empeoran y/o evidencia de edema pulmonar (A y/o B a continuación) durante o hasta 12 h después de la transfusión y presencia de un total de 3 o más de los criterios descritos a continuación: A. Compromiso respiratorio agudo o que empeora. B. Evidencia de edema pulmonar agudo o empeoramiento basado en - Examen físico clínico, y/o - Imágenes radiográficas de tórax y/u otra evaluación no invasiva de la función cardíaca. C. Evidencia de cambios en el sistema cardiovascular no explicados por la condición médica subyacente del paciente, incluido el desarrollo de taquicardia, hipertensión, aumento de la presión arterial, distensión venosa yugular, agrandamiento de la silueta cardíaca y/o edema periférico. D. Evidencia de sobrecarga de líquidos que incluye cualquiera de los siguientes: un balance de líquidos positivo, respuesta a la terapia con diuréticos y cambio en el peso del paciente en el período peri-transfusional. E. Resultado de soporte de un biomarcador relevante (p. ej., BNP o NT-pro BNP) por encima del rango de referencia específico del grupo de edad y más de 1,5 veces el valor previo a la transfusión.

Fisiopatología

La investigación sobre la fisiopatología ha sido sorprendentemente limitada a lo largo de los años y aún no se conoce por completo.

Como marco fisiopatológico general, se ha sugerido un modelo de 2 ¨impactos¨ aplicable tanto para TACO como para TRALI. El primero representa la condición clínica preexistente subyacente del paciente (factores de riesgo propios del receptor de la transfusión), mientras que el segundo impacto está relacionado con el hemocomponente transfundido, ambos son necesarios[25].

TACO se observa con mayor frecuencia en aquellos pacientes que, por su condición clínica, tienen factores de riesgo asociado y mayor sensibilidad a la fluctuación del volumen de líquido intravascular. Según una revisión retrospectiva, los factores de riesgo incluyen aquellos con mayor sensibilidad al volumen como insuficiencia cardíaca (41 %), disfunción renal (44 %) y edad superior a 70 años (65 %)[26]. Al mismo tiempo, ciertos estudios han demostrado que los extremos de edad, la cantidad de productos sanguíneos transfundidosy el balance de líquidos, aumentan el riesgo. Por otra parte, una revisión en 2018 encontró factores de riesgo similares a los anteriores, que incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomegalia, uso de diuréticos antes de la transfusión, hipertensión, lesión renal aguda, enfermedad renal crónica,anemia crónica, cirugía reciente y cirugía de emergencia[27].

Por otro lado, varios factores relacionados con la transfusión pueden promover el desarrollo de TACO, uno de ellos es el tipo de producto transfundido. Estudios observacionales han sugerido que la transfusión de plasma es un factor de riesgo mayor en comparación con la transfusión de glóbulos rojos o plaquetas. Además, a mayor volumen de plasma transfundido mayor incidencia de TACO.

En cuanto al desarrollo del edema pulmonar, su patogenia es similar a la de otras causas no transfusionales. La sobrecarga circulatoria se manifiesta cuando el aumento de la presión intravascular fuerza la entrada de líquido en la vasculatura pulmonar. Este aumento de la presión conduce a la extravasación de

líquido hacia los espacios intersticiales y los alvéolos, provocando el edema.

La presencia de fiebre de inicio temprano se ha observado en un tercio de los pacientes, lo que podría ser un argumento en contra de una patogenia puramente cardiogénica.Para apoyar esta hipótesis, se ha observado una disminución significativa en la incidencia de TACO con la implementación de técnicas de leucorreducción[28]. Por otro lado, se han investigado más a fondo los perfiles extensos de citoquinas y sus funciones. Roubiniany col.encontraron que la IL-6 estaba elevada después de la transfusión en pacientes con TACO, y tal vez sea el papel de este agente proinflamatorio lo que contribuye al desarrollo de fiebre en un subgrupo de pacientes. También se encontró que la IL-10, una citoquina antiinflamatoria, estaba elevada tanto antes como después de la transfusión[29].

Prevención

El objetivo fundamental en la prevención de TACO es la identificación de individuos con riesgo a desarrollar sobrecarga circulatoria. Como se mencionó previamente, aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva subyacente, enfermedad pulmonar, enfermedad renal y edades extremas o aquellos que reciben grandes cantidades de productos sanguíneos merecen mayor atención.

Una vez que se identifican los pacientes en riesgo y se considera necesaria la transfusión, se pueden llevar a cabo varias acciones para prevención, que incluyen: tasas de transfusión más lentas con estricto control del goteo, unidades fraccionadas, volúmenes y dosis adecuadas al peso, lavado con reducción del volumen de los componentes celulares, diuréticos preventivos y supervisión[30]. Los estudios sobre las tasas de transfusión han demostrado que las transfusiones rápidas y de alto volumen se asocian con aumentos en la presión de enclavamiento capilar pulmonar luego de las mismas.

El lavado de los componentes con reducción de volumen a través de unidades divididas o en alícuotas se usa comúnmente para recién nacidos, niños, y en aquellos que no pueden soportar una transfusión de gran volumen, pudiendo ser implementado en pacientes con alto riesgo. El uso de diuréticos preventivos, comúnmente furosemida, se ha estudiado en poblaciones de adultos y neonatos, con resultados favorables en algunos estudios y no tan consistentes en otros[31,32].

Finalmente, es fundamental la supervisión por un profesional médicodel acto transfusional. Los síntomas pueden presentarse tan pronto como 15 minutos después del inicio de la transfusión y hasta 12 horas después de su finalización.

La hemovigilancia permite un diagnóstico correcto, con la interrupción inmediata de la transfusión, una pronta intervencióny tratamiento, evitando así futuros eventos y complicaciones mayores.

Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI)

La lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI) fue reportada por primera vez en 1951 por Barnard, quien describió a un paciente que murió después de una transfusión de sangre debido a una reacción pulmonar aguda. En 1957, Brittingham también reportó un caso de una reacción pulmonar severa debido a una transfusión de sangre que contenía un título alto de aglutininas. Años después, en 1970, Ward observó la aparición de edema pulmonar no cardiogénico posiblemente debido a anticuerpos antileucocitos, y en 1971, Thompson y col. publicaron un reporte de caso sobre una reacción pulmonar fatal a una transfusión de sangre HLA incompatible. Sin embargo, no fue hasta 1983 cuando TRALI fue reconocido oficialmente como una entidad clínica[9].

Al igual que TACO, la incidencia de TRALI depende de la notificación de los efectos adversos por parte de los equipos médicos. Si bien TRALI se analiza ampliamente en la literatura sobre medicina transfusional, recibe poca atención en la literatura clínica. La Encuesta Nacional de Recolección y Utilización de Sangre de EEUU informó queactualmenteTRALI ocurre en 1:64 000 componentes transfundidos,y se ha estimado que la frecuencia es de ~0.08% a 15.1% por paciente y 0.01% a 1.12% por producto[9].

TRALI fue la principal causa de muerte relacionada con transfusiones durante muchos años, pero ha habido una tendencia a la disminución en la incidencia desde el año 2010 debido a las medidas llevadas a cabo para reducir el riesgo.

De acuerdo al último informe publicado por la FDA en el 2020, TRALI representó el 21 % de las muertes asociadas a transfusiones durante los últimos cinco años previos, incluido el año 2020, representando la segunda causa de muerte asociada a transfusiones [19].

Definiciones clínicas y diagnostico

Se han establecido múltiples definiciones clínicas. Se caracteriza por una reacción aguda durante o después de la transfusión de plasma, productos que contienen plasma (glóbulos rojos, plaquetas, crioprecipitados) o productos preparados a partir de grandes cantidades de plasma (inmunoglobulina).

El más reciente módulo de Hemovigilancia del NHSN proporciona una definición basada en cinco criterios:[1] sin evidencia de lesión pulmonar aguda (ALI por su sigla en inglés) antes de la transfusión;[2] inicio de ALI durante o dentro de las 6 horas posteriores al cese de la transfusión;[3] hipoxemia, definida como la presión parcial de oxígeno (PaO)/FiO inferior o igual a 300 mm/Hg, saturación de O2 inferior al 90%, u otra evidencia clínica;[4] evidencia radiográfica de infiltrados pulmonares bilaterales; y[5] sin evidencia de hipertensión auricular izquierda[33].

En el año 2004 la Conferencia de Consenso Canadiense (CCC) definió TRALI como hipoxemia de inicio agudo asociada a edema pulmonar que ocurre dentro de las 6 horas posteriores a la transfusión, en pacientes sin evidencia de hipertensión auricular izquierda y sin factores de riesgo preexistentes o alternativos para lesión pulmonar aguda. Los pacientes con un factor de riesgo para ALI fueron clasificados como posible TRALI.

Quince años después un panel de expertos se reunió en 2019 y estableció una nueva nomenclatura como TRALI Tipo I y TRALI Tipo II para reemplazar TRALI y posible TRALI, respectivamente.

TRALI tipo I es considerado como un cuadro de dificultad respiratoria con hipoxemia,de inicio agudo dentro de las 6 horas posteriores a una transfusión, con evidencia clara de edema pulmonar bilateral sin evidencia de hipertensión auricular izquierda y en ausencia de un factor de riesgo de Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA). Por otro lado, TRALI tipo II se considera ante un cuadro que cumple con los mismos criterios clínicos para TRALI tipo I, pero en el cual el edema pulmonar pos transfusión ocurre en presencia de factores de riesgo para SDRA, con clínica y parámetros pulmonares estables 12 horas antes de la transfusión[34].

Según una revisión del ISBT, quien comparó y evaluó el impacto de esta nueva definición, no se encontró ninguna variación significativa en el número de casos reportados como TRALI entre la definición del 2019 y la del 2004 actualmente en uso (Tabla 2).

En relación a su patología inmunomediada, como se verá posteriormente, no hubo diferencias en la incidencia de detección de anticuerpos entre productos sanguíneos con bajo volumen de plasma (glóbulos rojos, plaquetas agrupadas y crioprecipitados) en comparación con productos con alto volumen de plasma (aféresis de plaquetas y plasma fresco congelado), 45 % frente a 34 % respectivamente (p =0,44)[35].

A diferencia de la definición revisada de TACO, esta nueva nomenclatura de TRALI no ha sido ampliamente implementada. La IHN sostiene la necesidad de investigar la idoneidad de los cambios propuestos para su uso en lapráctica de hemovigilancia[36].

Fisiopatología

Aunque se sabe mucho más sobre la fisiopatología de TRALI en comparación con TACO, sigue considerándose compleja y tal como sucede con la sobrecarga circulatoria, aún no se comprende por completo.

La teoría que prevalece para explicar esta entidad es, nuevamente, la hipótesis de los "dos impactos". El primero, implica el desarrollo de una afección proinflamatoria sistémica, como sepsis, cirugía o transfusión masiva de productos sanguíneos.Estos eventos conducen a elevaciones de las citoquinas inflamatorias (IL-6, IL-8), seguidas de una mayorexpresión de moléculas de adhesión celular[37]. Estos estímulos finalmente hacen que los neutrófilos sean secuestrados en la vasculatura pulmonar. También se produce la activación de células endoteliales vasculares pulmonares. El "segundo impacto" abarca la transferencia pasiva de anticuerpos antineutrófilos o anti-HLA del donante al entorno. Los anticuerpos se dirigen a los neutrófilos y producen su activación. Esta activación conduce a la liberación de especies reactivas de oxígeno, que lesionan la vasculatura pulmonar. Los capilares pulmonares dañados se vuelven permeables y permiten la extravasación de líquido exudativo hacia los espacios pulmonares, lo que da lugar a un edema pulmonar no cardiogénico[38].

Ya sea que exista o no la presencia de factores de riesgo de SDRA, la patogenia de la enfermedad puede desarrollarse como resultado de una mediación inmunitaria o no inmunitaria.

TRALI mediado por anticuerpos se produceen el 80% de los casos y es el resultado de la activación celular y el daño mediado por neutrófilos en las

TABLA 2. Comparación de las definiciones de lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión (TRALI)

Definición de CCC de 2004	Definición revisada de 2019
TRALI A. ALI. I. Inicio agudo. II. Hipoxemia: PaO2/FiO2≤300 mmHg o SatO2< 90% en aire ambiente u otra evidencia clínica de hipoxemia. III. Infiltrados bilaterales en radiografía frontal de tórax. IV. Sin evidencia de hipertensión auricular izquierda (es decir, sobrecarga circulatoria). B. Sin ALI preexistente antes de la transfusión. C. Durante o dentro de las 6 h de la transfusión. D. Sin relación temporal con un factor de riesgo alternativo para ALI.	TRALI Tipo I Pacientes que no tengan factores de riesgo de ARDS y cumplan con los siguientes criterios a. SDRA I. Inicio agudo. II. Hipoxemia. III. PaO2/FiO2≤300 mmHg. IV. o SatO22< 90% en aire ambiente. V. Evidencia clara de edema pulmonar bilateral en imágenes (p. ej., radiografía de tórax, tomografía computarizada de tórax o ultrasonido). VI. No hay evidencia de hipertensión auricular izquierda, o si está presente, se considera que no es el principal contribuyente a la hipoxemia. b. Inicio durante o dentro de las 6 hs de la transfusión. c. Sin relación temporal con un factor de riesgo alternativo para ARDS.
Posible TRALI A. ALI B. Sin ALI preexistente antes de la transfusión. C. Durante o dentro de las 6 h de la transfusión. D. Clara relación temporal con un factor de riesgo alternativo para ALI.	TRALI Tipo II Pacientes que tienen factores de riesgo para ARDS o que tienen ARDS leve existente (PaO2/FiO2de 200–300 mmHg), pero cuyo estado respiratorio se deteriora y se considera que se debe a una transfusión según a. Hallazgos como se describe en las categorías a y b de TRALI Tipo I, y b. Estado respiratorio estable en las 12 h previas a la transfusión TRALI/TACO Pacientes en quienes TRALI no se puede distinguir de TACO o en quienes ambas condiciones ocurren simultáneamente. Hallazgos clínicos compatibles con TRALI y con TACO y/o falta de datos para establecer si hay presencia o no de hipertensión auricular izquierda significativa.
Factores de riesgo para ALI Directos • Neumonía • Aspiración • Inhalación tóxica • Contusión pulmonar Indirecto • Sepsis severa • Trauma múltiple • Pancreatitis aguda	Factores de riesgo de SDRA Directos • Neumonía • Aspiración de contenido gástrico • Lesión por inhalación • Contusión pulmonar • Vasculitis pulmonar Indirectos • Sepsis no pulmonar • Trauma mayor • Pancreatitis

membranas basales de la vasculatura pulmonar. Esta activación de neutrófilos y daño secundario se debe a la infusión de anticuerpos contra antígenos presentes en la superficie de los neutrófilos. Los antígenos dirigidos incluyen antígeno leucocitario humano (HLA) de clase I y II y/o antígenos de neutrófilos humanos (HNA) con especificidades hacia HNA-1a, HNA-2 (CD117) y HNA-3. Se ha demostrado que estos anticuerpos presentes en el hemocomponente infundido se forman en el donante después de una exposición previa al antígeno durante el embarazo, una transfusión previa o un trasplante.

TRALI no inmunomediado comprende alrededor del 10% al 20% de los casos. En ausencia de anticuerpos, se ha observado que TRALI ocurre como resultado de los lípidos biológicamente activos (LBA) dentro del plasma del donante. Específicamente, esta patogenia no inmune se ha asociado más con concentrados de plaquetas y eritrocitos almacenados[39].

De manera similar al proceso inmunomediado, los LBA pueden desencadenar ALI en un paciente previamente afectado, siguiendo la misma hipótesis de los dos impactos. El compromiso proinflamatorio predisponente con activación de células endoteliales pulmonares precede a la infusión de los LBA dentro de un producto que contiene plasma. Estos LBA, en particular las lisofosfatidilcolinas, son productos de descomposición de las membranas celulares que se acumulan en los componentes sanguíneos celulares más antiguosy producen daño endotelial de la microvasculatura pulmonar con el consecuente edema pulmonar no cardiogénico. En general, en comparación con las causas mediadas por anticuerpos, el TRALI no inmunitario tiende a seguir un curso clínico más benigno y, a menudo, puede tratarse únicamente con apoyo de oxígeno[39].

Prevención

Se han realizado muchos esfuerzos para prevenir estas reacciones adversas, considerando la fisiopatología de la misma. Como se mencionó previamente, los anticuerpos responsables del desarrollo de TRALI inmune (anticuerpos anti-HNA y anti-HLA) están comúnmente presentes en el plasma de mujeres donantes multíparas o que sufrieron abortos, después de la exposición a antígenos paternos HNA o HLA durante el embarazo. Por lo tanto, con cada embarazo subsiguiente, el riesgo de desarrollar anticuerpos aumenta, por lo que el plasma de mujeres donantes multíparas presenta el mayor riesgo. Sobre esta base fisiopatológica, se han tomado medidas para utilizar las donaciones de plasma casi exclusivamente masculinas, con la excepción de las donantes femeninas sin gestas,preferentemente con testeo anti-HLA negativas preseleccionadas. Datos internacionales de hemovigilancia han mostrado una reducción en los casos y la mortalidad asociada a TRALI luego de la implementación de esta estrategia[40].

En 2016, las mismas restricciones de detección se ampliaron a las plaquetas donadas por aféresis siguiendo los requisitos de la AABB.

Otra estrategia de prevención ha sido el uso de plasma tratado con detergente solvente (S/D). El plasma tratado con S/D es una técnica utilizada tradicionalmente en la reducción de patógenos. Al preparar productos para la reducción de patógenos, las unidades de plasma se agrupan antes del tratamiento. Esta combinación da como resultado inadvertidamente la dilución de cualquier anticuerpo anti-HLA/HNA presente. Varios estudios han demostrado una reducción de casos de TRALI después de esta técnica. Dado que los anticuerpos están presentes en el plasma de los productos celulares, la eliminación de plasma no deseado disminuiría el riesgo de desarrollar TRALI en productos no plasmáticos. Esto se ha planteado como hipótesis en el uso de plaquetas con solución de aditivo de plaquetas (PAS)[41].

Finalmente, en la prevención de causas no inmunes, se recomienda el uso de componentes lavados o ¨sangre fresca¨ para pacientes potencialmente de riesgo[42]. La utilización de productos frescos reduciría el tiempo disponible para la ruptura de la membrana celular y la acumulación secundaria de LBA, mientras que el lavado eliminaría potencialmente los lípidos ya formados en unidades más antiguas.

Conclusión

Las reacciones adversas denominadasTACO y TRALI son manifestaciones pulmonares graves y eventos transfusionales potencialmente mortales. De acuerdo con los informes proporcionados por la FDA sobre reacciones asociadas a transfusiones, en los años 2012 a 2016, TRALI resultó en la mayor cantidad de muertes, seguido de TACO. A partir del año 2016, TACO superó a TRALI como la causa principal de muertesnotificadas asociadas a transfusiones.

A pesar de la morbilidad y mortalidad severas aso-

ciadas, estas entidades aún no se reconocen ampliamente y por lo tanto no se notifican a los bancos de sangre ni a los sistemas de hemovigilancia. A su vez, esta falta de reconocimiento o distinción puede dar lugar a tratamientos inapropiados o retardados y sobre todo a la ausencia de medidas de prevención.

Aunque TACO y TRALI pueden parecerse mucho en la presentación clínica, su diferenciación es de suma importancia ya que el tratamiento y la prevención difieren mucho.

Los grupos de trabajo que representan a las sociedades de transfusión de sangre se han esforzado a lo largo de la última década en mejorar los criterios de diagnóstico. Sin embargo, la falta de consenso dificulta el reconocimiento clínico y la investigación de estas reacciones.

Además de las estrategias de prevención, la implementación de un programa de PBM ha desempeñado un papel importante en la reducción de la incidencia de TACO y TRALI, pero aún se requieren avances en la comprensión de la patogenia, los factores de riesgo, la presentación clínica y las características distintivas para contribuir a las mejoras en el manejo y la prevención de estas reacciones transfusionales potencialmente graves.

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Dame Marcela Contreras, María Cristina Martínez V. Medicina Transfusional en el Siglo XXI. Transfusion Medicine in the 21 st-century.Vol. 26. Núm. 6. Revista Médica Clínica Las Condes. P.726-743 (Noviembre 2015)
2. Emily K. Storch, Brian S. Custer, Michael R. Jacobs, Jay E. Menitove, Paul D. Mintz. Review of current transfusión therapy and blood banking. Practices. Blood Reviews. Volume 38, November 2019, 100593.
3. International Haemovigilance Network. Available at: www.ihn-org.com. Accessed. February 15, 2020.
4. Tayler A. van den Akker, MD,1 Zachary M. Grimes, DO,1 and Mark T. Friedman, DO2. Transfusion-Associated Circulatory Overload andTransfusion-Related Acute Lung Injury. Am J ClinPathol2021;XX:1–11.
5. Wood EM, Ang AL, Bisht A, et al. International haemovigilance: what have we learned and what do weneed to do next? Transfus Med 2019;29(4):221–30.
6. Bolton-Maggs PHB. Conference report: international haemovigilance seminar and the SHOT annual symposium, 10-12 july 2018. Transfus Med 2019;29(4):247–52.
7. Lavoie J. Blood transfusion risks and alternative strategies in pediatric patients. Paediatr Anaesth 2011;21(1):14–24.
8. S Narayan (Ed) D Poles et al. on behalf of the Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Steering Group. The 2022 Annual SHOT Report.
9. John W. Semple,Johan Rebetz,Rick Kapur. Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury. Blood (2019)13(17): 1840–1853.
10. Plummer NS. Blood transfusion: a report of six fatalities. BMJ. 1936;2(3962):1186-1189.
11. Drummond R. Transfusion reactions and fatalities due to circulatory overloading. BMJ. 1943;2(4314):319-322.
12. Pelner L, Waldman S. Circulatory overloading during and following blood transfusion; a method of prevention using packed red cells and injection of morphine and atropine. Am J Cardiol. 1958;2(4):489-495.
13. Popovsky MA, Audet AM, Andrzejewski C Jr. Transfusion-associated circulatory overload in orthopedic surgery patients: a multi-institutional study. Immunohematology. 1996;12(2):87-89.
14. Semple JW, Rebetz J, Kapur R. Transfusion-associated circulatory overload (TACO): Time to shed light on the pathophysiology. ISBT Sci Ser. 2018;ISBT Sci Ser. 2019;14(1):136-139.
15. Skeate RC, Eastlund T. Distinguishing between transfusion related acute lung injury and transfusion associated circulatory overload. Curr Opin Hematol. 2007;14:682-687.
16. Roubinian N. TACO and TRALI: biology, risk factors, and prevention strategies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018;2018:585- 594.
17. Rana R, Fernández-Pérez ER, Khan SA, et al. Transfusion-related acute lung injury and pulmonary edema in critically ill patients: a retrospective study. Transfusion. 2006;46(9):1478-1483.
18. De Cloedt L, Emeriaud G, Lefebvre É, et al. Transfusion-associated circulatory overload in a pediatric intensive care unit: different incidences with different diagnostic criteria. Transfusion. 2018;58(4):1037-1044.
19. Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion Annual Summary for FY 2020.
20. Goldman M, Land K, Robillard P, Wiersum-Osselton J. Development of standard definitions for surveillance of complications related to blood donation. Vox Sang. 2016;110(2):185-188
21. AuBuchon JP, Fung M, Whitaker B, Malasky J. AABB validation study of the CDC's National Healthcare Safety Network Hemovigilance Module adverse events definitions protocol. Transfusion. 2014;54(8):2077-2083.
22. InternationalSocietyofBloodTransfusionWorkingPartyonHaemovigilance.Proposedstandarddefinitionsforsurveillanceofnon-infectious adverse transfusion reactions[cited2021Jul24].
23. InternationalSocietyofBloodTransfusionWorkingPartyonHaemovigilance.Transfusionassociatedcirculatoryoverload(TACO)definition.2018
24. Bolton-Maggs PHB, editor, PH Bonbe half of the Serious Hazards

of Transfusion (SHOT) Steering Group.The 2014 Annual SHOT Report.

25. Silliman CC. The two-event model of transfusion-related acute lung injury. Crit Care Med. 2006;34(5 Suppl):S124-S131.
26. Parmar N, Pendergrast J, Lieberman L, et al. The association of fever with transfusion-associated circulatory overload. Vox Sang. 2017;112:70-78.
27. Roubinian NH, Hendrickson JE, Triulzi DJ, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study–III (REDS-III). Contemporary risk factors and outcomes of transfusion-associated circulatory overload. Crit Care Med. 2018;46:577-585.
28. Blumberg N, Heal JM, Gettings KF, et al. An association between decreased cardiopulmonary complications (transfusion related acute lung injury and transfusion-associated circulatory overload) and implementation of universal leukoreduction of blood transfusions. Transfusion. 2010;50:2738-2744.
29. Roubinian NH, Looney MR, Kor DJ, et al; TRALI. Study Group. Cytokines and clinical predictors in distinguishing pulmonary transfusion reactions. Transfusion. 2015;55:1838-1846.
30. Yazer MH, Dunbar NM, Thomas J, et al; Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) Collaborative. Transfusion-associated circulatory overload risk mitigation: survey on hospital policies for compliance with AABB Standard 5.9.17. Transfusion. 2019;59:2833-2839.
31. Balegar V KK, Kluckow M. Furosemide for packed red cell transfusion in preterm infants: a randomized controlled trial. J Pediatr. 2011;159:913-918.e1.
32. Pendergrast J, Armali C, Cserti-Gazdewich C, et al. Can furosemide prevent transfusion-associated circulatory overload? Results of a pilot, double-blind, randomized controlled trial. Transfusion. 2019;59:1997-2006.
33. Centers for Disease Control and Prevention. National health care safety network biovigilance component haemovigilance module surveillance protocol. 2018.
34. PetersAL,VlaarAP.Non-antibody mediated TRALI current understanding. ISBTSciSer.2016;12:260–7.
35. YinYuan, Peta M. Dennington, JamesDaly, ShomaBaidya, John-PaulTung. Thei mpact of revised definitions for transfusion-associated circulatory overloadand transfusion-related acute lung injury on haemovigilance reporting. VoxSanguinis.2023;118:199–206.
36. International Haemovigilance Network. Revised definitions for respiratory complications of blood transfusion
37. Roubinian N. TACO and TRALI: biology, risk factors, and prevention studies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018;2018:585-594.
38. Wyman TH, Bjornsen AJ, Elzi DJ, et al. A two-insult in vitro model of PMN-mediated pulmonary endothelial damage: requirements for adherence and chemokine release. Am J Physiol Cell Physiol. 2002;283:C1592-C1603.
39. Tayler A. van den Akker, MD, Zachary M. Grimes, DO, and Mark T. Friedman, DO. Transfusion-Associated Circulatory Overload and Transfusion-Related Acute Lung Injury. Am J Clin Pathol 2021;XX:1–11.
40. Müller MC, van Stein D, Binnekade JM, et al. Low-risk transfusion-related acute lung injury donor strategies and the impact on the onset of transfusion-related acute lung injury: a meta-analysis. Transfusion. 2015;55:164-175.
41. Otrock ZK, Liu C, Grossman BJ. Transfusion-related acute lung injury risk mitigation: an update. Vox Sang. 2017;112:694-703.
42. Bux J. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): a serious adverse event of blood transfusion. Vox Sang. 2005;89:1-10.

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.

Mastocitosis: Actualización en Criterios Diagnósticos y cómo tratar causas Neoplásicas/Clonales.

Mastocytosis: Update on Diagnostic Criteria and how to treat Neoplastic/Clonal causes.

Mendez, Eleonora Carla

Clínica Médica, Referente en Mastocitosis, "Centro de Hematología Pavlovsky", CABA.

consultoriobsas@gmail.com

NOVEDADES EN NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS INFRECUENTES

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 93-107
Octubre 2023

Palabras claves: mastocitosis,
mastocito,
tratamiento de mastocitosis.

Keywords: mastocytosis,
mastcell,
mastocytosis treatment.

Resumen

La mastocitosis es un trastorno de aumento de la proliferación de mastocitos con efectos tanto cutáneos como manifestaciones sistémicas. Las características clínicas de la mastocitosis incluyen entre otras, enrojecimiento, prurito, dolor abdominal, diarrea, hipotensión, síncope y dolor musculoesquelético. En el año 2022 la Organización Mundial de la Salud (WHO) actualiza el consenso de variantes de la enfermedad. Se incorpora a las formas de Mastocitosis Sistémica (SM), la Mastocitosis de Médula Ósea; donde no hay presencia de lesiones en piel, con niveles de triptasa menores a 125 ng/ml. La mutación somática más común, Asp816Val (D816V), se encuentra en dominio catalítico de KIT y da como resultado una mayor proliferación y supervivencia de mastocitos. En más del 90% de las formas de ISM se detecta la mutación el codón D816V del KIT. Es importante una buena clasificación de las subvariantes de tipo de Mastocitosis Cutánea (MC) para su correcto abordaje terapéutico y su relación con formas sistémicas de la enfermedad. La mastocitosis se diagnostica sobre la base de las manifestaciones clínicas, la histopatología y evaluación de laboratorio. Luego se clasifica como variante según los criterios de la WHO. El objetivo terapéutico depende del tipo de mastocitosis, el pronóstico, la edad del paciente y la presencia o ausencia de una enfermedad hematológica asociada. El manejo de la SM indolente (ISM) y SM latente (SSM) se centra en la prevención y el tratamiento de reacciones anafilácticas y control de síntomas. No se recomienda un tratamiento citorreductor para ISM a menos que la terapia antimediadora haya fracasado. Hasta ahora, no existe una opción curativa para los pacientes con Mastocistsosi Sistémica Avanzada (AdvSM). Las opciones terapéuticas disponibles incluyen inhibidores de la tirosina quinasa, (midostaurin, avapritinib), interferón α y cladribina; con duración y grado de respuesta variables. El alotrasplante de células madre generalmente se realiza en pacientes seleccionados más jóvenes.

Abstract
Mastocytosis is an increased mast cell proliferation disorder with both cutaneous effects and systemic manifestations. Clinical features of mastocytosis include flushing, pruritus, abdominal pain, diarrhea, hypotension, syncope, and musculoskeletal pain. In 2022, the World Health Organization (WHO) updates the Consensus on variants of the disease. Bone Marrow Mastocytosis was included into the forms of ISM during the new 2022 classification; where there is no presence of skin lesions, with tryptase levels less than 125 ng/ml. Asp816Val (D816V), most common somatic mutation is found in the catalytic domain of KIT and it results in increased mast cell proliferation and survival.
In more than 90% of the forms of Systemic Mastocytosis (MS) the KIT codon D816V mutation is detected. A good classification of the subvariants of Cutaneous Mastocytosis types is important for its correct therapeutic approach and its relationship with Systemic forms of the disease.
Mastocytosis is diagnosed on the basis of clinical manifestations, histopathology, and laboratory evaluation. It is then classified as a variant according to the WHO criteria. The therapeutic goal depends on the type of mastocytosis, the prognosis, the age of the patient, and the presence or absence of an associated hematologic disease. Management of indolent MS (ISM) and latent MS (SSM) focuses on the prevention and treatment of anaphylactic reactions and symptom control. Cytoreductive treatment for ISM is not recommended unless antimediation therapy has failed. Until now, there is no curative option for patients with Advanced Systemic Mastocytosis (AdvSM). Available therapeutic options include tyrosine kinase inhibitors (Midostaurin, Avapritinib), interferon α, and cladribine, with variable duration and degree of response. Allogeneic stem cell transplantation is usually used in selected younger patients.

Introducción
El término "mastocitosis" denota un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por un crecimiento anormal y la acumulación de mastocitos en uno o más sistemas de órganos[1]. Las características clínicas de la mastocitosis incluyen enrojecimiento, prurito, dolor abdominal, diarrea, hipotensión, síncope y dolor musculoesquelético[1]. Estas características son principalmente el resultado de la liberación de mediadores de mastocitos y la infiltración en la piel, tracto gastrointestinal, hígado, bazo, ganglios linfáticos y médula ósea. La piel es el sitio más común de afectación. La mastocitosis ocurre tanto en niños como en adultos, aunque los niños tienden a manifestar principalmente lesiones cutáneas. La mayoría de los casos parecen ser espontáneos. El patrón hereditario de mastocitosis es inusual.
La prevalencia de mastocitosis es de un caso por cada 10.000 adultos, y la cifra estimada de la incidencia asciende a un caso nuevo por cada 100.000 personas al año. La mastocitosis ocurre más frecuentemente en niños (65%)[2].
Durante las últimas décadas, se encontró que la mastocitosis sistémica (MS) puede presentarse con o sin lesiones cutáneas y puede mostrar un curso clínico indolente o agresivo[3].
Se han identificado nuevos parámetros de diagnóstico y pronóstico y nuevas dianas terapéuticas con impacto clínico demostrable[4].

Clasificación según WHO:
Novedades: En el año 2022 la Organización Mundial de la Salud (WHO) actualiza el Consenso de variantes de la enfermedad. (Cuadro1).
Los niños con mastocitosis cutánea (MC) generalmente tienen resolución de los síntomas en la edad adulta, en un pequeño porcentaje puede presentarse la forma sistémica de la enfermedad.
En adultos, la enfermedad cutánea suele ir acompañada de evidencia de mastocitosis en otros sistemas de órganos. La mastocitosis sistémica indolente (ISM) es la variante sistémica menos grave y los pacientes con ISM o MC aislada generalmente se manejan largo plazo con terapias dirigidas a síntomas.
Dentro de las formas Sistémicas encontramos la Mastocitosis Sistémica Latente o Smoldering (SSM), caracterizada por ocupación celular mayor al 30% en médula ósea y niveles de triptasa sérica mayores a 200 ng/ml. (Sin hallazgos C).
En la nueva clasificación establecida en el año 2022 se incorpora a las formas de ISM, la Mastocitosis de Médula Ósea; donde no hay presencia de lesiones en piel, con niveles de triptasa menores a 125 ng/ml.
Otras formas con manifestaciones más severas llevan un peor pronóstico e incluyen mastocitosis sistémica con una enfermedad clonal hematológica asociada (SM-AHN), mastocitosis sistémica agresiva (ASM), leucemia de mastocitos (MCL) y sar-

coma de mastocitos (MCS). De estos MCL, aunque raro, es el más agresivo y puede caracterizarse por la presencia de mastocitos inmaduros en sangre periférica. El sarcoma de mastocitos es una forma rara y agresiva de mastocitosis que puede presentarse tanto en la piel como en sitios extracutáneos[5].

Etiología y fisopatogénesis: Gen KIT: Los mastocitos humanos se desarrollan a partir de células progenitoras pluripotentes CD34+[1].

Los progenitores de mastocitos derivados de la médula ingresan al torrente sanguíneo y luego migran a la sangre periférica tejido donde maduran y se diferencian terminalmente. Los mastocitos maduros tienden a residir en tejidos próximos a vasos sanguíneos, nervios y estructuras glandulares. Ellos son particularmente numerosos en la piel, tracto gastrointestinal, tracto respiratorio y linfoide tejido.

La supervivencia de los mastocitos depende particularmente de la presencia de células madre (SCF) en el medio circundante.

Los mastocitos, así como los melanocitos, expresan KIT, un receptor de tirosina quinasa transmembrana para SCF. La interacción entre KIT y SCF parece jugar un papel esencial en el desarrollo de mastocitosis.

La activación de mutaciones somáticas en c-kit que codifica para KIT,

se han detectado en la médula ósea, así como en la piel y en las células sanguíneas periféricas de pacientes con mastocitosis. La mutación somática más común, Asp816Val (D816V), se encuentra en

dominio catalítico de KIT y da como resultado una mayor proliferación y supervivencia de mastocitos La mutación D816V es menos común en niños, especialmente en aquellos con lesiones cutáneas.

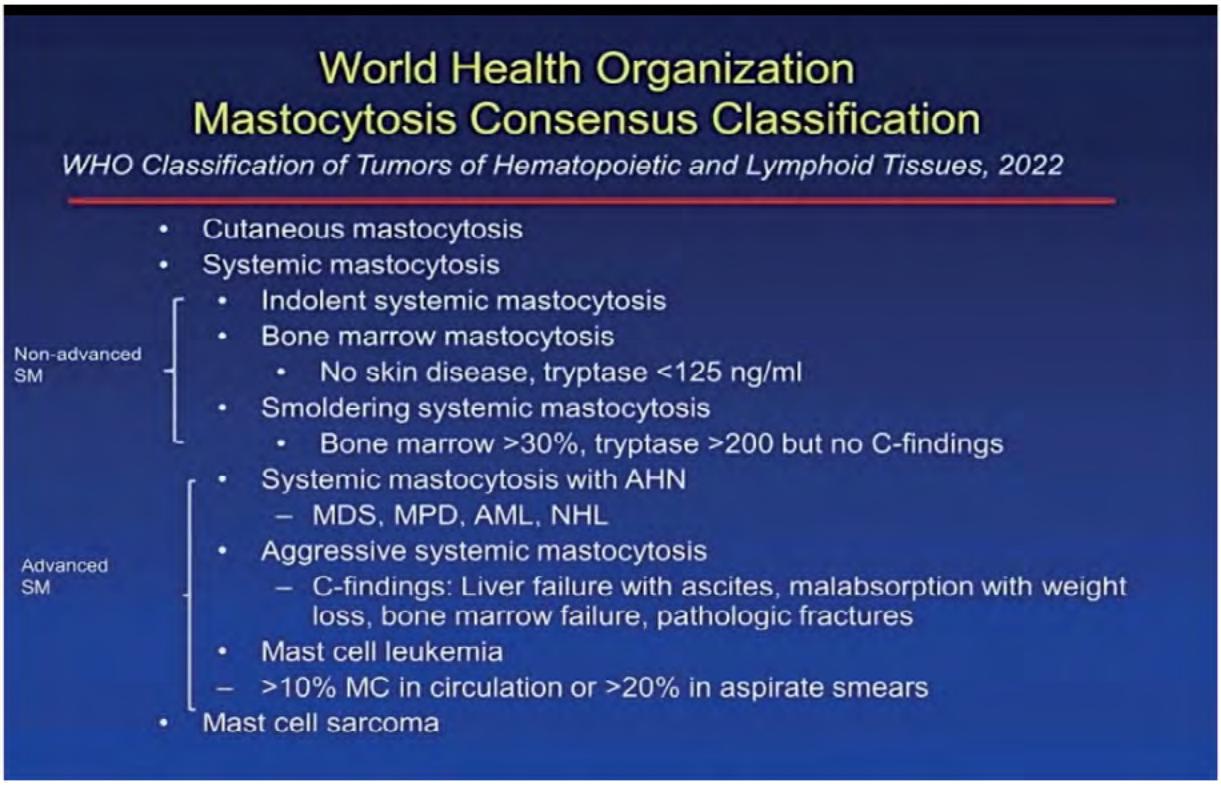
Otras mutaciones de c-kit, incluidas V560G, D816Y, D816F, D816H y E839K se han identificado en líneas de mastocitos, leucemia de mastocitos y mastocitosis pediátrica.

Se han estudiado otras mutaciones genéticas asociadas a las formas avanzadas de la enfermedad (AdvSM): SRF2, AXL1, RUNX1.La presencia de las mismas están asociadas a un mal pronóstico de la enfermedad.

La mutación JAK2 V617F se detectó en un subconjunto poco común de pacientes con mastocitosis sistémica KIT D816V asociada con mielofibrosis idiopática crónica[6].

Un subgrupo de pacientes que se presentan con síndrome hipereosinofílico tienen la tirosina quinasa de fusión FIP1L1/PDGRFA, que se puede

Cuadro1. WHO Classification.



encontrar en múltiples linajes celulares, incluidos los mastocitos y los eosinófilos. Esta anormalidad genética se asocia con un aumento de mastocitos en la médula ósea, una triptasa elevada y eosinofilia periférica, destacando así un papel para las vías no dependientes de KIT en la patogenia de la mastocitosis.

Gen KIT: Algunas consideraciones importantes: En más del 90% de las formas de Mastocitosis Sistémica (SM) se detecta la mutación el codón D816V del KIT. Pero también pueden hallarse mutaciones en los codones 815, 816, 817, 820 y 839.

En el 73% de las Mastocitosis Sistémicas Indolentes (ISM) la mutación D816V del KIT está restringida a los mastocitos y sus progenitores.

En el 98% de casos de Mastocitosis Sistémicas Avanzadas (AdvSM) comparten esta misma mutación con otras series mieloides e incluso linfoides.

En niños el 40% de las mutaciones involucran al exón 17, entre ellas la D816V. Un estudio sugiere que la mutación Kit en el codón 816, exón 17, puede estar asociado a persistencia de la enfermedad en la edad adulta. Mientras otras mutaciones en otros exones están asociadas hacia la remisión de la enfermedad cutánea hacia la pubertad.

Otro dato de importancia radica en el sitio de toma de muestra para análisis KIT ya que hay una diferencia de 20% de tasa de falsos negativos de mutación KIT entre sangre periférica y médula ósea

La búsqueda de mutación KIT en sangre periférica es una técnica sub óptima en pacientes con ausencia de lesiones en piel.

Criterios Diagnósticos para Mastocitosis Cutánea (MC): Actualización:

Es importante una buena clasificación de las subvariantes de los tipos de Mastocitosis Cutáneas para su correcto abordaje terapéutico y su relación con formas Sistémicas de la enfermedad.

La MC en niños puede presentarse durante el período neonatal, en la infancia (< 6 meses) o en la niñez (6 meses a 16 años)[7].

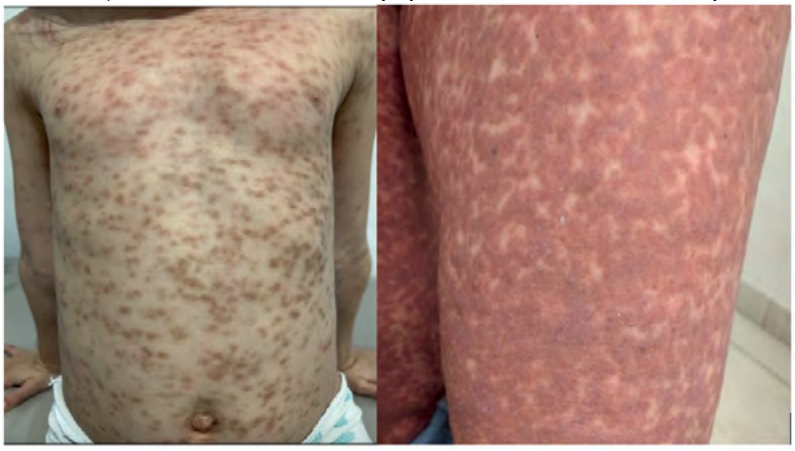
En adultos las lesiones suelen asociarse a una forma sistémica de la enfermedad con una evolución crónica. Los pacientes pediátricos, por el contrario, a menudo solo tienen manifestaciones cutáneas sin afectación sistémica y suelen experimentar una regresión espontánea. El diagnóstico se establece por el cuadro clínico y los hallazgos de la biopsia de piel. El grupo de consenso de Unión de Estados Unidos también estableció criterios para afectación cutánea en pacientes con mastocitosis.

Los criterios incluyen la presencia de (1) una lesión cutánea típica (criterio mayor), (2) un infiltrado histológicamente confirmado de mastocitos en la dermis (criterio menor) y (3) una mutación KIT activadora en el codón 816 en piel lesionada (criterio menor)[8].

La mastocitosis cutánea maculopapular (MCMP, llamada en anteriores clasificaciones como Urticaria pigmentosa) por lo general se presentan como máculas o pápulas de 0.5 a 1 cm de color amarillento a marrón rojizo[2]. El tronco y extremidades son las áreas más afectadas, mientas que la cara, cuero cabelludo, las palmas de las manos, las plantas de los pies suelen estar intactas. Estas lesiones a menudo muestran positividad para el signo de Darier, patognomónico de mastocitosis[2].

Signo clínico de la piel lesionada que consiste en una zona eritematosa, pruriginosa y con uno o varios habones al frotar la piel). Figura 1-2

Figura 1. Niño con lesiones maculopapulares polimórficas de distribución predominante en tronco. **Figura 2.** Mujer con lesiones maculopapulares monomórficas en pierna.



Se han descripto dos variantes diferentes de MCMP: monomórfica y polimórfica. La variante monomórfica aparece como pequeñas lesiones maculopapulares donde todas las lesiones son similares en forma, color y tamaño, afectando principalmente a pacientes adultos. Mientras que la variante polimórfica se presente con lesiones de diferente tamaño y forma que se observa predominantemente en niños. En niños la variante monomórfica tiende a persistir hasta la edad adulta, mientras que la forma polimórfica generalmente hace una regresión alrededor de la pubertad.

El mastocitoma cutáneo es común en niños, mientras que rara vez se observa en adultos. Se presenta al nacer o más comunmente dentro de los primeros 3 meses de vida, con resolución espontánea durante la infancia. Las formas raras de MCMP incluyen una variante ampollosa (a menudo en la primera semana de vida), forma de placa, forma anodular, Mastocitosis Eritrodérmica Difusa (MCD) en el1al 5% de los casos. Figura 3-4-5[8].

En la mastocitosis cutánea, a diferencia de la mastocitosis sistémica de la médula ósea, no existe un marcador de clonalidad específico o expresado de forma aberrante; se muestran numerosos mastocitos superficiales mediante inmunohistoquímica CD117+/c-kit[9].

La Telangiectasia macularis Eruptiva Pertans (TMEP) recientemente se ha apartado de a clasificación de MC; y ya no debería formar la base de una variante separada de MC. Histopatológicamente está representada por un conjunto de mastocitos neoplásicos dentro de la dermis papilar.

Las lesiones cutáneas aparecen en menos del 50% de los pacientes con leucemia de mastocitos.

Criterios Diagnósticos de Mastocitosis Sistémica (SM) según WHO:

La mastocitosis se diagnostica sobre la base de las manifestaciones clínicas, la histopatología y evaluación de laboratorio[1].

Figura 3. Subvariantes de MCMP, formas monomórfica, polimórficas, Mastocitosis Cutánea Difusa (MCD) y mastocitoma con lesión ampollar.

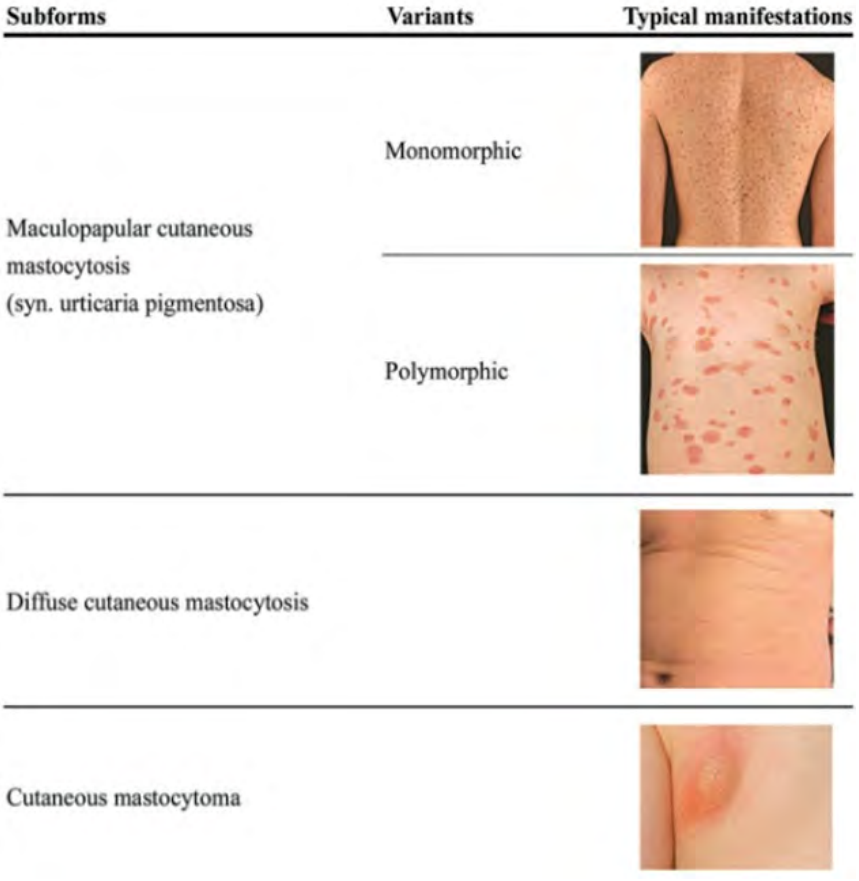


Figura 4. tamaño y distribución de lesiones; en la MCD se muestran lesiones ampollares.

Figura 5. MCD con lesiones ampollares al nacimiento.

Luego se clasifica como variante según los criterios de la WHO (Cuadro 1).

Cuando la mastocitosis se desarrolla en la edad adulta, por lo general es

Sistémica (SM).

Para ello se deben cumplir con Criterios Diagnósticos (Cuadro 2), diferenciando Criterios mayores y Criterios menores.

Mayores: Presencia de agregados de Mastocitos (MC) (>15 mastocitos) en la biopsia de médula ósea o en otros tejidos. (Figura 6)[10].

Menores: >25% MC con morfología anormal en la extensión de médula ósea, expresión de los antígenos CD25 y/o CD2 por Citometría de Flujo.

Triptasa sérica >20 ng/ml, presentación de Mutación Activante del c-kit en los mastocitos de médula ósea u otro tejido.

Se considera MS si cumple con *1 Criterio Mayor y 2 Criterios Menores o 3 Menores.* Sin embargo, es probable que algunos de estos casos sean diagnosticados como Mastocitosis Cutánea si no se utilizan técnicas de alta sensibilidad para detectar compromiso sistémico de MC.

Un diagnóstico de SM requiere la documentación de

la mastocitosis fuera de la piel. La médula ósea y el tracto gastrointestinal están frecuentemente involucrados.

Para evitar valoraciones en médula ósea de falsos negativos, la recomendación general es abordar a estos pacientes en centros de referencia con técnicas diagnósticas sensibles[11].

La infiltración se puede encontrar en otros sistemas de órganos. El hígado, el bazo y los ganglios linfáticos son órganos comunes afectados en la mastocitosis sistémica, especialmente en pacientes con enfermedades agresivas (AdvSM). Para caracterizar mejor la enfermedad, se debe determinar su gravedad. Las características de la enfermedad se conocen

Cuadro 2. Criterios Diagnósticos para Mastocitosis Sistémica (WHO)

Systemic Mastocytosis (SM)

Major and one Minor or Three minor criteria are required for the diagnosis of SM

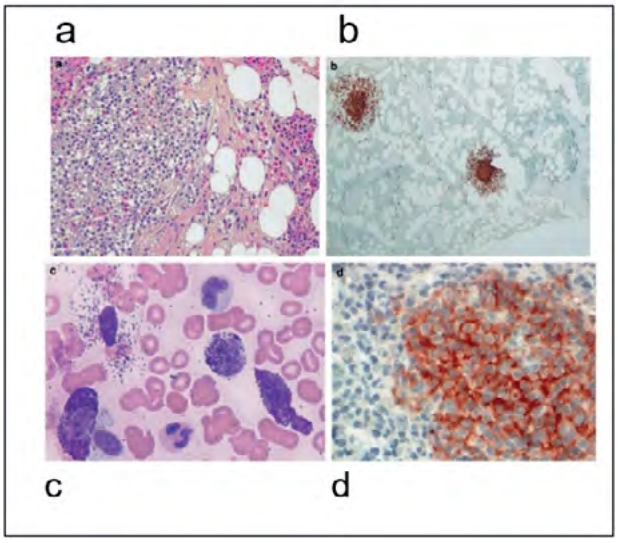
Major Criteria

- Multifocal dense infiltrates of mast cells (≥ 15 mast cell in an aggregate) detected in in bone marrow and/or other extracutaneous organs, and confirmed by tryptase immunohistochemistry (or other special stains).

Minor Criteria

- In biopsy sections of bone marrow or other extracutaneous organs, more than 25% of the mast cells in the infiltrates are spindle-shaped or have atypical morphology; or, of all mast cells in the bone marrow aspirate smears, more than 25% are immature or atypical mast cells.
- Detection of *Kit* point mutation at codon 816 in bone marrow, blood or other extracutaneous organs.
- Mast cells in bone marrow, blood or other extracutaneous organs that co-express CD117 with CD2 and/or CD25.
- Baseline serum tryptase persistently > 20 ng/mL (if there is an associated clonal myeloid disorder, this parameter is invalid).

Figura 6. Criterios morfológicos de la WHO para la SM. (a) Biopsia de médula ósea, tinción HyE, 200: gran agregado de mastocitos (>15) con linfocitos y eosinófilos entremezclados. (b) Biopsia de médula ósea, inmunotinción de triptasa, 40: agregados multifocales de mastocitos, triptasa positiva. (c) Frotis de aspirado, Wright-Giemsa, 1000: morfología atípica de los mastocitos, incluidas formas fusiformes, desgranuladas e hipogranuladas. (d) Biopsia de médula ósea, inmunotinción CD25, 400: agregado de mastocitos con tinción membranosa positiva con CD25.



como "Hallazgos B"[12]. Una carga alta de mastocitos y una expansión del proceso neoplásico en múltiples linajes hematopoyéticos pueden estar presentes, sin deterioros evidentes en la función de los órganos, y "Hallazgos C" si la infiltración de mastocitos ha producido disfunción orgánica (Cuadro 3). Y me permite definir la presencia de una Mastocitosis Avanzada (AdvSM).

Tanto la ISM como ASM se pueden asociar con una neoplasia hematológica (es decir, SM-AHN). Las neoplasias malignas asociadas con la mastocitosis son de origen mieloide. (Síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda y neoplasia mieloproliferativa).

Para definir mejor la estrategia terapéutica en casos de SM-AHN, es fundamental evaluar si los hallazgos C se deben al SM o al AHN.

MCL se caracteriza por la presencia de un nivel anormalmente alto proporción de MC (>20 %) en frotis de aspirado de Médula Ósea.

Consideraciones de la Triptasa Sérica: La presencia de niveles persistentemente elevados de triptasa sérica (>20 ug/L) es uno de los criterios menores para el diagnóstico de MS de acuerdo con la WHO[13]. La triptasa sérica es cuantificada mediante ensayos de inmunofluorescencia enzimática, detectándose las subunidades alfa y beta de la triptasa. No se ha podido establecer una correlación clara entre los niveles de triptasa y el grado de infiltración de la médula ósea.

Es un *predictor de evolución* de la enfermedad.

Se ha demostrado que el nivel de Triptasa sérica se correlaciona con el riesgo de anafilaxia y extensión de la afectación cutánea en niños con MC. Mientras que en los adultos la extensión de las lesiones cutáneas parece correlacionarse con enrojecimiento y prurito, no con el riesgo de anafilaxia y niveles elevados de Tripasa sérica.

Manifestaciones clínicas y medidadores mastocitarios:

Después de la activación y degranulación, los mastocitos secretan y generan una gran cantidad de mediadores que contribuyen a los síntomas de inflamación. Las manifestaciones clínicas presentadas en mastocitosis son una consecuencia del aumento de mastocitos presentes en el tejido y el grado de liberación de mediadores de mastocitos. La Tabla 1 resume las características clínicas asociadas con los mediadores mastocitarios[1].

Clínicamente, el mediador más importante es la histamina. La misma actúa a través de cuatro receptores diferentes, H1-H4, para mediar vasopermeabilidad, vasodilatación, contracción del músculo liso

Cuadro 3. Hallazgos B y C.

B-findings	C-findings
(1) High MC burden : Infiltration grade (MC) in BM > 30% in histology and serum tryptase 200 ng/ml (2) Dysmyelopoiesis with normal blood counts or slight persisting deviation without progression (3) Organomegaly (**without impaired organ function**) : Palpaple hepatomegaly or/and lymphadenopathy palpable or visceral lymph node-enlargement found in US or CT (>2cm) or/and palpable splenomegaly.	Organopathy (**with impaired organ function**) : (1) Bone marrow: cytopenia(s) ANC < 1000/µl Hemoglobin < 10g/dl Platelet < 100 000/µl (2) Liver: palpable hepatomegaly with ascites, abnormal liver function tests and/or portal hypertension (3) Spleen: palpable splenomegaly with hypersplenism (4) GI tract: malabsorption with hypoalbuminemia and weight loss (5) Skeleton: bone lesions with large osteolyses or/and severe osteoporosis with pathologic fractures

ANC, absolute neutrophil count; BM, bone marrow; CT, computed tomography; GI, gastrointestinal; Hb, hemoglobin; LN, lymph node; MC, mast cell; Plt, platelet; US, ultrasound. Adapted from Valent *et al.*[16]

gastrointestinal y bronquial, producción de ácido gástrico y prurito. Los receptores H1 modulan la respuesta bronquial (broncoconstricción) y Gastrointestinal (GI), contracción muscular. La estimulación de la secreción de ácido gástrico por las células parietales es regulado por receptores H2.

En los mastocitos la principal proteasa es la triptasa. Se almacena en gránulos y es liberada solo tras la activación y (pro) triptasa inmadura, que es constitutivamente secretada por los mastocitos. Otros mediadores clínicamente relevantes son prostaglandina D2 y leucotrieno C4, que provocan efectos similares en el pulmón.

Existen 3 fases de degranulación Primero, la degranulación de mediadores pre almacenados se produce unos segundos después de desencadenar la activación. Estos mediadores incluyen histamina, triptasa, proteoglicano y citoquinas. Este primer paso es seguido por la segunda fase caracterizada por la liberación de mediadores neosintetizados como la prostaglandina D2 (PGD2), leucotrienos (LT) y factor activador de plaquetas (PAF). Estos mediadores (histamina, PGD2 y leucotrienos) contribuyen a la mayoría de los signos de activación de MC (prurito, urticaria, sofocos, hipotensión, choque anafiláctico, edema, dolor abdominal y diarrea).

Finalmente, las MC secretan citoquinas proinflamatorias (TNFα, IL-1,

e IL-6), citoquinas pro-TH2 (IL-5 e IL-13) y otras citoquinas (TGFβ, VEGF y FGF) que pueden participar en lesiones en tejidos.

La IL6 es un marcador que demuestra mayor riesgo de anafilaxia.

Dado que la afectación de la piel es fácil de ver, la mayoría de los casos de mastocitosis son revelados por las manifestaciones cutáneas como flushing, prurito y lesiones específicas. Alternativamente, la mastocitosis puede ser diagnosticada después de que los pacientes presenten varios síntomas no específicos que imitan condiciones tales como intestino irritable/enfermedad inflamatoria, síndrome de fatiga crónica, fibromialgia y osteoartritis.

Tabla 1. Mediadores mastocitarios y síntomas.

Skin	
Pruritus	Histamine, PAF
Flushing	PGD_2
Urticaria	Histamine, PAF, LTC_4
Blistering	IL-6, tryptase, PGD_2, PAF
Constitutional	
Fatigue, weight loss, cachexia	Tumor necrosis factor-α, IL-1β, IL-6.
Systemic	
Hypotension and swelling	Histamine, PAF, PGD_2, LTC_4, LTD_4, LTE_4, endothelin
Eosinophilia	IL-5
Mast cell proliferation	SCF, IL-3, IL-6, chymase
Fibrosis	Transforming growth factor-β
Inhibition of localized clotting	heparin
Lymphadenopathy	IL-16, lymphotaxin
Gastrointestinal	
Increased gastric acid	Histamine
Intestinal cramping	Histamine, PAF, LTC_4
Skeletal system	
Osteoporosis	Heparin, tryptase
Lungs	
Bronchoconstriction	Histamine, PGD_2, PAF, LTC_4, LTD_4, endothelin
Mucous and edema	Histamine, PGD_2, PAF, LTC_4, proteases

PG, prostaglandin; PAF, platelet-activating factor; LT, leukotriene; IL, interleukin; SCF, stem-cell

Síntomas constitucionales (tales como fatiga, dolor y síntomas neurológicos y psiquiátricos) también son frecuentes, pero puede no impulsar un diagnóstico de mastocitosis en ausencia de afectación de la piel. *La anafilaxia idiopática grave recurrente* es más frecuente en pacientes con mastocitosis y es especialmente asociado con picaduras de himenópteros, alergia alimentaria, ejercicio, y reacciones adversas a medicamentos.

La puntuación REMA (Red Europea de Mastocitosis) (Tabla2) que incluye género, el nivel de triptasa y los signos clínicos como el síncope puede ser una útil herramienta de apoyo a la toma de decisiones, para decidir si se debe o no realizar el estudio diagnóstico completo (histopatológico) de mastocitosis en pacientes con anafilaxia, particularmente en casos idiopáticos o tras picaduras de himenópteros, sin lesiones en piel[12].

La osteoporosis de aparición temprana es una manifestación clásica de la mastocitosis. y típicamente involucra huesos trabeculares.

Tratamiento:

El objetivo terapéutico depende del tipo de mastocitosis, el pronóstico,
la edad del paciente y la presencia o ausencia de una enfermedad hematológica asociada.

Mastocitosis cutánea sistémica e indolente: El principal objetivo del tratamiento es disminuir la discapacidad y mejorar calidad de vida.

Los pacientes con una forma indolente de mastocitosis (como CM y
ISM) pueden presentar dos tipos de síntomas clínicos: los relacionados
al síndrome de activación de MC (MCAS) y los relacionados con la infiltración de MC (particularmente infiltración cutánea).

Tratamiento Sintomático: El manejo de la SM indolente (ISM) y SM latente (SSM) se centra en la prevención, el tratamiento de reacciones anafilácticas y control de síntomas[14].

En caso de síntomas severos refractarios al tratamiento anti-mediador o enfermedad ósea que no responde a los bisfosfonatos, se puede intentar el tratamiento citorreductor[14].

Como tratamiento antimediador consideramos a los antihistamínicos ant-H1-H2 (cetirizina, fexofenadina, famotidina, entre otros), antagonista de receptor de leucotrienos (montelukast), estabilizadores del mastocito (cromoglicato de sodio); vía oral y anticuerpo monoclonal anti-IgE (omalizumab); vía subcutánea.

Es fundamental eliminar factores desencadenantes

Tabla 2. REMA Score: score predictivo de clonalidad para estudio histopatológico.

Variable	Score
Gender	
Male	+1
Female	−1
Clinical symptoms	
Absence of urticaria, pruritus, and angioedema	+1
Urticaria, pruritus, and/or angioedema	−2
Presyncope and/or syncope	+3
Baseline serum tryptase	
<15 ng/ml	−1
>25 ng/ml	+2

Reprinted from Álvarez-Twose et al. (42). Reproduced with permission of Karger.
MCAS, mast cell activation syndrome.
Score <2: low probability of clonality.
Score ≥2: high probability of clonality.

(por ejemplo: calor, cambio de temperatura, presión, frío, frotamiento, ejercicio, privación del sueño, emociones, drogas: opiáceos, medios de contraste, succinilcolina, antiinflamatorios no esteroides, agentes con tetrahidroisoquinolina como quinolonas, atracurio, y rocuronio, alcohol, alimentos y picaduras de himenópteros) mediante la prueba de IgE mediada. Estas medidas deben ir acompañadas de educación del paciente sobre la autoadministración de epinefrina (especialmente en pacientes con antecedentes de reacciones anafilácticas).
Por lo tanto, la elección del tratamiento se basa únicamente en la propia *experiencia del centro especializado*.

Tratamiento Citorreductor: Novedades:
Considerando las manifestaciones clínicas, la evaluación de la agresividad involucra diferentes sistemas corporales como la médula ósea, el hígado, el bazo, los huesos y el tracto gastrointestinal, clasificados globalmente como hallazgos C. Por otra parte, los síntomas pueden ser más invalidantes en algunos pacientes que el daño orgánico en sí. La complejidad de la enfermedad ha llevado al desarrollo de varios criterios de evaluación de respuesta durante los últimos 20 años.
No se recomienda un tratamiento citorreductor para ISM a menos que la terapia antimediadora haya fracasado[14].
Hasta ahora, no existe una opción curativa para los pacientes con AdvSM.
Algunas consideraciones en estudios de fármacos y los más recientes aprobados, (Cuadro 4):
Mesilato de imatinib. El mesilato de imatinib es un inhibidor in vitro de varias tirosinas quinasas. Fue el primer fármaco aprobado específicamente por la FDA para pacientes adultos con SM que carecen de la mutación cKIT D816V o de un estado mutacional desconocido de cKIT en el momento del tratamiento. Con una dosis diaria de 400 mg vía oral. Como principales reacciones adversas se incluyen; trombocitopenia, anemia, neutrocitopenia febril, cefalea, náuseas, diarrea, dolor musculoesquelético.

Interferón α. Históricamente, el interferón α; molécula inmunomoduladora; fue el primer tratamiento de la SM, utilizado por analogía con otras neoplasias mieloproliferativas, a veces en combinación con esteroides.
Un ensayo prospectivo multicéntrico de fase II informó solo un 35% de respuesta parcial y un 30% de respuesta menor entre 13/20 pacientes evaluables con ISM y ASM. En este estudio, el interferón α 3MU/m2 tres veces por semana durante seis meses mejoró tanto la afectación de la piel como los síntomas constitucionales, aunque ineficaz en la afectación de órganos[14]. Vía Intramuscular o subcutánea. Sin embargo, los autores también informaron una tasa discreta de abstinencia, principalmente debido al empeoramiento de la citopenia y la reaparición de síntomas sistémicos poco después de la interrupción del fármaco, incluso en pacientes que respondieron previamente.
En la mayoría de los casos, los síntomas se controlan fácilmente con una reducción de la dosis, pero se informaron algunos casos de interrupción del tratamiento por citopenia grave y/o depresión.

Cladribrine: Un estudio retrospectivo monocéntrico publicado en 2009 informó el resultado de 26 pacientes con ISM (38%) y AdvSM (62%) tratados con 2-CdA (0,14 mg/kg 5 días a la semana) administrado cada 1 a 3 meses; IV. Entre 22 pacientes evaluables, la tasa de respuesta general fue del 55 % para todas las categorías: cinco pacientes con ISM, un paciente con ASM y seis pacientes con SM-AHN; la mediana de duración de la respuesta fue de 11 meses para todos los pacientes (rango de 3 a 74 meses) [14]. Los principales efectos adversos del tratamiento fueron mielosupresión e infección, que pueden provocar una reducción de la dosis y un retraso del tratamiento. La reactivación del herpes se puede tratar con profilaxis antiviral.
La cladribina ha mostrado poca actividad en pacientes con MCL[16].

Midostaurina. La midostaurina es un potente inhibidor de la tirosina quinasa de múltiples objetivos, activo en KIT D816V.
En 2017 la FDA aprobó la midostaurina para el tratamiento de AdvSM, independientemente del estado de la mutación KIT D816V. Un ensayo multicéntrico de fase 2 informó sobre el resultado a largo plazo de 26 pacientes con AdvSM tratados con 100 mg de midostaurina dos veces al día vía oral hasta 12 ciclos y más en caso de respuesta. Durante el período de 12 ciclos, la tasa de respuesta general fue 69 %, con una mediana de tiempo hasta la respuesta de 25,5

días (rango 4 a 56) y una mediana de tiempo hasta la mejor respuesta de 56 días (rango 25 a 229). Cinco pacientes informaron sólo enfermedad estable y tres pacientes progresaron. La mejor tasa de respuesta se informó en pacientes con SM-AHN (76%) y MCL (67%), en lugar de ASM (33%). Después del período de 12 ciclos, la tasa de respuesta general no cambió. La mediana de supervivencia general no se alcanzó en 3 ASM, mientras que fue de 40 meses (IC del 95 %, 24,2–55,9) para los 17 pacientes con SM-AHN y de 18,5 meses (IC del 95 %, 0–62,2) para los pacientes con MCL. La midostaurina mostró eficacia en pacientes con AdvSM[16].

Los principales eventos adversos del tratamiento fueron náuseas y vómitos, diarrea, aumento de transaminasas y citopenia. Los síntomas gastrointestinales suelen mejorar después de los primeros meses de tratamiento. La citopenia y la función hepática anormal se pueden controlar con la interrupción del medicamento y la reducción de la dosis, de acuerdo con la clasificación de toxicidad.

Avapritinib. (BLU-285) es un inhibidor selectivo de KIT D816V que mostró resultados prometedores en el ensayo clínico de fase. El ensayo de fase 1 inscribió a 53 pacientes con AdvSM para el tratamiento con avapritinib: entre 32 pacientes evaluables, la tasa de respuesta general fue del 76 % después de una mediana de seguimiento de 27,3 meses. En este momento, no se ha alcanzado la mediana de supervivencia general en esta población.

El ensayo de registro de fase 2 informó el resultado de 32 pacientes tratados con 200 mg vía oral una vez al día. La tasa de respuesta general fue del 75 %, específicamente del 100 % para ASM, 81 % para SM-AHN y 25 % para MCL. El tiempo medio de respuesta fue de dos meses y el tiempo medio de mejor respuesta fue de 5,6 meses; en una mediana de seguimiento de 10,4 meses, todas las respuestas persistieron y no se alcanzó la mediana de supervivencia general.

Avapritinib, un inhibidor altamente selectivo del KIT D816V. Fue aprobado por la FDA en 2021 para el tratamiento de la mastocitosis sistémica avanzada (AdvSM)[17]. Los principales eventos adversos del tratamiento fueron: edema periorbitario y periférico, fatiga, síntomas gastrointestinales, citopenia y deterioro cognitivo. (Figura 7)

Las mutaciones en los genes SRSF2, ASXL1 y RUNX1 (S/A/R) se asocian con una respuesta al tratamiento significativamente reducida[18].

Trasplante alogénico: El papel del alotrasplante de células madre aún no está definido en el tratamiento de la enfermedad: la estrategia de reducción del volumen, el momento del procedimiento, la elección del mejor régimen de acondicionamiento y la mejor fuente de donante, y la posible terapia de mantenimiento postrasplante aún son temas de debate en el ámbito clínico.

Actualmente se continúan con los estudios de moléculas dirigidas a terapia citorreductora, encontrándose Blue 263 y Bezuclastinib en Clinicals Trials. (Tabla 3). BLU-263 tiene una selectividad y potencia comparables a las de avapritinib, con un potencial de penetración cerebral limitado, lo que puede mitigar los cambios cognitivos[19].

Cuadro 4. Tratamiento en AdvSM

Drugs	Class	Dosage	Efficacy
Imatinib mesylate	tyrosine kinase inhibitor, specific cKIT mutation	100 mg up to 400 mg daily	bone marrow burden, constitutional symptoms
Interferon α	cytokine	3.5-30 MU weekly	skin involvement, osteoporosis, constitutional symptoms
Cladribine	purine nucleoside analogue	0.13-0.17 mg/kg or 5 mg/mq 5 days a week repeated with a minimum interval of 4 weeks (n° of cycles not defined)	bone marrow burden, constitutional symptoms, skin involvement
Midostaurin	tyrosine kinase inhibitor, both wild type and mutant cKIT	100 mg twice daily	C findings, bone marrow burden, constitutional symptoms
Avapritinib	tyrosine kinase inhibitor, selective for cKIT	200 mg once-daily	C findings, bone marrow burden, constitutional symptoms
Allogeneic stem cell transplantation	chemotherapy	myeloablative conditioning and peripheral blood source	Anecdotal (recommended in selected cases)

Figura 7. Clinical Trial Avapritinib, sus efectos de acción sobre MO, triptasa sérica y KIT D816V[20].

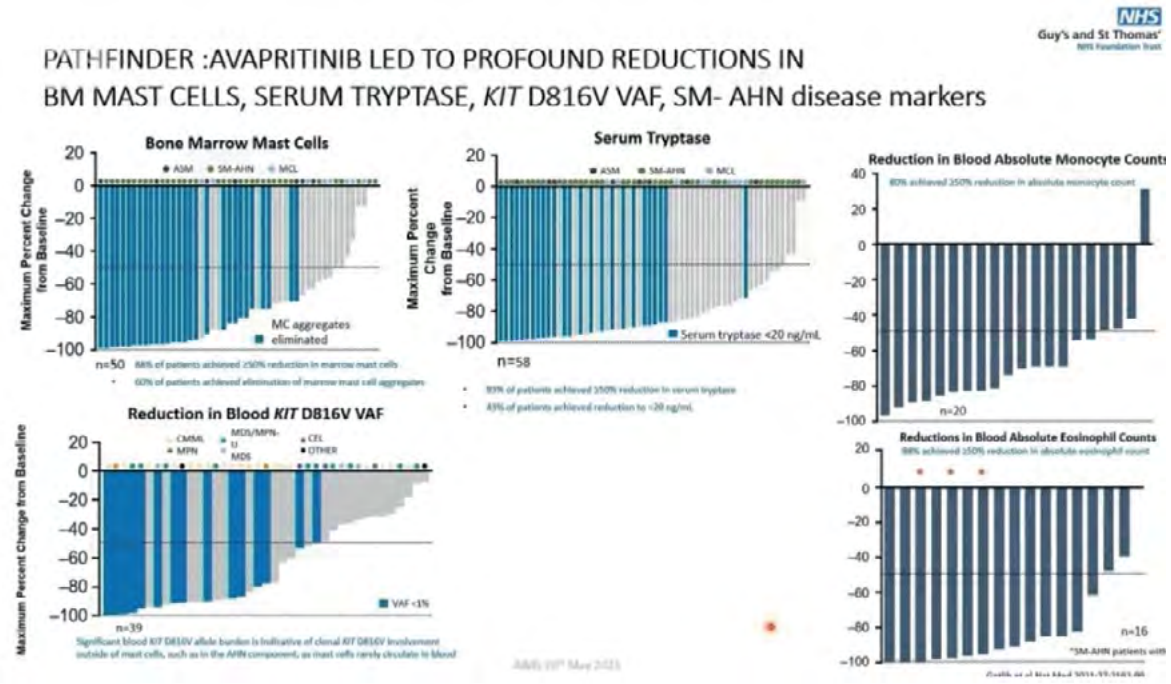
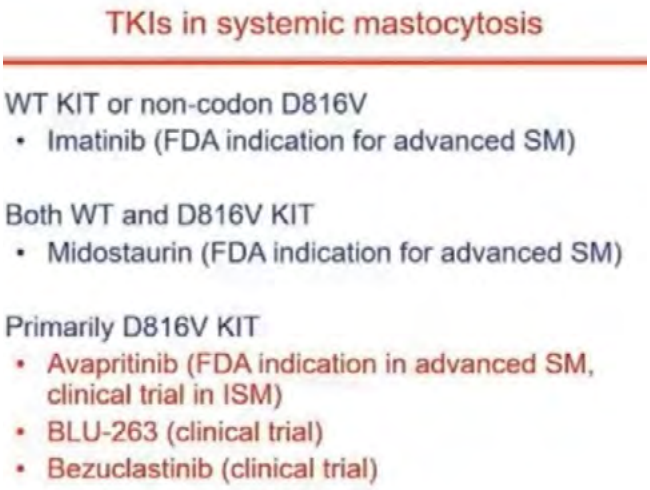


Tabla 3. Clinical Trials. American Initiative in Mast Cell Diseases (AIM) virtual meeting 2023.



Pronóstico. En los niños con lesiones cutáneas la mastocitosis a menudo experimentan una regresión total o mayor de la enfermedad al final de la adolescencia.

La resolución de la enfermedad cutánea en adultos correlacionarse con la reducción de la clínica síntomas de la piel, pero puede no indicar regresión de la enfermedad. La médula ósea continúa demostrando compromiso de mastocitos.

La esperanza de vida en pacientes adultos con mastocitosis cutánea MC y ISM es paralela a la de la población general.

Los pacientes con SM-AHN tienen un curso de la enfermedad determinado por la respuesta del trastorno hematológico asociado a la terapia. ASM y MCL son variantes raras con resultados menos favorables. ASM tiene una mejor supervivencia con terapia citorreductora, pero ninguna intervención terapéutica ha prolongado de manera confiable la vida expectativa de los pacientes con LCM.

El IPSM (Propose Global Prognostic score for Sistemic Mastocytosis); estudia las variables pronósticas

que predicen los resultados de supervivencia con mastocitosis avanzada y no avanzada[21].

Se puede utilizar para predecir los resultados de supervivencia y guiar las decisiones de tratamiento. En base a datos del registro de la REMA, en el año 2017 se identificaron variables pronósticas para las formas avanzadas y no avanzadas, asignándoles una puntuación a cada una: ≥ 60 años (1), triptasa ≥ 125 mg/ml (1), hg ≤ 11 g/dl (1), plaquetas < 100 x 109/l (1), afectación cutánea (-1), FAL ≥ 140 UI/l (1,5), Mutaciones en genes distintos a KIT: SRSF2, ASXL1, RUNX1, NMT3[22](1), leucocitos ≥ 16 x10⁹/l (1). Se establecieron cuatro categorías de riesgo en base a la suma de estos factores, con resultados significativamente diferentes para la supervivencia general y supervivencia libre de progresión.

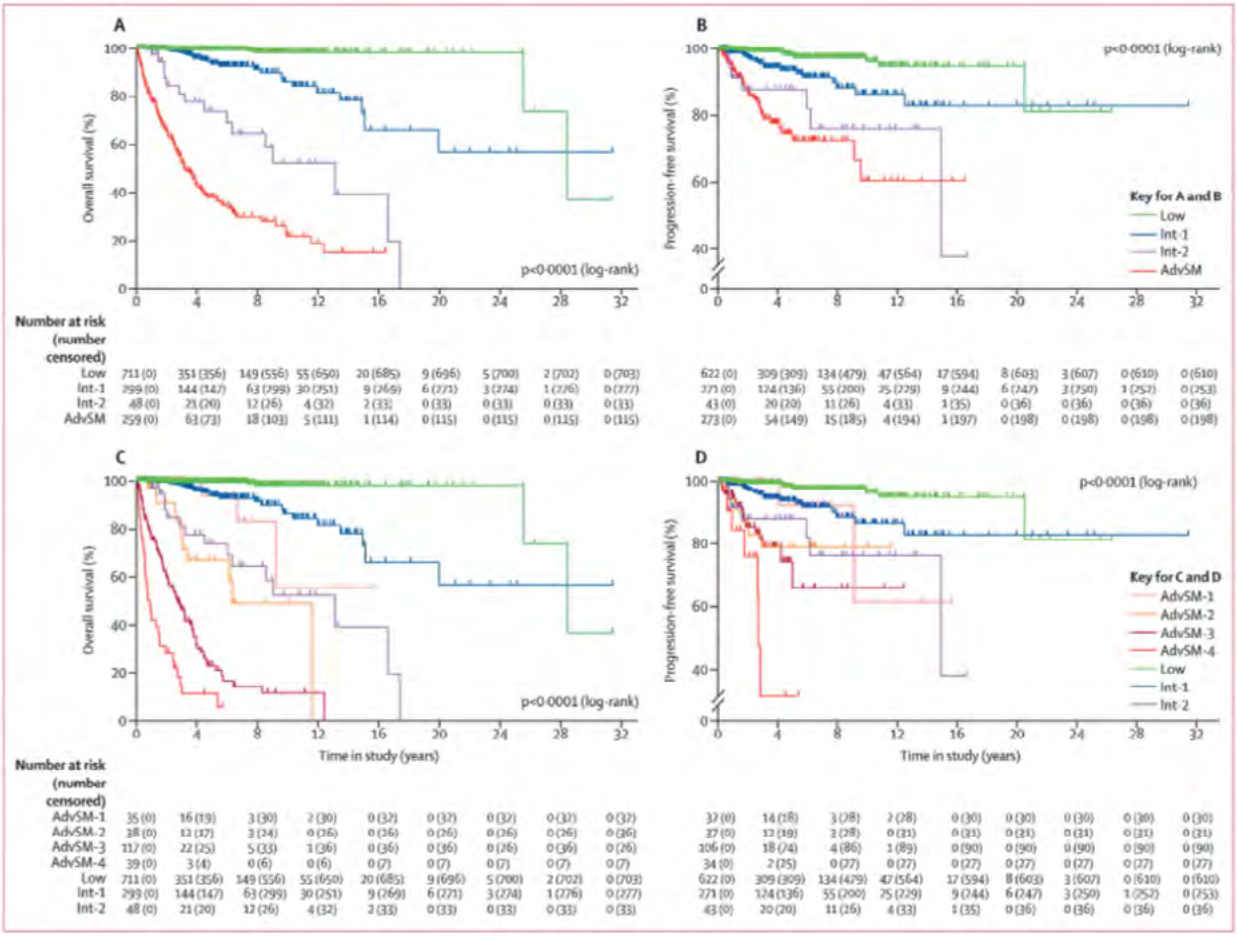
AdvSM-1: -1-0, AdvSM-2: 1, AdvSM-3: 2-3, AdvSM-4: 4-5. (Figura 8)

Conclusión

La mastocitosis es una enfermedad compleja para la cual es obligatorio un enfoque multidisciplinario para una evaluación integral.

La Educación de los pacientes sobre la detección

Figura 8. Resultados de supervivencia según la puntuación IPSM en pacientes con enfermedad no avanzada y avanzada. Las curvas de Kaplan-Meier muestran la probabilidad de supervivencia global (A, C) y libre de progresión. Supervivencia (B, D) en pacientes con AdvSM y no avanzada, definida por el IPSM. Los paneles superiores (A, B) muestran que los pacientes con mastocitosis sistémica no avanzada tienen un riesgo bajo (sin factores de riesgo [low]) y riesgo intermedio (un factor de riesgo [int-1] o dos [int-2]) difirieron significativamente y tuvieron un resultado favorable en comparación con los pacientes con AdvSM. Los paneles inferiores (C, D) muestran que los pacientes con AdvSM y sin factores de riesgo dicionales (AdvSM-1) difirieron significativamente de aquellos con uno (AdvSM-2), dos a tres (AdvSM-3), o cuatro a cinco (AdvSM-4) factores de riesgo. IPSM=sistema internacional de puntuación de pronóstico para mastocitosis.



de factores potencialmente desencadenantes de la liberación de mediadores mastocitarios y el uso de protocolos específicos para situaciones de riesgo (anestesia general, contrastes radiológicos, parto, etc); puede evitar síntomas potencialmente graves.
La clasificación, fisiopatología, y el tratamiento se han perfeccionado enormemente en la última década. El descubrimiento de las mutaciones KIT ha clarificado la fisiopatología de la mastocitosis y ha proporcionado una justificación para un tratamiento dirigido. El desarrollo de inhibidores de tirosina kinasa bloqueadores de KIT, ha aumentado las tasas de supervivencia general entre pacientes con formas agresivas de mastocitosis y ha mejorado calidad de vida de los pacientes con formas indolentes de la enfermedad. Aún quedan muchas preguntas por hacer, incluyendo la causa y fisiopatología de las reacciones espontáneas, la regresión en formas pediátricas, los mecanismos de otras mutaciones somáticas que cooperan, los factores ambientales en desarrollo de la enfermedad y la heterogeneidad de la enfermedad.

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Melody C. Carter, MD, Dean D. Metcalfe, MD, Hirsh D. Komarow, MD. Mastocytosis. Immunol Allergy Clin North Am 2014; 34:1-10.
2. Di Raimondo C, Del Duca E, Silvaggio D, «y col.». Cutaneous mastocytosis: A dermatological perspective. Australas J Dermatol 2021; 62:1-7
3. Valent P, Horny HP, Escribano L, «y col.». Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. Leuk Res 2001; 25: 603-25.
4. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. Blood 2017; 129:1420.
5. Leguit RJ, Wang SA, George TI, Tzankov A, Orazi A. The international consensus classification of mastocytosis and related entities. Virchows Arch 2023; 482:99-112
6. Wilson TM, Maric I, Simakova O. «y col.». Clonal analysis of NRAS activating mutations in KITD816V systemic mastocytosis. Haematologica 2011; 96:459–463.
7. Castells M, Metcalfe DD, Escribano L. Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children: practical recommendations. Am J Clin Dermatol 2011; 12:259–270.
8. Karin H., Escribano L., Grattan C. «y col.». Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. J Allergy Clin Immunol 2015: 137:35-45.
9. Galen BT, Rose MG. Darier's sign in mastocytosis. Blood 2014; 123:1127.
10. Johnson MR, Verstovsek S, Jorgensen JL, «y col.». Utility of the World Heath Organization classification criteria for the diagnosis of systemic mastocytosis in bone marrow. Mod Pathol 2009; 22:50-7.
11. Zanotti R, Tanasi I, Bernardelli A, Orsolini G, Bonadonna P. Bone Marrow Mastocytosis: A Diagnostic Challenge. J Clin Med 2021; 10:14-20.
12. Rossignol J., Polivka L., Maouche-Chrétien L., Frenzel L, Dubreuil P., Hermine O. Recent advances in the understanding and therapeutic management of mastocytosis. Faculty Rev 2019; 8:1961.
13. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2021 Update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol 2021; 96: 508-525.
14. Buonomo A, Nucera E, Criscuolo M. Treatment of Indolent and Advanced Systemic Mastocytosis. Mediterr J Hematol Infect Dis 2022; 14:040
15. Jawhar M, Schwaab J, Meggendorfer M. The clinical and molecular diversity of mast cell leukemia with or without associated hematologic neoplasm. Haematologica 2017; 102:1035-1043.
16. Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, «y col.». Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. N Engl J Med 2016; 374:2530-41.
17. Gotlib J, Reiter A, DeAngelo DJ. Avapritinib for advanced systemic mastocytosis. Blood 2022; 140:1667-1673.
18. Reiter A, Schwaab J, DeAngelo DJ, «y col.». Efficacy and safety of avapritinib in previously treated patients with advanced systemic mastocytosis. Blood Adv 2022; 6:5750-5762.
19. Gotlib J. Available and emerging therapies for bona fide advanced systemic mastocytosis and primary eosinophilic neoplasms. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2022; 1:34-46.
20. DeAngelo DJ, Reiter A, Radia D, «y col.». PATHFINDER: Interim analysis of avapritinib (ava) in patients (pts) with advanced systemic mastocytosis (AdvSM). Cancer Res 2021; 27:2192-2199.
21. Sperr WR., Kundi M., Alvarez-Twose I., «y col.». A International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM): a retrospective cohort study. Lancet Haematol 2019; 12: 638-649.
22. Jawhar M, Schwaab J, Álvarez-Twose I.: «y col.». Mutation-Adjusted Risk Score for Advanced Systemic Mastocytosis. J Clin Oncol 2019; 37:2846-2856.

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.

Manejo de los síndromes hipereosinofílicos primarios

Management of primary hyperesosinophilic syndromes

Sackmann Massa, Federico

Fundaleu – Subcomisión SAH de NMP Ph negativas

fsackmann@fundaleu.org.ar

NOVEDADES EN NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS INFRECUENTES

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 108-115
Octubre 2023

Palabras claves: Sindromes hipereosinofílicos, PDGFR alfa/beta, imatinib.

Keywords: Hypereosinophilic syndromes, PD GFR alfa/beta, imatinib.

Caso clínico

Paciente de 40 años que consultó en 12/2014 por adenomegalia inguinal derecha de rápido crecimiento. Refería haber comenzado con sudoración profusa semanas previas. En el hemograma tenía Hto 39%, Hb 12.7 gr/dl, GB 8100/mm^3 (PMN45/Ly18/Mo7/Eo30), plaquetas 160000/ mm^3. El PET mostró adenomegalias pequeñas laterocervicales bilaterales, supraclaviculares a predominio izquierdo, axilares, mesentéricas, retroperitoneales, ilíaco primitivas, ilíaca externa derecha, inguinal derecha, SUV max 6. La biopsia ganglionar fue compatible con linfoma linfoblástico T. Recibió la inducción para LLA según GATLA 06 con daunorrubicina/vincristina/metilprednisona/L-asparaginasa y ciclofosfamida/ citarabina, alcanzando remisión completa. La biopsia de médula realizada para la estatificación informó infiltración por elementos CD117+ altamente sugestivos de mastocitos. Al obtener resultados de PDGFR-Alfa, se re-diagnostica la enfermedad como neoplasia mieloide/linfoide asociada a PDGFR alfa y rotó el tratamiento a imatinib 100 mg/d. A más de 8 años de seguimiento, se mantiene en remisión completa, en buen estado general y con excelente tolerancia al tratamiento, con última evaluación en 6/2023.

Introducción

Las eosinofilias comprenden un amplio rango de enfermedades no hematológicas (secundarias o reactivas) y hematológicas (primarias o clonales) con posibilidad de generar daño de distintos órganos blanco. Eosinofilia se define como un recuento absoluto de eosinófilos >0.5 x 10^9/L, situación bastante frecuente, ocurriendo entre el 1-2% de la población general[1]. Sin embargo, la hipereosinofilia (HE), que inicialmente fue descripta por Chusid y colaboradores[2] y se refiere a un recuento de eosinófilos >1.5 × 10^9/L, es menos frecuente, con una incidencia de 0.3 cada 100000 personas, y su tratamiento depende de la causa que la origina[3,4].

Clasificación

Luego de excluir causas secundarias de eosinofilia que muchas veces requiere la evaluación por sub-especialistas (ver tabla 1), los estudios diagnósticos de las eosinofilias primarias se basan en la combinación de distintas pruebas. Incluyen morfología de la sangre periférica y medula ósea, cariotipo, estudios de hibridación in situ (FISH), citometría de flujo (CMF) e histopatología para detectar evidencia de una neoplasia hematológica aguda o crónica.

Una de las clasificaciones de las hipereosinofilias primarias fue realizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). La versión de 2008[5] fue actualizada en 2016[7] y 2022[8] con sutiles cambios. Sin embargo, en 2022 además de la clasificación de la OMS se publicó la International Consensus Classification (ICC) con semejanzas y algunas diferencias a la de la OMS.

Integrando los conceptos de OMS e ICC, las hipereosinofilias primarias son:

- **Leucemia eosinofílica crónica** (LEC). Es una de las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMP) Philadelfia negativa y está caracterizada por una proliferación clonal de eosinófilos y sus precursores morfológicamente anormales generando una hipereosinofilia persistente en sangre periférica y medula ósea. Las modificaciones de la última edición de la OMS son: 1) el intervalo de tiempo para definir una hipereosinofilia sostenida se redujo de 6 meses a 4 semanas; 2) el requisito de clonalidad y alteraciones morfológicas simultáneamente; 3) la eliminación de aumento de blastos (>2% en sangre periférica, o entre 5-19% de blastos en medula ósea) como alternativa a las alteraciones clonales [7,8].

- **Neoplasias mieloide/linfoide con eosinofilia y genes de fusión de tirosina quinasas** (NML-TK). Son neoplasias originadas por el re arreglo de genes que involucran alguna tirosina quinasa cuyos productos de fusión producen una enzima con actividad quinasa constitutivamente activada generando una señalización intracelular que promueve la proliferación y sobrevida celular. Estas entidades se las ha identificado hace tiempo por su sensibilidad a inhibidores de tirosina quinasas (ITK) e incluyen un amplio rango de subtipos histológicos incluyendo NMP, mielodisplasia (SMD), SMD/NMP, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia de linaje ambiguo o leucemia linfoblástica (LLA) B o T. Si bien la eosinofilia es la característica principal, puede no estar en algunos casos. Desde el punto de vista de jerarquía diagnóstica, la NML-TK se antepone a cualquier otro tipo de enfermedad mieloide o linfoide, o a la mastocitosis sistémica.

La mayoría de las NML-TK secundarias a re arreglos de PDGFRA tienen una deleción criptica de 4q12 generando el re arreglo FIP1L1::PDGFRA, pero otros genes de fusión han sido descriptos. Los re arreglos de PDGFRB resultan generalmente de la t(5;12) (q32;p13.2) generando el gen de fusión ETV6::PDGFRB. Sin embargo, más de otros 30 genes fueron identificados. Enfermedades con FGFR1 pueden presentarse como NMP o una fase blástica de una neoplasia mieloide, linfoide o linaje ambiguo, habitualmente con eosinofilia. La característica citogenética es una alteración 8p11. Se han detectado re arreglos de JAK2 con otros genes alternativos a PCM1 (incorporada como entidad provisional en OMS 2016 y confirmada en OMS 2022), apoyando a la entidad NML-TK con re arreglo de JAK2 como un subtipo distinto[9,10]. Casos con genes de fusión que involucran al FLT3 son raros. Pueden presentarse como sarcomas mieloides con características de NMP en medula ósea o LLA-T con eosinofilia, aunque la presentación clínica es variable. Las NML-TK con ETV6::ABL1 deben ser diferenciadas de la LLA-B con ETV6::ABL1[11].

Si bien no son eosinofilias primarias, quiero mencionar 2 entidades más (ya que son diagnósticos

Tabla 1: Eosinofilias secundarias
Infecciones parasitarias, micobacterias, virus
Alergia
Fármacos
Enfermedades autoinmunes
Neoplasias
Enfermedades metabólicas (insuficiencia suprarrenal)

Tabla 2. Alteraciones genéticas que definen a las NML-TK
PDGFRA
PDGFRB
FGFR1
JAK2
FLT3
ETV6::ABL1
Otros genes de fusión: ETV6::FGFR2; ETV6::LYN; ETV6::NTRK3; RANBP2::ALK; BCR::RET; FGFR1OP::RET

diferenciales de la eosinofilias primarias, y las suele manejar el hematólogo):

- **Hipereosinofilia idiopática/Síndrome hipereosinofílico idiopático.** (HEi/SHE). Las menciono en este apartado porque es un diagnóstico diferencial de las HE. El SHE se caracteriza por una hipereosinofilia >1.5 × 10^9/L persistente por al menos 6 meses con daño de órgano blanco, sin etiología conocida. Estos criterios, si bien siguen vigentes[12], fueron definidos inicialmente para realizar revisiones retrospectivas más que para diagnosticar a la enfermedad[2]. El requisito de que la eosinofilia persista por 6 meses es poco utilizado en la práctica clínica ya que hoy en día hay herramientas que permiten clasificar rápidamente a las eosinofilias o a la necesidad de tratar a los pacientes para minimizar los daños. A su vez, el límite de >1.5 × 10^9/L eosinófilos es arbitrario, ya que algunos pacientes pueden tener daño de órganos con recuentos de eosinófilos menores. La HEi es el término correcto para referirse a la HE sin daño de órgano blanco. La medula ósea de la HEi/SHE es normal, salvo por el aumento de eosinófilos morfológicamente normales. Debido al aumento de casos en donde se le ha detectado un marcador clonal, la proporción de pacientes con diagnóstico de HEi/SHEi ha disminuido, y el término HEi/SHE podría considerarse un diagnóstico provisional hasta que una causa primaria o secundaria sea identificada.

Hipereosinofilia, variante linfocítica (HE-VL). Si bien es una HE secundaria la incluyo en este apartado ya que la suele diagnosticar y tratar el hematólogo. En realidad, es un proceso mixto, clonal y reactivo. Es clonal, por la proliferación anormal de linfocitos T. Sin embargo, la eosinofilia es reactiva, secundaria a un exceso de citoquinas que estimulan la proliferación eosinofílica (IL-5 principalmente, pero también IL-4 e IL-13), producidas por esta población anormal de linfocitos T, que pueden ser identificados por CMF[13]. El inmunofenotipo de estos linfocitos es ausencia de CD3 (CD3-, CD4+ el más frecuente) o CD3+, CD4-, CD8-. Otras alteraciones fenotípicas pueden ser expresión aberrante de CD5, pérdida de CD7 de superficie y/o expresión de CD27[14]. El tamaño de este clon es pequeño y puede variar con la actividad de la eosinofilia y generalmente los pacientes no tienen linfocitosis. Los pacientes suelen tener manifestaciones cutáneas como prurito, urticaria, eczema, rash maculo-papular, eritrodermia o angioedema facial, aunque también pueden tener manifestaciones sistémicas como adenomegalias, síntomas reumatológicos, gastrointestinales, pulmonares, cardiovasculares o neurológicos[15]. No hay consenso con respecto a los criterios diagnósticos. La demostración de clonalidad por PCR o NGS sin alteraciones fenotípicas en los linfocitos T no sería suficiente. La detección de niveles elevados de thymus and activatation-regulated chemokine (TARC) junto al aumento de la producción de citoquinas in vitro por linfocitos T apoyarían el diagnóstico[16] aunque no es aplicable en la práctica clínica general.

Evaluación

Una vez descartadas la eosinofilias secundarias o reactivas, se debería empezar con el estudio de las eosinofilias primarias. Hay distintas maneras de organizar los estudios y dependerá de los hallazgos que se vayan obteniendo en la evaluación de cada paciente y del acceso a los estudios que cada uno disponga. Los niveles de IgE, si bien no son específicos, suelen estar elevados en condiciones reactivas (alergia, infecciones, vasculitis, HE-VL) y sus niveles son variables en SHE/LEC. Generalmente el frotis de

sangre periférica puede dar información relevante, como hallazgos de cambios displásicos, presencia de blastos, monocitosis, etc. Los niveles aumentados de la vitamina B12, láctico deshidrogenasa o triptasa sérica orientan a una eosinofilia primaria. En estos casos, la evaluación de la medula ósea es recomendable para realizar estudios de morfología, anatomía patológica, inmunofenotipo, cariotipo y estudios moleculares.

El estudio del gen de fusión FIP1L1::PDGFRA puede hacerse por RT-PCR o FISH. Como el gen delecionado en esta translocación es el CHIC2, muchas veces este estudio se lo denomina como FISH para la deleción de CHIC2. En caso de que no se disponga de estudios para identificar esta alteración molecular, la triptasa sérica podría servir como un marcador subrogante, ya que en algunos estudios hubo una correlación del 79% entre ambas pruebas[17,18].

El FIP1L1::PDGFRA también puede encontrarse en casos de aumento de mastocitos en medula ósea con eosinofilia en sangre periférica. En estos casos, los mastocitos forman grupos laxos a diferencia de la mastocitosis sistémica donde los mastocitos forman agregados densos y se asocian a la mutación de KIT D816V. En ambos casos, estos mastocitos expresan CD117 y CD25 en su superficie y la medula ósea frecuentemente tiene fibrosis. También se ha encontrado el re arreglo de FIP1L1:PDGFRA en casos con leucemia mieloblástica o linfoma linfoblástica T con eosinofilia[19].

Hay veces que una alteración cariotípica determinada (translocación citogenética involucrando al 4q12, 5q31 u 8p11) puede generar la sospecha de la presencia de un re arreglo vinculado a la eosinofilia, por lo cual en esos casos se recomienda realizar el FISH correspondiente para su confirmación. La ausencia del FIP1L1::PDGFRA debe llevar al estudio de otros re arreglos relacionados a la eosinofilia como FDGFRB o FGFR1. Hay que tener presente que estos re arreglos pueden ser crípticos por estudio citogenético convencional y la única manera de identificarlo en esos casos es por FISH, PCR o estudios de secuenciación. Las neoplasias mieloides con alteración de PDGFRB o FGFR1 son infrecuentes pero con el mayor uso de técnicas moleculares en el estudio de las enfermedades hematológicas, se las han ido identificando cada vez más[20,21]. Re arreglos que involucren a PCM1-JAK2, FLT3 y ABL1 pueden presentarse en casos de neoplasias mieloides, sarcomas mieloides o leucemia/linfoma linfoblástico T con eosinofilia[22].

La ausencia de las alteraciones moleculares mencionadas nos orienta hacia la posibilidad de una LEC o HEi. La presencia de una alteración citogenética o molecular inespecífica o la presencia de blastos sugieren una LEC. Un estudio detectó mutaciones mieloides en 14/51 pacientes que habían sido diagnosticados inicialmente como HES. Los genes mutados más frecuentes fueron ASXL1, TET2, EZH2, SETBP1, CBL y NOTCH1. Estos pacientes, que habían sido clasificados como HES pero que se les detectó alguna mutación, tuvieron peor sobrevida comparado con los que no tenían mutaciones[23]. Sin embargo, a veces puede resultar difícil diferenciar una alteración molecular relacionada a LEC de una alteración molecular vinculada a hematopoyesis clonal de significado incierto (CHIP) por lo que hay que contextualizar los resultados de los estudios complementarios antes de sacar una conclusión definitiva. La presencia de displasia, hipercelularidad o fibrosis aumentada suele relacionarse a LEC[24].

La HE-VL es una eosinofilia secundaria a una población de linfocitos T anormales que se pueden detectar por CMF que generan un exceso de citoquinas eosinofilopoiéticas in vitro, como la IL-5. Si ninguna de las condiciones mencionadas previamente está presente, se trata de una HI (sin daño de órgano blanco) o SHE (con daño de órgano blanco).

Tratamiento

El tratamiento de las eosinofilias primarias dependerá de distintos factores, como el subtipo de eosinofilia (LEC, SHE, NML-TK, HE-LV o SHE), la duración y severidad de la eosinofilia. Es difícil predecir cuándo se generará daño de órgano en un paciente individual y no hay evidencia contundente que apoye la necesidad de comenzar un tratamiento en base al recuento de eosinófilos en ausencia de daño orgánico. Sin embargo, un recuento de eosinófilos > a 1.5-2 x 10^9/L suele ser un parámetro para iniciar el tratamiento[25]. Estudios de imágenes (tomografía, ecocradiograma), que evalúan funcionalidad de órganos (espirometría), endoscopías digestivas o troponina T se recomiendan según lo que las manifestaciones clínicas demanden.

NML-TK

Debido a la sensibilidad al imatinib en los pacientes

con re arreglos de PDGFRA/B, hay consenso en que estos pacientes deberían ser tratados aun en ausencia de disfunción orgánica, ya que no solo se podría prevenir el daño orgánico, sino alcanzar respuestas moleculares completas. Por el contrario, pacientes con FGFR1, JAK2, FLT3 y ETV::ABL1 tienen una sensibilidad variable a los inhibidores de tirosina kinasa (ITK), por lo que en estos casos el trasplante alogénico es la única estrategia que demostró sobrevida libre de enfermedad prolongada[26,27].

Si bien la dosis de imatinib no está formalmente establecida, hay evidencia que en pacientes con re arreglos de FIP1L1::PDFGRA la dosis inicial de 100 mg/día es suficiente para lograr una respuesta hematológica y molecular profunda en la gran mayoría de los casos, pero algunos pueden requerir dosis mayores, entre 300 y 400 mg/día[28]. Dependiendo de la profundidad de la respuesta molecular alcanzada, se puede pasar a una dosis de mantenimiento de hasta entre 100-200 mg por semana[29]. En caso de variantes de PDFGRA o de PDFGRB la dosis inicial recomendada es de 400 mg/día. Un estudio con un seguimiento prolongado demostró una sobrevida del 90% a 10 años[30]. Ningún paciente que obtuvo respuesta citogenética completa o remisión molecular perdió la respuesta o progresó a fase blástica. El imatinib también demostró ser efectivo en casos de fase acelerada o blástica[31]. En estos casos, un cariotipo complejo o fase blástica fueron factores desfavorables[32].

El perfil de seguridad del imatinib en estos casos es muy bueno. Sin embargo, hay casos publicados de shock cardiogénico al inicio del tratamiento con imatinib, por lo que se recomienda el uso profiláctico con corticoides durante los primeros 7-10 días del tratamiento en aquellos pacientes con antecedentes cardiovasculares y/o troponina elevada, que podría sugerir daño miocárdico por mediadores eosinofílicos[33].

Las NML-TK con FGFR1 tienen una evolución agresiva por lo que se recomienda utilizar tratamientos de poliquimioterapia tipo hipercvad seguido de transplante alogénico cuando sea posible. Si bien hay poca información sobre el beneficio de ITK en estos casos (midostaurina[34], ponatinib[35]), en agosto de 2022 la FDA aprobó el uso de pemigatinib, que es un inhibidor de FGFR1, para el tratamiento de pacientes con NML-FGFR1 refractarios o recaídos[36], basado en los resultados de un estudio multicéntrico[37]. Ruxolitinib, como inhibidor de JAK2 o sorafenib, sunitinib o gilteritinib como inhibidores de FLT3 podrían ser consideradas como puente a transplante, aunque no están aprobadas y se encuentran en etapa de investigación (clinicaltrials.gov NCT03801434 y NCT00044304).

Aquellos pacientes a los cuales se le detecta el FIP1::PDGFRA al diagnóstico de una LMA o LLA/LNH linfoblástico, o se lo identifica en el transcurso de la inducción, pueden ser tratados con imatinib monoterapia o combinado con poliquimioterapia, según se considere[38].

SHE y LEC

El tratamiento inicial de elección para pacientes con SHE (donde se han excluido todas las posibles causas de HE) es el corticoide, a una dosis de metilprednisona de 1 mg/kg/d. Considerar el tratamiento empírico de estrongiloides stercolaris con ivermectina, si no se dispone de una serología negativa, para evitar un síndrome de hiperinfección y enfermedad parasitaria diseminada. El corticoide produce una rápida respuesta hematológica con reducción de la eosinofilia al mes de tratamiento en el 85% de los casos[39,40]. Para evitar los eventos adversos del corticoide, se recomienda intentar bajar la dosis hasta la menor dosis efectiva una vez que se hayan controlado los síntomas y el recuento de eosinófilos se haya reducido a $<1.5 \times 10^9$/L. La reaparición de síntomas, un aumento significativo del recuento de eosinófilos o signos de daño orgánico bajo una dosis de prednisona de >10 mg/d son indicación de cambio de tratamiento. La hidroxiurea es una opción para estos casos[41], como también para los pacientes con LEC. Una dosis inicial de 500-1000 mg/d suele ser utilizada, con una expectativa de respuesta hematológica parcial o completa de un 70%[42]. El interferón-α (IFN-α) produce no solo respuestas hematológicas sino citogenéticas en SHE y LEC refractarios a otros tratamientos[43,44,45]. Puede utilizarse combinado con prednisona como "ahorrador de corticoide" en aquellos casos que requieren dosis altas de prednisona. Algunos proponen que podría usarse como droga de primera línea[46]. Si bien no hay una dosis definida, suele requerirse una dosis mayor al inicio para lograr una respuesta hematológica, seguida de una dosis menor de mantenimiento. Esto es IFN-α 1 millón UI sc 3 veces por semana, con aumento gradual hasta 3-4 millones UI por cada aplicación al inicio. Las respuestas obtenidas incluyen mejoría de

la hepatoesplenomegalia, del compromiso cardiaco o cutáneo. Los eventos adversos generalmente son dependientes de la dosis e incluyen fatiga, síntomas pseudogripales, elevación de las transaminasas, citopenias, depresión, hipotiroidismo y neuropatía periférica. También existen antecedentes de tratamiento de pacientes con SHE con pegIFN-α dentro de una cohorte mayor de NMP BCR-ABL negativas[47]. En estos casos, la dosis inicial de 90 ug semanales utilizada en PV y TE es la que se recomienda, mejorando la tolerancia y manteniendo la efectividad.

Otras drogas que han sido utilizadas en casos refractarios/recaídos son vincristina[48], ciclofosfamida[49], etopósido[50], cladribine[51] y ciclosporina[52]. La evidencia es escasa como para recomendar una sobre otra, pero puede ser útil tenerlas en cuenta ante casos complejos. Algunos pacientes con SHE o LEC pueden beneficiarse con imatinib; en estos casos con dosis mayores (>400 mg/d). Sin embargo, las respuestas suelen ser parciales y de corta duración con mayor tasa de citopenias como evento adverso[53].

El mepolizumab es un anticuerpo monoclonal contra la interleukina 5 (IL-5), citoquina involucrada en la diferenciación, activación y sobrevida de los eosinófilos. Un estudio randomizado comparó el agregado de mepolizumab o placebo a su tratamiento existente en pacientes con SHE no controlado. Los pacientes que recibieron mepolizumab tuvieron 28% de episodios de exacerbaciones de la sintomatología versus 53% en la rama control[54]. Estos resultados llevaron a su aprobación por FDA en 2022 para pacientes > de 12 años con SHE. En Argentina, está aprobado para el tratamiento de asma eosinofílica grave. Para casos de SHE, se puede acceder al mismo en el marco de la investigación clínica.

HE-VL

Los pacientes con HE-VL deben tratarse con corticoides inicialmente ya que la mayoría de los pacientes responderá, aunque la duración de la respuesta es variable[55]. Los niveles elevados de IgE y TARC se asociaron a mejores respuestas. Aquellos pacientes refractarios o que recaen pueden ser considerados para tratamiento con IFN-α, mepolizumab u otro agente inmunosupresor[56]. El IFN-α suele reducir el clon T aberrante pero rara vez lo elimina. Mepolizumab y benralizumab han sido usados en pacientes con HE-VL pero las respuestas han sido menos duraderas comparadas con las de los pacientes con fenotipo T normal[57] y a diferencia con el IFN, no reduce el clon T aberrante. La hidroxiurea e imatinib no son efectivos en estos pacientes.

Conclusión

Un mayor entendimiento de la base celular y molecular de los trastornos hipereosinofílicos primarios, llevó a una clasificación biológica más específica, que tiene implicancia terapéutica. En este sentido, el imatinib ha modificado el pronóstico de algunos casos que antes eran diagnosticados como SHE y tenían mala respuesta a corticoides, que hoy en día se los conoce como NML-TK. Por otro lado, los corticoides, IFN-α e hidroxiurea siguen siendo herramientas con eficacia variable en otros casos de HE. Anticuerpos anti IL-5 u otros y nuevos ITK, en especial ruxolitinib que inhibe la vía JAK2-STAT, se encuentran en etapa de investigación clínica para definir su utilidad en estas enfermedades.

Conflictos de interés: el autor declara haber recibido honorarios por parte de Novartis por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

Bibliografía

1. Ruan GJ, Smith CJ, Day C et al. A population-based study of chronic eosinophilic leukemia-not otherwise specified in the United States. Am J Hematol. 2020;95(10):E257-E260.
2. Chusid MJ, Dale DC, West BC, et al. The hypereosinophilic syndrome. Analysis of fourteen cases with review of the literature. Medicine. 1975;54:1-27.
3. Valent P, Klion D, Horny HP et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. J Allergy Clin Immunol. 2012;130:607-612.e9.
4. Fauci AS, Harley JB, Roberts WC et al. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Clinical, pathophysiologic and therapeutic considerations. Ann Intern Med 1982;97:78-92.
5. Swerdlow S, Harris NL, Stein H et al. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press; 2008:68-73.
6. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;127:2391-2405.
7. Khoury J, Solary E, Abla O et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Mye-

loid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia 2022;36:1720-1748.

8. Arber D,1 Orazi A, Hasserjian R et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood 2022; 140:1200-1228.

9. Tang G, Sydney JK, Weinberg O et al. Hematopoietic neoplasms with 9p24/JAK2 rearrangement: a multicenter study. Mod Pathol. 2019;32:490–8.

10. Schwaab J, Naumann N, Luebke J et al. Response to tyrosine kinase inhibitors in myeloid neoplasms associated with PCM1-JAK2, BCR-JAK2 and ETV6-ABL1 fusion genes. Am J Hematol. 2020;95:824–33.

11. Yao J, Xu L, Aypar U et al. Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia/ basophilia and ETV6-ABL1 fusion: cell-of-origin and response to tyrosine kinase inhibition. Haematologica. 2021;106:614–8.

12. Reiter A, Gotlib J. Myeloid neoplasms with eosinophilia. Blood. 2017;129:704-714.

13. Simon HU, Plotz SG, Dummer R et al. Abnormal clones of T cells producing interleukin-5 in idiopathic hypereosinophilia. N Engl J Med. 1999;341:1112-1120.

14. Simon HU, Yousefi S, Dommann-Scherrer CC et al. Expansion of cytokine producing CD4-CD8-T cells associated with abnormal Fas expression and hypereosinophilia. J Exp Med. 1996;183:1071-1082.

15. Carpentier C, Verbanck S, Schandené L et al. Eosinophilia associated with CD3_CD4+ T cells: characterization and outcome of a singlecenter cohort of 26 patients. Front Immunol. 2020;11:1765.

16. Roufosse F. Hypereosinophilic syndrome variants: diagnostic and therapeutic considerations. Haematologica. 2009;94:1188-1193.

17. Rohmer J, Couteau-Chardon A, Trichereau J et al. Epidemiology, clinical picture and long-term outcomes of FIP1L1-PDGFRA-positive myeloid neoplasm with eosinophilia: data from 151 patients. Am J Hematol. 2020;95(11):1314-1323.

18. Klion AD, Noel P, Akin C et al. Elevated serum tryptase levels identify a subset of patients with a myeloproliferative variant of idiopathic hypereosinophilic syndrome associated with tissue fibrosis, poor prognosis, and imatinib responsiveness. Blood 2003;101:4660-4666.

19. Metzgeroth G, Walz C, Score J et al. Recurrent finding of the FIP1L1-PDGFRA fusion gene in eosinophilia-associated acute myeloid leukemia and lymphoblastic T-cell lymphoma. Leukemia. 2007; 21:1183-1188.

20. Wang T, Wang Z, Zhang L et al. Identification of a novel TFGFGFR1 fusion gene in an acute myeloid leukaemia patient with t(3;8)(q12;p11). Br J Haematol. 2020;188(1):177-181.

21. Carll T, Patel A, Derman B et al. Diagnosis and treatment of mixed phenotype (T-myeloid/lymphoid) acute leukemia with novel ETV6-FGFR2 rearrangement. Blood Adv. 2020;4(19):4924-4928.

22. Chung A, Hou Y, Ohgami R et al. A novel TRIP11-FLT3 fusion in a patient with a myeloid/lymphoid neoplasm with eosinophilia. Cancer Genet. 2017;216–217:10-15.

23. Wang SA, Tam W, Tsai AG et al. Targeted next-generation sequencing identifies a subset of idiopathic hypereosinophilic syndrome with features similar to chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified. Mod Pathol. 2016;29:854-864.

24. Wang SA, Hasserjian RP, Tam W et al. Bone marrow morphology is a strong discriminator between chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified from reactive idiopathic hypereosinophilic syndrome. Haematologica. 2017;102:1352-1360.

25. Ackerman SJ, Butterfield JH. Eosinophilia, eosinophil-associated diseases, chronic eosinophilic leukemia and the hypereosinophilic syndromes. In: Hoffman R, Benz E Jr, Shattil SJ, et al., eds. Hematology. 4th ed. Churchill Livingstone; 2005.

26. Schwaab J, Umbach R, Metzgeroth G et al. KIT D816V and JAK2 V617F mutations are seen recurrently in hypereosinophilia of unknown significance. Am J Hematol. 2015;90:774-777.

27. Patel AB, Franzini A, Leroy E et al. JAK2 ex13InDel drives oncogenic transformation and is associated with chronic eosinophilic leukemia and polycythemia vera. Blood. 2019;134(26):2388-2398.

28. Klion AD, Robyn J, Akin C et al. Molecular remission and reversal of myelofibrosis in response to imatinib mesylate treatment in patients with the myeloproliferative variant of hypereosinophilic syndrome. Blood. 2004;103:473-478.

29. Helbig G, Stella-Holowiecka B, Majewski M et al. A single weekly dose of imatinib is sufficient to induce and maintain remission of chronic eosinophilic leukaemia in FIP1L1-PDGFRA-expressing patients. Br J Haematol. 2008;141:200-204.

30. Cheah CY, Burbury K, Apperley JF et al. Patients with myeloid malignancies bearing PDGFRB fusion genes achieve durable long term remissions with imatinib. Blood. 2014;123:3574-3577.

31. Metzgeroth G, Schwaab J, Gosenca D et al. Long-term follow-up of treatment with imatinib in eosinophilia-associated myeloid/lymphoid neoplasms with PDGFR rearrangements in blast phase. Leukemia. 2013;27:2254-2256.

32. Jawhar M, Naumann N, Schwaab J et al. Imatinib in myeloid/ lymphoid neoplasms with eosinophilia and rearrangement of PDGFRB in chronic or blast phase. Ann Hematol. 2017;96:1463-1470.

33. Pitini V, Arrigo C, Azzarello D et al. Serum concentration of cardiac troponin T in patients with hypereosinophilic syndrome treated with imatinib is predictive of adverse outcomes. Blood. 2003;102:3456-3457.

34. Chen J, DeAngelo DJ, Kutok JL et al. PKC412 inhibits the zinc finger 198-fibroblast growth factor receptor 1 fusion tyrosine kinase and is active in treatment of stem cell myeloproliferative disorder. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101:14479-14484

35. Kreil S, Ades L, Bommer M et al. Limited efficacy of ponatinib in myeloproliferative neoplasms associated with FGFR1 fusion genes. Blood. 2015;126:2812.

36. https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pemigatinib-relapsed-or-refractory-myeloidlymphoid-neoplasms-fgfr1-rearrangement

37. Gotlib J, Kiladjian JJ, Vannucchi A et al. A Phase 2 Study of Pemigatinib (FIGHT-203; INCB054828) in Patients with Myeloid/Lymphoid Neoplasms (MLNs) with Fibroblast Growth Factor Receptor 1 (FGFR1) Rearrangement (MLN FGFR1) Blood 2021;138:385-387.

38. https://www.nccn.org/guidelines/guidelines

39. Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH et al. Hypereosinophilic syndromes: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. J Allergy Clin Immunol. 2009;124: 1319-1325.

40. Helbig G, Wisnieswka-Piaty K, Francuz T et al. Diversity of clinical manifestations and response to corticosteroids for idiopathic hypereosinophilic syndrome: retrospective study in 33 patients. Leuk Lymphoma. 2013;54:807-811.

41. Weller PF, Bubley GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Blood. 1994;83:2759-2779.

42. Fauci AS, Harley JB, Roberts WC et al. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Clinical, pathophysiologic, and therapeutic considerations. Ann Intern Med 1982;97:78-92.

43. Quiquandon I, Claisse JF, Capiod JC et al. Alphainterferon and hypereosinophilic syndrome with trisomy 8: karyotypic remission. Blood. 1995;85:2284-2285.

44. Luciano L, Catalano L, Sarrantonio C et al. αIFN–induced hematologic and cytogenetic remission in chronic eosinophilic leukemia with t(1;5). Haematologica. 1999;84: 651-653.

45. Yamada O, Kitahara K, Imamura K et al. Clinical and cytogenetic remission induced by interferon-α in a patient with chronic eosinophilic leukemia associated with a unique t(3;9;5) translocation. Am J Hematol. 1998;58:137-141.

46. Ceretelli S, Capochiani E, Petrini M. Interferon-alpha in the idiopathic hypereosinophilic syndrome: consideration of five cases. Ann Hematol. 1998;77:161-164.

47. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Manshouri T et al. Pegylated interferon-alpha-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. J Clin Oncol. 2009;27:5418-5424.

48. Cofrancesco E, Cortellaro M, Pogliani E et al. Response to vincristine treatment in a case of idiopathic hypereosinophilic syndrome with multiple clinical manifestations. Acta Haematol. 1984;72:21-25.

49. Lee JH, Lee JW, Jang CS et al. Successful cyclophosphamide therapy in recurrent eosinophilic colitis associated with hypereosinophilic syndrome. Yonsei Med J. 2002;43:267-270.

50. Smit AJ, van Essen LH, de Vries EG. Successful long-term control of idiopathic hypereosinophilic syndrome with etoposide. Cancer. 1991;67:2826-2827.

51. Ueno NT, Zhao S, Robertson LE et al. 2-chlorodeoxyadenosine therapy for idiopathic hypereosinophilic syndrome. Leukemia. 1997;11:1386-1390.

52. Zabel P, Schlaak M. Cyclosporin for hypereosinophilic syndrome. Ann Hematol. 1991;62:230-231.

53. Butterfield JH. Success of short-term, higher-dose imatinib mesylate to induce clinical response in FIP1L1-PDGFRalpha-negative hypereosinophilic syndrome. Leuk Res. 2009;33:1127-1129.

54. Roufosse F, Kahn JE, Rothenberg ME et al. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: a phase III, randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2020;146(6):1397-1405.

55. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2022;97:129–148.

56. Choi C, Moller D, Tan J, et al. Pegylated interferon alpha 2a is an effective and well-tolerated treatment option for lymphocytevariant hypereosinophilic syndrome. Br J Haematol. 2020;188(5):e68-e72.

57. Roufosse FE, Kahn JE, Gleich GJ et al. Long-term safety of mepolizumab for the treatment of hypereosinophilic syndromes. J Allergy Clin Immunol. 2013;131:461-467.

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

Neoplasia de Células Dendríticas Plasmocitoides Blásticas. A 25 años de su reconocimiento ¿Qué sabemos y hacia dónde vamos?

Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm 25 years after its recognition, what do we know and where are we heading?

Rapan, Leticia

Sanatorio Sagrado Corazón

mleticia.rapan@gmail.com

NOVEDADES EN NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS INFRECUENTES

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 116-128
Octubre 2023

Palabras claves: células dendríticas plasmocitoides, leucemia aguda, inmunofenotipo.

Keywords: plasmacytoid dendritic cells, acute leukaemia, immunophenotype.

Introducción

La neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas (NCDPB) es una rara neoplasia hematológica (NH) (<1%) que surge de los precursores de las células dendríticas plasmocitoides (CDP)[1], siendo descripta por primera vez en 1998 por Kameoka y col. como un linfoma no Hodgkin (LNH) CD2-/CD4+/CD56+ con compromiso cutáneo[2]. Desde entonces, esta entidad ha sido nombrada y clasificada de múltiples formas dada su presentación y características heterogéneas[3]. En un escenario común de pacientes con leucemia linfocítica aguda y/o cutánea CD4+/CD56+ en ausencia de antígenos (Ags) específicos de linaje mieloide, B, T o *natural killer* (NK), algunos de los nombres utilizados a lo largo del tiempo para hacer referencia a ella fueron: histiocitosis maligna, hematodermia agranular CD4+/CD56+, linfoma/leucemia NK blástica y linfoma NK[4]. En el año 1999, Lucio y col. reconocieron por primera vez la elevada expresión de CD123 en estas células patológicas asociándolas a las CDP[5], lo que fue confirmado por Chaperot y col. en el año 2001 indicando la existencia de un "equivalente maligno" de éstas células[6]. Al reconocerlas inmaduras, Garnache-Ottou y col. acuñan el término de "leucemia de células plasmáticas" por primera vez en el año 2007[7]. Finalmente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la NCDPB, incluyéndola dentro del grupo de las leucemias mieloides agudas (LMA) y neoplasias relacionadas en el año 2008[8]. Dadas su características únicas y distintivas, en el año 2016 pasa a convertirse en una entidad[9], for-

mando parte actualmente de las neoplasias de células histiocíticas/dendríticas de la clasificación de Neoplasias Mieloides (NM) e Histiocíticas/Dendríticas (NHD) del año 2022, como una entidad clasificatoria diferente a la LMA[10]. El estudio de su caracterización, etiopatogenia, presentación y evolución fue creciendo y desarrollándose a lo largo de los años, permitiéndonos en la actualidad contar con más herramientas clasificatorias, diagnósticas y terapéuticas para poder modificar la evolución de esta agresiva enfermedad, caracterizada históricamente por su mal pronóstico.

Células dendríticas plasmocitoides

Las CDP normales representan ≤0.5% de las células mononucleares circulantes en sangre periférica (SP), siendo identificables por su inmunomarcación: CD11c-/CD123+/CD303+. A nivel tisular se localizan mayormente en ganglios linfáticos (GL), amígdalas y, en menor medida, en bazo, timo, tejido linfoide asociado a mucosas y médula ósea (MO). Cumplen un rol fundamental como intermediarias entre la inmunidad innata y adaptativa funcionando como células presentadoras de Ags entre otras cosas. Están implicadas en la inducción de la inmunidad antiviral y en la tolerancia periférica de alo y auto Ags. A lo largo del tiempo se han documentado proliferaciones reactivas de CDP en relación a enfermedades infecciosas, inflamatorias y/o autoinmunes, como la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto, el lupus eritematoso sistémico, la psoriasis y la enfermedad de Castleman. También existen proliferaciones nodulares maduras de CDP (PCDPM) asociadas a neoplasias mieloides (NM), mayormente leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), síndrome mielodisplásico (SMD) y LMA. No ha sido demostrado que estas últimas sean precursoras de la NCDPB [3,6,11].

Clasificación

Según la última clasificación de la OMS de NM/NHD del año 2022, las neoplasias de CDP son divididas en dos subgrupos: la PCDPM asociada a NM y la NCDPB. La PCDPM es una proliferación clonal de células maduras que se da en el escenario de una NM determinada, siendo investigado aún si responde a los mismos mecanismos fisiopatogénicos que ésta. Los dos subtipos más comunes son la expansión de CDP asociada a LMMC y a LMA. La NCDPB corresponde a una proliferación clonal de células inmaduras con características clínicas, fisiopatológicas, diagnósticas, pronósticas y terapéuticas propias, que serán desarrolladas a continuación [10,12].

Fisiopatogenia

Se han identificado múltiples mecanismos fisiopatogénicos postulados como desencadenantes de esta enfermedad, sin encontrarse al momento eventos gatillantes únicos característicos. Las deleciones mono o bialélicas de 12p13/*ETV6* han sido reconocidas como un evento patogénico temprano asociado. Por otro lado, la proteína bromodominio y dominio extraterminal (BET de la sigla en inglés) BRD4 regula la red transcripcional a través del factor de transcripción E-box (TCF4) de las células de la NCDPB con un papel en la expresión de CD123

Tabla 1. Neoplasias de células histiocíticas/dendríticas. OMS 2022.

NCDP	• PCDPM asociada a NM • NCDPB
NCL y otras CD	• NCL: HCL – SCL • NoCD: TCDI - SCDI
NH	• Xantogranuloma juvenil • Enfermedad de Erdheim-Chester • Enfermedad de Rosai-Dorfman • Histiocitosis ALK positiva • Sarcoma histiocítico

NCDP: neoplasia de células dendríticas plasmocitoides PCDPM: proliferación de células dendríticas plasmocitoides maduras NM: neoplasias mieloides NCDPB: neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas NCL: neoplasia de células de Langerhans CD: células dendríticas HCL: histiocitosis de células de langerhans SCL: sarcoma de células de Langerhans NoCD: neoplasias de otras células dendríticas TCDI: tumor de células dendríticas indeterminado SCDI: sarcoma de células dendríticas interdigitante NH: neoplasias histiocíticas

y DD56. Se demostró que su desregulación afectaría la proliferación y sobrevida de las mismas. La activación aberrante de la vía del factor nuclear kB (NF-kB) tendría también un papel potencial. Por otro lado, en un subgrupo de pacientes, la evolución de esta enfermedad se consideró secundaria a la preexistencia de SMD, asumiendo la posibilidad de un desencadenante común de ambas enfermedades, teoría avalada por las múltiples anormalidades genómicas que comparten[12].

Epidemiología

La NCDPB tiene una incidencia aproximada de 0.04/100.000 habitantes en Estados Unidos, siendo muy difícil de definir dada su baja frecuencia y la heterogeneidad en su nomenclatura y presentación. Corresponde al 0.4% de las NH y al 0.7% de las leucemias/linfomas cutáneos. Es más frecuente en hombres con una relación estimada en 3:1 respecto a mujeres y con una edad media de presentación entre los 60 y 70 años. Se ha descripto una curva de presentación bimodal en menores de 20 y mayores de 60 años. Los casos pediátricos reportados se han caracterizado por tener un curso menos agresivo[3,12].

Diagnóstico

En febrero del corriente año, se publicó por primera vez de la mano de un grupo multidisciplinario de especialistas de Estados Unidos, Canadá y México que conforman el consorcio Norteamericano de NCDPB, una guía de manejo con la intención de estandarizar el diagnóstico y tratamiento de esta patología, así como de identificar los puntos a fortalecer. Como ya se mencionó, por su baja frecuencia, las diferentes nomenclaturas y la ausencia de criterios estandarizados, su diagnóstico aún resulta un gran desafío. Es necesario el abordaje multidisciplinario que incluya especialistas en hematología, trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH), dermatología y anatomopatología, por lo que resulta menester el manejo en un centro de referencia[13].

Los estudios diagnósticos deben incluir: laboratorio completo, biopsia de médula ósea, citometría de flujo multiparamétrica (CFM), citogenético (CTG) y NGS (sigla del inglés *Next Generation Sequencing*) en caso de ser posible. Se recomienda la realización de estudios de imágenes mediante tomografía por emisión de positrones preferentemente o tomografía computada. Es necesaria la realización de una eventual biopsia ganglionar y/o cutánea. Además, es importante la evaluación por un anatomopatológo experto y por dermatología, objetivando la extensión del compromiso cutáneo, idealmente con registro fotográfico de la evolución de las lesiones. El estudio del líquido cefalorraquídeo mediante la realización de una punción lumbar con terapia intratecal (TIT) también debe formar parte de la evaluación inicial [12,13].

Dado que el 10 al 20% de los pacientes con NCDPB han sido previa o simultáneamente diagnosticados con otra NH como leucemia linfoblástica aguda (LLA), SMD, LMMC, neoplasia mieloproliferativa crónica o mieloma múltiple (MM), su concomitancia debe ser rutinariamente descartada[14]. Es importante considerar que, por su presentación heterogénea a nivel clínico, morfológico e inmunofenotípico, puede resultar difícil su interpretación diagnóstica, siendo confundida fácilmente con otras NH como la LMA, LLA e incluso con un linfoma.

Clínica

Esta entidad tiene un tropismo característico por lo piel, siendo en general el primer y más frecuente sitio involucrado (60-90%). Afecta también MO (78%), GL (40%), sistema nervioso central (SNC) (30%) y/o vísceras (20%). Otros órganos pueden verse comprometidos en raras ocasiones, como pulmón, mamas, lengua, vesícula biliar, tejidos blandos y senos paranasales[3]. La forma más frecuente de presentación es inicialmente cutánea en un paciente asintomático, con una rápida evolución posterior a una fase leucémica asociada a pancitopenia, expresión en SP y compromiso medular con infiltración blástica ≥20%. En muchos casos, afecta además múltiples órganos de forma rápida y agresiva. Las lesiones en piel pueden ser únicas o múltiples y de presentación variada, milimétricas o extensas. A veces, pueden aparentar hematomas o verse como máculas, placas o nódulos. Pueden ser eritematosas, hiperpigmentadas, purpúricas, necróticas, rojo oscuras o violáceas. Hasta en el 34% de los casos, son la única manifestación inicial del cuadro. Menos frecuente es la presentación de forma leucémica sin otro compromiso asociado (10%)[3,4,11,15].

Morfología:

A nivel microscópico, los hallazgos morfológicos suelen evidenciar poblaciones celulares heterogé-

neas con características distintas entre sí, siendo más frecuente la presencia de elementos de tamaño medio, citoplasma basófilo claro y agranular con una prolongación única en forma de "cola" o con la presencia de pseudópodos. El aspecto del citoplasma se presenta muchas veces en "cielo nublado" o "granito" por su basofilia clara y heterogénea asociada a áreas grises de tamaño variable. El núcleo es en general excéntrico, de cromatina laxa y nucléolo prominente. Es frecuente la presencia de vacuolas pequeñas coalescentes bajo la membrana citoplasmática en forma de "cuentas de rosario". En otros casos, las células son de aspecto linfoide, algunas vacuoladas, lo cual puede llevar a malinterpretar el diagnóstico inicial. En menor proporción, se pueden observan blastos de aspecto indiferenciado y/o monocitoide. Es posible observar gránulos finos de aspecto azurófilo en el citoplasma. La asociación con displasia es frecuente, sobre todo de la serie granulocítica, probablemente en relación al origen común de las CDP y la serie mieloide[4,15].

Inmunofenotipo:

El diagnóstico certero se logra con el estudio del perfil inmunológico celular mediante CFM y/o técnicas de inmunohistoquímica en muestras de SP, MO y/o piel, sumando la evaluación anatomopatológica. Es muy importante tener en cuenta la heterogeneidad también en este aspecto, siendo un desafío su diferenciación con otras entidades ya que hay Ags marcadores de CDP potencialmente no expresados, así como expresión aberrante de Ags compartidos con otras neoplasias[4]. La expresión característica es la de los marcadores asociados a las CDP: CD123,

Imagen 1. Lesiones cutáneas. NCDPB.

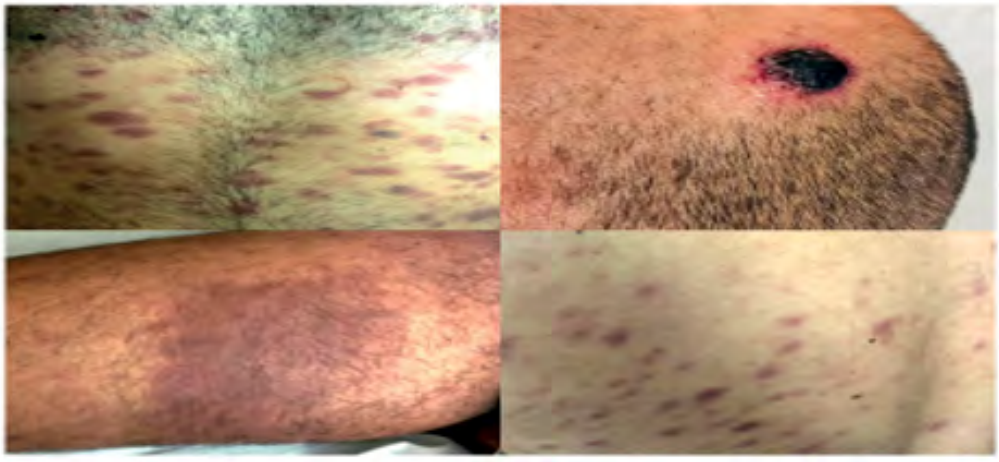
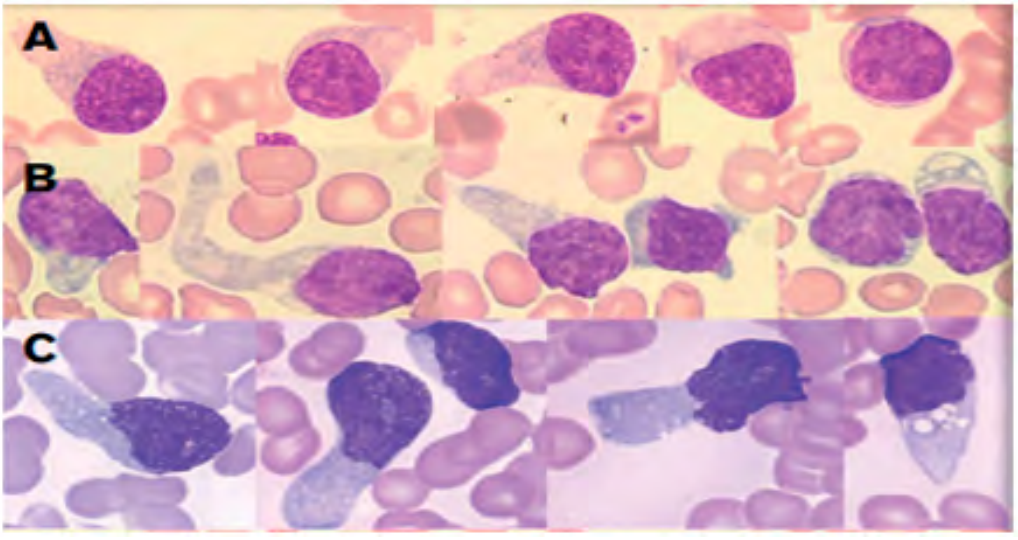


Imagen 2. Morfología NCDPB (Garnache-Ottou F, Blood Adv. 2019)



CD303, CD304, TCF4, TCL1 y HLA-DR. Sin embargo, existen discrepancias entre las marcaciones de las CDP reactivas y patológicas que nos ayudan a diferenciarlas.

El CD123 es la subunidad α del receptor de IL-3. Está sobreexpresado en alta intensidad en casi el 100% de los casos, a diferencia de la baja intensidad expresada en otras NH como la tricoleucemia, la LMA y la mastocitosis sistémica, resultando útil para discernir entre estas entidades. El CD303, también conocido como el antígeno 2 de las CD de la sangre (BDCA2 de la sigla en inglés), está involucrado en la presentación antigénica y se considera el marcador más específico. Puede perderse de manera aberrante, disminuyendo su sensibilidad, pero resultando útil para diferenciar las CDP reactivas de las neoplásicas. El CD304 (BDCA4) es característico pero no específico, ya que se ha observado en otras leucemias agudas. Otros marcadores de CDP que pueden resultar positivos son CD2AP, Spi-B y BCL11A. Algunos marcadores específicos (CD1c, CD11c y CD141) son raramente hallados[3,4,15].

Existen Ags expresados en las NCDPB que no son positivos en las CDP normales y que su presencia facilita el diagnóstico, como el CD4 y CD56. El CD56, es característicamente negativo en las CDP normales, siendo expresado de forma anómala en las neoplásicas. Sin embargo, debe considerarse que un subset de CDP normales son CD56+ y que un bajo % de CDP patológicas pueden ser CD56-, siendo esta la razón por la que, si bien es un marcador útil, no tiene gran peso en los scores diagnósticos planteados al momento.

Una característica importante de estas células es su negatividad para marcadores específicos de linaje: MPO, CD13, CD14, CD64 (mieloide); CD3 (linfoide T); CD19, CD20, CD22 CD79a, Ig citoplasmática/superficie (linfoide B); CD16, CD57, perforinas (NK). Se debe destacar, remarcando su presentación heterogénea, que ha habido casos aislados CD3, CD13, CD20 o CD22+[3,11,15].

Sumando a nuestro desconcierto, algunos Ags relacionados a linajes linfoide T, B o mieloide, sí se asocian a esta patología, como CD2, CD5, CD7, CD15, CD33, CD38, CD68 y HLA-DR, siendo factible la asociación entre Ags de diferentes linajes en la misma célula. La expresión de BCL2, BCL6 y S100 también ha sido reportada. Los marcadores de inmadurez, como CD34, CD117, CD133 y TdT, son menos frecuentes pero posibles. A nivel práctico, considerar que la expresión aislada de marcadores de linaje no debe llevarnos a excluir el diagnóstico y que la ausencia de marcadores específicos asociada a HLA-DR intenso, CD4+ y CD56+, debe hacernos sospechar una NCDPB, guiando nuestra búsqueda hacia marcadores del perfil antigénico de las CDP. La ausencia de la expresión de antígeno de diferenciación nuclear de célula mieloide (MNDA de la sigla en inglés) facilita la diferenciación de NM con compromiso extramedular, dado que lo expresan en el 65% de los casos[3,4,11,15].

Estas células expresan con alta intensidad CD4, CD123, HLA-DR, TCL1c y muy frecuentemente CD56, CD304, CD303, CD36, CD38 y CD45RA. El panel antigénico que se plantea estudiar es: CD123, CD4 y CD56; adicionalmente TCL-1, TCF4 y CD303, con la intención de aumentar la especificidad y realizar adecuadamente los diagnósticos diferenciales[14].

En el año 2009, se publicó en el *British Journal of Haematology* un estudio retrospectivo llevado a cabo por Garnache-Ottou y col. donde evaluaron la expresión antigénica mediante CFM y RTq-PCR (del inglés *quantitative reverse transcription polymerase chain reaction*) de 16 pacientes con leucemia de CDP junto con otros 113 pacientes con diferentes subtipos de leucemia aguda de forma comparativa, con la intención de facilitar un algoritmo de estudio. En esta publicación se resalta la especificidad del CD303 y la sensibilidad de CD304/CD123/CD4. Este grupo sugiere el uso de un score diagnóstico donde se estudien un número limitado de Ags de linaje (CD4, CD56, CD11c, MPO, CD79a/c y CD3c) sumado a CD123, CD303 y CD304. La positividad de CD303 otorga 2 puntos dado su alto valor predictivo positivo. Tanto CD304 como el CD123 son considerados 1 punto. Este score se aplicaría a leucemia agudas CD4+, CD3-, CD79a-, MPO- y CD11c-, ya sea CD56+/-, considerando a este perfil 1 punto. El diagnóstico se confirma con la presencia de > 2 puntos[7].

En otras citas bibliográficas, se plantea que en caso de que >3 de los 5 principales Ags estén presentes (CD4, CD56, CD123, TCL1 y CD303), el diagnóstico de NCDPB se vuelve muy probable. Se propone que la presencia de ≤ 3/5 antígenos define la entidad como leucemia aguda de linaje ambiguo[3,11].

Según la definición de la OMS, existen Ags que se

espera sean positivos: CD123*, TCF4*, TCL1*, CD303*, CD304*, CD4 y CD56 (7); otros Ags que se espera sean negativos: CD3, CD14, CD19, CD34, lisozima y MPO (6). Los criterios diagnósticos inmunofenotípicos se describen en la tabla 3[10].

Anatomía patológica:

Cuando el diagnóstico se realiza mediante el análisis de muestras de tejido, como la piel, el estudio histopatológico adquiere un papel preponderante. Los blastos son de tamaño mediano a grande, con núcleo irregular, cromatina fina, nucléolo único o múltiple y citoplasma escaso agranular. La infiltración por estas células inmaduras es difusa y monomorfa, pudiendo simular la apariencia del sarcoma mieloide (SM). La infiltración en piel está ausente en la epidermis y anexos, comprometiendo la dermis con un patrón de crecimiento nodular difuso y el tejido célular subcutáneo, con compromiso perivascular y hemorragia intra tumoral. La ausencia de angioinvasión y necrosis coagulativa es un hallazgo distintivo. Si bien estas células pueden confundirse con células mieloides, el estudio de la tríada de inmunomarcación es lo que distingue la firma inmunológica. Estos marcadores son CD4, CD123 y CD56. Pueden adicionarse algunos de los marcadores previamente mencionados para clarificar el diagnóstico en caso de ser necesario. El ki-67 es elevado en relación a su naturaleza agresiva. La sobreexpresión de BCL-2 es otra herramienta que permite diferenciar las CDP patológicas de las normales[3,4,11,15].

Estudio genético:

El cariotipo se encuentra alterado en la mayoría de los casos (75%) de forma variable pero no característica, sin encontrarse correlación entre los hallazgos genéticos y la evolución clínica. Algunas alteraciones se han observado en mayor frecuencia, siendo el cariotipo complejo una de ellas. En su mayoría se asocian a pérdidas o deleciones. Las anormalidades recurrentemente halladas incluyen: 5q, 12p, 17p, 13q, 6q, 15q y -9. Llamativamente, la mayoría de las regiones cromosómicas delecionadas involucran genes supresores de tumores con un papel en la regulación del ciclo celular. Estos son: 9p21.3 (*CDKN2A/CDKN2B*), 13q13.1-q14.3 (*RB1*), 12p13.2-p13.1 (*CDKN1B*), 13q11-q12 (*LATS2*) y 7p12.2 (*IKZF1*) [3,15]. La deleción del brazo corto del cromosoma 12 (del 12p), específicamente del locus 12p13 donde está ubicado el gen *ETV6*, es el hallazgo genético más frecuente. Los rearreglos del cromosoma 8 donde se encuentra ubicado el gen *CMYC*, están descriptos de forma característica, resultando en una sobreexpresión de esta proteína hasta en un 38% de los casos[3,12].

Muchas de las alteraciones genéticas mencionadas (-5, del(5q), -7, del(7q), del(9q), del(11q), del(12p), del(13q)) y de las mutaciones encontradas con técnicas de NGS, son similares a las halladas en las NM, sobre todo en el SMD. Éstas incluyen activación de oncogenes (*NRAS, KRAS, RUNX2, FLT3, HES6*), inactivación de genes supresores tumorales (*RB1, TP53, CDKN1B, CDKN2A, ATM*), mutaciones del spliceosoma (*ZRSR2, SF3B1, SRSF2*), desregulación epigenética (*IDH1, IDH2, TET1, TET2, DNMT3A, ASXL1*), desregulación de la respuesta inmune (*IFNGR, TGFB, CLEC4C, e IFNA*) y la activación patológica de la homeostasis del colesterol y de la vía NF-kB a través del *BCL1* e *IRF4*. Sin duda, el perfil genómico de esta entidad está profundamente ligado al de las NM, sugiriendo una potencial uti-

Tabla 2. Score diagnóstico NCDPB. GOELAMS y GEIL 2009.

Marcadores	Presente	Ausente
Perfil: CD4+, CD56+/-, CD11c-, MPO-, cCD79a-, cCD3-	1	Excluye
CD123 (+ o intenso)	1	0
BDCA-2 / CD303	2	0
BDCA-4 / CD304	1	0

Diagnóstico NCDPB= Score >2 puntos. Garnache-Ottou F; Br J Haematol. 2009

Tabla 3. Criterios diagnósticos inmunofenotípicos. OMS 2022.

•CD123+ y otro Ag(*)+ con CD4+ y/o CD56+
•≥3/7 de cualquiera de los Ags + con 0/6 de los Ags negativos

lidad de tratamientos símiles[3,11,16]. Sin embargo, la sobreexpresión de IGLL1, LRMP, BCL11A, BCL2 y genes involucrados en la proliferación linfoide como *BCL2, IKZF1, ETV6* y *MYC*, soporta la teoría alternativa de que las CDP podrían originarse de la progenie linfoide. Se destaca el hecho de que las anormalidades del gen *IKZF1* son prevalentes en la NCDPB, pero muy infrecuentes en las NM[12].

Diagnóstico diferencial:

Una entidad que debe ser diferenciada es la PCDPM, sobre todo si otra NM se da de forma sincrónica, siendo el CD56 negativo una herramienta útil[3]. El SM puede resultar indiferenciable de la NCDPB por su similar morfología e inmunofenotipo CD4+/CD56+, sobre todo los casos CD34-/MPO-. La expresión de lisozima, CD68 y CD163 es más consistente con SM. Sangle y col. identificaron un panel de 7 anticuerpos (CD4, CD56, CD123, TCL1, mixovirus, lisozima y MPO) con un valor predictivo ≥90% para distinguir ambas entidades. La NCDPB se asoció con positividad para CD56, TdT o TCL1 y negatividad para lisozima. El SM fue asociado con positividad para lisozima o MPO y negatividad para CD56, CD123, mixovirus o TCL1[17]. El MNDA, que está expresado en la mayoría de los casos de SM pero no en la NCDPB, resulta de utilidad[18]. Existen otras NH CD56+ con potencial compromiso cutáneo que deben ser diferenciadas, como las LMA CD56+, el linfoma de células NK/T extranodal y el linfoma de células T cutáneo clásico. Es necesario distinguirlas dada sus implicancias pronósticas y terapéuticas. La presencia de CD303 confirma el origen de CDP de la NH. El linfoma NK nasal o extranasal CD56+ se diferencia por la presencia de gránulos azurófilos citoplasmáticos, con una frecuente asociación a la infección por virus Epstein Barr. Si bien pueden compartir la expresión de ciertos Ags como CD56, CD2, CD7 o granzima B intracitoplasmática, los linfomas NK nunca expresan CD4. Las LMA CD33+, CD4+ y CD56+ representan el 10-20% de las LMA. La diferenciación es fácil cuando la MPO es positiva asociada a otros marcadores mieloides. Pero cuando la LMA es indiferenciada con marcadores mieloides pobremente positivos o en casos de LMA monoblástica indiferenciada con esterasas negativas, es indispensable la identificación de marcadores de CDP. Esta entidad se debe considerar como diagnóstico alternativo en caso de leucemia pobremente diferenciadas con IF ambivalente, aunque no existan lesiones cutáneas. La LMA con leucemia cutis también es un diagnóstico a considerar[3].

Pronóstico

Los pacientes que padecen esta agresiva enfermedad tienen clásicamente un pronóstico pobre con una SG media < 2 años, siendo la edad <60 años y el alo-TPH determinantes de mejores tasas de SG. Es frecuente la respuesta inicial al tratamiento convencional pero con rápida recaída/progresión y refractariedad. Si bien ciertas características clínicas, inmunofenotípicas y biológicas podrían asociarse con implicancias pronósticas, no se cuenta con clara evidencia de la existencia de indicadores de relevancia[3,18]. En la actualidad, aún no están establecidas escalas estratificadoras de riesgo propias ni la definición, y por lo tanto el papel, de la enfermedad residual medible (ERM), siendo objetivos a definir por los que se trabaja activamente[12].

Tratamiento

Tratamiento intensivo:

Al momento no existen guías de tratamiento estandarizado. Dada la baja frecuencia de presentación y al corto lapso de reconocimiento, la mayoría de información disponible se basa en estudios retrospectivos. Lo primero que debemos saber es que el tratamiento de esta agresiva enfermedad debe ser sistémico, por lo que en los casos donde únicamente hay compromiso cutáneo, el tratamiento local o la radioterapia (RT) se usan solo con fines paliativos. Los protocolos de quimioterapia (QT) clásicamente utilizados son esquemas para el tratamiento de LNH (CHOP/CHOEP), LLA (Hyper-CVAD o GIMEMA) incluyendo TIT y LMA (MICE, "7+3" o Flag-IDA). El uso de tratamientos para LLA incluyendo profilaxis de SNC y alo-TPH en primera respuesta completa (RC1) ha logrado aumentar la SG, siendo el alo-TPH el único tratamiento potencialmente curativo. Sin embargo, los resultados siguen siendo decepcionantes, con tasas de respuestas completas (RC) de entre 41- 55%, altas tasas de muertes tempranas, de recaída y una SG media de 8 a 14 meses[3,20].

Un estudio retrospectivo de 15 pacientes tratados con regímenes de LLA y 26 pacientes tratados con regímenes de LMA, demostró mejores tasas de RC (66% vs 26%; p= 0.02) y beneficio en la SG (12.3 vs 7.1 meses; p= 0.02) a favor de los regímenes de LLA.

Sin embargo, el 35% de los pacientes que lograron RC recayeron tempranamente, mayormente luego de recibir el régimen para LLA[21]. Estos datos fueron reproducidos en otro estudio de 46 pacientes donde los esquemas para LLA y la consolidación con alo-TPH tuvieron mejores resultados que los esquemas para LMA y LNH[22].

En otro análisis retrospectivo llevado a cabo en Francia por Garnache-Ottou y col, se analizó una cohorte de 86 pacientes entre los años 2000 y 2013. Los tratamientos implementados se dividieron en 5 subgrupos: basados en el tratamiento de LMA; basados en el tratamiento de LLA; basados en el tratamiento de linfomas (símil CHOP); altas dosis de metotrexate y asparaginasa (ADMTX-Asp); y otros tratamientos. La RC1 fue de 60.2% con una sobrevida libre de enfermedad (SLE) de 13 meses. Si bien no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las tasas de RC y la SLE entre los distintos grupos de tratamiento, la media de SLE fue mayor en los grupos de tratamiento intensivo (LMA, LLA y ADMTX-Aspa), siendo de 47 meses vs 7 meses para el grupo de tratamiento no intensivo. La SG de los pacientes que lograron RC1 fue mayor que la de los pacientes refractarios (20 vs 8 meses; p<0.0001), siendo mayor en los pacientes sometidos a esquemas para LLA, LMA o ADMTX-Asp vs LNH/NOS (15-18 vs 4-11 meses; p<0.0001). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la SG entre el uso de los tres primeros esquemas mencionados. La SG de los pacientes sometidos a TPH (n=3 auto vs n=31 alo) fue de 48 meses vs 8 meses en los pacientes que no recibieron TPH como parte del tratamiento (p<0.0001)[15].

Un metaanálisis de 97 pacientes evaluó el impacto de diferentes estrategias terapéuticas, dividiéndolos según la intensidad del tratamiento: A. menos agresiva que CHOP; B. intensidad moderada símil CHOP; C. regímenes intensos símil LA (LMA o LLA); y D. terapia mieloablativa (ciclofosfamida +/- QT + RT corporal total) seguida de TPH (4 auto y 6 alo). La SG media fue de 13 meses. No hubo diferencias significativas respecto a RC y SG entre los grupos A y B. El grupo C demostró RC de 94% siendo el 40% sostenidas en el tiempo de observación. El grupo D presentó una SG media de 31.5 meses, con beneficio a favor del alo-TPH vs el auto-TPH (38.5 vs 16.5 meses). Se concluye que a pesar de obtener respuestas globales (RG) con las 4 estrategias terapéuticas, las terapias agresivas aparentan ser superiores en cuánto a tasas de RC, SLE y SG, sobre todo el alo-TPH en RC1[23].

Otros esquemas de QT convencional están siendo investigados en ensayos clínicos (EC). El estudio NCT04109482 evalúa la seguridad y eficacia de la combinación de fludarabina con ciclofosfamida en NCDPB R/r. El NCT03599960 evalúa el tratamiento con metotrexate, L-asparaginasa, idarrubicina y dexametasona[24].

Focalizando en el TPH, Aoki y col. evaluaron de forma retrospectiva un registro de 25 pacientes con NCDPB sometidos a TPH (11 auto en RC1 y 14 alo en RC1/RC2 o recaído/refractario (R/r)). En un seguimiento de 53.5 meses, los pacientes sometidos a auto-TPH en RC1 tuvieron mejor SG y sobrevida libre de progresión (SLP) a 4 años que los pacientes sometidos a alo-TPH en RC1 con resultados no estadísticamente significativos (82% vs 69%; p= 0.44 y 73% vs 60%; p= 0.43 respectivamente)[25]. Otras series no han podido replicar estos resultados, existiendo reportes de SG a 1 año con auto-TPH de tan solo 11%. De todas formas, en pacientes no candidatos a alo-TPH, el auto-TPH es una opción a contemplar. En contraste, un estudio colaborativo multicéntrico norteamericano demostró la falta de eficacia del auto-TPH, siendo las conclusiones limitadas por el bajo número de pacientes, el mayor rango etario y por la inclusión de pacientes refractarios[26].

En el año 2013, Roos-Weil y col. publicaron en Blood un análisis retrospectivo del registro del Grupo Europeo de Trasplante de Sangre y MO con 39 pacientes sometidos a TPH con diagnóstico de NCDPB (34 alo y 5 auto) con SLE y SG a los 3 años en el primer grupo de 33% (IC 95%, 15-51%) y 41% (IC 95%, 22-60%) respectivamente, siendo la RC1 el factor favorable más determinante (no se analizó el grupo de auto-TPH por el bajo n). Los pacientes en RC1 tuvieron mejor SLE a 3 años (36%; IC 95%, 1-61%) y SG (52%; IC 95%, 24%-79%) en relación a los pacientes sometidos a alo-TPH con enfermedad más avanzada (26%; IC 95%, 1-50% y 29%; IC 95%, 4%-54% respectivamente), hallazgo sin significancia estadística (p= 0.12 y 0.06). Si se analiza el grupo de pacientes en RC1 que recibieron acondicionamiento mieloablativo (MAC) (19 pacientes), la SLE y SG a los 3 años fueron de 45% y 60% respectivamente. Las conclusiones respecto al uso de acondicionamiento de intensidad reducida (RIC) son limitadas

dado el bajo número de pacientes de este grupo, su edad y comorbilidades. La edad, el tipo de donante y la enfermedad de injerto contra huésped crónica no afectaron el *outcome* de forma significativa[19].

Otro metaanálisis de 128 pacientes arrojó una SG y SLE a los 2 y 4 años de 50% (IC 95%, 41%-59%) y 44% (IC 95%, 34-53%) de forma independiente de la respuesta alcanzada previo al TPH. En el subanálisis de grupos, se determinó que los pacientes que fueron sometidos a alo-TPH en RC1 tuvieron mejores tasas de SG (67% vs 7%) y de SLE (53% vs 7%). Este hallazgo, otorga mayor peso a la sugerencia de consolidar el tratamiento con alo-TPH en RC1. Respecto al régimen de acondicionamiento, los pacientes bajo MAC tuvieron tasas de recaídas más bajas que los pacientes que recibieron RIC (18% vs 40%)[27].

Es claro que los mejores resultados se obtienen con esquemas para leucemias agudas y posterior TPH, sobre todo alo-TPH. Si bien no hay unanimidad al respecto ni estudios comparativos entre ambos regímenes intensivos, se prefiere el uso de esquemas para LLA que incluyan profilaxis en SNC. El alo-TPH es la mejor estrategia para consolidar el tratamiento de pacientes con NDCPB, siendo el estado de RC1 pre TPH un factor pronóstico independiente de SG, por lo que debería ser considerado en todos los pacientes candidatos. Uno de los grandes desafíos a nivel terapéutico, implica el hecho de que la edad media de presentación dificulta llevar a cabo esta estrategia. En caso de pacientes no aptos, se puede considerar el auto-TPH como una estrategia de consolidación alternativa. Si bien el uso de TIT no está estandarizado, debería ser incluido ya que la NCDPB tiene predilección por el SNC pasando muchas veces desapercibido. Ha sido descripto que la TIT profiláctica reduce la incidencia de compromiso de SNC y mejora la SG[12,16,28]. Si bien las tasas de RC con tratamientos intensivos estándar en general son altas, también los son las tasas de recaída siendo muy poco probable lograr respuesta a un nuevo tratamiento, por lo que el escenario de pacientes R/r resulta al momento desalentador[16].

Tratamiento de baja intensidad:

Estos regímenes son una opción adecuada para los pacientes no candidatos a tratamientos intensivos, pero no existe evidencia robusta sobre su eficacia basados únicamente en estudios pequeños retrospectivos o reporte de casos. Existe evidencia limitada de respuestas transitorias con el uso de bortezomib, azacitidina, gemcitabina con docetaxel, pralatrexato y bendamustina. Si bien es frecuente lograr tasas aceptables de RG, la duración de dicha respuesta es corta con SG baja. En los casos de que debutan con compromiso únicamente cutáneo, la RT es una opción a considerar con intención paliativa. Existen múltiples opciones bajo investigación, a las cuales se hará referencia más adelante, que resultan una atractiva opción potencial a considerar en este grupo[3,11,12,24,29].

Tagraxofusp:

Considerando los decepcionantes resultados de la QT intensiva, en el año 2018 fue aprobado en Estados Unidos por la *Food and Drug Administration* (FDA) el tratamiento *target* con Tagraxofusp (SL-401) para pacientes mayores a 2 años de edad y, de forma subsecuente, por la Agencia de Medicina Europea en enero de 2021 para pacientes adultos en primera línea, siendo el primer tratamiento específico aprobado para la NCDPB. Ésta es la primera droga anti CD123 descripta en oncología[11,13,24]. No se encuentra aprobada en Argentina.

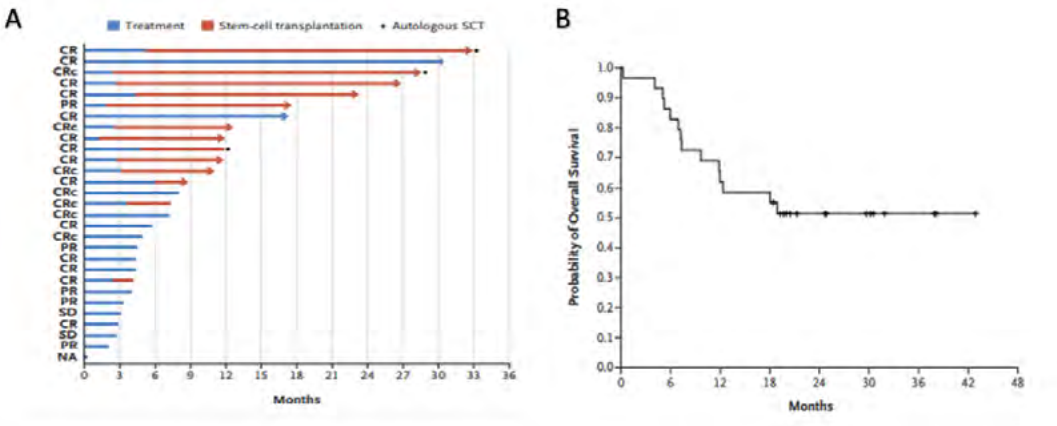
Es una citotoxina que actúa de forma dirigida contra el CD123. Consiste en una IL-3 humana recombinante fusionada a una toxina diftérica truncada. Al unirse al CD123 de la superficie celular se produce la internalización de la toxina por un mecanismo de endocitosis que lleva a una inhibición de la síntesis proteica y consecuente muerte celular. Dado que prácticamente el 100% las células patológicas sobreexpresan el CD123 y que las células normales lo hacen en forma baja o nula, esta droga se vuelve una interesante alternativa que demostró una potente actividad antitumoral tanto *in vitro* como *in vivo*[11,16,20].

El primer estudio piloto fue llevado a cabo por Frankel y col. en 11 pacientes con NCDPB R/r o no candidatos a QT estándar, siendo posible evaluar respuesta en 9 de ellos. 5/9 (56%) lograron RC y 2/9 (22%) respuesta parcial (RP) con un solo ciclo. La duración de respuesta media (DRM) fue de 5 meses. En 5/11 casos se presentaron efectos adversos (EA) infusionales, como fiebre y escalofríos, resueltos con tratamiento de sostén[30]. Estos hallazgos llevaron al desarrollo de un EC Fase I/II multicéntrico, abierto, no randomizado de rama única, en 47 pacientes adultos con NCDPB sin tratamiento previo y R/r. El

objetivo principal fue evaluar la RC y la RC clínica (RCc). En este estudio Pemmaraju y col. describen por primera vez criterios de RC: normalización de los valores de glóbulos rojos, blancos y plaquetas, blastos <5% en MO, regresión de compromiso nodal, esplénico, hepático y del 100% de las lesiones cutáneas. La RCc se llamó a la RC con persistencia de alteraciones cutáneas residuales sin evidencia de NCDPB activa. De los 47 pacientes, 32 recibieron Taxagrofusp monoterapia en primera línea y 15 luego de al menos un tratamiento previo. Del primer grupo, 29 (90%) recibieron la dosis de 12 microgr/kg de forma EV durante 5 días consecutivos cada 21 días y se mantuvo hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable. Este subgrupo logró RC o RCc en el 72% (21/29) y una RG del 90% (26/29). El tiempo de respuesta medio (TRM) fue 43 días (rango, 14-131 días) con una DRM no alcanzada en un seguimiento de 19 meses. El 45% (13/29 pacientes) fue sometido a TPH (10 alo y 3 auto) en RC1. La SG a los 18 y 24 meses fue 59% y 52% respectivamente, con una SG media no alcanzada. En los 15 pacientes R/r, la RG fue 67% con una SG media de 8.5 meses. El TRM fue 24 días (rango, 17-48 días) con una DMR de 2.8 meses (rango, 0.7-14 meses)[12,20]. El EA más grave fue el síndrome de leak capilar (SLC), desarrollado en el 19% de los pacientes (8). 2/8 pacientes fallecieron. En 7/8 de los casos, el SLC se presentó en la primera infusión de la droga, siendo la hipoalbuminemia al inicio su principal predictor. Es por esto que niveles de albúmina ≥3.2 gr/dl y una función cardíaca adecuada son requisitos para iniciar el tratamiento. Otros EA fueron aumento de transaminasas (64%), hipoalbuminemia (55%), edemas periféricos (51%) y trombocitopenia (49%), también más observados en el primer ciclo. Los EA grado ≥3 fueron frecuentes, ocurriendo en 78% de los pacientes no tratados previamente y en 87% de los R/r. Este trabajo anexa guías para el monitoreo y manejo de los EA, remarcando la importancia del control de la presión arterial, la albuminemia y el peso[20].

Ha sido publicado recientemente un estudio de seguimiento a 34 meses analizando 65 pacientes que recibieron Taxagrofusp en primera línea, con RG de 75% y RC/RCc de 57% (IC 95%, 44-69.2). El TRM fue de 39 días (rango, 14-131) y la DRM fue de 24.9 meses (IC 95%, 3.8 – no alcanzada (NA)). La SG media de los pacientes en primera línea fue 15.8 meses (IC 95%, 9.7-25.8). El 51% de los pacientes en RC1 fueron sometidos a TPH (6 auto y 13 alo), con una DRM de 22.2 meses (rango, 1.5-57.4). La SG media de este grupo fue de 38.4 meses (rango, 3.4-58.1). La mediana de seguimiento pos trasplante fue de 34 meses (rango, 19-47), con 72% de pacientes en Rc/RCc a los 12 meses pos alo-TPH. La SG a los 24 meses fue de 66% (IC 95%, 43-88). 4/18 pacientes en RC1 que no fueron a alo-TPH tuvieron DRM ≥6 meses, 2 con respuesta de 27 y 52 meses respectivamente. En los 19 pacientes R/r la RG fue 58% (IC 95%, 33.5-79.7) con 1 RC y 2 RCc. La SG media fue de 8.2 meses (IC 95%, 4.1-11.9). Un paciente logró RC y fue sometido a alo-TPH. Los EA más frecuentes fueron el aumento de transaminasas (64%) y la hipoalbuminemia (51%), siendo la mayoría transitorios y en el primer ciclo. El SLC se presentó en el

Figura 1. Tagraxofusp en primera línea (Pemmaraju N, N Engl J Med. 2019)



A: Resultados en 29 pacientes sin tratamiento previo. B: Análisis de sobrevida global (Kaplan-Meier)

21% de los pacientes tratados (Gr≥3=7%). Recaídas en SNC no fueron constatadas luego del uso de Tagraxofusp, a diferencia del uso de QT convencional. Si bien se excluyeron del estudio pacientes con compromiso de SNC, no fue descartado durante el reclutamiento, por lo que sigue siendo necesario profundizar las investigaciones sobre su potencial acción a dicho nivel[31]. Con la intención de disminuir su incidencia, están en estudio esquemas combinados con HyperCVAD[24].

Un estudio retrospectivo llevado a cabo en el MD Anderson *Cancer Center*, publicado en 2022 por Pemmaraju y col, analizó un grupo de 100 pacientes con diagnóstico de NCDPB comparando tagraxofusp, HyperCVAD y otros regímenes terapéuticos en primera línea (CHOP, esquemas tipo LMA, bortezomib, hipometilantes). Las tasas de RC fueron mayores con HyperCVAD comparado con tagraxofusp y otros regímenes (80% vs 59% vs 43% respectivamente; p= 0.01), sin diferencia significativa en las tasas de SG (28.3 vs 13.7 vs 22.8 meses respectivamente; p= 0.41) y SLE (38.6 meses vs NA vs 10.2 meses respectivamente; p= 0.24). Fueron sometidos a alo-TPH 51% vs 49% vs 38% de los pacientes respectivamente (p= 0.455). Estos resultados sugieren que todavía la QT convencional con regímenes símil HyperCVAD tendría un rol en primera línea, aún hoy en la era de terapias *target*. Estos datos han sido reproducidos en otro estudio retrospectivo, también sin diferencias significativas en SG entre las distintas primeras líneas de tratamiento y confirmando que los pacientes sometidos a alo-TPH tienen mayor SG[32,33].

Por supuesto, existen EC *on-going* que investigan el uso de Tagraxofusp en diferentes escenarios. Uno es el mantenimiento como monoterapia pos alo-TPH (NCT04317781). También existen estudios en marcha para definir si resulta eficaz en casos de LMA, NCDPB *like*, caracterizados por una expansión clonal asociada de CDP pero sin cumplir criterios de NCDPB[16].

Ensayos clínicos on-going:

IMGN632 (pivekimab sunirine o PVEK) es un anticuerpo monoclonal humanizado anti CD123 conjugado con un agente alquilante en estudio para NH CD123+ R/r, entre ellas la NCDPB. El EC Fase II CADENZA (NCT03386513) reporta resultados de 29 pacientes con NCDPB R/r, incluyendo a 10 de ellos previamente expuestos a Tagraxofusp, con tasas de RG de 29% (31% en expuestos a Tagraxofusp) y de RCc de 18%, con un perfil de seguridad favorable, sin reportes de casos de SLC. Esta droga está en estudio tanto en 1era línea como en R/r y ha sido designada por la FDA como terapia innovadora en NCDPB R/r en octubre del 2020[16,24,34]. También su uso está en estudio combinado con Venetoclax y Azacitidina en LMA CD123+ (NCT04086264).

Existen 2 estudios de Fase I que investigan el rol de las células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-t, de la sigla en inglés) anti CD123 en la NCDPB R/r (NCT02159495, NCT04109482). Han sido reportados serios EA asociados, siendo dificultoso su potencial uso en la mayoría de los pacientes teniendo en cuenta la edad de presentación y posibles comorbilidades asociadas[16,24].

XmAb14045 (NCT02730312) es un anticuerpo biespecífico contra CD123 y CD3 que estimula la acción de los linfocitos T contra las células neoplásicas que se encuentra en investigación en NH R/r CD123+[11,16].

Otra terapia *target* prometedora por su acción anti BCL2, que ha demostrado actividad tanto frente a neoplasias linfoides como mieloides, es el venetoclax. Como se mencionó, esta proteína antiapoptótica cumple un rol en la patogenia de esta entidad. Al momento se han descrito series de casos con resultados prometedores en cuanto a tasas de RC y SLE, tanto en monoterapia como en combinación con QT intensiva o hipometilantes. Existen estudios Fase I/II en curso que evalúan venetoclax en NCDPB R/r como monoterapia (NCT03485547), combinado con hipometilantes (NCT03404193), en esquema triple con Taxagrofusp e HyperCVAD (NCT04216524) o Taxargofusp e hipometilantes (NCT03113643)[24,35,36,37,38,39].

Por otro lado, si bien la azacitidina se ha usado *off-label* en pacientes frágiles, hay un estudio Fase I/II para LMA/SMD de alto riesgo con azacitidina, venetoclax y tagraxofusp, dada la capacidad de evadir la resistencia adquirida a tagraxofusp facilitada por la azacitina. Se ha demostrado que en las células que se han convertido en resistentes, el gen DPH1 (interviniente en el contacto de elementos intracelulares con la toxina diftérica) ha sido hipermetilado y silenciado. Al usar hipometilantes, este gen se sensibiliza al tagraxofusp. La dupla tagraxosfusp con azacitidina y, actualmente, el triplete con venetoclax, están de investigación (NCT03113643)[16,40,41].

Tratamientos potenciales:

Entre otro grupo alternativo, hay en investigación pre clínica múltiples inhibidores del BET. El TCF4, expresado en las células patológicas y necesario para su supervivencia, depende de la proteína BRD4 del BET, por lo que sus inhibidores podrían tener un rol terapéutico al lograr la disrupción del TCF4, favoreciendo la apoptosis de las células neoplásicas[12,16,24]. Dada la activación constitutiva de la vía NF-kB, un tratamiento con efecto inhibitorio de esta vía se plantea como alternativa. Hay reportes de casos donde el bortezomib, ya sea solo o en combinación con dexametaona y lenalidomida, se ha usado con algún grado de respuesta. Estudios pre clínicos muestran eficacia de tratamientos basados en esquemas para MM, como lenalidomida, bortezomib y/o daratumumab[12,16,24]. Con respecto a posibles inmunoterapias a considerar, se ha demostrado intensa expresión de PDL-1 en las células neoplásicas, así como aumento de su expresión en células dañadas luego del uso de Taxagrofusp, sugiriendo que exploraciones futuras de los inhibidores del checkpoint podrían ser una alternativa factible[16,24]. Algunas citas bibliográficas sugieren que, dada la frecuente positividad de CD33, la terapia con gemtuzumab ozogamicin sería una opción plausible, así como los inhibidores de FLT3 en pacientes FLT3+[4]. Por otro lado, CD303 tiene un rol en la vía inflamatoria a través de la activación del IFN-1, por lo que existe un anticuerpo anti CD303 desarrollado para lupus cutáneo (BIIB059/24F4) que logra inhibir esta cascada. Considerando la especificidad del CD303, su uso podría ser evaluado[24].

Recaída/refractariedad

En los casos R/r el pronóstico es muy pobre. En los pacientes que no usaron en primera línea Tagraxofusp, esta es la opción terapéutica de elección siendo el objetivo final el alo-TPH. Otra opción a considerar, sobre todo en nuestro medio, sería la gemcitabina con docetaxel. En los pacientes sometidos previamente a alo-TPH, la infusión de linfocitos del donante es una alternativa[3].

Comentarios finales

La NCDPB es una rara y agresiva enfermedad que en el corto lapso de 25 años pasó de ser una patología no reconocida a convertirse en una entidad propia con un tratamiento específico. Si bien queda un largo camino por recorrer para modificar su pronóstico, los rápidos avances en su reconocimiento, la compresión de su fisiopatogenia, las nuevas herramientas terapéuticas disponibles basadas en inmunoterapia, sumado al potencial desarrollo de nuevas drogas *target*, como al del papel de la ERM y la optimización del tratamiento del compromiso de SNC, prometen favorecer la evolución de estos pacientes. El escenario en R/r es una gran deuda pendiente, pero sin duda tendremos muchas y diversas novedades en los años por venir.

Conflictos de interés: la autora declara haber recibido honorarios por parte de AstraZeneca por concepto de actividades educativas en las que ha participado.

Bibliografía

1. Khoury, JD. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm. Curr Hematol Malig Rep 2018; 13:477–483.
2. Kameoka J, Ichinohasama R, Tanaka M y col. A cutaneous agranular CD2- CD4+ CD56+ "lymphoma": report of two cases and review of the literature. Am J Clin Pathol. 1998; 110:478–88.
3. Venugopal S, Zhou S, El Jamal SM, Lane AA, Mascarenhas J. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm-Current Insights. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2019; 19: 545-554.
4. Garnache-Ottou F, Feuillard J, Saas P. Plasmacytoid dendritic cell leukaemia/lymphoma: towards a well defined entity? Br J Haematol. 2007; 136:539-548.
5. Lucio P, Parreira A, Orfao A. CD123hi dendritic cell lymphoma: an unusual case of non-Hodgkin lymphoma. Ann Int Med 1999; 131:549-50.
6. Chaperot L, Bendriss N, Manches O y col. Identification of a leukemic counterpart of the plasmacytoid dendritic cells. Blood. 2001; 97:3210–7.
7. Garnache-Ottou F, Feuillard J, Ferrand C y col; GOELAMS and GEIL study. Extended diagnostic criteria for plasmacytoid dendritic cell leukaemia. Br J Haematol. 2009; 145:624-636.
8. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood. 2009; 114:937–951.
9. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016; 127:2391–2405.
10. Khoury JD, Solary E, Abla O y col. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 2022; 36:1703-1719.
11. Sweet K. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: diagnosis,

manifestations, and treatment. Curr Opin Hematol. 2020; 27:103-107.

12. Jain A, Sweet K. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm. J Natl Compr Canc Netw. 2023; 21: 515-521.

13. Pemmaraju N, Kantarjian H, Sweet K y col. North American Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm Consortium: position on standards of care and areas of need. Blood. 2023; 141:567-578.

14. Angelot-Delettre F, Roggy A, Frankel AE y col; In vivo and in vitro sensitivity of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm to SL-401, an interleukin-3 receptor targeted biologic agent. Haematologica. 2015; 100: 223-30.

15. Garnache-Ottou F, Vidal C, Biichlé S y col. How should we diagnose and treat blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm patients? Blood Adv. 2019; 3:4238-4251.

16. Wilson NR, Konopleva M, Khoury JD, Pemmaraju N. Novel Therapeutic Approaches in Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm (BPDCN): Era of Targeted Therapy. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021; 21: 734-740.

17. Sangle NA, Schmidt RL, Patel JL y col. Optimized immunohistochemical panel to differentiate myeloid sarcoma from blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. Mod Pathol 2014; 27:1137-43.

18. Johnson RC, Kim J, Natkunam Y, et al. Myeloid cell nuclear differentiation antigen (MNDA) expression distinguishes extramedullary presentations of myeloid leukemia from blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. Am J Surg Pathol 2016; 40:502-9.

19. Roos-Weil D, Dietrich S, Boumendil A y col; European Group for Blood and Marrow Transplantation Lymphoma, Pediatric Diseases, and Acute Leukemia Working Parties. Stem cell transplantation can provide durable disease control in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood. 2013; 121:440-446.

20. Pemmaraju N, Lane AA, Sweet KL y col. Tagraxofusp in Blastic Plasmacytoid Dendritic-Cell Neoplasm. N Engl J Med. 2019; 380:1628-1637.

21. Pagano L, Valentini CG, Pulsoni A y col, GIMEMA-ALWP (Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto, Acute Leukemia Working Party). Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study. Haematologica 2013; 98:239-246.

22. Martin-Martin L, Lopez A, Vidriales B y col. Classification and clinical behavior of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms according to their maturationassociated immunophenotypic profile. Oncotarget 2015; 6:19204-19216.

23. Reimer P, Rudiger T, Kraemer D y col. What is CD4+CD56+ malignancy and how should it be treated? Bone Marrow Transplant 2003; 32:637-646.

24. Adimora IJ, Wilson NR, Pemmaraju N. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN): A promising future in the era of targeted therapeutics. Cancer. 2022; 128:3019-3026.

25. Aoki T, Suzuki R, Kuwatsuka Y y col. Long-term survival following autologous and allogeneic stem cell transplantation for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. Blood. 2015; 125:3559-62.

26. Kharfan-Dabaja MA, Al Malki MM, Deotare U y col. Haematopoietic cell transplantation for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a North American multicentre collaborative study. Br J Haematol 2017; 179:781-789.

27. Kharfan-Dabaja MA, Reljic T, Murthy HS, Ayala E, Kumar A. Allogeneic hematopoietic cell transplantation is an effective treatment for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm in first complete remission: systematic review and metaanalysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2018; 18:703-709.

28. Martín-Martín L, Almeida J, Pomares H y col. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm frequently shows occult central nervous system involvement at diagnosis and benefits from intrathecal therapy. Oncotarget. 2016; 7:10174-10181.

29. Ishibashi N, Maebayashi T, Aizawa T y col. Radiation therapy for cutaneous blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a case report and review of the literature. Int J Clin Exp Med 2015; 8:8204-8209.

30. Frankel AE, Woo JH, Ahn C y col. Activity of SL-401, a targeted therapy directed to interleukin-3 receptor, in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm patients. Blood 2014; 124:385–392.

31. Pemmaraju N, Sweet K, Stein AS y col. Long-term benefits of tagraxofusp for patients with blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. J Clin Oncol 2022; 40:3032–3036.

32. Pemmaraju N, Wilson NR, Garcia-Manero G y col. Characteristics and outcomes of patients with blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm treated with frontline HCVAD. Blood Adv 2022; 6:3027–3035.

33. Yun S, Chan O, Kerr D y col. Survival outcomes in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm by first-line treatment and stem cell transplant. Blood Adv 2020; 4:3435–3442.

34. Pemmaraju N, Martinelli G, Todisco E. Clinical profile of IMGN632, a novel CD123-targeting antibody-drug conjugate (ADC), in patients with relapsed/refractory (R/R) blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN). Blood. 2020; 136:11–13.

35. Lane AA. Novel therapies for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. Hematol Oncol Clin North Am. 2020; 34:589–600.

36. Pemmaraju N, Konopleva M, Lane AA. More on blastic plasmacytoid dendritic-cell neoplasms. N Engl J Med. 2019; 380:695–696.

37. Montero J, Stephansky J, Cai T y col. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm is dependent on BCL2 and sensitive to venetoclax. Cancer Discov 2017; 7:156-64.

38. DiNardo CD, Rausch CR, Benton C y col. Clinical experience with the BCL2- inhibitor venetoclax in combination therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia and related myeloid malignancies. Am J Hematol 2018; 93:401-7.

39. More on blastic plasmacytoid dendritic-cell neoplasms.N Engl JMed 2019; 380:695-7

40. Laribi K, Denizon N, Ghnaya H y col. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: the first report of two cases treated by 5-azacytidine. Eur J Haematol 2014; 93:81-85.

41. Khwaja R, Daly A, Wong M, Mahé E, Cerquozzi S, Owen C. Azacitidine in the treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a report of 3 cases. Leuk Lymphoma 2016; 57:2720-2722.

42. Ulrickson ML, Puri A, Lindstrom S, Cassaday RD, De Padova N, Becker PS. Gemcitabine and docetaxel as a novel treatment regimen for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. Am J Hematol 2017; 92:E75-E77.

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.

Coagulación intravascular diseminada. Aspectos de laboratorio.

Disseminated intravascular coagulation. Laboratory aspects.

Marcone, María Inés.

Jefa de sección Hemocitología y Hemostasia del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez.

inesmarcone@icloud.com

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA (CID)

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 129-134
Octubre 2023

Palabras claves: Coagulación Intravascular Diseminada,
laboratorio,
scores CID.

Keywords: Disseminated intravascular coagulation,
laboratory,
DIC scores.

Introducción

La Coagulación Intravascular Diseminada (CID) es un síndrome caracterizado por la activación sistémica de la coagulación, que provoca la generación de trombina y fibrina intravascular, hecho que conduce a la formación de trombos en los pequeños y medianos vasos, lo que puede causar severa disfunción orgánica y hemorragias graves[1]. Dado que la CID no obedece a una patología en sí misma sino a un proceso asociado a la evolución de una enfermedad subyacente, detectar la CID en una fase temprana resulta fundamental para predecir la evolución y establecer estrategias en el tratamiento de pacientes en estado crítico[2]. No existe un único biomarcador que permita realizar el diagnóstico, por lo que diversos grupos de entidades mundialmente reconocidas formularon diferentes algoritmos, basados en sistemas de puntuación, para cuantificar el desequilibrio hemostático, la trombocitopenia y la conversión del fibrinógeno, características más destacadas en CID[3]. Idealmente el sistema de puntos debe incluir pruebas rápidas y fácilmente disponibles. Esto permite mayor probabilidad de utilización de los sistemas de puntos en centros que no posean laboratorios especializados, así como la existencia de un patrón de referencia para fines no solo diagnósticos sino también terapéuticos.

El primer sistema de puntuación fue desarrollado por un grupo de investigación japonés en colaboración con el Ministerio de Sanidad y Bienestar de Japón *(Japanese Ministry of Health and Welfare, JMHW)* en el año 1983[4]. A partir de la primera publicación utilizando un sistema de puntuación otras sociedades científicas hicieron sus propias propuestas, con algunas diferencias que podrían impactar en un cambio en la sensibilidad para diagnosticar

CID de acuerdo a la población donde se aplique y la patología asociada. La Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (*International Society of Thrombosis and Haemostasis,* ISTH), y la Asociación Japonesa de Medicina de Agudos (Japanese Association for Acute Medicine, JAAM) se han basado en el score de la JMHW para proponer sus variantes.

La ISTH definió en el año 2001 la CID como un "Síndrome adquirido caracterizado por una activación intravascular de la coagulación con pérdida de localización que puede obedecer a diferentes causas. Altera el endotelio microvascular y conduce al síndrome de disfunción multiorgánica si el proceso es lo suficientemente grave"[5]. La definición subraya que la CID se origina, se desarrolla y afecta a la microvasculatura y no se limita al lugar de la lesión, sino que se extiende por todo el organismo. En ese mismo año, el Subcomité de CID de la ISTH propuso que la CID abarcara dos conceptos diferentes que debían entenderse y trabajarse paralelamente: la CID no manifiesta, caracterizada por una disfunción hemostática sutil (compensada) y la CID manifiesta, que obedece a la fase descompensada. Se publicó entonces un sistema de puntuación para CID manifiesta. Este score, utilizado mundialmente en la actualidad, establece la presencia de enfermedad subyacente como condición para su uso[6]. La sepsis es una de las patologías asociada más frecuentemente al desarrollo de CID. La infección sistémica induce respuestas secuenciales que activan la coagulación, así como alteraciones en los mecanismos antitrombóticos y supresión de la fibrinólisis. Dado que estos cambios son defensas naturales del huésped, no es sorprendente una alta incidencia de CID asociada a sepsis[7]. Por este motivo, la recomendación de la ISTH es incluir el score que evalúa la coagulopatía inducida por sepsis (CIS) en pacientes críticos cursando infección severa. Este score, con más similitudes que diferencias en cuanto a las pruebas de laboratorio utilizadas también en el score de CID, sirve para monitorear la coagulopatía compensada, denominada "estado previo a la CID"[8].

A pesar de la amplia aceptación a nivel mundial de la propuesta diagnóstica de la ISTH para CID, no existe un consenso acerca de qué score utilizar, y la elección del sistema a aplicar es compleja, ya que los scores se vinculan directamente con la propia definición de CID de cada entidad científica[9].

Un mismo propósito, diferentes scores, diferentes pruebas de laboratorio

La importancia de las pruebas de laboratorio en el diagnóstico de CID a través del uso de scores es crucial. La puntuación JAAM DIC genera un máximo de 8 puntos, de los cuales 7 proceden de los marcadores de laboratorio y uno al criterio de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). La puntuación ISTH también tiene un máximo de 8 puntos, y todos los puntos son generados por los marcadores de laboratorio. Se considera que existe CID en pacientes con 4 o más puntos en la puntuación JAAM y 5 o más puntos en la puntuación ISTH de CID manifiesta (Tabla 1). ¿Cuáles son las diferencias entre los scores propuestos por la JAAM y la ISTH para el diagnóstico de CID manifiesta? La puntuación de la JAAM incluye los criterios del SIRS, mientras que el de la ISTH sólo incluye información clínica al restringir el uso del *score* a pacientes con una enfermedad subyacente típicamente asociada a CID. Dado que los criterios del SIRS sólo proporcionan 1 punto en el score de la JAAM, el impacto de este parámetro es más bien pequeño. Ambos scores utilizan diferentes umbrales y le dan también diferente puntaje al recuento de plaquetas, donde la puntuación de la JAAM incluye la medición periódica mientras que la ISTH no lo requiere. En cuanto al tiempo de protrombina (TP), también existen diferencias. En la propuesta de la ISTH tiene un peso mayor y se evalúa en segundos, mientras que en la JAAM debe considerarse la razón (con respecto a un pool de referencia) mayor a 1.2 para adjudicarle puntaje[9]. En este sentido, ninguno de los scores mide el impacto de la prolongación del TP utilizando una medida estandarizada. Sin embargo, si observamos el score de la ISTH para diagnóstico de CIS la medida que utiliza para evaluar la prolongación del TP es el RIN (Razón Internacional Normatizada). En los casos de sepsis como enfermedad subyacente, existe una evolución de la CIS a CID, por lo que ambos scores tienen puntos en común[10], y quizás debieran evaluar el impacto del TP utilizando la misma expresión. Por lo expuesto, se deben tener especiales recaudos en laboratorios de instituciones donde se utilicen estos scores, como contar con pooles de muestras normales, utilizar reactivos con ISI (*International Sensitivity Index*) cercano a 1, mantener el mismo lote de reactivo y participar de un sólido sis-

tema de control de calidad externo. Con respecto a los marcadores relacionados a la formación de fibrina, si bien en ambos scores poseen un mismo peso, difieren en el marcador utilizado: la puntuación de la JAAM propone utilizar productos de degradación del fibrinógeno (PDF) mientras que la ISTH no indica un ensayo específico, por lo que pueden usarse los PDF, la fibrina soluble (FS) o el dímero D (DD). Este último, al relacionarse al diagnóstico de otras patologías como el tromboembolismo venoso, muchas veces resulta el único marcador de formación de fibrina disponible. En este escenario, la medida de PDF podría resultar más eficaz en estados de hiperfibrinolisis, mientras que los complejos de FS podrían detectar mejor la formación de fibrina en estados de hipofibrinolisis, aunque su vida media es corta. Con respecto al uso del DD, se deben tener recaudos metodológicos a la hora de utilizarlo en el score. Los ensayos para medir DD son inherentemente heterogéneos; los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el antígeno DD poseen reacción cruzada con los PDF en forma variable, existiendo en el mundo más de 30 ensayos con anticuerpos diferentes en uso. Estos ensayos, a su vez, no están calibrados con un mismo calibrador. Sumado a esto, las unidades que se usan para la expresión de resultados también varían entre los diferentes métodos, siendo lo recomendado utilizar µg/L FEU ó µg/mL FEU. La falta de estandarización y armonización de los métodos de medida de DD hacen fundamental la elección de un método validado en rigurosos ensayos clínicos (por lo general, para exclusión de tromboembolismo venoso)[11] y monitorear un mismo paciente en el mismo laboratorio. Los ensayos más utilizados en Europa son Stago-Liatest® y Siemens-Innovans®. Por último, la puntuación de la ISTH incluye el valor de fibrinógeno, mientras que la puntuación de la JAAM no lo hace. Se ha demostrado que la omisión del fibrinógeno no tiene efecto relevante en pacientes con CID relacionada con sepsis, ya que el fibrinógeno es un reactante de la fase aguda inducida por la respuesta inflamatoria[12]. Los niveles bajos de fibrinógeno son una característica específica de algunos tipos de CID asociada a hiperfibrinolisis, como la CID en la Leucemia Promielocítica Aguda, la CID en la embolia de líquido amniótico o diversas reacciones tóxicas. En pacientes con traumatismos, los niveles bajos de fibrinógeno se asocian a peor pronóstico, e incluir el nivel de fibrinógeno en la puntuación podría ser útil en este grupo.

En el año 2014, la Sociedad japonesa de hemostasia y trombosis (*Japanese Society of Thrombosis and Hemostasis,* JSTH) propuso un nuevo sistema de puntos que incorpora marcadores hemostáticos como antitrombina (AT), FS, complejo trombina-antitrombina (TAT) y complejo protrombínico fragmento 1+2 (F1+2)[13] (tabla 1). Esto aumenta la sensibilidad diagnóstica[14] pero estas determinaciones no están disponibles en todos los laboratorios de rutina, sobre todo en nuestra región. La disminución de los valores de actividad de AT en pacientes sépticos suele acompañar el progreso a CID y es generalmente gradual. El recaudo que se debe tener es que la disminución de su actividad no es exclusiva de daño endotelial sino también podría deberse a patología hepática. La JSTH estableció, en el año 2017, una actualización en su sistema de puntos para considerar dos patologías muy frecuentemente asociadas a CID donde se necesitaban scores dedicados para mejorar la eficacia diagnóstica. Por ello, esta entidad propuso dos clasificaciones, con sistemas de puntuación diferentes. Una de estas clasificaciones la denominaron "tipo de trastorno hematopoyético" que omite la puntuación del recuento de plaquetas mientras que el otro, "tipo infeccioso", omite la medida de fibrinógeno. El "tipo básico" se utiliza entonces para otras patologías asociadas a CID diferentes a sepsis y alteraciones de la médula ósea[15], que poseen scores dedicados.

Otros marcadores de daño endotelial potencialmente asociados a diagnóstico de CID

Los biomarcadores que reflejan la lesión endotelial se utilizan sobre todo en protocolos de investigación, y sólo en raras ocasiones en la práctica clínica. En muchos escenarios, incluso cuando se trata de casos clínicos complejos, sigue existiendo incertidumbre sobre la posibilidad de evaluar la lesión endotelial. Sin embargo, algunos biomarcadores que reflejan cambios funcionales del endotelio (endoteliopatía) servirían para uso clínico y su medición podría tener implicancias en un diagnóstico temprano e inclusive valor pronóstico de CID.

Las células endoteliales vasculares interactúan con los leucocitos y las plaquetas y participan activamente en la tromboinflamación[16]. En esta secuencia las células endoteliales crean condiciones procoagulantes, proadhesivas y proinflamatorias a través de la expresión de numerosas moléculas de adhesión, fa-

Tabla 1. Diferentes scores para diagnóstico de CID y CIS

Ítem	Puntos	ISTH CID manifiesta	JAAM CID	JSTH CID (infeccioso)	ISTH CIS
Recuento de plaquetas (x10⁹/L)	3	--	<80 o disminución ≥50% dentro de 24 horas	≤50	--
	2	< 50		>50-≤80	<100
	1	≥50-<100	≤80->120 o disminución ≥30% dentro de 24 horas	>80-≤120	≥100-<150
	+1	--		disminución ≥30% dentro de 24 horas	--
PDF (DD) (µg/ml)	3	Fuerte aumento	≥25	≥40	--
	2	Moderado aumento		≥20-<40	--
	1	--	≥10-<25	≥10-<20	--
TP	2	≥6 segundos		≥1.67 (razón paciente/pool normal)	>1.4 (RIN)
	1	≥3-<6 segundos	≥1.2 (razón paciente/pool normal)	>1.25-<1.67 (razón paciente/pool normal)	≥1.2-<1.4 (RIN)
Fibrinógeno (g/ml)	1	<100	--	--	--
Actividad de AT (%)	1	--	--	≤70	--
TAT, FS, PF1+2	2	--	--	Incremento ≥2 veces respecto del intervalo de referencia	--
SIRS	1	--	>3	--	--
SOFA	2	--	--	--	≥2
	1	--	--	--	1
Total puntos para CID o CIS		≥5	≥4	≥5	≥4

PDF: Productos de Degradación del Fibrinógeno. DD: Dímero D. TP: Tiempo de Protrombina. RIN: Razón Internacional Normatizada. AT: Antitrombina. TAT: Trombina-Antitrombina. FS: Fibrina Soluble. PF1+2: Complejo Protrombínico Fragmento 1+2. SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment.* CID: Coagulación Intravascular Diseminada. CIS: Coagulopatía Inducida por Sepsis.

cilitando la formación de microtrombos[17]). La medida de las moléculas de adhesión circulantes, incluyendo E-selectina podría ser útil en CID asociada a sepsis. Sin embargo, resta comprobar su eficacia con más ensayos clínicos. Las células endoteliales intervienen no sólo en la regulación de la coagulación, sino también en la fibrinolisis mediante la producción de activador tisular del plasminógeno (tPA) e inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), este último se asoció en numerosos estudios como predictor de severidad y mortalidad tanto en sepsis como en CID[18]. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la síntesis de PAI-1 no es exclusiva del endotelio, sino que otros tipos celulares como megacariocitos y plaquetas también lo producen. Es por ello que el complejo tPA/PAI-1 podría ser un mejor indicador de activación endotelial[19].

Otros marcadores de endoteliopatía como diferentes componentes de glicocálix, vesículas extracelulares (mayormente expresando fosfatidilserina), Trombomodulina, Factor de von Willebrand y Angiopoyetina 2 podrían tener un rol importante teniendo en cuenta su variación según la patología subyacente. La fisiopatología de la lesión endotelial que progresa a CID es diferente en sepsis, Leucemia Promielocítica Aguda y Trauma. Se requieren estudios que vinculen los niveles de los potenciales marcadores a las diferentes patologías asociadas a CID[8].

Discusión

Aunque la disfunción endotelial es una condición esencial para definir la CID, los criterios diagnósticos sólo incluyen el recuento de plaquetas y las pruebas de coagulación pero en su mayoría no incluyen marcadores de daño endotelial, a pesar de su papel crítico, precediendo al trastorno de la coagulación. La capacidad de monitorizar la endoteliopatía podría permitir la detección precoz de la CID y facilitaría posibles enfoques terapéuticos.

El score de la JSTH (infeccioso) parece ser el de mayor sensibilidad para CID con sepsis como enfermedad subyacente. Sin embargo, la limitación de su uso radica en las pruebas que propone, ya que no están disponibles en muchos de los laboratorios de rutina y de guardia en Argentina. El conocimiento de los diferentes scores, sus limitaciones y variantes, la disponibilidad de pruebas de laboratorio y los tiempos de entrega de resultados son factores decisivos a la hora de establecer el criterio diagnóstico de CID en cada institución. Es mandatorio el trabajo en conjunto entre el equipo médico y de laboratorio a fin de consensuar, revisar y actualizar el enfoque diagnóstico de CID. Se deben elaborar estrategias que permitan diagnosticar CIS en pacientes infectados en estado crítico, teniendo en cuenta la posible evolución a CID si la CIS se establece. Por este motivo, en este grupo de pacientes, el seguimiento diario con pruebas de laboratorio que incluyan recuento de plaquetas, TP, PDF (ó DD) y fibrinógeno podría ser suficiente para monitorear la evolución de estos pacientes en riesgo de desarrollar coagulopatía. En este sentido, el score de la ISTH se presenta como el más utilizado en la mayoría de los países a nivel mundial, por tratarse de un sistema de puntos que incluye pruebas disponibles en la mayoría de los laboratorios de instituciones con terapia intensiva. De todas maneras, es imperioso contar con intervalos de referencia acordes a la población de estudio, teniendo especial cuidado en pacientes embarazadas, hepatópatas y niños. Por último, dado que la estrategia diagnóstica actual evalúa principalmente la coagulopatía por consumo manifiesta, existe una necesidad crítica de mejorar el reconocimiento de la CID no manifiesta y/o los estados previos a la CID.

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. J Intensive Care. 2014 Feb 20;2(1):15.
2. Gando S, Iba T, Eguchi Y y col. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. Crit Care Med. 2006;34:625–31.
3. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y, Hatada T. Disseminated intravascular coagulation: testing and diagnosis. Clin Chim Acta. 2014;436C:130–4.
4. Kobayashi N, Maekawa T, Takada M, Tanaka H, Gonmori H. Criteria for diagnosis of DIC based on the analysis of clinical and laboratory findings in 345 DIC patients collected by the Research Committee on DIC in Japan. Bibl Haematol. 1983;(49):265-75.
5. Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M: Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. Thromb Haemost 2001, 86:1327–1330.
6. Squizzato A, Gallo A, Levi M y col. Underlying disorders of disseminated intravascular coagulation: Communication from the ISTH SSC Subcommittees on Disseminated Intravascular Coagulation and Perioperative and Critical Care Thrombosis and Hemostasis. J Thromb Haemost. 2020 Sep;18(9):2400-2407.
7. Iba T, Levi M, Levy JH. Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. Semin Thromb Hemost. 2020 Feb;46(1):89-95.
8. Iba T, Levy JH, Thachil J, Susen S, Levi M, Scarlatescu E. Communication from the Scientific Standardization Committees of the International Society on Thrombosis and Haemostasis on vascular endothelium-related biomarkers in disseminated intravascular coagulation. J Thromb Haemost. 2023 Mar;21(3):691-699.
9. Dempfle CE. Comparing DIC scores: not an easy task indeed. Thrombosis Research. 2009 Dec;124(6):651-652.
10. Iba T, Helms J, Connors JM, Levy JH. The pathophysiology, diagnosis, and management of sepsis-associated disseminated intravascular coagulation. J Intensive Care. 2023 May 23;11(1):24. doi: 10.1186/s40560-023-00672-5.
11. Kearon C, de Wit K, Parpia S y col. PEGeD Study Investigators. Diagnosis of Pulmonary Embolism with d-Dimer Adjusted to Clinical Probability. N Engl J Med. 2019 Nov 28;381(22):2125-2134.
12. Sawamura A, Hayakawa M, Gando S y col. Disseminated intavascular coagulation with a fibrinolytic pheonotype at an early phase of trauma predicts mortality. Thromb Res. 2009 Nov;124(5):608–13.
13. Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis/DIC subcommittee. Diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation by the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis -tentative criteria. Jpn J Thromb Hemost. 2014;25:629–646.(in Japanese).
14. Mori H, Harada-Shirado K, Kawano N y col. Net reclassification index in comparison of prognostic value of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria by Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis and International Society on Thrombosis and Haemostasis: a multicenter prospective cohort study. Thromb J. 2023 Aug 7;21(1):84.
15. Wada H, Takahashi H, Uchiyama T y col. DIC subcommittee of the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. The approval of revised diagnostic criteria for DIC from the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. Thromb J. 2017 Jul 3;15:17.
16. Joffre J, Hellman J, Ince C, Ait-Oufella H. Endothelial responses in sepsis. Am J Respir Crit Care Med. 2020;202:361–70.
17. Iba T, Levy JH. Derangement of the endothelial glycocalyx in sepsis. J Thromb Haemost. 2019;17:283–94.
18. Hoshino K, Kitamura T, Nakamura Y, Irie Y, Matsumoto N, Kawano Y, Ishikura H. Usefulness of plasminogen activator inhibitor- 1 as a predictive marker of mortality in sepsis. J Intensive Care. 2017;5:42.
19. Watanabe R, Wada H, Miura Y y col. Plasma levels of total plasminogen activator inhibitor-I (PAI-I) and tPA/PAI-1 complex in patients with disseminated intravascular coagulation and thrombotic thrombocytopenic purpura. Clin Appl Thromb Hemost. 2001;7:229–33.

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.

Coagulación intravascular diseminada en pediatría.

Disseminated intravascular coagulation in pediatrics

Wittmund, Laureana Eleonora

Unidad de Hematología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA.

laureanawittmund@gmail.com

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA (CID)

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 135-141
Octubre 2023

Palabras claves: Niños,
Coagulación intravascular diseminada,
sepsis.

Keywords: children,
Disseminated intravascular coagulation,
sepsis.

Introducción

La coagulación intravascular diseminada (CID) es un Síndrome caracterizado por la activación sistémica de la coagulación que genera la formación de fibrina intravascular con el desarrollo de trombosis de los vasos de pequeño y mediano calibre. Esto compromete el adecuado flujo sanguíneo de los diferentes órganos y contribuye a la falla orgánica múltiple[1]. Por otro lado el descenso de las plaquetas y factores de la coagulación secundario a su consumo, y la alteración de la fibrinolisis, predisponen a complicaciones hemorrágicas.

La CID se desarrolla siempre en el contexto de una patología subyacente, cuando se interrumpe el balance hemostático normal entre los factores pro y anticoagulantes y la fibrinolisis.

Los estudios sobre el diagnóstico y tratamiento de CID en pediatría son muy escasos, por lo que el manejo ha sido extrapolado de las recomendaciones establecidas en población adulta.

Etiología

Las entidades clínicas asociadas con mayor frecuencia a CID en Neonatología y pediatría son: infecciones, siendo la sepsis la causa más frecuente; trauma, quemaduras, anomalías vasculares, neoplasias, picaduras de arañas, envenenamiento ofídico, reacciones transfusionales[2]. La Leucemia linfoblástica aguda y promielocítica aguda son las más frecuentemente asociadas a CID.

Los neonatos, especialmente los recién nacidos pretérmino, son más vulnerables al desarrollo de CID. En el periodo neonatal fisiológicamente se observa una disminución de factores pro y anticoagulantes, hiporreactividad plaquetaria durante los primeros días de vida que se compensa con una mayor actividad del Antígeno Von Willebrand y una actividad fibrinolítica reducida por menor actividad del plasminógeno y mayores niveles del inhibidor del activador del plasminógeno. Los factores asociados a la aparición de CID son: la asfixia, hipoxia,

labilidad cardiovascular, contracción del volumen intravascular luego del nacimiento, barreras cutáneas y mucosas inmaduras, requerimiento de múltiples procedimientos invasivos. En este grupo etario las causas más frecuentes de CID son la sepsis y la isquemia hipóxica durante la vida fetal o perinatal (enfermedades maternas y complicaciones obstétricas respectivamente), postnatal por anemia, shock, injuria cerebral, cardiopatía congénita. Otras causas: enterocolitis necrotizante, hemangioma gigante con desarrollo de Sme Kasabach- Merrit y síndrome de distress respiratorio[3].

Clínica

Existen diferentes fenotipos clínicos que dependen principalmente de la causa subyacente y del tiempo de evolución de la CID.

Si lo que predomina es la fibrinolisis el paciente se presentará con manifestaciones de sangrado: hemorragias en sitios de venopunturas, catéteres, mucosa gingival, gastrointestinal, renal, equimosis espontáneas o ante mínimo trauma. En cambio, si lo que prevalece es la inhibición de la fibrinólisis y el consumo de factores anticoagulantes naturales se desarrollarán manifestaciones trombóticas: fallo multiorgánico, trombosis, insuficiencia renal, alteración sistema nervioso central, distress respiratorio, necrosis cutánea, cianosis acral[2].

Una forma de presentación característica es la purpura fulminans adquirida post infección. Es una enfermedad desencadenada por diversos microorganismos, que se caracteriza por presentar necrosis cutánea/CID/falla multiorgánica y morbimortalidad elevada. Se caracteriza por lesiones cutáneas purpúricas por trombosis de la microcirculación de la dermis y hemorragia perivascular que pueden evolucionar a bullas y áreas necróticas con desarrollo de gangrena periférica. En las infecciones por Neisseria meningitidis se debe a la deficiencia adquirida de Proteína C (PC) mientras que en las infecciones por Streptococcus B hemolítico a deficiencia transitoria de Proteína S (PS) mediada por autoanticuerpos[4].

Diagnóstico

Una premisa básica es solo considerar el diagnóstico de CID en pacientes que presenten una condición basal predisponente que se asocie a la misma.

Existen múltiples puntajes propuestos que no han sido validados en neonatos y niños con CID para determinar su valor diagnóstico y pronóstico.

En 1983 el Ministerio Japones de Salud, Trabajo y bienestar Social (JMHLW)[5] creó el primer score diagnóstico para CID que incluye tanto características clínicas como de laboratorio: recuento plaquetario, Tiempo de Protrombina (TP), Productos de degradación del fibrinógeno (PDF) y fibrinógeno. Posteriormente la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH)[6] recomendó otro sistema de puntuación para CID abierta, que enfatiza la importancia de los marcadores de laboratorio, incluyendo dímero D y dando una importancia mayor a los PDF que al recuento plaquetario. Otro sistema de puntaje usado en Japón es el de la Asociación Japonesa de Medicina Aguda (JAAM)[7], específicamente diseñado para CID asociada a sepsis y trauma (Tabla 1, 2 y 3).

Se han comparado las diferencias y potenciales beneficios entre los diferentes scores, pero al no existir un gold standard para el diagnóstico de CID, la comparación de la exactitud diagnóstica es un desafío.

La importancia de estos sistemas de puntaje no es sólo diagnóstica, sino que permite establecer criterios de severidad, los cuales definen la conducta terapéutica, permitiendo, además, evaluar la eficacia de un tratamiento establecido.

Según un estudio retrospectivo de Jhang[8], que incluyó a 191 pacientes pediátricos, tanto el puntaje de la ISTH y JAAM son útiles para la detección de CID en pacientes críticamente enfermos. Estos puntajes se correlacionaron bien con otros scores de severidad como el PRISM (Pediatric Risk of Mortality III), SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score) modificado y PMODS (Pediatric multiple organ dysfuntion syndrome) y con la mortalidad al día 28. El score JAAM detectó más pacientes con CID demostrando mayor sensibilidad que el score ISTH, mientras que este último mostró alta especificidad para el diagnóstico de CID.

En un intento de armonizar 3 guías[9] (BCSH British Committee for Standards in Haematology, JSTH Japanese Society of Thrombosis and Hemostasis, SISET Italian Society for Thrombosis and Haemostasis) el subcomité de CID de la ISTH publicó en el 2013, unas recomendaciones sobre CID. Se establece que al no existir un único estudio diagnóstico que por sí solo sea capaz de diagnosticar CID, se deben combinar varios marcadores de laboratorio: TP prolongado, recuento plaquetario bajo o su descenso

en mediciones sucesivas, siendo sensible pero poco específico para CID; fibrinógeno bajo, específico pero poco sensible; productos derivados de fibrina elevados: dímero D, productos de degradación de fibrinógeno, fibrina soluble, los cuales pueden estar elevados en otros escenarios como cirugía o tromboembolismo venoso. Por otro lado, recomiendan el uso de un sistema de puntaje y la realización de

Tabla 1. Score ISTH

Variable	Resultado	Puntaje
Plaquetas (x 10^3/μL)	>100000	0
	50000-100000	1
	<50000	2
DD o PDF (μg /ml)	No aumentado	0
	Aumento moderado	1
	Aumento fuerte	2
TP	<3 seg	0
	3-6 seg	1
	>6 seg	2
Fibrinógeno (g/L)	>1	0
	≤1	1
SCORE ISTH	CID	≥5

Kunwar S, Alam M, Ezekwueme F, et al. (September 03, 2021) Diagnostic Scores and Treatment Options for Acute Disseminated Intravascular Coagulation in Children. Cureus.

Tabla 2. Score JAAM

Variable	Resultado	Puntaje
Criterios SIRS	≥ 3	1
	0-2	0
Plaquetas (x 10^3/μL)	>120000	0
	<120000/ 30-50% descenso en 24 hs	1
	<80000/>50% descenso en 24 hs	3
RIN	<1.2	0
	≥1.2	1
Fibrinógeno		
(mg/dl)	-------	-----
	-------	-----
FDP (mcg/ml)	<10	0
	10-24	1
	≥25	3
SCORE JAAM	CID	≥4

Kunwar S, Alam M, Ezekwueme F, et al. (September 03, 2021) Diagnostic Scores and Treatment Options for Acute Disseminated In travascular Coagulation in Children. Cureus.

Tabla 3. Score JMHLW

Variable	Resultado	Puntaje
Enfermedad subyacente	si	1
Sangrado	si	1
Falla de organo	si	1
Plaquetas (x 10^3/μL)	80-120000	1
	50-80000	2
	<50000	3
RIN	1.25-1.67	1
	>1.67	2
Fibrinógeno (mg/dl)	1-1.5	1
	<1	2
FDP (mcg/ml)	10-20	1
	20-40	2
	>40	3
SCORE JMHLW	CID	≥7

Kunwar S, Alam M, Ezekwueme F, et al. (September 03, 2021) Diagnostic Scores and Treatment Options for Acute Disseminated In travascular Coagulation in Children. Cureus.

estudios de laboratorio en forma periódica para monitorear los cambios dinámicos característicos de la CID.

En 2019, la ISTH propuso una nueva categoría para identificar una fase más temprana de la CID: coagulopatía inducida por sepsis (CIS)[10]. Una característica de la CID asociada a sepsis es la supresión excesiva de la fibrinolisis causada por una sobreproducción del inhibidor 1 del activador del plasminógeno. La hipoperfusión tisular lleva a la disfunción de diferentes órganos, con el posterior fallo multiorgánico. La hipofibrinogenemia no es frecuente y la elevación de los marcadores relacionados con fibrina no se asocian con la severidad de la sepsis. En contraste, la prolongación del TP y el descenso plaquetario se correlaciona con el aumento de la mortalidad en sepsis. Para el diagnóstico de CIS se utilizan tres ítems: recuento plaquetario, TP y score SOFA. Se propone un sistema de puntaje de 2 pasos para la detección temprana de CID: un primer screening con el score CIS, y una segunda evaluación con el score de CID abierta en los pacientes que cumplen criterios para CIS. Su utilidad fue validada en un estudio que demostró que todos los pacientes con CID abierta también cumplían los criterios de CIS y que la CIS precedía a la CID abierta en todos los casos.

En cuanto a la evaluación del impacto pronóstico de los diferentes scores diagnósticos, existe una revisión sistemática donde se analiza la relación entre puntaje ISTH para CID y pronóstico, en pacientes adultos y pediátricos con sepsis[11]. La mayoría de los estudios demuestran una asociación entre el puntaje del score y la mortalidad, si bien es difícil determinar si el mismo contribuye en forma independiente al pronóstico, debido a los múltiples factores involucrados en pacientes críticamente enfermos.

Tratamiento

La clave del tratamiento de la CID es la identificación y el manejo rápido de la condición subyacente. Sin embargo, en la CID abierta la coagulopatía puede persistir a pesar de haber eliminado la causa de la injuria, y puede requerir un tratamiento específico[12].

Es esencial mejorar la llegada de oxígeno a la microcirculación, tratando en forma precoz el shock o compromiso hemodinámico.

El uso de hemoderivados como tratamiento de soporte, deberá ser reservada para pacientes con manifestaciones hemorrágicas. No se debe transfundir hemoderivados sólo por alteraciones en los valores de laboratorio[2].

Se recomienda la transfusión de plaquetas en

pacientes con manifestaciones de sangrado o que presenten alto riesgo de hemorragia y recuento plaquetario menor a 50000/mm3 y requieran procedimiento invasivo. El plasma fresco congelado (PFC) se indica en pacientes con manifestaciones hemorrágicas con valores de TP/KPTT mayor a 1.5 veces el límite superior del valor normal[2]. En el grupo de pacientes neonatos se podría considerar en RNPT con alteraciones de las pruebas de hemostasia aun en ausencia de sangrado agudo[3].

El uso de complejo de concentrado de protrombina, puede considerase en pacientes con sobrecarga de volumen, pero debe considerarse sus limitaciones y riesgos.

En pacientes con valores de fibrinógeno menores a 1,5 g/l y sangrados se recomienda el uso de crioprecipitado, y existen algunos estudios que reportaron el uso de concentrado de fibrinógeno con buenos resultados.

Tratamiento anticoagulante:

En pacientes con CID con fenotipo trombótico debería considerarse el uso de heparina terapéutica. La infusión continua con heparina no fraccionada es preferida por su vida media corta y su reversibilidad con el sulfato de protamina. Si bien existen algunos estudios en pediatría[13], no hay evidencia que permita recomendar su uso en CID en forma extendida. Su administración está contraindicada en pacientes con evidencia de sangrado.

En adultos, el uso de antitrombina demostró reducción significativa de la mortalidad, pero en pediatría no existen estudios controlados randomizados que evalúen su eficacia en CID, por lo que su uso no está recomendado.

Un estudio retrospectivo que evaluó el uso de AT en 21 RNPT y 18 niños demostró la normalización del recuento plaquetario, TP, KPTT, fibrinógeno y Antitrombina (AT) dentro de las 24-48 hs de iniciado el tratamiento sin efectos adversos[14]. Sin embargo, todos los pacientes recibieron en forma concomitante otros hemoderivados por lo que es difícil evaluar la eficacia de la AT en forma independiente. Otro estudio multicéntrico postmarketing publicado en el 2019, en el que se evaluó el uso de AT asociado a tratamiento anticoagulante concomitante en 65 niños con CID, demostró la seguridad y eficacia del mismo, acelerando la resolución de la CID, el fallo multiorgánico y mejorando la sobrevida al día 28[15].

El uso de PC derivada de plasma podría tener algún beneficio en pacientes con CID, pero se requieren más estudios que avalen su indicación. Su uso estaría restringido a pacientes con síntomas clínicos de deficiencia aguda de PC. Entre los estudios publicados, existe un estudio prospectivo de 8 niños con CID asociado a meningococcemia y deficiencia severa de PC adquirida, en el cual el uso de PC logró mejoría clínica sin efectos adversos en 6 de los pacientes[16]. Otro estudio realizado en 18 neonatos con sepsis severa y CID, el uso de PC logró mejorar los parámetros de laboratorio y el score de disfunción orgánica, sin efectos adversos[17].

Por otro lado, el uso de PC recombinante no se recomienda en CID pediátrica, debido al aumento del riesgo de hemorragia severa. En un estudio fase 3 randomizado, controlado (RESOLVE) se evaluó el uso de PC recombinante en 477 pacientes pediátricos con sepsis, no existiendo diferencia en la mortalidad al día 28 entre el grupo tratado y el placebo. Los sangrados fueron similares en ambos grupos, pero la incidencia de sangrado intracraneal fue mayor en el grupo tratado con PCr[18].

Por último, la trombomodulina recombinante humana (TMr) fue autorizada en adultos y niños con CID en Japón en 2008, debido a sus propiedades antitrombóticas, antiinflamatorias y citoprotectoras. En 2012 se publicó la experiencia del uso de TMr en 25 pacientes pediátricos con sepsis y patología hematooncológica subyacente, 80% presentó resolución de la CID al día 7 y el 88% de los pacientes sobrevivieron al día 28[19]. Es necesario aclarar que todos los pacientes recibieron PFC y plaquetas para mantener valores de fibrinógeno mayores a 4,4 umol/l y plaquetas mayores a 20000/mm^3. De los 25 pacientes, los 2 neonatos que recibieron el tratamiento fallecieron por hemorragia intracraneal. A pesar de que la TMr genera mínimos efectos en los tiempos de coagulación comparado con otros anticoagulantes e impresionaría tener menor riesgo hemorrágico en niños (no así en neonatos), se requieren más estudios para confirmar su eficacia y seguridad que avalen su recomendación.

El tratamiento antifibrinolítico no está recomendado en CID, excepto en algunos casos en los que predomine el efecto de la hiperfibrinólisis como en pacientes con Leucemia Promielocítica Aguda.

El Factor VII recombinante sólo está indicado en casos de hemorragia catastrófica con riesgo de vida,

sin respuesta a otros hemoderivados.
Existen algunos estudios en los que se evaluó la combinación de diferentes terapéuticas. En 2021 un estudio randomizado, controlado que incluyó a 80 pacientes pediátricos internados en UTIP por sepsis severa/shock séptico y CID no abierta, se compararon dos grupos: grupo de intervención precoz que recibió PFC, HNF bajas dosis y acido tranexámico vs grupo placebo. Este último presentó mayor tasa de mortalidad, progresión a CID abierta y puntajes de CID más altos al día 2 y 5[20].

CID en pacientes pediátricos con Cáncer
La fisiopatología de la CID relacionada con patología oncológica suele ser menos fulminante, con una evolución más crónica. La misma puede ser desencadenada por causas adicionadas como la lisis tumoral, leucocitosis, síndromes de activación macrofágica o sepsis. Pueden presentarse como CID no abierta sin complicaciones trombo-hemorrágicas, y posteriormente la activación crónica de la coagulación, generar consumo de plaquetas y factores de la coagulación, siendo la hemorragia en esos casos la primera manifestación clínica, favorecida también por la trombocitopenia secundaria a infiltración de médula ósea y alteración hemostática por hepatotoxicidad secundaria a quimioterapia o enfermedad hepática previa. Por otro lado, el uso de catéteres venosos centrales y la inmovilidad pueden favorecer un estado protrombótico. Existen moléculas procoagulantes expresadas por las células leucémicas y tumorales, como el factor tisular, procoagulante neoplásico y citoquinas, que activan en forma exagerada la cascada de la coagulación.
La Leucemia promielocítica aguda está particularmente relacionada con el desarrollo de CID, debido a la sobreexpresión de factor tisular, cisteína proteasas y una respuesta fibrinolítica exagerada debido a elevación de activadores del plasminógeno tipo uroquinasa y tipo tisular. Se agrega un rol importante desempeñado por la anexina II la cual favorece la conversión de plasminógeno en plasmina y es altamente expresada en estas células y en el endotelio de la microvasculatura cerebral, con lo cual se explicaría la alta prevalencia de sangrado en esta localización.
Existe una revisión sistemática publicada en 2020, en la cual se evalúan 24 artículos de CID en Cáncer pediátrico y se evalúa su frecuencia, criterios diagnósticos utilizados, manifestaciones clínicas, tratamiento instaurado y mortalidad asociada[21].

Conclusiones
La CID en pediatría se asocia con alta mortalidad. Es necesario el desarrollo de un score validado para pediatría con mayor sensibilidad para un diagnóstico temprano, mientras que un score altamente específico se prefiere para confirmar el diagnóstico. Es importante destacar la necesidad de la evaluación dinámica para el diagnóstico definitivo, requiriéndose una evaluación multidisciplinaria. En pediatría no existen estudios de buena calidad que permitan validar estos sistemas de puntaje. Las estrategias de su manejo deben ser individualizadas, siendo el control de la enfermedad de base y el tratamiento de soporte la base del tratamiento. Se requiere la realización de estudios en población pediátrica que permitan validar criterios diagnósticos y manejo terapéutico de la CID.

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Levi M, Ten Cate H, «Disseminated intravascular coagulation,» New England J Med, pp. 341:586-592, 1999.
2. Rajagopal R, Thachil J, Monagle P, «Disseminated intravascular coagulation in paediatrics,» Arch Dis Child, pp. 1-7, 2016.
3. Veldman A, Fischer D, Nold M, Wong F, «Disseminated Intravascular Coagulation in Term and Preterm Neonates,» Semin Thromb Hemost , vol. 36, pp. 419-428, 2010.
4. Smith OP, White B, «Infectious purpura fulminans: diagnosis and treatment,» Br J Haematol, vol. 104, pp. 202-207, 1999.
5. Kobayashi N, Maekawa T, Takada M, Tanaka H, Gomori H, «Criteria for diagnosis of CID based on the analysis of clinical and laboratory findings in 345 CID patients collected by tthe Research Committee on CID in Japan,» Bibl Haematol., pp. 265-275, 1983.

6. Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M, «Towards the definition, clinical and laboratory criteria, and scoring system for disseminated intravascular coagulation,» Thromb Haemost, vol. 86, pp. 1327-1330, 2001.
7. Gando S, Iba T, Eguchi Y, Ohtomo Y, Okamoto K, Koseki K, Mayumi T, Murata A, IkedaT, Ishikura H, Ueyama M, Ogura H, Kushimoto S, Saitoh D, Endo S, Shimazaki S., «JAAM StuDy Group. A multicenter, prospective, validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria.,» Crit Care Med, vol. 34, pp. 625-631, 2006.
8. Jhang W, Ha E, Park S, «Evaluation of disseminated intravascular coagulation scores in critically ill pediatric patients,» Pediatric Critical Care Medicine, vol. 17, pp. 239-246, 2016.
9. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, Mathew P, Kurosawa S, Gando S, y col., «Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravasculae coagulation from harmonization of the recommensations from three guidelines,» Journal of Thrombosis and Haemostasis, vol. 11, pp. 761-767, 2013.
10. Iba T, Levy J, Warketin T, Thachil J, Poll T, Levi M and col, «Diagnosis and management of sepsis induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation,» Journal Thrombosis and Haemostasis, vol. 17, pp. 1989-1994, 2019.
11. Frank C, Larsen J., «Prognostic impact of the Inernational Society of Thrombosis and Hemostasis Disseminated Intravascular Coagulation Score in sepsis: A systematic review,» Seminars in Thrombosis and Hemostasis , 2023.
12. Kunwar S, Alam M, Ezekwueme F, Yasir M, Lawrence J, Shah S, Gordon D., «Diagnostic Scores and Treatment options for Acute Disseminated Inravascular Coagulation in children,» Cureus, 2021.
13. Göbel U, von Voss H, Jürgens H, et al., «Efficiency of heparin in the treatment of newborn infants with respiratory distress syndrome and disseminated intravascular coagulation,» European Journal Pediatrics, pp. 47-49, 1980.
14. Nowak-Göttl U, Groll A, Kreuz WD, Brand M, Breddin HK, von Loewenich V, Kornhuber B, «Treatment of disseminated intravascular coagulation with antithrombin concentrate in children with verified infection,» Klin. Padriat., vol. 204, pp. 134-140, 1992.
15. Nagafuchi H, Eguchi Y, Ikeda T, «Impact of Antithrombin Supplementation and Concomitant Anticoagulation Therapy in Pediatric Patients With Disseminated Intravascular Coagulation,» Clin. Appl Thromb Hemost, 2019.
16. Ettingshausen CE, Veldmann A, Beeg T, Schneider W, Jäger G, Kreuz W, «Replacement Therapy with Protein C Concentrate in Infants and Adolescents with Meningococcal Sepsis and Purpura Fulminans,» Semin. Thromb. Hemost, pp. 537-541, 1999.
17. Decembrino L, D'Angelo A, Manzato F, et al, «Protein C concéntrate as adjuvant treatment in neonates with sepsis-induced coagulopathy» Shock, vol. 34, pp. 341-345, 2010.
18. Nadel S, Goldstein B, Williams M, Dalton H, Peters M et col., «Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis; a multicentre phase III randomised controlled trial,» Lancet, vol. 369, pp. 836-843, 2007.
19. Yagasaki H, Kato M, Shimozawa K, et al., «Treatment responses for disseminated intravascular coagulation in 25 children treated with recombinant thrombomodulin: a single institution experience,» Thromb. Res, vol. 130, pp. 289-293, 2012.
20. Nawawy A, Elshinawy M, Khater D, Moustafa A, Nazir H et col, «Outcome of early hemostatic intervention in children with sepsis and nonovert disseminated intravascular coagulation admited to PICU: A randomized conrolled trial,» Pediatric critical care medicine, vol. 22, nº 3, 2021.
21. Christine Kongstad, Torben Stamm Mikkelsen & Anne-Mette Hvas, «Disseminated intravascular coagulation in children with cancer: a systematic review,» Pediatric Hematology and Oncology, 2020.

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.

Impacto clínico y pronóstico de la enfermedad residual medible (ERM) en los distintos subtipos genéticos de leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pediatría

Clinical impact and prognosis of minimal residual disease (MRD) in the different genetic subtypes of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in pediatrics

Gimenez, Vanesa G

HIAEP Sor María Ludovica, La Plata. Servicio de Hematología.

vanemed22@gmail.com

IMPACTO DE LA EMR EN LLA

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 142-151
Octubre 2023

Palabras claves: lleucemia linfoblástica pediátrica; enfermedad mínima residual; subtipos genéticos

Keywords: pediatric lymphoblastic leukemia; minimal residual disease; genetic subtypes

Introducción

La LLA es la neoplasia hematológica más prevalente en niños. Su pronóstico ha mejorado significativamente en los últimos 40 años, como resultado de los avances en el entendimiento de sus características clínicas, inmunobiológicas y de las alteraciones citogenéticas y moleculares, que han llevado a una mejor estratificación de riesgo y, consecuentemente, a tratamientos más dirigidos[1].

La evaluación de la respuesta al tratamiento a través de la medición de la EMR es reconocida, actualmente, como el factor pronóstico más poderoso en LLA. La integración del monitoreo a través de la EMR en protocolos adaptados al riesgo, se ha utilizado para guiar con éxito la intensificación y reducción de la terapia[2,3].

Sin embargo, la EMR sola, no es suficiente para predecir completamente el resultado. Las anomalías genéticas somáticas definen subgrupos biológicos diferentes, y muchos de ellos son importantes biomarcadores pronósticos y predictivos.

La medida en que la presencia de ciertas anomalías genéticas específicas influye en la cinética de la eliminación de la enfermedad, no se comprende completamente, y no hay consenso sobre cuál es el mejor método para integrar datos genéticos y valor de la EMR, para poder estratificar a los pacientes[1].

El análisis del protocolo AIEOP-BFM-2000 llegó a la conclusión de que las respuestas moleculares redefinen todos los factores pronósticos; sin embargo, fueron tenidas en cuenta sólo algunas anormalidades genéticas[4]. Por otro lado, estudios del Children´s Oncology Group (COG) y del St Jude Children's Research Hospital han encontrado asociaciones significativas entre anormalidades genéticas y EMR[5].

Cuando se observan subgrupos genéticos específicos, diferentes grupos cooperativos de tratamiento han llegado a diferentes conclusiones: el grupo de

United Kingdom y el COG, asignaron pacientes con amplificación intracromosómica del 21 (iAMP21) al grupo de alto riesgo, independientemente de la EMR, mientras que el grupo BFM recae en la EMR para asignarles riesgo a estos pacientes. De igual manera sucede con los pacientes con hipodiploidía y LLA *Phi-like*.

Idealmente se propone que el futuro de la estratificación en LLA recaiga en la integración de la medida de la EMR junto a la clasificación genética[3].

Relevancia clínica de la EMR

La tasa de regresión de la LLA después del inicio de la fase de inducción varía de paciente a paciente y múltiples estudios han demostrado que es el factor pronóstico más sólido y robusto[1].

Un consenso con respecto a cuál es el mejor umbral y punto en el tiempo, para evaluar la respuesta a la inducción, se ha perfeccionado entre diferentes grupos en las últimas décadas. A principios de la década de 2000, el COG, el St. Jude Children's Research Hospital (SJCRH) y el AEIOP-BFM definieron el final de la inducción (EOI) como el momento inicial más adecuado para evaluar la EMR y estratificar según riesgo.

Globalmente, los pacientes con EMR positiva al final de la inducción tendrán peor pronóstico[1,5].

El protocolo AIEOP-BFM 2000 evaluó el impacto pronóstico de la EMR medida por PCR, en dos puntos diferentes: día 33 y día 78, equivalentes al final de la inducción y final de la inducción-consolidación (fase Ib) en los distintos protocolos a nivel mundial, respectivamente, y clasificó a los pacientes con LLA-B (*n*: 3184 pacientes) según status de EMR: riesgo estándar si la EMR era menor a 10^{-3} en el primer punto, riesgo intermedio si eran positivos en el primer punto pero negativos en el segundo, y alto riesgo si persistía la positividad de EMR en ambos puntos. En este estudio se encontró que la EMR se correlaciona significativamente con el pronóstico, con sobrevida libre de eventos (SLE) a 5 años de más de 90%, 78% y 50%, en el grupo estándar, intermedio y alto riesgo, respectivamente ($p< 0.001$). Por otro lado, la EMR negativa al día 78 fue más predictiva de pronóstico favorable en LLA-T que en LLA-B. En este estudio, los pacientes de riesgo estándar, eran randomizados a recibir tratamiento de intensidad reducida en la fase de intensificación, pero esta modificación fue exitosa sólo para los pacientes con *ETV6::RUNX1*, y aquéllos entre 1-6 años de edad[4,6].

En un análisis posterior del COG, 7430 niños con LLA-B de riesgo estándar y alto riesgo, fueron randomizados a intensificación del tratamiento, basados en una combinación de respuesta morfológica y EMR medida por citometría de flujo, al final de la inducción. Nuevamente la EMR <0.01% fue un factor pronóstico independiente: SLE a 5 años de 89% vs 72% para quienes presentaban EMR >0.01% (p <0.001)[7].

La asociación entre pronóstico y nivel de EMR ha sido confirmada a lo largo del tiempo, tanto en pacientes adultos como pediátricos, con LLA. En un metanálisis publicado en el año 2017, con 13.637 pacientes pediátricos y adultos, se analizó la correlación entre, respuesta a la enfermedad medida por EMR y la SLE a 10 años. En gral, los pacientes pediátricos tenían mejores tasas de sobrevida que los adultos y, tanto los pacientes pediátricos como adultos con EMR negativa al final de la inducción, tenían más probabilidades de sobrevivir (pediátricos: SLE a 10 años 77% vs 32% si la EMR era negativa vs positiva; y adultos: SLE a 10 años 64% *vs* 21% si la EMR era negativa vs positiva)[8].

Interacción del status de EMR con los distintos subtipos genéticos en LLA:

La LLA es una enfermedad genéticamente heterogénea. Actualmente, el enfoque revolucionario de los análisis genómicos, subdivide a la LLA pediátrica, en más de 30 subgrupos genéticos (figura 1). En LLA-B, las anomalías genómicas recurrentes se caracterizan por:

- Aneuploidias cromosómicas: hiper o hipodiploidía
- Rearreglos: *ETV6::RUNX1, BCR::ABL1, TCF3::PBX1* y rearreglo de KMT2A

Las anomalías genéticas recientemente identificadas mediante análisis genómicos integrales incluyen: *BCR::ABL1 like* (LLA *phi-like*), iAMP21, DUX4 rearreglado, alteraciones del PAX5, *ETV6::RUNX1 like*, ZNF384 rearreglado, alteraciones del gen IKZF1, *TCF3::HLH*, entre otras.

La caracterización de las anormalidades genéticas en las células leucémicas, es importante, para poder identificar anomalías desfavorables, y poder incorporar terapias target moleculares, para reducir el riesgo de recaída[9].

Muchas de estas anomalías cromosómicas, estructurales y numéricas, ofrecen luz dentro de la biología de la enfermedad, y son pronósticamente relevantes. Una cuestión central es la relevancia del subtipo genético en la estratificación del riesgo si se utiliza EMR. La respuesta de la EMR difiere entre los diferentes subtipos genéticos, lo que demuestra que la biología de la enfermedad subyacente es el factor clave de la respuesta al tratamiento. Los pacientes con citogenéticos favorables o neutrales quienes son conocidos por tener una rápida respuesta al tratamiento y excelente sobrevida, tienen más probabilidad de ser rescatados cuando recaen.

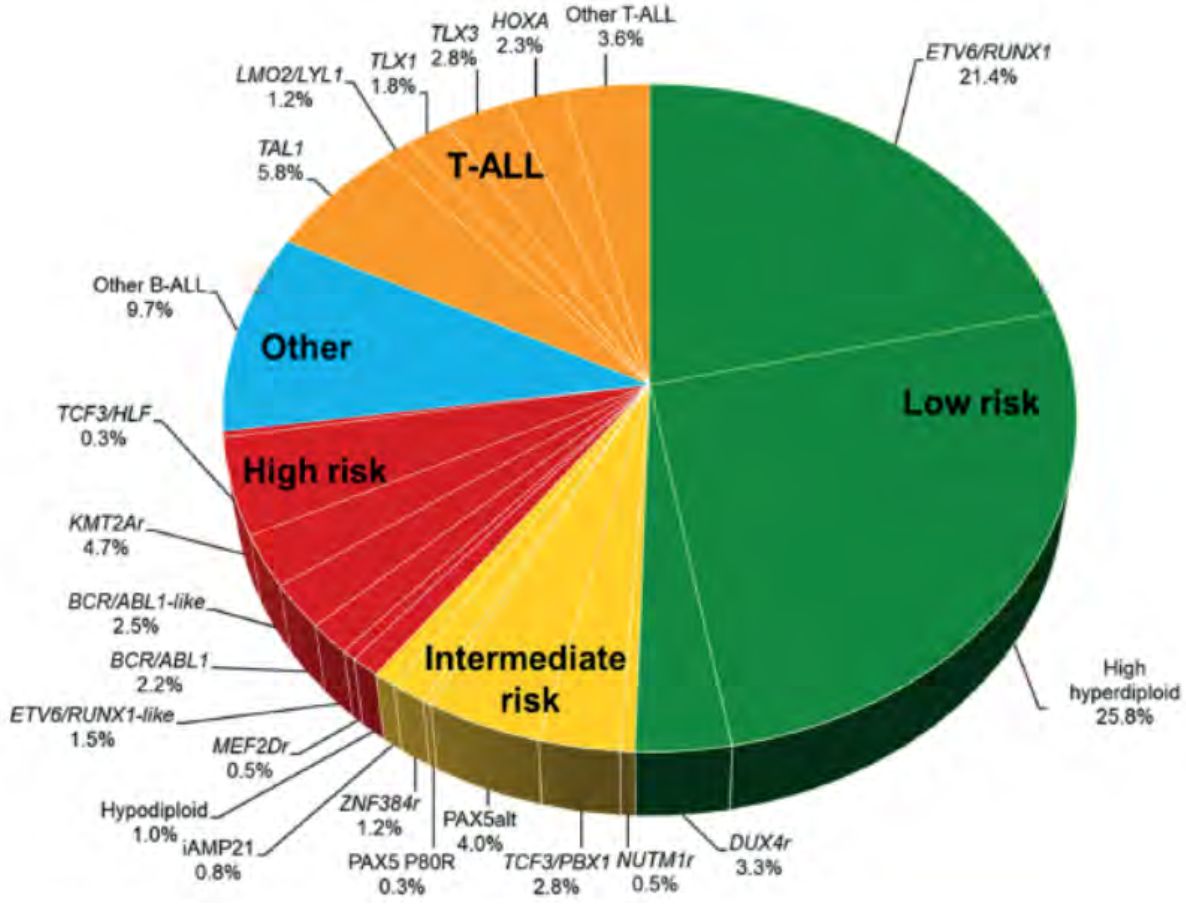
O´Connor y col, evaluaron la EMR desde una perspectiva diferente, con el fin de integrar el valor de la biología de la enfermedad otorgada por el subtipo genético. Ellos evaluaron la EMR como una variable continua utilizando el reordenamiento de la Ig y receptor linfocito B (Ig/TCR) e integrándolo con el subtipo genético. El riesgo de recaída fue fuertemente asociado con la EMR en cada subgrupo genético. Sin embargo, los resultados sugieren que un umbral único puede no ser apropiado para todos los subgrupos[3].

• LLA-B en lactantes

La LLA en lactantes (menores de 1 año), es una entidad clínica y biológicamente diferente, con características que le confieren mal pronóstico: rearreglo del gen KMT2A (KMT2Ar) en más del 80% de los casos, inmunofenotipo de linfoblastos pro-B (CD-10^{neg}, CD19^{+} and HLA-DR+) y coexpresión de uno o más antígenos mieloides, y alta carga tumoral al diagnóstico (hiperleucocitosis y compromiso extramedular frecuente). Múltiples estudios demostraron que este grupo etáreo presenta una SLE de 28-54%, significativamente inferior que la alcanzada por niños mayores de 1 año, que supera el 80%[10].

En lactantes con KMT2Ar, las características de alto riesgo son: menores de 6 meses de edad al

FIGURA 1. Distribución de los subtipos genéticos en LLA[9]



diagnóstico, mala respuesta a la prednisona y altos niveles de EMR al final de la inducción y de la consolidación.

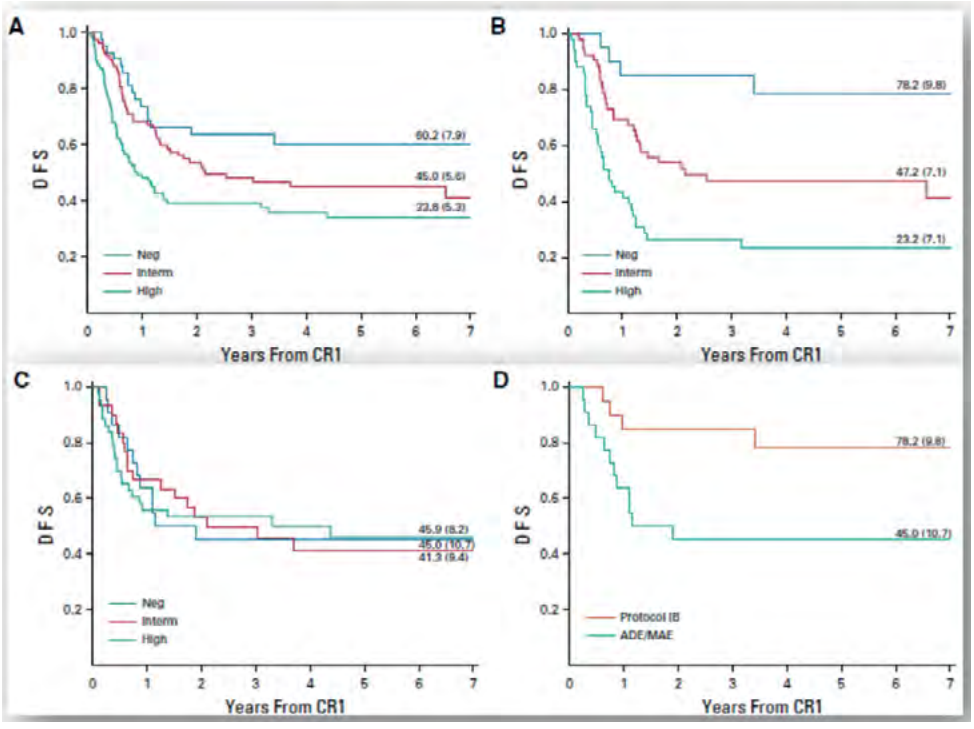
Los resultados del protocolo Interfant-06 demostraron que, la EMR en lactantes con KMT2Ar, predijo el pronóstico y pudo ser utilizada para estratificación de riesgo y asignación de tratamiento. La EMR al final de la inducción fue un fuerte factor pronóstico en pacientes tratados con consolidación de tipo linfoide (protocolo Ib), pero no en aquéllos lactantes que randomizaban a la consolidación de tipo mieloide (ADE/MAE). Al final de la consolidación, la EMR negativa fue un fuerte factor pronóstico, independientemente del tipo de tratamiento recibido[11].

La EMR permitió, entonces, identificar a un subgrupo de pacientes con relativamente buen pronóstico: aquéllos con EMR negativa al final de la inducción que eran tratados con consolidación tipo linfoide, tenían una SLE a 6 años de 78.2%. Si continuaban con EMR negativa al final de la consolidación, la SLE seguía siendo favorable: 65.7% a 6 años, independientemente del tratamiento recibido. Sin embargo, los resultados de este grupo etáreo, continuaban siendo inferiores al de los niños mayores de 1 año, por lo que, no hay lugar para reducción de tratamiento, en este subgrupo específico[1,11].

En el otro extremo, aquéllos con altos niveles de EMR al final de la inducción, tienen muy pobre pronóstico cuando se tratan con consolidación de tipo linfoide: SLE a 6 años de 23.2% (figura 2). Esta pobre respuesta podría sugerir que la leucemia tiene más características mieloides, por lo que se beneficiaría de una consolidación de tipo mieloide (ADE/MAE: citarabina, daunorrubicina, etopósido/ metotrexato, citarabina, etopósido). Esta hipótesis es soportada por la expresión más marcada de marcadores mieloides en pacientes con altos niveles de EMR al final de la inducción. El estudio no pudo respaldar si, una inducción de tipo mieloide, podría beneficiar a estos pacientes.

Los niveles de EMR post consolidación fueron un importante factor pronóstico: pacientes con EMR+ en este punto tenían pobre pronóstico con SLE <45% a 6 años. Para estos lactantes se requieren nuevos agentes dirigidos contra KMT2A o inmunoterapia (blinatumomab, CART- cells), para alcanzar

FIGURA 2. Impacto pronóstico de los niveles de la EMR al final de la inducción estimado por curvas de Kaplan-Meier: SLE para todos los pacientes (A), para pacientes tratados con protocolo IB (B), y pacientes tratados con citarabina, daunorrubicina y etopósido (ADE)/ mitoxantrona, citarabina, etopósido (MAE) (C). Resultados según tratamiento asignado con EMR negativa al final de la inducción. Neg: EMR negativa. Interm: EMR <5x10^{-4}. High: EMR >o= 5x10^{-4} [11]



una remisión molecular previo a la consolidación con TCPH[1, 3,5,11].

En conclusión, la evaluación a través de la EMR es un factor pronóstico independiente para lactantes con KMT2Ar. El tratamiento de inducción, en este protocolo, seleccionó pacientes para la terapia subsiguiente. Estos hallazgos confirman el rol protagónico de la EMR en este subtipo biológico de alto riesgo.

• LLA *BCR::ABL1* POSITIVA (Phi+)

El tratamiento de los niños con LLA Phi+ ha cambiado radicalmente en los últimos 20 años. Este subtipo de leucemia tenía un pronóstico ominoso pero, actualmente, las tasas de curación han mejorado notablemente con la combinación de quimioterapia e inhibidores de tirosina-kinasa (ITK), reservando el TCPH para pacientes de alto riesgo.

La t (9;22)(q34q11) genera el transcripto de fusión *BCR::ABL1*. La heterogeneidad en el punto de ruptura del gen BCR da lugar a tres productos de fusión de diferente tamaño: p190, p210 y más raramente p230. Funcionalmente los tres productos dan como resultado una regulación positiva de la actividad tirosina kinasa[12].

La incidencia de la t (9;22) aumenta con la edad: 2-3% de las LLA pediátricas, 20% de las LLA de pacientes AYA (adolescentes y adultos jóvenes) y 40% en mayores de 40 años[1,12].

Identificando pacientes de alto riesgo

La detección de la EMR es una vía efectiva para identificar pacientes con LLA que tienen riesgo aumentado de recaída. Además de la citometría de flujo, existen dos métodos ampliamente analizados y comparados para medir EMR en este subtipo genético: qRT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa de la transcriptasa reversa cuantitativa) de la expresión del transcripto *BCR::ABL1*, y cuantificación del reordenamiento de la Ig (inmunoglobulina) y TCR (receptor de linfocitos T)[12].

La significancia pronóstica de la medida de la EMR en pacientes LLA Phi+ bajo tratamiento con ITK, se encuentra bajo constante revisión. Varios estudios han demostrado que la detección de EMR mediante reordenamientos somáticos de Ig/TCR es un factor pronóstico potente e independiente en todos los subgrupos de LLA pediátrica, incluida la LLA Phi+ tratada con quimioterapia convencional. En este contexto, todavía es un tema de debate si *BCR::ABL1* podría ser un marcador de EMR más apropiado para la LLA Phi+ pediátrica. Además, los datos sobre el valor predictivo de la respuesta temprana a la EMR en la LLA Phi+ tratada con TKI son limitados o no concluyentes. Por lo tanto, sigue siendo relevante comparar la EMR basada en un marcador clon-específico vs el marcador oncogénico *(BCR::ABL1)* en pacientes tratados con TKI[13].

En el protocolo EsPhALL-04 el nivel de concordancia entre el nivel del transcripto y los niveles de EMR por Ig/TCR fue de 65-71%, dependiendo del momento en el que fue obtenida la muestra. En este protocolo, los pacientes con EMR detectable en la semana 12 (post fase Ib) tenían la tasa más alta de incidencia acumulativa de recaída a los 5 años. Tanto el EsPhALL como el grupo cooperativo COG (Children´s Oncology Group), a través de 3 ensayos clínicos (EsPhALL, AALL0031 y AALL0622) demostraron que, alcanzar tempranamente la negativización de la EMR, disminuye la incidencia de recaída[13,14,15].

EMR en BCR::ABL1 +: diferente significado en LLA Phi+ típica y LLA LMC-like

Por criterio diagnóstico convencional, la LLA *BCR::ABL1* positiva es indistinguible de la LMC (leucemia mieloide crónica) en crisis blástica. Sin embargo, si bien la estrategia de tratamiento para la *LLA BCR::ABL1* + es generalmente uniforme (ITK más quimioterapia intensiva), el enfoque terapéutico para la crisis blástica de la LMC está menos estrictamente definido. Se basa en ITK con quimioterapia concomitante de intensidad variable, y TCPH[16].

El enfoque para el monitoreo de EMR varía de acuerdo al diagnóstico, edad y práctica local establecida. En la LMC, el transcripto de fusión mayor *BCR::ABL1*, que codifica para la proteína p210, se expresa casi exclusivamente y sus niveles se evalúan mediante la qRT-PCR. Se utiliza una cuantificación absoluta de las copias del transcripto y se emplea una escala internacional que permite comparar los niveles de EMR entre diferentes laboratorios. En la LLA Phi+, la cuantificación de los reordenamientos de los genes Ig/TCR a nivel del ADN o el monitoreo del inmunofenotipo por citometría de flujo, se consideran *gold estándar,* particularmente en pediatría. Sin embargo, en algunos protocolos de LLA de adultos, se utiliza la qRT-PCR dirigida tanto al transcripto

BCR mayor como al menor, el cual codifica para la proteína p190, la más frecuente en LLA[12,16].

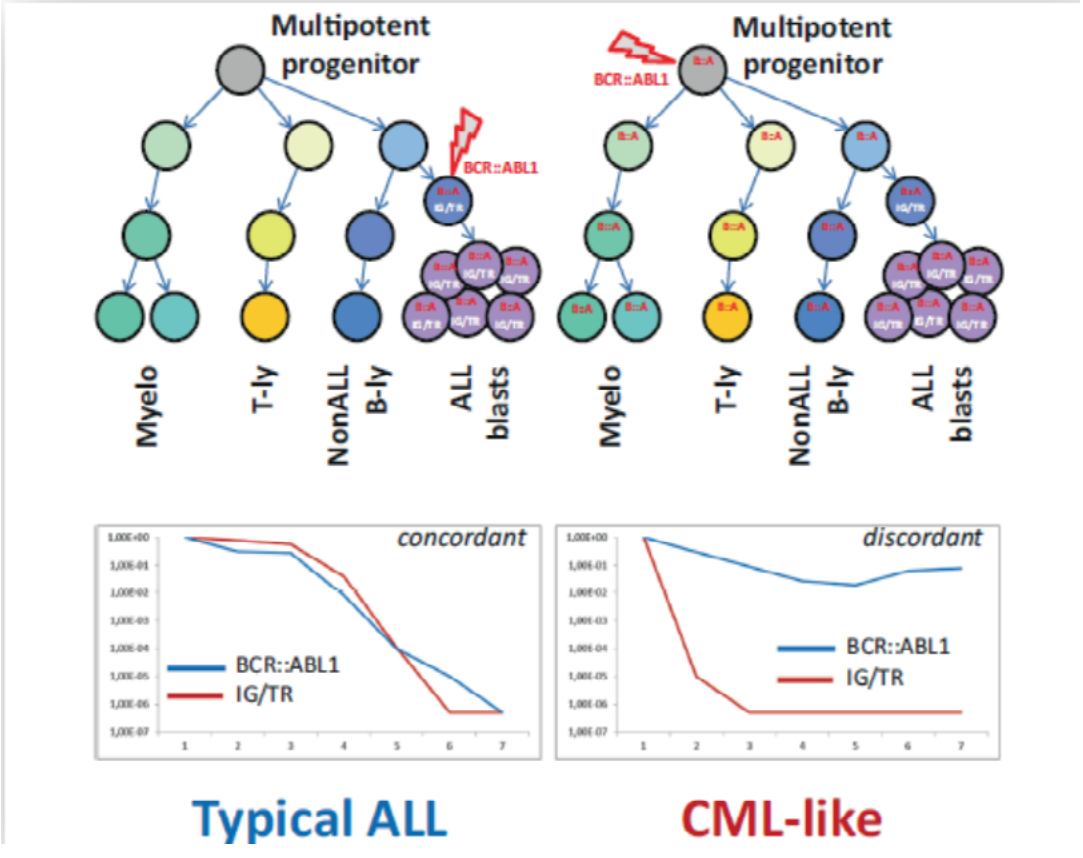
Investigadores de Praga buscaron cómo entender mejor las discrepancias entre los niveles de EMR medidos por Ig/TCR y por qRT-PCR. Observaron que, en el 20-25% de los pacientes, los niveles de EMR eran discordantes, con positividad *BCR::ABL1* prolongada, y se demostró que en estos casos el transcripto *BCR::ABL1* está presente en un clon más amplio, que involucra células mieloides y linfocitos T y B no clonales, con la translocación que ocurre en una célula progenitora multipotencial[17]. Por su similitud con la crisis blástica de la LMC se denominó a estas leucemias LMC-like, para diferenciarlas de la LLA Phi típica, donde el transcripto está presente sólo en las células blásticas (figura 3). En un estudio publicado por el mismo grupo, en el año 2022, se analizaron los niveles de EMR usando las dos metodologías antes mencionadas, reordenamiento Ig/TCR y qRT-PCR del transcripto. Basándose en la concordancia/discordancia de los niveles de EMR, se determinaron pacientes con LLA Phi+ típica y pacientes con LLA LMC-like, respectivamente. Se evaluó el valor predictivo de la EMR y otras características adicionales entre ambos subgrupos[16].

Impacto pronóstico de otras características biológicas: Históricamente la hiperleucocitosis (> 50 x 10^9/l) fue considerada una característica de mal pronóstico en LLA y aún se refleja en algunos protocolos actuales. Sin embargo, en estudios recientes, el efecto de la hiperleucocitosis ha sido sobrepasado por el *clearence* de la EMR y no se considera actualmente para estratificación de tratamiento.

En el caso de LLA Phi+, hay estudios recientes que demuestran que, en el subtipo LLA típica, el efecto pronóstico negativo de la hiperleucocitosis inicial continúa siendo de peso, aún en pacientes con rápido *clearence* de EMR[18]. Esto plantea si la hiperleucocitosis podría ser considerada como criterio de estratificación en pacientes con LLA Phi+ típica en futuros protocolos. Por el contrario, el efecto del recuento de leucocitos sobre el pronóstico en LLA LMC-like, es insignificante.

La incidencia de la deleción del gen IKZF1 fue significativamente más alta en la LLA típica comparado con los pacientes con LLA LMC-like (76% vs 43%, p=0.006). Sin embargo, el impacto sobre la SG

FIGURA 3. Diferencias entre LLA BCR::ABL1 típica y LMC-like [16]



y la SLE no fue significativa cuando se compararon ambos subgrupos[16].

Existen muchas preguntas sin responder aún, de manera certera:

- Cómo manejar un paciente que muestra persistencia de bajos niveles de expresión de BCR::ABL1 con EMR negativa por citometría de flujo y por Ig/TCR? Este manejo, es igual si se tratase de LLA Phi típica o LMC-like?
- Deberían los pacientes con LLA LMC-like trasplantarse en primera remisión completa?
- Deberían los pacientes, como en la LMC, rotar el TKI en LLA LMC-like con persistencia del transcripto?
- Los pacientes con LLA LMC-like deberían continuar el tratamiento con TKI después del mantenimiento?

Para poder responder estas preguntas, se necesitan estudios que midan prospectivamente BCR::ABL1 junto con el monitoreo de Ig/TCR.

En conclusión, los datos confirman que, aunque clínicamente se presentan al diagnóstico como una misma entidad, hay dos subtipos diferentes de LLA Phi+: típica y LMC-like. La diferente biología entre ambas se ve reflejada por la respuesta al tratamiento y, aunque las tasas de sobrevida globales de ambos son similares, las razones claves en la falla de tratamiento son diferentes: la toxicidad de la quimioterapia intensiva en LMC-like y las recaídas en LLA típica. Por lo tanto, identificar los subtipos de esta entidad, es esencial para permitir un enfoque óptimo de tratamiento a cada paciente, en los protocolos venideros[16].

Existe un rol altamente significativo del clearence de EMR para predicción de outcome en LLA típica, que permite estratificación de tratamiento, según riesgo. Por el contrario, el rol de la EMR en fases tempranas del tratamiento de LMC-like, es mayoritariamente insignificante, y no se aplica para ajustar terapia.

Para LLA típica, la administración de TKI con quimioterapia intensiva, utilizando EMR, parece ser la estrategia más razonable. Por otro lado, no hay características pronósticas relevantes aplicables para dirigir tratamiento en pacientes LMC-like, representando ¼ de las LLA Phi+, y el mejor enfoque terapéutico para este subgrupo, aún no está definido, incluyendo el rol del TCPH en primera remisión completa[12,13,16].

• LLA HIPODIPLOIDE (<45 cromosomas)

Es un subtipo genético con un pobre pronóstico, con SG menores al 50%. Los pacientes con LLA *near* haploide (24-31 cromosomas) y con baja hipodiploidía (32-39 cromosomas), son particularmente los de peor pronóstico[1].

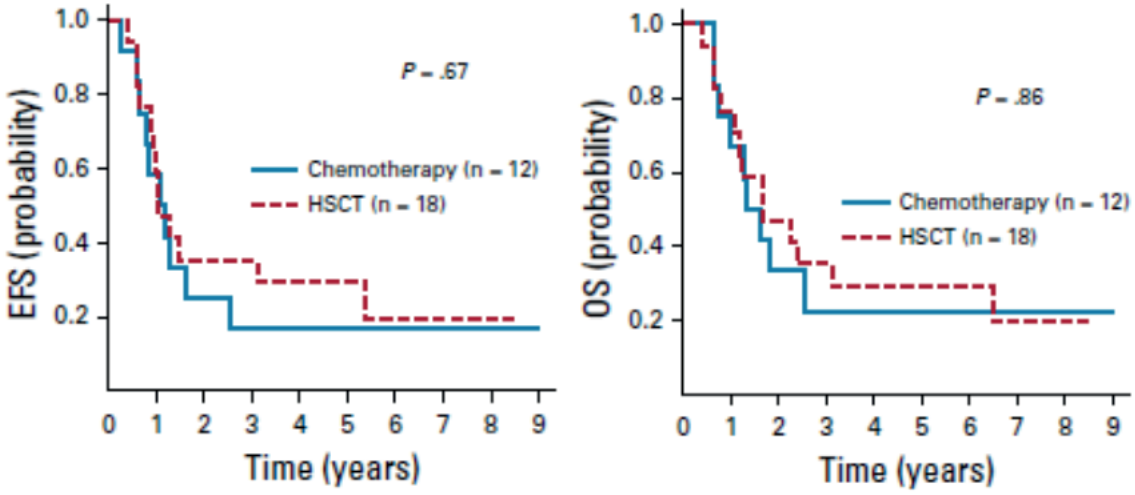
Mullighan y col, demostraron en una cohorte pequeña de 20 pacientes, que la EMR es el factor pronóstico más significativo en LLA hipodiploide y, la terapia dirigida según EMR, mejora significativamente la sobrevida[19]. Estos resultados fueron posteriormente expandidos y validados por el COG que reportó los resultados retrospectivos de 131 pacientes con LLA hipodiploide. Este estudio demostró el pobre pronóstico de los pacientes con EMR + al final de la inducción: EMR >o= 0.01% SLE a 5 años de 26.7%+/- 9.3% y SG de 29.3% +/- 10.1%. Por otro lado, el TCPH no demostró tener impacto significativo en el outcome (figura 4)[20]. Similares resultados fueron obtenidos en una gran revisión multicéntrica retrospectiva, liderada por Pui y col. Un total de 272 pacientes con LLA hipodiploide, de 16 instituciones, fueron analizados. La SG fue de 50%, consistente con reportes previos. Sin embargo una excepción fue observada en dos subset de pacientes: aquéllos con alta hipodiploidía (40-44 cromosomas), con SLE de 74% a 5 años, y aquéllos con EMR negativa al final de la inducción, con SLE de 75%. Excluyendo estos dos grupos, no hubo diferencias significativas en el pronóstico entre pacientes tratados con quimioterapia sola vs TCPH, cuando el tratamiento era dirigido según estatus de EMR: 53% vs 59.8%, p=0.47[21].

• LLA-T

La leucemia linfoblástica aguda de inmunofenotipo T (LLA-T) representa el 15% de las LLA diagnosticadas en pediatría. Biológicamente diferente a la LLA-B, pero con resultados que tienden a alcanzar a los de ésta en la actualidad, con enfoques de tratamiento más refinados. Las variables clínicas utilizadas para estratificar a pacientes con LLA-B no tienen el mismo valor pronóstico que en LLA-T. La EMR continúa siendo un factor pronóstico clave independiente; sin embargo, la cinética de la regresión blástica es más lenta[1].

Un subset de 464 pacientes con LLA-T, en el protocolo AIEOP-BFM 2000, se sometió a la misma inducción y estratificación de riesgo basado en la

FIGURA 4. SG y SLE de pacientes con LLA hipodiploide con EMR + al final de la inducción, con quimioterapia sola vs TCPH



EMR, que su contraparte de LLA-B. Los resultados difirieron significativamente de la población B, demostrando un patrón cinético más lento de regresión de la enfermedad. Únicamente el 16% de las LLA-T negativizaron la EMR al final de la inducción, en comparación con el 42% de las LLA-B, y tenían más probabilidades de tener enfermedad persistente al final de la consolidación que los pacientes con LLA-B (20.9% vs 5.9%). Estos análisis ponen a la luz las diferencias entre estas dos entidades biológicamente diferentes y demuestra que, el fin de la consolidación, es un punto más adecuado para la estratificación de la LLA-T[22].

El fenotipo de LLA-T puede clasificarse también acorde al estado de diferenciación intratímica. La LLA-T early T (LLA-ET) es un subtipo caracterizado por un inmunofenotipo único (cCD3$^+$, sCD3$^-$, CD1a$^-$, CD2$^+$, CD5$^+$ y CD7$^+$) y positividad para marcadores mieloides o de stem cells. Representa el 15% de los casos de LLA-T y era asociado previamente a pobre pronóstico, con alta carga tumoral al final de la inducción[23]. En el estudio COG AALL0434, entre los 1144 pacientes con LLA-T, 11% eran LLA-ET. Este subgrupo tenía 8% de falla de inducción comparado con el 1% de las LLA-T no ET, y 81% tenían EMR + al final de la inducción. Sin embargo, con el tratamiento actual basado en EMR, las LLA-T no ET y las LLA-ET tienen pronóstico similar. Las tasas de SLE y SG fueron 87% y 93%, respectivamente para las LLA-ET, comparado con el 86.9 y 92% de las LLA-T no ET. De manera interesante, no hubo diferencias significativas en la cohorte total ni para SLE ni SG en el día 29 con EMR <0.01% vs EMR entre 0.01-1%, sugiriendo el peor pronóstico para las LLA-T con EMR > 1% al final de la inducción[24]. Dado los resultados actuales de la LLA-ET con quimioterapia convencional, guiando tratamiento con EMR, no se justifica en este subtipo asignación a grupo de alto riesgo, ni intensificación de tratamiento, terapia experimental o TCPH en primera remisión completa.

Discusión y conclusiones

La estratificación de riesgo es un componente clave de la medicina de precisión que requiere de mediciones adecuadas e integración de múltiples factores pronósticos para asegurar una apropiada asignación de tratamiento.

Se ha demostrado que, tanto la EMR como los factores genéticos, son los indicadores pronósticos más importantes en LLA. Sin embargo, se han examinado de manera independiente, por lo tanto, será importante integrar la relación entre, valores absolutos de EMR y alteraciones genéticas, a través del establecimiento de puntos de corte de EMR específicos para cada subtipo genético. Esto permitirá mejorar los algoritmos de riesgo que serán utilizados para asignar tratamiento. Ejemplo de ello es la particular rápida respuesta al tratamiento de los pacientes con LLA *ETV6::RUNX1*, consistente con un excelente pronóstico. Esto indica que la biología de la enfermedad subyacente es el factor clave de la res-

puesta al tratamiento[3].

La relación entre pronóstico y nivel de EMR es un continuo y usar un único punto de corte para estratificar a todos los pacientes, es una sobresimplificación. Además, la integración de la genética ayuda a interpretar esta relación e indica que, la EMR por sí sola no es suficiente para estratificar a todos los pacientes. La excepción son los pacientes con valores de EMR en los extremos: pacientes con EMR >o = 5% tienen un extremadamente pobre outcome (SLE 42% a 5 años), independientemente de la genética, y deben considerarse para intensificación de tratamiento, inmunoterapia o terapias experimentales. De manera similar, los pacientes que alcanzan una respuesta negativa de la EMR, tienen un excelente pronóstico (SLE 95% a 5 años), y pueden ser considerados candidatos a reducción de tratamiento, en un esfuerzo para disminuir la toxicidad. Es importante destacar que, aún en pacientes con EMR indetectable que luego experimentan una recaída, la enfermedad es generalmente rescatable, otorgando una razón adicional de que, la estrategia de reducción de tratamiento, es apropiada.

La estratificación de pacientes con EMR >0.01% pero menor a 5%, es más compleja, y se basa en la integración con la genética. Para estratificar eficazmente a los pacientes, es imperioso utilizar diferentes valores de EMR, dentro de cada subtipo genético[1,3,5,6]. Un ejemplo en el protocolo actual de LLA (ALL IC-BFM 2022) son aquéllos pacientes con ETV6::RUNX1 (característica de buen pronóstico) pero con EMR >10% al día 15, pasarán a alto riesgo, a diferencia de aquéllos con molecular de mal pronóstico como los portadores de IKZF1 plus, que pasarán a alto riesgo, con tan sólo EMR > 0.1% al día 15[25]. Estos son claros ejemplos de la integración mencionada.

Actualmente algunos protocolos de tratamiento de LLA usan un umbral único de EMR para asignar riesgo a los pacientes, independientemente de las características genéticas. Sin embargo, los datos hasta aquí expuestos indican que, la EMR debe ser interpretada en el contexto de la genética, para maximizar su efectividad. Usando distintos puntos de corte de EMR para los distintos subtipos genéticos, permite más flexibilidad para definir subgrupos de riesgo.

El futuro de la estratificación de la LLA recae en la integración de la EMR con la clasificación genética.

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Contreras Yametti GP, Ostrow TH, Jasinski S, et al. Minimal Residual Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia: Current Practice and Future Directions. Cancers (Basel). 2021 Apr 13;13(8):1847.
2. Pui CH, Pei D, Coustan-Smith E, et al. Clinical utility of sequential minimal residual disease measurements in the context of risk-based therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a prospective study. Lancet Oncol. 2015 Apr;16(4):465-74.
3. O'Connor D, Enshaei A, Bartram J, et al. Genotype-Specific Minimal Residual Disease Interpretation Improves Stratification in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol. 2018 Jan 1;36(1):34-43.
4. Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. Blood. 2010 Apr 22;115(16):3206-14.
5. Pui CH, Pei D, Raimondi SC, et al. Clinical impact of minimal residual disease in children with different subtypes of acute lymphoblastic leukemia treated with Response-Adapted therapy. Leukemia. 2017 Feb;31(2):333-339.
6. Jeha S, Choi J, Roberts KG, Pei D, et al. Clinical significance of novel subtypes of acute lymphoblastic leukemia in the context of minimal residual disease-directed therapy. Blood Cancer Discov. 2021 Jul;2(4):326-337.
7. Michael J. Borowitz, Brent L. Wood, Meenakshi Devid et al. Assessment of end induction minimal residual disease (MRD) in childhood B precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) to eliminate the need for day 14 marrow examination: A Children's Oncology Group study. Journal of Clinical Oncology 2013 31:15_suppl, 10001-10001
8. Berry DA, Zhou S, Higley H, et al. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. JAMA Oncol. 2017;3(7):e170580.
9. Inaba H, Pui CH. Advances in the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Med. 2021 Apr 29;10(9):1926.
10. Guest EM, Stam RW. Updates in the biology and therapy for infant acute lymphoblastic leukemia. Curr Opin Pediatr. 2017 Feb;29(1):20-26
11. Stutterheim J, van der Sluis IM, de Lorenzo P, et al. Clinical Implications of Minimal Residual Disease Detection in Infants With KMT2A-Rearranged Acute Lymphoblastic Leukemia Treated on the Interfant-06 Protocol. J Clin Oncol. 2021 Feb 20;39(6):652-662.
12. Slayton WB, Schultz KR, Silverman LB, et al. How we approach Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in chil-

dren and young adults. Pediatr Blood Cancer. 2020 Oct;67(10):e28543.

13. Cazzaniga G, De Lorenzo P, Alten J, et al. Predictive value of minimal residual disease in Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib in the European intergroup study of post-induction treatment of Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia, based on immunoglobulin/T-cell receptor and BCR/ABL1 methodologies. Haematologica. 2018 Jan;103(1):107-115.
14. Jeha S, Coustan-Smith E, Pei D, et al. Impact of tyrosine kinase inhibitors on minimal residual disease and outcome in childhood Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Cancer. 2014 May 15;120(10):1514-9.
15. Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. Leukemia. 2014 Jul;28(7):1467-71.
16. Zuna J, Hovorkova L, Krotka J, et al. Minimal residual disease in BCR::ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia: different significance in typical ALL and in CML-like disease. Leukemia. 2022 Dec;36(12):2793-2801.
17. Hovorkova L, Zaliova M, Venn NC, et al. Monitoring of childhood ALL using BCR-ABL1 genomic breakpoints identifies a subgroup with CML-like biology. Blood. 2017 May 18;129(20):2771-2781.
18. Biondi A, Cario G, De Lorenzo P, et al. Long-term follow up of pediatric Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia treated with the EsPhALL2004 study: high white blood cell count at diagnosis is the strongest prognostic factor. Haematologica. 2019 Jan;104(1):e13-e16.
19. Mullighan CG, Jeha S, Pei D, et al. Outcome of children with hypodiploid ALL treated with risk-directed therapy based on MRD levels. Blood. 2015 Dec 24;126(26):2896-9.
20. McNeer JL, Devidas M, Dai Y, et al. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Does Not Improve the Poor Outcome of Children With Hypodiploid Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2019 Apr 1;37(10):780-789.
21. Pui CH, Rebora P, Schrappe M, et al. Outcome of Children With Hypodiploid Acute Lymphoblastic Leukemia: A Retrospective Multinational Study. J Clin Oncol. 2019 Apr 1;37(10):770-779.
22. Schrappe M, Valsecchi MG, Bartram CR, et al. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. Blood. 2011 Aug 25;118(8):2077-84.
23. Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. Lancet Oncol. 2009 Feb;10(2):147-56.
24. Brent L. Wood, Stuart S. Winter, et al. T-Lymphoblastic Leukemia (T-ALL) Shows Excellent Outcome, Lack of Significance of the Early Thymic Precursor (ETP) Immunophenotype, and Validation of the Prognostic Value of End-Induction Minimal Residual Disease (MRD) in Children's Oncology Group (COG) Study AALL0434. Blood 2014; 124 (21): 1.
25. Ampatzidou M, Bilic E, Campbell M et al. A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-mature-B Acute Lymphoblastic Leukemia. ALLIC-BFM 2022.

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.

Impacto de la Enfermedad Residual Medible en la Leucemia Linfoblástica Aguda en población pediátrica

Prognostic value of measurable residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia

Agriello, Evangelina

LEB laboratorio – Servicio de Hematología del Hospital Dr. José Penna-Bahía Blanca.

eagriello@leblaboratorio.com.ar

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 152-158
Octubre 2023

Palabras claves: Leucemia Linfoblástica Aguda, enfermedad residual mínima, citometría de flujo

Keywords: Acute Lymphoblastic Leukemia, minimal residual disease, flow cytometry

Introduction

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) constituye la neoplasia más frecuente en la infancia, con mayor incidencia entre los 2 y los 5 años de edad. A lo largo de las últimas décadas se ha logrado una mejoría notable en el pronóstico de los pacientes con LLA, con tasas de curación de alrededor del 80%, gracias al desarrollo de terapias adaptadas al riesgo[1-3]. Estos avances se deben al mayor conocimiento de la biología de la enfermedad y al trabajo de grupos cooperativos internacionales que lideran ensayos clínicos cuidadosamente diseñados. El International BFM Study Group (IBFM SG) es uno de ellos. Este consorcio tiene como objetivo la investigación de todos los aspectos de las leucemias y linfomas en la población pediátrica incorporando países del resto del mundo, entre ellos a la Argentina, con activa participación en la rama Intercontinental BFM group for ALL (ALL-IC BFM). Uno de los logros más importantes ha sido identificar que la reducción de blastos en sangre periférica y la evaluación de la médula ósea en el día 15 indican tempranamente la respuesta al tratamiento. Es decir, que la respuesta a la prednisona es un factor pronostico independiente. El ALL-IC BFM 2009 fue el primer protocolo que incorporó la evaluación de la Enfermedad Residual Medible (ERM) por citometría de flujo multiparamétrica en el día 15 para la recategorización de los pacientes en nuestro medio.

Al momento del diagnóstico de la LLA es obligatorio identificar el linaje linfoide comprometido a través del inmunofenotipo por citometría de flujo multiparamétrica (CFM), y realizar la caracterización genética por medio del estudio citogenético y por las técnicas moleculares más específicas (FISH, RT-PCR, MLPA, etc) para la búsqueda de alteraciones genéticas con impacto pronóstico que definen grupos de riesgo[4-5]. Para el estudio del inmunofenotipo por CFM se dispone de paneles que han sido definidos y publicados[6]. Simultáneamente, el consorcio Euroflow publicó las recomendaciones para el uso de una citometria de flujo estandarizada y validada incluyendo los paneles de anticuerpos recomendados para diferenciar los inmunofenotipos de medulas óseas normales, reactivas y patológicas al diagnóstico[7-8].

Las instancias donde debe ser evaluada la ERM están bien establecidas y deben ser respetadas de acuerdo a los protocolos terapéuticos. Este resultado es la base para la re estadificación de los pacientes y para la toma de decisiones clínicas en cada instancia ya que los pacientes con pronóstico favorable pueden beneficiarse con protocolos menos tóxicos que aquellos con mayor riesgo, quienes requieren regímenes más agresivos.

La determinación de la ERM en la medula ósea del día 15 es la primera instancia para la re estadificación de los pacientes con LLA y constituye un factor pronostico independiente. El resultado obtenido puede modificar el grupo de riesgo (GR) asignado al diagnóstico determinando un cambio en el esquema terapéutico a seguir[9]. Por otra parte, el desarrollo de nuevos blancos terapéuticos (ej, Blinatumomab, Inotuzumab, CAR-T cells, etc), con alta efectividad en la erradicación de la enfermedad residual, ha aumentado aún más la complejidad en la determinación técnica como en la toma de decisiones usando el resultado de la ERM[10-13].

Para poder utilizar la evaluación de la ERM en estos protocolos se ha evaluado la calidad de resultados del análisis. Para ello se ha trabajado sobre cada uno de los detalles analíticos hasta lograr la "maduración", es decir, la acreditación de los laboratorios con rondas regulares de controles de calidad desde el I-BFM.

Además se ha realizado una revisión detallada de los criterios clínicos. El consorcio de Ponte di Legno ha reunido a los expertos referentes de todos los protocolos internacionales pediátricos para definir nuevos criterios que sean aplicables a todos los grupos y asi poder comparar resultados con un única definición clínica[14].

Durante los dos últimos años se ha trabajado en la interpretación del nuevo protocolo ALL IC-BFM 2022 que comenzará a utilizarse en adelante.

Instancias para la re estadificación de pacientes utilizando los resultados de la ERM en el protocolo ALL IC-BFM 2022

La determinación de ERM por CFM es obligatoria para **todos los puntos de evaluación**: día 15, día 33 y día 78. En base a este resultado, en cada instancia se re asignan los grupos de riesgo, para la indicación de trasplante hematopoyético de células progenitoras, y para lograr una mejor definición del estado de remisión completa (RC).

Día 15: obligatoria para definición de todos los GR,
GRE: ERM <0,1 % en el día 15
GR original si ERM <0,1%
Grupo RA (LLA B o T) con EMR >= 10%.
CD20: determinar la positividad en los blastos residuales del día 15 para inmunoterapia con Rituximab.

Día 33
ERM: >=0.05% se asignará a grupo de RA.
ERM no evaluable el día 15: definición con ERM día 33
Define Remisión Completa más precisa:< 1% de blastos,
No en Remisión Completa: >=1% de blastos

Día 78:
ERM >= 0.05% positiva, revisión centralizada realizada por expertos referenciales en estudios de EMR definidos por cada país.
Los progenitores hematopoyéticos normales podrían confundirse con patológicos.
Obligatorio para definir las indicaciones del TCPH.

Que es la Enfermedad Residual Medible

La Enfermedad Residual Medible (ERM) en LLA es la persistencia de linfoblastos leucémicos detectables en una medula ósea control durante el tratamiento, o una vez finalizado (quimioterapia, inmunoterapia o radioterapia). Estas células patológicas son las remanentes del clon leucémico y se puede determinar por técnicas moleculares y/o celulares.

Detección molecular de reordenamientos genéticos específicos de la leucemia: Esta fue la primera técnica estandarizada por el grupo BIOMED, que aún conserva su vigencia. Se basa en identificar el reordenamiento del clon leucémico al diagnóstico, ya sea receptor de células T (TCR) para las LLA T o genes de las inmunoglobulinas (Ig) para las LLA B, y luego realizar la cuantificación sucesiva de este marcador en cada uno de los controles. La principal desventaja fue y sigue siendo la enorme dificultad en la logística y disponibilidad técnica para analizar un gran número de pacientes con un ensayo individualizado para cada uno de ellos, lo cual resulta complejo y laborioso[15-16].

Citometría de flujo multiparamétrica

La detección de ERM por CFM se basa en la

identificación de las células por sus marcadores antigénicos en la superficie de la membrana celular y/o intracitoplasma (inmunofenotipo). El objetivo es diferenciar progenitores linfoides ontogénicamente normales de las células leucémicas en una medula ósea normal reconstituida.
Cabe destacar que las terapias utilizadas para el tratamiento de la LLA también afectan la población de precursores linfoides B normales. Sin embargo, esta población normal B es capaz de regenerarse durante los intervalos de la terapia y luego de finalizada lograr expandirse, y así aumentar relativamente[17-18].
En el siguiente cuadro se hace referencia a los valores de corte e impacto clínico que aborda esta determinación en el protocolo pediátrico ALLIC **IC-BFM 2022** 2022

Día 15: obligatoria para definición de todos los GR,
GRE: ERM <0,1 % en el día 15
GR original si ERM <0,1%
Grupo RA (LLA B o T) con EMR >= 10%.
CD20: determinar la positividad en los blastos residuales del día 15 para inmunoterapia con Rituximab.

Día 33
ERM: >=0.05% se asignará a grupo de RA.
ERM no evaluable el día 15: definición con ERM día 33
Define Remisión Completa más precisa: < 1% de blastos,
No en Remisión Completa: >=1% de blastos

Día 78:
ERM >= 0.05% positiva, revisión centralizada realizada por expertos referenciales en estudios de EMR definidos por cada país.
Los progenitores hematopoyéticos normales podrían confundirse con patológicos.
Obligatorio para definir las indicaciones del TCPH.

<u>Como se mide la ERM?</u>
El uso de metodologías altamente sensibles para la cuantificación de ERM permite una mejor estimación de la reducción de la masa tumoral[19].
Diversos grupos de estudio de ERM han demostrado que la Citometría de Flujo Multiparamétrica (CFM) tiene una especificidad y sensibilidad inferior a los métodos basados en técnicas de PCR[20].
Sin embargo, las nuevas estrategias de CFM de alta sensibilidad, basadas en procedimientos completamente estandarizados propuestos por el grupo Euroflow son aplicables a ≥ 98% de los pacientes, logrando una sensibilidad similar a la PCR[20].
Para realizar la determinación de la ERM en LLA de Precursor B (LLA-CPB) por CFM se requiere de la discriminación inmunofenotípica entre células leucémicas residuales y precursores B normales/reactivos, los cuales están presentes fundamentalmente durante los períodos de regeneración medular[20].
Mientras que en el caso de las LLA de Precursores T (LLA-CPT), el estudio de ERM se basa en el hallazgo de fenotipos tímicos aberrantes en médula ósea.
El inmunofenotipo de la leucemia ha sido extensamente estudiado. Actualmente se conocen los patrones celulares que describen la expresión antigénica asincrónica, expresión de antígenos de otros linajes conocido como infidelidad de linaje, sobreexpresión y subexpresión de marcadores en el clon leucémico. La ontogenia de las células B normales, o sea el camino madurativo normal, se detecta con marcadores diferenciables del inmunofenotipo de la leucemia, por lo tanto el inmunofenotipo de la ERM es identificable en la medula ósea durante el tratamiento y en la reconstitución completa de la misma.
Para la identificación de las células residuales, se utiliza una suspensión celular de la medula ósea que se marca con una combinación determinada de anticuerpos fluorescentes. Luego las células se adquieren en un citometro de flujo para generar un archivo analizable para la identificación y cuantificación del perfil celular tanto normal como de células patológicas presentes en la muestra. Es importante que este proceso técnico se realice con protocolos estrictamente estandarizados
En las células residuales se detecta la modulación de algunos marcadores según el momento del tratamiento detectándose variaciones de la intensidad media de fluorescencia siendo significativo en las primeras etapas por efecto de los glucocorticoides: En el día 15, los esteroides pueden inducir disminución del porcentaje e Intensidad Media de fluorescencia (IMF) de CD10/CD34 y aumento de CD20/CD45 respecto al clon leucémico original[21-22].
ALL-IC recomienda el uso de Syto16 colorante de células nucleadas que tiñe las células sin necesidad de permeabilización para determinar la evaluabilidad de la muestra.

Para alcanzar al nivel de sensibilidad del 0,01%, es necesario adquirir suficiente cantidad de células en el estudio. El número mínimo recomendado de eventos nucleados a adquirir es 300.000.
En los casos que se detecta una EMR >= 0,1%, el cluster de blastos debe contener al menos 300 células, para tener un cluster de al menos 30 eventos CD20+ (en el caso de que solo el 10% de los blastos sean positivos)

Criterios de No evaluabilidad por muestra inadecuada:
• hemodilución (eritroblastos <2%),
• número de células no suficientes para el análisis (<300.000 células nucleadas),
• pérdida de viabilidad celular (mayoría de las células muertas).
El tiempo desde la toma de muestra para su procesamiento: <48 horas = favorable, >48hs usualmente será no aceptable por pérdida de viabilidad celular (e.g. muerte masiva de células)

Como se garantiza la calidad de los estudios para poder participar de los protocolos de tratamiento pediátricos?
Para poder incluir los pacientes al ALL IC-BFM 2009, los investigadores de los laboratorios de citometría de flujo fueron evaluados para garantizar la calidad del estudio. Este trabajo se ha basado en que cada centro demuestre:
• la participación continua en rondas regulares anuales del control de calidad internacional UKNEQAS para la determinación y cuantificación de ERM
• resolución de rondas de análisis de casos (Ring Trials)
De ambos se obtiene un informe del desempeño obtenido por cada laboratorio.
• Además se realiza una evaluación de casos procesados por cada centro a cargo de un investigador acreditado por el consorcio ALL IC- BFM.
Luego de lograr las aprobaciones se puede comenzar a emitir resultados confiables para la toma de decisiones clínicas según el protocolo.

Estandarización del análisis de la ERM por CFM
Actualmente se dispone de los patrones de diferenciación de la ontogenia normal combinando los siguientes marcadores: CD10, CD20, CD19, CD34, CD38, CD45. Generalmente el clon leucémico se ubican en regiones aberrantes por lo que se demuestra el perfil fenotípico diferente al normal.
Es necesario una técnica estandarizada con alta sensibilidad y especificidad para que sea aplicable a grupos de pacientes y así obtener resultados reproducibles entre centros.
El consorcio Euroflow ha trabajado en la estandarización y validación de la CFM. Es posible reproducir todos los pasos que involucran a esta técnica desde lo preanalítico hasta los detalles para la correcta emisión del informe[23-26].
Si bien la fase analítica tiene un rol determinante, es importante resaltar la fase preanalítica.
La muestra de elección es la médula ósea (MO) que se debe obtener de la **primera punción aspirativa**. El volumen total no exceder los 2 ml y de esta forma considerar que la muestra tendrá la menor hemodilución posible en el proceso aspirativo.
El anticoagulante recomendado es EDTA. El uso de este anticoagulante garantiza la menor modulación de marcadores de membrana cuando se realiza el inmunofenotipo.
El procesamiento se recomienda se realice antes de las 24 hs. de su extracción conservada a temperatura ambiente. Sin alteraciones extremas de temperatura.
No es recomendable refrigerar, congelar, ni utilizar soluciones estabilizadoras (TransFix (Cytomark) TM y Streck Cyto-ChexTM) dado que alteran la intensidad de expresión de las proteínas usadas para la identificación y cuantificación celular, aumentando la inespecificidad, y afectando las características morfométricas de las células y dificultando la discriminación entre las distintas subpoblaciones celulares.

<u>Citometría de Flujo de nueva generación: New Generation Flow(NGF)</u>
EuroFlow ha publicado la caracterización inmunofenotipica de la maduración normal de la ontogenia B en la medula ósea normal de pacientes pediátricos sanos usando citometría a 8 colores y herramientas de análisis innovadoras . Estos análisis generaron un patrón normal que se ha utilizado subsecuentemente como imagen de referencia de las medulas óseas en regeneración de niños con diagnóstico de Leucemia linfoblástica de precursor B[23-26].
La elevada sensibilidad y especificidad de la CMF de nueva generación para discriminar poblaciones poco frecuentes y la capacidad para valorar la calidad de la muestra, junto con la rapidez en la obtención

de resultados, afianzan la CF como método idóneo para el seguimiento de la enfermedad residual.
Las muestras de MO se procesan con un protocolo de bulk lisis, luego tinción y adquisición según las SOPs de EuroFlow. Brevemente, se realiza una lisis previo a la inmunomarcación para disponer de un significativo número de células en el análisis logrando superar > $4x10^6$ células adquiridas.
Cabe destacar que esta estrategia considera marcadores incluidos en los paneles habituales de diagnóstico (CD66c y CD123) y nuevos (CD73 y CD304). Se ha demostrado que estos marcadores permanecen sin afectarse su nivel de expresión e intensidad independiente del momento y del tratamiento usado en las LLA de Precursor B[27-29].
La complejidad de los análisis se va incrementando a medida que se incorporan más marcadores con un numero de células significativamente mayor ya que se detectan poblaciones poco frecuentes. Esto fundamenta la necesidad del desarrollo de nuevos software. Infinicyt es uno de ellos.
Con respecto al análisis se puede realizar de forma manual detectando cada una de las poblaciones asignadas por el experto y también usando una plataforma automatizada que agiliza el tiempo de asignación de las poblaciones. El análisis automatizado se basa en la comparación de la muestra con una base de datos en la que se asignan poblaciones y se deja para la asignación del operador poblaciones a definir. En ambas situaciones solo el experto es quien define e interpreta el analisis.

Determinación de la sensibilidad del estudio: LOD y LLOQ

El cálculo del *límite de detección(LOD)* y *límite inferior de cuantificación (LLOQ)* son nuevos parámetros incorporados en el análisis de la detección de la ERM. Ambos hacen referencia a la sensibilidad alcanzada en el estudio y se calculan con una fórmula matemática que tiene como variable en el denominador el número de células analizables consideradas en el análisis. A mayor número de células nucleadas estudiadas en el total de la medula ósea, se obtiene mayor sensibilidad en el estudio.
Es fundamental calcular ambos *LOD* y *LLOQ* en cada determinación. Se basan en los siguientes parámetros:
1) N° total de eventos analizados, o sea el total de células nucleadas analizables
3) para el LOD: el menor N° de eventos requeridos para **detectar** reproduciblemente una población neoplásica: 20 células patológicas
4) para el LLOQ: el menor N° de eventos requeridos para **cuantificar** reproduciblemente una población neoplásica: 50 células patológicas
El mínimo porcentaje de células detectables por encima del background se denomina *Límite inferior de detección (LLOD)* y se calcula de la siguiente manera:
LOD: 20 x 100/ N° de células viables adquiridas
Se recomienda un mínimo de 50 células viables con el fin de poder cuantificar una población patológica, por lo tanto el *"límite inferior de cuantificación" (LLOQ)* se calcula:
LLOQ: 50 x 100/ N° de células viables adquiridas 29,30
Estas determinaciones se han incorporado a fin de mejorar los criterios de calidad de las muestras evaluadas y se propone estén reportados en el informe del análisis.
Respecto al informe, este debe ser claro y concluyente. Se deben especificar todos los datos del paciente estudiado: nombre, DNI, médico y centro, especificar el momento del tratamiento en el que se encuentra: diagnostico, día 15,dia 33, día 72, sospecha de recaída, etc. Se debe especificar el panel de anticuerpos utilizado. El resultado debe contener el porcentaje (%) de "células patológicas detectadas", sus características fenotípicas, los valores de LOD y LLOQ alcanzados con la interpretación final especificando si la ERM es ***detectable, cuantificable o no detectable*** explícitamente en la conclusión. También se deberá aclarar si la calidad de la muestra no ha sido óptima. El tiempo de emisión del resultado posibilita que ante una calidad no apta se pueda realizar un nuevo aspirado como por ejemplo la mo del día 33 y 72.

Panel propuesto por el consorcio Euroflow

LLA-CPB	PacB	PacO	FITC	PE	PerCPCy5.5	PE-CY7	APC	APC-A750
Tubo 1	CD20	CD45	CD81	CD66c+CD123	CD34	CD19	CD10	CD38
Tubo 2	CD20	CD45	CD81	CD73 + CD304	CD34	CD19	CD10	CD38

En resumen, la CFM es una técnica analítica de fácil acceso y evolucionada: disponibilidad de anticuerpos monoclonales, citómetros de flujos digitales a >= 8 colores en laboratorios clínicos y desarrollo de nuevos softwares. La estandarización permite resultados comparables, siendo accesible a todos los pacientes con LLA que reciban protocolos de tratamiento con controles definidos garantizando la calidad de los resultados para las correctas decisiones clínicas.

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Dworzak MN, Froschl G, Printz D, et al. Prognostic significance and modalities of flow cytometric minimal residual disease detection in childhood acutelymphoblastic leukemia. Blood 2002; 99: 1952–1958.
2. Dworzak MN, Gaipa G, Ratei R, et al. Standardization of flow cytometric minimal residual disease evaluation in acute lymphoblastic leukemia: Multi-centric assessment is feasible. Results of the AIEOP-BFM-ALL-FCM-MRDStudy Group. Cytometry B Clin Cytom 2008; 74: 331–340.
3. Giuseppe Basso, Marinella Veltroni, Maria Grazia Valsecchi, et al(2009). Risk of Relapse of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia is Predicted by Flow Cytometric Measurement of Residual Disease on Day 15 Bone Marrow. JCO Nov 1: 5168-5174.
4. Anthony V. Moorman. The clinical relevance of chromosomal and genomic abnormalities in B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. Blood Reviews 26 (2012) 123–135
5. Anthony V. Moorman. New and emerging prognostic and predictive genetic biomarkers in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Haematologica (2016) Volume 101(4):407-416
6. Dworzak MN, Buldini B, Gaipa G, y col. AIEOP-BFM consensus guidelines 2016 for flow cytometric immunophenotyping of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Clin Cytom. 2018 Jan; 94:82-93.
7. Kalina T, Flores-Montero J, van der Velden VH, et al. EuroFlow Consortium (EU-FP6, LSHB-CT-2006-018708). EuroFlow standardization of flow cytometer instrument settings and immunophenotyping protocols. Leukemia. 2012 Sep;26(9):1986-2010. doi: 10.1038/leu.2012.122. PMID: 22948490. Review.
8. van Dongen JJ, Lhermitte L, Böttcher S,et al.; EuroFlow Consortium (EU-FP6, LSHB-CT-2006-018708). EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes.Leukemia. 2012 Sep;26(9):1908-75. doi: 10.1038/leu.2012.120. Epub 2012 May 3.PMID: 22552007
9. Martin Schrappe. Minimal residual disease: optimal methods, timing, and clinical relevance for an individual patient. Hematology Am Soc Hematol Educ Program (2012):137-42. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.137.
10. Martijn W C Verbeek 1, Chiara Buracchi et al. Flow cytometric minimal residual disease assessment in B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia patients treated with CD19-targeted therapies - a EuroFlow study Br J Haematol. 2022 Apr;197(1):76-81.doi: 10.1111/bjh.17992. Epub 2021 Dec 8.
11. Verbeek MWC, Buracchi CH, Laqua A, y col. Flow cytometric minimal residual disease assessment in B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia patients treated with CD19-targeted therapies - a EuroFlow study. Br J Haematol. 2022 Apr;197:76-81.
12. Cherian S, Miller V, McCullouch V, Dougherty K, Fromm JR, Wood BL.
13. A novel flow cytometric assay for detection of residual disease in patients with B lymphoblastic leukemia/lymphoma post anti-CD19 therapy. Cytometry B Clin Cytom. 2018;94:112–20.
14. Swantje Buchmann, Martin Schrappe, Andre Baruchel, et al.on behalf of the Ponte-di-Legno Consortium. Remission, treatment failure, and relapse in pediatric ALL: an international consensus of the Ponte-di-Legno Consortium. Blood (2022) 139 (12): 1785-1993.
15. Gabert J, Beillard E, van der Velden VHJ, et al. Standardization and quality control studies of "real time" quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia - A Europe Against Cancer Program. Leukemia. 2003;17(12). doi:10.1038/sj.leu.2403135
16. van der Velden VHJ, Cazzaniga G, Schrauder A, et al. Analysis of minimal residual disease by Ig/TCR gene rearrangements: Guidelines for interpretation of real-time quantitative PCR data. Leukemia. 2007;21(4). doi:10.1038/sj.leu.2404586
17. van Lochem EG, Wiegers YM, van den Beemd R,et al Regeneration pattern of precursor-B-cells in bone marrow of acute lymphoblastic leukemia patients depends on the type of preceding chemotherapy. Leukemia. 2000 Apr;14(4):688-95. doi: 10.1038/sj.leu.2401749.
18. Gaipa G, Basso G, Biondi A, Campana D. Detection of minimal residual disease in pediatric acute lymphoblastic leukemia.Cytometry B Clin Cytom. 2013 Nov-Dec;84(6):359-69. doi: 10.1002/cyto.b.21101. Epub 2013 Jun 26.PMID: 23757107 Free article. Review.
19. van Dongen JJ, van der Velden VH, Bruggemann M, Orfao A. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. Blood. 2015;125: 3996-4009.
20. Ryan J, Quinn F, Meunier A, y col. Minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukaemia patients at multiple time-points reveals high levels of concordance between molecular and immunophenotypic approaches. Br J Haematol. 2009;144:107-115.
21. Michael N. Dworzak, Angela Schumich, Dieter Printz, Ulrike Pötschger, Zvenyslava Husak, Andishe Attarbaschi, Giuseppe Basso, Giuseppe Gaipa, Richard Ratei, Georg Mann and Helmut Gadner. CD20 up-regulation in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia during induction treatment: setting the stage for anti-CD20 directed immunotherapy. Blood (2008) 112: 3982-3988.
22. Dworzak MN, Gaipa G, Schumich A, y col. Modulation of antigen expression in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia during induction therapy is partly transient: Evidence for a drug-induced regulatory phenomenon. Results of the AIEOP-BFM-ALL-FLOW-MRD-Study Group. Cytometry B Clin Cytom. 2010; 78:147-53.
23. Kalina T, Flores-Montero J, van der Velden VH, y col. EuroFlow standardization of flow cytometer instrument settings and immunophenotyping protocols. Leukemia. 2012;26:1986–2010.
24. EuroFlow SOP for Sample Preparation Version 1.5 - 19 August 2019. Disponible en: https://www.euroflow.org/protocols.

25. EuroFlow SOP for bulk lysis in MRD panels Version 1.3 – 25 June 2018. Disponible en: https://www.euroflow.org/protocols.

26. Theunissen P, Mejstrikova E, Sedek L, y col. Standarized flow cytometry for highly sensitive MRD measurements in B-cell acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2017;129: 347–357

27. Bras AE, de Haas V, van Stigt A y col. CD123 expression levels in 846 acute leukemia patients based on standardized immunophenotyping. Cytometry B. 2019;96B:134–42.

28. Tang GS, Wu J, Liu M, y col. BCR-ABL1 and CD66c exhibit high concordance in minimalresidual disease detection of adult B-acute lymphoblastic leukemia. Am J Transl Res. 2015;7:632–9.

29. Sedek L, Theunissen P, Costa ES, y col. Differential expression of CD73, CD86 and CD304 in normal vs. leukemic B-cell precursors and their utility as stable minimal residual disease markers in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. J Immunol Methods.

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.

Microangiopatías trombóticas: de la fisiopatología al tratamiento actual

Thrombotic microangiopathies: from pathophysiology to current treatment

Wannesson, Bruno

Fundaleu, Argentina

brunowannesson@gmail.com

ACTUALIZACIÓN EN MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA (MAT)

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 159-167
Octubre 2023

Palabras claves: Microangiopatía trombótica,
Púrpura trombótica trombocitopénica,
Síndrome Urémico Hemolítico.

Keywords: thrombotic microangiopathy,
Thrombotic thrombocytopenic purpura,
Hemolytic uremic syndrome.

Resumen

Las microangiopatias trombóticas (MATs) constituyen un grupo de enfermedades hematológicas consideradas raras en términos de frecuencia, pero potencialmente mortales. La sospecha diagnóstica y la identificación etiológica, junto con un tratamiento apropiado conducen en la mayoría de los casos a la resolución del cuadro clínico.

El objetivo de esta presentación se basa en la actualización en términos de evidencia fisiopatológica, diagnóstico y el manejo terapéutico de este grupo de condiciones, comenzando con una revisión de la terminología de la enfermedad.

¿A que denominamos microangiopatias trombóticas?

A un grupo de entidades caracterizadas por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y trombosis de la microcirculación que conducen a una lesión tisular isquémica. Debido a su elevado potencial de mortalidad es que requieren un abordaje terapéutico urgente[(1)].

Los síntomas de presentación inicial pueden ser variados e incluso inespecíficos, incluyen la participación de aspectos clínico-patológicos sistémicos, tales como cefalea, confusión, alteración del sensorio, convulsiones y accidente cerebrovascular entre otros, en el marco de las alteraciones a nivel del sistema nervioso central. Dolor abdominal, diarrea disentérica e isquemia intestinal entre otros, a nivel gastrointestinal. Disminución del volumen de filtrado glomerular con insuficiencia renal aguda de grado variable y proteinuria entre otros, a nivel renal. Isquemia miocárdica e hipertensión arterial entre otros, a nivel cardiovascular[(2)](Ilustración 1).

Las pruebas básicas de laboratorio revelan una si-

tuación específica de trombocitopenia, anemia con fragmentación de glóbulos rojos (esquistocitos) en el frotis de sangre periférica y evidencia de hemólisis (Ilustración 2)[2].

Mediante un proceso de destrucción de glóbulos rojos en la microvasculatura y trombocitopenia debido a la activación y consumo de plaquetas y la consecuente generación de microtrombos en circulación, la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y síndrome urémico hemolítico (SUH) constituyen sus formas primarias. La incidencia reportada de PTT en adultos es de aproximadamente 3/1.000.000 individuos, mientras que la de SUH es aproximadamente 6-170/100.000 individuos[3,4,5].

Si bien resultan dos tipos de MAT primaria, la PTT y SUH tienen mecanismos fisiopatológicos diferentes (Tabla 1). La PTT es causada por una deficiencia severa de la enzima ADAMTS13 (desintegrina y

Ilustración 1. Presentación sintomática en MATs[37]

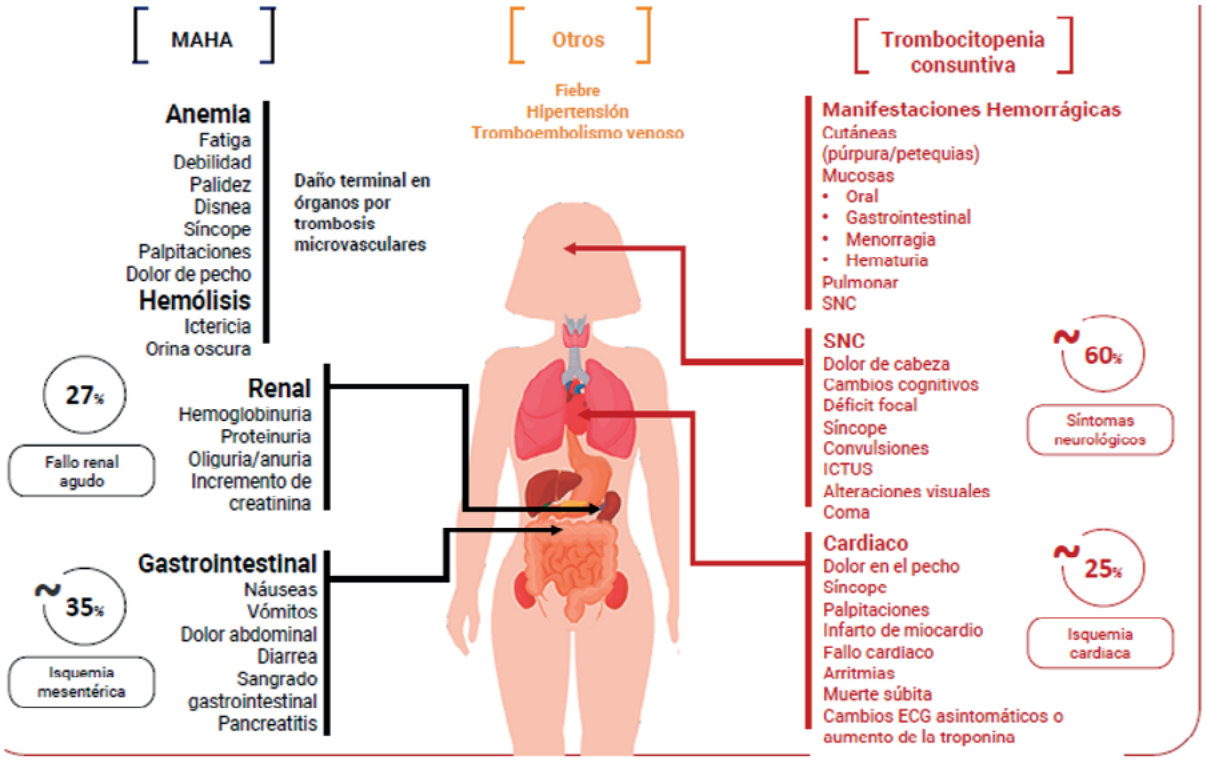
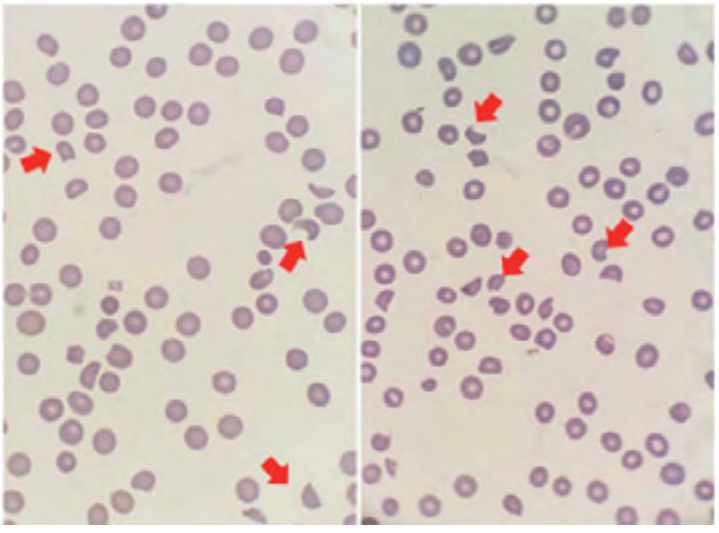


Ilustración 2. Frotis de sangre periférica[38]



metaloproteasa con motivo de trombospondina tipo 1 miembro 13) debida a un origen inmunológico por la presencia de autoanticuerpos adquiridos o en menor medida, a mutaciones genéticas en genes que codifican para ADAMTS13[5].

La forma más frecuente de SUH - denominado SUH *típico* - se origina desde la enfermedad disentérica causada por Escherichia coli (STEC), mayormente por E. coli serotipo 0157:H7 o Shigella dysenteriae tipo 1, productoras de toxina Shiga, responsables del 90% casos de HUS. En menor medida (alrededor del 5% de los casos de SUH) se originan en contexto de infección diseminada por Streptococcus Pneumoniae[6]. En este contexto, la PCD puede resultar positiva[17].

Por otro lado, el SUH denominado *atípico* se asocia a anomalías relacionadas al sistema del complemento[7].

MICROANGIOPATIAS TROMBOTICAS SECUNDARIAS

El cuadro clínico-patológico descripto anteriormente para definir MAT, puede desencadenarse en contexto de otras entidades o situaciones clínicas subyacentes, tales como el embarazo, enfermedades autoinmunes, malignidad, trasplante de médula ósea o uso de ciertos medicamentos. En estas situaciones, el tratamiento a instaurar debe asegurar corrección o eliminación de la causa subyacente. (Tabla 1)[8].

DISTINTOS CAMINOS HACIA EL DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

La PTT se podría definir como una MAT que se desarrolla en el marco de una deficiencia severa de ADAMTS13 (< 10%) (Tabla 2). En condiciones normales, dicha metaloproteasa escinde los multímetros de alto peso molecular del Factor de Willebrand (MAPMVWF) en subunidades funcionales más pequeñas. En el marco de una deficiencia severa de ADAMTS13, dichos MAPMVWF se unen a las plaquetas y a la fibrina, conduciendo a un cuadro de hemólisis intravascular, trombosis y lesión tisular isquémica[8].

Se presenta a menudo durante la infancia, pero puede manifestarse por primera vez a raíz de un evento desencadenante o "segundo golpe" con el transcurso de los años, como se desarrollará más adelante. En mujeres, puede ocurrir durante o inmediatamente después del embarazo[9,10].

El síndrome urémico hemolítico (SUH) se caracteriza por presentar insuficiencia renal grave y actividad de ADAMTS13 normal o ligeramente disminuida (Tabla 2). La forma más común representa la antes mencionada –*típica*- asociada a un cuadro diarrea sanguinolenta debida a la presencia de enterobacterias productoras de toxina Shiga. El diagnóstico requiere la identificación de la toxina Shiga o las cepas enterohemorrágicas en la materia fecal[11].

El denominado SUH *atípico* corresponde a una entidad menos frecuente, causada como previamente se ha mencionado por una desregulación del sistema del complemento, en su vía alterna, cuyo denominador común resulta en un aumento de la actividad del sistema (Tabla 2). Entre 50 y el 70% de los pacientes con SUH atípico tienen mutaciones en genes reguladores del complemento y un subconjunto menor de pacientes tienen autoanticuerpos contra el Factor

Tabla 1. Clasificación etiológica en MATs[39]

Microangiopatías trombóticas primarias	
Entidad	**Fisiopatología**
SUH asociado a infección	*Escherichia coli* cepa O157:H7 y otras cepas no O157:H7, *Shigella dysenteriae* tipo 1, *Staphylococcus pneumoniae* (neuraminidasa)
SUHa	Alteraciones genéticas del complemento: mutaciones en FHC, PCM, FIC, THBD, FBC y C3. Alteraciones inmunitarias del complemento: anticuerpos anti-FHC
PTT idiopática	Alteraciones inmunitarias de ADAMTS13 (actividad < 5-10%) con anticuerpos inhibidores
PTT congénita (síndrome de Upshaw-Schulman)	Alteraciones genéticas de ADAMTS13 (actividad < 5-10%) sin la presencia de anticuerpos inhibidores
Microangiopatías trombóticas secundarias	
Tipo de desencadenante	
Fármacos	Quinina, mitomicina C, gemcitabina, cisplatino, interferón, inhibidores de VEGF y tirosín cinasa, ticlopidina, clopidogrel, inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, tacrolimus), sirolimus, valaciclovir, anticonceptivos orales
Conectivopatías	LES; síndrome antifosfolípido; esclerodermia
Gestación	HELLP, preeclampsia
Otras	Infección por VIH; glomerulopatías; hipertensión arterial maligna; H1N1 (influenza A); neoplasias; aciduria metilmalónica con homocistinuria; TPH, TOS

FBC: factor B del complemento; FHC: factor H del complemento; FIC: factor I del complemento; HELLP: síndrome anemia hemolítica, elevación de las transaminasas y trombocitopenia; LES: lupus eritematoso sistémico; PCM: proteína cofactor de membrana; PTT: púrpura trombocitopénica trombótica; SUH: síndrome urémico hemolítico; SUHa: síndrome urémico hemolítico atípico; THBD: trombomodulina; TOS: trasplante de órgano sólido; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; VEGF: *vascular endothelial growth factor* («factor de crecimiento vascular endotelial»); VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

H, importante regulador de la vía alterna del complemento[11].

COMO DIAGNOSTICAMOS UNA MAT

El diagnóstico de MAT surge de la sospecha clínico-patológica. La tríada caracterizada por anemia hemolítica, trombocitopenia y esquistocitos >1% en frotis de sangre periférica es suficiente para hacer el diagnóstico (Ilustración 2)[1,13].

El cuadro se acompaña de parámetros analíticos de hemólisis, tales como lactato deshidrogenasa (LDH) elevada, hiperbilirrubinemia no conjugada, haptoglobina disminuida y reticulocitosis. La prueba de aglutinación directa o prueba de COOMBS directa predominantemente negativa. Las pruebas de coagulación tales como el aPTT y RIN suelen ser normales[1].

La pentada descrita históricamente para PTT (trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, deterioro neurológico, renal y fiebre) está presente solamente en el 5% de los pacientes[14].

La trombocitopenia y la anemia hemolítica microangiopatica (AHMA) son suficientes para iniciar el tratamiento de urgencia ya que la mortalidad temprana es alta y alrededor del 50% de las muertes ocurren en las primeras 24 horas de instaurado el cuadro clínico[15].

Se deben extraer muestras para el estudio de la actividad de ADAMTS13 y de sus anticuerpos antes de instaurar un tratamiento médico. Sin embargo, el mismo no debe retrasarse mientras dichas pruebas se encuentran en curso de evaluación[15].

Los métodos recomendados para la medición de actividad son por método FRETS (transferencia de energía por resonancia de fluorescencia) o por ELISA (enzimoinmunoanálisis de adsorción) con detección por sustrato cromogénico. En el marco de la PTT inmunológica, los autoanticuerpos inhibitorios pueden ser titulados in vitro usando pruebas de mezcla de plasma de estudio y medición de la actividad de ADAMTS13 y los anticuerpos no-neutralizantes pueden ser detectados por ELISA[13].

Para la PTT congénita se han identificado mutaciones bialélicas en genes que codifican para ADAMTS13, de fenotipo variable, que conllevan a deficiencia de la actividad de la misma en contexto de situaciones clínicas desencadenantes (infección, estados inflamatorios sistémicos, trauma, embarazo, ente otros) donde su incidencia es mayor en el periodo neonatal, infancia, adultez temprana[16].

Un resultado < 10 % en la actividad de ADAMTS13 es indicativo de PTT. (Gráfico 1)[8].

Una vez instaurada la sospecha de MAT, resulta pertinente incluir en la búsqueda diagnóstica posibles causas secundarias, incluyendo prueba de embarazo para mujeres en edad fértil, exposición reciente a drogas, estudio de exclusión de HIV, entre otras causas (Tabla 1)[8].

En pacientes con sospecha de SUH típico, se debe llevar a cabo la búsqueda de la toxina Shiga mediante ELISA en materia fecal y/o hisopado anal. El cultivo de materia fecal puede llevarse a cabo para confirmar cepas productoras de enterotoxinas[11].

Si la misma resulta negativa y la actividad de ADAMTS13 se encuentra por encima del 10%, se deben solicitar estudios del complemento mediante análisis mutacional para identificar a los pacientes con SUH atípico (Tabla 2)[8].

Evaluación del sistema del complemento: aunque no es necesario para el diagnóstico clínico de SUHa, se encuentra recomendada la evaluación del sistema de complemento, incluyendo niveles plasmáticos de todos los factores del complemento y el análisis genético completo del paciente afectado. Se debe tomar el recaudo de tomar las muestras antes de iniciar el tratamiento y conservarlas. Se sugiere la medición plasmática de C4, C3 factor H y factor I[13].

Los niveles de C4 son normales en la mayoría de los casos. Si los niveles de C3 son bajos indican una desregulación del complemento, pero niveles normales no excluyen una alteración del complemento. Los niveles de factor H e I pueden estar normales aun en presencia de variantes genéticas/mutaciones, por lo que el análisis de las mutaciones está indicado en todos los pacientes independientemente de los niveles séricos de C3 y factor H, particularmente antes de considerar el trasplante. Se sugiere realizar la búsqueda de PCM (CD46) en leucocitos por citometría de flujo de sangre periférica[13].

En cuanto al perfil genético en sospecha de SUHa debe realizarse la búsqueda de variantes genéticas causantes de enfermedad en el factor H, factor I, factor B, CD46 (proteína cofactor de membrana) y C3, además de trombomodulina (THBD). Por su relación con las formas autoinmunes de la enfermedad se debería realizar la búsqueda de variaciones en el número de copias de *CFH, CFHR1, CFHR2, CFHR3,* y *CFHR5* por MLPA[13].

Los anticuerpos anti-factor H deben ser evaluados en todos los pacientes con SUHa, especialmente en los pacientes pediátricos[13].

En los casos donde se sospecha SUH por Streptococcus pneumoniae: hemocultivos y cultivo o hisopado de esputo[13].

¿CUAL ES EL TRATAMIENTO DE LAS MATs?

La PTT constituye una emergencia hematológica. Sin tratamiento, se asocia con una mortalidad de hasta el 90%. Con el recambio plasmático terapéutico (RPT), la mortalidad puede reducirse por debajo del 20% (Tabla 3)[18]. Ante la sospecha clínica de PTT, el RPT debe instituirse de inmediato. En dicho procedimiento, el plasma del paciente es removido selectivamente mediante un separador celular de aféresis que extrae y reemplaza el mismo por plasma fresco de donante. El volumen adecuado a intercambiar varía entre uno y un volumen plasmático y medio[14].

Tabla 2. Algoritmo diagnóstico-terapéutico en MATs[39]

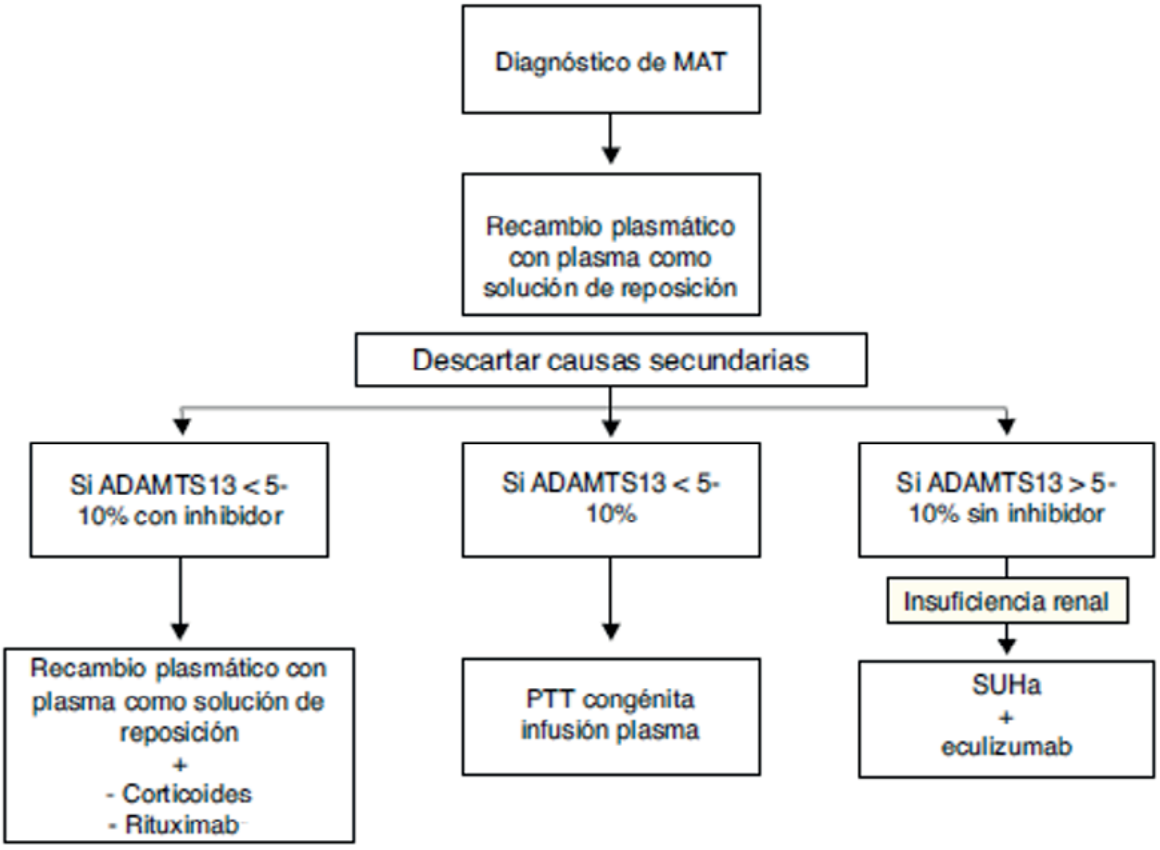
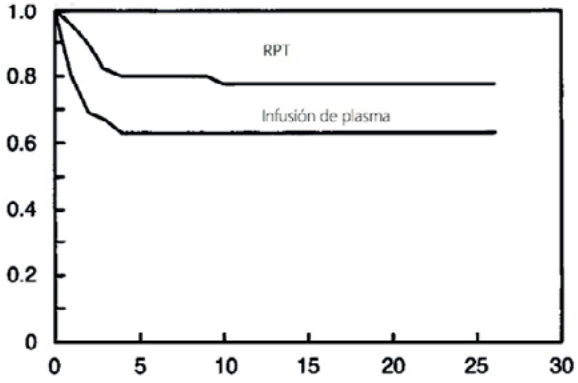


Tabla 3. Supervivencia global en RPT vs Infusión de plasma18 Eje vertical: Supervivencia global Eje Horizontal: Semanas



Si el RPT no está disponible de inmediato, la infusión de plasma fresco puede administrarse mientras se coordina el RPT o hasta que el paciente pueda ser derivado a una instalación que pueda proporcionarlo[14].

La evidencia que respalda el uso del RPT deriva de un ensayo aleatorizado que involucró a pacientes con PTT que fueron sometidos a tratamiento con RPT frente a infusión de plasma respectivamente, el cual mostró una mejor respuesta (47,1 % frente a 25,5 %, p = 0,025) y una reducción en términos de mortalidad (3,9 % frente a 25,5 %, p = 0,035)[18]. Sin embargo, la infusión de plasma sí se encuentra indicada en el marco de la PTT congénita principalmente para el tratamiento de los episodios agudos leves a moderados y para prevención de recurrencias[19].

Se deben evitar retrasos en el inicio del RPT por lo que no se debe aguardar resultados ni tomar decisiones de tratamiento inicial con RPT con los estudios de ADAMTS13. La suplementación con ácido fólico debe administrarse para evitar el agotamiento del folato debido a la hemólisis en curso[8].

Los corticosteroides se agregan con frecuencia al RPT como parte del tratamiento inicial. El mecanismo de acción propuesto para el beneficio terapéutico radica en la supresión de la producción de autoanticuerpos que inhiben la actividad ADAMTS13. Su potencial beneficio parecería limitarse a pacientes con deficiencia severa de ADAMTS13[18].

Por el contrario, pacientes con características clínicas no sugestivas de PTT (actividad de ADAMTS13 >10%, pacientes con insuficiencia renal severa, antecedentes y/o características clínicas que sugieren PTT secundaria o MAT de origen infeccioso) no se beneficiarían de igual manera al uso de corticoides. Sin embargo, ante una sospecha inicial de MAT, los criterios clínicos son suficientes para su indicación, hasta obtener el diagnóstico definitivo[14].

El régimen sugerido consta de meprednisona 1 mg/kg por vía oral seguido de una disminución rápida durante tres o cuatro semanas una vez al se ha logrado el objetivo de respuesta. Dosis más altas pueden ser utilizadas para pacientes con enfermedad grave. Un ensayo aleatorizado que evaluó el uso de metilprednisolona en dosis altas o estándar mostró mejores tasas de remisión para al día +23 en el grupo de altas dosis (77% vs. 47%, p = 0,03)[20].

Otros esquemas sugieren el agregado de corticosteroides de no mediar respuesta favorable inicial luego de 24 a 48 hs de iniciado el RTP[21].

Las transfusiones de plaquetas deben reservarse solo para pacientes con sangrado grave relacionado con trombocitopenia por su asociación a un aumento de la incidencia de trombosis[22].

Los agentes antiplaquetarios y la tromboprolilaxis con heparina de bajo peso molecular para pacientes con MAT podrían ser razonables para prevención secundaria en pacientes con recuentos de plaquetas superiores a $50 \times 10^9/L$[13,23].

El SUH típico presenta un abordaje terapéutico basado en el tratamiento de sostén (reposición hidroelectrolítica, transfusiones de glóbulos rojos, entre otros)[24]. El tratamiento antibiótico ha sido un tema de debate. Los ß-lactámicos, las fluorquinolonas y el trimetoprima-sulfametoxazol inducen la expresión de genes bacterianos que codifican para la toxina Shiga. Por el contrario, la azitromicina, los aminoglucósidos y la fosfomicina se han asociado a un efecto protector contra el desarrollo de SUH[25].

Los ensayos clínicos controlados que han evaluado el papel de la infusión de plasma en niños no han proporcionado resultados favorables. En adultos, se ha utilizado el RPT con resultados contradictorios. Sin embargo, algunas publicaciones sugieren su uso en pacientes con patología severa, especialmente aquellos con afectación neurológica grave[24].

Para los pacientes con SUH atípico, el RTP es llevado a cabo inicialmente porque las características clínicas son a menudo indistinguibles de la PTT. El diagnóstico de SUH atípico debe ser considerado en pacientes con sospecha de MAT con acentuada insuficiencia renal que no responde o responde insuficientemente al RPT sin deficiencia severa de ADAMTS13[17].

Para estos pacientes, la inhibición terminal del complemento con eculizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido a C5 debe considerarse. Se ha demostrado su eficacia y seguridad en diversos ensayos clínicos prospectivos en pacientes con SUH atípico. donde la inhibición terminal del complemento con eculizumab se asoció a un aumento del recuento de plaquetas y mejoría significativa de la función renal, permitiendo la interrupción de la diálisis en un alto porcentaje de pacientes y se observó además una disminución de la recurrencia luego del trasplante[26,27].

La inmunoprofilaxis mediante vacunación contra Neisseria meningitidis serotipos A, C, Y y W135

y meningococo B debe administrarse al menos 2 semanas antes del inicio de eculizumab. Si el tratamiento debe iniciarse inmediatamente se deben administrar antibióticos de forma preventiva junto al inicio del tratamiento y mantenerse durante un mínimo de 2 semanas[17].

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO PARA LA MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA REFRACTARIA O RECAÍDA?

La PTT refractaria se define generalmente por trombocitopenia persistente, ausencia de incrementos sostenidos del recuento plaquetario o recuento plaquetario <50.000 y aumento de LDH persistente (> 1.5 veces el límite superior), falta de resolución de los síntomas o nuevos signos neurológicos después de cinco a siete días de plasmaféresis y corticoides[14,28].

La PTT recaída se define como la recurrencia de la enfermedad después de la remisión, generalmente 30 días después del último tratamiento de plasmaféresis. El riesgo de recaída reportado en diversas publicaciones varía entre el 40 y el 50% a 3 años[28].

El manejo terapéutico de la PTT refractaria se centra en el aumento de la intensidad o la frecuencia de los RPT, sumado al aumento de las dosis de corticoides[20,29].

El rituximab ha demostrado ser eficaz en términos de reducción de procedimientos de RPT, días de hospitalización y tasas de recaída temprana con respecto a controles históricos, en PTT aguda.30 Para los casos de PTT refractaria, se ha observado reducción en tiempo a la recuperación clínica con respecto a controles históricos[40].

Otro agente terapéutico propuesto para PTT corresponde al caplacizumab, un anticuerpo humanizado de cadena simple que se une al dominio A1 del FVW e impide la interacción con la GPIb plaquetaria. Su uso ha demostrado utilidad en ensayos randomizados de fase II y III en asociación a tratamiento convencional con RPT en términos de tiempo a normalización del recuento plaquetario, reducción de mortalidad, recurrencia de PTT[31,32].

Otros tratamientos incluyen inmunosupresores tales como ciclosporina en combinación con RPT. Su uso es controvertido con evidencia limitada en reportes y series de casos. La ciclofosfamida monodroga o en combinación con vincristina en pulsos semanales también han sido objeto de descripción en reportes y series de casos con evidencia limitada[33].

La esplenectomía, descripta en algunas publicaciones de reportes y series de casos, resulta de utilidad limitada destinada a casos refractarios[33].

Del mismo modo, la utilización de inhibidor de proteasona – Bortezomib – ha demostrado cierta eficacia, con evidencia limitada y ausencia de ensayos clínicos controlados[33].

El uso de N-acetilcisteina es objetivo de evaluación mediante ensayos clínicos. Su efecto terapéutico coadyuvante radicaría en la inhibición de la polimeración por puentes disulfuro intra e intermoleculares del Factor de Von Willebrand, previniendo su unión a la Glucoproteina 1b (GpIb)[33].

La utilización de ADAMTS13 recombinante ha sido también objeto de evaluación mediante ensayos clínicos de eficacia y seguridad como herramienta terapéutica de sustitución, principalmente en PTT congénita[19,34].

Para pacientes con SUH atípico recaído o refractario que requieren trasplante renal, el tratamiento coadyuvante con eculizumab y RPT podría mejorar los resultados del trasplante. Se ha propuesto además el Trasplante combinado de hígado y riñón con el objetivo de restaurar la función renal y aumentar los niveles de las proteínas reguladoras del complemento producidas por el hígado[35,36].

CONCLUSIONES

El reconocimiento y el abordaje terapéutico temprano de las MATs resulta fundamental para reducir el riesgo de daño orgánico irreversible y mortalidad temprana.

Existe una vasta evidencia bibliográfica que sugiere el inicio de la terapia de RPT y corticosteroidea ni bien queda establecida la sospecha diagnóstica de MAT, ajustando el tratamiento dirigido a la causa una vez llegado al diagnóstico definitivo.

La correcta y pertinente identificación de la actividad de ADAMTS13 representa una herramienta fundamental en el algoritmo de sospecha diagnóstica en estas entidades. La deficiencia severa de ADAMTS13 <10% respalda un diagnóstico de TTP.

Por lo contrario, en aquellos pacientes con cuadro clínico-patológico compatible con MAT que no responden o responden inadecuadamente al RPT en ausencia de deficiencia severa de ADAMTS13 por valores >10%, resulta primordial la consideración del resto de las causas primarias de MAT, tales como

SUH típico (contando antecedentes y resultados bacteriológicos orientadores) o SUH atípico (insuficiencia renal severa y orientación analítica por complemento). La anamnesis e historia clínica del paciente pueden orientar hacia causas secundarias de MAT.

Conflictos de interés: el autor declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Tsai HM. Untying the knot of thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical hemolytic uremic syndrome. Am J Med 2013;126:200-9.
2. Thompson, G. L., Kavanagh, D. Diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathy. International Journal of Laboratory Hematology, 2022:44,101-113.
3. Reese JA, Muthurajah DS, Hovinga JAK et al, Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired ADAMTS13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features. Pediatr Blood Cancer. 2013;60(10):1676-1682.
4. Scully M, Yarranton H, Liesner R, et al. Regional UK TTP Registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. Br J Haematol. 2008;142(5):819-826.
5. Zhao T, Fan S, Sun L. The global carrier frequency and genetic prevalence of Upshaw-Schulman syndrome. BMC Genomic Data.2021;22(1):50.
6. Sheerin, N.S.; Glover, E. Haemolytic uremic syndrome: Diagnosis and management. F1000Res 2019, 8
7. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med 2013;368: 2169-81.
8. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. Br J Haematol 2012;158:323-35.
9. Levy GG, Nichols WC, Lian EC, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. Nature 2001;413:488-94.
10. Scully M, Thomas M, Underwood M, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. Blood 2014;124: 211-9.
11. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing Escherichia coli and haemolytic uraemic syndrome. Lancet 2005;365:1073-86.
12. Nester CM, Barbour T, de Cordoba SR, et al. Atypical aHUS: state of the art. Mol Immunol 2015;67:31-42.
13. Gallo M, Sánchez Luceros A. Guías de Diagnóstico y Tratamiento - Sociedad Argentina de Hematología 2021;193-343
14. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura:2010. Blood 2010;116:4060-9.
15. Scully M, Yarranton H, Liesner R, et al. Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. Br J Haematol 2008;142:819-26.
16. Scully M. Congenital TTP: next stop, acuity and therapy. Blood.2021;137(25):3469-3471.
17. Azoulay E, Knoebl P, Garnacho-Montero J, et al, Expert Statements on the Standard of Care in Critically Ill Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. Chest. 2017 Aug;152(2):424-434.
18. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. N Engl J Med 1991;325:393-7.
19. Kremer Hovinga JA, George JN. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med. 2019;381(17):1653-1662.
20. Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M, et al. High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study. Ann Hematol 2010;89:591-6.
21. Arnold DM, Patriquin CJ, Nazy I. Thrombotic microangiopathies: a general approach to diagnosis and management. CMAJ. 2017 Jan 30;189(4):E153-E159.
22. Goel R, Ness PM, Takemoto CM, et al. Platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality. Blood. 2015 Feb 26;125(9):1470-6.
23. Bobbio-Pallavicini E, Gugliotta L, Centurioni R, et al. Antiplatelet agents in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Results of a randomized multicenter trial by the Italian Cooperative Group for TTP. Haematologica 1997;82:429-35.
24. Travert B, Rafat C, Mariani P et al. Shiga Toxin-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: Specificities of Adult Patients and Implications for Critical Care Management. Toxins (Basel). 2021 Apr 26;13(5):306.
25. Agger, M.; Scheutz, F.; Villumsen et al. Antibiotic treatment of verocytotoxin-producing Escherichia coli (VTEC) infection: A systematic review and a proposal. J. Antimicrob. Chemother. 2015, 70, 2440–2446.
26. Licht C, Greenbaum LA, Muus P et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. Kidney Int. 2015;87(5):1061-1073.
27. Greenbaum LA, Fila M, Ardissino G et al. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. Kidney Int. 2016;89(3):701-711.
28. Froissart A, Buffet M, Veyradier A, et al. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. Crit Care Med 2012;40:104-11.
29. Soucemarianadin M, Benhamou Y, Delmas Y et al. Twice-daily therapeutical plasma exchange-based salvage therapy in severe autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. Eur J Haematol. 2016 Aug;97(2):183-91.
30. Scully M, McDonald V, Cavenagh J et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2011 Aug

18;118(7):1746-53.

31. Peyvandi F, Callewaert F. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med. 2016 Jun 23;374(25):2497-8.
32. Knoebl P, Cataland S, Peyvandi F et al. Efficacy and safety of open-label caplacizumab in patients with exacerbations of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in the HERCULES study. J Thromb Haemost. 2020 Feb;18(2):479-484. doi: 10.1111/jth.14679.
33. Sayani FA, Abrams CS. How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2015 Jun 18;125(25):3860-7.
34. Scully M, Knöbl P, Kentouche K, et al. Recombinant ADAMTS-13: first-in-human pharmacokinetics and safety in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2017;130(19):2055-2063.
35. Nester C, Stewart Z, Myers D, et al. Pre-emptive eculizumab and plasmapheresis for renal transplant in atypical hemolytic uremic syndrome. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6:1488-94
36. Saland J. Liver-kidney transplantation to cure atypical HUS: Still an option posteculizumab? Pediatr Nephrol 2014;29:329-32.
37. Pascual Izquierdo C, Piñera Salmerón P, TembouryRuiz F et al. Púrpura trombocitopénica trombótica inmune: sospecha y manejo básico en los servicios de urgencias. Revisión y consenso de un grupo de expertos de lassociedades científicas SEHH y SEMES (Documento de Consenso). Emergencias 2022; 34
38. Losa-Rodríguez R, Pérez Martínez C, Rodríguez Pérez G et al. Clínica neurológica fluctuante: ¿Llamo al neurólogo o al hematólogo? Adv Lab Med. 2020 Aug 17;2(1):129-136
39. Contreras, E., de la Rubia, J., del Río-Garma et al. Guía diagnóstica y terapéutica de las microangiopatías trombóticas del Grupo Español de Aféresis. Medicina Clínica, 2015:144(7), 331-e1.
40. Lim W, Vesely SK, George JN. The role of rituximab in the management of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 2015;125:1526-31.

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

Rol del Recambio Plasmático Terapéutico en Microangiopatía Trombótica (MAT)

Role of Therapeutic Plasma Exchange in Thrombotic Microangiopathy (TMA)

Vellicce, Alejandra F.

Departamento de Hemoterapia e Inmunohematología, Hospital de Clínicas UBA

alevellicce@yahoo.com.ar

ACTUALIZACIÓN EN MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA (MAT)

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 168-172
Octubre 2023

Palabras claves: Microangiopatía trombótica,
Recambio plasmático,
Purpura trombótica trombocitopénica.

Keywords: Thrombotic microangiopathy,
Plasma exchange,
thrombotic thrombocytopenic purpura.

El recambio plasmático es un procedimiento de Aféresis, palabra que proviene del griego significa sacar una parte de un todo, y aplicado a los componentes sanguíneos, se denomina Hemaféresis, se extrae un componente sanguíneo con un separador celular y el resto se devuelve al paciente a través de una vena. Los componentes sanguíneos que se extraen pueden tener como objetivo
a) fines de transfusión, provenientes de un donante sano
b) fines terapéuticos:

Los procedimientos se pueden se definen de acuerdo al componente sanguíneo que se extrae:
a) Citaféresis
- Glóbulos Rojos: se llama Eritroaféresis
- Glóbulos Blancos: Leucaféresis
- Plaquetas: Plaquetoaféresis

b) Plasmaféresis
- *Plasmaféresis*: cuando se obtiene plasma como componente para transfundir de un donante sano
- **Recambio plasmático:** cuando se extrae el plasma de un paciente, con el objetivo de extraer un tóxico, veneno o algún anticuerpo.

Se utilizan líquidos de reemplazo a fin de compensar el volumen de plasma extraído.

Los **líquidos de reemplazo** pueden ser:
- Coloides: Albúmina Humana al 5%
- Cristaloides
- Plasma: solo está indicado en PTT/SHU Ya que

aporta metaloproteasa[4,5].

En PTT: el Recambio plasmático tiene un doble objetivo
a) Extraer el autoanticpuerpo Anti- ADMATS 13
b) Reponer a través del plasma: metaloproteasa.

Que Complicaciones o reacciones adversas puede ocurrir en un recambio plasmático:

- Sobrecarga de volumen
- Problemas con los accesos venosos
- Sangrado
- Trombosis
- Depleción de inmunoglobulinas
- Reacciones al citrato de sodio
- Hipokalemia
- Hipocalcemia
- Hipotensión
- Reacciones alérgicas
- Infecciones
- Infecciones transmisibles por transfusión
- Trombocitopenia
- Anemia
- TRALI
- Muerte: estimada en 3 cada 10.000 procedimientos. [5]

Un ejemplo de reacción adversa asociada a la transfusión de plasma es el TRALI (Lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión): es el edema pulmonar agudo de tipo no cardiogénico. Es de tipo inmune. Se debe a la presencia de Anticuerpos anti HLA. Una forma de evitar o disminuir este tipo de complicaciones es la selección de plasma de donantes varones nunca transfundidos o mujeres nulíparas.
La Sociedad Americana de Aféresis en un enfoque basado en la evidencia publica las Guías sobre el uso de la Aféresis terapéutica en la práctica Clínica.

Utiliza diferentes categorías y grados de recomendación:

Categorías:

1. Trastornos para los cuales la aféresis se acepta como tratamiento de primera línea, ya sea como tratamiento primario independiente o en conjunto con otras modalidades de tratamiento.
2. Trastornos para los cuales se acepta la aféresis como tratamiento de segunda línea, como un tratamiento independiente o en conjunto con otras modalidades de tratamiento.
3. El rol óptimo del tratamiento con aféresis no está establecido. La toma de decisiones debe individualizarse.
4. Trastornos en los que la evidencia publicada demuestra o sugiere que la aféresis es ineficaz o perjudicial.

Grado de recomendación:
1A Recomendación fuerte, evidencia de calidad alta
1B Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada
1C Recomendación débil, evidencia de calidad alta
2 A Recomendación débil, evidencia de calidad alta.
2B Recomendación débil, evidencia de calidad moderada
2C Recomendación débil, evidencia de calidad baja o muy baja.

En la revisión de 2019 las categorías de **Indicaciones para MAT**[1] son:

Patología	Categoría	Grado
Microangiopatía trombótica mediada por coagulación	III	2C
Microangiopatía Trombótica mediada por complemento	I	2C
Microangiopatía asociada a drogas	I III IV	2C 2B 2C
Microangiopatía asociada a infección	III III	2C
Microangiopatía Trombótica, purpura Trombótica trombocitopénica(PTT)	I	1ª
Microangiopatía Trombótica, asociada a Trasplante	III	2C

Las microangiopatías trombóticas (MAT) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades de elevada complejidad diagnóstica cuyo denominador común es la lesión endotelial con formación de trombos en la microcirculación que condiciona una isquemia tisular con repercusión clínica sistémica dependiente de los órganos implicados.

Pueden ser potencialmente muy graves y tienen en común que todas cursan con:
1. Trombocitopenia
2. Anemia hemolítica microangiopática (AHMA)
3. Esquistocitos frotis sanguíneo
4. Prueba de Coombs directa Negativa.
5. Incremento de LDH

Según la etiología del proceso se identifican dos grupos:
• ***MAT primarias:*** Purpura Trombótica trombocitopénica (PTT) y el síndrome urémico Hemolítico(-SUH)
• ***MAT secundarias:*** asociadas al agente etiológico (fármacos, infecciones, neoplasias, trasplante)

Las MAT en general, pero especialmente las primarias, son una *urgencia vital* que requiere un diagnóstico rápido y un tratamiento adecuado que condiciona la evolución de los pacientes. Dada la dificultad de conseguir un diagnóstico de certeza en las primeras horas, inicialmente deben abordarse globalmente como un síndrome de anemia hemolítica microangiopática y trombocitopénica (AHMAT) hasta disponer de un diagnóstico definitivo. Uno de los problemas más habituales es la demora desde que el paciente recibe la primera atención médica hasta que se orienta el diagnóstico de MAT, que conlleva el retraso del tratamiento y las complicaciones en ocasiones irreversibles de la microangiopatía. Ante la sospecha clínico-biológica de un síndrome de AHMAT grave está indicando iniciar, lo antes posible, el Recambio plasmático (RP) siendo recomendable la realización en las primeras horas desde la llegada del paciente a urgencias[2].
Dentro de las MAT que tienen evolución fatal >90% si no se trata es la Purpura Trombótica Trombocitopénica (PTT). Están asociadas a déficit severo (<10%) en el plasma de la actividad de la enzima ADAMTS13, que es la responsable de mantener la distribución normal de los multímeros del factor de Von Willebrand (vFW). El sistema de puntaje PLASMIC ha sido desarrollado para predecir la deficiencia severa de ADAMTS 13, incluye 5 variables independientes altamente predictivas mediante regresión multivariable incluyen recuento de plaquetas < a 30x 10^9/L, creatinina < 2.o mg/dL, RIN < 1.5, VCM < 90 fL y hemolisis. El sistema de puntaje PLASMIC ha sido validado en dos cohortes diferentes y asociado con la evaluación clínica puede ayudar a un rápido diagnóstico de PTT (Bendapudi, 2017)[1].
Nathan T Connell y colaboradores estudian el Efecto del tiempo de respuesta de la actividad ADMTS13 sobre la utilización en caso de sospecha de púrpura trombótica trombocitopénica, en base a los antecedentes de los largos tiempos de respuesta que han impedido el uso de la medición previa al recambio plasmático de la actividad de ADAMST 13. Validaron un test rápido para actividad de ADAMTS13. Y concluyeron que, la implementación de un ensayo de respuesta rápida para ADAMTS 13 resultó en una reducción significativa en la utilización de plasma para pacientes con sospecha de PTT, sin un aumento de mortalidad. Este estudio demuestra que estos datos, proporcionados de manera oportuna, pueden evitar recambios plasmáticos innecesarios en pacientes que no tienen PTT[3].
Esto datos son muy importantes a la hora de tomar decisiones y poner en la balanza los riesgos/beneficios de este tipo de procedimiento que requiere el uso de componentes sanguíneos y sus reacciones adversas.

Indicación de recambio plasmático (RP) urgente
El diagnóstico sindrómico de AHMAT conlleva la realización de RP urgente en los casos sintomáticos o con citopenias graves (plaquetas < 30 x 10^9/L y7o hemoglobina < 10 g/dl o descenso de 2 g/dl), incluso cuando se trata de pacientes gestantes. Se aconseja realizar el RP en las primeras 4-8 hs tras la llegada del paciente a urgencias. En los casos que haya una alta sospecha de SHU atípico debido a una marcada afectación renal, el tratamiento inicial durante la urgencia debe ser el RP, que se mantendrá hasta disponer del diagnóstico etiológico que permitirá iniciar la terapia anti complemento con eculizimab.
Aunque la infusión de plasma puede aportar un beneficio temporal hasta la realización del RP, debe ser prioritario enviar lo más rápido posible al paciente a

un centro hospitalario que disponga de unidades de aféresis, y solo si la demora del inicio del RP es inevitable, se procederá a la infusión de plasma a una dosis de 25-30 ml/Kg/día.

En los subtipos de MAT en los que no está indicado el RP son: PTT congénita (síndrome de Upshaw-Schulman), que es indistinguible de la adquirida en las etapas iniciales del diagnóstico hasta disponer de los niveles d actividad de ADAMTS 13 y de los títulos de anticuerpos inhibidores; el SHU secundario a infección por Scherichia Coli (Shiga toxina) y al SUH asociado a infección por neumococo; SUH atípico por variantes genéticas de MPC (proteínas transmembrana) y las MAT asociadas a neoplasias diseminadas, a quimioterapia o trasplante de progenitores hematopoyéticos, cuyo tratamiento , en general, tiene como objetivo controlar la causa desencadenante. Algunos cuadros de MAT secundarias a vasculitis con anticuerpos anti citoplasma de neutrófilo (ANCA) y a lupus eritematoso sistémico (LES) con afectación pulmonar ocasionalmente pueden requerir, por su mala y rápida evolución, tratamiento con RP, requiriendo valoración individualizada de cada caso.

Antes de iniciar el recambio plasmático urgente:

Una vez tomada la decisión de realizar el RP o la monitorización estrecha de los pacientes con cuadros leves es imprescindible extraer las muestras adecuadas de sangre periférica antes de transfundir hemocomponentes o administración de fármacos inmunosupresores.

Muestras para la confirmación etiológica:

- Extracción de sangre periférica en 2 tubos de citrato de un mínimo de 2,7 ml para el estudio de la actividad y del título de inhibidores de ADAMTS 13, que se mantendrán refrigerados a 4 °C hasta el envío al laboratorio de referencia. En caso de pacientes pediátricos se puede reducir el volumen de extracción a dos tubos de citrato de 1,8 ml. Cuando se prevea que el estudio de la muestra se puede demorar más de 48 hs, se centrifugará la sangre durante 10 minutos y se separará el plasma para congelarlo a -80°C.
- Extracción de 5-10 ml de sangre en un tubo con EDTA y 10 ml en un tubo seco sin gel para estudio genético y autoinmune del sistema del complemento. La muestra será centrifugada inmediatamente durante 10 min a 3.000 G a una temperatura de -8°C , se separará el plasma del tubo de EDTA y el suero del tubo seco y se conservaran congelados a -80°C junto con el material sedimentado y el coagulo de los tubos originales hasta su envío, si procede.
- Solicitar serologías víricas (VHA; VHB; VHC; VEB, CMV, parvovirus y sífilis) antes de transfundir hemocomponentes para descartar algunos tipos específicos de MAT secundarias.
- Si existe afectación gastrointestinal con diarrea, solicitar la prueba de Shiga urgente. En caso de ser positiva, puede apoyar el diagnóstico de SUH asociado a infección por Escheria Coli y contraindicaría inicialmente la realización de RP urgente. La prueba se debe realizar preferentemente antes de administrar antibióticos en una muestra fecal fresca.
- Si no se ha solicitado previamente, se efectuará una prueba de embarazo en las pacientes de edad fértil[2].

Soporte transfusional:

- Se sugiere evitar la *transfusión profiláctica* de plaquetas en pacientes con trombocitopenia periférica (PTI/PTT/SHU, CIC, Etc., (2C)

Las transfusiones profilácticas están relativamente contraindicadas en los pacientes afectos de PTT , debido al riesgo potencial de contribuir a la aparición de fenómenos trombóticos y deben quedar reservadas para aquellas situaciones en las que exista una hemorragia con riesgo vital, aunque los pacientes con PTT, y tras la administración de plasma fresco parece que dicho riesgo trombótico se minimiza y puede transfundirse profilácticamente previo a intervención quirúrgica o técnicas invasivas[6].

- La *transfusión de concentrados de glóbulos rojos* debe seguir los con los criterios habituales de indicación en función de la clínica y del laboratorio del paciente[2].

Recambio plasmático (RP)

Fundamento:

Una de la hipótesis es que el RP remueve los auto anticuerpos anti-ADAMTS13 y reemplaza con el plasma la actividad de la proteasa ADAMTS13, sin embargo la clínica no siempre se correlaciona con la actividad ADAMTS13 o los niveles del inhibidor ADAMTS13.

Notas técnicas:
Las reacciones alérgicas y las reacciones al citrato son más frecuentes debido a los grandes volúmenes de plasma que se requiere utilizar en cada procedimiento. Esto se debe al contenido de citrato de las unidades de plasma y al ACD-A usado como anticoagulante, puede utilizarse en mayor proporción a fin de disminuir la hipocalcemia. Los niveles de fibrinógeno pueden disminuir en los procedimientos seriados realizados con sobrenadante de crioprecipitados (plasma modificado).
Un estudio demostró que el uso de plasma sobrenadante de crioprecipitados (plasma modificado) puede estar asociado con exacerbaciones agudas y frecuentes (Stefanello, 2014). El plasma tratado con solvente detergente puede ser utilizado para pacientes con reacciones alérgicas severas. Además el uso combinado del 50% de albúmina y el 50% de plasma comparado con el reemplazo del 100% con plasma se obtuvieron resultados similares en eficacia. (O'Brien, 2013)

Lugar de realización y profesionales a cargo:
El tratamiento inicial con RP debe realizarse en la unidad de cuidados intensivos, que permite una monitorización estrecha del paciente durante las primeras horas y días de evolución la MAT.
El RP estará a cargo del personal de la unidad de aféresis (médico y Técnico en hemoterapia), utilizando plasma fresco congelado como solución de reemplazo. Se recomienda evitar el plasma inactivado con azul de metileno por su menor efectividad.

Volumen a tratar:
1-1,5 volúmenes de plasma.

Frecuencia:
Diaria

Duración, discontinuar y número de procedimientos:
El RP se realiza diariamente hasta obtener un recuento de plaquetas >150 x 10^9/l y LDH cercana a lo normal por lo menos durante 2 a 3 días consecutivos. El papel de la reducción gradual del RP durante un periodo más prologado de tiempo no ha sido estudiado en forma prospectiva, actualmente se está revisando. Un estudio retrospectivo pequeño, sugiere una tasa de recurrencia general más baja a los 6 meses con reducción gradual. Una estrategia de reducción gradual es tres veces por semana la primer semana, dos veces por semana la segunda y luego una vez por semana la semana siguiente[1].

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. JClin Apher,2019;34:171-354 DOI: 10.1002/jca.21705
2. Romero S, et al. Guía práctica de tratamiento urgente de la microangiopatía trombótica. Med Clin (Bar).2017
3. Nathan T Connell and col. Transfusion 2016, 56 (2): 354-9.
4. MarkE. Brecher, Apheresis, Technical Manual,AABB ,2005 ,p 139-161, 15th Edition, Bethesda
5. Gilcher, R Smith Apheresis: Principles and Technology of Hemapheresis, Toby. Simon,,2009,p 617- Blackwell Publishing,
6. M. Cubí, Plaquetas, Guías sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos 2015, p 72-73 5° Edición SETS Barcelona.

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.

Estado actual del Mieloma Múltiple Recaído / Refractario. Explorando el antígeno de maduración de Células B (BCMA).

Current status of Relapsed / Refractory Multiple Myeloma. Exploring the B Cell maturation antigen (BCMA)

Duarte, Patricio

Sección Hematología y Unidad de Trasplante Hematopoyético, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario CEMIC. Buenos Aires

pjduartemd@gmail.com

PUESTA AL DÍA EN DISCRASIAS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 173-178
Octubre 2023

Palabras claves: mieloma múltiple, anticuerpos anti CD38, terapias anti BCMA, inhibidores de proteosoma, CAR-T, drogas inmunomoduladoras.

Keywords: multiple myeloma, anti-CD38 antibodies, anti-BCMA therapies, proteasome inhibitors, CAR-T, immunomodulatory drugs.

Introducción

El tratamiento del mieloma múltiple recaído/refractario (MMRR) ha evolucionado en los últimos años. La incorporación de numerosos agentes con nuevos mecanismos de acción, han aumentado las respuestas y las supervivencias, incluso en estadíos avanzados[1,2].

El beneficio de los nuevos regímenes de tratamiento implica el desafío de equilibrar toxicidades potenciales con la efectividad del tratamiento. Se deben considerar además la biología de la enfermedad, la naturaleza de la recaída, las comorbilidades del paciente y el acceso a estas nuevas terapias[3].

No se dispone por el momento, de un régimen óptimo o de una secuencia establecida de regímenes para el tratamiento del MMRR. En este documento, se realizará una descripción general de las opciones de tratamiento tanto para la enfermedad recaída/refractaria temprana como tardía, así como una discusión sobre el papel de las terapias emergentes.

Recaídas Tempranas

Las recaídas tempranas se refieren a recaídas en pacientes que hayan recibido de 1 a 2 líneas previas de tratamiento. Para los pacientes que experimentan su primera recaída (lo que significa que están recibiendo terapia de segunda línea), es importante definir si el paciente se considera refractario a lenalidomida, debido que actualmente la mayoría de nuestros pacientes reciben lenalidomida en su primera línea de tratamiento.

Las terapias de tripletes basadas en lenalildomida/dexametasona que incorporan un tercer fármaco de otra clase, han demostrado ser significativamente superiores en términos de profundidad de respuestas y supervivencias en comparación al doblete lenalidomida/dexametasona[4-6]. Las mismas se encuentran resumidas en la Tabla1.

Sin embargo, estos estudios no incluyeron pacientes considerados refractarios a lenalidomida, de manera que se desconoce si existiría un subgrupo

de pacientes refractarios a lenalidomida que se beneficiarían agregando un agente terapéutico de otra clase o aumentando la dosis de lenalidomida en pacientes recibiendo mantenimiento.

En pacientes considerados refractarios a lenalidomida, si bien no existe una secuencia o combinación óptima de tratamiento, es práctica habitual utilizar un triplete basado en anticuerpos anti-CD38/dexametasona, combinado a pomalidomida o inhibidor de proteosoma.

Estas combinaciones han mostrado en estudios fase 3, respuestas profundas y duraderas en comparación con los regímenes de dobletes, con toxicidades manejables[7-11]. Las mismas se encuentran resumidas en la Tabla 1.

Desafortunadamante, el tratamiento óptimo luego de la progresión a anticuerpos anti- CD38 se desconoce. Los estudios fase 3 que incluyeron terapias basadas en pomalidomida-dexametasona o carfilzomib-dexametasona no incorporaron pacientes refractarios a anticuerpos anti-CD38.

También se dispone de evidencia de combinaciones de tratamiento libres de lenalidomida y de anticuerpos anti-CD38. Las combinaciones de pomalidomida-bortezomib-dexametasona[12], carfilzomib-ciclofosfamida-dexametasona[13], ixazomib-ciclofosfamida-dexametasona[14] y pomalidomida-ciclofosfamida-dexametasona[15], han demostrado eficacia en pacientes recaídos/refractarios a lenalidomida y múltiples líneas de tratamiento.

Recaídas Tardías

La recaída tardía se refiere a la recaída en pacientes que han recibido 3 o más líneas previas de terapia. Este subgrupo de pacientes con MMRR posee un pronóstico desfavorable.

El estudio norteamericano MAMMOTH[16] evaluó los resultados en 275 pacientes con MM que eran refractarios a anticuerpos anti-CD38, inhibidores de protesosoma y/o inmunomoduladores, con una mediana de supervivencia global de 8,6 meses (IC del 95 %, 7,6-9,9) para toda la población. Para los pacientes penta-refractarios (refractarios a anti-CD38, dos inhibidores de proteosoma y dos inmunomoduladores) la mediana de supervivencia global fue inferior a 6 meses. Esta población presenta una necesidad de tratamiento no cubierta, y por ello se han desarrollado nuevas estrategias terapéuticas.

El antígeno de maduración de células B (BCMA) es un tipo III glicoproteína transmembrana con contenido extracelular rico en dominios cisteína que carecen de un péptido señal. El BCMA es expresado exclusivamente en plasmablastos y células plasmáticas diferenciadas, por lo que es un blanco de tratamiento ideal para el MM[17,18].

El BCMA es indetectable en células B vírgenes, células madre hematopoyéticas y tejidos no hematológicos normales, lo que sugiere que la BCMA no es necesario para la homeostasis general de las células B, pero sería necesario para la supervivencia de las células plasmáticas[17,18].

Tabla 1. Estudios de significancia en pacientes con MMRR en recaídas tempranas.

Estudio	Régimen	Mediana líneas de tratamiento previas	Lenalidomida Refractarios (%)	SLP Mediana (meses)	ORR (%)	≥VGPR (%)
TOURMALINE MM1[4]	IxaRd vs Rd	1 (1-3)	NE	20.6 vs14,7	78.4 vs 72	48 vs 39
ASPIRE[5]	KRd vs Rd	1 (1-3)	NE	26.3 vs 17.6	87.1 vs 66.7	70 vs 40.4
OPTIMISMM[12]	PVd vs Vd	2 (1-3)	70	10 vs 5.5	82.2 vs 50	52.7 vs 18.3
CASTOR[7]	DaraVd vs Vd	2 (1-9)	30 vs 40	16.7 vs 7.1	85 vs 63	63 vs 29
POLLUX[6]	DaraRd vsRd	1 (1-11)	NE	44.5 vs 17.5	92.9 Vs 76.4	80.4 vs 49.3
APOLLO[8]	DaraPd vsPd	2 (1-5)	79 vs 80	12.4 vs 6.9	69 vs 46	51 vs 20
CANDOR[9]	DaraKd vs Kd	2 (1-2)	32 vs 35	NR vs 15.8	84 vs 75	69 vs 49
ICARIA[10]	IsaPd vs Pd	3 (2-4)	93 vs 91	11,5 vs 6.5	60 vs 35	32 vs 9
IKEMA[11]	IsaKd vs Kd	2(1-2)	31 vs 30	NR vs 19.1	87 vs 83	73 vs 56

IxaRd: ixazomib-lenalidomida-dexametasona; NE: no evaluable; KRd: carfilzomib-lenalidomida-dexametasona; PVd: pomalidomida-bortezomib-dexametasona; DaraVd: daratumumab-bortezomib-dexametasona; DaraRd: daratumumab-lenalidomida-dexametasona; DaraPd: daratumumab-pomalidomida-dexametasona; DaraKd: daratumumab-carfilzomib-dexametaona; NR: no alcanzada; IsaPd: isatuximab-pomalidomida-dexametasona; IsaKd: isatuximab-carfilzomib-dexametasona.

Con el descubrimiento de BCMA como blanco para el tratamiento de pacientes con MM, han llegado al mercado conjugados de anticuerpo-fármaco (ADC) dirigidos a BCMA, terapias de células T con receptor quimérico modificado (CART) y anticuerpos biespecíficos (BiTes). Estos nuevos agentes terapéuticos han producido respuestas profundas y duraderas en pacientes muy pretratados.

Conjugados anticuerpo-fármaco

Belantamab mafodotin-blmf (Blenrep, GSK) fue el primer ADC de su clase en recibir la aprobación acelerada de la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) para el tratamiento de MMRR después de 4 terapias anteriores. Belantamab mafodotin es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G1 (IgG1) humanizado y afucosilado, conjugado covalentemente al inhibidor de microtúbulos MMAF. Belantamab mafodotin se une directamente a BCMA en la membrana celular del MM[19].

Después de que se internaliza, MMAF se libera a través de escisión proteolítica, lo que induce la detención del ciclo celular en la fase de crecimiento 2 de la mitosis (G2-M) seguida de la apoptosis de las células MM[20]. La aprobación acelerada se obtuvo por los resultados del estudio de fase 2 DREAMM-2, en el que los pacientes recibieron belantamab mafodotin a 2,5 o 3,4 mg/kg por vía intravenosa una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La tasa de respuesta global (ORR) fue del 31 % en la cohorte de 2,5 mg/kg y del 34 % en la cohorte de 3,4 mg/kg[21].

Las toxicidades oculares constituyen su toxididad limitante, sin conocerse del todo su fisiopatología. La queratopatía fue el evento adverso más común, ocurriendo en el 71% de los de la cohorte de 2,5 mg/kg y el 77 % de los de la cohorte de 3,4 mg/kg. Con base en estos resultados, la dosificación aprobada por la FDA fue de 2,5 mg/kg y la mediana de la duración de la respuesta en esta dosis fue de 12,5 meses[21].

Sin embargo, el fármaco fue retirado del mercado en noviembre de 2022 cuando el estudio fase 3 DREAMM-3 no cumplió con su criterio principal de valoración. Este estudio asignó al azar a pacientes con MMRR después de 2 o más líneas de tratamiento a recibir belantamab mafodotin o pomalidomida y dexametasona (pom-dex). El criterio principal de valoración fue la supervivencia libre de porgresión (SLP). Después de una mediana de seguimiento de 11,5 meses para belantamab mafodotina y 10,8 meses para pom-dex, la mediana de SLP fue de 11,2 meses vs 7 meses, respectivamente (HR, 1,03)[22].

Terapia de células CAR-T

Las células CAR-T anti-BCMA se unen a las células que expresan BCMA. Luego, se transmite una señal para promover expansión y activación de células T con eliminación de células diana. Actualmente hay más de 10 productos de células CAR-T dirigidos a BCMA siendo investigado en ensayos clínicos para MM[23,24].

A pesar de que estas construcciones de células CAR-T tienen similitudes, hay diferencias en los dominios co-estimuladores, la generación de la cadena única anti-BCMA (scFv), el método de transducción (lentiviral vs vector retroviral), y la presencia de dominios adicionales de seguridad[23,24].

Las toxicidades más comunes asociadas con la terapia de células CAR-T son el síndrome de liberación de citoquinas (CRS) y neurotoxicidad. A diferencia de los ADC o BiTes que se dirigen a BCMA, la terapia de células CAR-T no son un producto disponible inmediatamente ("de estantería"), ya requiere un período de fabricación de aproximadamente 4 semanas, durante las cuales los pacientes requieren de terapia puente[23,24]. Por lo tanto, la terapia de células CAR-T puede ser difícil de usar en pacientes que experimentan una enfermedad rápidamente progresiva y fuera de centros de alta complejidad.

El agente idecabtagene vicleucel (Abecma, Bristol Myers Squibb/2seventy Bio), también conocido como ide-cel o bb2121, es la primera terapia de CAR-T dirigida a BCMA aprobada por la FDA para el tratamiento de MMRR después de 4 líneas previas de terapia[25].

La aprobación por FDA de ide-cel se basó en el ensayo de fase 2 KarMMa en pacientes con MMRR después 3 o más líneas previas de terapia. Un total de 128 pacientes recibieron ide-cel, siendo el 84% triple refractario y el 26% penta-refractario; la mediana de líneas de tratamiento fue 6[26].

Después de una mediana de seguimiento de 15,4 meses, la respuesta global (ORR) fue del 73 %, la mediana de la SLP fue de 8,8 meses, y la mediana de duración de la respuesta fue de 10,7 meses en todos los pacientes tratados. Se observaron respuestas en todos los subgrupos, incluidos aquellos con enfermedad extramedular (ORR, 70%) y aquellos con es-

cala de estadificación international revisada (R-ISS) en estadio III (ORR, 48 %)[26]. Tabla2.

Los eventos adversos más frecuentes fueron: citopenias (todos los grados, 97%) y CRS (todos los grados, 84%). Cabe destacar que solo 5 pacientes (4%) desarrollaron CRS grado 3, 1 paciente CRS de grado 4 y 1 paciente CRS grado 5. La tasa de neurotoxicidad grado 3 o superior fue del 3%[26].

Ciltacabtagene autoleucel, también conocido como cilta-cel, LCAR-B38M o JNJ-4528 (Carvykti, Janssen Oncología/ Legend Biotech), es una célula CAR-T de unión dual contra dos epítopos BCMA distintos y fue el segundo producto de células T con CAR dirigido a BCMA en recibir la aprobación de la FDA[27,28].

El objetivo bi-epítopo mejora la avidez vinculante y es exclusivo de LCAR-B38M. El estudio CARTITUDE-1 fue un estudio de fase 1b/2 de un solo brazo en pacientes con MMRR después de 3 o más líneas de terapia previas. Un total de 97 pacientes recibieron cilta-cel, de los cuales el 99% fueron refractarios a la terapia anti-CD38 y el 84% eran considerados penta-refractarios[28].

Los pacientes tenían una mediana de 6 líneas previas tratamiento. Después de una mediana de seguimiento de 24 meses, la ORR fue 97,9% y 82,5% logró una respuesta completa estricta (sCR). Notablemente, las respuestas se profundizaron con el tiempo, y la mediana de duración de respuesta ni la mediana de SLP han sido alcanzadas aún. Las tasas de CRS y neurotoxicidad de grado 3 o superior fueron del 4 % y 9%, respectivamente[28]. Tabla 2.

Anticuerpos biespecíficos

Los anticuerpos biespecíficos (BiTes) involucran a las células T CD3+ y a un antígeno asociado a un tumor (p. ej., CD19, CD33 o BCMA), que conduce a la muerte de células neoplásicas y a la proliferación de células T.

Teclistamab (Tecvayli, Janssen Biotech), también conocido como JNJ-64007957, es el primer anticuerpo biespecífico (BCMA/CD3) en recibir la aprobación por FDA para MMRR después de 4 o más líneas terapéuticas. Posee la ventaja de ser administrado en forma subcutánea[29].

Esta reciente aprobación fue otorgada según los resultados del estudio fase 1/2 MajesTEC-1. Se incluyeron 157 pacientes, el 77,7% de los pacientes triple refractarios y 33% con citogenética de alto riesgo. La mediana de líneas de terapias previas fue de 6[29].

La ORR fue del 63%, y el 58,8% de los pacientes lograron una muy buena respuesta parcial (VGPR) o mejor. La mediana de duración de la respuesta fue de 18,4 meses. La mediana de SLP fue de 11,3 meses y la mediana de SG también fue de 11,3 meses.

Los eventos adversos más frecuentes fueron: neutropenia (todos los grados, 70,9%; grados 3-4, 64,2%) y CRS (todos los grados, 72,1%; grados3-4, 0,6%). La mediana de tiempo hasta la aparición de CRS fue de 2 días. (rango, 1-6) y la mediana de duración de la CRS fue de 2 días (rango, 1-9). El CRS es un evento adverso común con BiTes, mientras que la neurotoxicidad es mucho menos frecuente que con las CAR-T. Las infecciones (todos los grados) ocu-

Tabla 2. Terapias CAR-T anti BCMA aprobadas por FDA para MMRR.

	Idecabtagene Vicleucel26 (n:128)	**Ciltacabtagene Autoleucel28 (n:97)**
Nombre abreviado	Ide-cel	Cilta-Cel
Mediana de líneas de tratamiento	6 (3-16)	6 (3-18)
Pacientes triple refractarios (%)	81	88
Diseño CAR-T	BCMA (dominio de co-estimulación 4-1BB)	BCMA (2 sitios diferentes de unión a BCMA, dominio de co-estimulación 4-1BB)
ORR/CR (%)	76/39	97/43
PFS (mediana)	8.8 meses	66% @seguimiento de 12.4 meses
CRS/ICANS (grado 3 o >) (%)	6/3	4/9

BCMA: antígeno de maduración de células B; ORR: respuesta global, CR: respuesta completa; PFS: supervivencia libre de progresión; CRS: síndrome de liberación de citoquinas; ICANS: síndrome de neurotoxicidad asociado a terapia con células inmuno-efectoras.

rrieron en el 76,4% de los pacientes, y desarrollaron hipogammaglobulinemia en el 74,5% de los pacientes[29].

Se han desarrollo otros BiTes anti-BCMA (elranatamab[30] y REGN5458), como también BiTes anti-GPRC5D/CD3 (talquetamab[31], aprobado por FDA en agosto 2023), y anti-FcRH5/CD3 (cevostamab[32]); todos han demostrado eficacia para el MMRR a múltiples líneas de tratamiento.

Otros agentes terapéuticos

Melflufen (melfalán flufenamida) ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento del MMRR[33], pero impresionaría que ha sido relegado por la inmunoterapia. Selinexor (inhibidor oral de la exportina nuclear), también aprobado por FDA para el MMRR, tiene la ventaja de poder asociarse a diferentes agentes (ej: bortezomib) pero su principal toxicidad limitante es la gastrointestinal[34].

Venetoclax (inhibidor del BCL-2) ha probado su eficacia en pacientes con MMRR con traslocación (11:14) ya sea sólo o combinado a bortezomib, pero aumentaría la morbi-mortalidad en pacientes sin dicha traslocación[35].

Finalmente, se han desarrollado drogas inmunomoduladoras de próxima generación (CELMoDs, moduladores del cereblon), incluyendo iberdomida (CC-220) y mezigdomida (CC-92480). Ambos agentes, han mostrado mayor actividad que lenalidomida y pomalidomida con un adecuado perfil de seguridad. Además serían activos en pacientes refractarios a múltiples líneas de tratamiento incluyendo anti-CD38, CAR-T y BiTes. Sin embargo, sus respuestas como monodrogas son modestas[36].

Conclusiones

El mieloma múltiple continúa siendo una enfermedad incurable. El tratamiento del MMRR se encuentra en evolución permanente. La combinación de múltiples agentes terapéuticos han mejorado las tasas de respuesta y la duración de la supervivencias. Sin embrago, con frecuencia a costo de un aumento en la toxicidad.

La secuenciación óptima del tratamiento del MMRR en la era de la inmunoterapia se desconoce. La mejor comprensión de los mecanismos de resistencia del MM, la integración de la inmunoterapia con los tratamientos clásicos y la adecuación del manejo de las toxicidades, probablemente nos acercarán a una cura potencial del MM.

Conflictos de interés: El autor declara haber recibido honorarios por parte de Janssen, Sanofi, Takeda y BMS por concepto de actividades educativas y asesorías en las que ha participado.

Bibliografía

1. Ocio EM, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. New drugs and novel mechanism of action in Multiple Myeloma. Leukemia. 2014; 28: 525-542.
2. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ , et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. Leukemia. 2013; 28:122-128.
3. Maples K, Scott S, Lonial S. Novel approaches to the treatment of multiple myeloma. Clin Advan in Heamtol. 2023; 5: 247-256.
4. Moreau P, Masszi N, Grzasko NJ, et al. Oral ixazomib, lenalidomide and dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016; 374: 1621-1634.
5. Stewart K, Rajkumar V, Dimopoulos D, et al. Carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med. 2015;372:142-152.
6. Dimopoulos D, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, lenalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016;375:1319-1331.
7. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016;375:754–766.
8. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. Daratumumab plus poma¬lidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2021;22(6):801-812. 19.
9. Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet. 2020;396(10245):186-197.
10. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a ran¬domised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019;394(10214):2096-2107.
11. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-la¬bel, randomised phase 3 trial. Lancet. 2021;397(10292):2361-2371.
12. Richardson P, Oriol A, Beksac M, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide

(OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019; 20:781-794.

13. Pennipede D, Mohyuddin G, Abdallah A, et al Carfilzomib, cyclophosphamide, and dexamethasone (KCd) for the treatment of triple-class relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM).Eur J Haematol. 2021;107:602-608.
14. Mina R, Falcone A, Bringhen S, et al. Ixazomib-based induction regimens plus ixazomib maintenance in transplant-ineligible, newly diagnosed multiple myeloma: the phase II, multi-arm, randomized UNITO-EMN10 trial. Blood Cancer J. 2021; 11:197-200.
15. Sonneveld P, Zweegman K, Cavo M, et al. Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone As Second-line Therapy for Lenalidomide refractory Multiple Myeloma. HemaSphere. 2022; http://dx.doi.org/10.1097/HS9.0000000000000786
16. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. Leukemia. 2019;33(9):2266-2275.
17. Carpenter RO, Evbuomwan MO, Pittaluga S, et al. B-cell maturation antigen is a promising target for adoptive T-cell therapy of multiple myeloma. Clin Cancer Res. 2013;19(8):2048-2060.
18. O'Connor BP, Raman VS, Erickson LD, et al. BCMA is essential for the survival of long-lived bone marrow plasma cells. J Exp Med. 2004;199(1):91-98.
19. Blenrep (belantamab mafodotin) [prescribing information]. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; 2020.
20. Tai YT, Mayes PA, Acharya C, et al. Novel anti-B-cell maturation antigen antibody-drug conjugate (GSK2857916) selectively induces killing of multiple myeloma. Blood. 2014;123(20):3128-3138.
21. Lonial S, Lee HC, Badros A, et al. Longer term outcomes with sin¬gle-agent belantamab mafodotin in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: 13-month follow-up from the pivotal DREAMM-2 study. Cancer. 2021;127(22):4198-4212.
22. GSK provides an update on Blenrep (belantamab mafodotin-blmf) US marketing authorization [news release]. GlaxoSmithKline. www.gsk.com/en-gb/ media/press-releases/gsk-provides-update-on-blenrep-us-marketing-authorisa-tion/. Posted November 22, 2022.
23. Friedman KM, Garrett TE, Evans JW, et al. Effective targeting of multiple B-cell maturation antigen-expressing hematological malignances by anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor T cells. Hum Gene Ther. 2018;29(5):585-601.
24. Cho SF, Anderson KC, Tai YT. Targeting B cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: potential uses of BCMA-based immunotherapy. Front Immu¬nol. 2018;9:1821.
25. Abecma (idecabtagene vicleucel) [prescribing information]. Summit, NJ: Bris¬tol Myers Squibb; 2021.
26. Munshi NC, Anderson LD, Jr., Shah N, et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2021;384(8):705-716.
27. Zhao WH, Liu J, Wang BY, et al. A phase 1, open-label study of LCAR-B38M, a chimeric antigen receptor T cell therapy directed against B cell maturation anti¬gen, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. J Hematol Oncol. 2018;11(1):141.
28. Usmani SZ, Martin TG, Berdeja JG, et al. Phase 1b/2 study of ciltacabtagene autoleucel, a BCMA-directed CAR-T cell therapy, in patients with relapsed/refrac¬tory multiple myeloma (CARTITUDE-1): two years post-LPI [ASCO abstract 8028]. J Clin Oncol. 2022;40(suppl 16).
29. Moreau P, Garfall AL, van de Donk N, et al. Teclistamab in relapsed or refrac¬tory multiple myeloma. N Engl J Med. 2022;387(6):495-505.
30. Grosicki S, Bednardzyc M, Kociszewska K. Elranatamab: a new promising BispAb in multiple myeloma treatment. Expert Rev Anticancer Ther 2023 Jul 20;1-8. doi: 10.1080/14737140.2023.2236303.
31. Chari A, Askari E, Caers J, et al. Plain language summary of the MonumenTAL-1 study of talquetamab in people with relapsed or refractory multiple mieloma. Future Oncol 2023 Jul 26. doi: 10.2217/fon-2023-0332. Online ahead of print.
32. Zhao J, Ren Q, Liu X et al. Bispecific antibodies targeting BCMA, GPRC5D, and FcRH5 for multiple myeloma therapy: latest updates from ASCO 2023 Annual Meeting. J Hematol Oncol2023 Aug 3;16(1):92. doi: 10.1186/s13045-023-01489-3.
33. Richardson P, Oriol A, Larocca A, et al. Melflufen and Dexamethasone in Heavily Pretreated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2021; 39:757-767.
34. Chen C, Siegel D, Gutierrez M, et al. Safety and efficacy of selinexor in relapsed or refractory multiple myeloma and Waldenstrom macroglobulinemia. Blood.2018;131:855-863.
35. Kumar S, Kaufman JL, Gasparetto C, et al. Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. Blood. 2017;130:2401-2409.
36. Richardson PG, Mateos MV, Vangsted AJ, et al. The role of E3 ubiquitin ligase in multiple myeloma: potential for cereblon E3 ligase modulators in the treatment of relapsed/refractory disease. Rev Proteomics. 2022;19(4-6):235-246.

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.

BRAF V600E. Biomarcador de importancia en la práctica clínica.

BRAF V600E. Biomarker of importance in clinical practice.

Stanganelli, Carmen

División Patología Molecular, Instituto de Investigaciones Hematológicas, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina.

carmen.stanganelli13@gmail.com

ACTUALIZACION EN LEUCEMIA CELULAS VELLOSAS (HCL)

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 179-183
Octubre 2023

Palabras claves: leucemia de células vellosas, mutación *BRAF* V600E.

Keywords: Hairy cell leukemia, *BRAF* V600E mutation.

Introducción

La leucemia de células vellosas (HCL) está reconocida como una entidad por la Organización Mundial de la Salud (OMS 2008)[1], la revisión de 2022 de la clasificación de neoplasias linfoides de la OMS[2] y la clasificación del Consenso internacional[3].

Característicamente, la HCL ocurre en pacientes mayores (mediana de edad 60 años) con predominio masculino (proporción hombre:mujer 4:1) y generalmente se presenta con pancitopenia. Un alto porcentaje de casos tiene monocitopenia asociada a hepato-esplenomegalia en ausencia de agrandamiento de los ganglios linfáticos. El aspirado de médula ósea (MO) con frecuencia no se puede efectuar debido a la fibrosis medular asociada y las células leucémicas generalmente se encuentran en bajo número en circulación debido a la marcada esplenomegalia.

El estudio citogenético, el FISH, y los SNP-arrays (Single nucleotide polymorphism-array) no han podido identificar translocaciones cromosómicas o aberraciones del número de copias asociadas significativamente con la HCL (≥10% de los casos) [4-6]. Esta patología tiene un genoma notablemente estable,[7] en comparación con otras neoplasias de células B, sin embargo, ninguna de las técnicas anteriores pudo desentrañar alteraciones genéticas recurrentes responsables de la enfermedad.

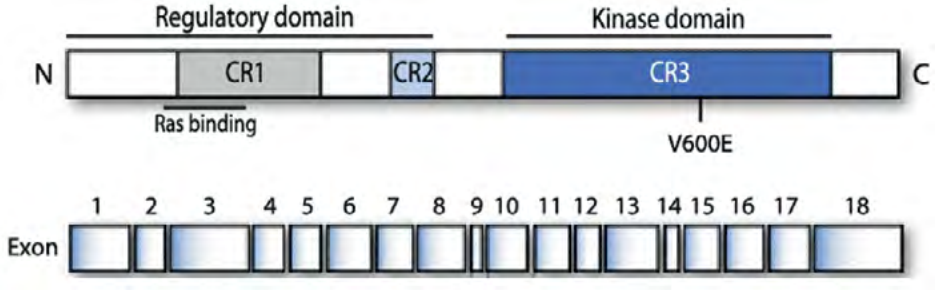
Usando un enfoque de secuenciación del exoma completo, en 2011 se identificó la mutación *BRAF* V600E como el evento genético causal de HCL[8]. El proto-oncogen B-raf (gen *BRAF*) (7q34) está compuesto por 18 exones, la mutación ocurre en el exón 15 en la posición 1799, en el que se intercambian timina y adenina, lo que lleva a que la valina (V) sea sustituida por glutamato (E) en el codón 600 (V600E) de la proteína BRAF. Esta mutación se ha detectado en el 80-100% de los casos de HCL[8,9]. La proteína está compuesta de tres dominios conservados, característicos de las quinasas de la familia Raf: región conservada 1 (CR1) que constituye un dominio de unión a GTP, región conservada 2 (CR2), y región conservada 3 (CR3) que es el dominio proteína

quinasa catalítica que fosforila secuencias consenso en las proteínas sustrato[10] (Figura 1).
Una serie de hallazgos sugieren que *BRAF* V600E es el evento genético que define la enfermedad en HCL. Primero, esta mutación es detectable en el momento del diagnóstico en casi todos los pacientes con HCL[8], abarcando todo el espectro clínico de la enfermedad, incluidos los casos que se presentan con leucocitosis o sin esplenomegalia. En segundo lugar, la mutación *BRAF* V600E es muy estable en el tiempo, siendo consistentemente detectable en la recaída, incluso después de décadas desde el diagnóstico inicial. Tercero, en cada paciente individual, la mutación parece estar presente en todo el clon de células tumorales como lo demuestra el VAF (*variant allele frequency)* con la técnica de NGS *(Next Generation Sequencing)*, y la inmunotinción de biopsias de MO con anticuerpo monoclonal anti-BRAF V600E[11]. Finalmente, entre los trastornos linfoproliferativos B crónicos, la mutación BRAF V600E es muy específica para HCL[8,12,13]. Esta mutación se detecta también en tumores sólidos con una incidencia del 80% en melanoma cutáneo. Dichos tumores pueden portar mutaciones distintas de V600E (p. ej., V600K y V600R en melanoma)[14], sin embargo, prácticamente todos los pacientes con HCL presentan solo V600E.

La vía de señalización RAS-RAF-MEK-ERK:
BRAF es un componente clave de la vía de señalización RAS-RAF-MEK-ERK, (Figura 2) según la siguiente secuencia:
1- La vía de señalización RAS-RAF-MEK-ERK es activada fisiológicamente por la unión de un receptor tirosina quinasa de superficie a su ligando.
2- Este activa RAS y, RAS activado recluta BRAF a la membrana celular donde se fosforila y activa, BRAF activado puede formar un heterodímero BRAF-CRAF que fosforila las quinasas MEK1 y MEK2 (pMEK), que a su vez fosforilan ERK1 y ERK2 (pERK).
3- ERKs activos fosforilan varios sustratos en el citoplasma, así como en el núcleo, donde inician una respuesta transcripcional (p. ej., a través del complejo de transcripción de la proteína activadora 1) que incluye regulación positiva de ciclina-D1 y que promueve la supervivencia celular y proliferación, así como mecanismos inhibitorios de retroalimentación para contrarregular la actividad de la vía. De hecho, la mutación *BRAF* V600E hace que BRAF sea constitutivamente activo independientemente de señales reguladoras aguas arriba y de la heterodimerización con CRAF, lo que conduce a una mayor proliferación celular, supervivencia y, en última instancia transformación neoplásica.
Estudios in vitro sobre células HCL purificadas usando inhibidores de BRAF y de MEK han demostrado claramente que la "vellosidad" representa una propiedad intrínseca de las células HCL que está estrechamente relacionada con la actividad de BRAF desregulada, en lugar de ser el resultado de estímulos microambientales. La adquisición de esta característica única puede originar un aumento del área de superficie celular de las células HCL para favorecer su interacción con otras células o con ligandos en la matriz extracelular[15].

Origen celular:
Las células B de memoria del centro post-germinal activadas tardíamente y posiblemente las células B de la zona marginal del bazo se consideran como las células de origen de la HCL. El perfil de metilación del ADN realizado en 41 tumores de células B maduras, incluidos 11 pacientes con HCL, está a favor

Figura 1. Estructura del gen *BRAF* y la proteína. Se observan la estructura del gen y los dominios de la proteína. La mutación V600E produce la activación constitutiva del dominio quinasa



de un origen post-germinal de esta patología[16]. Por su parte, las células madre hemopoyéticas (HSC) o los progenitores linfoides de células B de pacientes con HCL portan la mutación *BRAF* V600E. Asimismo, el trasplante de HSC de un paciente con HCL con la mutación *BRAF* V600E en ratones inmunodeficientes dio como resultado su injerto estable, lo que revela la capacidad de autorrenovación funcional de las células madre hemopoyéticas en HCL. Sin embargo, ninguno de los animales trasplantados desarrolló un fenotipo HCL completo. No está claro si el desarrollo del fenotipo HCL requiere un trasfondo epigenético permisivo (presente solo en una etapa particular de la diferenciación celular) y/o la adquisición de más lesiones genéticas como las mutaciones de *KLF2* o *CDKN1B/p27*[17].

Importancia del análisis de la BRAF V600E:

La mutación *BRAF* V600E se puede detectar en muestras de MO o sangre periférica (PB) mediante la reacción de PCR y secuenciación de Sanger u otras técnicas más sensibles basadas en PCR[12,18,19] (Figura 3). Estas técnicas moleculares son especialmente útiles para confirmar el diagnóstico de HCL en sitios anatómicos inusuales y/o para distinguir HCL clásica (HCL-c) de trastornos similares a HCL, como el linfoma de la zona marginal esplénica, la variante HCL (HCL-v), y el linfoma difuso de la pulpa roja esplénica[20]. Esta distinción es clínicamente importante porque la HCL-c se trata de manera diferente a los trastornos similares a la misma. A diferencia de la HCL-c, las otras patologías mencionadas no tienen la mutación *BRAF* V600E. En muy escasos pacientes HCL V600E negativos, se detectaron otras mutaciones potencialmente relevantes desde el punto de vista funcional en el exón 11 del gen *BRAF* (F468C y D449E)[21].

Asimismo, los rearreglos IGHV (*immunoglobulin heavy variable)* y su estado mutacional tienen un impacto clínico en los pacientes con HCL. En el 90% de los casos se detecta un perfil IGHV mutado; por su parte, los pacientes con un perfil IGHV no mutado tienen una supervivencia global (SG) más corta. El análisis molecular del repertorio de rearreglos del gen IGHV mostró un uso preferencial de la familia VH3, especialmente VH3-30 y VH3-23[22]. Además, el 40% de los pacientes con HCL-v y solo 10% con HCL-c tienen un reordenamiento IGHV4–34, asociados al estado no mutado[23]. Los casos de HCL que expresan VH4-34 representan un subconjunto de HCL asociado con un mal pronóstico, incluye una mayor carga de enfermedad en el momento del diagnóstico, una respuesta deficiente a la terapia estándar, SG más corta y ausencia de mutación *BRAF* V600E sean HCL-c o HCL-v[24].

Al presente, la detección de la mutación *BRAF* V600E con técnicas moleculares convencionales, resulta de suma utilidad para confirmar el diagnóstico de HCL en sitios anatómicos inusuales y/o para distinguir HCL-c de trastornos similares a HCL, considerando que todos los linfomas no HCL carecen de la mutación BRAF. La disponibilidad de los inhibidores de BRAF y MEK, desarrollados originalmente para el tratamiento del melanoma metastásico con mutación de BRAF[25,26], ofrece una nueva oportunidad terapéutica para los pacientes con HCL con enfermedad refractaria o recidivante que presentan la mutación BRAF V600E. La exquisita sensibilidad de las células vellosas a la inhibición de BRAF se traduce en respuestas clínicas rápidas con dosis relativamente pequeñas del inhibidor de *BRAF* V600E vemurafenib.

Concluyendo, la alta especificidad de la mutación *BRAF* V600E en pacientes con HCL convierte a esta determinación en una herramienta muy útil en el diagnóstico diferencial con otras entidades, especialmente en los casos de diagnóstico ambiguo, como así también en la toma de decisiones terapéuticas.

Figura 2. Vía de señalización RAS-RAF-MEK-ERK.

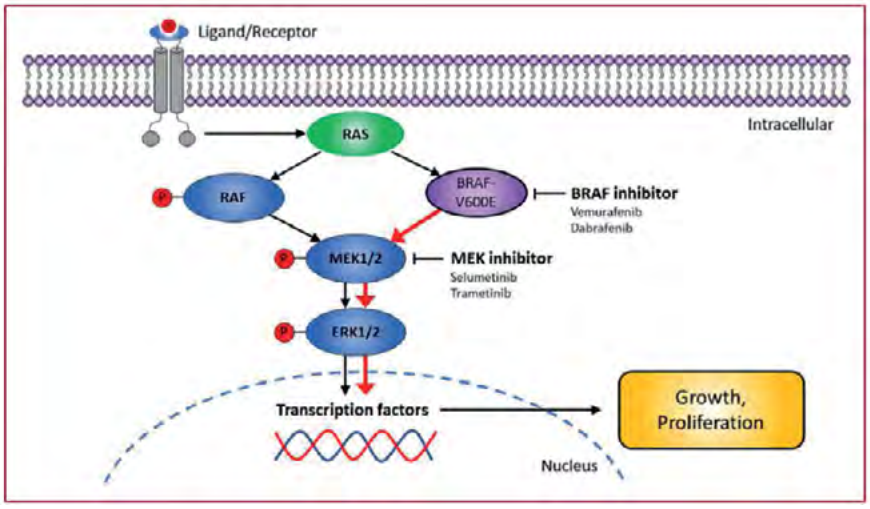
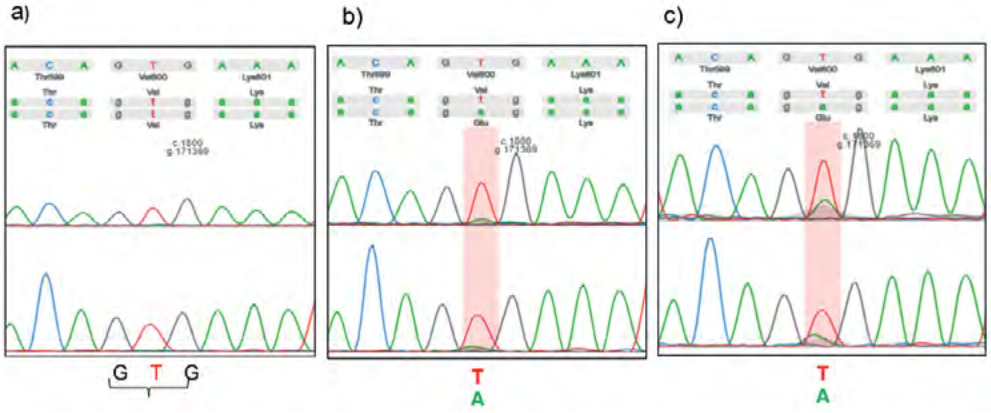


Figura 3. Mutación *BRAF* V600E por secuenciación de Sanger en muestras analizadas en nuestro laboratorio. a) Variante "wild type", b) y c) se observa el cambio de base T por A que origina la mutación V600E con diferente frecuencia alélica.



Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Foucar K, Falini B, Catovsky D, Stein H. Hairy cell leukaemia. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, y col, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2008:188-90.
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, y col. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022; 36: 1720–48.
3. Campo E, Jaffe E, Cook J, y col. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. Blood. 2022; 140: 1229–53.
4. Sambani C, Trafalis DT, Mitsoulis-Mentzikoff C, y col. Clonal chromosome rearrangements in hairy cell leukemia: personal experience and review of literature. Cancer Genet Cytogenet. 2001; 129:138-44.
5. Nordgren A, Corcoran M, Sääf A, y col. Characterisation of hairy cell leukaemia by tiling resolution array-based comparative genome hybridisation: a series of 13 cases and review of the literature. Eur J Haematol. 2010; 84: 17-25.
6. Hockley SL, Morgan GJ, Leone PE, y col. High-resolution genomic profiling in hairy cell leukemia-variant compared with typical hairy cell leukemia. Leukemia. 2011; 25:1189-92.
7. Forconi F, Poretti G, Kwee I, y col. High density genome-wide DNA profiling reveals a remarkably stable profile in hairy cell leukaemia. Br J Haematol. 2008; 141: 622-30.
8. Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, y col. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. N Engl J Med. 2011; 364: 2305-15.
9. Maitre E, Cornet E, Troussard X. Hairy cell leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. Am J Hematol. 2019; 94: 1413-22.

10. Cutler RE, Stephens RM, Saracino MR, Morrison DK. "Autoregulation of the Raf-1 serine/threonine kinase". PNAS. 1998; 95: 9214–9.
11. Akarca AU, Shende VH, Ramsay AD, y col. BRAF V600E mutation-specific antibody, a sensitive diagnostic marker revealing minimal residual disease in hairy cell leukaemia. Br J Haematol. 2013; 162:848-51.
12. Tiacci E, Schiavoni G, Forconi F, y col. Simple genetic diagnosis of hairy cell leukemia by sensitive detection of the BRAF-V600E mutation. Blood. 2012; 119: 192-5.
13. Brunangelo F, Martelli MP, and Tiacci E. BRAF V600E mutation in hairy cell leukemia: from bench to bedside. Blood. 2016; 128:1918-27.
14. Pollock PM, Harper UL, Hansen KS, y col. High frequency of BRAF mutations in nevi. Nat Genet. 2002; 33:19–20.
15. Tiacci E, Park JH, De Carolis L, y col. Targeting mutant BRAF in relapsed or refractory hairy-cell leukemia. N Engl J Med. 2015; 373: 1733-47.
16. Arribas AJ, Rinaldi A, Chiodin G, y col. Genome-wide promoter methylation of hairy cell leukemia. Blood Adv. 2019; 3:384-96.
17. Dietrich S, H¨ ullein J, Lee SC, y col. Recurrent CDKN1B (p27) mutations in hairy cell leukemia. Blood. 2015; 126: 1005-1008.
18. Boyd EM, Bench AJ, van't Veer MB, y col. High resolution melting analysis for detection of BRAF exon 15 mutations in hairy cell leukaemia and other lymphoid malignancies. Br J Haematol. 2011; 155: 609-12.
19. Schnittger S, Bacher U, Haferlach T, y col. Development and validation of a real-time quantification assay to detect and monitor BRAFV600E mutations in hairy cell leukemia. Blood. 2012; 119: 3151-4.
20. Piris M, Foucar K, Mollejo M, Campo E, Falini B. Splenic B-cell lymphoma/leukaemia, unclassificable. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, y col, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2008:191-3.
21. Tschernitz S, Flossbach L, Bonengel M, Roth S, Rosenwald A, Geissinger E. Alternative BRAF mutations in BRAF V600E-negative hairy cell leukaemias. Br J Haematol. 2014; 165: 529-33.
22. Arons E, Roth L, Sapolsky J, y col. Evidence of canonical somatic hypermutation in hairy cell leukemia. Blood. 2011; 117: 4844-51.
23. Arons E, Suntum T, Stetler-Stevenson M, Kreitman RJ. VH4–34+ hairy cell leukemia, a new variant with poor prognosis despite standard therapy. Blood. 2009; 114:4687–95.
24. Xi L, Arons E, Navarro W, y col. Both variant and IGHV4-34–expressing hairy cell leukemia lack the BRAF V600E mutation. Blood. 2012;119: 3330-2.
25. Eroglu Z, Ribas A. Combination therapy with BRAF and MEK inhibitors for melanoma: latest evidence and place in therapy. Ther Adv Med Oncol. 2016; 8: 48-56.
26. Sivina M, Kreitman RJ, Arons E, Ravandi F, Burger JA. The bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) blocks hairy cell leukaemia survival, proliferation and B cell receptor signalling: A new therapeutic approach. Br J Haematol. 2014; 166: 177–88.

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.

Actualización en Leucemia de Células Vellosas: opciones terapéuticas

Update in Hairy Cell Leukaemia: therapeutic options

Cugliari, María Silvana

Médica Hematóloga
Jefa del Departamento de Hematología del Instituto de Oncología Ángel H. Roffo-Universidad de Buenos Aires.

dracugliari@gmail.com

ACTUALIZACION EN LEUCEMIA CELULAS VELLOSAS (HCL)

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 184-189
Octubre 2023

Palabras claves: Tricoleucemia, Leucemia de Células Vellosas, cladribine

Keywords: Hairy cell leukemia, cladribine

Introducción

La leucemia de células vellosas (LCV) o tricoleucemia, es una neoplasia de células B infrecuente (2% de todas las leucemias) y su etiología es poco clara. Afecta principalmente a hombres, con una relación hombre:mujer de 4:1 y la edad promedio al diagnóstico es de 58 años. Su nombre deriva de las células características de esta entidad, con típicas proyecciones citoplasmáticas que lucen como vellos. Estas células son de tamaño mediano, con abundante citoplasma azul pálido, núcleo arriñonado, cromatina laxa y sin nucleolo.

La LCV se caracteriza por un curso clínico indolente, marcada esplenomegalia y usualmente ausencia de adenopatías con pancitopenia (especialmente monocitopenia). La médula ósea, el hígado y el bazo presentan infiltración por células vellosas[1].

El aspirado de médula ósea suele ser dificultoso debido a la fibrosis generada por la infiltración leucémica (médula "dry-tap"). Esta infiltración cuyo patrón es intersticial y difuso, asemeja la apariencia de un "panal de abejas" con fibrosis reticulínica pero sin depósito de colágeno[12].

El inmunofenotipo de la leucemia de células vellosas es positivo brillante para inmunoglobulina de superficie, con co-expresión de CD20, CD22, CD11c, CD103, CD25, CD123 y CD200, con DBA44, TRAP y anexina A1 frecuentemente positivas en el estudio inmunohistoquímico. No han sido identificadas traslocaciones citogenéticas recurrentes en esta entidad. La mutación BRAFV600E está presente en la mayoría de los pacientes y puede ser identificada por diferentes métodos (PCR alelo específica, NGS -next generation sequencing-, secuenciamiento por técnica de Sanger, incluso la tinción inmunológica de VE1 en la biopsia de médula ósea puede colaborar en su detección). Se revisa en capítulo aparte el tema de esta mutación y su importancia en la práctica clínica[2].

Aproximadamente el 10% de los casos de LCV, corresponde a la conocida previamente como LCV-variante (LCV-v): forma agresiva, de peor pronóstico, ya que es resistente a los tratamientos convencionales. Tiene algunas características similares al linfoma

esplénico, y se presenta con linfocitosis significativa. Morfológicamente son linfocitos grandes con nucleolos prominentes, por lo que en la 5ta edición de la Clasificación WHO pasó a ser incluida en una entidad nueva denominada leucemia/linfoma esplénico de células B con nucleolos prominentes, junto a algunos casos de leucemia prolinfocítica B. La anexina A1 se reportó negativa en 100% de los casos y no posee la mutación BRAF. Actualmente, tiende a considerarse una enfermedad distinta de la LCV clásica[3]. Este punto también se revisa en capítulo aparte. (Figura 1)

La estratificación de riesgo en LCV, incluye la evaluación de los siguientes factores:

- Esplenomegalia > 3 cm del tamaño normal
- Leucocitosis (> 10^9/L) y células vellosas en sangre periférica (> 5 10^9/L),
- Beta2-microglobulina elevada (> 2 N)
- LDH elevada

Estos factores fueron asociados a mal pronóstico y resistencia a análogos de purinas. Otros factores de pronóstico adverso son la expresión de CD38 y los pacientes con IGHV no mutada[5].

Se considera que la célula de origen en la LCV es un linfocito B de memoria post centro germinal, detectándose un perfil mutado de IGHV en el 90% de los casos. Análisis moleculares del repertorio de IGHV y el patrón de hipermutaciones somáticas muestran el uso preferencial de VH3, VH3-30 (8%–23% de los casos), o VH3-23 (3%–17% de los casos) y VH4-34 con BRAF wild type ($BRAF^{WT}$)[15].

En este reporte se profundizará en las diferentes opciones terapéuticas en esta entidad.

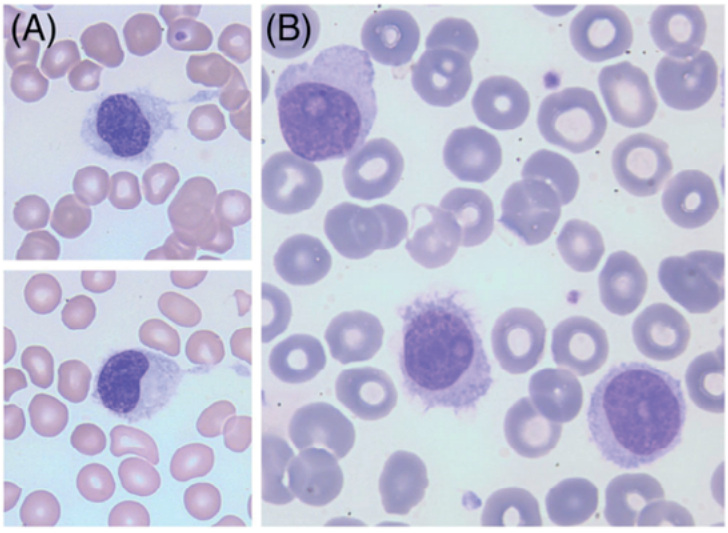
TERAPIA DE PRIMERA LINEA EN LCV:

La vigilancia activa se recomienda en aquellos pacientes asintomáticos con LCV y parámetros hematológicos aceptables. Debe considerarse el inicio de la terapia oncoespecífica en pacientes sintomáticos y con parámetros hematológicos en descenso: Hemoglobina <11 g/dl; recuento de plaquetas <100 000/µl; recuento absoluto de neutrófilos <1000/µl (al menos uno de los anteriores)[5].

El tratamiento de la LCV ha avanzado desde el uso de interferón en la década del ´80, los análogos de las purinas en los ´90, los anticuerpos monoclonales en la década del 2000 a los inhibidores del BRAF en la presente década. Estos avances en la terapéutica han mejorado el pronóstico, llevando a la mayoría de los pacientes a remisiones duraderas y a la extensión de su supervivencia.

El advenimiento del cladribine comparado con los tratamientos previamente disponibles (esplenectomía o interferón) ha cambiado drásticamente la historia de la LCV, mostrando marcado beneficio con solo un curso de tratamiento. Dada la infrecuencia de esta entidad, es de destacar una publicación que reporta la experiencia clínica de 4 centros europeos con pacientes diagnosticados con LCV (384

Figura 1. Aspectos histológicos de la LCV (A) y LCVv (nomenclatura anterior)/leucemia-linfoma esplénico de células B con nucleolos prominentes.(B). Troussard X., Maitre E. y Cornet E. Hairy cell leukemia 2022: Update on diagnosis, risk-stratification, and treatment. Am J Hematol. 2022;97:226–236.



pacientes) y tratados en primera línea con cladribine EV o SC, con un prolongado período de seguimiento (1969 a 2018). Los datos reportados fueron: la mediana de edad al diagnóstico fue de 56 años (rango 25-85 años), el 86% de los pacientes eran hombres. La tasa de respuesta global fue de 94% (86-100%) con respuesta completa de 72%. Luego de un ciclo inicial de cladribine el 76% de los pacientes no requirió mayor tratamiento por su enfermedad y el 54% no evolucionó con recaída o progresión (con un rango de seguimiento de 1 a 22 años (mediana 8,5 años). La mediana de sobreviva global (SG) fue alcanzada a los 25 años, con 48% de los pacientes vivos a 28 años. Se registraron 4 muertes secundarias a segundas neoplasias (2 casos de cáncer de pulmón, 1 leucemia mieloblástica aguda, 1 cancer de colon). La mediana de sobrevida libre de progresión (SLP) reportada fue de 13 años. En la Figura 2 y tabla 1 se reproducen los datos de SLP, sobrevida libre de enfermedad (SLE) y SG[4].

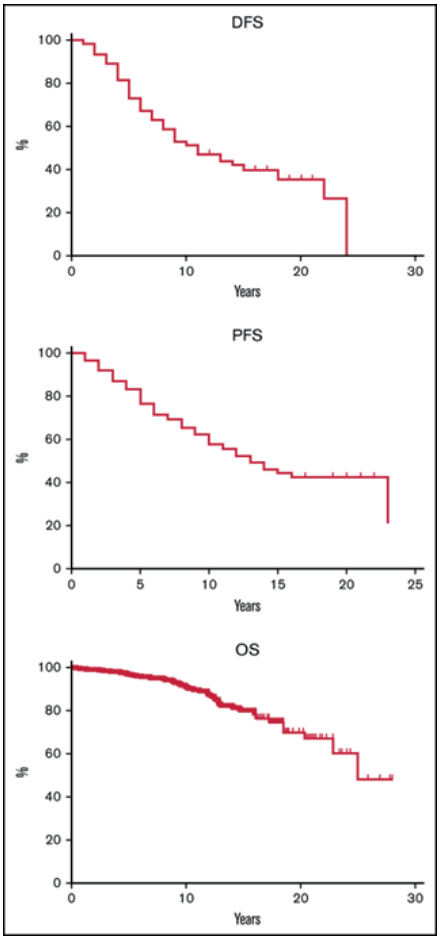
En las guías de tratamiento de la Sociedad Argentina de Hematología, la opción recomendada en primera línea es cladribina en monoterapia :

Cladribina (hay varios esquemas con resultados similares pero se recomienda el destacado por su practicidad)

Tabla 1. Broccoli A., Argnani L., Cross M., et al. Experiencia multicéntrica europea de 3 décadas con cladribine como tratamiento de primera línea en 384 pacientes con LCV. Blood Adv (2022) 6 (14): 4224–4227.

	5 años	10 años	20 años
SLP	77%	58%	43%
SLE	73%	51%	35%

Figura 2. Broccoli A., Argnani L., Cross M., et al. Experiencia multicéntrica europea de 3 décadas con cladribine como tratamiento de primera línea en 384 pacientes con LCV. Blood Adv (2022) 6 (14): 4224–4227.



0,14 mg / kg en inyecciones SC durante 5 días consecutivos.

0,12 mg / kg en infusión EV de 2 horas durante 5 días consecutivos.

0,12 mg / kg en infusión EV semanal de 2 horas durante 6 semanas consecutivas.

0,10 mg/kg en infusión EV continua durante 7 días consecutivos.

0,14 mg/kg en inyección subcutánea una vez por semana por 5 semanas.

Los pacientes tienen como consecuencia de la enfermedad y del tratamiento, una citopenia aún más marcada durante las 4 a 6 semanas post inducción. Puede administrarse G-CSF (filgrastim) a 300 ug/día o día por medio hasta la resolución de la complicación infecciosa o de la neutropenia[8].

Estudios recientes, sin embargo, han demostrado que la adición concurrente de Rituximab a la primera línea con análogos de las purinas logra remisión completa (RC) más profunda (97% a 6 meses) y más duraderas (94% a 96 meses) por lo que, para algunos autores, la inmunoquimioterapia (Cladribine, días 1 a 5 + Rituximab concurrente, 8 ciclos semanales, iniciando el día 1) debería considerarse como standard de tratamiento en primera línea para pacientes aptos. Esta estrategia además reporta mayores tasas de trombocitopenia grado 3/4 (59%) y mayor necesidad de transfusiones de plaquetas. Sin embargo, algunos pacientes no son elegibles para quimioinmunoterapia y requerirán estrategias de inducción alternativas[9]. Para otros autores Rituximab semanal puede ser utilizado en forma concurrente o 4 semanas después de la administración del análogo de las purinas, por un total de 8 semanas, con similares resultados (SLE a 5 años 94.8% y SG 96.8%). La administración concurrente reporta citopenias más prolongadas y severas. Los datos preliminares sugieren que la adición del Rituximab al cladribine, mejora la duración de la respuesta probablemente debido a la erradicación de la enfermedad residual medible (MRD).

El interferón-alfa se recomienda solo en el escenario de pacientes cursando un embarazo o una infección prolongada/latente[6].

Rituximab en combinación con bendamustina ha demostrado efectividad tanto en primera como en segunda línea de tratamiento. Obinutuzumab también ha mostrado eficacia en combinación con análogos de las purinas[6].

TERAPIA DE SEGUNDA LINEA EN LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS

En los pacientes con recaídas a más de 2 años se recomienda reutilizar el agente análogo de purina inicial (cladribina en nuestro medio). En las recaídas más cercanas al primer tratamiento se recomienda Rituximab 375 mg/m2, 6 a 8 dosis semanales, produce más de 80% de respuestas globales y 60% de RCs. La combinación con análogos de purina ha sido reportada como superior (cerca 100%) pero probablemente más tóxica debido a inmunosupresión[8].

NUEVOS AGENTES TERAPÉUTICOS EN LA LCV RECAÍDA/REFRACTARIA (R/R):

El CD22 un antígeno frecuentemente expresado en las células de la tricoleucemia, constituye un blanco terapéutico efectivo. Una inmunotoxina resultó de la fusión del anti-CD22 recombinante conjugado con una toxina bacteriana: moxetumomab pasudotox fue aprobado en 2018 por FDA para LCV R/R, con una tasa de RC duradera (+180 días) del 36% (mediana de seguimiento 24 meses), con un riesgo de síndrome de liberación capilar del 5% y de microangiopatía trombótica del 7,5%. Otros eventos adversos son edema periférico, nauseas, reacciones infusionales, hipoalbunemia y aumento de las transaminasas[1]. La dosis indicada de moxetumomab en el estudio pivotal fue 40 μg/kg intravenoso, días 1, 3 y 5 cada 28 días por ≤ 6 ciclos[7]. Este tratamiento no se encuentra disponible en Argentina.

La identificación de la mutación BRAF V600E y la actividad de la vía BRAF-MEK-ERK en las células de la LCV, otorgaron la base racional para el uso de inhibidores del BRAF y de MEK en pacientes R/R. La mutación BRAF resulta en la activación constitutiva de la vía de las MAP kinasas y regula la supervivencia de las células leucémicas[13].

La mutación BRAF V600E está presente en casi el 85% de los pacientes con LCV. De los inhibidores del BRAF vemurafenib, dabrafenib y encorafenib, el primero es el más estudiado, llevando a tasas de respuesta de 96–100%, incluyendo 35–42% de RC en pacientes con LCV R/R. Vemurafenib en monoterapia o en combinación con Anti CD20 (Rituximab/Obinutuzumab) también ha demostrado efectividad en LCV R/R[5]. La adición de rituximab a vemurafenib aumentó la tasa de RC (≥87%) alcanzando la mayoría la MRD indetectable, incluyendo aquellos

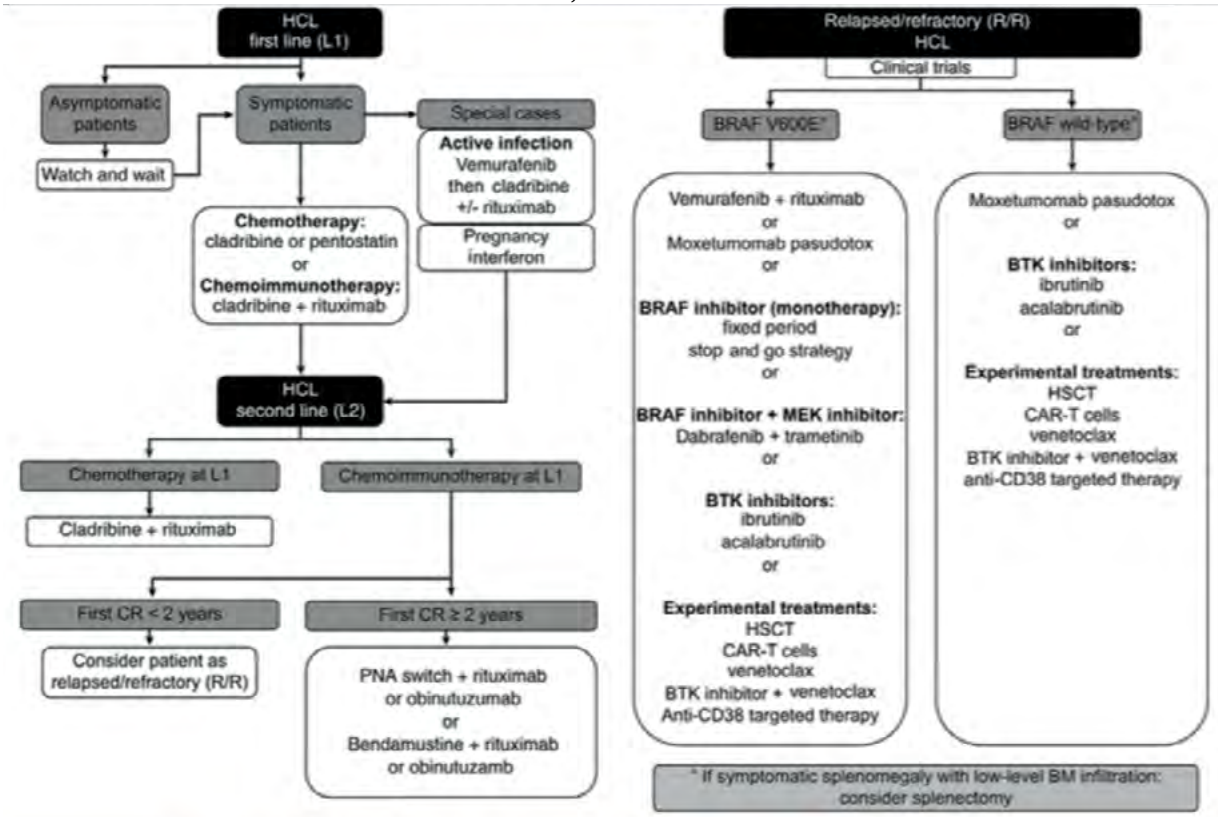
con refractariedad previa a rituximab o subóptima respuesta a vemurafenib en monoterapia. Esta combinación llevó a una respuesta más rápida con una duración de tratamiento más corta y significativamente mayor supervivencia libre de recaída, constituyéndola en una excedente opción en primera recaída[14]. Los eventos adversos reportados con vemurafenib incluyen toxicidad dermatológica, cardíaca, hepática y ocular. El vemurafenib se encuentra disponible en Argentina pero sus indicaciones se limitan a tumores sólidos.

El uso de dabrafenib monoterapia, otro inhibidor del BRAF está reportado en dosis de 150 mg 2 veces al día por 8 semanas, seguido de un adicional de 4 semanas en pacientes que no alcanzaron la RC. Con una mediana de seguimiento de 64 meses, la SG fue del 90%. Dabrafenib también se analizó en combinación con trametinib (2 mg/día), un inhibidor del MEK: las respuesta global fue del 78% incluyendo 49% en RC[5].

La vía de la tirosina kinasa de Bruton (receptor de célula B) también es importante para el crecimiento, supervivencia y 'homing' de las células B malignas. Los inhibidores de BTK podrían convertirse en valiosas opciones terapéuticas, sobre todo en LCV BRAF no mutada. Un estudio fase 2 con ibrutinib en 37 pacientes mostró una tasa de respuesta de 54% a 42 meses con SLP y SG a 36 meses de 73% y 85%, respectivamente. Los eventos adversos más frecuentes fueron idénticos a los observados en pacientes con leucemia linfática crónica tratados con ibrutinib [11].

Varias nuevas opciones están siendo investigadas en la LCV, entre ellas, los inhibidores de Bcl2 y las CAR T-cells uniéndose al antígeno CD22 en la enfermedad R/R, sin embargo, más estudios son necesarios para confirmar la eficacia de estas estrategias.

Figura 3. Algoritmo terapéutico para el tratamiento de pacientes con LCV. Troussard X., Maitre E. y Cornet E. Hairy cell leukemia 2022: Update on diagnosis, risk-stratification, and treatment. Am J Hematol. 2022;97:226–236.



Conflictos de interés: la autora declara haber recibido honorarios de parte de Abbvie, AstraZeneca, Raffo, Sandoz, Sanofi y Takeda por concepto de conferencias, actividades educativas y consultorías/ asesorías en las que ha participado.

Bibliografía

1. Ogobuchi-Odo et al. Current Trends in Classic Hairy Cell Leukaemia: Aetiology, Diagnosis and Therapy. Int J Blood Res Disord 2022, 9:081
2. Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, Holmes A, Kern W, et al. BRAF mutations in hairy cell leukaemia. New England J Med 2011; 364: 2305-2315.
3. Guías de la Sociedad Argentina de Hematología. Edición 2021.
4. Broccoli A., Argnani L., Cross M., et al. A 3-decade multicenter European experience with cladribine as upfront treatment in 384 patients with hairy cell leukemia. Blood Adv (2022) 6 (14): 4224–4227.
5. Troussard X., Maitre E. y Cornet E. Hairy cell leukemia 2022: Update on diagnosis, risk-stratification, and treatment. Am J Hematol. 2022;97:226–236.
6. Dasanu C., Alvarez-Argote J. y Goff C. Selecting appropriate therapy for hairy cell leukemia: current state and future prospects based on molecularly defined characterization. Expert Opinion on Pharmacotherapy 2022, VOL. 23, NO. 11, 1239–1241.
7. Kreitman RJ, Dearden C, Zinzani PL, et al. Moxetumomab pasudotox in heavily pre-treated patients with relapsed/refractory hairy cell leukemia (HCL): long-term follow-up from the pivotal trial. J Hematol Oncol. 2021;14:35.
8. Guías de la Sociedad Argentina de Hematología, Edición 2021.
9. Chihara D, Arons E, Stetler-Stevenson M, et al. Randomized phase II study of first-line cladribine with concurrent or delayed rituximab in patients with hairy cell leukemia. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2020;38:1527–38
10. Mendez-Hernandez A, Moturi K, Hanson V, Andritsos L. Current Oncology Reports (2023) 25:833–840.
11. Rogers KA, Andritsos LA, Wei L, et al. Phase 2 study of ibrutinib in classic and variant hairy cell leukemia. Blood. 2021;137:3473-3483.
12. Parry- Jones N, Joshi A, Forconi F, Dearden, et al. (2020) Guideline for the diagnosis and management of hairy cell leukaemia (HCL) and hairy cell variant (HCL-V). Br J Haematol 191: 730-737.
13. Andritsos LA, Grever MR (2015) Historical overview of hairy cell leukemia. Best Prac Res Clin Haematol 28: 166-174.
14. Tiacci E, De Carolis L, Simonetti E, et al. Vemurafenib plus rituximab in refractory or relapsed hairy-cell leukemia. N Engl J Med. 2021;384:1810–23.
15. Hockley SL, Giannouli S, Morilla A, et al. Insight into the molecular pathogenesis of hairy cell leukaemia, hairy cell leukaemia variant and splenic marginal zone lymphoma, provided by the analysis of their IGH rearrangements and somatic hypermutation patterns. Br J Haematol. 2010;148:666-669.

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.

Necesidades insatisfechas en Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia negativas y Trombosis

Unmet needs in Myeloproliferative neoplasm ph negative and thrombosis

Carricondo, S. Emiliano[1]; Vallejo, Verónica[2]

[1] Servicio de Hematología y Trasplante Hematopoyético. Hospital Universitario Austral
[2] Servicio de Hematología. Instituto Cardiovascular Buenos Aires.

scarrico@cas.austral.edu.ar
vvallejo@icba.com.ar

NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS FILADELFIANEGATIVO (NMP PH NEG). DE LA EVIDENCIA A LA PRÁCTICA COTIDIANA. ¿CÓMO RESOLVER ALGUNOS PROBLEMAS?

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 190-198
Octubre 2023

Palabras claves: Trombosis;
Neoplasias Mieloproliferativas;
Anticoagulación.

Keywords: Thrombosis;
Myeloproliferative neoplasms;
Anticoagulation.

Introducción

Las neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativas (NMPC) son un grupo de enfermedades caracterizadas por una proliferación clonal de células mieloides con diferentes presentaciones clínicas. Las más importantes son: Policitemia Vera (PV), Trombocitemia esencial (TE) y Mielofibrosis (MF).

La trombosis es la causa de mayor morbimortalidad en NMPC principalmente en TE y PV[(1)]. Los eventos trombóticos son frecuentes, siendo su prevención y tratamiento uno de los pilares en la estrategia terapéutica en estos pacientes[(2)]. Dichos eventos pueden involucrar sitios inusuales, como las trombosis venosas esplácnicas (TVE). Por otro lado, las trombosis arteriales (TA) y sus complicaciones cardiovasculares implican problemas clínicos de abordaje controversial en pacientes con NMPC. Una mayor compresión de las complicaciones vasculares es necesaria para su adecuada profilaxis y manejo.

1- Trombosis Venosa Esplácnica

Las trombosis venosas en vasos abdominales tienen una significativa relevancia en pacientes con NMPC. Un estudio poblacional sueco analizó un total de 9429 pacientes con NMPC y lo comparó con 35830 controles. El aumento del riesgo de trombosis al año de diagnóstico en los pacientes con NMPC fue de 2,4 (HR CI 95% 2,3-2,6) y 1,8 (HR CI 95% 1,6-1.9) a los 5 años. Sin embargo, cuando se analizó el riesgo de TVE, la diferencia fue sustancialmente más alta, con aumento del riesgo de 81,1 veces (CI 95% 22 -300) a los 3 meses y 12,5 veces al año de diagnóstico[(3)].

Caso 1. Parte 1:

Paciente mujer de 33 años, sin antecedentes clínicos de importancia, en el año 2009 cursando embarazo de 4 semanas, concurre a guardia por dolor abdominal. Se realiza Ecografía abdominal en la cual se observa esplenomegalia de 16 cm y trombosis de vena esplénica, suprahepática derecha y rama portal izquierda.

Presentaba hemograma normal, sin signos de falla hepática.

Inicia enoxaparina y se solicitan estudios de trombofilias congénitas (PS-PC-ATIII-RPCA-P20210 normales). Cursa embarazo sin complicaciones. En el puerperio se rota a acenocumarol. Se realiza angio RMN en la cual se observa recanalización de vena porta, esplénica, y secuela trombótica en vena suprahepática derecha.

Se solicita JAK2V617F por PCR resultando Mutado. Hemograma normal.

Se realiza biopsia de médula ósea, evidenciando en la anatomía patológica: 60% celularidad, serie eritroide y mieloide normales. Megacariocitos aumentados, algunos pequeños en nidos abiertos, otros más grandes. CD34 1%. Fibrosis MF1. Se interpreta como neoplasia mieloproliferativa inclasificable, con sospecha de Trombocitemia esencial pero sin cumplir criterios por tener recuento plaquetario normal. Continúa con Acenocumarol.

Características distintivas de las Trombosis venosas esplácnicas:

El caso presentado es un ejemplo de trombosis en pacientes con mutación JAK2 V617F sin aumento de los recuentos celulares en sangre periférica. Esto puede observarse en NMPC en estadíos iniciales, NMPC inclasificables, o por ser cuadros enmascarados por hiperesplenismo, hemodilución, ferropenia o sangrado. Estas características hacen que en muchas ocasiones el diagnóstico de la neoplasia mieloproliferativa pueda retrasarse. En numerosos estudios se pueden observar que una gran proporción de los pacientes se diagnostica la NMPC concomitantemente al evento trombótico abdominal, e incluso la trombosis puede anteceder al diagnóstico de la NMPC[4,5].

En un estudio retrospectivo publicado por How y col., en el 46% de los pacientes el diagnóstico de la NMPC y el evento trombótico fue simultáneo. Asimismo, casi la mitad de los pacientes no cumplían criterios para NMPC al momento de la trombosis y manifiestan los mismos durante el seguimiento[4]. En un metaanálisis publicado por Smalberg y col se observó que alrededor de 40% de los pacientes con Síndrome de Budd Chiari y un 31% de las trombosis venosas portales fueron secundarias a NMPC, de las cuales más del 20% fue inclasificable o mutación JAK2 aisladas (sin un diagnóstico de NMPC) al momento del evento trombótico[5].

Otras de las características distintivas de los pacientes que tienen estas trombosis comparado con eventos no abdominales, es que suelen ser de sexo femenino y jóvenes[4,6,7].

Dada la gran prevalencia de neoplasias mieloproliferativas en este tipo de trombosis resulta fundamental la búsqueda de la misma, incluso en pacientes sin aumento de los recuentos celulares en el hemograma. Según el estudio de Chait y col. realizado en la era "pre-JAK" la presencia de esplenomegalia de más de 16 cm y un recuento plaquetario de más de 200000/mm3 al momento del diagnóstico de la trombosis deben hacer sospechar fuertemente la presencia de una NMPC[8]. Estos mismos puntos de corte fueron utilizados para validar la solicitud de mutaciones en CALR en una cohorte de pacientes con TVE JAK-2V617F negativos, resultando que aquellos pacientes que presentaban menos de 200000 plaquetas/mm3 o no presentaban esplenomegalia mayor a 16 cm tenían un valor predictivo negativo cercano al 100%, evitando así solicitar este estudio ya que en algunos lugares el acceso al mismo resulta dificultoso o costoso[9].

La paciente del caso presentado concuerda con lo expresado en la bibliografía, por su sexo y edad, presencia de esplenomegalia al diagnóstico y la frecuente presentación sin elevación de los recuentos celulares en el hemograma.

Caso 1. Parte 2.

En el año 2013, luego de 4 años de anticoagulación con Acenocumarol la paciente presenta recurrencia trombótica sintomática con un TTR mayor al 70%. Se realiza Ecodoppler abdominal y AngioRMN confimando trombosis en vena suprahepática media y vena esplénica. Se rota anticoagulación a Enoxaparina por 1 mes y luego vuelve a Acenocumarol con un RIN objetivo entre 2,5-3,5. Se repite la biopsia de Médula Ósea con iguales características a la del año 2010. Tres meses después se realiza nueva AngioRMN en la cual se evidenció recanalización de los

vasos involucrados.
En el año 2015 por presentar plaquetas entre 400-450 mil se interpretó como Trombocitemia Esencial e inicia Anagrelide el cuál por intolerancia se rota a Hidroxiurea (HU).
En el año 2022, comienza con esplenomegalia progresiva, anemia, LDH elevada. Se realiza TAC Abdominal evidenciando esplenomegalia de 24cm, vasos venosos abdominales permeables. Se realiza nuevamente PBMO que revela como hallazgos principales: 85% de Celularidad, disminución de serie eritroide y megacariocitos pequeños, hipercromáticos, formando clusters cerrados, MF2.
Panel mieloide por NGS: Jak2V617F VAF 65%,TP53 VAF5% y CBL 5%
Por molestias abdominales y para realizar volumetría esplénica previa al inicio de Ruxolitinib se solicita nueva TAC Junio 2023 en la cual se observa progresión de esplenomegalia (27cm) nuevo trombo en vena esplénica.
Se inició Ruxolitinib y se rota anticoagulación a Apixabán.

Manejo de recurrencia trombótica en TVE
Citorreducción:
Este caso demuestra la dificultad en el manejo a largo plazo de estos pacientes. La tasa de recurrencia en TVE suele ser alta a pesar de la anticoagulación y tratamiento citorreductor. En el estudio publicado por De Stefano y col, en el cual se analizaron 181 pacientes con TVE y NMPC, la tasa de recurrencia trombótica fue de 4,2%/año/paciente. Los factores de riesgo para recurrencia fueron: Síndrome de Budd Chiari (HR3.03), historia previa de trombosis (HR3,62), esplenomegalia (HR 2,66) y leucocitosis (HR 2,8). Si bien es un estudio retrospectivo con las limitaciones correspondientes, una de las cuestiones más importantes halladas es que la utilización o no de citorreducción con Hidroxiurea (HU) no cambió la tasa de recurrencia trombótica[7].
En el estudio original en el cual HU demostró beneficio de disminución de la tasa de trombosis en Trombocitemia esencial de alto riesgo, se analizó 114 pacientes, de los cuales 56 recibieron HU y 58 placebo. La diferencia significativa fue en eventos arteriales, pero no en eventos venosos[10].
Un estudio italiano retrospectivo de 1500 pacientes con NMPC y trombosis arteriales o venosas, evidenció que la tasa de recurrencia trombótica en pacientes con HU fue menor en territorio arterial pero no así en territorio venoso. Cuando se desglosan las recurrencias trombóticas venosas por sitio, el único sitio donde la HU no demostró beneficio fue el territorio esplácnico (TVE). Los otros agentes citorreductores tampoco demostraron beneficio pero el número de pacientes con estas medicaciones fue escaso por lo que el valor de este subanálisis no es del todo válido[11].
Con estos hallazgos estamos enfrente de una de las principales necesidades insatisfechas en estos pacientes: significativa tasa de retrombosis y escasa evidencia sobre la eficacia de los agentes citorreductores.
Es probable que estos estudios no hayan demostrado beneficio debido a que la mieloproliferación excesiva no pareciera ser el mecanismo principal de trombosis venosas abdominales, como lo demuestra la evidencia, muchos de estos pacientes no tienen aumento de los recuentos celulares. Será interesante evaluar el uso de inhibidores de JAK en estos pacientes. La inhibición de la vía JAK-STAT sobre el endotelio y la disminución del tamaño del bazo podrían tener un beneficio y disminuir la tasa de retrombosis; pero aún no hay ningún estudio clínico que haya probado dicha teoría.
Pieri y col., analizaron el uso de Ruxolitinib en 21 pacientes con TVE y esplenomegalia. Todos los pacientes tuvieron algún grado de respuesta esplénica y una reducción del tamaño del bazo mayor al 50% lo consiguieron un 62% de los pacientes. Se evaluaron las várices esofágicas las cuales no tuvieron mejoría, pero tampoco aparecieron nuevas ni se observaron sangrados digestivos[12].

Anticoagulación:
La paciente del caso presentado presentó 2 episodios de recurrencia trombótica, en ambos casos estando anticoagulada con Acenocumarol en rango terapéutico óptimo; la primera sin recibir citorreducción y la última recibiendo HU.
En el estudio publicado por De Stefano y col, la tasa de retrombosis recibiendo antagonistas de Vitamina K fue de 3,9%/paciente/año vs 7,2% en aquellos que no recibieron anticoagulación. Hay que tener en cuenta que este estudio fue retrospectivo, y si bien esta diferencia estuvo en el borde de la significancia estadística, la tasa de recurrencia trombótica sigue siendo elevada[11].

No hay estudios aleatorizados que comparen los anticoagulantes orales directos (DOACS) vs antagonistas de Vitamina K (AVK) en TVE en NMPC. A pesar de esto, en los últimos años ha ido creciendo la experiencia del uso de DOACS en este escenario.
Un estudio realizado por Huenerbein y col., comparó de forma retrospectiva el uso de AVK vs DOACS. Se analizaron 71 pacientes anticoagulados por eventos trombóticos, 9 arteriales y 62 venosos (27 TVE). Del total de pacientes, 45 pacientes recibieron AVK y 26 DOACS. La tasa de recurrencia mientras recibían anticoagulantes fue de casi 35% en AVK versus 0% en DOACS[13].
Barbui y col analizaron 442 pacientes que recibieron DOACS en NMPC, de los cuales 51 pacientes tenían TVE, con una tasa de recurrencia trombótica del 3,2%/paciente/año y una tasa de sangrado muy baja (1 sangrado)[14].
Otro estudio importante fue publicado por Ageno y col. Se analizaron 100 pacientes con TVE anticoagulados con Rivaroxabán. 9 pacientes tenían NMPC manifiesta y 26 pacientes mutación de JAK2V617F. Del total de pacientes, sólo 2 presentaron recurrencia trombótica[15].
Las últimas guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) de anticoagulación en TVE, sugiere como primera línea en pacientes no cirróticos la utilización de DOACs, y en pacientes con cáncer la elección es DOACs o Heparina de Bajo peso Molecular, siempre que la función hepática esté conservada[16].
Consideramos que ante pacientes sin insuficiencia hepática clara la utilización de DOACS debe ser considerada, y cuando exista una duda razonable en cuanto a la función del hígado, se pueden utilizar DOACs y realizar dosaje del mismo tanto en pico como en valle.
Con respecto a la duración del tratamiento anticoagulante, no hay ensayos clínicos comparativos que analicen tratamientos indefinidos contra tratamientos limitados. Consideramos que dada la alta tasa de recurrencia, la potencial gravedad de una nueva trombosis en este territorio, y tratarse de una patología crónica donde los tratamientos citorreductores no erradican los clones involucrados en la enfermedad, el tratamiento anticoagulante debe ser indefinido valorando el riesgo de sangrado de forma periódica.
Debido al riesgo de sangrado de estos pacientes, se debe evitar el uso concomitante de anticoagulantes y antiagregantes en pacientes con trombosis venosas ya que la tasa de sangrado es más del doble con esquemas combinados[17].

2- Trombosis arterial

Caso 2 Parte 1

Paciente varón de 36 años, sin factores de riesgo cardiovasculares excepto estrés, con diagnóstico de IAM sin elevación del ST en 2018. En la cinecoronariografía (CCG) se evidenció lesión moderada-severa a nivel de la arteria descendente anterior (DA) con la posterior angioplastia a DA. En dicho contexto se evidencia en el laboratorio trombocitosis de 550.000 plaquetas como único dato relevante, que no se reitera en los subsiguientes controles cardiológicos ambulatorios.

En noviembre 2020 en estudio control de cámara gamma se evidenció isquemia silente de territorio anterior por lo que se realiza nueva CCG con arterias coronarias sin lesiones significativas. A los 2 meses posterior a infección leve por Covid 19, es derivado a hematología por laboratorio con hematocrito (hto) 50% Hb 16.4 gr/dl leucocitos 5000/mm3 y 743.000 / mm3 plaquetas- Por ecografía se evidenció leve esplenomegalia 135 mm DL. Se solicita mutación Jak-2v617F siendo positiva y dando negativos los estudios de trombofilias.

Se realiza biopsia de médula ósea confirmando NMPC.

Se decidió continuar con antiagregación e iniciar citorreducción con HU.

Rungjirajittranon y col. realizaron un metanálisis de 29 estudios que incluyó 13.436 pacientes con diagnóstico de NMPC, informó una prevalencia de trombosis global del 20% (95% IC,16.6–23.8%), siendo la misma para cada subtipo de NMPC de 20,7%, 28,6 % y 9,5 % en pacientes con diagnóstico reciente ET, PV y mielofibrosis (MF) respectivamente. Las TA fueron un 16% y las trombosis venosas (TV) del 6%. Los TA fueron 7,4% cerebrovascular, 6,1% coronaria, un 3,5% para accidente isquémico transitorio y 3.3% arteriopatía periférica[18].
En cuanto a los eventos coronarios agudos, dos estudios de cohorte publicados por Rossi y Carobbio reportaron una incidencia entre el 2% y 9.4% de infarto de miocardio (IAM) en pacientes con múltiples factores de riesgo cardiovasculares[19-20].

Barbui y col. presentaron un estudio observacional de 1200 pacientes con NMPC seguidos durante un periodo de 20 años, que evidenció un 20% de eventos trombóticos, de los cuales un 22% fueron eventos coronarios (IAM)[21].

La mayoría de los eventos trombóticos pueden suceder previos al diagnóstico, como el caso de nuestro paciente o como debut de la enfermedad.

La trombosis arterial (TA) es más frecuente en la población de mayor edad, mientras que la trombosis venosa (TV) lo es en la población joven[22].

En NMPC los eventos trombóticos afectan la sobrevida de los pacientes. En PV, los eventos cardiovasculares son la primera causa de mortalidad siendo el 15% de las muertes adjudicadas a IAM, 8% insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y 8% por eventos tromboembólicos pulmonares[23].

La prevalencia de eventos en MF es menor con respecto a TE y PV[18]. Sin embargo, un estudio publicado recientemente por Leiva y col., sugiere que los pacientes con MF asocian con un mayor riesgo de muerte cardiovascular o eventos trombóticos arteriales en comparación con los pacientes con ET, debido a la coexistencia de diferentes factores de riesgo como la fibrilación auricular[24].

Los casos de IAM en pacientes con TE son infrecuentes, describiéndo Rotta y col. en 2018 aproximadamente sólo 30 casos publicados en la literatura[25]. Algunos de estos pacientes tenían enfermedad aterosclerótica significativa y otros ausencia de la misma con muy pocos factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) convencionales, lo que potencialmente sugiere una complicación del proceso patológico subyacente de la TE[26].

El paciente del caso 2 es un varón jóven, sin factores de riesgo arterial convencionales, que presentó trombocitosis en el momento del diagnóstico de IAM, la cual posteriormente revirtió.

Durante dos años de seguimiento, posterior a infección por Covid 19, debido a la consiguiente elevación del Hto. y del recuento plaquetario se realizó el pedido de evaluación hematológica.

Patología coronaria en pacientes con NMPC

El IAM con elevación del segmento ST (IAMST) es el resultado de la oclusión completa de una arteria coronaria por la ruptura de una placa aterosclerótica con una trombosis oclusiva[27]. La mayoría de estos pacientes tiene factores de riesgo para enfermedad coronaria[28]. Sin embargo, se estima una prevalencia entre el 1-13% de pacientes con IAM y cateterismo coronario normal[29].

En los casos de pacientes jóvenes que no presentan FRCV es más complejo entender la causa de la oclusión coronaria. Cuando no hay lesiones coronarias aparentes, es necesario pensar otras etiologías como los estados protrombóticos (Síndrome Antifosfolipídico, Mutación V Leiden, Protrombina 20210, Hemoglobinuria Paroxística Nocturna, Trombocitopenia inducida por Heparina y las NMPC), el vasoespasmo arterial, favorecido por el consumo de sustancias (cocaína, marihuana, alcohol) o la embolia coronaria (en contexto de fibrilación auricular, foramen oval permeable, trombosis intraórtica)[28-30].

Predictores de riesgo de trombosis arterial en NMPC

Los predictores de riesgo de TA en NMPC incluyen la edad > 60 años (HR 1.7 [95% IC:1.05-2.73]), antecedentes de trombosis (HR 2 [95%IC:1.28-3.34)], factores de riesgo cardiovasculares (HR 1.9 [95%IC: 1.19-3.07]), leucocitosis (>11 x 10 ⁹/L) (HR 1.66 [95%IC:1.01-2.72]) y presencia de la mutación JAK-2V617F (HR 2.57 [95%IC:1.27-5.19]). Un recuento de plaquetas superior a 1000 x 10 ⁹/L se asoció con un menor riesgo de trombosis arterial (HR=0.42 [95%IC: 0.22-0.78)] pero mayor riesgo hemorrágico [20].

Es importante remarcar que la hematopoyesis clonal (HC) también estaría implicada en el riesgo trombótico/cardiovascular. Los individuos con mutaciones en DNMT3A, TET2 y ASXL1 se asociaron con un riesgo mayor de enfermedad coronaria de 1,7 a 2 veces, mientras que la mutación JAK2 se asoció con un riesgo 12 veces mayor[31].

Por otro lado, en TE, un estudio realizado por Tefferi y col. asoció a la mutación CALR a menor incidencia de eventos trombóticos frente a la mutación JAK2[32].

Patogénesis de la trombosis arterial coronaria

La TA generalmente se desencadena por la complicación de la placa aterosclerótica. Incluso sin ruptura de dicha placa, las células endoteliales expresan moléculas de adhesión y factor de Von Willebrand (FVW) que contribuyen al crecimiento de la misma [33].

En las NMPC uno de los pilares del mecanismo trombótico es la activación plaquetaria, evidenciada

por el aumento de los agregados de "plaquetas-leucocitos", aumento de la expresión plaquetaria del factor tisular y selectina P y elevación de los niveles plasmáticos de marcadores de activación plaquetaria como el tromboxano A2, ligando CD40 y selectina P soluble.

Predomina la activación neutrofílica y monocítica, con sobreexpresión de CD11b y FT, mayor capacidad de adhesión a través de las integrinas β1 y β2 y aumento de la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET). Esta condición protrombótica se ve favorecida por un estado de hipercoagulabilidad con niveles reducidos de los anticoagulantes fisiológicos como la proteína C y S.[34].

Las células endoteliales mutadas JAK2V617F+ participan en la fisiopatología de la trombosis, a través de niveles elevados de P-selectina y FVW en su superficie[34].

Existe una conexión directa entre el JAK2V617F y la tromboinflamación. Los estados inflamatorios pueden predisponer a adquirir la mutación y ésta impulsar vías inflamatorias[35-36] siendo causa y consecuencia en la determinación del riesgo trombótico.

Vasoespasmo arterial y predisposición a la ateroesclerosis en NMPC

Las microvesículas (MV) derivadas de eritrocitos JAK2V617F promueven el vasoespasmo arterial. Este es un fenómeno infradiagnosticado que se ve favorecido por la presencia de placas ateroscleróticas, pero que también puede ocurrir en pacientes sin aterosclerosis tanto en territorio coronario como cerebral. Las células endoteliales también juegan un papel importante en el control del tono vasomotor, expresando o secretando varios factores de relajación o contracción que actúan sobre las células del músculo liso[33-34].

En pacientes con NMPC se reportó desregulación de los niveles de óxido nítrico (ON)[37] y en aquellos con PV, deterioro de la respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio en ausencia de enfermedad arterial manifiesta[38].

Es importante mencionar que hay una creciente evidencia en fase experimental de la fisiopatogenia de la TA a nivel coronario en pacientes con NMPC.

Un reciente estudio publicado por Poisson y col. evidenció un aumento del vasoespasmo arterial en ratones JAK2V617F por inhibición de la vía del ON)[39].

Recientemente, Wang y col. demostró un mayor desarrollo de lesiones ateroscleróticas en ratones JAK2V617F con respecto a aquellos sin la mutación[40] por lo que la aterosclerosis parece verse favorecida por la mutación JAK2V617F. Otros estudios sugieren que los pacientes con NMPC estarían predispuestos a la aterosclerosis prematura debido a la inflamación crónica[41].

Tratamiento de la trombosis arterial en la oclusión coronaria

El manejo de la trombosis arterial se centra en la antiagregación plaquetaria y la citorreducción, estratificando a los pacientes en categoría de alto riesgo. El fármaco citorreductor de elección en primera línea es la hidroxiurea (HU) en pacientes mayores de 60 años. Los pacientes con PV o ET que son intolerantes o resistentes a la HU y en pacientes menores de 60 años se recomienda Interferón alfa[42].

El estudio randomizado ECLAP que incluye 518 pacientes con PV demostró que la antiagregación con aspirina (AAS) redujo el riesgo de IAM y Accidente cerebrovascular no fatal y mortalidad cardiovascular sin aumentar la incidencia de hemorragias mayores[43].

Se recomienda la doble dosis de aspirina en pacientes con mayor riesgo de TA y FRCV, leucocitosis o que presenten la mutación JAK2 en ausencia de contraindicaciones[44].

Se debe tener especial precaución en pacientes con trombocitosis extrema (plaquetas >1000 x10^9/L) por el riesgo de Von Willebrand adquirido. Sin embargo, en ausencia de antecedentes hemorrágicos se puede continuar el tratamiento con una dosis diaria de AAS, especialmente con una actividad del cofactor de ristocetina (VWF:RCo) > 20%[42].

Se deben realizar flebotomías en todos los pacientes con PV independientemente de la categoría de riesgo y en ausencia de contraindicaciones, con un hematocrito objetivo menor a 45%, según lo demostrado en el estudio CYTO-PV, en el cual los pacientes presentaron menos eventos trombóticos y menor mortalidad cardiovascular[42-45].

Los eventos trombóticos no se correlacionan con un número específico de plaquetas por lo cual el objetivo en cuanto al recuento plaquetario y la seguridad del mismo no está definido. En pacientes de alto riesgo es ideal llevar el valor de plaquetas a valor normal[42].

Aún es incierto si existe un efecto protector del

ruxolitinib y el interferón pegilado contra la trombosis [46].

Caso 2 Parte 2

El paciente fue tratado con esquema convencional de antiagregación dual post angioplastia en contexto de IAM, sin complicaciones hemorrágicas. La duración de este tratamiento es de al menos un año en pacientes de bajo riesgo hemorrágico. Nuestro paciente se hallaba antiagregado con aspirina al momento del diagnóstico de la NMPC. No se diagnosticaron trombofilias asociadas. Mantuvo aspirina 100 mg día. Solo recibe citorreducción con valores estables de plaquetas por debajo de 400.000/mm³ y Hto < 45%.

En cuanto al rol de la anticoagulación a largo plazo es otra necesidad insatisfecha en ausencia de guías de práctica clínica basadas en la evidencia en el escenario de la trombosis coronaria. Además, los eventos arteriales en NMP no deben considerarse solo como resultados de trombosis o aterosclerosis, sino también de disfunción endotelial y fenómeno vasoespástico. Por tal motivo, es muy importante poder diferenciar angiográficamente si la oclusión coronaria es por accidente de placa, por formación de coágulo de fibrina o vasoespasmo con arterias coronarias sin lesiones en pacientes con o sin FRCV. Depende de una decisión multidisciplinaria que incluye la opinión conjunta con los cardiólogos y hemodinamistas, ya que en ausencia de evidencia, el enfoque es individualizado al riesgo trombótico-hemorrágico, para la terapia intervencionista, citorreductora y antitrombótica.

Conclusiones (y sugerencias):

Las necesidades insatisfechas en el manejo de las trombosis en pacientes con NMPC son numerosas. En esta revisión quisimos poner el énfasis en dos situaciones frecuentes, desafiantes y con interrogantes no respondidos: trombosis arterial coronaria y trombosis venosas esplácnicas.

TVE en paciente sin cirrosis con hemograma normal.	Se debe realizar búsqueda de mutación JAK2V617F, y si es negativo y plaquetas > 200000/mm3 con bazo > 16 cm buscar mutación CALR y/o ¿PBMO?
TVE en paciente con hemograma normal	No está demostrado que el inicio de citorreducción reduzca el riesgo. ¿Nuevas moléculas? No hay estudios aún que lo avalen
TVE recurrente en paciente que recibe Hidroxiurea	Es una situación frecuente, no hay evidencia suficiente que la HU reduzca el riesgo de retrombosis. ¿Cambiar citorreducción a Inhibidor de JAK? Es una posibilidad
TVE. ¿Cuál es el anticoagulante recomendado?	La tasa de retrombosis en pacientes con AVK es considerable. ¿Es suficiente la evidencia para usar DOACS en primera línea, y ante retrombosis con AVK? Consideramos que es una elección posible, monitorear función hepática.
TVE en tratamiento con DOACs	¿Se podrá utilizar dosis de extensión luego de los 6 meses? No hay estudios. Si el riesgo de sangrado es elevado podría ser una opción válida.
Trombosis arterial coronaria	Citorreducción con HU/Interferón en primera línea Doble dosis de AAS si FRCV/JAK2/leucocitosis Anticoagulación según criterio angiográfico, edad, ausencia de FRCV, magnitud del evento trombótico, riesgo hemorrágico.

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

Bibliografía

1. Tiziano Barbui, Guido Finazzi, Anna Falanga; Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. Blood 2013; 122 (13): 2176–2184
2. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol. 2020; 95: 1599- 1613.)
3. Hultcrantz M, Björkholm M, Dickman PW y col. Risk for Arterial and Venous Thrombosis in Patients With Myeloproliferative Neoplasms: A Population-Based Cohort Study. Ann Intern Med. 2018 Mar 6;168(5):317-325
4. How J, Trinkaus KM, Oh ST. Distinct clinical, laboratory and molecular features of myeloproliferative neoplasm patients with splanchnic vein thrombosis. Br J Haematol. 2018 Oct;183(2):310-313
5. Smalberg JH, Arends LR, Valla DC, y col. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. Blood. 2012 Dec 13;120(25):4921-8
6. Gangat N, Singh A, Szuber N, y col. Site-specific venous thrombosis in essential thrombocythemia: Impact on subsequent vascular events and survival. J Thromb Haemost. 2022 Oct;20(10):2439-2443
7. De Stefano V, Vannucchi AM, Ruggeri M, y col. Splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms: risk factors for recurrences in a cohort of 181 patients. Blood Cancer J. 2016 Nov 4;6(11):e493
8. Chait Y, Condat B, Cazals-Hatem D, y col. Relevance of the criteria commonly used to diagnose myeloproliferative disorder in patients with splanchnic vein thrombosis. Br J Haematol. 2005 May;129(4):553-60).
9. Poisson J, Plessier A, Kiladjian JJ, y col. French national network for vascular liver diseases. Selective testing for calreticulin gene mutations in patients with splanchnic vein thrombosis: A prospective cohort study. J Hepatol. 2017 Sep;67(3):501-507 .
10. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M y col. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. N Engl J Med. 1995 Apr 27;332(17):1132-6.)
11. De Stefano V, Rossi E, Carobbio A. y col. Hydroxyurea prevents arterial and late venous thrombotic recurrences in patients with myeloproliferative neoplasms but fails in the splanchnic venous district. Pooled analysis of 1500 cases. Blood Cancer J. 2018 Nov 12;8(11):112.
12. Pieri L, Paoli C, Arena U. y col. Safety and efficacy of ruxolitinib in splanchnic vein thrombosis associated with myeloproliferative neoplasms. Am J Hematol. 2017 Feb;92(2):187-195.)
13. Huenerbein, K., Sadjadian, P., Becker, T. y col. Direct oral anticoagulants (DOAC) for prevention of recurrent arterial or venous thromboembolic events (ATE/VTE) in myeloproliferative neoplasms. Ann Hematol 2021 100, 2015–).
14. Barbui, T., De Stefano, V., Carobbio, A. y col Direct oral anticoagulants for myeloproliferative neoplasms: results from an international study on 442 patients. Leukemia 35, 2989–2993 (2021)
15. Ageno W, Beyer Westendorf J, Contino L, y col. Rivaroxaban for the treatment of noncirrhotic splanchnic vein thrombosis: an interventional prospective cohort study. Blood Adv. 2022 Jun 28;6(12):3569-3578).
16. Di Nisio M, Valeriani E, Riva N, Schulman S, Beyer-Westendorf J, Ageno W. Anticoagulant therapy for splanchnic vein thrombosis: ISTH SSC Subcommittee Control of Anticoagulation. J Thromb Haemost. 2020 Jul;18(7):1562-1568).
17. De Stefano V, Za T, Rossi E y col. GIMEMA CMD-Working Party. Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments. Haematologica. 2008 Mar;93(3):372-80
18. Rungjirajittranon T, Owattanapanich W, y col. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of thrombosis and bleeding at diagnosis of Philadelphia Negative myeloproliferative neoplasms. BMC Cancer. 2019;19:184
19. Rossi C, Randi ML, Zerbinati P, et al. Acute coronary disease in essential thrombocythemia and polycythemia vera. J Intern Med 1998;244:49–53.
20. Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. Blood 2011;117:5857–9.
21. Barbui T, Finazzi G, y col. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. Ann Intern Med 1995;123:656–64.
22. Moliterno AR, Ginzburg YZ, Hoffman R. Clinical insights into the origins of thrombosis in myeloproliferative neoplasms. Blood. 2021 ;137(9):1145-1153
23. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, y col. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. J Clin Oncol. 2005;23:2224-32.
24. Leiva O, Jenkins A, Rosovsky RP, y col. Predictors of increased risk of adverse cardiovascular outcomes among patients with myeloproliferative neoplasms and atrial fibrillation. J Cardiol. 2023;81(3):260-267.
25. Rotta detto Loria J, Rawluk J, Krauss T, y col. Acute transmural myocardial infarction by coronary embolism in a patient with JAK2 V617F-Positive essential thrombocythemia. Hämostaseologie 2018;38:106–11.
26. Bobat S, Dunne P. Essential thrombocythaemia first presenting as myocardial infarction in a 36-year-old male. BMJ Case Rep. 2021;14(9):e243842
27. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 2006;47 (8 Suppl):C7–12
28. Mahmoud A, Saad M, Elgendy YI. Simultaneous multi-vessel coronary thrombosis in patients with ST-elevation myocardial infarction: a systematic review. Cardiovasc Revasc Med 2015;16(03): 163–166
29. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR,y col. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. Eur Heart J. 2017;38:143–53.
30. Roule V, Sabatier R, Lognoné T, et al. Thrombus in normal coronary arteries: retrospective study and review of case reports. Arch Cardiovasc Dis 2011;104(04):216–226

31. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, y col. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017;377(2):111-121.
32. Tefferi A, Wassie EA, Guglielmelli P, et al. Type 1 versus Type 2 calreticulin mutations in essential thrombocythemia: a collaborative study of 1027 patients. Am J Hematol. 2014;89:E121-E124
33. Pareti FI, Gugliotta L, Mannucci L, Guarini A, Mannucci PM. Biochemical and metabolic aspects of platelet dysfunction in chronic myeloproliferative disorders. Thromb Haemost. 1982;47:84–9.
34. Guy A, Poisson J, James C. Pathogenesis of cardiovascular events in BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms. Leukemia. 2021;35(4):935-955.
35. Pedersen KM, Colak Y, Ellervik C, y col. Loss-of-function polymorphism in IL6R reduces risk of JAK2V617F somatic mutation and myeloproliferative neoplasm: A Mendelian randomization study. EClinicalMedicine. 2020;21:100280
36. Gangaraju R, Song J, Kim SJ, y col. Thrombotic, inflammatory, and HIF-regulated genes and 610 thrombosis risk in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Blood Adv. 2020;4(6):1115-1130.
37. Cella G, Marchetti M, Vianello F,y col.Nitric oxide derivatives and soluble plasma selectins in patients with myeloproliferative neoplasms. Thromb Haemost. 2010;104:151–6.
38. Neunteufl T, Heher S,y col. Endothelial dysfunction in patients with polycythaemia vera. Br J Haematol. 2001;115:354–9
39. Poisson J, Tanguy M, y col.Erythrocyte-derived microvesicles induce arterial spasms in JAK2V617F myeloproliferative neoplasm. J Clin Invest. 2020;130:2630–43
40. Wang W, Liu W, y col. Macrophage inflammation, erythrophagocytosis, and accelerated atherosclerosis in Jak2 V617F mice. Circ Res. 2018;123:e35–47
41. Hasselbalch HC. Perspectives on the impact of JAK-inhibitor therapy upon inflammation-mediated comorbidities in myelofibrosis and related neoplasms. Expert Rev Hematol. 2014;7:203–16. 80.
42. Tefferi, A, Barbui, T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2023; 98(9): 1465-1487.
43. Finazzi G. A prospective analysis of thrombotic events in the European collaboration study on low-dose aspirin in polycythemia (ECLAP). Pathologie Biologie 2004;52:285-288
44. Rocca B, Tosetto A, Betti S, y col A randomized double-blind trial of 3 aspirin regimens to optimize antiplatelet therapy in essential thrombocythemia. Blood. 2020;136:171-182.
45. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, y col. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. N Engl J Med. 2013;368: 22-33
46. Masciulli A, Ferrari A, Carobbio A, y col. Ruxolitinib for the prevention of thrombosis in polycythemia vera: a systematic review and meta-analysis. Blood Adv. 2020;4:386

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.

Desafío en TE: cuando la trombocitosis es extrema…

Challenge in TE: when thrombocytosis is extreme…

Vicente Repáraz, María de los Ángeles

Hospital Alemán

mvicente@hospitalaleman.com

NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS FILADELFIA NEGATIVO (NMP PH NEG). DE LA EVIDENCIA A LA PRÁCTICA COTIDIANA. ¿CÓMO RESOLVER ALGUNOS PROBLEMAS?

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 199-202
Octubre 2023

Palabras claves: trombocitemia esencial,
trombocitosis extrema,
trombosis,
sindrome de von Willebfrand adquirido.

Keywords: essential thrombocythemia,
extreme thrombocytosis,
thrombosis,
acquired von Willebrand syndrom.

Caso clínico

Paciente mujer de 30 años con diagnóstico de Trombocitemia Esencial (TE) CALR positiva con score IPSET trombosis de muy bajo riesgo que presenta recuentos de plaquetas que varían entre 1.000.000/mm³ y 1.300.000/mm³. Sin manifestaciones de sangrado. Consultó en una oportunidad por parestesias en dedo medio de mano derecha de dos días de evolución que no se repitieron. El estudio de coagulación muestra un TP 70% KPTT 35 segundos, antígeno von Willebrand 89%, FVIII 55%, cofactor de Ristocetina 25%.

La paciente realizó investigaciones en Google acerca de su tratamiento y nos pregunta por qué no le indicamos aspirina y si no debería iniciar tratamiento citorreductor.

Introducción

Frecuentemente la trombosis extrema definida en forma informal y arbitraria como recuento de plaquetas mayor a 1.000.000/mm3 o 1.500.000/mm3 es un valor de alarma para el paciente y aún más para los médicos. La variabilidad en el manejo es muy amplia entre la comunidad hematológica y la pregunta es…en qué nos basamos para indicar tratamientos? Es una percepción de riesgo o existe un riesgo real? ¿Cuál es la correlación entre recuento de plaquetas y eventos de trombosis o hemorragia en TE?

Es fácil indicar tratamiento citorreductor en pacientes con TE y trombocitosis extrema que tienen alto riesgo según factores de riesgo convencionales (edad mayor a 60 años y antecedente de trombosis) o por el score de IPSET trombosis que incluye además de

estas variables el estado mutacional…pero que pasa en los pacientes que son de bajo riesgo?
¿El uso de tratamiento citorreductor reduce los eventos vasculares en pacientes con TE de bajo riesgo y trombocitosis extrema?

Analizaremos algunas consideraciones:

1- ¿la cifra de plaquetas se correlaciona con trombosis y entonces normalizar plaquetas reduce el riesgo de trombosis?

A pesar de la trombocitosis en todos los pacientes con TE, los factores de riesgo que se correlacionan con trombosis son la edad avanzada, la historia previa de trombosis y la presencia de la mutación JAK2 lo cual nos permite estratificar a los pacientes en riesgo bajo, muy bajo, intermedio y alto para complicaciones trombóticas y guiar la indicación de tratamiento citorreductor para prevenirlas. Si bien la trombocitosis nos alerta acerca de la posibilidad de trombosis, múltiples estudios observacionales no pudieron demostrar relación entre el número elevado de plaquetas y el riesgo trombótico tanto al diagnóstico como en el seguimiento.
El estudio PT-1 trial[1] que incluyó 776 pacientes no pudo demostrar esta correlación (p 0.4) y sin embargo la presencia de trombocitosis se asoció a riesgo de hemorragia mayor (p0.001). El estudio IPSET trombosis analizó en forma retrospectiva datos de 1019 pacientes con TE y fue validado en forma retrospectiva por 585 pacientes de la clínica Mayo de USA. El recuento de plaquetas no fue un factor de riesgo independiente para trombosis recurrente (p0.233)[2,3].
Otro estudio retrospectivo realizado en 416 pacientes con TE tratados con hidroxiurea en tres centros de Italia no mostró diferencias en la tasa de trombosis cuando se compararon diferentes valores como objetivo de tratamiento: < de 400.000/mm^3 (p0.95 HR 1.04) y menos de 600.000/mm^3 (p0.91 HR 1.05) lo cual indicaría que la normalización de plaquetas no se tradujo en beneficio de reducción de eventos trombóticos. Sin embargo la sobrevida libre de trombosis fue peor en los pacientes en los que los leucocitos persistían elevados 12 meses luego de haber iniciado hidroxiurea[4].
De igual modo, en 154 pacientes tratados con anagrelide analizados en forma retrospectiva la tasa de trombosis y hemorragia fue independiente del nivel de respuesta alcanzado según cifra de plaquetas y tampoco lograr menos de 400.000/mm^3 plaquetas se asoció a beneficio en sobrevida[5].
Estos datos retrospectivos coinciden con los aportados por el estudio prospectivo PT-1 trial[1] en los que el riesgo (HR) de trombosis se mantuvo estable con diferentes cifras de plaquetas (p0.4) pero no así con los leucocitos ya que se encontró asociación con cifra de leucocitos y riesgo de trombosis (p 0.03). Este estudio demostró también una asociación entre plaquetas por encima del valor de 450.000 e incremento de riesgo de sangrado aunque con un amplio intervalo de confianza (HR 3.7, 1.7-8.2; p 0.001).

2- ¿Qué sucede en los pacientes con trombocitosis extrema, es decir que tienen más de 1.000.000/mm3- 1.500.000/mm^3 de plaquetas?

Algunos estudios definen trombocitosis extrema cuando la cifra de plaquetas es superior a 1.000.000/mm^3 y otros cuando supera 1.500.000/mm^3. La experiencia de la Clínica Mayo[6] a través de cinco décadas muestra que los pacientes con más de 1.500.000/mm^3 de plaquetas representan un 6% de la población con TE de los cuales 65% son pacientes de bajo riesgo según factores de riesgo convencionales (edad menor a 60 años y ausencia de trombosis). Estos pacientes comparados con pacientes con recuentos entre 1.490.000/mm^3 y 1.000.000/mm^3 se caracterizan por ser más jóvenes, con predominio de mujeres, CALR positivos y con menores tasas de trombosis arteriales y mayores tasas de hemorragia. Debido a que no encuentran diferencias clínicas entre pacientes con valores de plaquetas entre 1.490.000/mm^3 y 1.000.000/mm^3 y los pacientes que tienen menos de 1.000.000/mm^3 es que utilizan en este estudio la cifra de 1.500.000/mm^3 como punto de corte. La tasa de eventos entre los pacientes con TE de riesgo bajo con una media de seguimiento de 15.3 años detectó 2 pacientes con trombosis arteriales (ambos bajo tratamiento citorreductor sin AAS), 1 paciente con trombosis venosa que no estaba bajo tratamiento y dos pacientes sin AAS que presentaron hemorragia. Ninguno de los pacientes que recibieron AAS experimentaron trombosis y los 3 eventos sucedieron en su ausencia lo cual sugiere un efecto protector de la AAS. Ninguno de ellos tuvo hemorragia.
Cuando relevaron 433 pacientes de bajo riesgo[7] con más de 1.000.000/mm3 de plaquetas, no encontraron diferencias en eventos trombóticos (18%menos

de 1.000.000/mm^3 vs 19% más de 1.000.000/mm^3. La sobrevida libre de trombosis arterial y venosa fue similar (p.0.32) y en el análisis multivariado la edad fue la variable que mantuvo diferencia significativa (p 0.04) y no el recuento de plaquetas, la leucocitosis, ni el estado mutacional jak2 o CALR. Analizando los tratamientos la sobrevida libre de trombosis fue significativamente mayor en pacientes con AAS (p 0.02) y no estuvo influida por el uso de tratamiento citorreductor (p0.9). El efecto protector se observó tanto en las trombosis arteriales como venosas aunque el número de eventos fue bajo. Concluyen que el número de plaquetas no influyó en los eventos de trombosis y que la AAS mantiene efecto protector, no así el uso de citorreducción. Se documentó hemorragia mayor en 15% de los pacientes con trombocitosis extrema y 10% en pacientes sin trombocitosis extrema (p0.16).

3- Sangrado y TE

El sangrado en los pacientes con TE es multifactorial: la edad del paciente, la trombosis extrema, la leucocitosis, los pacientes JAK2 positivos, esplenomegalia e hipertensión portal, el uso de AAS y/o anticoagulantes, el antecedente de hemorragia previa y el síndrome de von Willebrand adquirido se describen como probables causas asociadas.

En el estudio PT-1 de pacientes con TE de alto riesgo randomizados a HU vs no tratamiento Campbell et al. demostraron que un recuento plaquetario mayor a 450.000/mm^3 se asocia a incremento de riesgo de hemorragia (HR 3.7; 95% IC, 1.7–8.2; p = 0.001), por lo que el riesgo de sangrado no estaría limitado a los pacientes con trombocitosis extrema[1].

El síndrome de von Willebrand se produce por proteólisis de los multímeros de alto peso molecular de von Willebrand debido a la activación plaquetaria y por adsorción de von Willebrand a plaquetas circulantes[8]. Las guías y consensos de expertos recomiendan estudiarlo en pacientes con TE previo al uso de AAS especialmente en aquellos pacientes que tienen trombocitosis extrema ya que si el valor del cofactor de ristocetina muestra menos de 30% de actividad no debería administrarse [9]. Un estudio en pacientes con trombocitosis mayor a 1.000.000/mm^3 encontró una relación inversa entre recuento de plaquetas y von Willebrand (p0.002) con media de recuento de plaquetas de 1.070.000/mm^3 (intervalo interquartilo IQR: 1017–1138) en pacientes con vWF:RCo normal(>50%), 1.125.000/mm^3 (IQR: 1067–1314) en pacientes con reducción moderada de vWF:RCo (30%–50%) y 1235000(IQR:1170–1358) en pacientes con reducción severa de vWF:RCo (<30%)[10]. Sin embargo es importante destacar que el síndrome de von Willebrand adquirido puede ocurrir con cualquier cifra de plaquetas[8,9].

En general, los pacientes con síndrome von Willebrand adquirido que presentan manifestaciones hemorrágicas son tratados con citorreducción ya que mejoran los valores hemostáticos. El beneficio para reducir el riesgo de hemorragia en pacientes sin sangrado no se conoce ya que no hay evidencia que nos pueda soportar dicha conducta[11].

4- Podríamos evitar la citorreducción en pacientes de bajo riesgo con trombocitosis extrema?

El manejo entre hematólogos muestra una variada heterogeneidad. Stein y Galvez sugieren que el uso de citorreducción debería quedar limitado a pacientes con síntomas debidos a trombocitosis, síndrome de von Willebrand adquirido con sangrado o sangrado inexplicado[4] mientras que el grupo italiano considera evaluar en forma personalizada a los pacientes que superan la cifra de 1.500.000/mm^3[3,12]. La evidencia disponible no puede demostrar beneficio en reducir el riesgo de complicaciones vasculares en pacientes con TE de bajo riesgo asintomáticos .

Resolución del caso clínico:

Explicamos a la paciente que:

- el resultado de los análisis es compatible con un síndrome de Von Willebrand adquirido asintomático secundario a su neoplasia Mieloproliferativa Crónica por lo cual no indicamos aspirina.
- Los síntomas presentados de parestesias en el dedo no impresionan ser secundarios a disturbios en la microcirculación por lo que se considera que la TE es asintomática.
- En pacientes con TE de bajo riesgo asintomáticos y con síndrome de von Willebrand adquirido sin sangrado la evidencia disponible no es suficiente para recomendar uso de agentes citorreductores.

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Campbell PJ, MacLean C, Beer PA, et al. Correlation of blood counts with vascular complications in essential thrombocythemia: analysis of the prospective PT1 trial. Blood. 2012; 120 (7): 1409/1411
2. Barbui T, Vannuchi AM, Buxhofer Ausch et al. Practice relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. Blood Cancer J. 2015: 5: e369.
3. Haider M, Gangat N, Lasho T et al. Validation of the revised International Prognostic Score of Thrombosis for Essential Thrombocythemia (IPSET-thrombosis) in 585 Mayo Clinic patients. Am J Hematol 2016; 91 (4): 390-394
4. Carobbio A, Finazzi G, Antonioli E et al. Hydroxyurea in essential thrombocythemia: rate and clinical relevance of responses by European LeukemiaNet criteria. Blood. 2010;116 (7): 1051-1055
5. Hernandez Boluda JC et al Clinical Evaluation of the European LeukemiaNet response criteria in patients with essential thrombocythemia treated with anagrelide. Ann Hematol 2013; 92 (6) 771-7759
6. Gangat N, Szuber N, Jadoon Y, et al. 1.5 million platelet count limit at essential thrombocythemia diagnosis: correlations and relevance to vascular events. Blood advances 2022, 6 (13) 3835-3839
7. Tefferi A, Szuber N, Pardanani A et al. Extreme thrombocytosis in low risk essential thrombocythemia: Retrospective review of vascular events and treatment strategies. Am J Hematol 2021>96: E182/E222.
8. Sanchez-Luceros A, Meschengieser SS, Woods AI, et al.Acquired von Willebrand factor abnormalities in myeloproliferative disorders and other hematologic diseases: a retrospective analysis by a single institution. Haematologica 2002;87(3):264–70.
9. How J, Hobbs G.Management Issues and Controversies in Low-Risk Patients with Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera. Current Hematologic Malignancy Reports (2021) 16:473–482
10. Arcaini L, Rumi E. von Willebrand syndrome in myeloproliferative neoplasms with extreme thrombocytosis. Hemato Oncol 2021 Oct;39(4)589-592
11. Awada H, Voso M, Guglielmelli P et al. Essential Thrombocythemia and Acquired von Willebrand Syndrome: The Shadowlands between Thrombosis and Bleeding. Cancers 2020: 12, 1746: 1-18.
12. Galvez C, Stein B. Thrombocytosis and Thrombosis: Is there really a correlation? Curr Hematol Malig Rep 2020;15(4):261-267

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.

¿Qué hacemos con una Neoplasia Mieloproliferativa no encasilla en ninguna clasificación o Inclasificables?

What do we do with Myeloproliferative Neoplasms that do not fit into any classification or Unclassifiable?

Montivero, Ana Romina

Hospital Privado Universitario de Córdoba

romina.montivero@hospitalprivadosa.com.ar

NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS FILADELFIA NEGATIVO (NMP PH NEG). DE LA EVIDENCIA A LA PRÁCTICA COTIDIANA. ¿CÓMO RESOLVER ALGUNOS PROBLEMAS?

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 203-207
Octubre 2023

Palabras claves: Inclasificables, Mieloproliferativas, Heterogenea.

Keywords: Unclassifiable, Myeloproliferative, Heterogeneous.

Las Neoplasias Mieloproliferativas son un grupo heterogéneo de patologías en donde existe un aumento de la proliferación de la serie mieloide en la médula ósea.

En su **clasificación**, dentro de los subgrupos se incluyen la Leucemia Mieloide Crónica, Neoplasias Filadelfia Negativas Clásicas (Policitemia Vera, Trombocitemia Escencial, Mielofibrosis Primaria) Neoplasias Mieloproliferativas Filadelfia negativas No clásicas (Leucemia Neutrofílica Crónica, Leucemia Eosinofílica Crónica) y las Neoplasias Mieloproliferativas Inclasificables[1].

Las Neoplasias Mieloproliferativas Inclasificables conforman un 5-10% de todas las Neoplasias Mieloproliferativas. Esto ocurre en los casos en donde existen rasgos ya sea clínicos o anatomopatológicos que no cumplen completamente los criterios o características mencionadas anteriormente. De hecho pueden tener características que se superponen, señalando que a veces la estricta categorización no es posible.

Pueden clasificarse en 3 grupos:

Neoplasias Mieloproliferativas en fase temprana,

Neoplasias Mieloproliferativas en fase fibrótica avanzada

Neoplasias Mieloproliferativas con componente inflamatorio[1].

En su evolución cronológica, a partir del año 1900 es cuando comienzan a distinguirse estos cuadros con leucocitosis o eritrocitosis extrema o casos de trombocitosis, por lo cual se comenzó a encasillar estos rasgos con hiperproliferación hematopoyética.

Es en 1951 cuando aparece la entidad de Desórdenes Mieloproliferativos como fueron llamados originalmente y con el paso de los años, se categorizaron en un grupo con diferenciación de un solo linaje y tendencia a transformación blástica (LMC y Eritroleucemia) y un grupo con mieloproliferación, diferente curso clínico y tendencia a fibrosis (PV, TE, MFP).
En los años siguientes aparece la diferenciación anatomopatológica entre un grupo de Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas típicas (TE, PV) Intermedias (características indistinguibles) y Avanzadas (etapa de fibrosis marcada o transformación blástica)
No fue hasta el año 2001 en la clasificación de la WHO cuando individualizan a este grupo de Enfermedades Mieloproliferativas Inclasificables, que se mantuvo en el tiempo hasta la fecha[1].
Las **características clínicas** son altamente variables, pudiendo ir desde una condición totalmente asintomática a síntomas constitucionales como sudoración nocturna, prurito, pérdida de peso, hematopoyesis extramedular, hepatomegalia, episodios de trombosis principalmente venosa, entre otras características normalmente vistas en pacientes con neoplasias mieloproliferativas (2-3)En las fases más tempranas de las NMP Inclasificables es más común encontrar rasgos de mieloproliferación sin organomegalia mientras que en las fases más avanzadas, aparecen las citopenias con hepato-esplenomegalia.

Características de laboratorio

Frecuentemente el paciente presenta trombocitosis, leucocitosis, anemia leve a moderada, o presentarse con valores normales en el hemograma asociado a leve aumento de LDH, pero en otras ocasiones puede comenzar con citopenias profundas con lo cual puede interpretarse como características de un Síndrome Mielodisplásico. Es así por lo cual también hay que diferenciar las Neoplasias Mieloproliferativas Inclasificables de la categoría de Neoplasias Mieloproliferativas/Síndromes Mielodisplásicos Inclasificables en donde hay características de displasia en conjunto con signos de proliferación los cuales no encuadran para ninguna de las entidades definidas como superposición (Leucemia Mielomonocítica Crónica, Leucemia Mielomonocítica Juvenil, Leucemia Mieloide Crónica Atípica o Síndrome Mielodisplásico/Mieloproliferativo con Sideroblastos en anillo)[1-2].
La **variabilidad clínico-patológica** del fenotipo de ésta entidad y su pronóstico predominantemente adverso comparado con otras entidades como Trombocitemia Escencial implica un gran desafío clínico. Como se mencionó anteriormente, es claro cuando el paciente tiene características como diseritropoyesis, disgranulopoyesis o persistente monocitosis que nos vinculan con un síndrome Mielodisplásico o de Superposición.
Como demostró Deschamps y colaboradores en un grupo de pacientes con NMP Inclasificable, la gran heterogeneidad en la evaluación del hemograma con presencia por ejemplo de dacriocitos, poiquilocitos y reacción leucoeritroblástica, con biopsias que mostraron una hipercelularidad ajustada a la edad, con presencia de megacariocitos en clusters con un grado de fibrosis I de fibrosis en la mayoría de los casos[3].
En otra publicación por ejemplo, mostrada por Gianelli y su grupo, se intentó mostrar las características de 78 pacientes con NMP Inclasificables focalizándose en demostrar por qué los casos no encuadraban en clásicas Neoplasias Mieloproliferativas Filadelfia negativas, por ejemplo la ausencia de atipia significativa en megacariocitos descartaba la posibilidad de una Mielofibrosis, o el aumento pregresivo del grado de fibrosis descartaba la posibilidad de una Trombocitemia escencial al igual que la falta de proliferación eritropoyética, la posibilidad de una Policemita Vera. Por lo tanto, este artículo otra vez evidenciaba la heterogeneidad que comanda esta entidad[5].
De hecho no existen hasta la fecha guías de diagnóstico y manejo terapéutico de ésta patología[3].
Otro punto importante es el rol de la re-clasificación, ya que con el avance del tiempo y las revisiones realizadas por la Organización Mundial de la Salud (WHO) en varios trabajos, los pacientes en un primer momento catalogados como Neoplasias Mieloproliferativas Inclasificables, fueron re-clasificados como Trombocitemia Escencial o Policitemia Vera, y en el caso de pacientes con marcada fibrosis, algunos fueron re-clasificados como pacientes con Mielofibrosis avanzada.
Con respecto al **diagnóstico**, es importante excluir los casos con condiciones reactivas que puedan asemejar un cuadro de fibrosis, citopenias o proliferación pero relacionados a presencia de infecciones, inflamación, fibrosis autoinmune o toxicidad por drogas.

Para ésta diferenciación, es fundamental el estudio molecular para demostrar clonalidad, ya sea con la evidencia de una mutación driver o presencia de alguna mutación clonal o conductora. También es válida, la detección de alguna alteración citogenética representativa, la cual puede aparecer en un 30 % de los casos Inclasificables.

No obstante hay que separar de ésta entidad, los casos con evidencia de mutación

(neoplasias BCR-ABL1 positivas,rearreglos de PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 y/o fusión PCM1-JAK2).

Los **hallazgos moleculares** son de gran importancia en el diagnóstico de la patología.

La mutación más frecuente encontrada, según la mayoría de la data publicada, es JAK 2 V617F, seguida de CALR y MPL sucesivamente. Fue demostrado en varios estudios, como el de Gianelli con la evaluación de 29 pacientes en donde más del 90% de los casos (27 pacientes) fueron positivos para JAK 2 V617F, quedando sólo uno MPL positivo y un paciente considerado triple negativo[7]. A diferencia de éste trabajo Kim y colaboradores mostró sin embargo, mayor frecuente de la mutación CALR en las Neoplasias Mieloproliferativas Inclasificables analizando a 199 pacientes, en los cuales 8 fueron Inclasificables con un 37% de los casos positivos para la mutación mencionada[8].

Otro trabajo con 82 pacientes mostró un 75% de los mismos con la presencia de la mutación JAK 2 V617F, y en este caso hubo más de un 20% triple negativos. En esa misma cohorte se hizo estudio molecular con panel mieloide identificando otras variantes como TET 2, ASXL1, SRSF2 y RUNX1.

En algunos casos se detectaron valores muy bajos de variante alélica (VAF) en JAK 2 lo cual posiblemente está relacionado a mutaciones afectando otras regiones de exón 14.

Con menor frecuencia pero están reportadas la presencia de CBL, NRAS, y SETBP1.

Riesgo de Trombosis

Está demostrado que si bien son pocos los pacientes con Neoplasias Mieloproliferativas Inclasificables en todos los trabajos, existe una mayor tendencia a presentar episodios de trombosis venosa profunda con mayor frecuencia a nivel esplácnico. Lo demostró Stefano y colaboradores cuando analizó el riesgo trombótico en un grupo de 256 pacientes asiáticos, en donde 14 (5.5%) estaban en el grupo de NMP Inclasificables y se observó que dichos pacientes tuvieron mayor índice de eventos trombóticos en relación a los otros grupos.

Otro estudio, evaluando a más de 1500 pacientes con NMP en donde 82 pacientes quedaron categorizados como NMP Inclasificables, demostró un 21% en la incidencia de trombosis venosa profunda.

No está del todo claro cuál es la causa por la cual es elevado el riesgo a un evento trombótico en este grupo. Podría asociarse a la presencia de JAK 2 por sus características pro-trombóticas, las cuales aumentan mientras más elevada sea la carga o variante alélica (VAF). Las características pro-trombóticas están dadas por varios factores como la pro-inflamación dada por los leucocitos, mayor expresión de factores de adhesión plaquetaria y P selectina en las células JAK 2, mayor activación de las células endoteliales las cuales se encuentran en gran cantidad a nivel sinusoidal esplácnico, con gran adherencia de los leucocitos a estas células favoreciendo el estado pro-trombótico[11].

Se le suman también al mayor riesgo trombótico, otras variables como comorbilidades, hábitos tóxicos y presencia de leucocitosis. Sorprendentemente, lo pacientes con mayor riesgo fueron los que no tenían marcada proliferación celular, apareciendo con valores casi normales en glóbulos blancos, hemoglobina o plaquetas[4].

Con respecto a la evolución y pronóstico, pueden tener un curso variable. En los casos Inclasificables en fase temprana, el pronóstico es más favorable; las complicaciones más comunes en éste grupo son los eventos trombo-hemorrágicos, mientras que los pacientes Inclasificables que son detectados en fase fibrótica tienen peor pronóstico y una complicación frecuente en mayor medida es la transformación blástica[1-2].

La evidencia científica ratifica esta tendencia mostrando por ejemplo reducción de la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con bajo valor de plaquetas y leucocitosis sugiriendo una presentación "no trombocitótica" asociada a peor pronóstico.

Las **estrategias terapéuticas** son variables y no hay hasta la fecha, consenso en las guías de manejo para éstas Neoplasias Mieloproliferativas Inclasificables. El tratamiento varía ampliamente desde observación, citorreducción hasta tratamiento quimioterápico y trasplante de MO.

En los casos con escasa sintomatología o fase

temprana de la enfermedad, la opción de no hacer tratamiento puede ser acertada. Es difícil la decisión cuando ése paciente asintomático y sin gran proliferación mieloide, tiene otros factores de riesgo o comorbilidades, modificando la tendencia a complicaciones como por ejemplo trombóticas, y son esos los casos en los cuales debe considerarse agregar tratamiento citorreductor preventivo. De todas maneras no hay consenso al respecto, porque por otro lado algunos artículos sugieren no realizar terapia citorreductora en éste grupo de pacientes, alegando el curso indolente de la enfermedad y falta de progresión. De Stefano y colaboradores, fallaron al intentar demostrar el beneficio de la citorreducción en pacientes Inclasificables asintomáticos con parámetros sanguíneos normales.

Con respecto a los casos de Neoplasias Mieloproliferativas Inclasificables en el contexto de embarazo, existe muy poca data al respecto, pero no obstante hay reportes de casos.

Dada la rareza de éste desorden y la falta de evidencia, las recomendaciones para el manejo terapéutico están basadas en el fenotipo y extrapoladas de lo que se conoce en Trombocitemia Escencial y Policitemia Vera asociada a embarazo. En tales casos entonces, debe considerarse el uso de la aspirina, evaluar los casos con necesidad de profilaxis con enoxaparina y eventualmente ofrecer tratamiento citorreductor con interferón, principalmente en los casos en donde haya historia previa de complicaciones vasculares en embarazos anteriores o abortos a repetición.

El **Trasplante alogénico** sigue siendo la única estrategia curativa. Uno de los estudios más grandes con análisis de trasplante alogénico de Médula Ósea en 70 pacientes mostrando aumento de sobrevida global en pacientes trasplantados con donante histoidéntico a diferencia de donante no relacionado, mostrando el beneficio de los efectos de Enfermedad de Injerto contra Huesped y mostrando entre otras características, el impacto negativo de un cariotipo adverso al momento del trasplante, favoreciendo la recaída.

Conclusión

Esta patología tiene varios desafíos como hemos observado al desarrollar el tema.

Es importante la correcta examinación principalmente a nivel anatomo-patológico ya que como se describió, el paciente en algunas ocasiones puede no tener sintomatología. La anátomo-patología es crucial y a su vez su análisis puede ser muy complejo ya que la heterogeneidad de las Neoplasias Mieloproliferativas Inclasificables es muy amplia.

Y a ésto debe sumarse la importancia del análisis molecular para poder categorizar la enfermedad como clonal y no tener confusión con causas reactivas, al igual que detectar la presencia de otras mutaciones moleculares acompañantes a las clásicas mutaciones drivers, que muchas veces pueden ayudarnos a aclarar nuestro panorama.

No obstante, otra situación desafiante es también manejar el hecho de la imposibilidad en informar al paciente sobre un pronóstico claro y predecir cómo será la evolución de su enfermedad a largo plazo, y eso se debe a los pequeños números de casos en cada reporte y a su vez con la variabilidad clínico-patológica con la que se presentan.

Podemos decir entonces, que a pesar de la gran complejidad de este grupo de pacientes, la evolución y progreso principalmente molecular nos permiten hacer un manejo terapéutico lo más preciso posible y poder determinar en forma temprana quienes tienen indicación de observación y quiénes de tratamiento en los cuales incluímos al trasplante de Médula Ósea, porque como fue demostrado, existe un alto riesgo de progresión en ciertos casos.

Se espera en un futuro, poder crear una guía de diagnóstico, tratamiento y seguimiento para las Neoplasias Mieloproliferativas Inclasificables.

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. The Classification of Myeloproliferative Neoplasms: Rationale, Historical Background and Future Perspectives with Focus on Unclassifiable Cases. Marco Pizzi 1 , Giorgio Alberto Croci 2,3,† , Marco Ruggeri 4, Silvia Tabano 5, Angelo Paolo DeiTos 1, Elena Sabattini 6 and Umberto Gianelli 2,3. Cancers 2021, 13, 5666.
2. How I manage myeloproliferative neoplasm-unclassifiable: Practical approaches for 2022 and beyond Donal P. McLornan1,2 | Rupen Hargreaves2 | Juan Carlos Hernández-Boluda3 | Claire N. Harrison1. Br J Haematol. 2022;197:407–416.
3. Clinicopathological characterisation of myeloproliferative neoplasm-unclassifiable (MPN-U): a retrospective analysis from a large UK tertiary referral centre. Paul Deschamps,1,2 Mufaddal Moonim,1,3 Deepti Radia,1, Natalia Curto-Garcia,1 Claire Woodley,1 Sarah Bassiony,1,Jennifer O'Sullivan,1 Patrick Harrington,1 Kavita Raj,1 Yvonne Francis,1 Shahram Kordasti,1,4 Sahra Ali,1 Claire N. Harrison1 and Donal P. McLornan1. British Journal of Haematology, 2021, 193, 792–797
4. Incidence, characteristics and risk factors of thromboembolic events in East Asian patients with BCR-ABL1 negative myeloproliferative neoplasms. Jinyong Kim1, Junshik Hong1,2,3, Youngil Koh1,2,3, Dong-Yeop Shin1,2,3,Inho Kim1, Sung-SooYoon1,2,3, Hyunkyung Park4 & Soo-Mee Bang5. Scientifc Reports | (2021) 11:17819
5. The myeloproliferative neoplasms, unclassifiable: clinical and pathological considerations. Umberto Gianelli1, Daniele Cattaneo2, Anna Bossi3, Ivan Cortinovis3, Leonardo Boiocchi1 Yen-Chun Liu4, Claudia Augello1, Arturo Bonometti1, Stefano Fiori1, Nicola Orofino2, Francesca Guidotti2, Attilio Orazi4 and Alessandra Iurlo2. Modern Pathology (2017) 30, 169–179

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.

Manejo clínico de pacientes con talasemia dependiente de transfusiones.

Clinical management in patients with transfusion dependent thalassemia.

Avalos, Vanesa[1]; Rossetti, Estefania[1]; Pugliese; Ana Maria[2]

[1] Servicio de Hematología. Hospital de Pediatría Dr. Juan P. Garrahan
[2] Servicio de Medicina Transfusional. Hospital de Pediatría Dr. Juan P. Garrahan

vavalos@garrahan.gov.ar
apugliese@garrahan.gov.ar
estefania.rossetti86@gmail.com

MANEJO CLÍNICO DE PACIENTES CON HEMOGLOBINOPATÍAS DEPENDIENTE DE TRANSFUSIONES

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 208-220
Octubre 2023

Palabras claves: Talasemia,
Transfusiones,
Hemoglobinopatías

Keywords: Thalassemia,
Transfusions,
Beta-thalassemia,
Hemoglobinopathie

Introducción

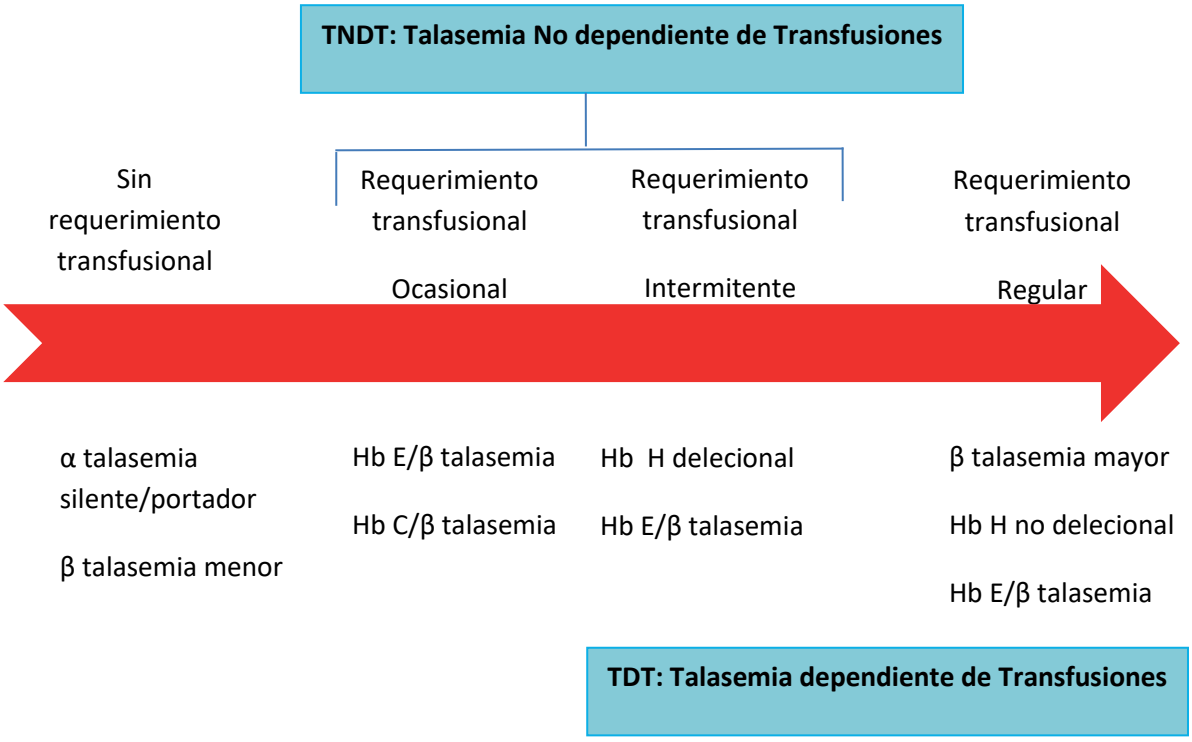
Las hemoglobinopatías constituyen uno de los trastornos monogénicos más comunes. Entre ellos, la talasemia resulta de la síntesis defectuosa de la cadena de globina que conduce a eritropoyesis ineficaz y anemia hemolítica. Aunque en el pasado estaba confinado a determinadas zonas geográficas, incluido la Cuenca del Mediterráneo, Medio Oriente y Sudeste Asiático, debido a la migración de poblaciones de alta prevalencia, actualmente tiene una distribución global[(1)].

La Talasemia y particularmente talasemia dependiente de transfusiones (TDT) es una condición que requiereseguimientode por vida, idealmente en centros especializados y por equipos multidisciplinarios. Los avances en el diagnóstico y tratamiento han mejorado drásticamente el pronóstico y la supervivencia, ofreciéndoles la posibilidad de una vida útil casi normal con alta calidad. Estos avances no han sido adoptados y aplicados de igual manera a todas las poblaciones. Por lo tanto, el manejo de pacientes con talasemia sigue siendo un desafío[(1)].

DIAGNÓSTICO DE LA TALASEMIA

El término "talasemia" se refiere a un grupo de enfermedades caracterizadas por la disminución o ausencia de la síntesis de una o más de las cadenas normales de globina. Según cadena cuya síntesis está alterada, son denominadas α, β, γ, δ, δβ o εγδβ talasemias. La mayoría de las talasemias se heredan como rasgos recesivos. Los tipos clínicamente más relevantes son las talasemias α y β, resultante de la disminución de uno de los dos tipos de cadenas (α o β) que forman la hemoglobina humana adulta normal (Hb A: α2β2). Según su gravedad clínica y requerimiento de transfusión, los síndromes talasemicos se pueden clasificar fenotípicamente en talasemias dependientes de transfusiones (TDT) y talasemias no dependientes de transfusiones (NTDT) como se muestra en la Figura 1[(1)].

Figura 1. Clasificación fenotípica de los síndromes de talasemia según la gravedad clínica y el requerimiento de transfusión.



TIF 2021,Guía de tratamiento de TDT

El diagnóstico de las talasemias se basa en: evaluación de la clínica, severidad de la anemia, índices hematimétricos, electroforesis de hemoglobina y el estudio molecular para predecir el fenotipo clínico; además permite el diagnóstico presintomático de familiares en riesgo y permite el diagnóstico prenatal. Los criterios de diagnóstico para la talasemia y las hemoglobinopatías se resumen en la Tabla 1[1].

TRATAMIENTO DE LA TALASEMIA

Transfusiones de glóbulos rojos

El objetivo de la transfusión de glóbulos rojos en talasemia es administrar un régimen de transfusión efectivo y seguro, minimizando la carga transfusional en la vida cotidiana.

Un régimen transfusional efectivo resulta en un adecuado crecimiento y desarrollo, buen nivel de

Tabla 1. Resumen de métodos diagnósticos para talasemia y hemoglobinopatías.

		β TM	β TI	Hb E / β T		Hb H
Hb		<5g/dL	7-10g/dL	Leve Moderada Severa	9-12g/dL 6-7g/dL 4-5g/dL	2.6-13.3g/dL
Frotis de sangre periférica	Niveles bajos de Hb	Hipocromía, microcitosis, células en diana				
	Hemólisis	Eritrocitos irregularmente contraídos, incremento de reticulocitos (5-10%)				
	Eritropoyesis inefectiva	Eritroblastos, basofilia				
	Características					Cuerpos de inclusión Hb H
Electroforesis de Hb		- Hb F hasta 100% - Hb A_2 ⬆	- Hb F 10-50% (hasta 100%) - Hb A_2>4%	- Hb E 40-60% (hasta 100%) - Hb F (60-40%) ±Hb A (con βT) -Hb A_2 ⬆		- Hb H (0.8-40%) - Hb A ⬇

Hb = hemoglobina; TI = talasemia intermedia; TM = talasemia mayor. TIF 2021, Guía de tratamiento de TDT

energía y supresión de la eritropoyesis ineficaz[2].

La terapia transfusional se debería iniciar considerando los siguientes criterios:

- Diagnóstico confirmado de talasemia.
- Criterios de laboratorio:
  - o Nivel de hemoglobina (Hb) <70 g/L en 2 ocasiones, con un intervalo mayor a 2 semanas (excluyendo otras causas de anemia) o
- Criterios clínicos independientemente del nivel de hemoglobina (Hb> 70 g/L) con cualquiera de los siguientes:
  - » Síntomas significativos de anemia.
  - » Crecimiento deficiente o falta de crecimiento.
  - » Complicaciones por hematopoyesis intramedular excesiva como fracturas patológicas y cambios faciales.
  - » Hematopoyesis extramedular clínicamente significativa[3].

Los conceptos clave en el protocolo de tratamiento con transfusiones de glóbulos rojos (GR) en pacientes TDT son por un lado objetivos claros y apropiados de la terapia transfusional, y por otro, óptima seguridad de la sangre transfundida[2].

Los principales puntos a considerar son:

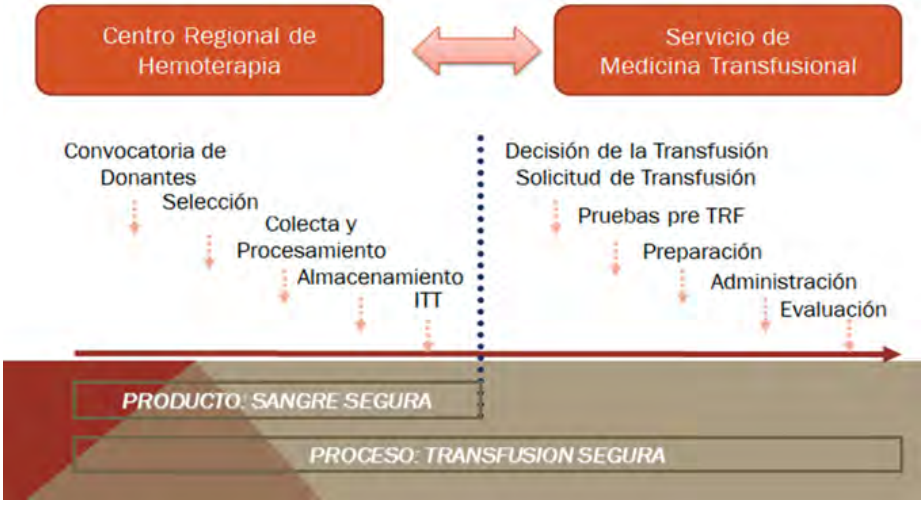
- o Uso de GR del donante con una óptima recuperación y vida media en el receptor (paciente).
- o Alcance de un nivel de hemoglobina apropiado.
- o Prevención de reacciones adversas, incluyendo la transmisión de agentes infecciosos[2].

Para salvaguardar la salud de los pacientes con talasemia, es fundamental que la sangre sea obtenida de donantes seleccionados cuidadosamente: voluntarios, altruistas y no remunerados; siendo colectada, procesada, almacenada y distribuida por centros experimentados y dedicados a esta tarea, que cumplan con las normas de calidad establecidas en el marco de un sistema de gestión de calidad global y bajo la guía de buenas prácticas de manufactura.

La adherencia a las recomendaciones y estándares de sociedades científicas reconocidas internacionalmente, considerando las necesidades y recursos a nivel regional o nacional, deberían salvaguardar la calidad de la sangre a transfundir, particularmente para prevenir infecciones transmisibles por transfusión (ITT)[2,3].

Los pacientes politransfundidos, tal como es el caso de los TDT, presentan un riesgo aumentado de ITT, así como de otros riesgos asociados a la transfusión tales como la aloinmunización a antígenos eritrocitarios ausentes en sus propios glóbulos rojos y reacciones adversas a la transfusión. El desarrollo de aloanticuerpos puede complicar seriamente el soporte transfusional, determinando retrasos y postergaciones del tratamiento hasta lograr obtener el producto compatible[4].

El proceso transfusional involucra distintos pasos que se llevan a cabo, parte en el Banco de Sangre y parte en el servicio de Medicina Transfusional, de forma coordinada y dentro de un sistema de gestión de calidad. Las actividades inherentes al Banco de Sangre están relacionadas con el acto de donación propiamente dicho y la producción de un hemocomponente seguro que será entregado al Servicio de Medicina Transfusional, donde da inicio el proceso transfusional propiamente dicho, que comienza con el requerimiento y la solicitud del médico tratante del paciente receptor.



Fuente: Elaboración propia.

En el caso de los pacientes con un régimen de transfusión crónico y programado, como es el caso de los TDT, es fundamental el trabajo interdisciplinario entre los servicios de Hematología, Hemoterapia (Banco de Sangre) y Medicina Transfusional, para lograr la mejor terapia transfusional, sumando esfuerzos para consolidar un programa de atención seguro y de calidad.

Los donantes deben ser voluntarios, fidelizados y comprometidos con la causa altruista de colaborar desinteresadamente y ayudar a los pacientes que lo necesitan para poder ser tratados adecuadamente. Para ello se requiere de un proceso de convocatoria y selección que sigue las normativas locales y lo establecido en la ley de sangre (Ley N° 22990), respecto a la entrevista, examen físico y screening de ITT.

Los pacientes deben firmar un consentimiento informado donde se autoriza la terapia transfusional, tomando conocimiento de los riesgos y beneficios, y antes de recibir la primera transfusión deben realizarse un estudio inmunohematológico completo para determinar grupo ABO, fenotipo Rh extendido (D, C, c, E, e) y antígeno Kell. De ser posible realizar un feno/genotipo eritrocitario completo[3].

Al momento de transfundirse debe administrarse unidades ABO, Rh (D) compatibles, siendo altamente recomendable la compatibilidad del fenotipo Rh completo y Kell, de ser posible; además deben ser unidades de GR leucodepletadas, preferentemente previo al almacenamiento y de menos de 14 días de almacenamiento[2].

Antes de cada transfusión debe realizarse un nuevo estudio de detección de anticuerpos irregulares, para prevenir una reacción hemolítica secundaria a la aparición "de novo" de un aloanticuerpo debido a la exposición antigénica previa.

La frecuencia transfusional suele ser cada 2 a 4 semanas, con el objetivo de mantener un nivel de hemoglobina > 95-105 g/l, lo que permite un adecuado crecimiento y desarrollo, actividad física normal y supresión de la eritropoyesis ineficaz, minimizando la acumulación de hierro.

Otro punto importante a considerar es el registro adecuado de los volúmenes transfundidos y el hematocrito de las unidades utilizadas, para poder calcular los requerimientos anuales de sangre, calculando la masa roja pura (Hto 100%) por kilo de peso o superficie corporal. Este dato a su vez permite estimar el hierro recibido por ml de GR y aproximar la carga de hierro transfusional por año, fundamental para el cálculo de la dosis adecuada de quelante de hierro[2].Esta patología que comienza en la primera infancia, continúa a lo largo de la vida, por lo que es fundamental que se continúe con la terapia transfusional adecuada una vez que el paciente es adulto y cambia su equipo de médicos tratantes.

Sería importante el establecimiento de políticas nacionales que promuevan la equidad en el tratamiento de los pacientes TDT, independientemente de su lugar de atención, fomentando los objetivos clave establecidos en las guías internacionales, que destacan la importancia de la terapia transfusional bien establecida y la seguridad de la sangre transfundida.

COMPLICACIONES

Sobrecarga de hierro y quelación de hierro

La sobrecarga de hierro se produce por dos mecanismos: como resultado transfusiones de glóbulos rojos y por aumento de la absorción de hierro a través del tracto gastrointestinal. Siendo la principal causa de sobrecarga de hierro en TDT las transfusiones y aumento de la absorción gastrointestinal en pacientes NTDT[5].

La sobrecarga de hierro es inevitable dado que el ser humano carece de un mecanismo para excretar el exceso de hierro. Siendo la acumulación de hierro tóxica para los tejidos (causando insuficiencia cardíaca, cirrosis, cáncer de hígado, retraso del crecimiento y múltiples trastornos endocrinos), su control es esencial[5].

El diagnóstico y seguimiento de la sobrecarga de hierro se basan en siguientes parámetros:

• Ferritina sérica: medir al menos cada 3 meses (1-3 meses). El valor objetivo está actualmente entre 500 y 1000 μg/L. Sirve de un indicador para ajustar la terapia quelante.

• Concentración de hierro hepático (LIC): se mide por resonancia magnética nuclear (RMN), con técnica estandarizada y validada. Los valores normales de LIC son de hasta 1,8 mg/g de peso seco. El riesgo de efectos secundarios es más bajo en pacientes con 3–5 mg/g de peso seco, aunque niveles de hasta 7 mg/g peso seco se ven en algunas poblaciones no talasémicas sin efectos adversos aparentes. LIC alto sostenido por encima de 15 mg/g peso seco se ha relacionado con peor pronóstico y pronóstico a la fibrosis hepática[5].

La frecuencia de la evaluación de LIC dependerá del nivel:

» 3 a 7 mg/g de peso seco: cada 1o 2 años
» >7 mg/g de peso seco: anual
» Niveles que caen rápidamente o <3 mg/g: 6–12 meses

• El hierro miocárdico se evalúa mediante RNM cardíaca T2*, La frecuencia será según el nivel de hierro del miocardio:

» T2* estable >20 ms: cada 2 años
» T2* 10–19 ms: anual
» T2* <10 ms: 6 meses, se asocia con un alto riesgo de deterioro de la función e insuficiencia cardíaca y requiere intensificación urgente de la terapia quelante.

Además de medir el hierro hepático, cardíaco, debe evaluarse la funcionalidad de los órganos: cardíaco, hepático y función endócrina.

• Documentar la edad de inicio de transfusiones regulares y terapia quelante de hierro para cada paciente.

• Mantener un registro anual del uso de sangre (ml/kg glóbulos rojos) y la carga diaria de hierro (mg/kg/día) para cada paciente

Los objetivos de la terapia de quelante son:

• Prevención: para mantener niveles seguros de hierro corporal en todo momento, al equilibrar el ingreso de hierro de la transfusión de sangre con excreción de hierro por quelación (balance de hierro).

• Terapia de rescate: para eliminar el exceso de hierro almacenado en el organismo.

• Terapia de emergencia: para intensificar la quelación del hierro en caso de insuficiencia cardiaca secundaria.

• Ajuste de dosis de la terapia: el monitoreo es importante para evitar subquelación o exceso de quelación y aumento de la toxicidad del quelante.

• Cumplimiento de la terapia.

• Tres quelantes de hierro están actualmente autorizados para uso clínico son: deferoxamina, deferiprone y deferasirox. Tabla 2[6].

Complicaciones cardiovasculares

Se recomienda el monitoreo cardiológico anual, comenzando a partir de los 7 u 8 años de edad, con electrocardiograma, ecocardiograma, holter de 24 horas, y RMN cardíaca con T2estrella (T2*).

Las arritmias y la disfunción cardíaca son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con TDT dependiente que presentan sobrecarga férrica. Previo a la instauración del tratamiento quelante, la sobrevida de la enfermedad no superaba la segunda década de vida, y la muerte por insuficiencia cardíaca superaba el 63% antes de los 20 años de edad[7].

La historia natural de un paciente no tratado consiste en una acumulación de hierro libre en los cardiomiocitos durante los años, llevando al desarrollo de arritmias y de disfunción miocárdica a edades tempranas. El hierro libre genera daño de membranas celulares por peroxidación lipídica, daño a la mitocondria con alteración de la cadena respiratoria, interferencia con funciones eléctricas por interferencia de canales, y eventual fibrosis cardíaca[7,8].

La fisiopatología de la enfermedad cardíaca en TDT es multifactorial. El aumento del esfuerzo cardíaco por la presencia de anemia crónica, alteraciones metabólicas, endocrinológicas, y la coexistencia con infecciones, empeoran el pronóstico cardíaco de estos pacientes.

La identificación temprana de la sobrecarga férrica cardíaca se realiza con resonancia magnética cardíaca con T2*. T2* es el tiempo que tarda en disminuir la señal miocárdica en el 63% y se mide en milisegundos. El hierro en el corazón se deposita inicialmente en forma de ferritina, y posteriormente como hemosiderina, esta altera el campo magnético cardíaco, causando reducción de valores de T2* en relación inversa a la concentración de hierro. Valores por debajo de 10ms es el predictor más importante para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Valores que oscilan entre 10 a 20 ms hablan de una sobrecarga leve a moderada miocárdica[9].

El ecocardiograma es una técnica útil y reproducible en la práctica clínica. Una fracción de eyección ventricular izquierda menor al 60% demostró un aumento de mortalidad cardíaca. Existen trabajos en donde se constata que pacientes con TDT pueden tener disfunción diastólica aún en presencia de función ventricular normal y RMN T2* mayor a 20 ms, y muchas veces pueden preceder a las alteraciones detectadas en la resonancia. Se ha postulado que el impedimento en la relajación puede deberse a fibrosis temprana o inflamación a niveles microscópicos[9].

El electrocadiograma es un método sencillo de realizar y con amplia disponibilidad. Existen algunos cambios electrocardiográficos que fueron asociados

Tabla 2. Indicaciones autorizadas y precauciones para la terapia de quelación en talasemia. TIF 2021, Guía de tratamiento de TDT

CATEGORÍA	DFO (Deferoxamina)	DFP (Deferiprone)	DFX (Deferasirox)
Edad 2-6 años	1º línea para TM	-insuficiente información por licencia	-1º línea en USA 2º línea cuando DFO está contraindicado en Europa
>6 años y adultos	-1ºlínea TM	-con otro quelante (FDA 2011) o DFO no tolerada o inefectiva	-1º línea TM -1º línea NTDT
Vía administración	s.c., i.m. o i.v.	Oral	oral
Dosis y frecuencia	20-60mg/kg 5-7 días a la semana	75-100mg/kg/día en 3 dosis diaria	14-28mg/kg/día
Contraindicaciones	-Embarazo (pero ha sido usada en el 3º trimestre) -Hipersensibilidad	-Embarazo -Neutropenia o condición con riesgo de citopenias -Hipersencibilidad incluido Púrpura de Shonlein Henoch, urticaria, edema periorbitario con erupción cutánea	-Embarazo -Hipersensibilidad -Clearence de creatinina <60ml/min -Falla hepática o falla renal
Precauciones	-Monitoreo de ferritina, si cae <1000ug/L, reducir dosis. -Audiometrías regulares, particularmente en caídas de ferritinas -Control oftalmológico -Fiebre o septicemia que sugieran infección por Yersinia o Klebsiella -Falla renal o disminución de la función renal con otras comorbilidades.	-Recuento de neutófilos al inicio y luego monitoreo semanal -Neutropenia <1.5x109/l interrumpir tratamiento -Agranulocitosis, considerar interrupción -Alerte al paciente de consultar ante fiebre o infección e interrumpir tratamiento -Monitoreo de síntomas y artropatía - Monitoreo de la función hepática - No hay guías de ajuste de dosis con ferritinas bajas	-Monitoreo de creatinina durantes las primeras 4 semanas durante o después de aumentar la dosis, luego mensual. -Si ocurre una caída rápida de ferritina <1000ug/l, reducir la dosis. Si la ferritina es de 500ug/l considerar muy bajas dosis. -Proteinuria puede ocurrir, ocacionalmente con acidosis tubular. Monitoreo con orina regularmente. - Prescripción en ancianos puede provocar sangrados, úlceras o irritación si se combina con drogas que potencien el riesgo de hemorragias (corticoides, anticoagulantes, etc.) -Hipersensibilidad - Monitoreo de función hepática.
Interacciones	-Proclorperazina. -Galio-67, discontinuar deferoxamina 48hs previa a un estudio que requiera gadolineo.	-Con inhibidores de UGT1A6. -Evitar el uso concomitante con drogas asociadas a neutropenia. -Galio-67 como con DFO. -Preparaciones orales que contengan cationes polivalentes (aluminio, zinc), por lo menos tener 4 horas de intervalo.	-Interación teórica con drogas metabolizadas por CYP3A4, como el midazolam. - Interación teórica con drogas metabolizadas por CYP1A2, como la teofilina. -Galio-67 como con DFO. -Preparaciones orales que contengan cationes polivalentes como DFP.

a sobrecarga férrica miocárdica, entre ellos: bradicardia, trastornos en la repolarización, incluyendo prolongación del intervalo QT, desviación del eje a la izquierda, y cambios generalizados del segmento ST/T[10].

Pueden en ocasiones existir cambios electrocardiográficos sugestivos de pericarditis. Dicha complicación en pacientes talasémicos se ha asociado a no solamente la presencia de infecciones, si no a la presencia de siderosis pericárdica[11].

La incidencia de arritmias en TDT es desconocida, oscila entre el 3 al 14% de frecuencia según distintos estudios realizados, probablemente tomando en consideración la adherencia al tratamiento quelante. Las arritmias que se observan con más frecuencia son la taquicardia paroxística supraventricular, el aleteo auricular, y la taquicardia por reentrada nodal. Las arritmias ventriculares son más comunes con una sobrecarga férrica elevada. Un estudio demostró que hasta en el 83% de los pacientes con TDT que presentaban arritmias, existía una RMN con T2* que presentaba valores por debajo de 20 mseg[10].

Complicaciones endocrinológicas

Las afectaciones endocrinológicas en los pacientes con TDT son numerosas, complicando la evolución clínica de estos pacientes, y generando compromiso de la calidad de vida. Dentro de ellas se encuentran: hipogonadismo hipogonadotrófico, toxicidad gonadal por hierro, ambas generando compromisos en la fertilidad, hipotiroidismo, insuficiencia adrenal, hipoparatiroidismo, retraso en el crecimiento, perfiles anormales de glucosa, y compromiso óseo[11,12].

Se recomienda el screening anual endocrinológico en todos los pacientes con TDT.

Usualmente se puede lograr un crecimiento y desarrollo normal en la primera década de vida, manteniendo valores de hemoglobina pretransfusionales entre 9-10gr%. Sin embargo, la acumulación progresiva férrica puede generar compromiso del eje hipofisario, llevando a retraso puberal, aún con la iniciación temprana del tratamiento quelante de hierro. Es frecuente la deficiencia de GH, y la detección precoz permite la posibilidad de realizar tratamiento con dicha hormona. Un metaanálisis realizado en el 2021, encontró que hasta 48.9% de pacientes con talasemia transfusión dependiente estudiados entre 1978-2019 tenían baja talla, y de éstos un 26.6% tenían deficiencia de GH. Es fundamental la valoración antropométrica de estos pacientes en cada consulta pediátrica/hematológica. Se recomienda la medicación del factor de crecimiento insulino-simil (IGF-1), y la IGF1-3 para la detección de la deficiencia de GH a partir de los 8-10 años de manera anual[12-13].

El hipogonadismo se puede poner de manifiesto durante la pubertad o en la edad adulta, usualmente como amenorrea primaria o secundaria. A largo plazo, el hipogonadismo genera, por hipoestrogenismo, particularmente en mujeres, un aumento del riesgo cardiovascular, riesgo que ya está aumentado en estos pacientes por la sobrecarga férrica. La característica clínica de pacientes con hipogonadismo es la discontinuación o la regresión de los caracteres sexuales secundarios, baja libido, y disfunción eréctil en varones. La incidencia varía en distintos estudios publicados, con variación amplia según la cohorte estudiada, oscilando entre el 22% al 82%[13].

Es importante poder reconocer esta complicación de manera precoz, para favorecer un adecuado reemplazo hormonal, las ventajas y desventajas de los distintos anticonceptivos en relación con las características clínicas de estos pacientes, y también poder guiar en caso de búsqueda de fertilidad[14].

Los pacientes con TDT tienen un estado hipercoagulable, agravado aún más en pacientes esplenectomizados. Este estado hipercoagulable se produce a nivel fisiopatológico por bajos niveles de proteína C y S, la presencia de trombocitosis y activación plaquetaria continua, la exposición de fosfolípidos en membranas de glóbulos rojos expuestos a daño oxidativo, así como la presencia de daño endotelial. Esto sumado al hipogonadismo, la disfunción hepática y cardíaca que pueden tener estos pacientes, los predispone a eventos trombóticos tanto arteriales como venosos[15].

El efecto directo del hierro sobre las gónadas es desconocido. Sin embargo, en la mayoría de las mujeres con TDT, aún con amenorrea, la reserva ovárica está preservada (manifestada por niveles normales de hormona antimulleriana). En los hombres, se ha visto en autopsias que existe fibrosis intersticial en los túbulos seminíferos y en ocasiones ausencia de células de Leydig.

Se recomienda evaluación deestadíos de Tanner cada 6 meses en pacientes en estados prepuberales, así como un monitoreo anual de LH y FSH

comenzando entre los 8-10 años[11].

El hipotiroidismo (ya sea manifiesto o subclínico), también es frecuente, encontrándose hasta un 10% de los pacientes con TDT, o aún más frecuente si consideramos el hipotiroidismo subclínico (hasta 29%). Pudiendo ser de causa central (por hipopituarismo), o periférico por acumulación férrica a nivel glandular[16].

Con menor frecuencia, se encuentra el hipoparatirodismo. La ferritina puede actuar como un estimulante del factor de crecimiento fibroblástico que controla los niveles séricos de 1,25-dihidroxivitamina D3. Pudiendo agravar la enfermedad ósea de los pacientes con TDT (multifactorial), por lo cual la detección temprana, con la suplementación adecuada es indispensable.

El perfil glucídico de los pacientes con TDT está íntimamente relacionado con la presencia de sobrecarga férrica. El deterioro progresivo se debe a compromiso pancréatico, así como hepático. Existe no solamente una disfunción progresiva en la secreción pancréatica de insulina, sino que también una resistencia periférica de los tejidos al accionar de la misma. Claramente, la resistencia a la insulina, o la diabetes mellitus ya instaurada, complican el pronóstico cardiovascular de los pacientes. Se recomienda la detección anual a partir de los 8-10 años, con medición de valores de glucemia basal, así como la realización de una prueba de tolerancia oral a la glucosa. La medición de fructosamina y albúmina glicosilada se ha utilizado en algunos trabajos[16-17].

Complicaciones óseas

La osteopenia/osteoporosis en pacientes con TDT representa una causa prominente de morbilidad aún en pacientes con adecuado tratamiento transfusional y quelante. La presencia de densidad ósea disminuida se puede observar en hasta el 90% de los pacientes con talasemia mayor, incluyendo 30% de pacientes menores de 12 años[18]. Se recomienda una pesquisa con densitometría a partir de los 10-12 años, cada 2 años.

Contribuyen a la baja densidad ósea: el hipogonadismo, la eritropoyesis ineficaz, las alteraciones en el eje GH/IFG1, el hipoparatiroidismo, el hipotiroidismo, la sobrecarga férrica y la tubulopatía renal como efecto adverso del tratamiento quelante[13-16].

Los esteroides (tanto los estrógenos como los andrógenos), son hormonas claves para la consolidación de la masa ósea, la supervivencia de los osteocitos, y la inhibición de una actividad desmedida osteoclástica. Su deficiencia en pacientes con TDT es responsable de una disminución de la masa ósea y por ende un incremento en el riesgo de osteoporosis. Los estudios con relación a la mejoría de la densidad ósea con terapia de reemplazo hormonal son contradictorios.

Las hormonas tiroideas son también claves en el mantenimiento de un adecuado desarrollo de la masa ósea. El hipotiroidismo causa una formación ósea alterada. En adultos, la T3 también regula el intercambio óseo y la densidad mineral ósea, por lo que un estado eutiroideo es esencial.

La osteoporosis ya establecida, requiere tratamientos dirigidos (con bifosfonatos o calcitonina).

Complicaciones hepáticas

La progresiva sobrecarga férrica en pacientes con TDT genera complicaciones a nivel hepático. El hígado es uno de los órganos con captación del hierro libre. Éste genera radicales libres de oxígeno, peroxidación de las membranas, y daño celular progresivo. Todo esto conlleva a largo plazo al desarrollo de cirrosis hepática, y eventualmente a falla hepática. La instauración de un tratamiento quelante precoz, mediante screening con RMN hepática con T2*, llevan a una disminución significativa de dicho riesgo[11,13].

A pesar de poder controlar la sobrecarga férrica, y de presentar una adecuada adherencia al tratamiento quelante, los pacientes con TDT no están exentos de enfermedades hepáticas. Las transfusiones crónicas tienen un riesgo aumentado de infecciones de transmisión sanguínea, entre ellas la hepatitis C. Cabe destacar, que todos estos pacientes deberán estar adecuadamente vacunados frente a la hepatitis A y B. La incidencia de hepatitis C varía según distintas publicaciones, pero les confiere a estos pacientes a un riesgo aumentado de cirrosis hepática, y eventual desarrollo de hepatocarcinoma. Un trabajo publicado en el 2020, señalaba que, en 30 años, se habían reportado 153 casos de hepatitis C en pacientes con TDT en Italia y Grecia. Dicha publicación sugería la evaluación periódica de ecografía abdominal para detección precoz de hepatocarcinoma en dichos pacientes[11,19].

Nuevas terapias

Se pueden clasificar en dos categorías principales en

función de la fisiopatología subyacente que abordan:
• Corrección del desequilibrio de la cadena de globina α/β por trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) o terapia génica.
• Apuntar a la eritropoyesis ineficaz o la desregulación del hierro mediante nuevos agentes como luspatercept.

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

Hasta la fecha, el TCPH es la única opción de tratamiento curativo para la TDT, con más de 3000 trasplantes realizados en todo el mundo. Está indicado para todo paciente menor de 12 años con hermano familiar histocompatible.
En los últimos años, una serie de factores, incluida la mejora en el régimen de acondicionamiento, prevención mejorada de injerto contra huésped, tratamientos antibacterianos, antivirales y antifúngicos son más efectivos. Esto resultó en una mejora significativa de resultados para HSCT con una cura de talasemia lograda en 80% al 90% de los pacientes (20).
Las guías de TIF recomienda:
• El TCPH debe ofrecerse a los pacientes con talasemia y a sus padres a temprana edad, si un hermano HLA idéntico está disponible.
• Se puede usar médula ósea o sangre de cordón umbilical de un hermano HLA idéntico.
• Se puede utilizar un donante no emparentado compatible, siempre que se tenga alta compatibilidad.
• El TCPH haploidéntico en talasemia se puede considerar en centros experimentados en el contexto de ensayos clínicos bien diseñados.
• Siempre se deben usar regímenes de acondicionamiento mieloablativos para trasplante estándar.
• La atención posterior al trasplante debe incluir las complicaciones de los trasplantes y las relacionadas con la talasemia.
• El TCPH es rentable en comparación a la terapia de apoyo de por vida.

Terapia génica

La talasemia, al ser una enfermedad monogénica, es una de las enfermedades óptimas para la terapia génica. El beneficio de esta terapia consiste en que se puede realizar sobre las propias células del paciente, permitiendo un trasplante autólogo. De este modo, se evitan las complicaciones más severas de un trasplante que implican el rechazo agudo y crónico, así como las complicaciones tóxicas de la terapia inmunosupresora.
Implican modificación genética celular ex vivo, con posterior inserción al huésped. Se desconoce la posibilidad de que dichas terapias puedan inducir mutagénesis, y por el momento, muchos de estos trabajos tienen pocos años de seguimiento.
El 17 de agosto del 2022, la FDA (food and drugadministration), aprobó la primera terapia génica para pacientes con talasemias transfusión dependiente, el Betibeglogene Autotemcel. Esta terapia consiste en la administración de copias modificadas del gen HBB conteniendo una sustitución aminoacídica (T por Q) en la posición 87, y elementos regulatorios de la β globina, en células autólogas hematopoyéticas CD34+ transducidas por un vector lentiviral[21].
En los estudios de fase 1 y 2 de esta droga (HGB-204 y HGB-205), involucrando a adolescentes y adultos con talasemia transfusión dependiente con genotipo no β^o/β^+ se logró independencia transfusional en 11 de 14 pacientes. Sin embargo, no alcanzaron niveles normales de hemoglobina. Dado que se encontró que el número de vectores definía esta respuesta, se refinó el proceso de transducción viral, incrementando dicho valor, y así se publicó el estudio de fase 3 (HGB-207). Este estudio incluyó también pacientes menores de 12 años. De los 23 pacientes que se enrolaron en el estudio, se logró independencia transfusional en 20. Se alcanzó un valor medio de hemoglobina de 11.7gr% (9.5-12.8). En el seguimiento a dos años que se realizó con estos pacientes, no se observó carcinogénesis[21].
Otra terapia génica en estudio es la edición génica mediante las CRISPR-Cas9. Las Cas9 es una endonucleasa, que, asociada a una enzima, CRISPR, actúa como "tijera molecular". Un ARN guía dirige a las endonucleasas al sitio que queremos clivar en el ADN. Posteriormente, mediante distintos mecanismos se repara el daño generado[22].
En el caso de las TDT, actualmente se está estudiando este tipo de edición génica atacando a la región regulatoria del gen BCL11A con la finalidad de generar una reducción en la expresión del mismo, y de este modo, a través del aumento de la hemoglobina fetal, mejorar las manifestaciones clínicas de la enfermedad.
En el 2021, en el NEJM (New England Journal of Medicine), se publicaron los primeros pacientes tratados con esta droga (CLIMB THAL-111). La droga

se denominaba CTX001. La paciente con talasemia transfusión dependiente presentaba un genotipo β^0 / β^+ (IVS-1-110). La paciente alcanzó valores de hemoglobina de 14.1gr% a los 18 meses de la infusión, con una expresión de hemoglobina fetal que se incrementó del 10.1% al 99.7%. Logró independencia transfusional al mes de la administración de la droga. No se reportó carcinogénesis en esta paciente a los 24 meses de realizado el tratamiento[22].

Si bien estos tratamientos continúan en fase de investigación, y aún se desconocen los efectos adversos a futuro de los mismos, abren una nueva posibilidad curativa en estos pacientes.

Dirigido a la eritropoyesis ineficaz

Luspatercept (ACE-536) es una proteína de fusión recombinante que se une a ligandos específicos de la superfamilia TGF-β y mejora maduración eritroide. Es la terapia aprobada más recientemente (Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), Medicamentos Europeos (EMA) y Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT] para pacientes TDT.

La aprobación de luspatercept se basó en los resultados del ensayo BELIEVE fase 3, que mostró que el luspatercept subcutáneo se logró una reducción de la carga transfusional de al menos un 33% desde el inicio durante las semanas 13 a 24 más una reducción de al menos 2 unidades de glóbulos rojos durante un intervalo de 12 semanas en un número significativamente mayor de pacientes que en el placebo (21,4 % frente a 4,5 %); el porcentaje de pacientes con una reducción en la carga transfusional de al menos 33% durante cualquier intervalo de 12 semanas también fue mayor con luspatercept (70,5% versus 29.5%)[23].

Eventos adversos más comunes con luspatercept en comparación con placebo incluyó dolor óseo, artralgia, mareos, hipertensión e hiperuricemia. Hipertensión desarrollada en el 10,7% y eventos tromboembólicos en el 3,6% de los pacientes.

Se esperan datos sobre el uso a largo plazo de luspatercept, y se espera su uso en la población pediátrica[23].

La TIF recomienda[24]:

• Luspatercept se puede considerar para pacientes que requieren transfusiones regulares de glóbulos rojos, ≥18 años de edad.

• La dosis inicial recomendada es de 1 mg/kg una vez cada 3 semanas por inyección subcutánea.

• Si el nivel de hemoglobina anterior a la dosis es ≥115 g/l y no se ve afectado por transfusión reciente, considere retrasar la dosificación hasta que el nivel sea ≤110 g/L.

• Antes de la administración, el nivel de hemoglobina y pruebas de función hepática deben ser monitoreados para asegurar dosificación y metabolismo del medicamento.

• Si un paciente TDT no logra una reducción en la transfusión de glóbulos rojos después de al menos 2 dosis consecutivas (6 semanas) con dosis inicial de 1 mg/kg, aumentar la dosis a 1,25 mg.

• Si un paciente experimentó una respuesta seguida de una falta o perdida de respuesta a luspatercept, considere iniciar una búsqueda de factores causales.

• Debe suspenderse si un paciente no experimenta una disminución en la carga de transfusión después de 9 semanas de tratamiento (administración de 3 dosis) a la dosis máxima o si se produce una toxicidad inaceptable en cualquier momento.

• Es importante realizar un seguimiento de cualquier paciente TDT que reciba luspatercept para signos y síntomas de eventos tromboembólicos e iniciar el tratamiento en consecuencia.

• La presión arterial debe controlarse antes de cada administración.

• Dado que actualmente no hay datos disponibles sobre el uso en mujeres embarazadas, estas deben ser advertidas del riesgo potencial para el feto.

• La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos aún no se ha establecido y su uso por lo tanto, actualmente no se recomienda.

Esplenomegalia y esplenectomía

Aumento de la destrucción de glóbulos rojos por el sistema reticuloendotelial en particular el bazo junto con la hematopoyesis extramedular da como resultado un agrandamiento del bazo (esplenomegalia).

El fundamento terapéutico principal para la esplenectomía en pacientes TDT ha sido disminuir las necesidades de transfusiones con el objetivo final de reducir sobrecarga de hierro. Sin embargo, las pautas de transfusión actuales que establecen niveles de hemoglobina pretransfusionales más adecuados (95-105 g/L) han reducido considerablemente la incidencia de esplenomegalia y la necesidad de esplenectomía en pacientes con TDT. La esplenectomía debe ser restringida a ciertas indicaciones en vista

del mayor riesgo de trombosis venosa e hipertensión pulmonar, e infecciones posesplenectomía.
La esplenectomía debe evitarse en niños menores de 5 años debido a un riesgo considerablemente mayor de sepsis fulminante posesplenectomía[25]. Indicaciones de esplenectomía en TDT se describen en Tabla 3.

La TIF recomienda:
• El tamaño del bazo debe controlarse y registrarse en el examen físico o ecografía.
• Por el momento, no se recomienda la esplenectomía como procedimiento estándar en pacientes con TDT. Dada la gran cantidad de evidencia que relaciona la esplenectomía con complicaciones como hipertensión pulmonar, infartos cerebrales silente, trombosis venosa y sepsis, por nombrar algunos.
Se debe considerar la esplenectomía en pacientes con talasemia en tres escenarios clínicos: aumento del requerimiento de sangre que impide un control adecuado con la terapia de quelación de hierro, hiperesplenismo y esplenomegalia sintomática.
• El abordaje laparoscópico parece ser la más favorable.
• Los patógenos más frecuentes que causan infecciones en los pacientes esplenectomizados son Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae tipo B y Neisseria meningitidis; por lo tanto, se recomienda la profilaxis inmune contra estos agentes al menos 2 semanas antes la cirugía y se repite postoperatoriamente. Vacuna anual contra la influenza.
• La quimioprofilaxis con penicilina oral depende de la edad del individuo y la opinión del médico tratante. Antibióticos profilácticos de por vida con penicilinas orales o los macrólidos deben ofrecerse a los pacientes considerados en constante alto riesgo de infección neumocócica, incluidas aquellas que han experimentado previamente un episodio de sepsis o aquellos que padecen enfermedades hematológicas concomitantes u otro deterioro del sistema inmunológico.
• Iniciar antibióticos parenterales apropiados en caso de sospecha sepsis mientras se esperan los resultados del cultivo.

Fertilidad y embarazo
La expectativa de tener una familia, un aspecto clave de la calidad de vida de los pacientes con TDT. Aunque la fertilidad espontánea puede ocurrir en pacientes bien transfundidos y bien quelados con pubertad espontánea y normal, la mayoría son subfértiles debido principalmente a hipogonadismo hipogonadotrófico como consecuencia de hemosiderosis transfusional. Las que no logran el embarazo espontáneamente necesitan técnicas de reproducción asistida.
El embarazo debe ser planificado, ya que los embarazos en pacientes con TDT son de alto riesgo tanto para la madre como para el bebé. Sin embargo, estos riesgos pueden minimizarse a través del consejo genético previo al embarazo que involucre los distintos miembros del equipo multidisciplinar: el hematólogo, el especialista en medicina reproductiva, el cardiólogo, y el obstetra, en conjunto con la enfermera especialista[26].
La TIF recomienda:
• La sobrecarga de hierro en la hipófisis es la principal causa de infertilidad en la mujer.

Tabla 3. Indicaciones de esplenectomía.TIF 2021, Guía de tratamiento de TDT

Indicación	Comentario
Incremento del requerimiento transfusional de glóbulos rojos que impide un adecuado tratamiento quelante de hierro, habiendo asegurado que el incremento no se debe a un alo/ auto anticuerpo o a sangrado.	Volumen de transfusión anual que indica aumento del requerimiento es 200-275ml/kg/año de glóbulos rojos. Sin embargo si es efectivo el tratamiento quelante a pesar del aumento del requerimiento transfusional no tiene indicación de esplenectomía.
Hiperesplenismo	Citopenias que causan problemas clínicos.
Esplenomegalia sintomática	Síntomas: dolor en el cuadrante superior izquierdo o saciedad temprana. Esplenomegalia masiva que causa incomodidad o posible ruptura esplénica.

• Se puede lograr un embarazo exitoso porque la función ovárica está generalmente conservada. La ovulación en las mujeres y la espermatogénesis en los hombres pueden ser inducida con terapia exógenas.
• Se deben tener en cuenta varios factores antes un embarazo: preexistencia de insuficiencia cardiaca y disfunción hepática, así como la posibilidad de transmisión vertical de virus.
• El embarazo per se no altera la historia natural de la talasemia, siempre que haya un tratamiento adecuado y tengan una función cardíaca normal. Si la función cardíaca se deteriora durante el embarazo en pacientes con sobrecarga de hierro, la deferoxamina puede usarse con precaución después del primer trimestre.

Estilo y calidad de vida.
Si bien la TDT es una afección que requiere tratamiento de por vida y un seguimiento estrecho y, a menudo, puede tener complicaciones, los pacientes con talasemia tratada de manera óptima disfrutan de una vida y un estilo de vida casi normales[27].
La TIF recomienda:
• La atención al paciente incluye el reconocimiento de la necesidad de integración social y una vida "normal".
• Debe alentarse la actividad física, pero debe reconocerse la condición de cada paciente individual e identificarse las comorbilidades.
• Los horarios de la clínica y de las transfusiones deben ser flexibles y tener en cuenta los compromisos del paciente, como su educación y trabajo. Se recomienda disponibilidad de algunas sesiones clínicas y de transfusiones nocturnas y de fin de semana.
• Puede ser necesario contacto con los maestros y los empleadores para que comprenden la afección y su manejo.
• Es necesario un control rutinario del crecimiento, y se deben considerar factores nutricionales como la ingesta calórica y las deficiencias de micronutrientes en casos de crecimiento deficiente.
• Se recomienda la restricción de hierro en la dieta. Suplementos de calcio y vitamina D, junto con mediciones de los niveles de vitamina D cada 6 meses. También se recomienda una dieta rica en calcio.
• Suplementos de ácido fólico de hasta 1 mg/día para todos los pacientes con niveles bajos de hemoglobina, aunque se puede considerar en todos los pacientes.
• Dieta rica en alimentos con alto contenido en vitamina E, como huevos y aceites vegetales. El uso prolongado de suplementos requiere más investigación.
• Suplementos de vitamina C, junto con infusiones de deferoxamina a dosis de 2-3 mg/kg/día, o si se demuestra deficiencia.
• La L-carnitina puede ser beneficiosa a una dosis de 50 mg/kg/día, aunque se debe tener precaución en pacientes con disfunción tiroidea.
• Debe evitarse el consumo de alcohol y tabaco y el abuso de sustancias.
• Una evaluación de la calidad de vida debe formar parte de la evaluación regular del progreso de cada paciente y también puede ser útil para resaltar problemas en la prestación del servicio

Conflictos de interés: las autoras declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Origa R. Genetic basis, pathophysiology and diagnosis of thalassaemias. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassemia (TDT). Cappellini MD., Farmakis D., Porter J., Taher A. 2021, p 20-36. 4ºEdicción.
2. Trompeter S. Blood transfusion. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassemia (TDT). Cappellini MD., Farmakis D., Porter J., Taher A. 2021, p 38-55. 4ºEdición.
3. Farmakis D., Porter J., Taher A., Cappellini MD., Angastiniotis, M., Eleftheriou A. 2021 Thalassaemia International FederationGuidelines for the Management of Transfusion dependent Thalassemia. 2022. HemaSphere.
4. Al-Riyami A., Daar S. Red cell alloimmunization in transfusion-dependent and transfusion-independent beta thalassemia: A review from the Eastern Mediterranean Region (EMRO). Transfusion and Apheresis Science. 2019; 58:102678, 1-7.
5. Porter J. Iron overload: Pathophysiology, diagnosis and monitoring. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassemia (TDT). Cappellini MD., Farmakis D., Porter J., Taher A. 2021, p 56-71. 4ºEdición.
6. Porter J. Iron chelation. Cappellini MD., Farmakis D., Porter J., Taher A. 2021, p 72-110. 4ºEdicción.
7. Taher, A. Saliba, A. Iron overload in thalassemia: different organs at different rates. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2017 (1): 265-275.
8. Aessopos A. Kati, M. Tsironi, M. Congestive Heart Failure and Treatment in Thalassemia major. Hemoglobin. 2008. 32:63-73.
9. Pennell, D. Udelson, J. Arai, A. et al. Cardiovascular function and treatment in b-Thalassemia major. A consensus statement from the American Heart Association. Circulation. 2013 Jul 16;128(3):281-308.
10. Russo, V. Rago, A. Papa, A, et al. Electrocardiographic presentation, cardiac arrhythmias, and their management in b-thalassemia major patients. Review. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2016. Jul;21(4):335-42.
11. Rachmilewitz, E. Giardina, P. How I treat thalassemia. Blood 2011; 118(13):3479-3488.
12. Zozani, M. Kheyrandish, S. Rastgar, A, et al. A Systematic review and meta-analysis of stature growth complications in b-thalassemia major patients. Annals of Global Health. 2021; 87(1): 48, 1-17.
13. Baldini, M. Forti, S. Marcon, A. et al. Endocrine and bone disease in appropriately treated adult patients with beta-thalassemia major. Ann Hematol (2010) 89;1207-1213.
14. Castaldi, M.A, Cobellis, L. Thalassemia and infertility. Human Fertility. 2016. The British Fertility Society.
15. Taher, A. Otrock, Z. Uthman, I. et al. Thalassemia and hypercoagulability. Blood Reviews. 2008; 22, 283-292.
16. Carsote, M. Vasiliu, C. Trandafir, A. et al.New Entity-Thalassemic Endocrine Disease: Major Beta-Thalassemia and Endocrine Involvement. Diagnostics (Basel). 2022 Aug 9;12(8):1921.
17. De Sanctis, V. Soliman, A. Elsedfy. H. et al. Diabetes and glucosa metabolism in thalassemia major: an update. Expert Review of hematology. 2016; 9(401-408).
18. De Sanctis, V. Soliman, A. Elsedfy, H. et al. Review and recommendations on management of adult female thalassemia patients with hypogonadism based on literature review and experience of ICET-A network specialists. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2017 Jan 1;9(1).
19. De Sanctis, V. Soliman, A. Daar, S. et al. A concise review on the frequency, major rik factors and surveillance of hepatocellular carcinoma (HCC) in b-thallasemia: past, present and future perspectives and the ICET-A experience. Mediterr J Hematol Infect Dis 2020; 12.
20. Pietro Sodani P., Oevermann L. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for thalassaemia. Thalassaemia International Federation Guidelines for the Management of Transfusion dependent Thalassemia. Cappellini MD., Farmakis D., Porter J., Taher A. 2021, p 266-276. 4ºEdicción.
21. Locatelli, F. Thompson, A. Kwiatkowski, J. et al. BetibeglogeneAutotemcel gene therapy for non βo/βogenotype b-thalassemia. NEJM. 2022; 386:415-427.
22. Frangoul, H. Altshuler, D. Cappellini, D. et al. CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β-thalassemia. NEJM. 2021; 384:252-260.
23. Taher A., Cappellini MD., Kattamis A., ycol. Luspatercept for the treatment of anaemia in non-transfusion-dependent β-thalassaemia (BEYOND): a phase 2, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial. Lancet Haematol. 2022; 9(10):e733-e744.
24. Bou-Fakhredin R., Taher AT., Novel and Emerging Therapies. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassemia (TDT). Cappellini MD., Farmakis D., Porter J., Taher A. 2021, p 292-297. 4ºEdición.
25. Daar S.,Taher A. Splenomegaly and splenectomy. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassemia (TDT). Cappellini MD., Farmakis D., Porter J., Taher A. 2021, p 200-210. 4ºEdición.
26. Skordis N. Fertility and Pregnancy. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassemia (TDT). Cappellini MD., Farmakis D., Porter J., Taher A. 2021, p 212-226. 4ºEdición.
27. Angastiniotis M. Lifestyle and Quality of Life. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassemia (TDT). Cappellini MD., Farmakis D., Porter J., Taher A. 2021, p 228-242. 4ºEdición.

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.

De la citogenética a las técnicas de secuenciación masiva. Su aplicación al estudio de las neoplasias linfoides

From cytogenetics to next generation sequencing. Its application in the study of lymphoid malignancies

Slavutsky, Irma

Laboratorio de Genética de Neoplasias Linfoides, Instituto de Medicina Experimental, CONICET-Academia Nacional de Medicina.

islavutsky@hematologia.anm.edu.ar
islavutsky@hotmail.com

CONFERENCIA NACIONAL ALFREDO PAVLOVSKY

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 221-229
Octubre 2023

Palabras claves: Citogenética;
FISH;
NGS;
Neoplasias linfoides.

Keywords: Cytogenetics;
FISH;
NGS,
Lymphoid malignancies.

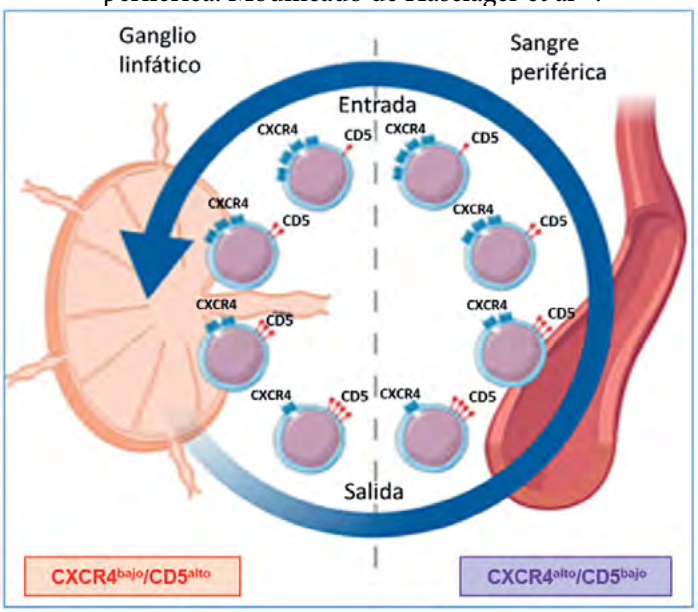
Leucemia linfocítica crónica

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es la leucemia más frecuente en los países de Occidente[1]; simultáneamente se presenta en muy baja frecuencia en países asiáticos y en poblaciones originarias de América Latina[2]. Se caracteriza por la proliferación clonal y la acumulación de linfocitos B maduros CD5 positivos en sangre periférica (SP), médula ósea, órganos linfoides y bazo[3], siendo más frecuente en hombres que en mujeres (1,9:1). La edad promedio al diagnóstico es de 70 años, sin embargo, en los últimos años ha aumentado la proporción de pacientes jóvenes que presentan estadios tempranos y escasos síntomas, relacionado, posiblemente, a un incremento en los análisis de rutina[3]. Presenta una evolución clínica altamente variable, con pacientes que muestran larga sobrevida (SV) con poco requerimiento terapéutico y otros que tienen rápida progresión de la enfermedad a pesar de los tratamientos específicos[4]. Diferentes estudios han demostrado que la LLC es una condición dinámica con células que están continuamente renovándose y muriendo en rangos variables[5], lo cual redunda en una más larga historia replicativa que les permitiría la adquisición de alteraciones cromosómicas y variantes clonales así como la generación estocástica de subclones[6, 7]. Por otra parte, sabemos que las células de la LLC se encuentran circulando de forma cíclica entre el tejido linfoide y la SP, encontrándose activas y proliferantes en los ganglios linfáticos y quiescentes en la SP (7-9), con un perfil de expresión pro-proliferante y anti-apoptótico $CXCR4^{bajo}/CD5^{alto}$ en las células activas del tejido linfoide y, por el contrario, un perfil $CXCR4^{alto}/CD5^{bajo}$ en las células en reposo de la SP[10, 11] (Figura 1).

Estudios genéticos

Los estudios genéticos en LLC constituyen una de las herramientas más útiles para la comprensión de su comportamiento biológico. Los mismos han permitido identificar alteraciones cromosómicas específicas de valor pronóstico y/o predictivo. Dichas

Figura 1. Esquema representando la circulación de las células LLC entre el ganglio linfático y la sangre periférica. Modificado de Haselager et al[7].



anomalías fueron la base para los estudios moleculares que identificaron genes involucrados en su patogénesis. La introducción de los estudios citomoleculares: FISH *(fluorescence in situ hybridization)*, multicolor FISH y CGH *(comparative genomic hybridization)*, que combinan la citogenética con la biología molecular, constituyeron un importante avance en el conocimiento y comprensión de los mecanismos implicados en la iniciación y progresión de la patología. Los mismos hicieron factible un análisis más específico del clon tumoral, permitiendo evaluar entre otros, rearreglos genómicos, amplificación génica, pérdida de locus, genes o cromosomas. Posteriormente se desarrollaron los estudios de microarrays y las técnicas de secuenciación masiva (NGS: *Next generation sequencing*), tecnologías que permiten monitorear todo el genoma, haciendo factible observar en forma simultánea las interacciones entre miles de genes. Su empleo permitió profundizar el conocimiento de la LLC, así como detectar perfiles de expresión génica y mutaciones que hicieron factible distinguir distintos grupos de pacientes, así como la identificación de nuevos marcadores que permitieron clasificar de forma más precisa el curso clínico de la enfermedad y su respuesta al tratamiento. Estas metodologías resultan primordiales al momento del diagnóstico y/o en la recaída, así como en la toma de decisiones terapéuticas, contribuyendo al esclarecimiento de la heterogeneidad clínica característica de estos pacientes.

Particularmente, el análisis de anomalías recurrentes por FISH es una importante herramienta en la caracterización biológica de la enfermedad. Aproximadamente el 80% de los pacientes con LLC tienen al menos una de las cuatro alteraciones citomoleculares más frecuentes: deleciones 13q14.3 [del(13q)], 11q22 [del(11q)] y 17p13 [del(17p)] o trisomía del cromosoma 12 (+12)[12,13]. La del(13q) es la anomalía más frecuente, observada en aproximadamente el 55% de los pacientes, asociada a buen pronóstico cuando se encuentra como única alteración. Las deleciones 11q (15-30% de los casos) y 17p (5-10%) presentan pronóstico adverso y la +12 muestra pronóstico intermedio. A nivel citogenético, la presencia de anomalías estructurales, particularmente cariotipos complejos (CC), proveen información sobre la evolución clínica de los pacientes y se asocian a pronóstico adverso[14,15]. A nivel molecular, el estado mutacional de IGHV (*immunoglobulin heavy variable*) permite dividir a la LLC en dos grandes grupos: mutada (M) con <98% de homología con la línea germinal, asociada a buen pronóstico, y no mutada (NM) (≥ 98% de homología) con peor evolución clínica, estadios avanzados, morfología atípica y rearreglos genómicos de mal pronóstico[16]. Más recientemente, el empleo de las técnicas de secuenciación masiva permitió detectar mutaciones somáticas previamente desconocidas en la patología, que constituyen nuevos marcadores moleculares en LLC[17,18].

Alteraciones citomoleculares

En cuanto a las alteraciones recurrentes detectadas por FISH, la del(13q) determina la pérdida de los microRNAs (miRNAs) *miR-15a* y *16-1*, que actúan como reguladores de la expresión de proteínas que inhiben la apoptosis, entre ellas BCL-2 *(BCL2 Apoptosis Regulator)*, o que participan en la progresión del ciclo celular[19]. Un trabajo reciente[20] reveló que, aproximadamente, el 30% de las LLC muestra microdeleciones de *miR-15a/16-1*, independientemente de su perfil citomolecular. Estas microdeleciones inactivantes se observan en el 34% de los casos sin del(13q) y en ~40% de los casos con +12, del(11q) y del(17p), pudiendo tener relevancia clínica, así como ser de importancia en la estratificación de los pacientes. Por otra parte, en los casos con del(13q) es importante tener en cuenta el tamaño de la deleción ya que aquellas de ≥2 Mb implican la pérdida de múltiples genes, pueden visualizarse por citogenética convencional y se encuentran asociadas a progresión de la enfermedad[21,22]. También resulta de interés el tamaño del clon leucémico con pérdida de 13q14. La literatura presenta series con puntos de corte muy amplios (entre 60% y 85%) a partir de los cuales la del(13q) deja de tener pronóstico favorable [13,21-23]. Nuestro grupo determinó el 75% como punto de corte con significado pronóstico en nuestros pacientes, valor por encima del cual se observa una disminución significativa en el tiempo al primer tratamiento (TTFT), aumento del recuento de blancos, del porcentaje de linfocitos y β_2 microglobulina y disminución de la hemoglobina[24]. Otro aspecto a mencionar es la presencia de deleción bialélica de 13q14, observada en el 15-30% de los casos, que se originaría a partir de evolución clonal y no modifica el buen pronóstico de la deleción monoalélica[25].

En cuanto a la del(11q), involucra a los genes *ATM (ataxia telangiectasia mutated)* (11q22.3), con un rol importante en la protección de la integridad del genoma[26], y *BIRC3 (baculoviral IAP repeat-containing protein 3)* (11q22.2), regulador negativo de la vía no-canónica de NF-kB *(Nuclear factor kappa B)*[27]. Se la observa en individuos más jóvenes con linfadenopatías voluminosas (bulky), rápida progresión de la enfermedad y corta SV[28, 29], siendo de importancia en estos pacientes el uso de los nuevos agentes terapéuticos[30]. Asimismo, la del(11q) se asocia a IGHV NM, cariotipos complejos, 2 o más alteraciones por FISH, estadios clínicos avanzados y corto tiempo al primer tratamiento[31,32]. Además de la deleción resultan de importancia las mutaciones de ambos genes, también asociadas a mal pronóstico. En cuanto a *BIRC3*, las deleciones o mutaciones se detectan en aproximadamente el 4% de los pacientes al diagnóstico, pero alcanzan el 24% de los casos refractarios a fludarabina[33,34]. Simultáneamente, cabe mencionar el mal pronóstico de los pacientes con inactivación bialélica tanto de *ATM* como de *BIRC3*, que presentan progresión de la enfermedad, pobre respuesta al tratamiento y corta SV independientemente de otros factores pronóstico[35,36]. El análisis de los genes *ATM* y *BIRC3* en nuestros pacientes con del(11q) permitió establecer la presencia de la deleción de ambos genes en el 90% de los casos, de los cuales el 33% presentaba igual porcentaje de células con deleción de ambos genes, indicando un único evento, 9,5% tenía mayor porcentaje de células con deleción de *ATM* y 33% mayor pérdida de *BIRC3*, sugiriendo la presencia de evolución clonal, en tanto que 9,5% tenían sólo deleción de *ATM* y 14,4% sólo pérdida de *BIRC*3, indicando la importancia de incluir la sonda para este gen en el panel de análisis de rutina de la LLC, tendiente a refinar el pronóstico de los pacientes[32].

Por su parte, la del(17p) determina la pérdida del gen *TP53 (Tumor Protein p53*); constituye un importante factor pronóstico y predictivo en LLC, asociado a mala evolución clínica, corta SV y escasa respuesta a la quimio-inmunoterapia (QIT) cuando el clon patológico se encuentra por encima del 20% [13]. *TP53* es un supresor tumoral que actúa como un factor de transcripción y juega un rol central en el mantenimiento de la integridad del genoma y la respuesta celular al estrés, regulando la expresión de genes que participan en el control del ciclo celular, apoptosis, senescencia, reparación del ADN y cambios en el metabolismo, y cuya disrupción promueve inestabilidad genómica, originando diferentes alteraciones cromosómicas[37]. Las deleciones de *TP53* se observan en 5-10% de los pacientes, asociadas a muy mal pronóstico y escasa repuesta al tratamiento con QIT, siendo mandatorio el uso de los nuevos agentes terapéuticos[38]. Están fuertemente asociadas a evolución clonal, lo cual resalta la importancia de efectuar su estudio previo al inicio de cada línea de tratamiento, y particularmente en los pacientes recaídos/refractarios[18,39]. Las mutaciones de este gen se observan en el 4-10% de los pacientes al diagnóstico, llegando

al 40-50% de los casos en estadios avanzados o refractarios a la terapia, siempre asociadas a muy mal pronóstico[38]. Aproximadamente el 80% de los pacientes que presentan deleción tienen mutación en el alelo restante, en tanto que las mutaciones o deleciones solas son mucho menos frecuentes (10%)[38]. Particularmente, la detección temprana de mutaciones/deleciones de *TP53*, puede predecir el curso clínico de la enfermedad, de importancia en la toma de decisiones terapéuticas. El análisis masivo permite detectar clones que pasan desapercibidos con otras metodologías, dando relevancia a la presencia de mutaciones por debajo del límite de resolución de las técnicas convencionales[40,41].

En los últimos años, la utilización del ibrutinib, un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton *(BTK, Bruton tyrosine kinase)*[42] y el venetoclax, inhibidor de *BCL2*, han mejorado notablemente el tratamiento de pacientes con disrupción de TP53 y enfermedad agresiva[43]. No obstante, alrededor del 30% de los casos presentan resistencia al ibrutinib[44], la cual se asocia principalmente a mutaciones en el gen *BTK* y su efector directo *PLCG2 (Phospholipase C Gamma 2)*[40,45], en tanto que la resistencia al Venetoclax se relaciona a mutaciones en el gen *BCL2*, siendo de importancia detectar tempranamente estas alteraciones, tendiente a introducir cambios en el tratamiento que puedan beneficiar a los pacientes[46].

La trisomía 12 se encuentra en el 10-20% de los pacientes, asociada a pronóstico intermedio[12,13]. Al presente los genes candidatos involucrados en su patogénesis no han sido identificados. Estos casos muestran morfología e inmunofenotipo atípico y alto nivel de proliferación y se caracterizan por presentar mayor incidencia de trombocitopenia, transformación a Richter, neoplasias secundarias y asociación con IGHV no mutada[47,48]. Asimismo, muestran un aumento de expresión funcional de integrinas, así como de CD38 y de la molécula de adhesión CD323[49]. Un trabajo más reciente, demuestra que los pacientes con +12 como única alteración tienen un perfil de expresión diferente al de los restantes subgrupos citogenéticos[48].

Anomalías estructurales

Los primeros estudios citogenéticos en LLC permitieron obtener metafases en el 40-50% de los casos, la mitad de los cuales presentaban alguna alteración cromosómica[50]. El mejoramiento de los métodos de cultivo y la introducción de nuevos mitógenos, incluyendo los más recientes Oligo DSP30 e IL-2, hicieron factible obtener metafases en el 80-90% de los casos con una frecuencia de aberraciones del 60-70%[51]. En este contexto, resulta de importancia la presencia de CC (3 o más alteraciones numéricas y/o estructurales), asociados a pronóstico adverso y estadios avanzados de la enfermedad, del(11q) y trisomía 12[14,52]; aproximadamente, el 80% de estos pacientes presentan disrupción de *TP53* e IGHV NM[15]. Los CC se observan en el 15% de los pacientes con LLC, y representan el 8% de los casos con linfocitosis monoclonal B[15,52]. Un trabajo reciente[15], diferencia tres grupos de riesgo acorde al número de alteraciones: 3 anomalías riesgo bajo, 4 intermedio y 5 o más riesgo alto. Asimismo, Rigolin et al[53] observaron que los CC con rearreglos desbalanceados constituyen un grupo de muy mal pronóstico con características particulares, tales como aumento de alteraciones de *TP53* y baja frecuencia de del(11q), sustentando la importancia de efectuar el análisis del cariotipo en los pacientes con LLC.

Rearreglos de IGHV

El otro marcador de alto valor pronóstico en LLC lo constituye el estado mutacional de IGHV. Durante la maduración de las células B normales en los órganos linfoides primarios, se produce el reordenamiento de los genes de la cadena pesada de la inmunoglobulina *(IGH)* (14q32.33): regiones V (*variable*), D (*diversity*) y J (*joining*) que, unidos a los genes de la cadena liviana kappa o lambda, proporcionan la base para la estructura del receptor de células B (BCR: *B-cell receptor*), responsable del reconocimiento antigénico[54] (Figuras 2a y 2b). Al generarse este reconocimiento antígeno-específico, la célula B ingresa al centro germinal de los folículos linfoides, donde tiene lugar el proceso conocido como hipermutación somática (HMS), mecanismo por el cual se introduce un alto número de mutaciones en los segmentos V de las cadenas pesada (VH) y liviana (VL) de las inmunoglobulinas (Igs), sitio de unión al antígeno (Ag). De esta forma, el repertorio de células B puede reconocer alrededor de 10^{12} especificidades antigénicas diferentes. En este contexto, la probabilidad teórica de que dos clones de células B independientes puedan llevar exactamente el mismo BCR sólo por azar es prácticamente insignificante. Asimismo, la introducción de mutaciones somáticas

a través del proceso de HMS en el centro germinal genera una gran variedad en el repertorio de BCRs. Por su parte, los fragmentos V se agrupan por homología de secuencia en siete familias: VH1-VH7, que al unirse luego a los segmentos D y J originan un amplio repertorio de rearreglos IGHV posibles.

En particular, el repertorio IGHV de la LLC es sesgado, siendo los genes pertenecientes a las familias VH3>VH1>VH4 los más frecuentemente hallados en los pacientes. A su vez, se ha visto que las mutaciones somáticas no se distribuyen de manera uniforme entre las diferentes familias, observándose mayor proporción de VH3 y VH4 entre los casos M y de VH1 entre los NM[55,56]. Además, existen diferencias entre ambos subgrupos en el uso de los segmentos JH y DH, así como en la estructura de la región VH CDR3 *(variable heavy chain complementarity-determining region 3)*, particularmente en su longitud. El análisis de estas secuencias permitió también observar un repertorio sesgado en el uso de los genes VH en los clones LLC, hallándose una mayor representación de los segmentos *IGHV1-69, IGHV4-34, IGHV3-23* e *IGHV3-21* con frecuencias que varían entre las diferentes cohortes analizadas. A su vez, se ha observado expresión diferencial de algunos genes IGHV en diferentes regiones geográficas[56,57]. En la Figura 3a se detalla la distribución en nuestra población de las familias VH que presentan, a diferencia de otras series de población caucásica, mayor expresión de las familias VH3>VH1>VH4 y su asociación con el estado mutacional de IGHV. Simultáneamente, la Figura 3b muestra la distribución de los genes IGHV con mayor frecuencia de IGHV1-69, IGHV3-23 e IGHV4-34, así como su asociación con IGHV M y NM[58].

Paralelamente, una proporción de pacientes con LLC no relacionados exhibe secuencias de aminoácidos altamente homólogas en la región VH CDR3 [59, 60], crítica para el reconocimiento antigénico. Esas secuencias casi idénticas denominadas "estereotipadas" se encuentran con mayor frecuencia en los casos con IGHV-NM y se agrupan en *subsets* de homología. Más recientemente se observó que las secuencias VH CDR3 estereotipadas podrían ser compartidas entre pacientes que utilizan genes diferentes pero pertenecientes al mismo clan filogenético, estableciendo un nuevo criterio para la identificación de estos BCRs estereotipados [56, 60]. Estas similitudes halladas entre los BCRs de pacientes no relacionados, así como geográficamente distantes, estarían indicando la presencia de un determinado componente antigénico en la patogénesis de la LLC, ya sea a través de Ag específicos o epitopes estructuralmente similares [59]. En algunos casos, la presencia de BCRs estereotipados asignados a un *subset* determinado se correlaciona con el curso clínico de la enfermedad, independientemente del estado mutacional o del rearreglo génico involucrado. Por ejemplo, los *subsets* #1, #2 y #8 se encuentran relacionados a mal pronóstico, en tanto que el *subset* #4 a enfermedad indolente. La Figura 4 muestra la distribución de BCRs estereotipados y heterogéneos (no estereotipados) en nuestra población.

Figura 2.: a) Locus de *IGH* ubicado en 14q32.33 mostrando los diferentes segmentos; b) Recombinación génica de los diferentes segmentos V-D-J durante el proceso de maduración de los linfocitos B.

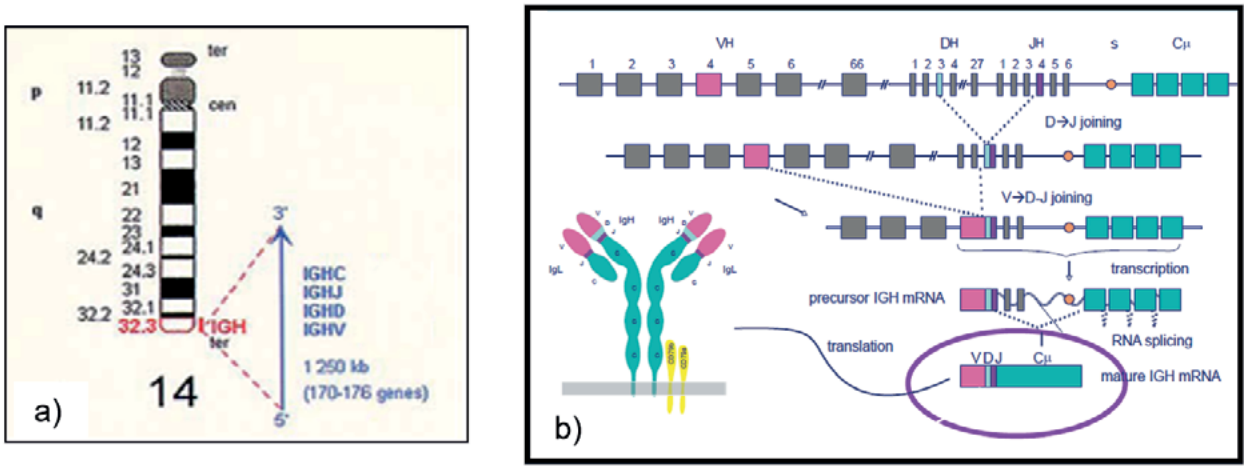
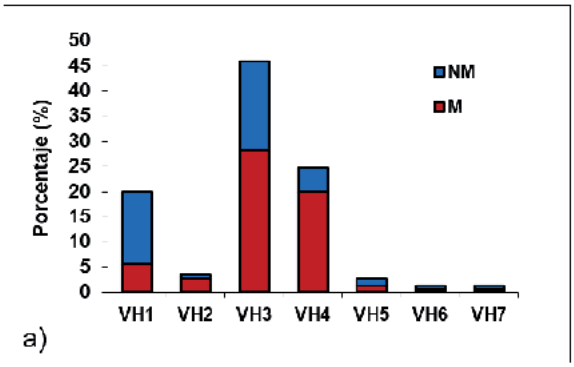


Figura 3. a) Distribución de familias VH; b) Distribución de genes IGHV en nuestros pacientes con LLC. Modificado de Stanganelli et al[58].



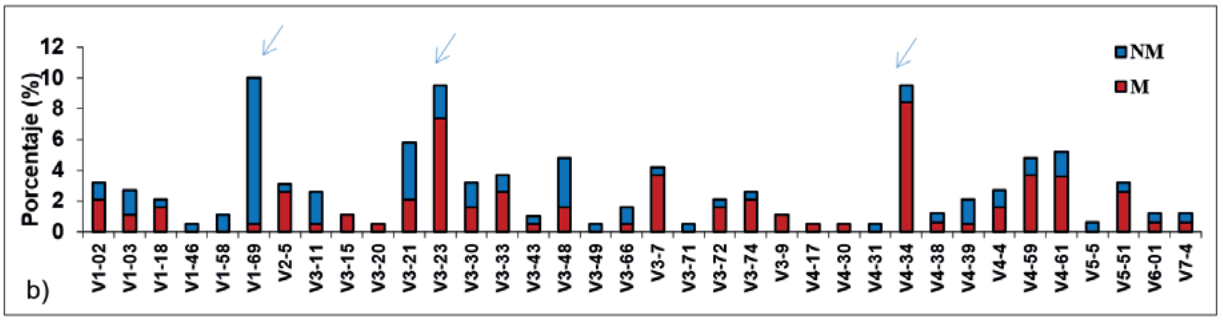
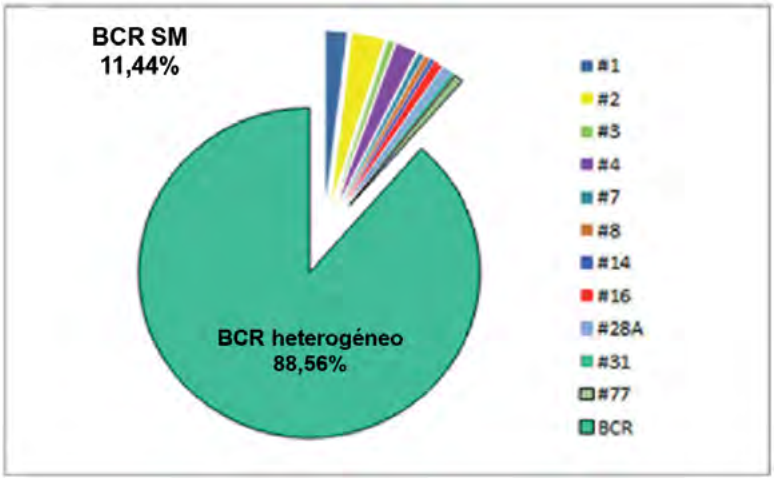


Figura 4. Gráfico mostrando la distribución relativa de los subsets mayores de BCRs estereotipados en nuestros pacientes. Modificado de Stanganelli et al[56]. SM: subsets mayores.



Mutaciones en LLC

Estudios basados en secuenciación masiva mostraron que la LLC presenta ~0,9 mutaciones por megabase y una carga de ~10-30 eventos no-silentes por paciente[61]. Esta carga mutacional es menor que la observada en tumores epiteliales y otras neoplasias linfoides, y similar a la encontrada en tumores pediátricos y leucemias agudas. Asimismo, estos estudios hicieron posible la detección de mutaciones somáticas previamente desconocidas, entre las cuales cabe mencionar, las observadas en los genes *NOTCH1 (neurogenic locus notch homolog protein 1)* (9q34.3), *SF3B1 (splicing factor 3B subunit 1)* (2q33.1) y *EGR2 (Early Growth Response 2)* (10q21.3), asociadas a mala evolución clínica, corto TTFT y SV[17,18,36].

El gen *NOTCH1* codifica para una proteína de transmembrana que actúa como un factor de transcripción y su activación constitutiva se relaciona con resistencia a la apoptosis y aumento de la sobrevida de

las células leucémicas. Las mutaciones de *NOTCH1* se producen mayoritariamente en el exón 34 (83%) y la región 3´UTR *(untranslated region)* y se observan en el 7-12% de los pacientes al diagnóstico. Dichas mutaciones generan desregulación del ciclo celular y corta SV de los pacientes y se asocian a +12 e IGHV NM[62,63]. Diferentes estudios muestran que los pacientes con *NOTCH1* mutado presentan baja expresión de CD20, resistencia a la inmunoterapia con anticuerpos anti-CD20 y pronóstico adverso[64, 65], sugiriendo la importancia de evaluar su presencia previo a la inclusión de pacientes en protocolos de tratamiento con este anticuerpo.

SF3B1 es un componente crítico del espliceosoma, un complejo de cinco pequeñas ribonucleoproteínas involucradas en el *splicing* del presursor del ARNm y en la formación del ARN maduro[66]. Codifica para U2 snRNP *(small nuclear ribonucleoprotein)*, un componente crucial de este complejo. Participa en el control del ciclo celular y la apoptosis. Las mutaciones de este gen en LLC (17% de los pacientes) afectan por lo general el dominio HEAT de la proteína, modificando su funcionamiento y se encuentran preferencialmente asociadas a deleciones de 11q22, mutaciones de *ATM* y mala evolución clínica[39, 67, 68].

En cuanto al gen *EGR2*, el mismo es un factor de transcripción involucrado en la diferenciación de células hematopoyéticas[69]. Aproximadamente el 8% de los pacientes con LLC en estadios avanzados presentan mutaciones de este gen, asociadas a menor edad al diagnóstico, alta expresión de CD38 e IGHV NM[70]. Las mutaciones de *EGR2* se observan predominantemente en los tres dominios dedos de zinc del exón 2, afectan el ciclo celular, alteran la actividad transcripcional y generan desregulación del BCR[71]. Estas mutaciones definen un nuevo subgrupo de pacientes con una evolución clínica particularmente mala, similar a los casos con disrupción de *TP53*[70].

Asimismo, cabe señalar la importancia de las mutaciones en los genes del camino se señalización *RAS-BRAF-MAPK-ERK*, identificados como nuevos marcadores de pronóstico adverso en LLC. Este camino de señalización tiene un rol central en la regulación de la embriogénesis, proliferación, crecimiento y diferenciación celular, migración, así como también en la oncogénesis[72]. Asimismo, también definen un nuevo subgrupo de pacientes con pronóstico adverso con requerimiento terapéutico temprano, pero pasibles de ser tratados con nuevos inhibidores de la fosforilación de *ERK*, en el marco de protocolos de tratamiento[36,73].

Sin duda, la continuidad de estos estudios, posibilitará ahondar en la delineación clínico-biológica de la LLC, contribuyendo a identificar pacientes con enfermedad indolente o agresiva, permitiendo definir conductas terapéuticas específicas, en el marco de una medicina personalizada.

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. The Surveillance E, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Leukemia—Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html; 2021.
2. Yang S, Varghese AM, Sood N y col. Ethnic and geographic diversity of chronic lymphocytic leukaemia. Leukemia 2021; 35: 433-39.
3. Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. Am J Hematol 2021; 96: 1679-1705.
4. Dighiero G, Hamblin TJ. Chronic lymphocytic leukaemia. Lancet. 2008; 371: 1017-29
5. Chiorazzi N. Cell proliferation and death: forgotten features of chronic lymphocytic leukemia B cells. Best Pract Res Clin Haematol 2007; 20: 399-413.
6. Defoiche J, Debacq C, Asquith B y col. Reduction of B cell turnover in chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol 2008; 143: 240-7.
7. Haselager MV, Kater AP, Eldering E y col. Proliferative signals in chronic lymphocytic leukemia; What are we missing? Front Oncol 2020; 10: 592205.
8. Soma LA, Craig FE, Swerdlow SH. The proliferation center microenvironment and prognostic markers in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Hum Pathol 2006; 37: 152-9.
9. Herndon TM, Chen SS, Saba NS y col. Direct in vivo evidence for increased proliferation of CLL cells in lymph nodes compared to bone marrow and peripheral blood. Leukemia 2017; 31:1340-7.
10. Herishanu Y, Perez-Galan P, Liu D y col. The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF-kappa B activation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2011; 117: 563-74.
11. Calissano C, Damle RN, Marsilio S y col. Intraclonal complexity in chronic lymphocytic leukemia: fractions enriched in recently born/divided and older/quiescent cells. Mol Med 2011; 17:1374-82.
12. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A y col. Genomic aberrations

and survival in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2000; 343:1910-6.

13. Van Dyke DL, Werner L, Rassenti LZ y col. The Döhner fluorescence in situ hybridization prognostic classification of chronic lymphocytic leukaemia (CLL): the CLL Research Consortium experience. Br J Haematol 2016; 173: 105-13.

14. Travella A, Ripollés L, Aventin A y col. Structural alterations in chronic lymphocytic leukemia. Cytogenetic and FISH analysis Hematol Oncol 2013; 31: 339-47.

15. Baliakas P, Jeromin S, Iskas M y col. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. Blood 2019; 133: 1205-16.

16. Baliakas P, Moysiadis T, Hadzidimitriou A y col. Tailored approaches grounded on immunogenetic features for refined prognostication in chronic lymphocytic leukemia. Haematologica 2019; 104: 360-9.

17. Baliakas P, Hadzidimitriou A, Sutton LA y col. Recurrent mutations refine prognosis in chronic lymphocytic leukemia. Leukemia. 2015; 29:329-36.

18. Guieze R, Robbe P, Clifford R y col. Presence of multiple recurrent mutations confers poor trial outcome of relapsed/refractory CLL. Blood. 2015; 126:2110-7.

19. Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M y col. Frequent deletions and down-regulation of micro- RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99: 15524-9.

20. Pepe F, Rassenti LZ, Pekarsky Y y col. A large fraction of trisomy 12, 17p-, and 11q- CLL cases carry unidentified microdeletions of miR-15a/16-1. Proc Natl Acad Sci U S A. 2022; 119: e2118752119.

21. Dal Bo M, Rossi FM, Rossi D y col. 13q14 deletion size and number of deleted cells both influence prognosis in chronic lymphocytic leukemia. Genes Chromosomes Cancer 2011; 50: 633-43.

22. Huang SJT, Gillan TL, Gerrie AS y col. Influence of clone and deletion size on outcome in chronic lymphocytic leukemia patients with an isolated deletion 13q in a population-based analysis in British Columbia, Canada. Genes Chromosomes Cancer 2016; 55:16-24.

23. Hernández JA, Rodríguez AE, González M y col. A high number of losses in 13q14 chromosome band is associated with a worse outcome and biological differences in patients with B-cell chronic lymphoid leukemia. Haematologica 2009; 94: 364-71.

24. Palau Nagore V, Brizuela B, Giere I y col. Evaluación del significado pronóstico del tamaño del clon con deleción 13q14 en pacientes con leucemia linfocítica crónica. Hematología 2018; 22: 21-7.

25. Grygalewicz B, Woroniecka R, Rygier J y col. Monoallelic and biallelic deletions of 13q14 in a group of CLL/SLL patients investigated by CGH Haematological Cancer and SNP array (8x60K). Mol Cytogenet 2016; 9: 1.

26. Lavin MF. Ataxia-telangiectasia: from a rare disorder to a paradigm for cell signaling and cancer. Nat Rev Mol Cell Biol 2008; 9: 759-69.

27. Conze DB, Zhao Y, Ashwell JD. Non-canonical NF-κB activation and abnormal B cell accumulation in mice expressing ubiquitin protein ligase-inactive c-IAP2. PLoS Biol 2010; 8: e1000518.

28. Fegan C, Robinson H, Thompson P y col. Karyotypic evolution in CLL: identification of a new sub-group of patients with deletions of 11q and advanced or progressive disease. Leukemia. 1995;9: 2003-8.

29. Döhner H, Stilgenbauer S, James MR y col. 11q deletions identify a new subset of B-cell chronic lymphocytic leukemia characterized by extensive nodal involvement and inferior prognosis. Blood 1997; 89: 2516-22.

30. Burger JA, Barr PM, Robak T y col. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. Leukemia 2020; 34:787-98.

31. Jain P, Keating M, Thompson PA y col. High fluorescence in situ hybridization percentage of deletion 11q in patients with chronic lymphocytic leukemia is an independent predictor of adverse outcome. Am J Hematol 2015; 90: 471-7.

32. Galvano C, Krzywinski A, Stanganelli C y col. Analysis of BIRC3 disruption in patients with chronic lymphocytic leukemia: association with complex karyotypes and TP53 deletion. International Workshop on Chronic lymphocytic leukemia, Leuk Lymphoma 2020; 61 sup1: 53-55

33. Rossi D, Fangazio M, Rasi S y col. Disruption of BIRC3 associates with fludarabine chemorefractoriness in TP53 wild-type chronic lymphocytic leukemia. Blood 2012;119: 2854-62.

34. Diop F, Moia R, Favini C y col. Biological and clinical implications of BIRC3 mutations in chronic lymphocytic leukemia. Haematologica 2020;105:448-56.

35. Raponi S, Del Giudice I, Ilari C y col. Biallelic BIRC3 inactivation in chronic lymphocytic leukaemia patients with 11q deletion identifies a subgroup with very aggressive disease. Br J Haematol 2019; 185:156-9.

36. Blakemore SJ, Clifford R, Parker H y col. Clinical significance of TP53, BIRC3, ATM and MAPK-ERK genes in chronic lymphocytic leukaemia: data from the randomised UK LRF CLL4 trial. Leukemia 2020; 34:1760-74.

37. Kastenhuber ER, Lowe SW. Putting p53 in context. Cell. 2017; 170:1062-78.

38. Campo E, Cymbalista F, Ghia P y col. TP53 aberrations in chronic lymphocytic leukemia: an overview of the clinical implications of improved diagnostics. Haematologica. 2018; 103: 1956-68.

39. Nadeu F, Delgado J, Royo C y col. Clinical impact of clonal and subclonal TP53, SF3B1, BIRC3, NOTCH1, and ATM mutations in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2016; 127: 2122-30.

40. Gángó A, Alpár D, Galik B y col. Dissection of subclonal evolution by temporal mutation profiling in chronic lymphocytic leukemia patients treated with ibrutinib. Int J Cancer. 2020; 146: 85-93.

41. Bomben R, Rossi FM, Vit F y col. TP53 Mutations with Low Variant Allele Frequency Predict Short Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia- Clin Cancer Res 2021; 27:5566-75.

42. Thompson PA, Burger JA. Bruton's tyrosine kinase inhibitors: first and second generation agents for patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Expert Opin Investig Drugs 2018; 27: 31-42.

43. Tausch E, Schneider C, Robrecht S y col. Prognostic and predictive impact of genetic markers in patients with CLL treated with obinutuzumab and venetoclax. Blood 2020; 135: 2402-12.

44. Zhou H, Hu P, Yan X y col. Ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia: Clinical applications, drug resistance, and prospects. Onco Targets Ther. 2020; 13:4877-92.

45. Burger JA. Bruton tyrosine kinase inhibitors: Present and future. Cancer J. 2019; 25:386-93.

46. Thangavadivel S, Byrd JC. Gly101Val BCL2 Mutation: One Step Closer to Understanding Venetoclax Resistance in CLL. Cancer Discov 2019; 9:320-2

47. Bulian P, Bomben R, Bo MD y col. Mutational status of IGHV is the most reliable prognostic marker in trisomy 12 chronic lymphocytic leukemia. Haematologica 2017; 10:e443-6

48. Abruzzo LV, Herling CD, Calin GA y col. Trisomy 12 chronic lymphocytic leukemia expresses a unique set of activated and targetable pathways. Haematologica 2018;103: 2069-78.

49. Riches JC, O'Donovan CJ, Kingdon SJ y col. Trisomy 12 chronic lymphocytic leukemia cells exhibit upregulation of integrin signaling that is modulated by NOTCH1 mutations. Blood 2014; 123: 4101-10.

50. Han T, Ozer H, Sadamori N y col. Prognostic importance of cytogenetic abnormalities in patients with chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 1984; 310: 288-92.

51. Dicker F, Schnittger S, Haferlach T y col. Immunostimulatory oligonucleotide-induced metaphase cytogenetics detect chromosomal aberrations in 80% of CLL patients: a study of 132 CLL cases with correlation to FISH, IgVH status, and CD38 expression. Blood 2006; 108: 3152-60.

52. Baliakas P, Iskas M, Gardiner A y col. Chromosomal translocations and karyotype complexity in chronic lymphocytic leukemia: a systematic reappraisal of classic cytogenetic data. Am J Hematol 2014; 89: 249-55.

53. Rigolin GM, Saccenti E, Guardalben E y col. In chronic lymphocytic leukaemia with complex karyotype, major structural abnormalities identify a subset of patients with inferior outcome and distinct biological characteristics. Br J Haematol. 2018; 181: 229-33

54. Chiorazzi N, Rai K and Ferrarini, M. Mechanisms of disease. Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2005; 352: 804-15.

55. Mauerer K, Zahrieh D, Gorgun G y col. Immunoglobulin gene segment usage, location and immunogenicity in mutated and unmutated chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol 2005; 129: 499-510.

56. Stanganelli C, Torres DC, Ortega C y col. Distinctive IGHV gene usage and stereotyped receptors in South American patients with chronic lymphocytic leukemia. Hematol Oncol 2019; 37: 644-8.

57. Marinelli M, Ilari C, Xia Y y col. Immunoglobulin gene rearrangements in Chinese and Italian patients with chronic lymphocytic leukemia. Oncotarget 2016; 7: 20520-31.

58. Stanganelli C, Travella A, Bezares R, Slavutsky I. Immunoglobulin gene rearrangements and mutational status in argentinian patients with chronic lymphocytic leukemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2013; 13:447-57.

59. Stamatopoulos K, Belessi C, Moreno C y col. Over 20% of patients with chronic lymphocytic leukemia carry stereotyped receptors: pathogenetic implications and clinical correlations. Blood 2007; 109: 259-70.

60. Agathangelidis A, Darzentas N, Hadzidimitriou A y col. Stereotyped B-cell receptors in one third of chronic lymphocytic leukemia: a molecular classification with implications for targeted therapeutic interventions. Blood. 2012; 119: 4467-75.

61. Landau DA, Tausch E, Taylor-Weiner AN y col. Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse. Nature. 2015; 526:525-30.

62. Rossi D, Rasi S, Fabbri G y col. Mutations of NOTCH1 are an independent predictor of survival in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2012; 119:521-9.

63. Zou Y, Fan L, Xia Y y col. NOTCH1 mutation and its prognostic significance in Chinese chronic lymphocytic leukemia: a retrospective study of 317 cases. Cancer Med 2018; 7:1689-96.

64. Dal Bo M, Del Principe MI, Pozzo F y col. NOTCH1 mutations identify a chronic lymphocytic leukemia patient subset with worse prognosis in the setting of a rituximab-based induction and consolidation treatment. Ann Hematol 2014; 93:1765-74.

65. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P y col. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. Blood 2014; 123: 3247-54.

66. Wahl MC, Will CL, Lührmann R. The spliceosome: design principles of a dynamic RNP machine. Cell 2009; 136: 701-18.

67. Quesada V, Conde L, Villamor N y col. Exome sequencing identifies recurrent mutations of the splicing factor SF3B1 gene in chronic lymphocytic leukemia. Nat Genet 2011; 44: 47-52.

68. Wang L, Lawrence MS, Wan Y y col. SF3B1 and other novel cancer genes in chronic lymphocytic leukemia. N Eng J Med 2011; 365: 2497-506.

69. Li S, Miao T, Sebastian M, Bhullar P y col. The transcription factors Egr2 and Egr3 are essential for the control of inflammation and antigen-induced proliferation of B and T cells. Immunity 2012; 37: 685-96.

70. Young E, Noerenberg D, Mansouri L y col. EGR2 mutations define a new clinically aggressive subgroup of chronic lymphocytic leukemia. Leukemia. 2017; 31:1547-54.

71. Damm F, Mylonas E, Cosson A y col. Acquired initiating mutations in early hematopoietic cells of CLL patients. Cancer Discov 2014; 4: 1088-101.

72. Lavoie H, Therrien M. Regulation of RAF protein kinases in ERK signalling. Nat Rev Mol Cell Biol 2015;16: 281-98.

73. Giménez N, Martínez-Trillos A, Montraveta A y col. Mutations in the RAS-BRAF-MAPK-ERK pathway define a specific subgroup of patients with adverse clinical features and provide new therapeutic options in chronic lymphocytic leukemia. Haematologica 2019; 104: 576-86.

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.

Controversias en el diagnóstico de Neoplasias Mielodisplásicas (SMD) / Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

Controversies in the diagnosis of Myelodysplasic Neoplasms (MDS) / Acute Myeloid Leukemia (AML)

Vijnovich Barón Anahí[1], Belli Carolina B[2]

[1] Centro de Patología CEPACIT, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
[2] Laboratorio de Genética Hematológica, Instituto de Medicina Experimental (IMEX-CONICET) / Academia Nacional de Medicina, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

avijnovich@intramed.net
cbelli@hematologia.anm.edu.ar

CONTROVERSIAS EN EL DIAGNÓSTICO DE SMD / LMA

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 230-235
Octubre 2023

Palabras claves: Síndromes Mielodisplásicos, Leucemias Mieloides Agudas, clasificaciones

Keywords: Myelodisplastic Syndromes, Acute Myeloid Leukemias, Classifications

Síndromes Mielodisplásicos

Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de enfermedades clonales de la célula madre hematopoyética caracterizada por citopenia(s) refractaria(s), displasia de una o más líneas celulares, hemopoyesis inefectiva, anomalías genéticas recurrentes y riesgo aumentado de progresión hacia la falla medular con o sin evolución a leucemia mieloide aguda (LMA)[1,2]. En la patogénesis de los SMD se supone la acumulación de múltiples lesiones sucesivas que afectan el genoma y el epigenoma de las células hematopoyéticas troncales conduciendo a la aparición y progresión del clon anormal favorecido por un entorno o nicho medular anormal caracterizado por una respuesta alterada de citoquinas. Las fases tempranas se caracterizan por la presencia de altos índices de apoptosis y bajos recuentos de blastos en médula ósea (MO); mientras que, en las fases más avanzadas, los índices de apoptosis disminuyen y se incrementan los de proliferación[3-4].

Fueron descritos, por primera vez, en el año 1949 como una forma subaguda de LMA[5-6] y desde entonces también se los ha denominado como síndromes "preleucémicos", entre otros. En 1976, el grupo Franco-Americano-Británico (FAB) los clasifica como Síndromes Dismielopoyéticos reconociendo la anemia refractaria con exceso de blastos (AREB) y la Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC). En ese momento, la AREB fue definida bajo la presencia de cambios dishemopoyéticos en una MO rica, conteniendo de 10% a 29% de blastos o promielocitos atípicos, los que eran considerados como equivalentes a blastos. El diagnóstico de LMA era realizado cuando el porcentaje de blastos era mayor o igual al 30%[7]. En 1982 fue definida la primera clasificación sistemática de los SMD por este mismo grupo, basándose en consideraciones puramente morfológicas que correspondían al porcentaje de blastos en MO y sangre periférica (SP), sideroblastos en anillo (SA), monocitosis y displasia. Bennet y col. propusieron

cinco grupos, además de la AREB y LMMC, reconociendo dos entidades con menos de 5% de blastos en MO: Anemia Refractaria (AR), Anemia refractaria con SA (ARSA) y una entidad denominada AREB en transformación (AREB-T) cuando el incremento de blastos se encontraba entre 20 y 30%[8]. Esta clasificación perduró por 20 años siendo utilizada por hematólogos y patólogos. A partir del año 1997, la Organización Mundial de la Salud (OMS) comenzó a consensuar la incorporación paulatina de ciertos hallazgos patognomónicos de las enfermedades oncohematológicas vinculados a la etiopatogenia, a características fenotípicas, la evolución clínica y la respuesta al tratamiento. En particular, se reconoce la primera entidad genético-morfológica en los SMD: el síndrome 5q-[9]. La versión publicada en 2001 es muy similar, además del síndrome 5q-, los subtipos citopenia refractaria con displasia multilineal (CRDM) o unilineal (AR) con o sin SA, divide la AREB en dos subtipos AREB-I y AREB-II. Al disminuir el porcentaje de blastos para el diagnóstico de LMA del 30% al 20%, elimina la AREB–T, y la LMMC es incluida en un nuevo subgrupo creado de Neoplasias Mieloproliferativas / Mielodisplásicas[10]. La clasificación OMS fue revisada en 2008, proponiendo mínimos cambios: la subdivisión de las categorías según la displasia en una línea (Anemia, Trombocitopenia o Neutropenia Refractaria), unifica la CRDM, independiente de la presencia de SA y lista una serie de alteraciones citogenéticas que pueden ser sugerentes de un SMD en ausencia de rasgos displásicos[11]. En la versión del 2016, además de anteponer el término de SMD en todos los subtipos morfológicos, se reconoce la relación genotipo-fenotipo vinculando la presencia de mutaciones en el gen *SF3B1* (del Ingés, *Splicing Factor 3b Subunit 1*) y su asociación con los SMD-SA. En presencia de la mutación se disminuye el requerimiento de 15% de SA a sólo 5%, incorporando nuevamente la displasia uni o multilineal en esta entidad. Además, dentro del SMD-5q-, acepta que pueda hallarse otra alteración citogenética siempre que no comprometa al cromosoma 7, en base a los resultados obtenidos en pacientes tratados con Lenalidomida. Otro cambio fue el recuento de blastos en los casos de hiperplasia eritroide mayor al 50%: anteriormente se contaban los blastos sobre las células no eritroides, con lo cual muchos de estos casos tenían más de 20% y eran clasificados como LMA M6. Con esta nueva forma de recuento de blastos sobre todas las células nucleadas, muchos pacientes se reclasifican como SMD y exceso de blastos[1,2].

En 2022 se publican dos clasificaciones de las neoplasias hematológicas, la versión preliminar de la 5ta edición de la OMS[12] y la del Consenso Internacional del Cáncer (ICC)[13]. Ambas clasificaciones presentan ciertas similitudes y disparidades, lo cual continúa sido controversial. Entre las similitudes, ambas reconocen a la hematopoyesis clonal como condición precursora y definen el nivel de citopenia preexistente: Hemoglobina <12 g/dL en mujeres / <13 g/dL en hombres, recuento de neutrófilos absoluto <1,8 x 10^9/L y de plaquetas <150 x 10^9/L[12-14].

Condiciones precursoras

El envejecimiento se asocia con la adquisición progresiva de mutaciones en todos los tejidos del organismo, la mayoría de las cuales no presentará ninguna consecuencia. Se estima que cada individuo posee entre 50000 a 200000 células madre hematopoyéticas y que se adquiere una variante en una secuencia que codifica para alguna proteína cada 10 años por célula madre. Estas alteraciones genéticas adquiridas (mutaciones somáticas, alteraciones citogenéticas o en el número de copias) pueden conferir una ventaja proliferativa, y a toda su progenie, generando una hematopoyesis clonal (HC)[15,16]. La hematopoyeyis clonal de potencial indeterminado o CHIP (del Inglés, *Clonal hematopoiesis with indeterminate potential*) y la relacionada con la edad avanzada (ARCH, del Inglés, *Aging related clonal hematopoyesis*) se caracteriza por la detección de mutaciones somáticas con un valor de frecuencia alélica ≥2%, en ausencia de citopenias y de displasia (<10%) en MO. La CCUS (del Inglés, *Clonal cytopenia of unknown significance*) se caracteriza por una o más citopenias inexplicables y persistentes, sumadas a las restantes características de las CHIPs. La ICUS (del Inglés, *Idiopathic cytopenia of undetermined significance*) ocurre generalmente en gente más joven, no posee aberraciones genéticas y se podría resolver con el tiempo. IDUS (del Inglés, *Idiopathic dysplasia of unknown significance*) no presenta citopenias ni mutaciones[12-13, 15-17].

Síndromes / Neoplasias Mielodisplásicas: ICC vs OMS 2022

El grupo ICC los continúa denominando

"Síndromes" Mielodisplásicos mientras que la OMS cambia esta terminología por "Neoplasias" para enfatizar su naturaleza neoplásica y armonizar con las Neoplasias Mieloproliferativas (NMP); no obstante ambas retienen las siglas SMD. Concuerdan en que, en un contexto de citopenia(s) persistente(s), debe observarse un mínimo del 10% de alteraciones displásicas en alguna de las líneas mieloides y que la presencia de micromegacariocitos es la característica más determinante[12, 13].

La ICC recalca la presencia de mutaciones en *SF3B1* o de la deleción del 5q a fin de diferenciarlas de las no especificadas (NOS) en aquellos pacientes con bajos recuentos de blastos. A estas últimas las subdivide en dependiendo del número de líneas displásicas y especifica los SMD NOS sin displasia cuando se observa cariotipo complejo o -7/7q-, o mutaciones características de SMD, excepto *TP53* "mutihit" o *SF3B1* con un VAF>10%. La OMS, subdivide estos pacientes de una manera similar, sin embargo, en el subtipo *SF3B1* acepta que en ausencia de mutaciones, aquellos pacientes con ≥15% de SA puedan ser incluidos en el mismo, y la presencia de alteraciones genéticas en ausencia de displasia es considerada como una CCUS. En relación al SMD 5q- ambas permiten la presencia de mutaciones en otros genes, incluyendo al *SF3B1*, y excluyen al *TP53* "multihit" o bialélica, respectivamente[12, 13].

El concepto de afectación bialélica en *TP53* (SMD-bi*TP53*), reconocido por la OMS 2022[12], incluye tanto las variantes de secuencia como las deleciones o aquellas que sostienen el número de copia pero con pérdida de heterocigosidad, detectadas por técnicas de secuenciación (exones 4-11), citogenética, FISH y/o arrays (CGH o SNPa). La presencia de una bi*TP53* puede inferirse cuando el valor de la frecuencia alélica supera el 50%, y en el caso de que se observen ≥2 se denomina multi-hit. Los SMD-bi*TP53* se asocian a la presencia de cariotipos complejos (91%, preferentemente afectando los cromosomas 5q-, -7/7q- y 17p-) y a un pronóstico muy desfavorable, independiente de su origen *de novo* o secundario[18, 19]. Según el ICC, los pacientes que con *TP53* afectado, ya sea en un alelo o en varios con un VAF>10%, quedan excluidos conformando el grupo de neoplasias mieloides con *TP53* mutado. Esta categoría comprende los SMD con afectaciones múltiples de *TP53* (al menos 2), los SMD/LMA y las LMA con, al menos, una afectación y un VAF >10%[13].

Ambos grupos sostienen los puntos de corte para aquellos subtipos con incremento/exceso de blastos y el límite del 20% a fin de diferenciarlos de las LMA sin alteraciones genéticas definitorias. Si bien estos términos SMD-IB2, adoptada por la OMS[12], vs SMD/LMA, por el ICC,[13] son equivalentes, dado que se definen por el recuento de blastos ≥10%, la ICC prefiere este término para enfatizar el espectro continuo entre ambas patologías. Además, esta propuesta lista una serie de alteraciones citogenéticas y moleculares que son compartidas para este subgrupo y las LMA relacionadas a los SMD[13].

La OMS en su 5ta Ed define dos nuevos subtipos definidos morfológicamente por anatomía patológica: los SMD hipoplásicos (SMD-h) y SMD con fibrosis (SMD-f).

La entidad SMD-h no es reconocida en la clasificación ICC y corresponde al 10% a 15% de los SMD. El diagnóstico se basa en la hipocelularidad de la MO, ≤25% celularidad ajustado por edad, hallada en la biopsia, y la detección de mutaciones o anomalías clonales citogenéticas. Su fisiopatología se asocia con un ataque inmune a las células progenitoras hematopoyéticas, mediado por linfocitos T, y la expansión oligoclonal de linfocitos T CD8 citotóxicos con sobreproducción de IFNγ y/o TNFα[12]. Esta condición amerita un cuidadoso diagnóstico diferencial con la anemia aplásica, la hemoglobinuria paroxísitica nocturna con mutaciones asociadas u otros fallos medulares con predisposición en línea germinal ya que poseen implicancias terapéuticas[12,20].

A fines de la década de los 80, se comienzan a describir casos de SMD con fibrosis que se observa en el 10% a 20% de los pacientes. Si bien en la clasificación de la OMS de 2008 no contemplaba esta situación, en 2016 se la describe dentro de los SMD inclasificables y en 2022 especifica la coexistencia de blastos (≥2% en SP y ≥5% en MO). La fibrosis medular no está incluida dentro de los factores de riesgo del IPSS-R (del Inglés, *revised international prognostic scoring system*), sin embargo fue identificada como factor pronóstico independiente con riesgo de una pobre sobrevida[21]. La clasificación de fibrosis utilizada es la de consenso de la *European Myelofibrosis Network* publicada en 2005 para tener mayor reproducibilidad en la práctica clínica[22].

Leucemia Mieloide Aguda

La LMA se define como una proliferación clonal

maligna de precursores mieloides que estimulan la producción de una progenie anormal "blastoide" con diferentes grados de diferenciación en SP, MO u otros tejidos. La heterogeneidad en su presentación se asocia con un perfil genético complejo que se caracteriza por múltiples mutaciones conductoras adquiridas somáticamente y clones competitivos coexistentes. En ocasiones, la LMA es el desenlace de otras patologías hematológicas como los SMD, las NMP o pueden aparecer después de haber recibido quimioterapia y/o radioterapia para el tratamiento de otra neoplasia; estas LMA se denominan secundarias (LMAs). Su incidencia se eleva entre pacientes con determinadas alteraciones cromosómicas como el Síndrome de Down o síndromes de falla medular como la Anemia de Fanconi, y se estima que alrededor del 10% poseen algún tipo de predisposición en línea germinal. En la edición de 2017 comenzó a incluirse un listado de genes y de síndromes, con o sin antecedentes hematológicos previos o disfunciones en otros órganos, con la finalidad de reconocer el riesgo de estos pacientes de una subsecuente progresión a SMD/LMA[2, 23].

La historia de la LMA se remonta a principios del siglo XIX y los primeros reportes que disputan la prioridad del descubrimiento de esta enfermedad son Velpeau, Donné, Bennett y Virchow gracias a la descripción microscópica de los cambios celulares y la estructura de los glóbulos blancos anormales[24-25]. La palabra leucemia (*Leukämie*) que significa "sangre blanca", fue propuesto por Rudolf Virchow en 1856[26]. El examen microscópico de SP y del aspirado de la MO, mediante el uso de tinciones especiales, resulta de utilidad para obtener un diagnóstico de presunción y permite dirigir los siguientes estudios para confirmación con métodos más avanzados. El aspirado de MO ofrece una visión más amplia y es el método de elección sobre el cual se realiza el recuento de blastos. Hoy en día, el avance de métodos diagnóstico hace que la biopsia de medula ósea no tenga un papel tan relevante en la LMA y es menos clara en evidenciar grados de diferenciación, excepto en la M3 dado que los promielocitos en general son muy característicos morfológicamente. Sin embargo, puede ofrecer datos complementarios gracias a técnicas como tinciones especiales o inmuno-histoquímica, aportando el porcentaje de celularidad total, grado de infiltración, la presencia de necrosis y de fibrosis. Esta última puede condicionar un aspirado seco y la obtención de biopsia de MO facilita el análisis de improntas del cilindro óseo en portaobjetos y de su histología.

La clasificación sistemática de esta patología, al igual que lo descripto para los SMD, fue modificándose a lo largo de los años. La FAB, en 1976, elaboró una clasificación morfológica de las leucemias basada en la identificación de la línea celular, de su grado de diferenciación y de maduración, haciendo una división fundamental entre las leucemias de origen linfoide y mieloide. La LMA se subdividía en seis grupos: M1 a M6[7]. En 1985 se incorporan los criterios de la LMA megacariocítica o M7(27) y, posteriormente, la LMA con mínima diferenciación o M0[28]. En 1997, la OMS describe las primeras categorías con alteraciones citogenéticas recurrentes denominadas, en ese entonces, como LMA con t(8;21)(q22;q22), *AML1*(CBF-alpha)/*ETO*; Leucemia Promielocítica Aguda con t(15;17)(q22;q11-12) y variantes (*PML/RAR*-alpha); la LMA con eosinófilos anormales en la MO con inv(16)(p13q22) o t(16;16)(p13;q11), CBFb/MYH11X; y la LMA con alteraciones en 11q23 *(MLL)*, Además, propone las categorías con displasia multilinear, las relacionadas a terapia y nueve subtipos NOS (al excluir las categorías definidas genéticamente), basados, al igual que la FAB original, de acuerdo a su descripción morfológica y su grado de maduración o diferenciación[9]. En esta versión, similar a la de 2001, ya se propone que los casos con alteraciones citogenéticas recurrentes (exceptuando los rearreglos 11q23) y bajo recuento de blastos sean clasificados como LMA[9,10]. La edición de 2008 agrega nuevas entidades citogenéticas/moleculares en las cuales sigue sosteniendo el límite inferior de 20% de blastos: la t(9;11)(p22;q23), *MLLT3-MLL*; t(6;9)(p22;q34), *DEK-NUP214*; inv(3) o t(3;3), *RPMN1-EVI1*; t(1;22)(p13;q13), *RBM15-MKL1*, y comienza a incorporar la detección de variantes patogénicas en genes específicos como entidades provisionales: *NPM1* y *CEPBA*. Además, lista una serie de alteraciones citogenéticas vinculables a un SMD previo[11]. La edición del año 2016, propone dos nuevas entidades provisionales: *BCR-ABL1* y *RUNX1* mutado, modernizando la nomenclatura de los genes clásicos involucrados en las translocaciones cromosómicas como *KMT2A (ex MLL)* o *RUNX1 (ex AML1)*, entre otros[1, 2].

Las propuestas casi simultáneas de la OMS e ICC en 2022 también en LMA muestran algunas similitudes

y diferencias en relación a los subtipos definidos por los hallazgos genéticos recurrentes, entre otros[12, 13]. Actualmente la clasificación del grupo ICC define el porcentaje de blastos a partir del 10% para las LMA con anomalías genéticas recurrentes. Este límite se sostiene en 20% en los casos de LMA que presentan, al menos, una mutación en *TP53* con un VAF>10%, y con la t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1, para no superponerse con la progresión de la Leucemia Mieloide Crónica[13]. La propuesta de la OMS coincide en este último ítem y en la mayoría de las entidades definidas también mitiga el impacto del recuento de blastos. La excepción, requiriendo ≥20% de blastos, recalca al subgrupo con *CEBPA* afectado bialélico (bi*CEBPA*) o con una variante simple localizada en el dominio rico en leucinas (smbZIP-*CEBPA*)[12]. Entre algunas sutilezas a mencionar, el ICC sólo reconoce a las smbZIP-*CEBPA* y subdivide con mayor detalle algunos rearreglos clásicos que afectan a los genes *RARA, KMT2A* o *MECOM* (ex *EVI1*) de las variantes menos frecuentes y/o por su impacto pronóstico[13,29]. Ambas propuestas[12,13] reconocen los hallazgos de Lindsey y col. quienes en base a una exquisita población de pacientes determinaron que los genes *ASXL1, BCOR, EZH2, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1* y *ZRSR2* se asociaban a los SMD preexistentes y a una quimio-resistencia inherente[30] (El ICC también incorpora a *RUNX1*)[13]. También se siguen listando una serie de alteraciones citogenéticas que vinculan a un SMD previo, con la inclusión de la trisomía 8 y de la del(20q) por el ICC[12, 13]. Por su parte, la OMS categoriza los rearreglos que afectan a *NUP98* (11p15.4)[12], mencionados dentro de los reordenamientos recurrentes poco frecuentes por la ELN 2022[29].

Otra sutileza entre ambas propuestas es que, una vez excluidas aquellas entidades definidas por sus hallazgos genéticos, los antecedentes de SMD o NMP, tratamiento previo o predisposición en línea germinal, entre otros, un gran grupo de LMA NOS continúa siendo mencionando la ICC[13]; mientras que, la OMS tiene en cuenta el grado de diferenciación definiendo 8 subtipos[12].

El sarcoma mieloide, reconocido como un subtipo particular en ambas clasificaciones[12,13], representa una manifestación tisular de LMA, transformación de SMD, SMD/NMP o NMP. Los casos *de novo* deben investigarse incluyendo estudios citogenéticos y moleculares para una clasificación apropiada y determinación terapéutica[12]. Estos pueden ser inmaduros o mostrar algo de diferenciación. Las técnicas inmunohistoquimicas permiten su diagnóstico y la exclusión de proceso linfoproliferativos dada su semejanza morfológica a un linfoma no Hodgkin de células grandes. Los sarcomas mieloides muestran positividad con MPO, CD117, CD34, CD43 y, variable, con CD68 y CD56. Pueden aparecer en la evolución de una LMA o aun preceder a la misma.

Conclusiones

El origen de estas patologías radica principalmente en la acumulación de lesiones genéticas y epigenéticas, y ciertas variantes patogénicas se encuentran consistentemente asociadas a una determinada entidad. El análisis de la morfología celular es una técnica rápida y sencilla, pero no deja de ser subjetiva y operador dependiente. Los avances en estudios del genoma humano, el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos, la incorporación de la citometría de flujo multiparamétrica y el incremento de las series estudiadas, gracias a trabajos colaborativos, han aportado nuevos hallazgos en los últimos 20 años. Los sucesivos cambios en las clasificaciones de las enfermedades hematológicas, a partir de la primera reunión de expertos en el año 1997[9], tratan de definir entidades basadas en estos hallazgos con implicancias en el pronóstico y, por ende, tratamientos más específicos. Al comparar las últimas clasificaciones de la OMS y del ICC[12,13,31], algunos ítems conservan la base de la propuesta del 2016[1,2], otras entidades son coincidentes o con diferencias sutiles, pero otras implican diferencias significativas entre ambas. El hecho de contar actualmente con dos propuestas ha generado conflicto en la incorporación de las mismas a la práctica real. Este hecho no es trivial en relación a la clínica, el diseño de los ensayos clínicos, la aprobación de los fármacos en base a las clasificaciones previas y, por sobre todo, la comprensión por parte de los médicos y pacientes.

Conflictos de interés: Anahí Vijnovich Baron declara haber recibido honorarios por parte de Novartis por concepto de actividad educativa. Carolina Belli declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, y col. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016; 127:2391-2405.
2. Swerdlow S, Campo E., Harris N (Eds). WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 2017, IARC, Lyon
3. Tefferi A y Vardiman J. Myelodysplastic syndrome. N Engl J Med 2009; 361:1872-1885.
4. Cazzola M. Myelodysplastic Syndromes. N Engl J Med 2020; 383:1358-1374.
5. Hamilton- Paterson JL Pre-Leukemic Anemia. Acta Haematol 1949; 2:309-316.
6. Mallarme J. Les débuts hématologiques des leucoses malignes [The hematological beginnings of malignant leukosis]. Sang 1949;20:429-33.
7. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT y col. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. Br J Haematol 1976; 33:451-458.
8. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT y col. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 1982;51:189–199.
9. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, y col. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol 1999; 17:3835-3849.
10. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (Eds): World Health Organization classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2001. IARC Press, Lyon.
11. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, y col (Eds). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 2008. IARC Press, Lyon.
12. Khoury JD, Solary E, Abla O y col. The 5th edition of the World Health Organization classification of Haematolymphoid Tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. Leukemia 2022; 36:1703-1719.
13. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP y col. International Consensus Classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood 2022; 140:1200-1228.
14. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J y col. Cytopenia levels for aiding establishment of the diagnosis of myelodysplastic syndromes. Blood 2016; 128:2096-2097.
15. Montoro MJ, Jerez A. Guía de consenso de la hematopoyesis clonal de potencial indeterminado. 2022. Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos, Barcelona.
16. Jaiswal S y Ebert BL. Clonal hematopoiesis in human aging and disease. Science 2019; 366:eaan4673.
17. Valent P. ICUS, IDUS, CHIP and CCUS: Diagnostic Criteria, Separation from MDS and Clinical Implications. Pathobiology 2019; 86:30–38.
18. Mrózek K, Eisfeld AK, Kohlschmidt J y col. Complex karyotype in de novo acute myeloid leukemia: typical and atypical subtypes differ molecularly and clinically. Leukemia 2019; 33:1620-1634.
19. Bernard E, Nannya Y, Hasserjian RP y col. Implications of TP53 allelic state for genome stability, clinical presentation and outcomes in myelodysplastic syndromes. Nat Med 2020;26:1549-1556.
20. Fattizzo B, Ireland R, Dunlop A y col. Clinical and prognostic significance of small paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia. Leukemia 2021;35:3223-3231.
21. Jain A, Zhang L, Bennett J y col. Myelodysplastic Syndromes with Bone Marrow Fibrosis: An Update. Ann Lab Med 2022; 42:299-305.
22. Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, Franco V, van der Walt J, Orazi A. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. Haematologica 2005; 90:1128-1132.
23. Short NJ, Rytting ME, Cortes J. Acute myeloid leukaemia. Lancet 2018; 392: 593–606.
24. Kampen KR. The discovery and early understanding of leukemia. Leuk Res 2012;36:6-13.
25. Tallman MS. Acute myeloid leukemia; decided victories, disappointments, and detente: an historical perspective. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2008:390.
26. Virchow R, Die Leukämie. Virchow R. (ed): Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin. 1856, p. 190 Frankfurt, Meidinger.
27. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT y col. Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocyte lineage (M7). A report of the French-American-British Cooperative Group. Ann Intern Med 1985;103:460-462.
28. Lee EJ, Pollak A, Leavitt RD, Testa JR, Schiffer CA. Minimally differentiated acute nonlymphocytic leukemia: a distinct entity. Blood 1987;70:1400-1406.
29. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR y col. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood 2022;140:1345-1377.
30. Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E y col. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. Blood 2015; 125:1367-1376.
31. Falini B, Martelli MP. Comparison of the International Consensus and 5th WHO edition classifications of adult myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. Am J Hematol 2023; 98:481–492.

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.

Manejo del sangrado menstrual abundante desde la óptica del ginecólogo

Management of heavy menstrual bleeding through the lens of a gynecologist

Rivas, María José

Unidad Obstétrica de Mar del Plata y Clínica del Niño y la Familia, Mar del Plata, Argentina.

Rivas.majose@gmail.com

SIMPOSIO CAHT-SAH TRASTORNOS HEMORRÁGICOS EN LA MUJER DE EDAD FÉRTIL

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 236-244
Octubre 2023

Palabras claves: sangrado uterino anormal, sangrado uterino abundante; tratamiento hormonal.

Keywords: abnormal uterine bleeding; heavy menstrual bleeding; hormonal treatment.

Introducción

El sangrado uterino anormal (SUA) es un motivo frecuente de consulta en ginecología, afecta a aproximadamente un tercio de las mujeres no gestantes en edad reproductiva, con una prevalencia que varía entre el 3 y el 30%, con mayor incidencia durante los primeros años desde la menarca y durante la transición a la menopausia. Existen múltiples causas de SUA, anatómicas y/u orgánicas, y la clasificación vigente facilita su diagnóstico. El SUA altera la calidad de vida de las pacientes no solo pudiendo ser una causa de anemia, sino también siendo un motivo de ausencia escolar/laboral, con gran impacto a nivel sanitario y social. Su diagnóstico y tratamiento no debe demorarse, y la última clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) permite un abordaje sistemático que facilita el manejo de la paciente. Distintas opciones de tratamiento farmacológico o quirúrgico se encuentran disponibles y en la gran mayoría de los casos el tratamiento es no invasivo, seguro y efectivo.

Definición

El término "sangrado uterino anormal" (SUA) abarca todas las alteraciones del sangrado menstrual e intermenstrual que una mujer no gestante puede presentar. Es un concepto amplio e incluye no solo las alteraciones de la cantidad o volumen de sangrado, sino también de la frecuencia, de la regularidad y duración del mismo.

En el año 2007 la FIGO comenzó a trabajar en establecer un consenso para modificar la antigua terminología que se utilizaba en el ámbito médico para definir estas alteraciones, ya que la misma era confusa

y poco específica. Inicialmente se modificaron las definiciones, y en el año 2011 se estableció una clasificación etiológica para facilitar el diagnóstico.

Los términos menorragia, hipermenorrea y metrorragia, los cuáles FIGO recomienda fuertemente abandonar, fueron reemplazados por **sangrado menstrual abundante** (en inglés *heavy menstrual bleeding* - HMB), y **sangrado intermenstrual** (en ingles *intermenstrual bleeding* - IMB), definiendo este último como aquel sangrado que se produce entre ciclos espontáneos y predecibles, y que puede darse en la primera, segunda o tercera parte del ciclo, de forma aleatoria o cíclica, como les sucede a algunas mujeres durante la ovulación[1,2].

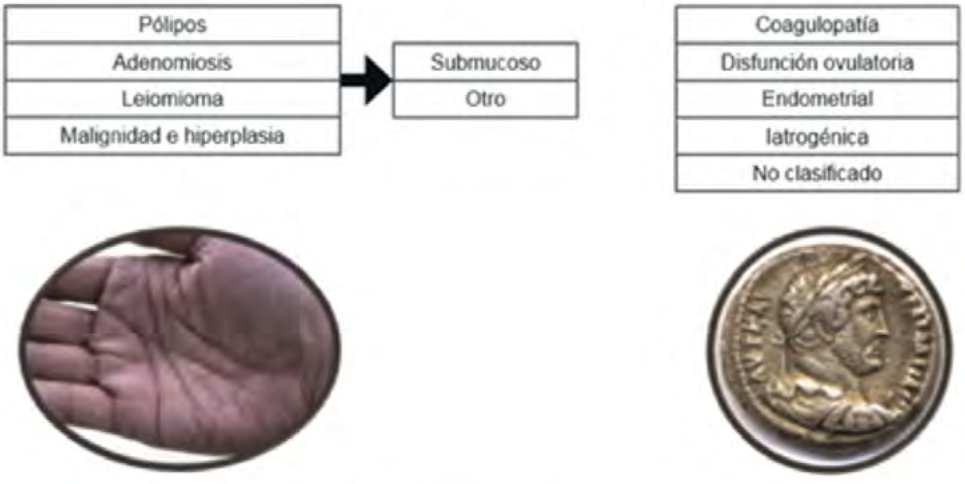
Para definir un ciclo menstrual normal se deben tener en cuenta cuatro parámetros: frecuencia, regularidad, duración, y volumen[3,4].

- La **frecuencia** habitual es cada 24 a 38 días. Ciclos de más de 38 días se definen como s**agrado uterino infrecuente**, y por lo contrario, ciclos de menos de 24 días, **sangrado uterino frecuente**. En pacientes adolescentes estos valores se modifican, teniendo en cuenta la inmadurez del eje hipofisario-gonadal, y se considera sangrado uterino infrecuente ciclos mayores a 60 días (en el primer año de la menarca) o mayores a 45 días (entre el segundo y tercer año de la menarca); y sangrado uterino frecuente cuando los ciclos son de 19 días o 21 días o menos, en el primer año o segundo y tercer año de la menarca, respectivamente.
- La **regularidad** se define como una variación de 9 días o menos entre el inicio de una y otra menstruación, teniendo en cuenta la mayoría de los ciclos menstruales.
- La **duración** normal es considerada entre 2 a 7 días. Cuando la duración es de 8 días o más se define como **sangrado uterino prolongado**.
- El **volumen** normal está establecido entre 5 y 80 ml. La cuantificación del volumen es dificultosa y poco específica, por lo tanto, se ha establecido que un **sangrado uterino abundante** es aquel que según como lo experimenta la paciente, interfiere en sus actividades físicas, sociales o emocionales.

Etiología

El sistema de clasificación publicado por FIGO en el año 2011 permite distinguir entre causas estructurales y no estructurales. Utilizando el acrónimo PALM-COEIN (pronunciado PAHM-KOIN) se establecen 9 categorías como posibles etiologías, las cuales se describen brevemente a continuación:

P- **P**ólipo(s) endometriales
A- **A**denomiosis
L- **L**eiomiomatosis
M- patología **M**aligna e hiperplasia endometrial
C- **C**oagulopatía
O- disfunción **O**vulatoria
E- disfunción **E**ndometrial
I- **I**atrogenia
N- **N**o clasificadas aun



Tomada de Munro MG, Critchley HO, Fraser IS. La clasificación FIGO de causas de sangrado uterino anormal en los años reproductivos. Rev del Clim. 2011;15(85):9-17.

Los pólipos endometriales tienen una prevalencia entre un 10 a un 15% en la población general, siendo en muchos casos un hallazgo incidental. Ante su diagnóstico ecográfico la indicación habitual es su extracción y estudio histológico, ya que, si bien en el 95% de los casos son benignos, pueden presentar hiperplasia atípica o carcinoma endometrial. Dada la mayor prevalencia de patología maligna en la peri y postmenopausia, la biopsia se recomienda en pacientes sintomáticas y en mujeres mayores a 45 años, aún así se encuentren asintomáticas (grado de recomendación A).

La adenomiosis es una enfermedad benigna y crónica caracterizada por depósito de estroma y glándula endometrial en el grosor del miometrio, asociado a hiperplasia reactiva del mismo. Un útero adenomiótico suele ser un órgano voluminoso, globuloso, con aspecto heterogéneo en el rastreo ecográfico. Si bien existen criterios para su diagnóstico por ecografía y/o resonancia magnética, el diagnóstico definitivo se realiza por histología en la pieza de histerectomía. Dado que gran parte de las pacientes se mantienen asintomáticas y que muchas veces el diagnóstico se realiza luego de una histerectomía realizada por otro motivo, existe una gran variabilidad en su prevalencia, definida entre 5 y 70%.

Por otro lado, la miomatosis uterina (leiomiomas, fibromas uterinos) es una patología altamente prevalente, afectando aproximadamente al 70% de las mujeres. Los miomas son tumores fibromusculares benignos que pueden asentarse en el grosor de la pared muscular del útero (intramurales), hacia la serosa del mismo (subserosos) o proyectarse hacia la cavidad endometrial (submucosos), o bien afectar tanto el componente subseroso como el submucoso. Pueden ser únicos o múltiples y según su ubicación y tamaño pueden ser totalmente asintomáticos, o causar sangrado uterino abundante, sangrado frecuente e intermenstrual, acompañados o no de dolor pelviano, o síntomas compresivos. El tipo de mioma que más se asocia a SUA y sangrado uterino abundante es el submucoso. En caso de ser sintomáticos, el abordaje terapéutico dependerá del deseo de gestación a futuro, de la ubicación y tamaño de dichos miomas, y de la cantidad que se presenten, pudiendo realizarse tratamiento farmacológico, quirúrgico conservador (miomectomía) o histerectomía.

Los tumores malignos y las lesiones preneoplásicas como la hiperplasia endometrial atípica tienen una baja prevalencia, sin embargo, casi la totalidad de las pacientes que presentan estos diagnósticos han manifestado SUA, por lo cual siempre debe descartarse. Su riesgo aumenta con la edad, la obesidad, la diabetes mellitus, hipertensión arterial, estados hiperestrogénicos (anovulación crónica, síndrome de ovario poliquístico, uso de estrógenos sin progestágenos asociados), uso de tamoxifeno, e historia familiar de síndrome de Lynch.

Con respecto a las alteraciones de la coagulación debemos decir que su prevalencia es de aproximadamente 17%, y si bien es similar a la de otras patologías, los ginecólogos no suelen tenerla en cuenta. La entidad más comúnmente diagnosticada es la enfermedad de Von Willebrand, con una prevalencia del 5-24%. Tal como sucede con los tumores malignos es importante recordar que, si bien no son la causa más frecuente de SUA, el 65% de las pacientes con alteración de la coagulación manifestara este síntoma, por lo tanto, debe ser descartado. Otras alteraciones frecuentes son el déficit de Factor VIII y IX, y el bajo recuento de plaquetas. Es importante tener en consideración que la mayoría de las pacientes suelen referir sangrado abundante desde la menarca y sangrado abundante en otro tipo de lesiones o formación de hematomas rápidamente. Las alteraciones de la coagulación secundarias al uso de anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios se clasifican dentro de la categoría "iatrogenia".

Las disfunciones ovulatorias pueden manifestarse de forma muy variada. Las pacientes pueden cursar con amenorrea (ausencia del sangrado uterino por más de 60 días, o 90 días durante el primer año de menarca), sangrado uterino infrecuente, sangrado uterino escaso o sangrado uterino abundante. Las alteraciones de la ovulación pueden deberse a endocrinopatías propias del ovario o de otros sistemas, siendo las más frecuentes el síndrome de ovario poliquístico, la hiperprolactinemia, el hipotiroidismo, y el hipogonadismo hipogonadotrofico secundario a ejercicio físico intenso o disminución marcada del peso corporal.

La endometritis es una causa común del SUA de origen endometrial. Otras alteraciones endometriales que pueden cursar con SUA son la vasoconstricción inadecuada de las arterias espiraladas por producción excesiva de plasminógeno, y la hipertrofia endometrial.

Los sangrados iatrogénicos incluyen los causados

por el uso de hormonas esteroideas, anticonceptivos hormonales, agonistas del receptor de gonadotrofinas, inhibidores de la aromatasa, moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMS), psicofármacos como los antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos, y anticoagulantes.

La última sigla del acrónimo hace referencia a las causas de SUA aún no clasificadas e incluye entidades tales como el istmocele (defecto de la cicatriz de la histerorrafia de una cesárea), malformaciones arteriovenosas e hipertrofia miometrial.

Diagnóstico

La evaluación diagnóstica de una mujer que consulta por SUA debe comenzar con un interrogatorio detallado. El mismo debe permitir conocer el patrón de sangrado que la paciente presenta y si la alteración se ha presentado por más de 3 meses, distinguiendo si es aguda o crónica. Si bien el abordaje va a diferir según la paciente sea atendida en una consulta de urgencia o programada no se dejará de interrogar respecto al patrón de sangrado habitual, y a los síntomas que presenta actualmente, focalizando en la duración del sangrado, si percibe que es mucha cantidad, la frecuencia y la regularidad del mismo, en qué momento presenta el síntoma y si el sangrado es sólo genital o si presenta otros tipos de sangrados concomitantes. Es importante conocer su historia ginecobstetricia (edad de menarca, gestas y paridad, método anticonceptivo, último control ginecológico, antecedentes de infecciones de transmisión sexual), antecedentes clínico- patológicos, y medicación de uso habitual. También es relevante conocer si existen antecedentes familiares de coagulopatías o disfunción plaquetaria, o de otras entidades que puedan asociarse a SUA tales como patología tiroidea, hiperprolactinemia, hiperplasia suprarrenal, lupus eritematoso sistémico, y por último antecedentes oncológicos.

En la exploración física se deberá constatar el estado general de la paciente, identificando signos de anemia: taquicardia, hipotensión arterial, palidez mucocutánea, lo cuáles además pueden ir acompañados de cefaleas, mareos, tendencia al sueño u otros síntomas que la paciente puede no referir si el médico no se lo pregunta (interrogatorio dirigido). Para diferenciar si el sangrado tiene origen en la cavidad uterina o no se realizará un examen ginecológico bajo espéculo vaginal que permitirá observar el cérvix uterino y constatar si el sangrado proviene del orificio cervical externo, o si tiene origen en el cuello, las paredes vaginales, la vulva o el ano y si el mismo es moderado, severo o activo. Bajo visión directa pueden identificarse pólipos cervicales, ectopias y lesiones vaginales, que excluyen a la paciente del diagnóstico de sangrado uterino anormal, ya que no tienen su origen en el útero. Si lo tiene indicado, debe realizarse la citología cervical o Papanicolaou. El examen ginecológico debe completarse realizando un tacto vaginal bimanual para valorar tamaño uterino, y formaciones anexiales.

Como pruebas complementarias se solicitará un análisis bioquímico, donde es mandatorio evaluar la gonadotrofina coriónica humana (ß-hcG), aún así la misma refiera no mantener relaciones sexuales, o utilizar método anticonceptivo y uso correcto del mismo, hemograma, ferritina, recuento de plaquetas, y coagulograma básico .

De sospechar un SUA secundario a una disfunción ovulatoria o de causa iatrogénica (sangrado intermenstrual, sangrado uterino frecuente, sangrado uterino infrecuente y abundante, y/o pacientes que refieran antecedentes familiares de patología tiroidea o presenten síntomas específicos asociados) puede ser útil solicitar un perfil hormonal que incluya tirotrofina (TSH), tiroxina libre (T4-l), hormona foliculoestimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), estradiol, prolactina (PRL).

En quienes presentan antecedentes familiares de coagulopatías, o en quienes refieren sangrados prolongados extra genitales, antecedentes de sangrado uterino abundante desde la menarca, historia de hemorragia postparto, y fácil formación de hematomas se determinará antígeno contra el factor de VW, actividad del factor de VW, factor VIII y fibrinógeno. Se recomienda la derivación a un especialista en hematología para mejor valoración.

La ecografía ginecológica, de preferencia transvaginal, es un estudio complementario de bajo costo y alta sensibilidad para detectar patología uterina. Mediante la misma puede identificarse la presencia, ubicación y tamaño de miomas uterinos; la presencia de pólipos endometriales; y otras entidades como adenomiosis y engrosamiento del endometrio sugerente de hiperplasia o carcinoma. Si bien las diferentes guías resaltan la mayor sensibilidad de la histerosonografía, éste no es un estudio que se solicite en la práctica diaria. La resonancia magnética de

abdomen y pelvis no se recomienda realizar de rutina, pero permite mayor categorización de las imágenes diagnosticadas por ecografía, siendo de gran utilidad en la evaluación de miomas voluminosos o múltiples y tumores endometriales, en la panificación quirúrgica.
Otros recursos diagnósticos son el cultivo de secreción vaginal con el objetivo de identificar chlamydia trachomatis o neisseria gonorrhoeae ante la sospecha de endometritis; y la biopsia endometrial la cual puede realizarse en consultorio mediante una aspiración con cánula de Pipelle, o con mayor especificidad, mediante un legrado o una biopsia dirigida bajo histeroscopia. La biopsia endometrial tiene una indicación indiscutida en todo sangrado uterino que se presente en la postmenopausia, en las pacientes mayores de 45 años con imagen endometrial patológica, y en todas las pacientes que no presenten respuesta al tratamiento farmacológico.

Tratamiento
Los objetivos son cohibir el sangrado agudo, disminuir el sangrado crónico, evitar o mejorar la anemia secundaria al mismo y mejorar la calidad de vida de la paciente, mediante el tratamiento sintomático y etiológico, ya sea farmacológico o quirúrgico, el cual puede ser conservador o radical[7].
Al momento de decidir el mejor tratamiento para la paciente debemos tener en cuenta su edad, el deseo de fertilidad actual y a futuro, y la existencia de factores que contraindiquen el uso de terapia hormonal combinada (hipertensión arterial, mayores de 35 años fumadoras de más de 10 cigarrillos día, migrañas con aura, antecedentes de enfermedad trombótica)[8].
Patologías tales como pólipos endometriales y miomas submucosos deben ser resueltos quirúrgicamente mediante histeroscopia o resectoscopía. Miomas de más de 3 cm, o que deformen la cavidad uterina, tiene baja tasa de respuesta al tratamiento farmacológico, siendo la indicación la miomectomía o histerectomía total. La hiperplasia endometrial sin atipias puede tratarse mediante ablación endometrial[9], o en caso de presentar atipia, mediante el uso de progestágenos o histerectomía.
La histerectomía total es la opción quirúrgica adecuada para toda paciente con paridad cumplida que presente miomatosis o adenomiosis refractaria al tratamiento médico, o hiperplasia endometrial atípica, pudiendo realizarse vía vaginal, abdominal o laparoscópica o robótica (mínimamente invasiva).
En cuanto al tratamiento farmacológico, el tratamiento hormonal mediante el uso del dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel, progestágenos cíclicos, anticonceptivos combinados (pastillas, anillo vaginal, parches) y el tratamiento no hormonal (antifibrinolíticos y antiinflamatorios no esteroideos), combinables entre sí, permiten el manejo conservador y el alivio sintomático[10].

a- Tratamiento hormonal:
El mismo puede ser con anticonceptivos hormonales combinados (estrógeno y progestágeno) o con el sólo uso de progestágenos. Existe un gran abanico de combinaciones de drogas anticonceptivas, pero algunas producen mayor atrofia endometrial que otras, permitiendo una marcada reducción del sangrado. Como se mencionó anteriormente, el uso de estrógenos está contraindicado en pacientes hipertensas, mayores de 35 años tabaquistas de más de 15 cigarrillos día, y que presenten migraña con aura o antecedente de enfermedad tromboembólica. En ese caso se podrían indicar pastillas de sólo progestágeno (desogestrel 75 mg, drospirenona 4 mg), progestágenos como el acetato de noretisterona y la medroxiprogesterona, o el DIU de levonorgestrel (Mirena®).
En el SUA agudo los anticonceptivos combinados pueden utilizarse en dosis mayores con posología decreciente. También pueden indicarse en regímenes continuos, con el objetivo de evitar el sangrado de deprivación. Es importante que la paciente conozca que durante los primeros meses de tratamiento puede experimentar un sangrado uterino de intervalo, también conocido como *spotting*, el cual referirá como un manchado que puede durar aproximadamente 10 días, de escaso flujo, pero persistente. Este tipo de sangrado suele revertir con el paso de los meses, durando aproximadamente 3 a 6 meses[12].
Los esquemas sugeridos son los siguientes:
- **Anticonceptivos orales combinados** que posean 30 o 35 mcg de etinilestradiol
(etinilestradiol 30mcg + drospirenona 3mg; etinilestradiol 30mcg + levonorgestrel 150 mcg; etinilestradiol 30 mcg + dienogest 2mg) o estradiol 1,5mg (estradiol 1,5mg + acetato de nomegestrol 2,5mg)[13] o valerato de estradiol + dienogest (única formulación

aprobada por FDA para manejo de sangrado uterino abundante)[14].

En el sangrado agudo puede indicarse 1 comprimido cada 8hs durante 1 semana, luego 1 comprimido al día como habitualmente se utilizan los anticonceptivos orales. El tratamiento puede continuarse con el mismo método o puede rotarse a parches o anillo vaginal según preferencia, tolerancia y adherencia de la paciente[15,16].

- **Anticonceptivos libres de estrógenos** (drospirenona 4mg, desogestrel 75mg)

Es una indicación *off-label* ya que su uso no está aprobado para el manejo del SUA. En la práctica diaria son una opción adecuada y de rápido acceso para el tratamiento de aquellas pacientes que tiene contraindicación para el uso de estrógenos. Ambos producen atrofia endometrial, pudiendo presentar la paciente ausencia de sangrado o sangrado intermitente de escasa cuantía.

- **Dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel** (DIU-LNG): con una dosis total de 52 mg de levonorgestrel y liberación diaria de aproximadamente 20 mcg, este dispositivo actúa induciendo la decidualización endometrial y atrofia, con una duración de 5 años (actualmente en revisión por la FDA, valorando probable duración de hasta 8 años). Desde el año 2009, la FDA aprueba su uso como anticonceptivo y para el manejo de sangrado uterino abundante. En pacientes sin paridad cumplida, pero con necesidad de anticoncepción, el DIU-LNG es la primera línea de tratamiento, ya que diferentes ensayos clínicos aleatorizados han demostrado su superioridad respecto a otros tratamientos farmacológicos, con una eficacia comparable a la ablación endometrial[17,18]. Si bien es habitual que durante los primeros 3 meses de uso las pacientes presenten alguna alteración del sangrado, el 40% de las usuarias presentan amenorrea luego de 1 año de uso[19,20]. Aunque hasta hace unos años su alto costo era un factor limitante, desde el año 2019 se encuentra dentro del plan médico obligatorio, y su uso en la práctica diaria se ha vuelto más corriente.

- **Progestágenos cíclicos:** son una opción muy útil para el manejo de las

pacientes con contraindicación para uso de estrógenos. Producen una rápida respuesta ya que disminuyen la fragilidad endometrial, inhiben la angiogénesis, promueven la apoptosis en el endometrio conduciendo a la atrofia, y estimula la conversión de estradiol a estrona, un metabolito menos active. Si bien la bibliografía describe múltiples opciones, en Argentina contamos con acetato de noretisterona 10mg, el cual se indica cada 8hs y con progesterona micronizada 200-400 mg/ día. Los progestágenos suelen indicarse de forma cíclica, utilizándose durante 12 a 14 días desde el día 12 del ciclo menstrual. Debe advertirse a la paciente que presentara un sangrado, y evitar que lo perciba como un fracaso de la terapéutica.

De estar disponible, también es factible el tratamiento con acetato de medroxiprogesterona en dosis de 20mg cada 8hs durante 7 días en cuadros de sangrado uterino abundante agudo; dosis de 10 mg/día del día 5 al 21 en casos de sangrado cíclico abundante, o 10 mg/día durante las últimas dos semanas del ciclo en disfunciones ovulatorias.

b- AINES

Se ha observado que pacientes que tienen sangrado abundante presentan mayor cantidad de prostaglandinas. Tanto el ibuprofeno, como el naproxeno y el ácido mefenámico inhiben a la enzima ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2) disminuyendo la síntesis de prostaglandinas E2, aumentan la síntesis de tromboxano A2, favoreciendo la contracción de las arterias espiraladas del miometrio y la agregación plaquetaria, por ende, reducen el volumen de sangrado en un 40% de las pacientes[21].

Una revisión sistemática de Cochrane de 18 ensayos clínicos aleatorizados concluyo que el uso de AINES es superior al placebo, que no hay superioridad de un AINE sobre otro, y que son menos eficaces que los antifibrinolíticos y que el tratamiento hormonal en la reducción del sangrado uterino abundante. Su principal ventaja es que prácticamente no existen contraindicaciones, tienen bajo costo, no aumentan los riesgos de trombosis y que pueden utilizarse en conjunto con otros tratamientos[22].

c- Antifibrinolíticos. Acido tranexámico:

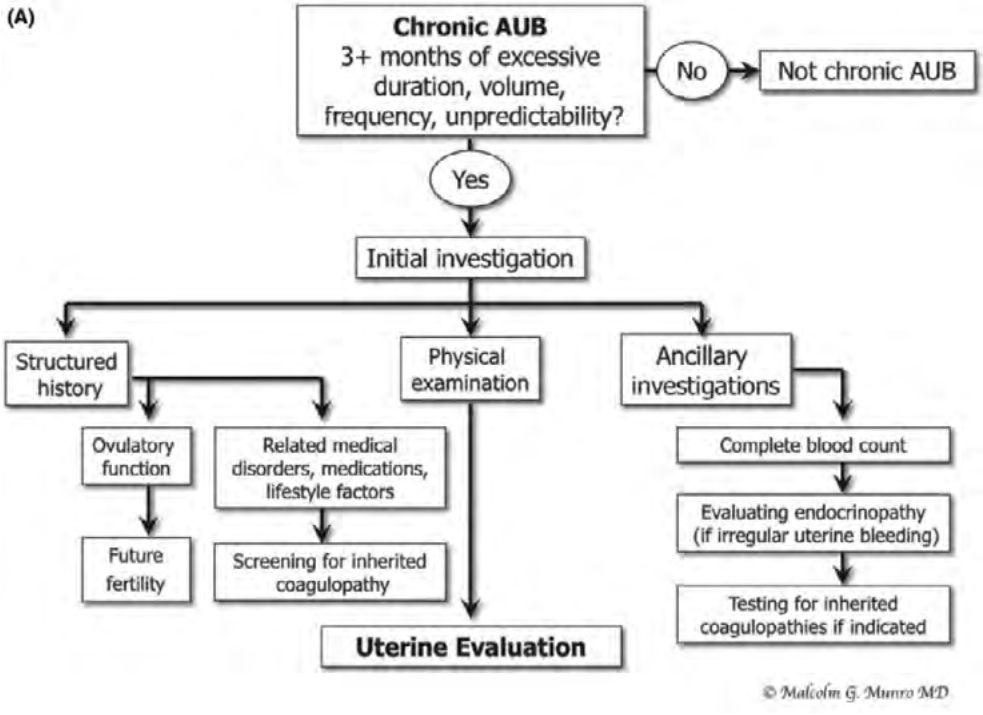
El ácido tranexámico bloquea la acción del plasminógeno, inhibiendo la degradación de la fibrina y del coágulo. Así como se ha observado mayor cantidad de prostaglandinas en pacientes con sangrado uterina abundante, también se observó mayor concentración de activadores del plasminógeno endometrial y mayor actividad fibrinolítica que en pacientes con menstruaciones normales. Aunque no hay estudios

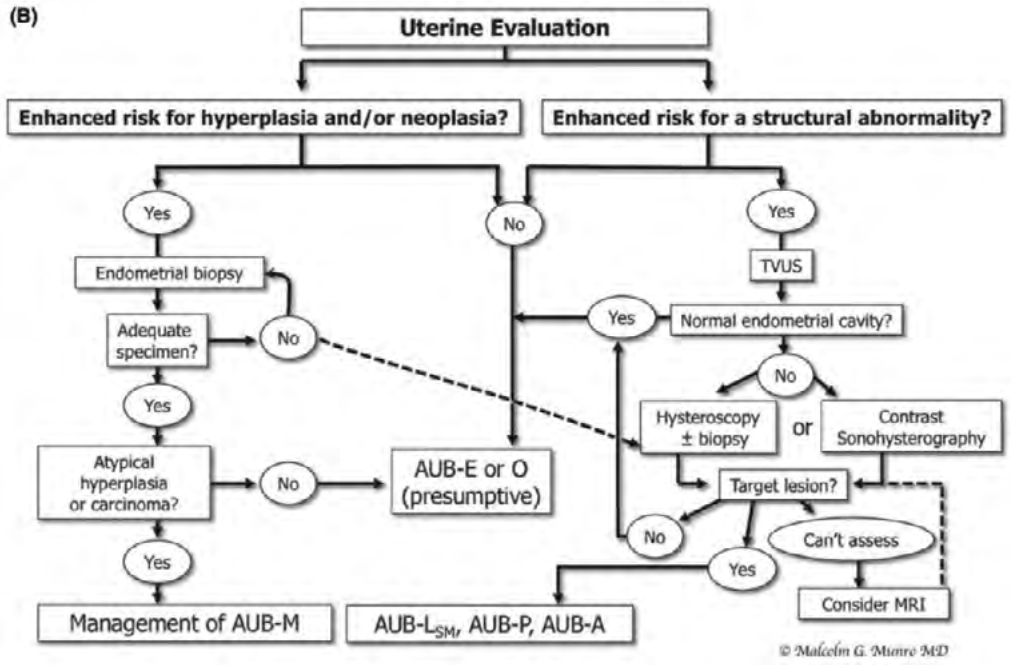
que demuestren asociación con trombosis, su uso está contraindicado en pacientes con antecedentes de enfermedad tromboembólica e insuficiencia renal, y el uso combinado con anticonceptivos esta desaconsejado, pero puede usarse en asociación a progestágenos o AINES.

Es una buena opción para el manejo del sangrado agudo en pacientes con contraindicación o negativa al uso de estrógenos. Puede indicarse vía endovenosa o vía oral, la cual es muy cómoda para el manejo de la paciente ambulatoria. La dosis sugerida es de 1 a 1.3 gr cada 6-8 horas durante 5 días. En Argentina se comercializa en comprimidos de 500 mg o ampollas de 500 o 1000 mg, por lo cual el esquema indicado es de 2 comprimidos cada 8hs durante 5 días[23].

Ya sea que la paciente reciba tratamiento farmacológico o quirúrgico no se debe demorar la suplementación adecuada siempre que la paciente presente déficit de hierro, con o sin anemia, y la derivación al especialista en hematología es mandatoria[24]. La medición de ferritina sérica se debe solicitar en toda paciente con sangrado uterino abundante de más de 3 meses de evolución cuya hemoglobina sea < 12 g/Dl o presente microcitosis. Un valor de ferritina sérica < 10 ng/ml y de saturación de transferrina > 16 definen una anemia por deficiencia de hierro. La vía de suplementación estará condicionada no sólo por los resultados de la analítica, si no por el tiempo con el que la paciente cuente para llegar al procedimiento quirúrgico si así lo requiere[25].

A continuación, se expone el algoritmo diagnóstico propuesto por FIGO. En el mismo se describe que en la evaluación inicial de una paciente SUA crónico se debe identificar posible anemia, alteraciones endocrinológicas, y coagulopatías (figura A), y ahondar en la evaluación uterina (figura B) realizando ecografía transvaginal, y en pacientes con riesgo elevado de patología maligna biopsia endometrial. Mediante la ecografía transvaginal identificar lesiones que requieran tratamiento quirúrgico conservador o no, y en caso de no presentar hallazgos sugerentes de lesiones uterinas, realizar el tratamiento farmacológico, el cuál puede ya estar instaurado para el manejo sintomático.





Conclusión

El sangrado uterino abundante afecta hasta 5 de cada 10 mujeres, y es un motivo frecuente de consulta ginecológica siendo una causa común de deficiencia de hierro y anemia en la paciente en edad reproductiva. El diagnóstico precoz, la evaluación de su etiología, y el pronto manejo son de suma importancia para prevenir la anemia. El tratamiento debe ser individualizado, considerando que en el cuadro agudo no debe demorarse la implementación de anticonceptivos hormonales combinados en dosis repetidas, o en caso de presentar contraindicación para el uso de los mismos, el uso de noretisterona, AINES reglados o ácido tranexámico. Una vez estudiada la causa, cuando se desee tratamiento conservador, el DIU-LNG es de primera elección, seguido por los anticonceptivos combinados en régimen continuo o progestágenos cíclicos, asociados o no a AINES, o el uso de ácido tranexámico durante la menstruación en aquellas pacientes que no desean tratamiento hormonal.

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Fraser IS, Critchley HO, Broder M, Munro MG. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. Semin Reprod Med. 2011;29(5):383-90
2. Munro M. G., Critchley H. O.D., Broder M. S. y col. Para el "FIGO Working Group on Menstrual Disorders". FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. International Journal of Gynecology and Obstetrics 2011; 113: 3–13
3. Marnach, Mary L, and Shannon K Laughlin-Tommaso. "Evaluation and Management of Abnormal Uterine Bleeding." Mayo Clinic proceedings vol. 94,2(2019): 326-335
4. Munro, Malcolm G et al. "The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions." International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics vol. 143,3 (2018): 393-408.
5. Kaunitz, A. M. Abnormal Uterine Bleeding in Reproductive-Age Women. JAMA. 2019; 321:21
6. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion no 557: Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women. Obstet Gynecol. 2013;121:891–896
7. Bofill Rodriguez M, Dias S. Interventions for heavy menstrual bleeding; overview of Cochrane reviews and network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2022; 31;5(5):CD013180.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Heavy Menstrual Bleeding. Clinical Guideline No. 88. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence 2018.

9. Famuyide A. Endometrial Ablation. Journal of Minimally Invasive Gynecoly 2018;25(2):299-307.

10. Bradley L. D., Gueye N. A. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. Am. J. of Obstetrics and Gynecology, 2016; 214(1), 31–4

11. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, et al. US Medical eligibility criteria for contraceptive use, 2016. MMWR Recomm Rep. 2016;65(3):1-103

12. Levy-Zauberman, Y., Pourcelot, A.-G., Capmas, P., & Fernandez, H. Update on the management of abnormal uterine bleeding. Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction, 2017; 46(8) 613–622.

13. Farquhar C, Brown J. Oral contraceptive pill for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2009:CD000154

14. Jensen JT, Parke S, Mellinger U, Machlitt A, Fraser IS. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2011;117:777-87

15. Edelman A, Micks E, Gallo MF, Jensen JT, Grimes DA. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. Cochrane Database Syst Rev. 2014(7):CD004695

16. Uhm S, Perriera L. Hormonal contraception as treatment for heavy menstrual bleeding: a systematic review. Clinical Obstetrics and Gynecology 2014;57(4):694-717.

17. Beelen, Pleun et al. "Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus endometrial ablation for heavy menstrual bleeding." American journal of obstetrics and gynecology vol. 224,2 (2021): 187. e1-187.e10.

18. Kaunitz AM, Bissonnette F, Monteiro I, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system or medroxyprogesterone for heavy menstrual bleeding. Obstet Gynecol. 2010;116(3):625-632

19. Creinin, Mitchell D et al. "Heavy Menstrual Bleeding Treatment With a Levonorgestrel 52-mg Intrauterine Device." Obstetrics and gynecology vol. 141,5 (2023): 971-978

20. Darney, P. D., Stuart, G. S. et al. Amenorrhea rates and predictors during 1 year of levonorgestrel 52 mg intrauterine system use. Contraception, (2018) 97(3), 210–214

21. Bacchi, S., Palumbo, P., Sponta, A., & Coppolino, M. F. (2012). Clinical Pharmacology of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Review. Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry, 11(1), 52–64.

22. Lethaby A, Duckitt K, Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(1):CD000400

23. Bryant-Smith AC, Lethaby A, Farquhar C, Hickey M. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Apr 15;4(4):CD000249.

24. Mansour, Diana et al. "A Review of Clinical Guidelines on the Management of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Women with Heavy Menstrual Bleeding." Advances in therapy vol. 38,1 (2021): 201-225

25. Munro M.G., Boccia R., Friedman A.J. y col. Treatment for iron deficiency anemia associated with heavy menstrual bleeding. OBG Manag. 2019; 1-8

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.

Sangrado menstrual en la mujer anticoagulada

Menstrual bleeding in anticoagulated women

Gumpel, Carina G

Hospital Privado de Rosario, Laboratorio de hemostasia y trombosis (LAHT)

carinagumpel@yahoo.com.ar

SIMPOSIO CAHT - SAH TRASTORNOS HEMORRÁGICOS EN LA MUJER DE EDAD FÉRTIL

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 245-249
Octubre 2023

Palabras claves: sangrado menstrual abundante, anticoagulantes orales directos, ácido tranexámico

Keywords: heavy menstrual bleeding, direct oral anticoagulants, tranexamic acid

Introducción

El tratamiento anticoagulante puede ser por un período limitado de tiempo o para toda la vida. El sangrado es la complicación más importante.

La principal indicación de anticoagulación en la mujer joven es el tromboembolismo venoso (TEV) sea para el manejo de la fase aguda o en el tratamiento extendido.

La prevalencia real del sangrado menstrual abundante es difícil establecer por la influencia de la valoración subjetiva. La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) define al sangrado uterino anormal como un incremento en el volumen del sangrado independientemente de la regularidad, la frecuencia o la duración[1]. El sangrado menstrual se define como abundante cuando la pérdida supera los 80 ml por ciclo, derivando en una disminución del hierro sérico y posteriormente en anemia. Aproximadamente un 40 % de las mujeres que consultan por sangrado menstrual abundante (SMA) pierde menos de 80 ml, de la misma manera que existen casos en los que pérdidas superiores a 80 ml son descriptos como pérdidas moderadas. Sin embargo debemos saber que alrededor del 70 % de las mujeres anticoagualadas va a presentar un SMA.

Otro aspecto importante a considerar en este grupo etario es cómo seleccionar el tratamiento anticoagulante en una mujer en edad fértil, es decir al riesgo teratogénico.

Anticoagulación en la mujer en edad fértil

Entre los conceptos prácticos a considerar al momento de elegir el anticoagulante en una mujer joven, activa, además de la vía de administración, la interacción con alimentos y/o medicamentos, la vida media y cantidad de dosis diarias; conceptos que impactan en la adherencia, se debe tener en cuenta la posibilidad de embarazo puesto que este concepto impacta en la seguridad del tratamiento. Tabla 1

Tabla 1. Cuadro comparativo entre las diferentes terapias anticoagulantes.

		Via de admin	Nº dosis diarias	Atraviesa placenta	Riesgo teratogénico
HBPM		subcutánea	2	no	no
Dicumarinicos					
	warfarina	oral	1	si	si
	acenocumarol	oral	1	si	si
DOAC					
	apixaban	oral	2	si	no definido
	edoxaban	oral	1	si	si
	rivaroxaban	oral	1	si	si
	dabigatran	oral	2	si	si

HBPM: heparina de bajo peso molecular. DOAC: anticoagulantes orales directos

ANTICOAGULANTES ORALES Y SANGRADO MENSTRUAL

1. DICUMARÍNICOS

Aproximadamente un 70% de las mujeres en tratamiento anticoagulante cond dicumarínicos (acenocumarol, warfarina) experimentan cambios en el sangrado menstrual, un 50% mayor duración y un 66% incremento en el volumen[2].

Además del sangrado menstrual las mujeres anticoaguladas pueden presentar hemorragia durante la ovulación y folículos hemorrágicos con el consiguiente riesgo de hemoperitoneo. Esta complicación infrecuente tiene una tasa de mortalidad del 3% y de recurrencia del 25%; por lo que el sangrado de origen ovárico debe ser considerado en toda mujer anticoagulada que se presente con un cuadro de abdomen agudo. En estos casos se debe mantener inhibida la ovulación como método de prevención[2].

2. ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS (DOAC)

Los anticoagulantes de acción directa (DOAC) tienen perfiles de farmacocinética y dosis diferentes. No es de extrañar que presenten además variabilidad en sus perfiles de sangrado, a pesar de que todos comparten una menor incidencia de sangrado intracranial en relación a los anti vitamina K (AVK).

Desafortunadamente los estudios fase III no hay evaluado de manera prospectiva el sangrado menstrual por lo que los datos provienen de los análisis *post hoc.*

2.1 DABIGATRAN

El análisis post hoc de los estudios RE-COVER II y RE-MEDY[4] que comparan dabigatrán 150 mg cada 12 hs contra Warfarina en rango internacional normatizado (RIN) 2 - 3 en el tratamiento del TEV en la fase aguda y como tratamiento extendido respectivamente; mostró que dabigatrán se asocia a una reducción del 41 % de sangrado uterino anormal comparado con warfarina.

2.2 APIXABAN

En el análisis *post hoc* del estudio AMPLIFY que comparó apixaban contra warfarina en el tratamiento del TEV, no se puso en evidencia diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto al sangrado vaginal. Sin embargo si se consideran los sangrados no mayores pero clínicamente relevantes, el 45% eran vaginales en el grupo apixaban comparado con el 20% para el grupo que recibió warfarina y por otro lado hubo una tendencia a una mayor duración del sangrado menstrual (OR 2.3 IC95% 0,5 – 11)[8].

2.3 RIVAROXABAN

El análisis *post hoc* de los estudios EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE; que comparan rivaroxaban 15 mg 2 veces por día por 3 semanas seguidos de rivaroxaban 20 mg/día contra enoxaparina/ AVK en el tratamiento agudo de trombosis venosa profunda (TVP) o tromboembolismo de pulmón (TEP) respectivamente; el rivaroxaban duplicó la incidencia de sangrado uterino en comparación a la observada con enoxaparina/ AVK: 30,7 %/año versus 13,4%/año (RR 2.13 IC95% 1,57 – 2,89)[2,6]. Esta diferencia se mantuvo aún en las mujeres que recibían tratamiento hormonal concomitante.

El 2.1% (19/925) de las mujeres con rivaroxaban en comparación con el 0,3% (3/963) que recibió enoxaparina/ warfarina presentó sangrado uterino mayor con requerimiento transfusional[6].

En un estudio observacional las mujeres tratadas con rivaroxaban en comparación con AVK, presentaron sangrado menstrual más prolongado (27% versus 8,3% p=0,017), tuvieron un mayor número de intervenciones médicas y/o quirúrgicas (25% versus 7,7% p=0,032) y mayor requerimiento de modificación de la dosis del anticoagulante (15 % versus 1.9% p=0.031)[3].

En el subanálisis del estudio EINSTEIN CHOICE[8] que comparó rivaroxaban 20 mg contra rivaroxaban 10 mg contra aspirina en el tratamiento extendido del TEV la dosis de 20 mg de rivaroxaban se asoció a un incremento no significativo tanto en la duración como en la intensidad del sangrado menstrual comparado con la dosis de 10 mg y con aspirina. Por su lado la dosis de rivaroxaban 10 mg comparado con aspirina se asoció también a un aumento no significativo en el flujo y duración del sangrado menstrual. Tabla 2

El estudio *"Rivaroxaban vs apixaban on menstrual blood loss (RAMBLE)"* NCT02761044 permitirá evaluar un diferente patrón de sangrado menstrual entre 2 inhibidores anti Xa.

2.4 EDOXABAN

En el análisis *post hoc* del estudio HOKUSAI-VTE[7] que comparó edoxaban contra warfarina en el tratamiento del TEV se observó sangrado vaginal anormal en las pacientes tratadas con edoxaban 15/100 pacientes (pts) año comparado con 9/100 pts año en las que recibieron warfarina (HR 1,7 IC95% 1,1 – 2,5).

Cuando se analizaron los sangrados no mayores clínicamente relevantes en las mujeres menores de 50 años, más del 50% para ambos grupos fueron sangrados uterinos, de los cuales 8,4% ocurrió en el grupo edoxaban y 5,6% en el grupo que recibió warfarina (OR 1,6 IC95% 1 – 2,4).

En estudios observacionales de la vida real se observó que la incidencia global de sangrado uterino severo en la población expuesta a DOAC es baja. No obstante el tratamiento con rivaroxaban duplica el riesgo tanto comparado con warfarina HR 2.03 (IC95% 1,19 – 3,27) como con apixaban HR 2,25 (IC95% 1,45 – 3,41). Mientras que el uso de apixaban en comparación con Warfarina se asocia a un HR 1.13 (IC95 % 0,55 – 2,28)[9].

En otro estudio de la vida real que comparó el riesgo de complicaciones hemorrágicas entre entre hombres y mujeres anticoagulados por un TEV; se observó que el riesgo era significativamente mayor en mujeres sólo cuando se incluían los sangrados vaginales[10].

TRATAMIENTO

La prevención del sangrado menstrual abundante en toda mujer joven que va a iniciar un tratamiento anticoagulante, debe comenzar con un exhaustivo

Tabla 2. Cuadro comparativo de la frecuencia de sangrado uterino anormal en los análisis post hoc de los estudios randomizados

Anticoagulante	Estudio	Sangrado uterino (%)
Apixaban vs warfarina	AMPLIFY [3]	1,9% vs 1,6% (OR: 1,3 IC95%: 0,3 – 5.5)
Dabigatran vs warfarina	RE-COVER[4] RE-MEDY	5,9% vs 9,6% (OR: 0,59 IC95%: 0,39 – 0,9)
Rivaroxaban vs warfarina	EINSTEIN DVT/PE[5]	HR 2.13 (IC95%: 1,57 – 2,89)
Rivaroxaban 20 mg Vs rivaroxabán 10 mg vs aspirina	EINSTEIN CHOICE[8]	Rivaroxabán 10 mg vs 20 mg: OR 0,76 (IC95% 0,37 -1,57)
		Rivaroxabán 10 mg vs aspirina: OR 1,07 (IC95% 0.49 – 2,4)
		Rivaroxabán 20 mg vs aspirina: OR 1,36 (IC95% 0,62 – 2.96)
Edoxaban vs warfarina	HOKUSAI VTE[6]	8,4% vs 5,6% (OR 1.6 IC95%: 1 – 2.4)

interrogatorio acerca de los antecedentes hemorrágicos y específicamente acerca de la existencia de una historia personal de sangrado menstrual abundante.

ANTICONCEPTIVOS

Entre los tratamientos hormonales, el uso de los anticonceptivos libres de estrógenos suelen ser de elección puesto que es sabido que no incrementan el riesgo de trombosis, por lo que pueden ser continuados aún luego de suspendida la terapia anticoagulante. En una revisión sistemática[11] los anticonceptivos de progestágenos puros, con excepción de la medroxiprogesterona, no incrementaron el riesgo de eventos trombóticos arteriales ni venosos, incluso cuando fueron utilizados en poblaciones de alto riesgo de trombosis (trombofilia, historia de TEV). Como desventaja pueden asociarse a irregularidades en el ciclo menstrual especialmente en los primeros 18 meses por lo que si bien son de elección en cuanto a seguridad pueden no ser de preferencia. Los anticonceptivos orales combinados (AOC): estrógenos + progestágenos inhiben la proliferación endometrial, que favorece el control del sangrado menstrual. El análisis post hoc de los estudios EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE[6] no evidenció diferencias significativas en la incidencia de TEV: 3,7 %/año en las pacientes anticoaguladas en tratamiento hormonal comparadas con 4,7%/año en las que no lo recibían. HR 0,56 (IC95%: 0.23 – 1,39). Los AOC deben suspenderse 6 semanas antes de la terapia anticoagulante.

El dispositivo intrauterino (D.I.U.) con levonorgestrel resulta la intervención más efectiva. El contenido de levonorgestrel reduce la proliferación endometrial y disminiuye el sangrado menstrual en alrededor del 50 %, aún en mujeres con trastornos anatómicos predisponentes.

ACIDO TRANEXÁMICO

El ácido tranexámico es un análogo sintético de la lisina, actúa uniéndose de manera reversible al receptor de lisina en el plasminógeno, de esta manera previene la conversión a plasmina y la posterior degradación de la fibrina[12].

Su eficacia en el manejo del sangrado menstrual abundante ya ha sido demostrada. En una revisión de COCHRANE[13] el uso del ácido tranexámico demostró ser más efectivo comparado con placebo y con progestágenos pero menos que el D.I.U. con levonorgestrel.

En la monografía del producto, el uso de ácido tranexámico está contraindicado en pacientes con TEV agudo o con historia de TEV. Sin embargo la evidencia actual tanto por publicaciones de casos y controles como en el más reciente *WOMAN Trial*[14] sobre el uso del ácido tranexámico en el sangrado obstétrico no se observó un aumento significativo en el riesgo de TEV. No está bien definido el riesgo de TEV que puede derivar de la combinación de ácido tranexámico con anticonceptivos orales combinados.

El estudio MEDEA[15], en curso; planea randomizar aproximadamente unas 120 mujeres con sangrado menstrual abundante en tratamiento con inhibidores directos del FXa y dividirlas en 3 ramas: 1) cambiar a dabigatran, 2) continuar con el inhibidor de FXa y agregar ácido tranexámico y 3) continuar con el inhibidor de FXa sin intervención.

CONCLUSIÓN

El manejo del sangrado menstrual durante el tratamiento anticoagulante nos expone frente al dilema de encontrar el equilibrio terapéutico exacto entre anticoagular a una mujer que sangra y controlar el sangrado en una mujer con riesgo de trombosis.

El sangrado uterino anormal, a pesar de ser una complicación frecuente, asociada a casi todos los an-

Tabla 3. Cuadro comparativo entre los diferentes métodos hormonales para el control del sangrado menstrual durante el tratamiento anticoagulante.

Terapia hormonal	Efectividad en control del SMA	Indicados durante terapia anticoagulante	Indicados fuera de la terapia anticoagulante
Progestágenos puros	´+	+	+
Medroxiprogesterona	+	+	no
AOC	+	+	no
DIU con levonorgestrel	++	+	+

ticoagulantes, es subestimado puesto que no ha sido evaluado de manera prospectiva en ninguno de los estudios de fase III que comparan DOAC con warfarina en el tratamiento del TEV. El mayor sangrado observado con los inhibidores directos del FXa, especialmente con rivaroxaban, parecería ser un fenómeno de grupo.

Es común que frente a un evento agudo de trombosis la primera conducta sea la suspensión del tratamiento anticonceptivo. Este brusco cambio hormonal puede además ser un factor que incremente el sangrado menstrual, más aún cuando su uso ya estaba asociado al manejo del sangrado menstrual abundante.

Existen sin embargo, alternativas útiles y seguras que permiten sobretodo restablecer o preservar una óptima calidad de vida en estas mujeres. Disponemos hoy para el tratamiento tanto de métodos hormonales o del ácido tranexámico, quedando pendiente definir en estudios bien diseñados la seguridad del tratamiento oombinado de ambos para el manejo de los casos más refractarios.

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Beyen – Westendorf J, Marten S. Reproductive issues in women on direct oral anticoagulants. Res Pract Thromb Haemost 2021; 5: e12512.
2. Huq FY, Tvarkova K, Arafa A, Kadir RA. Menstrual problems and contraception in women of reproductive age receiving oral anticoagulation. Contraception 2011; 84 (2): 128 – 132.
3. Godin R, Marcoux V, Tagalakis V. Abnormal uterine bleeding in women receiving direct oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism 2017; 93 – 95: 1 – 5.
4. Brekelmans M,Scheres L, Bleker S et al. Abnormal vaginal bleeding in women with venous thromboembolism treated with apixaban or warfarina. Thromb Haemost 2017; 117: 809 – 815.
5. Huisman M, Ferreira M, Feuring M et al. Less abnormal uterine bleeding with dabigatran versus warfarin in women treated for acute venous thromboembolism. J Thromb Haemost 2018; 16: 1775- 1778
6. Martinelli I, Lensing A, Middeldorp S et al. Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use. Blood 2016; 127 (11): 1417 – 1425.
7. Scheres LJJ, Brekelmans MPA, Ageno W et al. Abnormal vaginal bleeding in women of reproductive age treated with edoxaban or warfarin for venous thromboembolism: a post hoc analysis of the Hokusai-VTE study. BJOG 2018; 125 (12): 1581-1589.
8. Boonyawat K, Lensing A, Prins M y col. Heavy menstrual bleeding in women on anticoagulant treatment for venous thromboembolism: comparison of high versus low-dose rivaroxaban with aspirin. Res Pract Thromb Haemost 2021; 5: 308 – 313.
9. Weaver J, Shoaibi A, Truong H y col. Comparative assessment of severe uterine bleeding following exposure to direct oral anticoagulants: a network study across four observational databases in the USA. Drug Safety 2021; 44: 479 – 497.
10. Palareti G, Legnani C, Antonucci E. Do women with venous thromboembolism bleed more than men during anticoagulation? Data from the real-life prospective START- Register. Ther Adv Drug Saf 2021; 12: 1 – 14.
11. Tepper N, Whiteman N, Marchbanks P y col. Progestin-only contraception and thromboembolism: a systematic review. Contraception 2016; 94:678 – 700.
12. Thorn JG, James PD, Reid RL.Heavy menstrual bleeding: is tranexamic acid a safe adjunct to combined hormonal contraception. Contraception 2018; 98(1): 1 – 3.
13. Bofill Rodriguez M, Dias S, Jordan V y col. Interventions for heavy menstrual bleeding: overview of Cochrane reviews and network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2022; 5 (5): CD013180.
14. WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international randomized, double blind, placebo-controlled trial. Lancet 2017; 389: 2105 – 2116.
15. Hamulyak E, Wiegers H, Scheres L y col. Heavy menstrual bleeding on direct FXa inhibitors: rationale and design of the MEDEA study. Res Pract Thromb Haemost 2020; 5(1): 223 – 230.

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.

Estudios citogenéticos y citomoleculares en leucemia linfocítica crónica. Su importancia en el seguimiento clínico de los pacientes

Cytogenetics and molecular cytogenetics in chronic lymphocytic leukemia. Its importance in the clinical outcome of patients

Slavutsky, Irma

Laboratorio de Genética de Neoplasias Linfoides, Instituto de Medicina Experimental, CONICET-Academia Nacional de Medicina.

islavutsky@hematologia.anm.edu.ar
islavutsky@hotmail.com

BIOMARCADORES EN LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA. VALOR PRONÓSTICO Y PREDICTIVO

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 250-255
Octubre 2023

Palabras claves: Leucemia linfocítica crónica; citogenética; FISH; microarrays.

Keywords: Chronic lymphocytic leukemia; Cytogenetics; FISH; Microarrays.

Introducción

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es la leucemia más frecuente en adultos de occidente, representando el 30% de todas las leucemias. Se caracteriza por tener un curso clínico muy variable, con pacientes que presentan larga sobrevida con poco requerimiento terapéutico y otros que muestran rápida progresión de la enfermedad a pesar de los tratamientos específicos[1]. En este marco, los estudios genéticos constituyen herramientas de gran utilidad en la búsqueda de nuevos marcadores moleculares que permitan predecir la evolución clínica y sobrevida de los pacientes, así como profundizar en el conocimiento de los procesos involucrados en la iniciación, promoción y progresión tumoral. Entre ellos destacamos los estudios citogenéticos y citomoleculares que han demostrado ser de gran utilidad en la caracterización biológica de la enfermedad[2-5].

En lo que respecta al análisis citogenético, los primeros estudios permitieron obtener metafases en el 40-50% de los casos, la mitad de los cuales presentaban alguna alteración cromosómica[6]. El mejoramiento de los métodos de cultivo y la introducción de nuevos mitógenos, incluyendo los más recientes Oligo DSP30 e IL-2, permitieron obtener metafases en el 80-90% de los casos con una frecuencia de aberraciones del 60-70%[7-9]. Por su parte, la técnica de FISH *(Fluorescence in situ hybridization)* ha hecho factible la detección de rearreglos genómicos en más del 80% de los pacientes y permitido el establecimiento de grupos de riesgo citogenético, demostrando ser de suma importancia en la caracterización de la LLC. Entre ellos, la deleción monoalélica de 13q14.3 [del(13q)] es la anomalía más frecuente, observada en aproximadamente el 55% de los pacientes, asociada a buen pronóstico cuando se encuentra como única alteración, las deleciones 11q22 [del(11q)], lugar donde se ubican los genes *ATM (ataxia telangiectasia mutated)* y *BIRC3 (baculoviral IAP repeat-containing protein 3)*, y 17p13 [del(17p)], que determina la pérdida del gen *TP53 (Tumor Protein p53)*, se encuentran relacionadas a mala

evolución clínica y escasa respuesta al tratamiento, en tanto que la trisomía 12 presenta un pronóstico intermedio[2,5]. Esto se ve ya reflejado en las Guías de Diagnóstico y tratamiento de la LLC del International Workshop on CLL[10], que recomienda evaluar estas alteraciones siempre en los protocolos clínicos y sugiere efectuar su análisis en la práctica clínica previo al inicio de cada nueva línea de tratamiento.

Resulta importante destacar que ambas técnicas, citogenética con bandeo G (CBG) y FISH son complementarias, dado que algunas de las deleciones mencionadas son muy pequeñas y no pueden ser observadas por CBG, pero sí son identificadas por FISH y, por el contrario, hay diferentes anomalías cromosómicas y cariotipos complejos (CC) (≥3 anomalías cromosómicas numéricas y/o estructurales), que no son detectados por el panel de FISH y si por CBG[11] (Figura 1).

Más recientemente se han desarrollado las técnicas de microarrays (CMA: *chromosome microarray analysis*) que permiten una mayor definición en la detección de alteraciones citogenéticas, el análisis completo del genoma y de alteraciones en el número de copias en un único experimento, particularmente el CGH-array (*comparative genomic hibrydization array*) y el SNP-array *(Single nucleotide polymorphism array)*[12,13]. En estos casos el estudio se efectúa a partir de una muestra de ADN, no siendo necesario la presencia de células leucémicas frescas ni el empleo de estimulación mitogénica. No obstante, la información que provee el CMA resulta también complementaria de la obtenida con las técnicas anteriormente citadas.

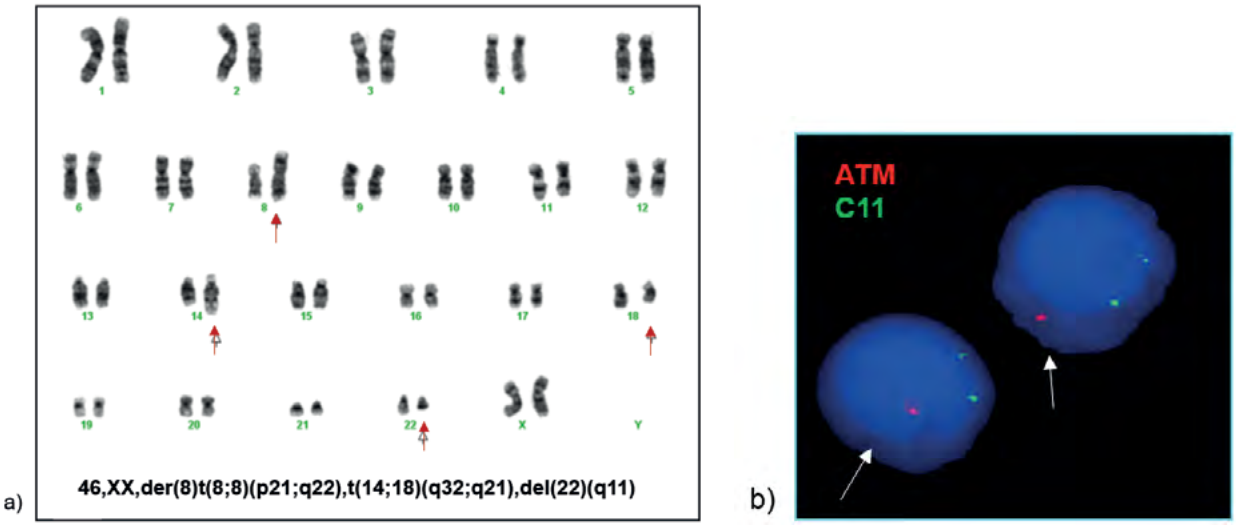
En cuanto a la muestra para efectuar los estudios genéticos en LLC, resulta de elección emplear sangre periférica, tejido en el cual se acumulan los linfocitos leucémicos. En el caso del linfoma de linfocitos pequeños puede utilizarse material de biopsia de ganglio linfático. Como se mencionó previamente, los cultivos requieren el empleo de agentes mitogénicos que pueden ser Pokeweed Mitogen (PM) *(Phytolacca Americana, Sigma)* o 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) solos, cada uno durante 96 h, el Oligo DSP30 + IL-2 durante 72 h o bien la combinación de TPA o PM + Oligo DSP30 en el mismo tubo o frasco de cultivo durante 72 h. Siempre resulta conveniente efectuar la siembra por duplicado.

Complejidad genética en LLC

Sabemos que la complejidad citogenética y la inestabilidad genómica llevan a modificaciones en la expresión de un importante número de genes, permitiendo que las células tumorales respondan rápidamente a la presión selectiva[14]. En este contexto, resulta de importancia la presencia de CC, asociados a pronóstico adverso[4,15].

Trabajos recientes con un alto número de casos han permitido diferenciar a los pacientes con CC en distintos grupos de riesgo acorde al número de

Figura 1. a) Cariotipo complejo de un paciente con LLC; b) Núcleos interfásicos hibridados con la sonda ATM (11q22) (LiVE-LEXEL, Buenos Aries, Argentina) mostrando deleción del gen *ATM* (1 señal roja) y dos señales del centrómero del cromosoma 11 (2 señales verdes).



alteraciones, considerándose 3 anomalías como riesgo bajo, 4 intermedio y 5 o más riesgo alto[16,17]. Particularmente, los casos con ≥5 anomalías presentan muy mala evolución clínica, independientemente del estadio, el estado mutacional de IGHV *(Immunoglobulin heavy variable)* o la presencia de alteraciones de *TP53*, en tanto que los que tienen 3 o 4 alteraciones muestran corta sobrevida sólo cuando están acompañados de disrupción de *TP53* (deleción y/o mutación)[16].

La presencia de CC se observa en el 15% de los pacientes con LLC[15,16], y representa el 8% de los casos con linfocitosis monoclonal B[16]. Se encuentra asociado a estadios avanzados de la enfermedad, IGHV no mutada, alteraciones de *TP53* [del(17p) y/o mutación de *TP53*], del(11q), y trisomía 12, así como a una muy baja presencia de del(13q) como única alteración (6,4%) y FISH normal (3,7%)[15, 16]. Simultáneamente, se relacionan con acortamiento telomérico, sustentando la asociación entre telómeros cortos e inestabilidad genómica en LLC, constituyendo un marcador de pronóstico adverso independiente[18-21]. Aproximadamente el 80% de los pacientes con CC presentan disrupción de *TP53*[16]. Este gen es un supresor tumoral que actúa como un factor de transcripción regulando la expresión de múltiples genes relacionados con ciclo celular, integridad genómica, apoptosis, reparación del ADN, entre otras, y cuya disrupción promueve inestabilidad genómica, originando diferentes alteraciones cromosómicas[22]. Asimismo, Rigolin et al[23] observaron que los CC con rearreglos desbalanceados constituyen un grupo de muy mal pronóstico con características particulares, tales como aumento de alteraciones de *TP53* y baja frecuencia de del(11q).

En este contexto resulta interesante destacar la presencia de pacientes con trisomías 12 y 19 (+12+19) que constituyen un subgrupo con CC y características clínico-biológicas específicas. La trisomía 19 se observa en el 1,6-5% de los casos con LLC y en el 10-12% de los pacientes con trisomía 12 y representa el 10% de los casos con CC con ≥3 alteraciones, siendo un evento secundario originado muy probablemente, por evolución clonal[8,16,24-27]. Estos pacientes se caracterizan por ser relativamente jóvenes (edad media 59 años), presentar elevada expresión de CD38, baja frecuencia de alteraciones de *TP53*, expresión de paraproteína monoclonal detectable por immunofijación, IGHV mutada, isotipo IgG y restricción de cadena liviana lambda, sugiriendo un particular proceso immunopatogénico en su desarrollo[28]. Asimismo, presentan un curso clínico indolente con más larga sobrevida comparado con los casos con +12 como única alteración y respecto de aquellos con CC con otras anomalías, probablemente relacionado con su fuerte asociación con IGHV mutada[16,29]. Aproximadamente el 75% de los pacientes con +12+19 tiene también +18 y/o anomalías estructurales y frecuente presencia de del(13q) [26, 29]; un subgrupo menor (20% de los casos) presenta otras trisomías que involucran a los cromosomas 3, 22 y 4. Este último subgrupo de pacientes también presenta un curso indolente, aunque con menor sobrevida que aquellos con +12+19, alta expresión de CD38 e IGHV mutada, pero muestran alta incidencia de manifestaciones autoinmunes y coexistencia de otras neoplasias (46% y 50% de los casos, respectivamente)[29]. Estos hallazgos indican que no todos lo CC presentan pronóstico desfavorable, siendo recomendado por el ERIC *(European Research Inciative on CLL)* dejar este concepto asentado cuando se informan estos casos.

Por otra parte, el análisis por CBG o la evaluación del genoma mediante CMA muestra ganancias recurrentes de 2p, 3q y 8q, y pérdidas de 3p, 4p, 6q, 8p, 9p, 15q, y 18p. El análisis univariado observa que las ganancias de 2p y 8q y las pérdidas de 9p y 18p se encuentran asociadas a pronóstico adverso en el marco de tratamientos con quimioinmunoterapia [3,4,30,31], en tanto que las pérdidas de 8p y 18p fueron relacionadas a resistencia a ibrutinib[32].

Otro aspecto de interés lo constituye la presencia de heterogenidad cariotípica, considerada como la presencia de 2 o más clones, fenómeno significativamente asociado a estadios avanzados, mayor edad, del(17p), del(11q) y corta sobrevida[20]. Esta heterogeneidad puede también ser evaluada por SNP-array pero no mediante WGS *(whole genome sequencing)* o CMA que no permiten identificar clones independientes[33]. Sin duda, el análisis CBG provee una amplia información del genoma, permitiendo además la detección de diferentes clones y heterogeneidad intraclonal.

Análisis empleando CMA

Los arrays fueron desarrollados en la década del `90 en el marco de estudios de investigación y posteriormente comenzaron a utilizarse en los laboratorios de

citogenética para la evaluación de anomalías cromosómicas constitucionales y alteraciones adquiridas en neoplasias humanas, tanto tumores sólidos como neoplasias hematológicas[34,35]. En su análisis, solamente se consideran como anomalías asociadas al tumor las alteraciones en el número de copias (CNA: *copy number aberrations*) de ≥5 Mb para aquellas anomalías en loci no recurrentes en la patología, y de ≥10 Mb para los CN-LOH *(loss of heterocigocity)*. Las CNA <5 Mb se reportan solamente si involucran a una alteración conocida en el tumor analizado. Esta técnica es de utilidad para el análisis del genoma y la detección de alteraciones cromosómicas recurrentes en la patología y está asociada a corta sobrevida y enfermedad avanzada. También resulta útil en el análisis de complejidad genómica, considerada como la presencia de 3 o más anomalías[31,36,37]. Un trabajo reciente[31] subdivide a los pacientes con LLC con complejidad genómica en 3 grupos: baja complejidad (0-2 CNAs), intermedia (3-4 CNAs) y alta (≥5 CNAs), muy similar a lo observado por CBG[16], siendo el grupo de alto riesgo un factor de pronóstico adverso independiente para el tiempo al primer tratamiento y la sobrevida mediante análisis multivariado[31], constituyendo una metodología promisoria para la detección de pacientes con alta complejidad genómica. En el contexto del protocolo MURANO, el grupo de ≥5 CNAs ha sido asociado a mal pronóstico en pacientes tratados tanto con quimioinmunoterapia estándar (Bendamustina + Rituximab) como con nuevos agentes (Venetoclax + rituxamab)[38]. Más recientemente, Fürstenau y col. [39] detectaron que el CC de alto riesgo (≥5 alteraciones) es un factor de pronóstico adverso independiente en pacientes tratados con combinaciones de venetoclax, sustentando la incorporación del CBG entre los estudios al diagnóstico de la LLC. Si bien el ERIC no ha incluido aún el CBG entre los estudios recomendados en la práctica clínica general y sí en los protocolos de tratamiento[27], el mismo se encuentra ya recomendado, pero no mandatorio, en el Grupo de estudio de la LLC francés (FILO-CLL: *French Innovative Leukemia Organization*) y específicamente como estudio adicional antes de comenzar tratamiento en el grupo alemán[40,41].

Conclusiones

Concluyendo, podemos mencionar que el análisis CBG permite definir alteraciones no observables por el panel de FISH y revelar la existencia de CC tampoco detectada por esta última. Si bien CMA puede detectar la presencia de CC, existen aún discordancias significativas con el CBG[13]. Entre ellas, las translocaciones balanceadas que son solamente detectadas por CBG. Por otra parte, la técnica de FISH mediante el pintado total del cromosoma confirmó que no todos los rearreglos complejos observados en el CC implican ganancia o pérdida de material genético. Por el contrario, algunas anomalías consideradas como simples monosomías o translocaciones desbalanceadas en el cariotipo corresponden a múltiples CNA o cromotripsis al usar CMA. Asimismo, CMA tiene baja sensibilidad para detectar del(17p), siendo en estos casos mucho más sensible la técnica de FISH[13]. La Tabla 1 muestra las ventajas y desventajas de cada una de estas técnicas.

En este contexto, el ERIC alienta la realización del CBG previo al inicio del tratamiento, pero sugiere no usar este único estudio para tomar decisiones terapéuticas[27]. Asimismo, recomiendan realizar siempre CBG en estudios clínicos tendiente a la inclusión de pacientes con CC u otras alteraciones citogenéticas de potencial significado clínico en protocolos de tratamiento con nuevos agentes. En referencia a CMA, recomiendan su inclusión en el contexto de protocolos de tratamiento, dada su capacidad para detectar el grado de inestabilidad genómica, pero no en la práctica clínica de rutina, debido a su limitación para identificar alteraciones estructurales[13]. Sin duda, la amplia utilización de estas técnicas permitirá profundizar el conocimiento de la LLC, así como definir más claramente los diferentes grupos de riesgo.

Tabla 1. Cuadro comparativo de CBG, FISH y CMA para la detección de cambios genómicos en LLC.

Estudio	Ventajas	Desventajas
Bandeo G	Visualización de todos los cromosomas Análisis de células individuales Detección de alteraciones balanceadas (transl, inversiones) Sensibilidad 10%-15% Detección de evolución clonal Detección de anomalías nuevas y cariotipos complejos	Requiere cultivo con estimulación mitogénica. Resolución 10-20 Mb Necesidad de técnicas complementarias para definición de rearreglos complejos No detecta LOH. Requiere más tiempo de análisis
FISH	Resolución de 150-900 Kb (dependiendo de la sonda). Sensibilidad para detección de clones 3%-5%. No requiere cultivo celular.	Detecta sólo las alteraciones de la sonda en uso. Requiere el uso de 4-5 sondas Baja detección de evolución clonal No detecta LOH ni cromotripsis.
CGH array SNP array	Escanea el genoma completo Resolución de 50 Kb. Detección de anomalías nuevas y cariotipos complejos Detección de LOH si están los SNP en la plataforma. Muy automatizada No requiere cultivo celular (parte del ADN). Detección de anomalías nuevas desbalanceadas (regiones, genes) Detección de inestabilidad/cromotripsis	No detecta rearreglos cromosómicos balanceados (transl, inversiones). Difícil detección de múltiples clones. Sensibilidad 10%-20% (dependiendo de la plataforma). Si la masa tumoral es baja requiere enriquecimiento de células B.

CBA: citogenética con bandeo G; CMA: *chromosome microarray analysis*. Modificado de Baliakas et al [27].

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini M. Chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2005; 352: 804-15.
2. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A y col. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2000; 343:1910-6.
3. Haferlach C, Dicker F, Schnittger S y col. Comprehensive genetic characterization of CLL: a study on 506 cases analysed with chromosome banding analysis, interphase FISH, IgV(H) status and immunophenotyping. Leukemia 2007; 21:2442–51.
4. Travella A, Ripollés L, Aventin A y col. Structural alterations in chronic lymphocytic leukemia. Cytogenetic and FISH analysis Hematol Oncol 2013; 31: 339-47.
5. Van Dyke DL, Werner L, Rassenti LZ y col. The Döhner fluorescence in situ hybridization prognostic classification of chronic lymphocytic leukaemia (CLL): the CLL Research Consortium experience. Br J Haematol 2016; 173: 105-13.
6. Han T, Ozer H, Sadamori N y col. Prognostic importance of cytogenetic abnormalities in patients with chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 1984; 310: 288-292.
7. Oscier DG, Gardiner AC, Mould SJ, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in CLL: clinical stage, IGVH gene mutational status, and loss or mutation of the p53 gene are independent prognostic factors. Blood. 2002; 100: 1177-84.
8. Dicker F, Schnittger S, Haferlach T y col. Immunostimulatory oligonucleotide-induced metaphase cytogenetics detect chromosomal aberrations in 80% of CLL patients: a study of 132 CLL cases with correlation to FISH, IgVH status, and CD38 expression. Blood 2006; 108: 3152-60.
9. Put N, Konings P, Rack K,y col. Improved detection of chromosomal abnormalities in chronic lymphocytic leukemia by conventional cytogenetics using CpG oligonucleotide and interleukin-2 stimulation: A Belgian multicentric study. Genes Chromosomes Cancer 2009; 48: 843-53.
10. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D y col. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 2008; 111: 5446-56.
11. Rigolin GM, Cibien F, Martinelli S y col. Chromosome aberrations detected by conventional karyotyping using novel mitogens in chro-

nic lymphocytic leukemia with "normal" FISH: correlations with clinicobiologic parameters. Blood 2012; 119: 2310-13.

12. Sargent R, Jones D, Abruzzo LV y col. Customized oligonucleotide array-based comparative genomic hybridization as a clinical assay for genomic profiling of chronic lymphocytic leukemia. J Mol Diagn 2009; 11: 25-34.
13. Ramos-Campoy S, Puiggros A, Bea S y col. Chromosome banding analysis and genomic microarrays are both useful but not equivalent methods for genomic complexity risk stratification in chronic lymphocytic leukemia patients. Haematologica 2022; 107:593-603.
14. Ben-David U, Amon A. Context is everything: aneuploidy in cancer. Nat Rev Genet 2020; 21: 44-62.
15. Baliakas P, Iskas M, Gardiner A y col. Chromosomal translocations and karyotype complexity in chronic lymphocytic leukemia: a systematic reappraisal of classic cytogenetic data. Am J Hematol 2014; 89: 249-55.
16. Baliakas P, Jeromin S, Iskas M y col. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. Blood 2019; 133: 1205-16.
17. Kittai AS, Miller C, Goldstein D y col. The impact of increasing karyotypic complexity and evolution on survival in patients with CLL treated with ibrutinib. Blood 2021; 138: 2372-82.
18. Lin TT, Letsolo BT, Jones RE y col. Telomere dysfunction and fusion during the progression of chronic lymphocytic leukemia: evidence for a telomere crisis. Blood 2010; 116:1899-1907.
19. Dos Santos P, Panero J, Palau Nagore V, Stanganelli C, Bezares RF, Slavutsky I. Telomere shortening associated with increased genomic complexity in chronic lymphocytic leukemia. Tumour Biol 2015; 36: 8317-22.
20. Thomay K, Fedder C, Hofmann W y col. Telomere shortening, TP53 mutations and deletions in chronic lymphocytic leukemia result in increased chromosomal instability and breakpoint clustering in heterochromatic regions. Ann Hematol 2017; 96: 1493-1500.
21. Jebaraj BMC, Tausch E, Landau DA y col. Short telomeres are associated with inferior outcome, genomic complexity, and clonal evolution in chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2019; 33: 2183-94.
22. Kastenhuber ER, Lowe SW. Putting p53 in context. Cell. 2017; 170:1062-78.
23. Rigolin GM, Saccenti E, Guardalben E y col. In chronic lymphocytic leukaemia with complex karyotype, major structural abnormalities identify a subset of patients with inferior outcome and distinct biological characteristics. Br J Haematol. 2018; 181: 229-33.
24. Schwaenen C, Nessling M, Wessendorf S, y col. Automated array-based genomic profiling in chronic lymphocytic leukaemia: development of a clinical tool and discovery of recurrent genomic alterations. Proc Nat Acad Sci USA 2004; 101, 1039-44.
25. Sellmann L, Gesk S, Walter C y col. Trisomy 19 is associated with trisomy 12 and mutated IGHV genes in B-chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol. 2007; 138: 217-20.
26. Ibbotson R, Athanasiadou A, Sutton LA y col. Coexistence of trisomies of chromosomes 12 and 19 in chronic lymphocytic leukemia occurs exclusively in the rare IgG-positive variant. Leukemia. 2012; 26:170-72.
27. Baliakas P, Espinet B, Mellink C y col. Cytogenetics in chronic lymphocytic leukemia: ERIC Perspectives and recommendations. Hemasphere 2022; 6: e 707.
28. Vardi A, Agathangelidis A, Sutton LA y col. IgG-switched CLL has a distinct immunogenetic signature from the common MD variant: ontogenetic implications. Clin Cancer Res 2014; 20:323-30.
29. Baliakas P, Puiggros A, Xochelli A y col. Additional trisomies amongst patients with chronic lymphocytic leukemia carrying trisomy 12: the accompanying chromosome makes a difference. Haematologica 2016;101: e299-302.
30. Blanco G, Puiggros A, Baliakas P y col. Karyotypic complexity rather than chromosome 8 abnormalities aggravates the outcome of chronic lymphocytic leukemia patients with TP53 aberrations. Oncotarget 2016; 7: 80916-24
31. Leeksma AC, Baliakas P, Moysiadis T y col. Genomic arrays identify high-risk chronic lymphocytic leukemia with genomic complexity: a multi-center study. Haematologica 2021; 106: 87-97.
32. Kadri S, Lee J, Fitzpatrick C y col. Clonal evolution underlying leukemia progression and Richter transformation in patients with ibrutinib-relapsed CLL. Blood Adv 2017; 1: 715-27.
33. Zucker MR, Abruzzo LV, Herling CD y col. Inferring clonal heterogeneity in cancer using SNP arrays and whole genome sequencing. Bioinformatics. 2019; 35: 2924-31.
34. Simons A, Sikkema-Raddatz B, de Leeuw N y col. Genome-wide arrays in routine diagnostics of hematological malignancies. Hum Mutat 2012; 33: 941-48.
35. Schoumans J, Suela J, Hastings R y col. Guidelines for genomic array analysis in acquired haematological neoplastic disorders. Genes Chromosomes Cancer 2016; 55: 480-91.
36. Gunnarsson R, Mansouri L, Isaksson A y col. Array-based genomic screening at diagnosis and during follow-up in chronic lymphocytic leukemia. Haematologica 2011; 96: 1161-69.
37. Chun K, Wenger GD, Chaubey A y col. Assessing copy number aberrations and copy-neutral loss-of-heterozygosity across the genome as best practice: an evidence-based review from the Cancer Genomics Consortium (CGC) working group for chronic lymphocytic leukemia. Cancer Genet 2018; 228–229: 236-50.
38. Kater AP, Wu JQ, Kipps T y col. Venetoclax plus rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia: 4-year results and evaluation of impact of genomic complexity and gene mutations from the MURANO phase III study. J Clin Oncol 2020; 38: 4042-54.
39. Fürstenau M, Thus YJ, Robrecht S y col. High karyotypic complexity is an independent prognostic factor in patients with CLL treated with venetoclax combinations. Blood 2023; 142: 446-59.
40. Quinquenel A, Aurran-Schleinitz T, Clavert A y col. Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: recommendations of the French CLL study group (FILO). HemaSphere 2020; 4: e473.
41. Wendtner C-M, Dreger P, Eichhorst B, et al. Chronische Lymphatische Leukamie (CLL). 2020. Available at: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/ guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html. Last accessed August 28, 2023.

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.

Relevancia de las mutaciones de *TP53*. ¿Cuándo solicitar su estudio?

Importance of TP53 mutations. When to request your study?

Stanganelli, Carmen

División Patología Molecular, Instituto de Investigaciones Hematológicas, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina.

carmen.stanganelli13@gmail.com

BIOMARCADORES EN LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA. VALOR PRONÓSTICO Y PREDICTIVO

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 256-261
Octubre 2023

Palabras claves: *TP53*, mutaciones, LLC.

Keywords: *TP53*, mutations, CLL.

Introducción

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es la forma más común de leucemia en adultos en el mundo occidental, constituyendo aproximadamente el 30% de todas las leucemias, con una incidencia de 4,9/100000 habitantes por año[1]. Se caracteriza por la proliferación y acumulación clonal de células B maduras, típicamente CD5-positivas, en sangre periférica, médula ósea, ganglios linfáticos y bazo[2]. La edad promedio al diagnóstico se encuentra entre 67 y 72 años, con una relación hombre:mujer 1,9:1, que se mantiene en las diferentes etnias[1]. El curso clínico de la patología es altamente variable con tiempos hasta la progresión que van desde meses a décadas. Aproximadamente un tercio de los pacientes presentan un curso estable con larga sobrevida y poco requerimiento terapéutico, otro tercio puede progresar muchos años después del diagnóstico, en tanto que el tercio restante presenta rápida progresión de la enfermedad y requiere tratamiento inmediato[3,4]. Esta heterogeneidad clínica muestra la importancia de los marcadores pronóstico y predictivos para estratificar a los pacientes en categorías de riesgo que permitan orientar el seguimiento clínico[4]. Entre ellos encontramos las mutaciones del gen *TP53* (*tumor protein P53*) y/o las deleciones de 17p13 (del17p13), lugar donde mapea dicho gen.

El gen supresor tumoral *TP53* codifica un factor de transcripción que desempeña un papel central en el mantenimiento de la integridad del genoma y en la respuesta al estrés celular, regula la expresión de genes diana que participan en el control del ciclo celular, apoptosis, senescencia, reparación del ADN y cambios en el metabolismo[5]. Dicho gen codifica una proteína de 393 aminoácidos (aa), comprende 11 exones, de los cuales el exón 1 es no-codificante, en el exón 2 existen dos sitios de inicio de la transcripción y el 11 contiene el codón de terminación y una gran secuencia no codificante. La proteína se puede dividir en dominios funcionales: en la región N-terminal tiene un dominio de transactivación (TAD), seguido por una región rica en prolina

(PRR), una secuencia específica de unión al DNA (DBD), un dominio de oligomerización (OD) y un dominio regulatorio (RD). La proteína p53 se une al ADN como un homotetrámero que comprende cuatro cadenas idénticas; este proceso de tetramerización es necesario para su función, la presencia de mutaciones en el OD puede impedir su actividad[6] (Figura 1).

Si bien la mayoría de las mutaciones se agrupan dentro del DBD (codones 100–300), la secuenciación debe cubrir el DBD y el OD (exones 4–10), sin embargo, debido a que se han detectado mutaciones en casi todos los codones, idealmente debería analizarse la secuencia codificante entera (exones 2-11) [7] (Figura 2).

Alteraciones de *TP53*. Su efecto sobre la función y patogénesis

Los primeros estudios utilizando la técnica de FISH *(fluorescence in situ hybridization)* revelaron que los pacientes con LLC que presentan la del17p13 mostraban una sobrevida significativamente menor respecto de los casos que tenían otras anomalías citogenéticas recurrentes[2], así como tiempos cortos de progresión de la enfermedad y respuestas deficientes al tratamiento inmuno-quimoterápico[8-10], constituyendo un fuerte marcador pronóstico y predictivo[7,11].

Al presente, los defectos de este gen, tanto las deleciones como las mutaciones de *TP53*, constituyen biomarcadores claves en la toma de decisiones terapéuticas en LLC[12,13]. Las mutaciones más frecuentes son las variantes con cambio de sentido (missense). No obstante, también se producen inserciones o deleciones (indels) que originan corrimiento del marco de lectura, mutaciones sin sentido (nonsense) o mutaciones en el sitio de splicing, todas ellas de valor pronóstico adverso[14] (Figura 3). Aunque las transiciones son frecuentes, son raras en los sitios CpG.

Las combinaciones de estos mecanismos determinan la pérdida de la función del gen *TP53* (Figura 2)[15,16]. La mayoría de los casos (60-80%) presentan anomalías en ambos alelos: un alelo con del17p13 y el segundo alelo con mutación[17]. Una proporción de pacientes presenta solo deleción (10%) o solo mutación (20-30%) dependiendo de la cohorte analizada y la metodología utilizada[9,13,18]. La alta frecuencia de mutación sin deleción es debida a la presencia de mutaciones en ambos alelos, en algunos casos la mutación puede estar acompañada de una pérdida de heterocigosidad (LOH) del alelo restante, resultando en la duplicación del alelo mutado[7] (Figura 4). Estas anomalías ocurren en aproximadamente el 5%-15% de los casos de LLC al momento del diagnóstico o antes del tratamiento de primera línea y alrededor del 40% en casos refractarios al tratamiento con fludarabina[5,7, 8,19], siendo causa de inestabilidad genómica en la célula leucémica[7,16,20]. Además, el perfil mutacional no es diferente en pacientes con LLC con y sin tratamiento previo, lo que sugiere que el mecanismo subyacente al desarrollo de mutaciones puede ser similar, independientemente del tratamiento[18].

Secuenciación de *TP53* en LLC: Algunas consideraciones metodológicas

De acuerdo con la recomendación de ERIC (European Research Initiative on CLL)[21], el análisis de mutaciones de *TP53* se realiza en sangre periférica, es conveniente realizar el enriquecimiento en células tumorales (gradiente de ficoll) para aumentar las posibilidades de detectar clones o variantes en pacientes con baja linfocitosis. Si hay baja proporción de células tumorales en sangre se sugiere utilizar médula ósea.

Figura 1. Organización del gen *TP53* y distribución de mutaciones por exones.

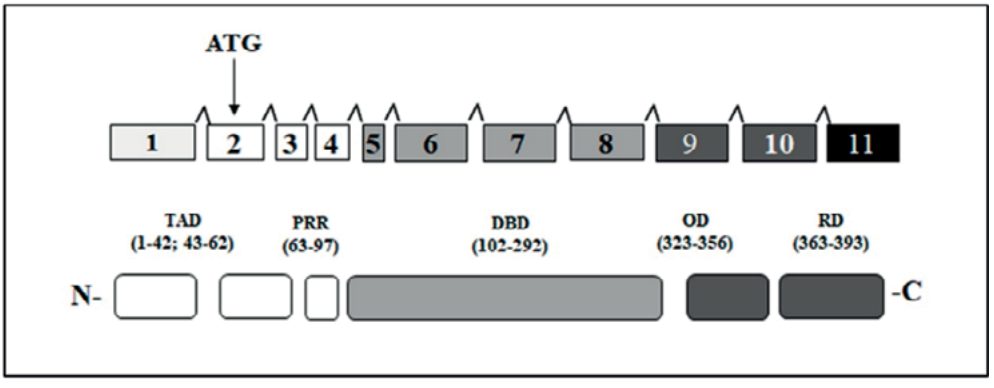


Figura 2. Gráfico mostrando la posición de mutaciones somáticas puntuales en la secuencia codificante del gen *TP53*. Los números indican los sitios de mutaciones frecuentes.

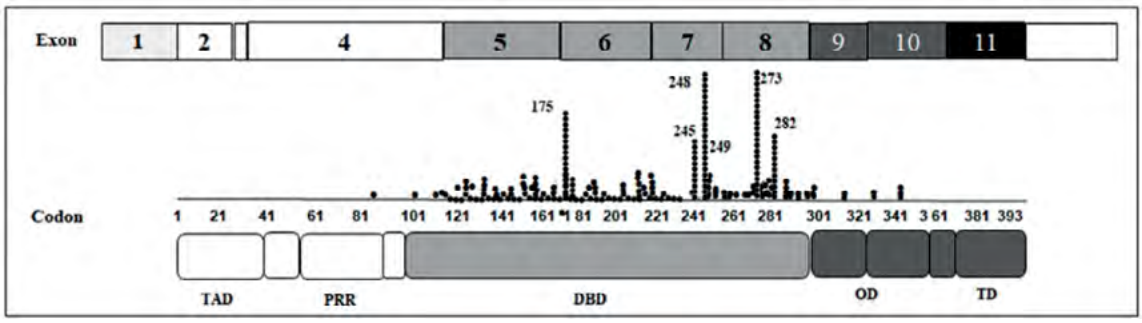


Figura 3. Distribución topológica de las mutaciones del gen *TP53* considerando el subtipo molecular. Ex: Exón; In: Intrón; Splicing-S: Splicing-site.

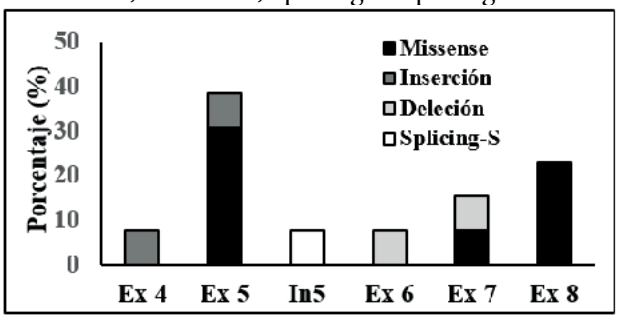
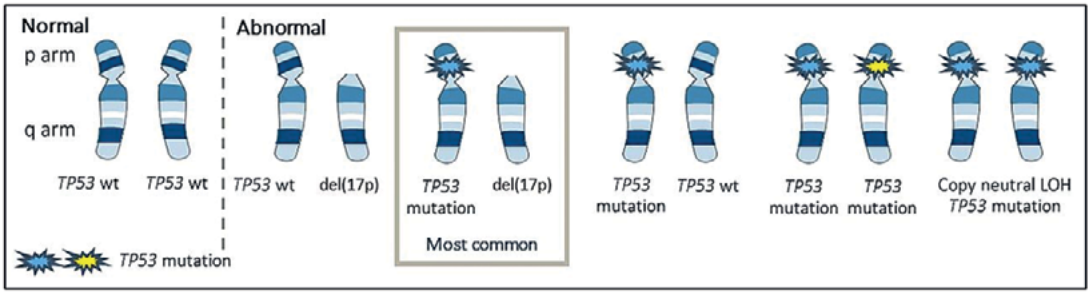


Figura 4. Mecanismos que conducen a la pérdida de la función del gen TP53. Modificado de Campo et al, 2018[7].



wt: wild type; del: deleción; mut: mutación; LOH: pérdida de heterocigosidad

El análisis de los exones 4-10 del gen y de los sitios de splicing (primera y segunda base en cada intrón) es un requisito necesario, aunque se sugiere el análisis de todo el gen (exones 2-11). La técnica de FISH detecta sólo deleciones[22,23], la búsqueda de mutaciones puede realizarse por secuenciación de Sanger bidireccional o secuenciación masiva (NGS).

Si bien la secuenciación de Sanger es una técnica ampliamente utilizada para evaluar el estado mutacional del gen *TP53* en la práctica clínica y constituye una técnica accesible, tiene un límite de detección para alelos mutados de 10-20%, careciendo de sensibilidad para detectar subclones menores que albergan mutaciones de este gen. Por el contrario, la técnica de NGS permite la detección de clones menores mutados, con frecuencia alélica aún por debajo del 1%. Además, se ha demostrado que los subclones menores [VAF *(variant allele frequency)* <10] de *TP53* mutado (TP53-M) tienen valor pronóstico desfavorable, como ocurre con los clones mayores[13,19].

Hasta el presente el nivel recomendado para reportar mutaciones por NGS es cercano al límite de detección de la técnica de Sanger (10%) y es el tenido en cuenta para tomar decisiones clínicas[21]. Considerando que el umbral del 10% es arbitrario, también se pueden reportar variantes con VAF de 5-10%, siempre que el método sea validado para detectar variantes dentro de ese rango de frecuencia, mencionando en el informe que actualmente se desconoce el significado clínico de las mutaciones

de *TP53* con VAF 5-10%[21]. La relevancia clínica de los clones pequeños de *TP53* detectados con NGS es un tema de debate activo. Recientes estudios proporcionan evidencia de que la técnica de NGS validada es igualmente potente para detectar variantes con VAF 5%-10% en comparación con aquellas con VAF ≥10%, lo que destaca la necesidad urgente de armonizar las metodologías NGS en todos los laboratorios de diagnóstico[14,24,25]. Reportes recientes validan el significado clínico de las mutaciones con frecuencia alélica menor de 10%[14,26]. Aunque más estudios clínicos prospectivos resultan necesarios, sin duda, se debe establecer un nuevo umbral para identificar los casos con mutaciones en *TP53*.

Resulta de importancia la correcta identificación de las variantes, las mismas se describen siguiendo la nomenclatura de HGVS[27]. Solo se reportan las variantes patogénicas, probablemente patogénicas o de significado incierto, no se informan variantes benignas o probablemente benigna. Las variantes nonsense y las inserciones y deleciones con corrimiento del marco de lectura producen un codón stop prematuro y son patogénicas. Asimismo, las inserciones y deleciones in-frame en el DBD producen un cambio en la estructura de la proteína y son probablemente patogénicas[21]. Con el fin de identificar las variantes y detectar su efecto sobre la funcionalidad de la proteína se utilizan bases de datos específicas: https://tp53.isb-cgc.org/ (antes TP53 IARC database) y *TP53* website/Seshat tool. ClinVar y Cosmic son solo herramientas suplementarias.

El análisis secuencial de la del17p13 y de mutaciones de *TP53* ha permitido demostrar la existencia de evolución clonal después del tratamiento, en la primera o subsiguientes recaídas[28]. La mayoría de los clones menores de *TP53*-M se expanden y constituyen el clon dominante bajo la presión selectiva de la quimioterapia transformándose en un factor de impacto negativo en la evolución de la enfermedad. La adquisición de mutaciones nuevas en pacientes no tratados es rara[29,30]. La utilidad clínica del análisis de la mutación *TP53* en la LLC ha sido bien

Tabla1. Análisis de mutaciones de *TP53*, FISH e IGHV en una cohorte argentina. NM_000546.6; P_000537.3; I: insersión; del: deleción; fs: frameshift; Mi: missense; SS: Splice-site; TS: transición; TV: ransversión; aa: aminoácido; WT: wild type; IGHV: immunoglobulin heavy variable; NM: No mutado; *: no encontrada en las bases de datos; VUS: variable de significado incierto.

Caso	Exon/ Intron	cDNA	Proteina	Mutación	VAF %	Patogenicidad	IGHV	del(17p) (%)
1	4	c.216dup	p.Val73Argfs*76	Frameshift	100	Patogénica	NM	35.1
2	5	c.467G>C (CpG)	p.Arg156Pro	Missense	92	Patogénica	NM	44.3
3	5	c.470_ 473dup	p.Ala159Profs*23	Frameshift	17	Patogénica *	NM	24.4
4	I5	c.560-1G>A	p.?	Splice	88	Patogénica	-	88.0
5	6	c.626_ 627del	p.R209LfsTer6	Frameshift	26	Patogénica	M	20.3
6	8	c.814G>A	p.Val272Met	Missense	50	Patogénica	M	60.0
7	8	c.836G>A	p.Gly279Glu	Missense	32	Patogénica	NM	25.0
8	7	c.742C>T	p.Arg248Trp	Missense	67	Patogénica	NM	0
9	7	c.740_ 754del	p.Asn247_Leu-252delinsIle	In frame	100	del in-frame*	M	70.6
10	5	c.487T>A	p.Tyr163Asn	Missense	35	Patogénica	NM	32.5
11	5 5 5 8	c.392A>T c.454C>T c.527G>T c.826G>C	p.Asn131Ile p.Pro152Ser p.Cys176Phe p.Ala276Pro	Missense Missense Missense Missense	35 17 20 20	Patogénica Patogénica Prob. Patogénica Patogénica		
12	7	c.776A>G	p. Asp259Gly	Missense	39	VUS	-	0
13	7	c.713G>A	p.Cys238Tyr	Missense	51	Patogénica	-	35,0

documentado por diferentes estudios incluyendo los hallazgos de ensayos clínicos prospectivos, siendo necesario efectuarla antes de la iniciación de cada línea de tratamiento[30,31].

Análisis de una cohorte de Argentina

En nuestro laboratorio efectuamos el análisis de la presencia de mutaciones del gen *TP53* en una cohorte de pacientes con LLC, utilizando la técnica de Sanger acorde a lo previamente descripto[21,32]. Se estudiaron 173 pacientes (24 varones; edad media: 66,9 años, rango: 40-85 años; estadios clínicos RAI: 0: 25 %; I–II: 37,5%; III–IV: 37,5%).

Se encontraron 20 pacientes con del(17p) (11,5%) y 13/173 casos (7,5%) con *TP53*-M con la siguiente distribución: 1 en el exón 4 (6,3%), 1 en el intrón 5 (sitio de splicing, 6,3%), 6 en el exón 5 (37,5%), 1 en el exón 6 (6,3%), 4 en el exón 7 (25%), y 3 en el exón 8 (18,6%). Un paciente presentó cuatro mutaciones concomitantes. Se observaron 2 inserciones y 2 deleciones (25%), tres con cambio del marco de lectura (frameshift), y 12 mutaciones puntuales, 1 en el sitio de splicing (6,3%) y 11 con cambio de sentido (68,7%): 8 transiciones y 4 transversiones, una en el sitio CpG. (Figura 3). En la Tabla 1 se detallan las mutaciones del gen *TP53* encontradas en la cohorte argentina analizada. Acorde a lo descripto en la literatura[12], las mutaciones de nuestra cohorte mostraron la distribución topológica característica del gen, con el 87,5% (14/16) de las mismas ubicadas en el DBD (exones 5-8; 61,1% missense).

No se encontró correlación entre la presencia de mutaciones de *TP53* y el estado mutacional de IGHV. Asimismo, 10 de los 13 casos (76,9%) con *TP53*-M presentaron del17p13 por FISH; resulta importante remarcar que 3 pacientes (23,1%) mostraron ausencia de la deleción (1 de ellos tenía ambos alelos mutados y 4 mutaciones concomitantes). El análisis citogenético mostró alteraciones cromosómicas en 100% de los casos con *TP53*-M respecto del 55% de los no mutados.

Concluyendo, la detección de deleciones y mutaciones del gen *TP53* se ha convertido en una parte integral del diagnóstico de rutina, como marcador requerido antes de cualquier línea de tratamiento, por lo tanto, es esencial que se realicen de manera estandarizada para proporcionar datos consistentes entre los distintos laboratorios. Para la investigación de mutaciones, el análisis de los exones 4-10 del gen y los bordes intrón-exón es un requisito necesario, y puede ser realizado por secuenciación de Sanger bidireccional o secuenciación masiva. La cuantificación del tamaño de los clones y la detección de clones menores mediante métodos NGS se han vuelto importantes para la comprensión y la predicción clínica de la enfermedad. Es necesario involucrar NGS en ensayos clínicos. Es importante remarcar que algunos VAF bajos son de hecho VAF altos en una muestra con bajo contenido tumoral[24], es difícil de determinar el cut-off de impacto clínico. Las anomalías de *TP53* conducen al uso obligado de terapias con mecanismos de acción independientes de p53, esta circunstancia determina la importancia de una evaluación precisa de las alteraciones de *TP53* en la práctica clínica habitual con el fin de identificar a los pacientes que no se benefician de los regímenes de quimioinmunoterapia. Varios agentes terapéuticos relativamente nuevos han demostrado una mejora en la evolución clínica de los pacientes con LLC con mutaciones del gen *TP53*[31,33-35].

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. The Surveillance E and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Leukemia—Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html; 2021.
2. Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. Am J Hematol. 2021: 96: 1679-705.
3. Dighiero G, Hamblin TJ. Chronic lymphocytic leukaemia. Lancet. 2008; 371: 1017-29.
4. Lee J, Wang YL. Prognostic and Predictive Molecular Biomarkers in Chronic Lymphocytic Leukemia. J Mol Diagn. 2020; 22:1114-25.
5. Zenz T, Kröber A, Scherer K, y col. Monoallelic. TP53 inactivation is associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia: results from a detailed genetic characterization with long-term follow-up. Blood. 2008; 112: 3322-9.
6. Joerger, A.C. and Fersht, A.R. The tumor suppressor p53: From structures to drug discovery. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. 2010; 2: a000919.
7. Campo E, Cymbalista F, Ghia P, y col. TP53 aberrations in chronic

lymphocytic leukemia: an overview of the clinical implications of improved diagnostics. Haematologica. 2018; 103: 1956-68.

8. Zenz T, Häbe S, Denzel T, y col. Detailed analysis of p53 pathway defects in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL): dissecting the contribution of 17p deletion, TP53 mutation, p53-p21 dysfunction, and miR34a in a prospective clinical trial. Blood. 2009; 114: 2589-97.
9. Rossi D, Cerri M, Deambrogi C, y col. The prognostic value of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia is independent of Del17p13: implications for overall survival and chemorefractoriness. Clin Cancer Res. 2009; 15: 995–1004.
10. Dicker F, Herholz H, Schnittger S, y col. The detection of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia independently predicts rapid disease progression and is highly correlated with a complex aberrant karyotype. Leukemia. 2009; 23: 117-24.
11. Gonzalez D, Martinez P, Wade R, y col. Mutational status of the TP53 gene as a predictor of response and survival in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the LRF CLL4 trial. J Clin Oncol. 2011; 29: 2223-9.
12. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, y col. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2010; 28: 4473–9.
13. Rossi D, Khiabanian H, Spina V, y col. Clinical impact of small TP53 mutated subclones in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2014; 123: 2139-47.
14. Bomben R, Rossi F, Vit F, y col. TP53 Mutations with Low Variant Allele Frequency Predict Short Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia. Clin Cancer Res. 2021; 27:5566–75.
15. Nadeu F, Delgado J, Royo C, y col. Clinical impact of clonal and subclonal TP53, SF3B1, BIRC3, NOTCH1, and ATM mutations in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2016; 127: 2122-30.
16. Malcikova J, Pavlova S, Kozubik KS, y col. TP53 mutation analysis in clinical practice: lessons from chronic lymphocytic leukemia Hum Mutat. 2014; 35: 663-71.
17. Lazarian G, Tausch E, Eclache V, y col. TP53 mutations are early events in chronic lymphocytic leukemia disease progression and precede evolution to complex karyotypes. Int J Cancer. 2016; 139: 1759–63.
18. Zenz T, Vollmer D, Trbusek M, y col. TP53 mutation profile in chronic lymphocytic leukemia: evidence for a disease specific profile from a comprehensive analysis of 268 mutations. Leukemia. 2010; 24; 2072-9
19. Malcikova J, Stano-Kozubik K, Tichy B, y col. Detailed analysis of therapy-driven clonal evolution of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia. Leukemia. 2015; 29: 877-85.
20. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, y col. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 2018; 131: 2745–60.
21. Malcikova J, Tausch E, Rossi D, y col. ERIC recommendations for TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia-update on methodological approaches and results interpretation. Leukemia. 2018; 32: 1070-80
22. Baran-Marszak F, Vidal V, Hormi M, y col. A retrospective analysis of 450 TP53 mutations in a real life cohort of CLL from the French Innovative Leukemia Organization (FILO) group. Blood. 2017; 130:1722.
23. Leroy B, Ballinger ML, Baran-Marszak F, y col. Recommended guidelines for validation, quality control, and reporting of TP53 variants in clinical practice. Cancer Res. 2017; 77: 1250–60.
24. Pandzic T, Ladenvall C, Engvall M, y col. Five Percent Variant Allele Frequency Is a Reliable Reporting Threshold for TP53 Variants Detected by Next Generation Sequencing in Chronic Lymphocytic Leukemia in the Clinical Setting. HemaSphere. 2022; 6:8.
25. De Luca G, Cerruti G, Lastraioli S, y col. The spectrum of subclonal TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia: A next generation sequencing retrospective study. Hematol Oncol. 2022; 40: 962-75.
26. Lazarian G, Cymbalista F and Baran-Marszak F. Impact of Low-Burden TP53 Mutations in the Management of CLL. Front Oncol. 2022; 12: 841630
27. den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, y col. HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update Hum Mutat. 2016; 37: 564-9.
28. Landau DA, Tausch E, Taylor-Weiner AN, y col. Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse. Nature. 2015; 526: 525-30.
29. Nadeu F, Clot G, Delgado J, y col. Clinical impact of the subclonal architecture and mutational complexity in chronic lymphocytic leukemia. Leukemia. 2018; 32: 645-53.
30. Pospisilova S, Gonzalez D, Malcikova J, y col. ERIC recommendations on TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia. Leukemia. 2012; 26: 1458-61.
31. Buccheri V, Barreto WG, Fogliatto LM, Capras M, Marchianis M, Rocha V. Prognostic and therapeutic stratification in CLL: focus on 17p deletion and p53 mutation. Ann Hematol. 2018; 97: 2269-78.
32. Stanganelli C, Slavutsky I. Characteristics and Clinical Significance of TP53 Aberrations in Chronic Lymphocytic Leukemia. In: "Advances in Medicine and Biology", Leon V. Berhardt Ed. Nova Science Publishers Inc, New York, USA, 190: 177-206, 2021
33. Gaidano G, Rossi D. The mutational landscape of chronic lymphocytic leukemia and its impact on prognosis and treatment. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017; 2017: 329-37.
34. Sharman J, Egyed M, Jurczak, W y col. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzmab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised,controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020; 395: 1278–91.
35. Tausch E, Schneider C, Robrecht S. Prognostic and predictive impact of genetic markers in patients with CLL treated with Obinutuzumab and venetoclax. Blood. 2020; 135: 2402-12.

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.

Análisis mutacional de IGHV. Su valor en la práctica clínica

Mutational analysis of IGHV. Its value in clinical practice

Stanganelli, Carmen

División Patología Molecular, Instituto de Investigaciones Hematológicas, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina.

carmen.stanganelli13@gmail.com

BIOMARCADORES EN LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA. VALOR PRONÓSTICO Y PREDICTIVO

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 262-270
Octubre 2023

Palabras claves: Leucemia linfocítica crónica, IGHV, receptor de células B estereotipado.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, IGHV, stereotyped B-cell receptor.

Introducción

El receptor de superficie de inmunoglobulina del linfocito B (BCR) es una firma molecular única para cada clon en leucemia linfocítica crónica (LLC), está presente desde su génesis y permanece inalterable a lo largo del curso de la enfermedad, contrastando con otros biomarcadores tales como aberraciones genómicas que sufren modificaciones a lo largo la evolución clínica de los pacientes[1,2].

Durante la maduración de las células B normales en los órganos linfoides primarios, el reordenamiento de los genes de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IGH): región variable (V), región diversidad (D) y región unión (J), unidos a los genes de la cadena liviana de la inmunoglobulina *(IGL)* kappa o lambda, proporcionan la base para la estructura del BCR responsable del reconocimiento antigénico[3]. Al generarse este reconocimiento antígeno (Ag)-específico, la célula B ingresa al centro germinal de los folículos linfoides. Este proceso se acompaña de hipermutación somática (HMS), mecanismo por el cual se introduce un alto número de mutaciones en los segmentos V de las cadenas pesada (VH) y liviana (VL) de las Inmunoglobulinas (Igs), sitio de unión al Ag. La HMS introduce variabilidad adicional y contribuye a un mejor reconocimiento antigénico por el BCR. Así, el repertorio de células B comprende alrededor de $10^{(12)}$ especificidades antigénicas diferentes, determinando que la probabilidad de que dos clones de células B independientes puedan llevar exactamente el mismo BCR sólo por azar es prácticamente insignificante.

A nivel molecular, el locus de IGH *(immunoglobulin heavy chain)* se encuentra localizado en la banda 14q32.33, en un área aproximada de 1250 Kb, y contiene los diferentes segmentos V, D y J, sujetos a reordenamientos en el proceso de desarrollo y diferenciación linfoide (Figura 1). Los fragmentos VH capaces de producir rearreglos funcionales se agrupan por homología de secuencias en 7 familias: VH1-VH7 que, al unirse luego a los segmentos D y J, originan un amplio repertorio de rearreglos IGHV

posibles. Además, en el proceso de reordenamiento puede producirse inserción o deleción adicional de nucleótidos entre los fragmentos VH-DH y DH-JH, originando las regiones N1 y N2, que proporcional mayor variabilidad[3].

El estado mutacional de IGHV es un robusto biomarcador pronóstico en LLC [4, 5], que permite estratificar a los pacientes en dos grandes grupos no intercambiables con curso clínico diferente: pacientes con el gen mutado (M) con una carga significativa de HMS (<98% de homología con respecto de la línea germinal, LG), asociados a buena evolución clínica, y aquéllos con IGHV no mutado (NM) (con homología de 98% o superior), relacionados a progresión de la enfermedad[6, 7].

Los resultados de los ensayos clínicos prospectivos han revelado el valor predictivo del estado de HMS del gen IGHV en pacientes con LLC que requirieron tratamiento[8]. Con respecto a la quimioinmunoterapia, los genes IGHV NM predicen una menor respuesta, peor supervivencia libre de progresión (SLP) y menor sobrevida global (SG)[9]. Resultados similares fueron reportados por Thompson et al.[8], quienes encontraron una SLP prolongada en pacientes con LLC-M tratados con FCR (Fludarabina-ciclofosfamida-rituximab).

Por su parte, la LLC muestra un repertorio de genes IGHV sesgado, en comparación con células B normales, siendo los que pertenecen a las familias VH3, VH4 y VH1 y los fragmentos IGHV1-69, IGHV4-34, IGHV3-23 e IGHV3-21 los más utilizados, con frecuencias que varían en las diferentes cohortes analizadas [10-13]. A su vez, se ha visto que las mutaciones somáticas no se distribuyen de manera uniforme, observándose mayor proporción de VH3 y VH4 entre los casos M y de VH1 entre los NM [14, 15], siendo responsable de ello en esta última familia el sorprendente uso de IGHV1-69, asociado casi exclusivamente al estado NM [7], mientras que VH4 está enriquecido en pacientes M debido a que el gen más frecuente en esta familia es IGHV4-34, principalmente asociado al estado M [16].

Asimismo, una proporción de pacientes con LLC exhibe secuencias de aminoácidos altamente homólogas en la región VH CDR3 *(variable heavy complementarity-determining region 3)* de la IGH[12,13], crítica para la elaboración del sitio de reconocimiento antigénico. Esas secuencias casi idénticas denominadas "estereotipadas" logran alcanzar en algunos casos 100% de homología, podrían determinar especificidades antigénicas similares y se agrupan en subsets de homología[12,16-18] (Figura 2). Un estudio sobre una cohorte de 29856 pacientes mostró que 41% de toda la serie pertenecía a algún subset de receptores estereotipados, y describió 29 subsets mayores (los más frecuentes) y 2166 menores[13].

La importancia de la presencia de los receptores estereotipados reside en que definen subgrupos con presentación clínica y resultados compartidos, al menos en los subsets mayores que han sido los más estudiados, particularmente los subsets #2 y #8. El subset #2 incluye pacientes con BCR codificados por IGHV3-21 pertenecientes a los grupos M y NM, está asociado con un curso clínico agresivo independientemente del estado de HMS y parece no responder a la quimioinmunoterapia[1,19], planteándose actualmente su inclusión como factor pronóstico independiente[20,21]. Por su parte, el subset #8 agrupa pacientes NM con BCR codificados por IGHV4-39 que presentan entre todas las LLC el mayor riesgo de transformación a síndrome de Richter (SR)[22]. La asignación al subset #8 también es relevante desde un punto de vista inmunogenético, dado que la relación inmunogenética entre la LLC y los clones de linfoma agresivo representa el marcador pronóstico más importante para los casos con SR. Más concretamente, los casos con clones de SR con distinto rearreglo IGHV-D-J exhiben un mejor pronóstico (supervivencia media de ~5 años) en comparación con clones de SR inmunogenéticamente relacionados (con el mismo IGHV-D-J) con la LLC previa a la transformación (supervivencia media de 8–16 meses)[23]. Por lo tanto, la información sobre la pertenencia a un subset puede contribuir a una estratificación de riesgo refinada de los pacientes con LLC, al menos en ciertos casos[19].

Entre los reordenamientos de IGHV, IGHV4-34 es uno de los genes más utilizados en pacientes con LLC (~9%), particularmente en aquellos casos que expresan BCR con IGHV-M (~13%)[13,24]. El gen IGHV4-34 tiene una capacidad inherente para codificar anticuerpos autorreactivos[24] que se secretan en un alto nivel en pacientes con infecciones virales (citomegalovirus o virus de Epstein-Barr) y bacterianas (Mycoplasma pneumoniae), así como en aquellos con trastornos autoinmunes (lupus eritematoso sistémico)[25-27]. Los anticuerpos IGHV4-34 tienen una notable reactividad cruzada frente a

varios autoantígenos y exoantígenos, se someten a varios mecanismos selectivos, incluida la HMS, para disminuir la respuesta a los Ags, todos ellos contribuyendo al hecho de que las células B IGHV4-34 existen en un estado casi anérgico en la periferia. Una proporción significativa de los casos de LLC IGHV4-34 se asignan a cuatro subsets de BCR estereotipados distintivos: #4, #16, #29 y #201. Los dos primeros están asociados a enfermedad indolente, isotipo IgG y alta carga de HMS, mientras que los subsets #29 y #201 presentan un curso clínico más agresivo y expresan isotipos IgM/D[28]. Además de la composición aminoacídica específica de la región VH CDR3 en el subset #4, la aparición de cambios de aminoácidos sesgados en toda la región IGHV en pacientes que portan secuencias estereotipadas de VH CDR3[12,13,29] proporciona evidencias de selección por elementos antigénicos específicos.

Análisis del estado mutacional de IGHV: Algunas consideraciones metodológicas

El grupo ERIC *(European Research Initiative on CLL)* establece y actualiza las recomendaciones para realizar el análisis del estado mutacional de IGHV [21]. La muestra óptima es sangre periférica, solo se utiliza médula ósea si hay baja proporción de células tumorales en sangre. Hay que evitar tomar la muestra durante el tratamiento o inmediatamente después de finalizado el mismo. El tipo de ácido nucleico utilizado para el análisis puede ser DNA genómico (gDNA) o RNA/cDNA, no hay justificación científica para elegir uno u otro, aunque gDNA amplifica con mayor frecuencia rearreglos no productivos y, por su parte RNA/cDNA requiere un paso adicional. Para el análisis del perfil mutacional de los genes IGHV se procede a amplificar las muestras mediante la técnica de PCR a partir de los ácidos nucleicos obtenidos previamente. Esta técnica emplea seis reacciones de PCR por cada muestra con seis primers forward que amplifican la región leader (LH1-6), específicos para cada familia VH, y un único *primer* reverse consenso (JH). Solo cuando la amplificación con estos primers no resulta satisfactoria, se repite la reacción con *primers* que amplifican secuencias en la región VH FR1 (VH1-6), puede utilizarse el primer reverso JH o Cμ. No son aceptables los *primers* VH FR2 o VH FR3 porque amplifican segmentos cortos. Los productos de PCR se analiza por Genescan o con gel de agarosa al 3%, si se observa más de una banda en el gel procedente de la misma familia VH, el producto de PCR se purifica utilizando el kit de purificación Illustra GFX PCR DNA and Gel Band Purification Kit (GE Healthcare) o similar y luego se secuencia bidireccionalmente y analiza en un analizador automático de secuencias de ADN (377 ABI Prism, PE Biosistema, Foster City, CA)

Las secuencias se evalúan mediante la base de datos ImMunoGeneTics (IMGT; http://imgt.cines.org) ingresando a IMGT/VQUEST, que permiten identificar los segmentos clonales involucrados y el porcentaje de homología con respecto a la LG. Para la identificación de los genes IGHD, IGHJ y la longitud de la región HCDR3 se utiliza el software IMGT/Junction Analysis. La secuencia en estudio se ingresa en el programa (Figura 3 a), se obtienen el porcentaje de homología, los fragmentos VH, DH y JH que constituyen el rearreglo y la composición aminoacídica del VH CDR3 (Figura 3 c y e). Si el rearreglo pertenece a la familia VH3 o VH4, se puede elegir en *"Advanced funcionalities": Search for CLL subsets #2 and #8"* para saber si la secuencia en estudio pertenece a alguno de esos subsets (Figura 3 b). Si el porcentaje de homología obtenido es menor del 85% el programa alerta de ir a la búsqueda de insersiones y deleciones (Figura 3 c), esta función se activa también en *"Advanced parameters"* (Figura 3 d). Se analiza nuevamente la secuencia, si detecta las insersiones y deleciones, corrige el porcentaje de homología (Figura 3 e). Para la búsqueda de receptors estereotipados correspondientes a otros subsets se utiliza el programa ARResT/AssignSubsets (http://bat.infspire.org/arrest/assignsubsets/).

El primer desafío se refiere a los casos con porcentaje de homología cercano al límite de corte, es decir, aquellos con una identidad con la LG de 97–97,99%, para los cuales a pesar de su asignación formal a la categoría LLC-M, se sugiere tomar precauciones sobre las implicaciones pronósticas. Estudios recientes mostraron que los casos con mutación limítrofe en el rango 97–97,99%, muestran un TTFT similar al de LLC-M (30), excepto aquellos que pertenecen al subset# 2[31].

En los últimos años la técnica de NGS (next generation sequencing) se ha introducido también en el análisis del estado mutacional de IGHV. Comparativamente la técnica de Sanger tradicional es más barata, adaptable a poco número de casos y permite identificar el clon de importancia clínica. Por su

Figura 1. Estructura de una molécula de inmunoglobulina (Ig), compuesta por dos cadenas polipeptídicas idénticas pesadas (*H; heavy*) y dos livianas (*L; light*). Los primeros 110 aminoácidos aproximadamente, constituyen la región variable (V) requerida para el reconocimiento antigénico. La región constante (C) posee actividad biológica. Se muestra la estructura génica codificante de la región VH, D: *diversidad*; J: *unión*. b) Las regiones CDRs *(complementarity-determinig regions)* poseen la mayor diversidad, involucradas en el reconocimiento antigénico, siendo la región HCDR3 la de mayor variabilidad por estar constituida por una porción del fragmento V, junto con los fragmentos D y J que constituyen el rearreglo (adaptado de Walsh & Rosenquist, 2005).

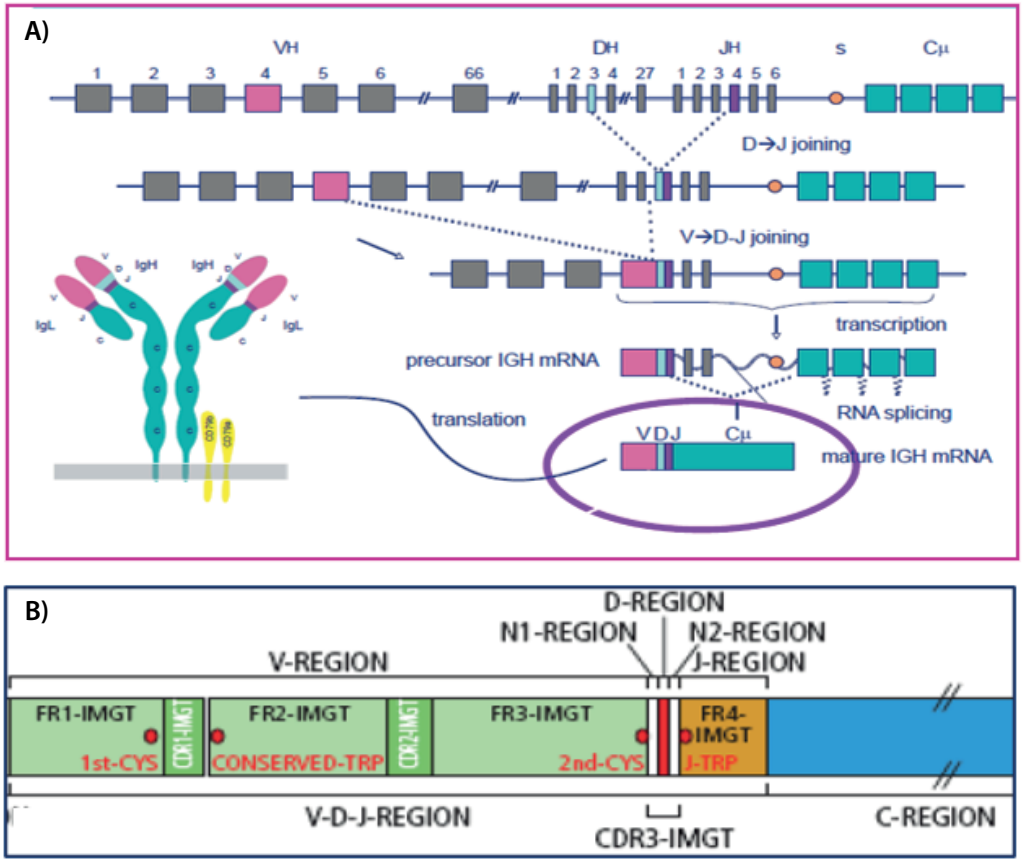


Figura 2. Web log de la secuencia aminoacídica de la región VH CDR3 de los subsets #2 y #4. Cada letra representa el aminoácido que ocupa cada posición, la altura de la letra determina la frecuencia de cada aminoácido, en las posiciones donde se observa una única letra significa que el mismo aminoácido está siempre presente y esa condición es obligatoria para que esa secuencia pueda incluirse dentro de ese subset de homología.

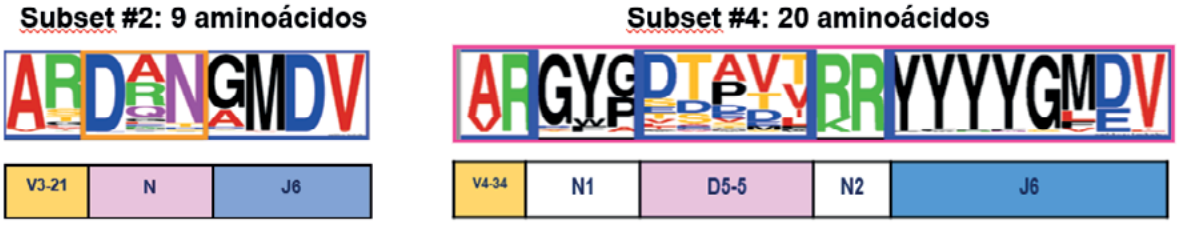
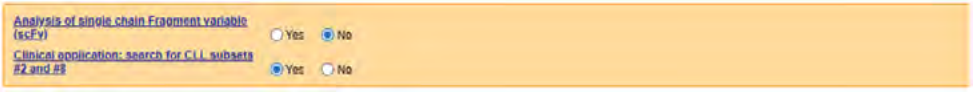


Figura 3. Análisis de los resultados en IMGT/VQUEST. a) Ingreso de la secuencia en el programa. b) "Advanced funcionalities": Búsqueda de subsets #2 and #8. c) Identificación de un rearreglo productivo mutado con porcentaje de homología menor del 85%, indica también que la secuencia en estudio corresponde al subset #2. d) Activación de "Advanced parameters" para realizar la búsqueda de inserciones y deleciones con en esa secuencia. e) Detección de una insersión de 6pb originando un porcentaje de homología del 95,14%.

a)

b)

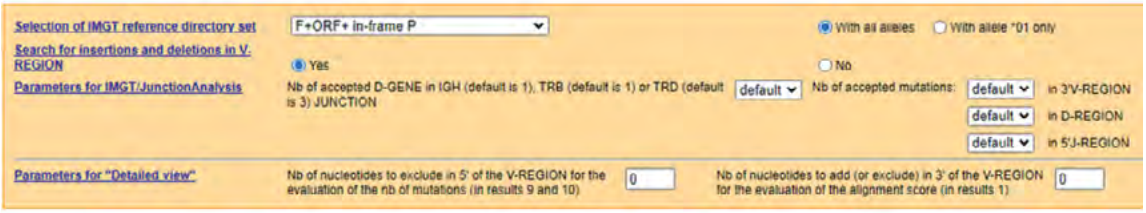


c)

Result summary: Sec_A_LH3F	**Productive IGH rearranged sequence** (no stop codon and in-frame junction) (a) **CLL subset #2** ?		
V-GENE and allele	Homsap IGHV3-21*01 F, or Homsap IGHV3-21*02 F	score = 581	identity = 76.88% (153/199nt)
J-GENE and allele	Homsap IGHJ6*02 F	score = 126	identity = 83.33% (30/36 nt)
D-GENE and allele by IMGT/JunctionAnalysis	Homsap IGHD1-1*01 F	D-REGION is in reading frame 1	
FR-IMGT lengths, CDR-IMGT lengths and AA JUNCTION	[X.17.38.5]	[3.8.9]	CASDRTGMDVW
JUNCTION length (in nt) and decryption	33 nt = (11)+2{0}-10(4)-3{0}-16(16)	(3'V)3'{N1}5'(D)3'{N2}5'(5'J)	

(a) Low V-REGION identity (76.88%): this may indicate potential nucleotide insertion(s) and/or deletion(s)
Try 'Search for insertions and deletions' in 'Advanced parameters' at the bottom of the Search page

d) **Advanced parameters**



e) >Sec_A_LH3F

tagcatgaactgggtccgccaggct**TC**ccagggaaggggc**CT**tggagt**TG**ggtcctcatc
cattagtggtactaataattacatacactacgcagactcagtgaggggccgattcaccat
ctccagagacaacgccaagaactcactgtatctgcaaatgaacagcctgagagtcgagga
cacggctgtgtattactgtgcgagcgatcgaaccggtatggacgtctggggccaagggac
cac

Result summary: Sec_A_LH3F

Nucleotide insertions have been detected and automatically removed for this analysis: they are displayed as capital letters in the user submitted sequence above.

localization in V-REGION	nb of inserted nt	inserted nt	causing frameshift	from V-REGION codon	from nt position in user submitted sequence
FR2-IMGT	2	TC	yes	46	26
FR2-IMGT	2	CT	yes	50	41
FR2-IMGT	2	TG	yes	52	49

IMGT/V-QUEST results after removal of the insertion(s):
Potentially productive IGH rearranged sequence (no stop codon and in-frame junction)
(Check also your sequence with BLAST against IMGT/GENE-DB reference sequences to eventually identify out-of-frame pseudogenes) **CLL subset #2**

V-GENE and allele	Homsap IGHV3-21*01 F, or Homsap IGHV3-21*02 F	score = 884	identity = **95.34%** (184/193 nt) [**93.78%** (181/193 nt)]
J-GENE and allele	Homsap IGHJ6*02 F	score = 126	identity = 83.33% (30/36 nt)
D-GENE and allele by IMGT/JunctionAnalysis	Homsap IGHD1-1*01 F	D-REGION is in reading frame 1	
FR-IMGT lengths, CDR-IMGT lengths and AA JUNCTION	[X.17.38.5]	[1.8.9]	CASDRTGMDVW

parte la técnica de NGS es más difícil de interpretar, debe estar bien estandarizada pero ofrece más detalle de la arquitectura clonal[32].

Los posibles escenarios de falta de identificación del clon son: 1- Clon pequeño por debajo del límite de detección, en este caso efectuar el seguimiento de la muestra, 2- Clon presente pero no se reconoce, se requiere repetir la reacción con un grupo de *primers* diferente, 3-. Linfocitosis no debida al clon LLC, comprobar el inmunofenotipo. La identificación de un solo reordenamiento IGH improductivo es infrecuente, en esos casos debe seguir investigándose (nuevo grupo de *primers*, utilizar gDNA y RNA, pedir nueva muestra) para detectar el reordenamiento productivo del gen IGHV-IGHD-IGHJ en el otro alelo del locus IGH. En el caso de obtener dobles rearreglos uno productivo y otro no productivo, el estado mutacional lo define el productivo. Si se obtienen dos rearreglos productivos de estado mutacional discordante, se debe recomendar al médico

que es más seguro considerarlo como NM[21].

Análisis de una cohorte de Argentina:

En el presente estudio efectuamos el análisis del perfil mutacional de los genes IGHV en 845 pacientes con LLC, empleando PCR específica para cada familia VH y posterior secuenciación bidireccional directa de Sanger. Se obtuvieron en total de 855 rearreglos IGHV-IGHD-IGHJ productivos, 10 casos (1%) presentaron dos rearreglos productivos de homología concordante.

De los 855 rearreglos obtenidos, 485 (56,7%) fueron clasificados como LLC-M y 370 (43,3%) como LLC-NM. Entre las secuencias NM el 75,1% (278/370) presentaron 100% de homología con la LG (completamente NM) en tanto que entre los pacientes M el 88,2% (428/485) mostraron secuencias con <97% de homología y 11,7% (57/485) entre 97-97,9% de identidad, cercana al límite de corte.

La familia IGHV más representada fue IGHV3 (365 casos; 42,7%), seguida por IGHV4 (233 casos; 27,2%), IGHV1 (178 casos; 20,8%), IGHV2 (40 casos; 4,7%), IGHV 5 (28 casos; 3,3%), IGHV6 (8 casos; 0,9%) e IGHV7 (3 casos; 0,4%).

En cuanto a los genes IGHV utilizados, se observó un fuerte sesgo en el repertorio, con 47 segmentos representados (de un total de 52) en toda la cohorte, siendo los más frecuentes: IGHV4-34 (12,3%), IGHV1-69 (9,5%), IGHV3-23 (7,7%), IGHV3-21 e IGHV3-30 (4,7% cada uno), IGHV1-2 e IGHV3-7 (4% cada uno), IGHV4-59 (3,7%), IGHV3-48 (3,5%) e IGHV4-38 (3,4%). Los genes IGHV4-34, IGHV3-23 e IGHV3-7 se asociaron preferentemente al estado M (p<0,0001 para los dos primeros, y p=0,0005 para IGHV3-7), mientras que los genes IGHV1-2 e IGHV1-69 se relacionaron a las LLC-NM (p=0,0046 y p<0,0001, respectivamente) (Figura 4).

Los receptores estereotipados estuvieron presentes en el 33,1% (283/855) de toda la cohorte, con mayor frecuencia en las LLC-NM (51%; 145/283); específicamente 39,2% (145/370) de los rearreglos NM fueron asignados a subsets estereotipados, comparado con 28,4% (138/485) de la LLC-M. Los pacientes restantes mostraron rearreglos heterogéneos o no estereotipados, no asignados a subsets de homología (66,9%; 572/855). Dentro del grupo estereotipado 13,7% (117/855) pertenecen a subsets mayores mientras que el 19,4% (166/855) restante se asignaron a subsets menores. Se identificaron 23 subsets mayores de los 29 descriptos en la literatura[13]. Dentro de los subsets mayores, los más frecuentemente encontrados fueron: subset #2 (23 secuencias; 2,69%), subset #4 (21; 2,46%), subset #1 (18; 2,00%) y los subsets #77, #7D3 y #16 (6; 0,70% cada uno) (Figura 5 a). Los genes con mayor número de rearreglos en la fracción estereotipada correspondientes a subsets mayores y menores fueron IGHV1-69, IGHV3-21y IGHV4-34, por su parte el gen IGHV4-39 se agrupa con mayor frecuencia en la fracción heterogénea (Figura 5 b).

Asimismo, el análisis de supervivencia mostró un significativamente corto tiempo al primer tratamiento en los pacientes con LLC-NM (mediana 59,3 meses) respecto de aquellos con LLC-M (mediana 128,6 meses) (p=0,008) (Figura 6).

Concluyendo, el estado mutacional de IGHV es uno de los más robustos factores pronósticos en LLC, identificable al diagnóstico e independiente del estadío clínico y otros biomarcadores, de aquí deriva la necesidad de evaluarlo una sola vez al diagnóstico o durante el curso de la enfermedad. La presencia de BCR estereotipados es la evidencia molecular más poderosa de la selección antigénica en la ontogenia de la LLC. La incorporación del análisis de BCR estereotipados permiten refinar los modelos pronósticos y brindar información adicional a la clasificación de grupos de riesgo genético. Los BCR estereotipados permiten definir distintos subgrupos de pacientes homogéneos que comparten características clínicas, biológicas y de evolución, sobre todo cuando están involucrados los subsets #1, #2, #4 y #8, por ser los más frecuentes y mejor caracterizados a nivel biológico. Se estudia la incorporación del subset #2 a la clasificación de grupos de riesgo.

Figura 4. Rearreglos IGHV en una cohorte argentina

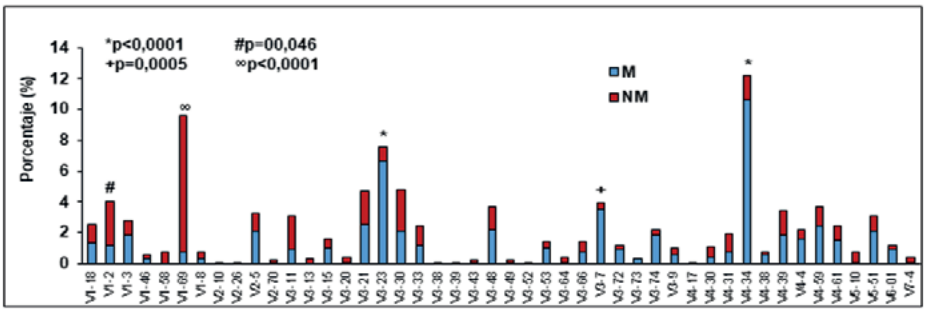
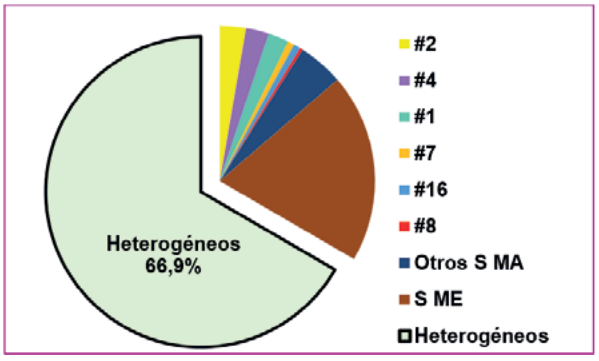


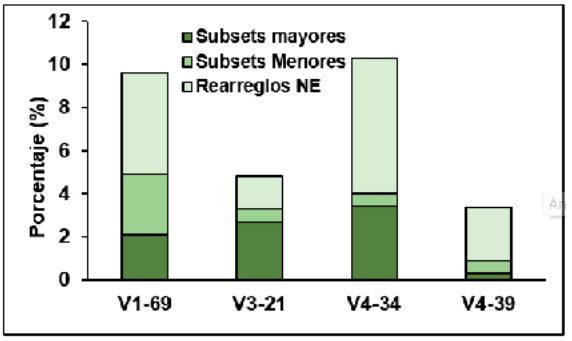
Figura 5. a) Receptores estereotipados y heterogéneos en una cohorte argentina. b) Genes frecuentes y su distribución entre rearreglos IGHV estereotipados y no estereotipados.

a)



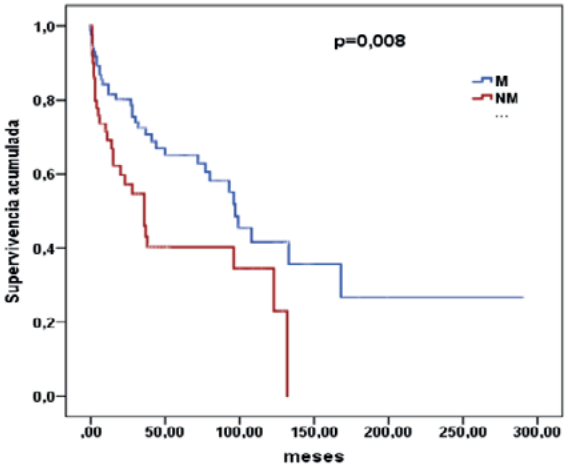
S MA: subset mayor, S ME: subset menor

b)



NE: no estereotipados

Figura 6. Curva de supervivencia al primer tratamiento



M: Mutado; NM: no mutado

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Baliakas P, Hadzidimitriou A, Sutton L-A, y col. Recurrent mutations refine prognosis in chronic lymphocytic leukemia. Leukemia. 2015; 29: 329-36.
2. Baliakas P, Moysiadis T, Hadzidimitriou A, y col. Tailored approaches grounded on immunogenetic features for refined prognostication in chronic lymphocytic leukemia. Haematologica. 2019; 104: 360-9.
3. Lefranc M-P. Nomenclature of the human immunoglobulin heavy (IGH) genes. Exp Clin Immunogenet. 2001; 18: 100-16.
4. Langerak AW, Davi F, Ghia P, y col. Immunoglobulin sequence analysis and prognostication in CLL: guidelines from the ERIC review board for reliable interpretation of problematic cases. Leukemia. 2011; 25: 979-84.
5. Sutton L-A, Hadzidimitriou A, Baliakas P, y col. Immunoglobulin genes in chronic lymphocytic leukemia: key to understanding the disease and improving risk stratification. Haematologica. 2017; 102: 968-71.
6. Damle RN, Wasil T, Fais F, y col. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1999; 94:1840-7.
7. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1999; 94: 1848-54.
8. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, y col. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2016; 127: 303-9.
9. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, Zenz T, Rossi M, Döhner K, y col. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. Blood. 2014; 123: 3247–54.
10. Bomben R, Dal Bo M, Capello D, y col. Comprehensive characterization of IGHV3-21-expressing B-cell chronic lymphocytic leukemia: an Italian multicenter study. Blood 2007; 109: 2989-98.
11. Marincevic M, Cahill N, Gunnarsson R, y col. High-density screening reveals a different spectrum of genomic aberrations in chronic lymphocytic leukemia patients with 'stereotyped' IGHV3-21 and IGHV4-34 B-cell receptors. Haematologica. 2010; 95: 1519-25.
12. Agathangelidis A, Darzentas N, Hadzidimitriou A, y col. Stereotyped B-cell receptors in one-third of chronic lymphocytic leukemia: a molecular classification with implications for targeted therapies. Blood. 2012; 119: 4467-75.
13. Agathangelidis A, Chatzidimitriou A, Gemenetzi K, y col. Higher-order connections between stereotyped subsets: implications for improved patient classification in CLL. Blood. 2021; 137: 1365-76.
14. Fais F, Ghiotto F, Hashimoto S, y col. Chronic lymphocytic leukemia B cells express restricted sets of mutated and unmutated antigen receptors. J Clin Invest. 1998; 102: 1515-25.
15. Mauerer K, Zahrieh D, Gorgun G, y col. Immunoglobulin gene segment usage, location and immunogenicity in mutated and unmutated chronic lymphocytic leukemia. Br J Haematol. 2005; 129: 499-510.
16. Murray F, Darzentas N, Hadzidimitriou A, y col. Stereotyped patterns of somatic hypermutation in subsets of patients with chronic lymphocytic leukemia: implications for the role of antigen selection in leukemogenesis. Blood. 2008; 111: 1524-33.
17. Bomben R, Dal Bo M, Capello D, y col. Molecular and clinical features of chronic lymphocytic leukaemia with stereotyped B cell receptors: results from an Italian multicentre study. Br J Haematol. 2009; 144:492-506.
18. Stanganelli C, Torres DC, Ortega C, y col. Distinctive IGHV gene usage and stereotyped receptors in South American patients with chronic lymphocytic leukemia. Hematol Oncol. 2019; 37: 644-48.
19. Baliakas P, Hadzidimitriou A, Sutton LA, y col. Clinical effect of stereotyped B-cell receptor immunoglobulins in chronic lymphocytic leukaemia: a retrospective multicentre study. Lancet Haematol. 2014; 1: e74-84.
20. Jaramillo S, Agathangelidis A, Schneider C, y col. Prognostic impact of prevalent chronic lymphocytic leukemia stereotyped subsets: analysis within prospective clinical trials of the German CLL Study Group (GCLLSG). Haematologica. 2019; 105: 2598-607.
21. Agathangelidis A, Chatzidimitriou A, Chatzikonstantinou T, y col. ERIC, the European Research Initiative on CLL. Immunoglobulin gene sequence analysis in chronic lymphocytic leukemia: the 2022 update of the recommendations by ERIC, the European Research Initiative on CLL. Leukemia. 2022; 36: 1961-8.
22. Rossi D, Cerri M, Deambrogi C, y col. The prognostic value of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia is independent of Del17p13: implications for overall survival and chemorefractoriness. Clin Cancer Res. 2009; 15: 995–1004.
23. Abrisqueta P, Delgado J, Alcoceba M, y co.. Clinical outcome and prognostic factors of patients with Richter's syndrome: retrospective multicenter Study of the Spanish Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Study Group (GELLC). Br J Haematol. 2020; 190: 854-63.
24. Stamatopoulos K, Agathangelidis A, Rosenquist R, Ghia P. Antigen receptor stereotypy in chronic lymphocytic leukemia. Leukemia. 2017; 31: 282-91.
25. Loomes LM, Uemura K, Childs RA, y col. Erythrocyte receptors for Mycoplasma pneumonia are sialylated oligosaccharides of Ii antigen type. Nature. 1984; 307: 560-3.
26. Chapman C, Spellerberg M, Hamblin T, Stevenson F. Pattern of usage of the VH4-21 gene by B lymphocytes in a patient with EBV infection indicates ongoing mutation and class switching. Ann N Y Acad Sci. 1995; 764: 195-7.
27. van Vollenhoven RF, Bieber MM, Powell MJ, y col. VH4-34 encoded antibodies in systemic lupus erythematosus: a specific diagnostic marker that correlates with clinical disease characteristics. J Rheumatol. 1999; 26: 1727-33.
28. Xochelli A, Baliakas P, Kavakiotis I, y col. Chronic lymphocytic leukemia with mutated IGHV4-34 receptors: Shared and distinct immunogenetic features and clinical outcomes. Clin Cancer Res. 2017; 23: 5292-301.
29. Stanganelli C, Torres D, Ortega C, y col. Somatic hypermutation profiles in stereotyped IGHV4-34 receptors from South American chronic lymphocytic leukemia patients. Ann Hematol. 2022; 101: 341-8.
30. Raponi S, Ilari C, Della Starza I, y col. Redefining the prognostic likelihood of chronic lymphocytic leukaemia patients with borderline percentage of immunoglobulin variable heavy chain region mutations. Br J Haematol. 2020, 189: 853–9.
31. Langerak A, Davi F and Stamatopoulos K. Immunoglobulin heavy variable somatic hyper mutation status in chronic lymphocytic leukaemia: on the threshold of a new era? Br J Haematol. 2020; 189:809-10.
32. Davi F, Langerak A, Langlois de Septenville A, y col. Immunoglobulin gene analysis in chronic lymphocytic leukemia in the era of next generation sequencing. Leukemia. 2020; 34: 2545–51.

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.

Médicos residentes. ¿Una especie en peligro de extinción?

Medical residents. An endangered species?

Zerga, Marta

Directora del Área Médica del Instituto de Oncología "Ángel H Roffo". UBA
Servicio de Hematología del Hospital Alemán

melizerga@hotmail.com

TENSIONES Y DILEMAS EN LA FORMACIÓN HEMATOLÓGICA

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 271-276
Octubre 2023

Palabras claves: Residencias Médicas, Ley de Residencias Médicas, Acreditación de Residencias Médicas.

Keywords: Medical residents, Medical residency law, Accreditation of medical residences.

DIAGNÓSTICO DE SITUACIÓN

Durante el año 2022 asistimos a una serie de manifestaciones de protesta en las calles encabezadas por los Médicos Residentes de Hospitales Nacionales, Hospitales del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires y de la Provincia de Buenos Aires. A estas protestas se sumaron posteriormente los Médicos Residentes de Clínicas y Sanatorios Privados.

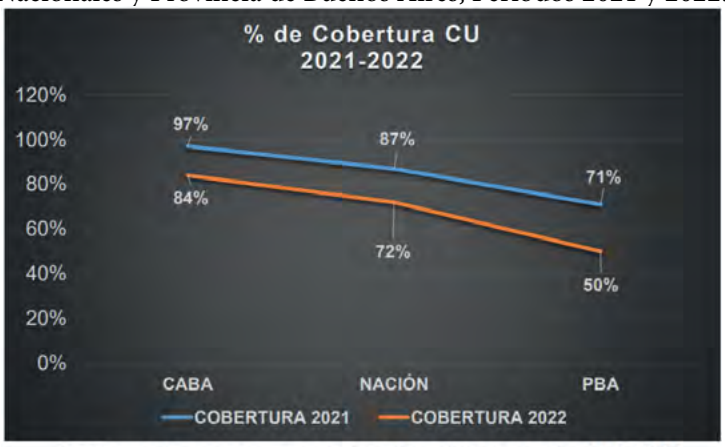
Reclamaron fundamentalmente por las condiciones salariales, la sobrecarga de trabajo sin una adecuada compensación salarial, y en el caso de Instituciones Privadas, por las condiciones precarias de contratación.

Sin embargo, la crisis del sistema de Residencias lleva varios años, y se ha venido agudizando en los últimos tiempos, caracterizándose por la dificultad para cubrir las vacantes disponibles. Por mencionar sólo un ejemplo, en el Hospital Pediátrico Sor María Ludovica de La Plata, donde era habitual que existiera una fuerte demanda por las vacantes de las residencias pediátricas, en el año 2022 se cubrieron sólo 4 de las 25 vacantes disponibles.

Los ejemplos se multiplican y las cifras estadísticas del Ministerio de Salud, reflejan esta tendencia. La cobertura de las plazas de Residencia disponibles se redujo, en los Hospitales de CABA, del 97 % en 2021 al 84 % en 2022, en los Hospitales Nacionales bajó del 87 % al 72 % en el mismo período, y en los Hospitales de la Provincia de Buenos Aires se redujo del 71 % en el 2021 a sólo el 50 % en el 2022, según las cifras del concurso unificado. Los porcentajes anteriores reflejan las vacantes adjudicadas, pero no informan sobre deserciones o renuncias posteriores.

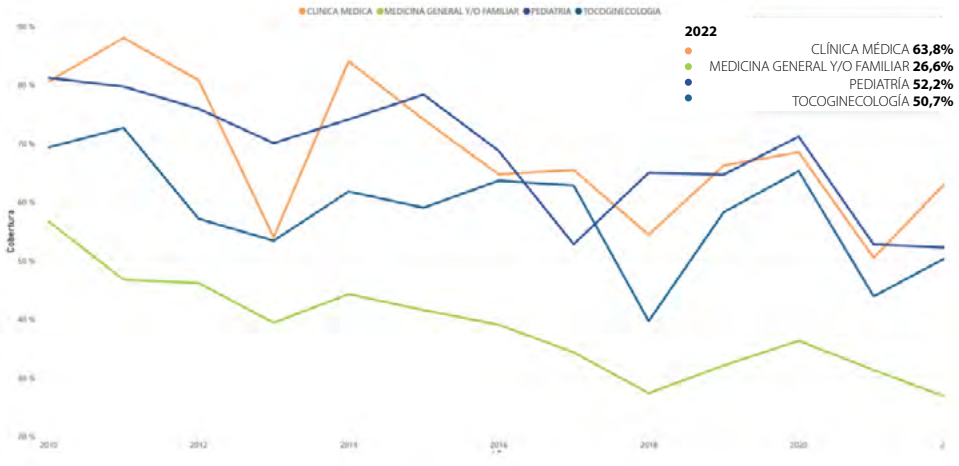
Según las estadísticas del Ministerio de Salud de la Nación, el problema viene registrándose desde hace varios años, pero la tendencia se ha profundizado en el último año, y se ha tornado particularmente crítica en las especialidades básicas como Clínica Médica (cobertura del 63.3 % de las vacantes), Medicina General y Familiar (sólo el 26.6 % de las mismas), Pediatría (52.2 %) y Tocoginecología (50.7 %). Gráfico N°2.

Gráfico 1. Comparación de la cobertura de vacantes de Residencias Médicas en Hospitales de CABA, Nacionales y Provincia de Buenos Aires, Períodos 2021 y 2022.



Ref: CU: concurso unificado.
Fuente: Dirección Nacional de Talento Humano y Conocimiento. Ministerio de Salud de la Nación, 2022

Gráfico 2. Tendencia de la cobertura de las vacantes de Residencias Nacionales en las Especialidades Básicas en Salud (Clínica Médica, Medicina General y/o familiar, Pediatría, Tocoginecología) durante los últimos 11 años.



Fuente: Dirección Nacional de Talento Humano y Conocimiento. Ministerio de Salud de la Nación, 2022.

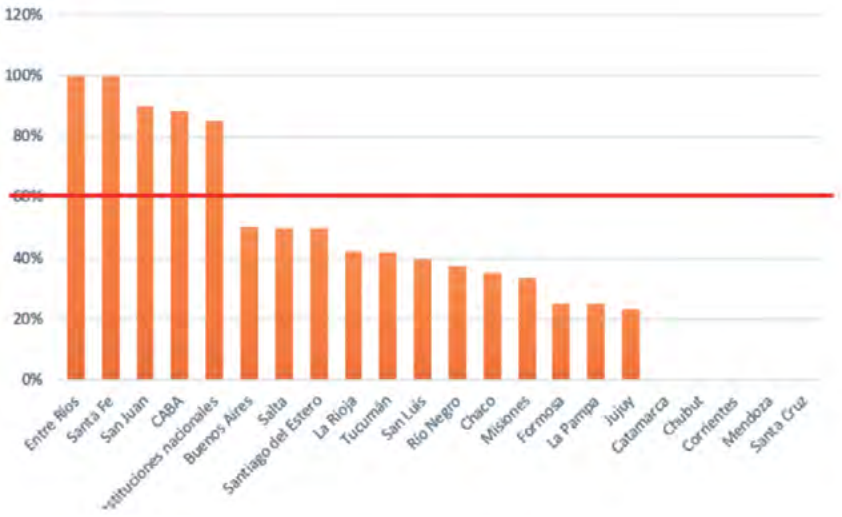
Cuando se analizan las cifras según jurisdicciones, se observa que el descenso de la cobertura de las vacantes en especialidades básicas de atención primaria ha sido muy pronunciado en ciertas provincias. Las vacantes se cubrieron entre el 40 al 50 % en Salta, Entre Ríos, Mendoza, Misiones y Buenos Aires, del 30 al 40 % en Tierra del Fuego, La Rioja y San Luis, en menos del 30 % en La Pampa, Chaco, Chubut, Formosa, Catamarca y menos del 10 % en Santa Cruz, Jujuy y Corrientes.

Porcentajes aún menores de cobertura de las plazas se registran en las Residencias de Áreas Críticas como Neonatología (32.5 %), Terapia Intensiva de Adultos (27.9 %), Cirugía General (54.8 %), reproduciéndose estos bajos porcentajes en el análisis por jurisdicción. Gráfico 3.

Llamativamente, algunas residencias parecen no repetir este patrón. Anestesiología ha mostrado en el año 2022 una cobertura del 72 %. En lo que respecta a la cobertura en otras especialidades, resulta más difícil contar con cifras oficiales.

Respecto de las Residencias de Hematología, considerando las Instituciones Asociadas a la UBA (mu-

Gráfico 3. Cobertura de Residencias de Áreas Críticas según Jurisdicción.
Cirugía general 54.8 %, UTI adultos 27.9 %, Neonatología 32.5 %. Anestesiología 72.0 %



Fuente: Dirección Nacional de Talento Humano y Conocimiento. Ministerio de Salud de la Nación, 2022.

chas de ellas son entidades privadas con convenios con la UBA), se observó en el 2022 una cobertura del 60 %. Esta cifra excluye a los Hospitales de la UBA, donde se vienen cubriendo la totalidad de las vacantes. Si bien las cifras en Hematología no parecen tan alarmantes, la situación crítica en especialidades básicas (Clínica Médica), no tardará en repercutir en las especialidades clínicas en los próximos años.

A continuación, se intentará responder algunos interrogantes.

CUÁLES SON LAS CRITICAS Y DEBILIDADES DEL SISTEMA ACTUAL DE RESIDENCIAS MÉDICAS?

En respuesta a las protestas de Residentes, la Subsecretaria de Calidad, Regulación y Fiscalización dependiente de la Dirección Nacional de Talento Humano y Conocimiento del Ministerio de Salud de la Nación reaccionó elaborando velozmente un proyecto de Ley de Residencias que fue presentado a diversas entidades, tales como la Cámara de Sanatorios y Clínicas Privadas, la Asociación de Facultades de Ciencias Médicas de la República Argentina (AFACIMERA) o el Consejo de Certificación de Profesionales Médicos de la Academia Nacional de Medicina (CCPM), organismo del cual forma parte la Sociedad Argentina de Hematología como socio fundador, y al cual envía regularmente un representante.

La ley se elaboró en función de los resultados de una encuesta que incluyó más de 500 residentes, Universidades, algunas Sociedades Científicas y profesionales independientes. El objetivo de la encuesta fue hacer un diagnóstico de situación del sistema actual de Residencia. La encuesta mostró las siguientes críticas:

- Déficit en el proceso formativo, especialmente por la falta de supervisión, evaluación, prácticas de la especialidad y falta de adecuadas rotaciones.
- Precariedad en los derechos laborales: bajos salarios, condiciones precarias de contratación (becas), falta de aportes previsionales, escasas licencias, alta carga horaria mal e incluso no remunerada.
- Clima laboral: sistema verticalista con situaciones de violencia laboral.

La Ley de Residencia actualmente vigente es la ley 22127 que data de 1979. La misma contiene algunos aspectos que resultan cuestionables al momento actual.

1. En sus artículos 2 y 17 establece la Residencia como una "beca" en términos de remuneración, dejando el monto de la misma a la decisión de la institución formadora.
2. Es clara la ausencia de derechos como trabajadores.
3. El artículo 2 establece la dedicación exclusiva a tiempo completo.
4. El artículo 15 restringe el ingreso estableciendo

límite de edad.
5. En su artículo 17 se incorporan términos como "acatar", "someterse", "ajustarse" en relación a las funciones de los residentes.
6. En el artículo 16 se enuncia la delegación completa de la responsabilidad profesional de los actos encomendados.

CÓMO ES EL PROYECTO DE LA NUEVA LEY DEL SISTEMA NACIONAL DE RESIDENCIAS DEL SISTEMA DE SALUD?

Teniendo en cuenta estas críticas, se redactó el Proyecto de Ley del Sistema Nacional de Residencias del Equipo de Salud, que a la fecha de redacción del presente informe aún no ha sido discutido en el Congreso.

Dicho Proyecto de Ley pone énfasis en diversos aspectos.

En sus artículos 3 y 14 establece mejoras en las condiciones de contratación, ya que establece que los residentes sean contratados mediante una relación laboral, contando con una remuneración mensual, aportes previsionales, régimen de licencias, justificaciones y franquicias, aguinaldo, obra social, seguro de riesgo de trabajo y asignaciones familiares establecidos en el respectivo Convenio Colectivo de Trabajo.

En su artículo 4 establece que el Ministerio de Salud representa la autoridad de aplicación de la ley, siendo sus responsabilidades la instrumentación del examen único de Residencias, así como la determinación de estímulos adicionales para especialidades críticas. Asimismo establece la obligatoriedad del registro de los establecimientos y las residencias en el Registro Federal de Establecimientos de Salud (REFES).

Mantiene el espíritu de la Residencia Médica, definiendo al Residente como un profesional graduado que realiza una formación de posgrado en el trabajo, con grados decrecientes de supervisión y crecientes de responsabilidad. Destaca la importancia de la educación permanente y la educación basada en competencias.

En su artículo 7 define la residencia como una actividad de tiempo completo y dedicación exclusiva, sin restricciones de edad o años de recibido para el ingreso. Establece que las guardias no podrán tener una duración mayor de 12 horas, hasta dos por semana, con un descanso post guardia de carácter obligatorio mínimo de 8 horas fuera de la institución.

No establece un tiempo fijo de duración para las especialidades básicas (aclara que debe ser el tiempo necesario para adquirir las competencias enunciadas en el programa de formación), mientras que el proyecto de ley establece una duración máxima de 2 años para las residencias post básicas, lo cual a entender del CCPM y las Sociedades que lo conforman, es motivo de debate, dado que debería definirse en función de la extensión y complejidad del programa de cada especialidad.

Con relación a los estímulos adicionales para especialidades críticas que menciona el artículo 4 de la nueva Ley, el Ministerio de Salud del Gobierno de la Provincia de Buenos Aires dio a conocer recientemente el Plan Integral Bonaerense de Fortalecimiento de Especialidades Médicas Estratégicas. En el mismo establece para especialidades críticas como Pediatría, Clínica Médica, Neonatología, Terapia Intensiva, Medicina General y Psiquiatría ciertas mejoras como un incremento del 15 % sobre el salario del ingresante, el financiamiento de la Carrera de Especialista Universitario, el ingreso a la Carrera Hospitalaria una vez finalizada la Residencia, el acceso a beneficios del Banco Provincia y la promesa de una formación innovadora con equipos de simulación.

LA NUEVA LEY SOLUCIONARÁ EL PROBLEMA?

No obstante, si bien estos cambios impresionan en su mayor parte superadores, abren el interrogante sobre si resultarán suficientes y verdaderamente solucionarán el problema.

La dificultad en la cobertura de las plazas de residencias probablemente dependa de muchos otros factores y no se resuelva con sólo mejorar las condiciones laborales durante la misma, si bien éstas son muy importantes.

Cuáles podrían ser los otros factores en juego?

1. Quizás una formación de pregrado demasiado prolongada de 6 ó 7 años, con un año de Internado Rotatorio, a los que se deben sumar los 3 ó 4 años de una especialidad básica, más los tres años de una especialidad, resulten un modelo no muy atrayente para un joven profesional, debido a que con más de 30 a 34 años de edad, aún no logra

alcanzar una estabilidad laboral comparable a la podría obtener a la misma edad, un profesional de otra disciplina.

2. Pero probablemente una de las razones más poderosas sean las deficientes perspectivas laborales del médico egresado de la Residencia, lo cual explica la avidez por ciertas especialidades mejor remuneradas (por ejemplo anestesiología), o la elección de ciertas actividades no asistenciales (asesorías en la industria farmacéutica, actividad en empresas de estudios clínicos, etc.), o incluso el probar fortuna fuera del país. Las deficientes perspectivas laborales del egresado de las residencias médicas en Argentina, justifica que gran parte de las plazas sean cubiertas por colegas del extranjero que al completar su formación regresarán a su país con perspectivas laborales mucho más atrayentes.

QUÉ ALCANCES TIENE LA CERTIFICACIÓN DE LAS RESIDENCIAS?

En el artículo 4 del Proyecto de Ley de Residencias, el Ministerio de Salud de la Nación expresa la obligatoriedad del registro de los Establecimientos y las Residencias en el Registro Federal de Establecimientos de Salud (REFES).

Asimismo, ha puesto en marcha un nuevo sistema para la Acreditación de las Residencias Médicas, con una encuesta autoadministrada para ser completada por las autoridades de la sede formadora y otra encuesta para ser respondida por cada uno de los Residentes. En función del puntaje obtenido y la concordancia de ambas encuestas, la residencia resultaría en primer término "Reconocida", y luego de una evaluación externa a cargo de entidades reconocidas, podría ser considerada "Residencia Acreditada". Pertenecer a una Residencia médica acreditada, le permite al residente egresado acceder al título de especialista del Ministerio de Salud.

CUÁLES FUERON LAS ACCIONES DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA HASTA AHORA?

- La SAH ha elaborado en el año 2021, en forma consensuada (entre los Jefes de Servicio y/o Encargados de Enseñanza de los Servicios con Residencias de Hematología, las autoridades de la Carrera de Médico Hematólogo de la SAH, los miembros del Consejo Educativo y el asesoramiento de la Dra Norma Tauro), el "Marco de las Residencias de Hematología". El mismo fue presentado para su consideración en la Dirección Nacional de Talento Humano y Conocimiento del Ministerio de Salud de la Nación durante el 2023.
- La SAH participa regularmente en las reuniones del Consejo de Certificación de Profesionales Médicos de la Academia Nacional de Medicina y forma parte de la Subcomisión de Residencias de dicha entidad. Dicha Subcomisión le ha presentado a los funcionarios del Ministerio de Salud, sus comentarios y sugerencias al Proyecto de Ley en la reunión del pasado 1° de Agosto del 2023.

PUEDE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA HACER ALGO MÁS?

- Un diagnóstico objetivo y certero de la situación, permite tomar decisiones adecuadas. Con el objetivo de conocer nuestra realidad, recientemente, hemos formulado una encuesta que cursamos a todos los Jefes de Servicio donde existe algún sistema de formación en la especialidad (Residencias y/u otros formatos como fellows, becas, etc.), a fin de tener un diagnóstico de situación más preciso sobre la problemática de cobertura de las plazas y el destino de los Residentes una vez finalizada su formación.
- La SAH debería promover, facilitar y acompañar a todas las Residencias de Hematología para que accedan a la certificación por parte del Ministerio de Salud.
- También sería conveniente que la SAH se postule ante el Ministerio de Salud como el ente evaluador externo más idóneo capaz de establecer los estándares que debería cumplir una Residencia de Hematología para ser certificada.

COMENTARIO FINAL

Sin dudas el sistema de Residencias Médicas constituye el mejor sistema de formación en Medicina, tanto en disciplinas básicas como en las especialidades. No obstante, las condiciones laborales deben ser optimizadas. Pero de nada valdrá si ello no se articula con una adecuada jerarquización del médico una vez completada su formación en la especialidad. Podremos desde nuestra Sociedad contribuir a ello? Queda este interrogante abierto para un profundo debate.

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Tauro Norma. La educación superior en Salud. Un abordaje desde los marcos normativos. Editorial Colihue, 2015. Argentina.
2. Ley 22127/1979. Boletín Oficial. Poder Ejecutivo Nacional.
3. Informe sobre cobertura de Residencias Médicas. Dirección Nacional de Talento Humano y Conocimiento. Ministerio de Salud de la Nación. Presentado en la Reunión del Consejo de Certificación de Profesionales Médicos. Academia Nacional de Medicina, 2023.
4. Proyecto de Ley Sistema Nacional de Residencias. Dirección Nacional de Talento Humano y Conocimiento. Ministerio de Salud. Argentina.

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.

Leucemia Mieloide Aguda secundaria al tratamiento citotóxico de Neuroblastoma.

Acute Myeloid Leukemia Secondary to Cytotoxic Treatment of Neuroblastoma

Murray, María Cecilia; Caballero, Emilse

Hospital Materno Infantil Victorio Tetamanti. Mar del Plata. Buenos Aires, Argentina.

mariaceciliamurray@gmail.com

LEUCEMIAS SECUNDARIAS

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 277-282
Octubre 2023

Palabras claves: Leucemia Mieloide Aguda, Segundas neoplasias, Sobrevivientes de Neuroblastoma

Keywords: Acute Myeloid Leukemia, Second neoplasm, Neuroblastoma survivers.

La sobrevida en los niños tratados por cáncer en la infancia ha mejorado con los tratamientos actuales pero enfrentan efectos secundarios relacionados con las terapias oncológicas, entre ellos un 7 a 11 % desarrollarán segundos tumores y entre estos las neoplasias mieloides secundarias al tratamiento citotóxico[1], que, de acuerdo a la 5° edición de clasificación de neoplasias mieloides de la WHO ocupa la categoría de "Neoplasias mieloides secundarias a exposición a terapia citotóxica", esta categoría incluye :

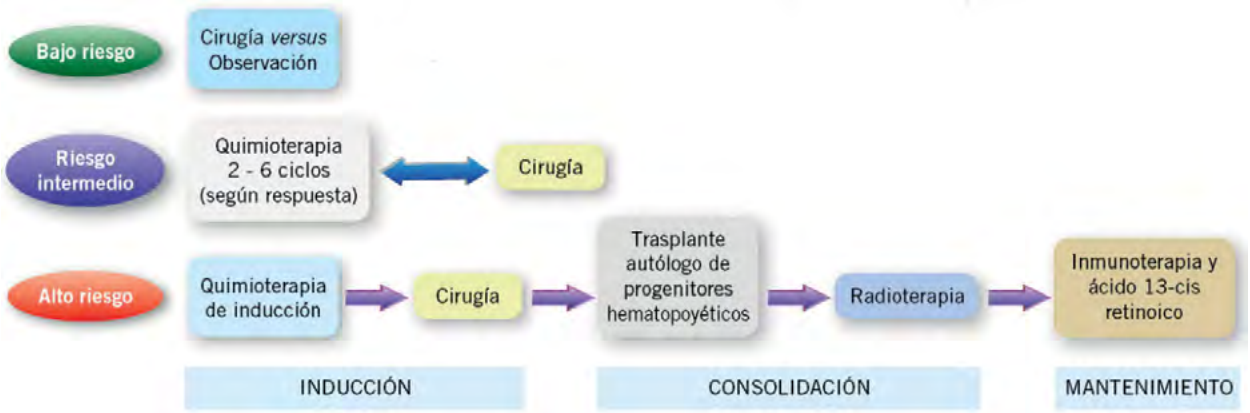
- LMA (Leucemia Mieloide Aguda)
- SMD (Síndrome mielodisplasico)
- SMD/NMP (Síndrome mielodisplasico/ Neoplasia mieloprolifrrativa) que surgen en pacientes expuestos a terapia citotóxica (que daña el ADN) por una afección no relacionada[2].

Los neuroblastomas son tumores derivados de la cresta neural, que pueden desarrollarse en cualquier lugar del sistema nervioso simpático, se presentan desde el nacimiento hasta la adolescencia, de comportamiento clínico heterogéneo, con una frecuencia relativa en Argentina del 5,7%[2], responsable del 15% de las muertes por cáncer en menores de 15 años. Su pronóstico y tratamiento dependen de la edad del diagnóstico, estadio características histológicas y moleculares de la enfermedad. La mayoría de los pacientes se presentan con enfermedad metastásica al diagnóstico. Los lactantes suelen presentar neuroblastoma metastásico, Estadío 4 S , que es una forma especial de presentación en lactantes menores de 18 meses, con metástasis en hígado, médula ósea y piel con masa tumoral primaria de pequeño tamaño que suele regresar espontáneamente[2].

El tratamiento se ajusta al estadio y al riesgo de la enfermedad[3].

El riesgo de desarrollar una neoplasia en los sobrevivientes de neuroblastoma fue 2,8 a 10,4 veces mayor que en la población general, entre ellos los sobrevivientes del grupo de alto riesgo, las mujeres y los pacientes tratados con radioterapia parecían tener un riesgo mayor[4].

El tiempo de latencia desde el diagnóstico de la enfermedad primaria para el desarrollo de la neoplasia mieloide es variable y va desde algunos meses hasta



años y depende del tipo de terapia citotóxica, dosis acumulativa y la intensidad de dosis. Muchos pacientes tienen anomalías cromosómicas clonales en sus células hematopoyéticas.

La mayoría de las LMA secundarias a quimioterapia en adultos se encuentran asociadas a mutaciones del P 53; las mutaciones somáticas y de línea germinal en pediatría no son bien conocidas aún. En un estudio conducido por Schwartz y otros, revelaron que mutaciones en Ras/MAPK, alteraciones en los rearreglos RUNX 1 o TP 53, y KMT 2 A fueron los más frecuentemente asociados con LMA pediátrica secundaria a quimioterapia[5].

Las Neoplasias mieloides secundarias a agentes alquilantes y radioterapia suelen tener un período de latencia de 5 a 7 años y se presentan inicialmente como síndrome mielodisplásico, mientras que la exposición a inhibidores de topoisomerasa II tienen un período de latencia de 1 a 3 años con presentación inicial como leucemia y son asociados con translocación del gen MLL o KMT 2 en la banda del cromosoma 11q23. Los pacientes tienen una peor sobrevida que los portadores de LMA de novo, son resistentes a las terapias convencionales y muestran un mal pronóstico con una sobrevida media de 8 a 10 meses, con una sobrevida global a 5 años del 20-55%. La terapia a implementar debe tener en cuenta la dosis acumulada de terapia citotóxica, especialmente de antraciclinas, y la capacidad de regeneración alterada de la médula ósea[5].

Un número de factores explican el mal pronóstico de las LMA secundarias a quimioterapia entre ellos la alta frecuencia de aberraciones cromosómicas desfavorables, persistencia de enfermedad primaria en algunos casos, pobres reservas hematopoyéticas en médula ósea, disfunción de órganos y colonización por bacterias y hongos resistentes debido al estado de inmunosupresión crónico[6].

En cuanto a los pacientes que reciben tratamiento citotóxico para neuroblastoma, los avances en el mismo y el ajuste de las terapias de acuerdo al riesgo, han mejorado el pronóstico de éstos pacientes y ha incrementado el número de sobrevivientes. La terapia de neuroblastoma se ajusta a la clasificación de riesgo y a marcadores tumorales (amplificación N-myc, del 1P), durante los últimos 40 años los pacientes de alto riesgo han sido tratados con tratamiento multimodales muy intensos (quimioterapia a altas dosis, consolidación con autotrasplante, radioterapia), esto hace que los sobrevivientes del tratamiento de neuroblastoma tengan un alto riesgo de desarrollar segundas neoplasias comparados con la población general. De acuerdo a un trabajo realizado en el Departamento de Pediatría de la Universidad de Chicago, en el que analizaron de manera retrospectiva una base de datos de pacientes tratados por neuroblastoma desde 1973 hasta 2006, encontraron que de 2801 pacientes tratados, 34 (1,2%) desarrollaron neoplasias mieloides. Dentro de las características halladas, la edad media al diagnóstico del neuroblastoma fue 1,5 años, predominio de sexo masculino (52,9%), raza blanca (79,4%), raza no hispana (91,2%), enfermedad metastásica al diagnóstico (58,8%) e histología de neuroblastoma 91,2%. Encontraron una clara relación entre la mayor exposición a quimioterapia y a radioterapia, lo que hace que los neuroblastomas de alto riesgo sean los que llevan el mayor riesgo de desarrollar neoplasias mieloides[7].

Se presenta un paciente de sexo masculino, de 2 años y 11 meses de edad al diagnóstico de su enfermedad primaria, que ingresa con un cuadro de impotencia funcional que por estudios de imágenes y de laboratorio se llega al diagnóstico de neuroblastoma E IV.

Recibe tratamiento de acuerdo protocolo N7 modificado para Neuroblastoma de Alto riesgo con Ciclofosfamida 70 mg/kg/día días 0,1 y 2 , doxorrubicina 25 mg/m² días 0,1 y 2, vincristina 1,5 mg/m² días 1y 7 ciclos 1,2 y 4 y cisplatino 50 mg/m² día días 0,1,2,3 , etopósido 200 mg/m² días 0,1 y 2 ciclos 3 y 5 ,luego de lo cual se realiza tratamiento local de la enfermedad con exéresis completa del tumor suprarrenal y posteriormente consolidación con autotrasplante de CPH.

Como consolidación previo al autotrasplante de CPH recibió Busulfan 0.8 – 1.2 mg /kg -7, -6, -5, -4 Melfalan 140 mg/m² -2 y posteriormente radioterapia local continuando con mantenimiento con Isotretinoína (13-cis RA) :160 mg/m²/día dividida en dos dosis iguales administradas por vía oral durante 14 días consecutivos, seguidos de 14 días de descanso.[9]

Cumpliendo 4 meses de tratamiento de mantenimiento consulta por masa en maxilar inferior derecha con pérdida de piezas dentarias con imágen osteolítica en la TAC con contraste e hipercaptante en centellograma con Tc99. Se realiza biopsia de la misma con diagnóstico de neuroblastoma recaído con compromiso de MO : neuroblastoma recaído estadío IV.

Inicia tratamiento con quimioterapia de segunda línea VIT (Vincristina 1,5 mg/m2 EV día 1, Irinotecán 50 mg/m² EV días 1 a 5, Temozolamida 125 mg/m² día VO días 1 a 5) por 6 ciclos [9,10] con buena respuesta y reducción de la masa tumoral de maxilar con persistencia de enfermedad en MO derecha y MO izquierda negativa. Se indica anticuerpo monoclonal, Naxitamab [humanized 3f8 (hu3F8)]; es un anticuerpo monoclonal humanizado anti (mAb) disialogangliósido GD2 con eficacia demostrada antitumoral in vivo por su capacidad de generar citotoxicidad mediada por complemento y citotoxicidad celular anticuerpo dependiente. La citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos de los Anti GD2 I mAbs es más eficiente cuando las células efectoras tipo NK (natural killer), granulocitos y macrófagos son potenciados por citoquinas. GM-CSF: Sargramostín, ha mostrado in vitro e in vivo realzar la citotoxicidad celular a través de una activación directa de monocitos, macrófagos, células dendríticas y activación indirecta de células T vía factor de Necrosis Tumoral (TNF), Interferon(IFN) e Interleucina 1 (IL-1) [12]

Se administra Naxitamab 3 mg/kg/día días 1, 3 y 5 en conjunto con GM-CSF 250 ug/m²/ día días -4 a 0 y 500 ug/m²/día días 1 a 5 [12].

Se realiza evaluación, constatándose resolución de la masa tumoral maxilar y MO negativa para metástasis bilateral con lo cual se programa realizar 3 ciclos más. A las 48 horas de haber recibido el cuarto ciclo programado se constata plaquetopenia sin cambios en el examen físico ni en la clínica con lo cual se asume como efecto adverso del Naxitamab y se mantiene conducta expectante. Progresivamente se constata disminución del HTO y Hb; se realiza una PBMO que no fue concluyente y que fue enviada para revisar y marcar a un centro de mayor complejidad, a lo que se suma, a las 4 semanas del cuarto ciclo de naxitamab ,un cuadro de infección respiratoria con requerimiento de O2, con cultivos negativos, virológico negativo y Rx de tórax con patrón intersticial; ante la sospecha de Neumonía atípica vs Neumonía por Pneumocystis Jirovecii se indica tratamiento TMS 20 mg/kg/día, Azitromicina 10 mg/

DIAS		0	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70	77	84	91	AUTO TMO
CURSO		CAV			CAV			PE			CAV			PE		
CICLO		1			2			3			4			5		
G-CSF			↔	↔		↔	↔		↔	↔		↔	↔		↔	
CIRUGIA	©								©						©	
AFÉRESIS									♦						♦	
EVALUACIÓN	◙								◙						◙	

kg/día y Dexametasona 0,6 mg/kg/día por 48hs. Por la presencia de dolor abdominal se solicita ecografía abdominal en la que constata hepatomegalia homogénea de 125 mm (VN 115 mm) y esplenomegalia homogénea 118 mm.

Ante la persistencia de pancitopenia se decide realizar PAMO.

PAMO 29/09/2022 :Serie granulocítica 10,5 %, serie monocítica 50,2% que expresan: CD45++,Cd34,HLA-DR++, CD36++, CD64++; CD14++, CD15, CD56-, CD33++, IREM2++

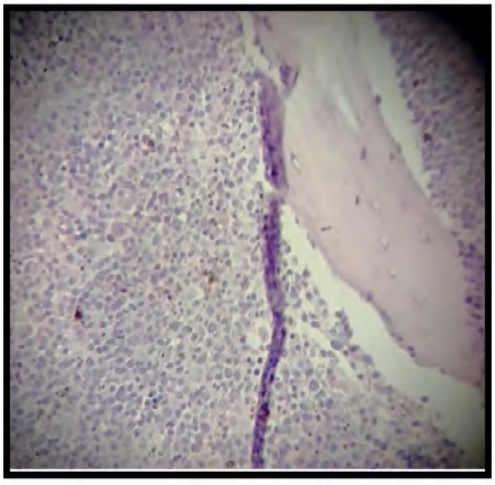
Linfocitos T 8,3%
Linfocitos B maduros 5%
Serie eritroide 3,8%

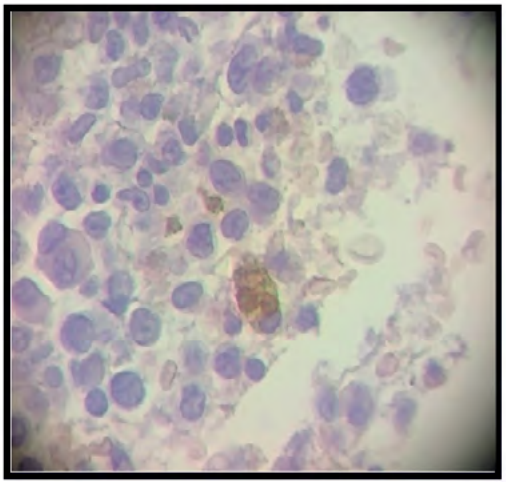
Mieloblastos: 16% : CD45+, CD34++, CD117+, HLADR++, CD13+, CD11b-, CD16-, CD64-, CD36-, CD14-, CD123-, CD15-, CD33-, CD7-.

PBMO 29/09/2022: bx mo bilat: compatible con reacción pseudo leucemoide debido al tto. Se envía al H. Gutiérrez para confirmar x inmunohistoquímica.

• informe: mo hipercelular con cambios mielodisplásicos leves. hipoplasia mieloide inmadura. nota: se interpreta como cambios secundarios a tratamiento.

Fecha Naxi	fecha hemograma	GB	HTO	HB	PLAQ	NS	LINF	mon	eos	NC	EVALUACIÓN	TRANSFUSIÓN
4/4 -6/4-8/4	4-abr	8800	29	9,6	218000	54%	36%	4%	6%	0%		
	6-abr	9800	26	8,5	227000	40%	46%	2%	6%	4%		
	8-abr	11100	30	9,9	208000	48%	50%	0%	0%	0%		
	25-abr	7700	29	10,1	188000	45%	40%	5%	0%	0%		
	4-may	5500	33	11,3	208000	20%	60%	8%	12%	0%		
09/05-11/05-1	9-may	8200	29	9,6	144000	40%	42%	8%	0%	0%		
	13-may	14300	27	9,4	196000	46%	40%	0%	14%	0%		
	20-may	16200	36	12,3	608000	14%	66%	12%	8%	0%		
	23-may	8400	28	10	172000	16%	70%	8%	6%	0%		
	31-may	7400	26	8,9	189000	24%	70%	4%	2%	0%		
06/06-08/06-1	6-jun	8200	27	9,5	157000	28%	56%	2%	10%	4%		
	10-jun	11200	26	9	154000	46%	44%	8%	2%	0%		
	16-jun	10500	28	9,9	113000	54%	42%	0%	4%	0%		
	30-jun										PET-PBMO-	
	7-jul	5600	24	8,3	148000	54%	44%	0%	2%	0%		
11/07-13/07-15/07												
	11-jul	8400	34	11,5	228000	30%	62%	0%	8%	0%		
	13-jul	10300	23	7,6	96000	30%	62%	0%	8%	0%		
	15-jul	10200	26	8,4	98000	68%	23%	8%	2%	0%		
	19-jul	8400	26	8,6	84000	26%	70%	2%	2%	0%		
	26-jul	4700	23	7,4	201000	34%	52%	4%	10%	0%		
	3-ago	3400	24	6,8	113000	30%	70%	0%	0%	0%		GRS
	9-ago	13200	30	10	201000	14%	58%	22%	6%	0%		
	17-ago	18100	19	6,4	20000	20%	40%	36%	4%	0%		GRS+PLAQ
	24-ago	22600	24	8,1	17000	10%	82%	0%	6%	2%		





- PAMO 5/10/2022: Población patológica: 31.3% de que expresan: CD45+, CD34++, CD117+, HLA-DR++, CD13+, CD11b-, CD16-, CD64-, CD36-, CD14-, CD123-, CD15-, CD56-, CD33+, CD7-, 7.1- e intracitoplásmica mpo-. Interpretación: Este fenotipo es compatible con Leucemia Mieloide
- Cariotipo: 45,XY,inv(3)(q21q26),-7[10]A
- Se observa una población celular única de número modal 2n=45 y complemento sexual XY que presenta una inversión paracéntrica en el brazo largo del cromosoma 3 (inv(3)(q21.3;q26.2)) junto a monosomía del cromosoma 7 (100% de las metafases analizadas)La inv(3)(q21.3;q26.2) es una de las alteraciones genéticas recurrentes que definen LMA con más de 10% de blastos, involucra al gen MECOM, y se asocia con riesgo adverso de acuerdo a European Leukemia Net (ELN).
- DIAGNÓSTICO: LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA. SEGUNDA ENFERMEDAD

Ante este diagnóstico se informa a la familia sobre la situación del niño, el mal pronóstico de la enfermedad y plantean no continuar con el tratamiento y regresar a su ciudad de origen para transitar los últimos días de vida. Se generó una red con el Hospital local manteniendo los cuidados paliativos hasta el fin de vida falleciendo en la Institución de su ciudad de origen.

DOSIS ACUMULADA DE QUIMIOTERAPIA

• Ciclofosfamida	420 mg/kg
• Doxxorrubicina	225 mg/m²
• Vincristina	18 mg/m²
• Cisplatino	400 mg/m²
• Etopósido	1200 mg/m²
• Irinotecán	1500 mg/m²
• Temozolamida	3750 mg/m²

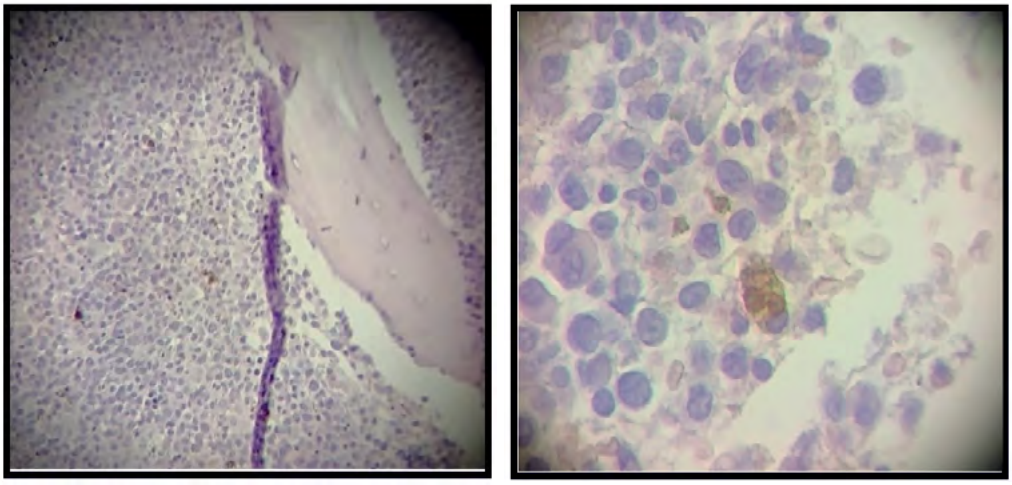
Condicionamiento pre trasplante

• Busulfán	4,4 mg/kg
• Melfalán	280 mg/m²
RADIOTERAPIA	21,6 Gy lecho tumoral
GM-CSF	7500 ucg/m²
NAXITAMAB	36mg/kg

Conclusiones

Nuestro paciente presenta Leucemia Mieloide Aguda secundaria a tratamiento citotóxico con un período de latencia desde la fecha del diagnóstico de su primera enfermedad de 2 años 11 meses y 20 días. En la biopsia de MO se observaron cambios displásicos leves que fueron asumidos como secundarios a la quimioterapia y el recuento de blastos fue en ascenso hasta llegar al diagnóstico de LMA. Las alteraciones citogenéticos de nuestro paciente (monosomía 7) nos orientan a pensar que presentó un Síndrome mielodisplásico secundario que progresó a una LMA secundaria a antraciclinas. Además presenta inv 3: gen MECOM , el mismo surge de la fusión de genes GATA 2 y 3 alteración genética asociada a displasia multilinaje, principalmente en línea megacariocítica y se asocia a leucemia mieloide con pronóstico desfavorable[13].

Con respecto al GM-CSF y al Naxitamab, no encontramos reportes de segunda enfermedad oncológica a la fecha, En un estudio experimental en la Universidad de Columbia, basados en la hipótesis de que el desarrollo de una LMA requiere un microambiente



que juegue un rol modulador, se examinó el gen c-myc y la exposición a IL-3 (Interleuquina 3) y GM-CSF (factor Estimulante de Colonias Granulocito-macrófago) y SCF (Stem cell Factor). Las células CD34 normales con C-myc trasplantados en ratones inmunodeficientes producían una población blástica rápidamente fatal fenotípica y transcripcionalmente similar a las células de LMA humanas, pero sólo en los ratones que producían IL-3, GM-CSF y SCF transgénicamente o en los ratones en los cuáles las células fueron expuestas a las mismas citoquinas. En ausencia de citoquinas, las células Myc + producían una población normal de progenie linfoide y mieloide, pero en la transferencia a ratones productores de citoquinas humanas, las células Myc+ generaban LMA rápidamente[14].

Conflictos de interés: las autoras declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Danny R Youlden, "Second primary cancers in people who had cancer as children: an Australian Childhood Cancer Registry population-based study".Med J Aust. 2020 Feb;212(3):121-125. doi: 10.5694/mja2.50425. Epub 2019 Nov 19.
2. F.Moreno. ROHA 7° Edición. p 29
3. SAH. Anexo leucemias Mieloides Agudas.Clasificación OMS 2022
4. A I Benito Bernal, Serv OH Pediátrica Hospital Universitario Infantil Niño Jesús, Madrid. Pediatría Integral N°7 Oct 2021 Pediatr Integral 2021; XXV (7): 340.e1 – 340.e16
5. Westerveld ASR Neuroblastoma survivors at risk for developing subsequent neoplasms: A systematic review.JC.Cancer Treat Rev. 2022 Mar;104:102355. doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102355. Epub 2022 Feb 7
6. Malgorzata Cigala. Pediatric Acute LM post cytotoxic therapy-Retrospective analysis of patient treated in Poland frem 2005-2022 : Cancers. Cancers 2023, 15(3), 734; https://doi.org/10.3390/cancers15030734
7. Hee Won Cho:Therapy related myeloid neoplasm in children and adolescents : Blood Research vol 51 n°4 dec 2016).
8. Mark A. Applebaum, MD1, Neuroblastoma Survivors are at Increased Risk for Second Malignancies: A Report from the International Neuroblastoma Risk Group Project Eur J Cancer. 2017 February; 72: 177–185. doi:10.1016/j.ejca.2016.11.022.
9. w. Cacciavillano.Guía de Tratamiento Neuroblastoma Alto Riesgo SAHOP-GALOP.2014. p 34-35; 52-53; 69
10. Sema Bu¨yu¨kkapu Bay. Vincristine, irinotecan, and temozolomide treatment for refractory/relapsed pediatric solid tumors: A single center experience. J Oncol Pharm Practice 0(0) 1–6 2018.
11. J. Mora. Clinical and Pathological Evidence of Anti-GD2 Immunotherapy Induced Differentiation in Relapsed/Refractory High-Risk Neuroblastoma. Cancers 2021, 13(6), 1264; https://doi.org/10.3390/cancers13061264
12. J. Mora.How we approach the treatment of patients with high-risk neuroblastoma with naxitamab: experience from the Hospital Sant Joan de Déu in Barcelona, Spain. ESMO Open. 2022 Apr; 7(2): 100462
13. E. Pino Palacios.Panorama genómico y citogenético de las leucemias mieloides agudas con anormalidades genéticas recurrentesCES Med. vol.34 no.2 Medellín May/Aug. 2020 Epub Mar 01, 2021
14. E. Bulaeva, MYC-induced human acute myeloid leukemia requires a continuing IL-3/GM-CSF costimulus.blood® 10 DECEMBER 2020 | VOLUME 136, NUMBER 24

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.

Sí deberíamos tratar a los pacientes con Linfoma Folicular estadios avanzados de baja carga tumoral

We should treat patients with advanced stage low tumor burden Follicular Lymphoma

Rivarola, Sofía Gabriela

Hospital Británico de Buenos Aires.

srivarola@hbritanico.com.ar

LINFOMAS

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 283-287
Octubre 2023

Palabras claves: Linfoma folicular, observación, rituximab.

Keywords: Follicular lymphoma, watch and wait, rituximab.

Introducción

El linfoma folicular (LF), es el linfoma no Hodgkin (LNH) indolente más frecuente, representa el 70% de los linfomas indolentes y el 20% de los LNH[1].

El 90% de los pacientes con LF presentan la t (14;18) que comporta la sobreexpresión de la proteína anti apoptótica bcl-2 en células del centro germinal que favorece la supervivencia de estas células y la acumulación de alteraciones cromosómicas secundarias[2].

Los pacientes con LF presentan una enfermedad considerada incurable con un curso heterogéneo, la mayoría crónico, indolente, remitente y de bajo riesgo. Se clasifica según su extensión en estadios localizados (Estadio Ann Arbor I-II) o estadios avanzados (Estadio Ann Arbor III-IV). En un intento de entender la heterogeneidad presentada por estos pacientes se evaluaron varios factores e índices pronósticos; por un lado, criterios clínicos con los scores FLIPI, FLIPI2 y PRIMA-PI, análisis mutacional con M7-FLIPI, respuestas al tratamiento con PET-TC EOT y uno de los más relevantes la progresión de la enfermedad dentro de los 24 meses (POD24) que identifica el 20 % de los pacientes de alto riesgo, con una probabilidad de sobrevida global (SG) a 5 años de 50%[3].

La SG es alta y actualmente se mide en décadas. Es de práctica habitual que los pacientes con LF con estadios avanzados con alta carga tumoral, según los criterios GELF, reciban tratamientos basados en quimio inmunoterapia, el cual mejora la SG de los pacientes. Esta terapia es seguida por un mantenimiento con rituximab el cual mejora la sobrevida libre de progresión (SLP), la cual se presenta como estable a los 10 años según el estudio PRIMA[4,5]. No

es tan claro el beneficio del tratamiento al diagnóstico en los pacientes con diagnostico reciente de LF en estadios avanzados, pero con baja carga tumoral. Durante algunos años la estrategia de observación o watch and wait (w&w) se planteó como estándar en este grupo[6]. Pero actualmente con drogas como rituximab que demostraron resultados superiores a la quimioterapia convencional en respuestas y prolongación de la SLP, con eventos adversos bajos[7] ¿Valdría la pena investigar si quizás estamos sub tratado este grupo de pacientes?.

Discusión

En la era previa al rituximab, se plantearon tres estudios con la intención de evaluar si los pacientes con LF estadios avanzados con baja carga tumoral, necesitaban tratamiento al momento del diagnóstico o no[8]. Uno de los estudios comparo estrategias tipo w&w versus quimioterapia con ProMACEMO-PP + RDT, mostró una mediana de tiempo hasta un nuevo tratamiento de 34 meses y SG a 5 años de 75% para ambos grupos, si demostró diferencias en transformación histológica 12% versus 26%, respectivamente (p=0,06)[9]. En 1997, se comparó estrategias de tipo w&w versus prednimustina e interferón, con una mediana de seguimiento de 45 meses, la mediana de tiempo hasta un nuevo tratamiento en el grupo w&w fue de 24 meses, el intervalo a un nuevo tratamiento en el grupo prednimustina fue de 40 meses e interferón de 35 meses. Con SG a 5 años de 78%, 70% y 84%, respectivamente[10]. El tratamiento diferido no afectó la SG y evitó los efectos adversos de los agentes alquilantes, parece lógico ante este escenario la estrategia w&w, sin embargo, el tratamiento desde el inicio prolongo significativamente la SLP. Por último, un estudio en 2003 de 309 pacientes comparo estrategias de tipo w&w con clorambucilo, a 10 años de seguimiento, 40% de los pacientes mayores a 70 años estaban vivos y sin necesidad de tratamiento y solo 16% de los menores de 70 años. No presentaron diferencias en SG[11]. Resultaba adecuada las estrategias w&w en pacientes mayores de 70 años.

El uso de rituximab a dosis de 375mg/m² fue probado en 4 dosis, distribuidas de manera semanal y demostró respuestas globales (ORR) de 73% con SLP de 23,5 meses y en los pacientes que lograban RC la SLP fue de 51 meses. En los estudios iniciales se demostró una mediana de tiempo al inicio de una nueva terapia de 2,7 años. El perfil de seguridad fue bueno, la mayoría solo presentó reacciones a primera infusión[1,12]. Intentando desafiar la clásica estrategia de w&w con la incorporación de la inmunoterapia. Se planteo un estudio multicéntrico fase III que comparó estas estrategias. Contó con tres brazos, uno que mantenía la estrategia w&w, otro con inducción con rituximab x 4 dosis semanal (R) y el tercer brazo con inducción y mantenimiento cada 2 meses por dos años con rituximab (RM). El brazo de inducción se cerró tempranamente. El objetivo principal del estudio fue evaluar el período de tiempo sin necesidad de inicio o nuevo tratamiento. A 3 años el porcentaje de pacientes que no requirió tratamiento fue 46% en w&w y 88% en RM (HR 0,21, IC 95%:0,14-0,31; p<0,0001), en el grupo R 78% (HR 0,35, IC95% 0,22-0,56; p<0,0001), no hubo diferencias entre los grupos R y RM. No hubo diferencias en SG. A 2 años de seguimiento solo 12% en el grupo w&w habían presentado una remisión espontanea, mientras que el grupo RM logró ORR de 83% y RC de 75%. Hubo 33 pacientes que presentaron transformación histológica en el seguimiento 11% en el grupo w&w y 7% en el grupo RM. Ocurrieron 18 eventos adversos graves, 4 en el grupo R y 14 en RM, 12 fueron grado 3 y 4 (5 episodios de infecciones, 3 reacciones alérgicas y 4 neutropenias), todos los eventos se resolvieron[13]. Se presentó un seguimiento a 12,3 años de este estudio y continuaba evidenciándose beneficio en los pacientes que recibieron tratamiento al momento del diagnóstico con R y RM versus la estrategia de w&w. Luego de 10 años de seguimiento 28,9% en w&w, 49,4% en R y 64,5% en RM, no habían iniciado una nueva terapia[14]. Otro estudio observacional, prospectivo de 1754 pacientes, recibieron 3 tipos de estrategias de tratamiento w&w versus R o R-quimioterapia (la decisión sobre el tratamiento fue según criterio médico). Se evidenció que los pacientes del grupo w&w presentaban parámetros de buen pronóstico como sexo femenino, LDH normal, no presentaban anemia no tenían compromiso de sitios extra nodales y eran estadio I-II. La SLP a 8 años desde el diagnóstico mostró diferencias muy significativas 2,4 años, 4 años y 7 años, respectivamente. En el análisis multivariado se evidenció un periodo de tiempo más corto hasta la transformación histológica en el grupo w&w versus el grupo que recibió R-quimioterapia, hasta ahora fue el único estudio que presen-

ta resultados relacionados con disminución de la transformación (HR 0,55; IC95% 0,36-0,85), la probabilidad de transformación histológica en los grupos w&w y R fue de 24% versus el grupo R-quimioterapia de 19%. El grupo w&w presentó un periodo de tiempo más corto con respecto al grupo R hasta la necesidad de iniciar quimioterapia (HR 0,64; IC95% 0,47-0,88)[15]. A pesar de mostrar el grupo w&w un grupo con características de mejor pronóstico, comparado con los otros dos grupos, mostró mayor riesgo de transformación, menor tiempo hasta inicio de una quimioterapia y menor SLP.

En un estudio se valoró la respuesta molecular del reordenamiento de bcl-2 por PCR, se tomaron muestras de sangre periférica, médula ósea y ganglio al momento del diagnóstico en 48 pacientes que recibieron terapia de inducción con R, 32 pacientes fueron positivos. Se tomo nuevamente una muestra al día 50 y 57% fueron negativas, estos resultados tuvieron correlación clínica, los pacientes negativos estaban en RC (p<0,001) las respuestas se evaluaron posteriormente a los 6 y 12 meses y 69% y 62%, respectivamente continuaban siendo negativas. El resto de los pacientes que no habían tenido respuesta molecular no tenían RC. Los pacientes que reciben terapias R logran respuestas moleculares y RC clínicas que se mantienen aún luego de 12 meses[2]. Las remisiones moleculares parecen asociarse a mejor pronóstico, queda por definir estos resultados en estudios fase III.

El estudio RESORT, es un estudio prospectivo que proponía realizar un esquema de inducción con R en todos los pacientes, luego randomizaba a los pacientes en dos grupos, uno realizaba RM y el otro recibía tratamiento ante una nueva progresión, para demostrar el rol del mantenimiento. Mostró necesidad de tratamiento con quimioterapia a 3 años en 84% del grupo RM y 95% en el grupo R (p=0,03). La probabilidad de mantener la respuesta de la inducción a 3 años fue de 78% y 50% respectivamente. No demostró diferencias en niveles de ansiedad frente al tratamiento en el grupo R comparado con el grupo RM. Entre los eventos adversos graves, cabe destacar que en el grupo de RM hubo una muerte por leuco encefalopatía multifocal progresiva. Se realizó una evaluación de costos y evidenció que el grupo RM versus el R, administró un número significativamente mayor de ciclos, 18 ciclos de rituximab versus 4[16]. Según este estudio RM no fue costo efectivo. La terapia RM post inducción, proporciona un beneficio en prolongar el tiempo a una nueva terapia y lograr respuestas más profundas, pero el uso prolongado mostró un incremento del riesgo de infecciones, un costo más elevado y menor adherencia[17], para intentar sobrepasar estas desventajas del mantenimiento clásico, se llevó a cabo un estudio fase III, de 202 pacientes asignados a w&w versus rituximab, primera dosis endovenoso (EV) y luego 3 dosis subcutánea (SC) de 1400 mg seguida de 4 dosis una cada 3 meses. Este estudio demostró SLP a 4 años de 58% versus 41,2%, respectivamente y logró RC de 36,3% y 59% respectivamente[5]. La exposición a dosis altas de rituximab los primeros tres meses del diagnóstico se asoció con mayores tasas de RC, SLP.

Un grupo dividió a los pacientes según FLIPI2 en bajo/intermedio versus alto riesgo y evidenció una clara diferencia en el grupo de FLIPI2 de alto riesgo, los cuales van a progresar y necesitar tempranamente tratamiento versus los que no[18]. Quizás los pacientes con FLIPI2 alto no se beneficien de las estrategias w&w en el escenario actual.

Otro tema controversial es el riesgo de transformación histológica en los pacientes que realizan estrategias w&w, para evaluar si esta estrategia era segura, se llevó a cabo un estudio de 600 pacientes con linfomas indolentes en Canadá. Con una mediana de seguimiento de 109 meses, 28% pacientes desarrollaron transformación histológica, este porcentaje varía según las series y va desde 16% a 60%. El riesgo de transformación en este estudio fue de 3% de forma continúan en 15 años. En el análisis multivariado el único factor de riesgo de transformación histológica fue el estadio avanzado. La mediana de supervivencia post transformación fue solo de 1,7 años[19]. Los pacientes con estadios avanzados no se beneficiarán con estrategias w&w, por el riesgo de transformación y posterior disminución de la SG.

Para realizar un análisis costo-efectivo sobre el tratamiento o no de los pacientes con LF de baja carga tumoral, se llevó a cabo un modelo de Markov para comparar los resultados clínicos, resultados de costos y rentabilidad entre las estrategias RM, R inducción ó w&w. Se demostró que la terapia R inducción, es la más costo efectiva, seguida de RM y por último w&w (valores en dólar canadiense en 2012: 59.953, 67.489 y 75.895)[20,21]. Se implementó esta estrategia en Reino Unido y Canadá.

Otro aspecto que se evaluó entre los pacientes con

diagnostico de LF, fue el impacto emocional que provocaba el diagnóstico de una enfermedad oncológica y su tratamiento. Los pacientes del grupo w&w presentaron puntajes más elevados en los test de escala de ajuste mental al cáncer comparado con el grupo RM (p=0,0004), lo mismo ocurrió en la puntuación de estilo de afrontamiento de la enfermedad (p=0,0012) al diagnóstico y a los 7 meses. Los pacientes del grupo RM comparado con w&w estaban menos preocupados por la necesidad de tratamiento al mes 7 en comparación al diagnóstico(p=0,0037). No hubo diferencias en la calidad de vida[13,22]. Los pacientes que utilizan las estrategias de w&w, presentan mayores dificultades para el afrontamiento de la enfermedad y mayor grado de ansiedad comparado con el grupo que realiza tratamiento. Debería realizarse un seguimiento con equipos de psico-oncología para evaluar que pacientes podrán beneficiarse de la estrategia w&w sin afectar la salud mental.

Conclusión

Iniciar una terapia temprana en los pacientes con LF de baja carga tumoral con R, RM o R-quimioterapia, ofrece mayores ORR y RC comparado con un bajo porcentaje de remisiones espontaneas evidenciadas con estrategias w&w. Además, proporciona SLP prolongadas y mayores periodos de tiempo hasta la necesidad de quimioterapia. Al implementar terapias en pacientes asintomáticos los tratamientos se ofrecen a pacientes más saludables, reduce el riesgo de transformacion, podría tener un beneficio en evitar la evolución clonal. Iniciar el tratamiento al momento del diagnóstico tiene un impacto positivo en la salud mental en cuanto ofrece un mejor afrontamiento del diagnóstico oncológico y disminuye el nivel de ansiedad comparado con estrategias de solo observación.

Se comprobó que el uso de R es seguro para el tratamiento. El uso de RM, presentó un evento adverso grado 5 y se asoció con mayores eventos infecciosos, eleva el costo de la terapia y las respuestas comparadas con R, son similares, se debería evaluar entonces su utilidad en casos particulares.

Se evidenció que el inicio temprano con R inducción fue más costo efectivo según la evolución de la enfermedad en Canadá y Reino Unido. Sería interesante evaluar en nuestro ámbito un análisis de costo-efectividad.

Estrategias con R inducción resultan eficaces, seguras y costo-efectivas para el tratamiento de LF estadios avanzados de baja carga tumoral.

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Luminari S, Tarantino V. Frontline management for follicular lymphoma patients: a narrative review. Ann Lymphoma. 2021 Mar;5:10–10.
2. Colombat P. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. Blood. 2001 Jan 1;97(1):101–6.
3. Cohen JB, Kahl BS. Initial Treatment of Early Stage and Low Tumor Burden Follicular Lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am. 2020;34(4):663–72.
4. Bachy E, Seymour JF, Feugier P y col. Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients With Follicular Lymphoma: Long-Term Results of the PRIMA Study. J Clin Oncol. 2019 Nov 1;37(31):2815–24.
5. Cartron G, Bachy E, Tilly H y col.Randomized Phase III Trial Evaluating Subcutaneous Rituximab for the First-Line Treatment of Low–Tumor Burden Follicular Lymphoma: Results of a LYSA Study. J Clin Oncol. 2023 Jul 1;41(19):3523–33.
6. Stemmelin G.R. Tratamiento del Linfoma Folicular. ¿No es hora de cambiar el paradigma? Hematologia. 2012. Vol. 16 Nº 1: 20-24.
7. Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2023 update on diagnosis and management. Am J Hematol. 2022 Dec 18;97(12):1638–51.
8. Fukuhara N, Ishizawa K. Current approaches and future perspectives for advanced-stage follicular lymphoma with a low tumor burden. Jpn J Clin Oncol. 2019 Apr 1;49(4):306–10.
9. Young RC, Longo DL, Glatstein E y col. The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting v aggressive combined modality treatment. Semin Hematol. 1988 Apr;25(2 Suppl 2):11–6.
10. Brice P, Bastion Y, Lepage E y col. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol. 1997 Mar;15(3):1110–7.
11. Ardeshna K, Smith P, Norton A y col. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. Lancet. 2003 Aug;362(9383):516–22.
12. Moccia AA, Taverna C, Schär S y col. Prolonged rituximab maintenance in follicular lymphoma patients: long-term results of the SAKK 35/03 randomized trial. Blood Adv. 2020 Dec 8;4(23):5951–7.

13. Ardeshna KM, Qian W, Smith P y col. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014 Apr;15(4):424–35.

14. Northend M, Wilson W, Clifton-Hadley L y col. Long Term Follow-up of International Randomised Phase 3 Study of Rituximab Versus a Watch and Wait Approach for Patients with Asymptomatic, Low Tumour Burden Follicular Lymphoma Shows Rituximab Is Highly Effective at Delaying Time to New Treatment without. Blood. 2022 Nov 15;140(Supplement 1):1456–8.

15. Nastoupil LJ, Sinha R, Byrtek M y col.Outcomes following watchful waiting for stage II-IV follicular lymphoma patients in the modern era. Br J Haematol. 2016 Mar;172(5):724–34.

16. Kahl BS, Hong F, Williams ME y col.Rituximab Extended Schedule or Re-Treatment Trial for Low–Tumor Burden Follicular Lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group Protocol E4402. J Clin Oncol. 2014 Oct 1;32(28):3096–102.

17. Friedberg JW. End of Rituximab Maintenance for Low–Tumor Burden Follicular Lymphoma. J Clin Oncol. 2014 Oct 1;32(28):3093–5.

18. Buske C, Hoster E, Dreyling M y col. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high-risk from intermediate- or low-risk patients with advanced-stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vinc. Blood. 2006 Sep 1;108(5):1504–8.

19. Al-Tourah AJ, Gill KK, Chhanabhai M y col. Population-Based Analysis of Incidence and Outcome of Transformed Non-Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol. 2008 Nov 10;26(32):5165–9.

20. Prica A, Chan K, Cheung M. Frontline rituximab monotherapy induction versus a watch and wait approach for asymptomatic advanced-stage follicular lymphoma: A cost-effectiveness analysis. Cancer. 2015 Aug 1;121(15):2637–45.

21. Prettyjohns M, Hoskin P, McNamara C y col.The cost-effectiveness of immediate treatment or watch and wait with deferred chemotherapy for advanced asymptomatic follicular lymphoma. Br J Haematol. 2018 Jan;180(1):52–9.

22. Traeger L, Greer JA, Fernandez-Robles C y col. Evidence-Based Treatment of Anxiety in Patients With Cancer. J Clin Oncol. 2012 Apr 10;30(11):1197–205.

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.

¿Por qué no deberíamos tratar a los pacientes con Linfoma Folicular con baja carga tumoral?

¿Why we should not treat patients with follicular lymphoma with low tumor burden?

Miodosky, Marcela

Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, Buenos Aires, Argentina.

marcemiodosky@hotmail.com

LINFOMAS

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 288-295
Octubre 2023

Palabras claves: Linfoma folicular, baja carga tumoral, monitoreo inicial.

Keywords: Follicular lymphoma, low tumor burden, watchful waiting.

El Linfoma Folicular es una neoplasia linfoide derivada de células B del centro germinal. Es el segundo linfoma más frecuente en países occidentales, representando aproximadamente el 20-25% de los Linfomas no Hodgkin.

Se considera un linfoma de **comportamiento indolente** y se caracteriza por una gran **heterogeneidad** tanto en sus manifestaciones clínicas como en los hallazgos anatomopatológicos y moleculares.

Históricamente ha sido considerada una **enfermedad incurable,** con un curso clínico determinado por recaídas recurrentes, requerimiento de múltiples líneas terapéuticas, intervalos libres de enfermedad cada vez más cortos y posibilidad de **transformación** en un linfoma agresivo.

La incorporación de **rituximab** en el tratamiento de estos pacientes ha permitido una **mejoría significativa** en términos de respuesta obtenida, supervivencia libre de progresión (SLP) y **supervivencia global (SG).**

En las próximas líneas se intentará demostrar por qué la estrategia de observación y monitoreo inicial aún permanece vigente y constituye la opción más apropiada en los pacientes con LF con baja carga tumoral (BCT) asintomáticos.

Se revisarán los conceptos destacados en la definición de la enfermedad y se intentará responder los principales interrogantes derivados de los mismos.

Se describen a continuación los criterios más utilizados para definir enfermedad con BCT. Si bien fueron inicialmente enunciados para estandarizar la incorporación de pacientes en ensayos clínicos, los mismos han sido adoptados en la práctica asistencial[1,2].

Criterios del Grupo de Estudio del Linfoma Folicular (GELF). Deben cumplirse todos:

- Masa tumoral ganglionar o extra ganglionar con diámetro máximo menor a 7 cm
- Menos de 3 áreas nodales comprometidas con diámetro mayor a 3 cm
- Ausencia de síntomas sistémicos
- Ausencia de esplenomegalia significativa (bazo menor a 16 cm)
- Ausencia de derrame pleural/ascitis
- Ausencia de riesgo de compresión local
- Ausencia de células neoplásicas circulantes
- Ausencia de citopenias por compromiso de

medula ósea (Hb < 10 g/dL, GB < 1.5 × 10⁹/L, plaquetas < 100 × 10⁹/L)

Criterios del International Lymphoma National (BNLI). Ninguno de los siguientes debe estar presente:

- Síntomas B o prurito
- Progresión rápida de la enfermedad en forma generalizada.
- Ausencia de citopenias por compromiso de medula ósea (Hb < 10 g/dL, GB < 3.0 × 10⁹/L, plaquetas < 100 × 10⁹/L)
- Compromiso de órgano con riesgo de vida
- Infiltración renal
- Lesiones óseas
- Compromiso hepático

Primer concepto:
EL LINFOMA FOLICULAR ES UNA ENFERMEDAD HETEROGÉNEA EN VARIOS ASPECTOS

Además de la típica t(14;18), estudios de secuenciación del genoma de pacientes con LF/LF transformado han permitido identificar numerosas mutaciones recurrentes a nivel de: reguladores de la cromatina (CREBBP, EZH2 y MLL2), histonas, vías de señalización JAK-STAT y NF- Kβ y genes importantes en el desarrollo de los linfocitos B[3].

En cuanto a los hallazgos anatomopatológicos, la 5° edición de la Clasificación de la WHO de Neoplasias Linfoides reconoce 3 subtipos: 1) LF clásico (85%) caracterizado por un patrón de crecimiento folicular, compuesto por centrocitos y centroblastos y que presenta la t(14;18) 2) LF con características poco comunes, que incluye la variante blastoide o de centrocitos grandes y la variante patrón de crecimiento difuso 3) LF de células grandes B, que sería equivalente al LF Grado 3b[4].

Finalmente, en relación a las manifestaciones clínicas los pacientes pueden presentar: enfermedad en estadios localizados (10-15% de los casos), enfermedad en estadios avanzados con alta carga tumoral, que en general se acompaña de síntomas por compromiso local o sistémico (60-70%), o enfermedad en estadios avanzados con baja carga tumoral y ausencia de síntomas (20-25%)[5].

Esta gran diversidad ha llevado incluso a especular que podríamos estar considerando varias enfermedades bajo un mismo nombre y conduce a formularnos un primer interrogante:

¿Debemos utilizar la misma estrategia terapéutica para todos los pacientes con LF o sería más adecuado adaptarla según las características del paciente?

Si bien lo ideal sería dirigir el tratamiento al mecanismo fisiopatológico subyacente en cada caso, teniendo en cuenta que por el momento no contamos con esta información en la práctica corriente, podemos intentar adaptarlo a la situación clínica. Dicho de otro modo ¿Los pacientes con LF con BCT asintomáticos representan un grupo con características particulares y su enfoque terapéutico debería ser diferente?

Para responder a este y los próximos interrogantes contamos con los resultados de varios estudios que se detallan en las Tablas 1 y 2.

1- Estudio prospectivo randomizado en pacientes con LF con BCT que comparó 3 ramas: prednimustina vs IFN vs observación. Se describieron los criterios GELF.

2- Estudio prospectivo randomizado en pacientes con LF con BCT que comparó: clorambucilo vs observación. Se describieron los criterios BNLI.

3- Estudio prospectivo randomizado en pacientes con LF con BCT que comparó 3 ramas: inducción con rituximab x 4 dosis vs inducción con rituximb seguido de mantenimiento por 24 meses vs observación.

4- Estudio prospectivo observacional (F2) diseñado para validar el FLIPI y proponer un nuevo índice pronóstico (FLIPI2). Los pacientes que no recibieron tratamiento inicial fueron comparados con un grupo de pacientes con BCT tratados desde el inicio con un esquema con rituximab (monoterapia o combinado con quimioterapia).

5- Estudio prospectivo observacional multicéntrico de pacientes con LF E II/IV (Nacional LymphoCare Study) que comparó los resultados obtenidos con observación vs rituximab monoterapia vs rituximab + quimioterapia.

6- Estudio retrospectivo poblacional danés. Los pacientes con LF monitoreados inicialmente fueron comparados con los que recibieron tratamiento al momento del diagnóstico y con un grupo control de la población general sin linfoma.

Una característica muy valiosa de estos trabajos es que nos permiten en conocer, en cierto modo, la "historia natural" de los pacientes con LF con BCT monitoreados sin tratamiento inicial.

Tabla 1

Estudio	Diseño	N	Seguimien (mediana)	Estrategia terapéutica	% Ptes sin tto	Remisión Espont	FLIPI	SG
Brice (1997) [1]	Randomizado	195	45 meses	Observación Prednimustina IFN alfa				78% (5 a) 70% (5 a) 84% (5 a)
Ardeshna (2003) [2]	Randomizado	309	16 años	Observación Clorambucilo	19% (10 años) 40% > 70 a			58% (5 a) 34% (10 a) 57% (5 a) 35% (10 a)
Ardeshna (2014) [3]	Randomizado	463	12,3 años	Observación (187) Rituximab I+M (192) Rituximab I (84)	28,8% (10 años)	35 (18.7%)	Bajo: 37% Inter :40% Alto: 23%	76.4 (10 a) 80.3 (10 a) 82.5 (10 a)
Solal-Celigny (2012) [4] FN2	Prospectivo Observacional	349	64 meses	Observación (107) Ptes con BCT tratados con R +/- QT (242)			Bajo: 51% Inter :37% Alto: 12%	87 (5 a) 88 (5 a)
Nastoupil (2016) [5] NLC Study	Prospectivo Observacional	1754	8,1 años	Observación (22%) Rituximab (17%) Rituximab + QT (61%)			Bajo: 33% Inter :40% Alto: 27%	74% (8 a) 67% (8 a) 72% (8 a)
El Galaly (2015) [6]	Retrospectivo	841	56,5 meses	Observación (34%) Ptes con tto inicial	39% (5 años) 53% >70 a		Bajo: 18% Inter :47% Alto: 33%	83% (5 a) 78% (5 a)

Tabla 2

Estudio	Diseño	N	Estrategia Terapéutica	Transformación	T2T/SLFT/SLPA	Predictor de < TTL
Brice (1997) [1]	Randomizado	195	Observación Prednimustina IFN alfa	} 25% ≈	NR NR ≈ NR	N° de grupos gglionares
Ardeshna (2003) [2]	Randomizado	309	Observación Clorambucilo		66 meses 43 meses P 0.01	
Ardeshna (2014) [3]	Randomizado	463	Observación (187) Rituximab I+M (192) Rituximab I (84)	18.2% 10.7% 13.5%	NA NA ≈ NA	
Solal-Celigny (2012) [4] FN2	Prospectivo Observaional	349	Observación (107) Ptes con BCT con R +/- QT (242)	} 5% ≈	79% a 4 años 69% a 4 años P 1.01	> 4 grupos gglionares FLIPI2 alto vs I/B
Nastoupil (2016) [5] NLC Study	Prospectivo Observacional	1754	Observación (22%) Rituximab (17%) Ritu + QT (61%)	24% 24% P 0.95 19% P 0.01	Rituximab 4 años RCV 6.7 años R-CHOP NA Obs vs R QT P 0.24 Obs vs R mono P 0.1	
El Galaly (2015) [6]	Retrospectivo	841	Observación (34%)	16%	NR NR	> 4 grupos LDH alta

Como podemos ver, a 5 años cerca del 40% de los pacientes no habían iniciado tratamiento y a 10 años entre un 20 a 30% continuaban sin recibirlo. En los mayores de 70 años la proporción de pacientes no tratados fue aún más elevada. Un 10 a 20% de los pacientes presentaron remisión espontánea de las manifestaciones de la enfermedad, sin ningún tipo de intervención médica. La mediana de tiempo hasta el inicio del tratamiento del linfoma (TTL) fue de 3 años aproximadamente y superó los 4 años en un estudio. La mayoría de los pacientes tenían un FLIPI bajo o intermedio. Si bien este score ha sido validado para predecir la evolución en pacientes que reciben tratamiento, podríamos inferir que se trata de un

grupo con factores de pronóstico favorable[1,2,6-10].
El estudio de El Galaly y col., fue un estudio retrospectivo poblacional que comparó los pacientes con LF con BCT monitoreados inicialmente con un grupo control de la población general. La SG fue muy similar en ambos grupos en los primeros 5 años luego del diagnóstico y se estimó que en promedio la pérdida de tiempo de vida en los pacientes que no recibieron tratamiento inicial fue de 6,8 meses en la primera década luego del diagnóstico[10].
Estos datos sugieren que los pacientes con LF con BCT tienen un comportamiento más indolente. En ellos la estrategia de monitoreo inicial permitiría evaluar la evolución de la enfermedad y retrasar, e incluso en ocasiones evitar, el inicio de un tratamiento y las potenciales toxicidades asociadas al mismo.

Segundo concepto:
SIENDO EL LINFOMA FOLICULAR UNA ENFERMEDAD HISTÓRICAMENTE CONSIDERADA INCURABLE, EL OBJETIVO DEL TRATAMIENTO DEBERÍA SER QUE LOS PACIENTES VIVAN LA MAYOR CANTIDAD DE TIEMPO Y DEL MEJOR MODO POSIBLE.
Con este concepto surge un segundo interrogante:
¿El inicio del tratamiento en pacientes con LF con BCT asintomáticos se asocia a un aumento de la SG y una mejoría en la calidad de vida comparado con la estrategia de observación?
En ninguno de los estudios mencionados, independientemente de su diseño y el momento en el que fueron realizados, pudo demostrarse una diferencia estadísticamente significativa en la SG entre los pacientes que fueron observados y aquellos que recibieron tratamiento al momento del diagnóstico. El principal cuestionamiento contra los primeros trabajos que sostuvieron la estrategia de observación inicial, es que son previos a la introducción de rituximab. Sin embargo, el único estudio randomizado con rituximab que comparó 3 ramas: observación vs inducción con 4 dosis semanales vs inducción seguida de mantenimiento por 2 años solo pudo demostrar, luego de más de 10 años de seguimiento, un beneficio en términos de mayor tiempo al inicio de tratamiento para las 2 ramas que recibieron rituximab[6,7]. Este resultado, además de esperable, fue muy discutido ya que se comparó el tiempo al primer tratamiento en la rama observación vs el tiempo al segundo tratamiento (post progresión) en la rama rituximab. Si bien el tratamiento con rituximab permite retrasar la indicación de quimioterapia (QT), no hay hasta el momento evidencia de que su indicación en pacientes con LF con BCT baja carga tumoral asintomáticos se asocie a un aumento de la SG.
En relación al impacto del tratamiento en la calidad de vida, este punto fue específicamente evaluado en el estudio que comparó observación vs rituximab[6]. Los pacientes debían responder varios cuestionarios al inicio del estudio y al cabo de 7 meses. La rama que recibió inducción seguida de mantenimiento mostró una mejoría únicamente en los ítems relacionados con bienestar psicológico. Los pacientes manifestaron estar menos preocupados y sentirse más empoderados y adaptados a su enfermedad, debido a que estaban haciendo algo en forma activa para combatirla. No se observaron diferencias en otros aspectos como síntomas o capacidades físicas. Asimismo, no se observó diferencia entre el grupo que solo recibió inducción y los pacientes observados inicialmente. Si bien parecería que el tratamiento con rituximab contribuye a mejorar las necesidades psicológicas y emocionales de los pacientes con linfoma, ayudándolos a manejar la angustia que les provoca la enfermedad, deberíamos ofrecer recursos alternativos (psicoterapia, cuidados paliativos, etc) al momento de abordar el problema de convivir con una enfermedad crónica de la cual muy probablemente no se van a curar. Corresponde preguntarnos si iniciar un tratamiento oncológico como estrategia para superar la aflicción que genera el diagnóstico, no representa una incapacidad para establecer una buena comunicación con los pacientes[11].
Por otra parte, en la evaluación de la calidad de vida se debería considerar la toxicidad asociada al tratamiento. Si bien esta fuera del alcance de esta presentación enumerar todos los eventos adversos secundarios al uso de agentes quimioterápicos (tanto a corto como a largo plazo), se analizarán a continuación las posibles consecuencias no deseadas derivadas del uso de rituximab.
En el estudio que comparó observación vs rituximab se registraron bajo número de eventos adversos serios (9 infecciones, 5 reacciones alérgicas, 4 episodios de neutropenia)[6]. La toxicidad reportada en este y otros ensayos clínicos, ha permitido sostener que en general es una droga bien tolerada. Sin em-

bargo, existe cierta inquietud acerca del impacto de la inmunosupresión que genera en los pacientes de la vida real.

Un estudio retrospectivo evaluó la incidencia de hipogammaglubulinemia y sus repercusiones clínicas en 85 pacientes con LF luego del tratamiento de 1° línea con inmunoquimioterapia, con o sin mantenimiento con rituximab[12]. Al finalizar la inmunoquimioterapia, 55 pacientes (65%) tenían hipogammaglobulinemia (<800 mg/dl), siendo más profunda (<400 mg/dl) en 7 de ellos (8%). La incidencia fue aún mayor (80% y 10% respectivamente) en los que recibieron mantenimiento. Durante el tratamiento con inmunoquimioterapia, 18 de los 22 pacientes que desarrollaron infecciones clínicamente relevantes (2 o más episodios febriles que requirieron antibióticos y/o internación en un año) tenían hipogammaglobulinemia. El número de pacientes con infecciones ascendió a 33 (39%) luego de iniciado el mantenimiento. Once pacientes (20%) requirieron tratamiento de reemplazo con inmunoglobulinas IV por dichas complicaciones.

Estos hallazgos, sumados a otras complicaciones menos frecuentes como reactivación del virus de la hepatitis B, leucoencefalopatía multifocal progresiva e incluso COVID severo, nos llevan a reconsiderar la "inocuidad" asociada al tratamiento con rituximab, principalmente en una indicación que no aumentaría la SG.

Tercer concepto.

LA ENFERMEDAD PUEDE EVOLUCIONAR Y TRANSFORMARSE EN UN LINFOMA AGRESIVO, LO CUAL CLÁSICAMENTE SE HA ASOCIADO A RÁPIDA PROGRESIÓN DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y MENOR RESPUESTA AL TRATAMIENTO.

Frente a este concepto, cabe preguntarse:

¿Existe evidencia que diferir el tratamiento se asocie a mayor riesgo de transformación histológica y esto conduzca a peor evolución clínica?

Si bien la incidencia de transformación histológica reportada en los estudios fue bastante variable (algunos consideran sólo los casos confirmados mientras que otros suman los clínicamente sospechosos), en la mayoría de los estudios no se documentó una diferencia significativa entre los pacientes que fueron observados y los que recibieron tratamiento al momento del diagnóstico.

En el estudio de Nastoupil y col., el tratamiento con rituximab + QT se asoció con mayor tiempo hasta la transformación histológica comparado con la estrategia de observación (HR 0.55; IC 95% 0.36–0.85), mientras que no hubo una diferencia significativa entre esta última y el tratamiento con rituximab monoterapia [9]. Por otra parte, no se observó una diferencia significativa en la SG luego de la transformación entre el grupo que recibió rituximab + QT y el grupo sin tratamiento inicial (HR 0.83; IC 95% 0.51-1.35).

En un estudio retrospectivo realizado en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center que incluyó 1088 pacientes con LF, con una mediana de seguimiento de 8,3 años, 461 pacientes (42%) fueron observados inicialmente y 164 (15%) nunca requirieron tratamiento[13]. En 164 casos (15%) se observó transformación histológica: en 31/164 (19%) ocurrió antes del inicio del tratamiento y en 133/164 (81%) luego de la primera línea. La SG a 5 años post transformación fue de 83% para los pacientes que se transformaron antes del inicio del tratamiento y de 55% para los que se transformaron luego del mismo. La transformación histológica luego del inicio del tratamiento de primera línea se asoció con aumento del riesgo de mortalidad.

Cuarto concepto.

SI BIEN HISTÓRICAMENTE HA SIDO CONSIDERADO UNA ENFERMEDAD INCURABLE, LA MEDIANA DE SG HA MEJORADO SIGNIFICATIVAMENTE EN LOS ÚLTIMOS 20 AÑOS.

El estudio PRIMA que comparó mantenimiento con rituximab vs placebo luego de la primera línea con rituximab + QT, mostró que la mitad de los pacientes del grupo mantenimiento permaneció libre de progresión y no requirió iniciar un nuevo tratamiento a 10 años, lo cual permitiría suponer que un porcentaje de estos pacientes estaría curado[14]. La supervivencia global fue del 80%, sin diferencia entre las ramas.

Estos resultados obligan a responder un nuevo interrogante:

¿Diferir el tratamiento hasta el momento de aparición de síntomas o algún criterio de alta carga tumoral afecta la calidad de la respuesta?

Con la intención de evaluar este punto, los estudios que compararon observación vs clorambucilo y observación vs rituximab monoterapia midieron

el tiempo al segundo tratamiento (T2T). En el National Lymphocare Study se estimó la SLP desde el primer tratamiento activo para linfoma (SLPA) y en el estudio F2 se determinó la supervivencia libre de fracaso desde el diagnóstico (SLFT), para lo cual el primer tratamiento no se consideró un evento en los pacientes que fueron observados inicialmente. No se demostró que la estrategia de monitoreo inicial se asocie a peores resultados en ninguno de estas determinaciones con respecto al tratamiento inmediato. No hay evidencias hasta el momento que retrasar el tratamiento reduzca la posibilidad de responder al mismo.

Quinto concepto

EN BASE A LOS ARGUMENTOS EXPUESTOS, LA OBSERVACIÓN INICIAL CONTINÚA SIENDO UNA OPCIÓN VÁLIDA EN LA ERA DE LA INMUNOQUIMIOTERAPIA.

Con el objetivo de optimizar la aplicación de esta estrategia, resulta interesante responder el siguiente interrogante:

¿Es posible identificar a los pacientes con LF con BCT que van a progresar en forma temprana?

A partir de diversos factores asociados con un pronóstico adverso, se han elaborado varios índices para predecir la evolución de los pacientes con LF que inician un tratamiento (FLIPI, FLIPI 2, PRIMA-PI). Sin embargo, los factores asociados a progresión en pacientes con LF con BCT observados no han sido muy estudiados.

Con el objetivo de identificar factores de riesgo de progresión temprana se realizó un análisis retrospectivo de 201 pacientes con LF con BCT manejados con una estrategia de monitoreo inicial en 4 centros de Francia [15]. Con una mediana de seguimiento de 4.8 años, 106 pacientes (53%) evolucionaron con progresión de la enfermedad y recibieron tratamiento. La mediana de tiempo hasta el TTL fue de 4.2 años (IC 95%, 3.1-5.5 años). Se observó que la LDH aumentada (hazard ratio [HR] = 2.2; P = 0.02), el compromiso de más de 4 áreas ganglionares (HR = 1.7; P= 0.02), la afectación de más de un sitio extra ganglionar (HR = 2.7; P = 0.01) y un FLIPI de alto riesgo (14% de los pacientes) se asociaron en forma independiente a un menor TTL. La mediana de TTL fue de 4.5 años (95% CI, 4.0-7.1 años) para los pacientes con FLIPI bajo/intermedio y 1.8 años (95% CI, 1.2-3.0 años) para aquellos con FLIPI alto. Se realizó un subanálisis de 75 pacientes estadificados con PET-TC y se evaluaron 2 parámetros cuantitativos: el volumen tumoral metabólico total (VTMT) y la distancia entre las 2 lesiones más alejadas (Dmax), reflejo de la diseminación tumoral. Un VTMT ≥14cm³ y un Dmax >0.32 m−1 se asociaron a un menor TTL (HR = 3.4; P = 0.004 and HR = 2.4; P =0.007, respectivamente). En modelos multivariados combinando parámetros del PET-TC con variables clínicas, el VTMT continuó siendo un predictor independiente de menor TTL.

Estos resultados coinciden con lo observado en estudios mencionados previamente, donde el compromiso de más de 4 aéreas ganglionares, la LDH elevada y un FLIPI 2 de alto riesgo (comparado con riesgo bajo/intermedio) se asociaron a un menor TTL[8,10]. Podríamos inferir que los pacientes con FLIPI alto, si bien representan una minoría de los casos de LF con BCT, podrían constituir una población con mayor riesgo de progresión temprana. Así mismo, un estudio Fase 2 que evaluó el tratamiento de primera línea con inducción con rituximab x 4 dosis en pacientes con LF con BCT mostró, con un seguimiento a 7 años, que ningún paciente con FLIPI alto pudo mantener remisión a largo plazo[16].

Estos hallazgos, sumados a los buenos resultados obtenidos con la inmunoquimioterapia, llevan a preguntarnos si los pacientes con LF con BCT y FLIPI alto podrían beneficiarse de esquemas más intensivos.

El estudio BRIEF fue un estudio Fase 2 multicéntrico del grupo LySA diseñado para analizar la eficacia y toxicidad de rituximab-bendamustina en pacientes mayores de 60 años con LF con BCT y FLIPI ≥2 [17]. Se incluyeron 63 pacientes que recibieron una fase de inducción con rituximab x 4 dosis semanales combinado con 2 ciclos de bendamustina (90 mg/m² días 1-2 y 29-30), seguido de mantenimiento con rituximab. La tasa de RC/RCu a las 12 semanas fue del 54% y la SLP a 2 años del 85%. Tres pacientes fallecieron durante el mantenimiento (2 por sepsis y uno por una segunda neoplasia). Los autores concluyeron que la toxicidad observada no permite recomendar este esquema en pacientes con LF con BCT mayores de 60 años.

Conclusiones

Los pacientes con LF con BCT parecen representar un grupo con comportamiento más indolente que

permite adoptar una estrategia de observación inicial, lo cual hace posible:

- Identificar a quienes van a permanecer con enfermedad estable y asintomáticos y no requerirán tratamiento, e incluso a un porcentaje menor que pudieran presentar remisión espontánea.
- Diferir el tratamiento y las complicaciones asociadas al mismo, en los pacientes que van a progresar y necesitarán iniciarlo.
- Reevaluar permanentemente la estrategia terapéutica más apropiada según la evolución clínica, preferencias de los pacientes y las nuevas opciones que puedan surgir durante el período de observación.
- Todo ello sin evidencias de un impacto negativo en la supervivencia global, la eficacia del tratamiento de primera línea, la incidencia de transformación histológica y peor evolución asociada de la misma y la calidad de vida.

Idealmente, una mejor comprensión de los marcadores clínicos y biológicos que haga posible identificar a los pacientes que progresarán en forma temprana, permitirá optimizar las decisiones terapéuticas.

Si los argumentos anteriores no resultan suficientemente convincentes de que la estrategia de observación inicial es la más apropiada para los pacientes con LF con BCT, se exponen a continuación las recomendaciones de las Guías Internacionales.

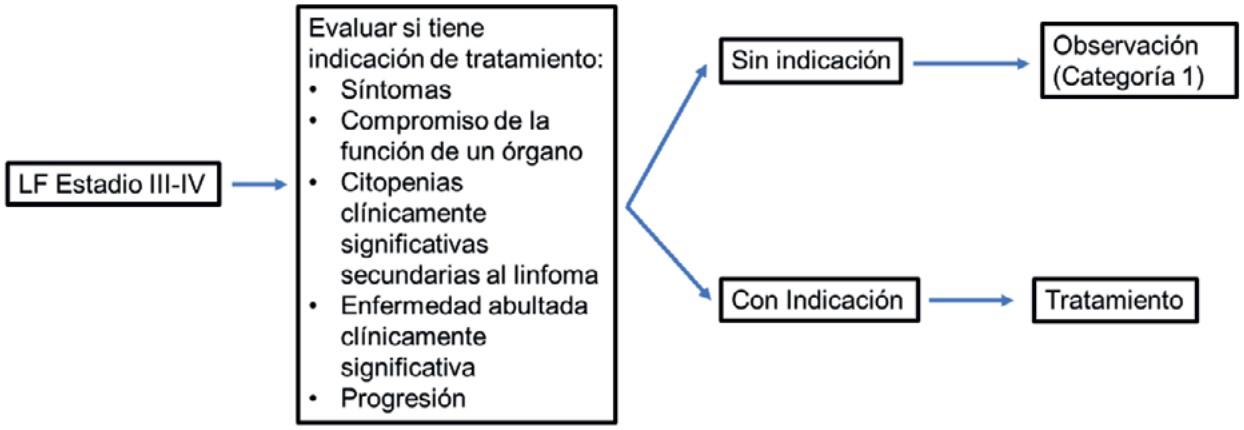
Revista de la Sociedad Americana de Hematología. Actualizaciones anuales en Neoplasias Hematológicas. Linfoma Folicular: actualización del diagnóstico y tratamiento 2023[18].

"Los pacientes con LF en estadio avanzado no requieren tratamiento inmediato a menos que presenten enfermedad nodal sintomática, compromiso de la función de un órgano, síntomas B, enfermedad extra ganglionar sintomática o citopenias. La estrategia de observación está avalada por estudios prospectivos randomizados de observación vs tratamiento inmediato. Por lo tanto, el monitoreo cercano continúa siendo una recomendación apropiada para muchos pacientes al momento del diagnóstico. En caso de utilizar monoterapia con rituximab, el retratamiento en la recaída es tan efectivo como el mantenimiento por 2 años".

Sociedad Europea de Hematología (ESMO). Linfoma Folicular de reciente diagnóstico y recaído: Guías de Práctica Clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento[19].

"En la mayoría de los pacientes con enfermedad en estadio avanzado III y IV, aún no se ha logrado un tratamiento curativo. Debido a que la historia natural de la enfermedad se caracteriza por remisiones espontáneas en el 10-20% de los casos y varía significativamente de un paciente a otro, el tratamiento sólo debería ser iniciado en caso de desarrollo de síntomas, incluyendo síntomas B, enfermedad voluminosa, citopenias, compresión de un órgano vital, ascitis, derrame pleural o rápida progresión de la enfermedad".

Guías de Práctica Clínica en Oncología de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN). Linfoma de Células B. Versión 5.2023[20]



Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Brice P, Bastion Y, Lepage E, y col. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol. 1997;15(3):1110-1117.
2. Ardeshna KM, Smith P, Norton A, y col. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. Lancet. 2003;362(9383):516-522.
3. Pickard L, Palladino G, Okosun J. Follicular lymphoma genomics. Leuk Lymphoma. 2020;61(10):2313-2323.
4. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the world health organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1720-1748.
5. Luminari S, Trotman J, Federico M. Advances in Treatment of Follicular Lymphoma. Cancer J. 2020;26(3):231-240.
6. Ardeshna KM, Qian W, Smith P, y col. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(4):424-35.
7. Northend M, Wilson W, Clifton-Hadley L, y col. Long term follow-up of international randomised phase 3 study of rituximab versus a watch and wait approach for patients with asymptomatic, low tumour burden follicular lymphoma shows rituximab is highly effective at delaying time to new treatment without detrimental impact following next line of therapy. Blood. 2022; 140(Suppl 1):1456-1458.
8. Solal-Céligny P, Bellei M, Marcheselli L, y col. Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of an F2-study database. J Clin Oncol. 2012;30(31):3848-53.
9. Nastoupil LJ, Sinha R, Byrtek M, y co. Outcomes following watchful waiting for stage II-IV follicular lymphoma patients in the modern era. Br J Haematol. 2016;172(5):724-34.
10. El-Galaly T, Bilgrau A, de Nully Brown P, y col. A population-based study of prognosis in advanced stage follicular lymphoma managed by watch and wait. Br J Haematol. 2015;169(3):435–444.
11. Le Blanc T. Rituximab for follicular lymphoma: watch and wait, watch and worry, or watch and live? Lancet Oncol. 2014;15(7):368-369.
12. Díaz Acedo R, Artacho Criado S, Ríos Herranz E, y col. Hypogammaglobulinemia after front-line immunochemotherapy in patients with follicular lymphoma. J Oncol Pharm Pract. 2023 Mar 13:10781552231162540.
13. Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, y col. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. Blood Cancer J. 2020;10(7):74.
14. Bachy E, Seymour JF, Feugier P, y col. Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients With Follicular Lymphoma: Long-Term Results of the PRIMA Study. J Clin Oncol. 2019;37(31):2815-2824.
15. Rodier C, Kanagaratnam L, Morland D, y col. Risk Factors of Progression in Low-tumor Burden Follicular Lymphoma Initially Managed by Watch and Wait in the Era of PET and Rituximab. Hemasphere. 2023;7(5):e861.
16. Colombat P, Brousse N, Salles G, y col. Rituximab induction immunotherapy for first-line low-tumor-burden follicular lymphoma: survival analyses with 7-year follow-up. Ann Oncol. 2012;23(9):2380-2385.
17. Gyan E, Sonet A, Brice P, y col. Bendamustine and rituximab in elderly patients with low-tumour burden follicular lymphoma. Results of the LYSA phase II BRIEF study. Br J Haematol. 2018;183(1):76-86.
18. Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2023 update on diagnosis and management. Am J Hematol. 2022;97(12):1638-1651.
19. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020;32(3):298-308.
20. Zelenetz A, Gordon L, Abramson J, y col. NCCN Guidelines Version 5.2023. B-Cell Lymphomas

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.

Mantenimiento post trasplante en leucemias agudas

Postransplant maintenance therapy in acute leukemias

Yantorno, Sebastián

Hospital San Martín / Italiano La Plata.

sebastianyantorno@gmail.com

REUNIÓN CONJUNTA LEUCEMIAS AGUDAS / GRUPO ARGENTINO DE TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA (GATMO)

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 297-307
Octubre 2023

Palabras claves: trasplante, mantenimiento, leucemia.

Keywords: transplant, maintenance, leukemia.

En el tratamiento de las leucemias agudas, el trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH) constituye la terapia con mayor actividad antileucémica y posibilidad de curación. Sin embrago, la recaída de la enfermedad luego del trasplante representa la principal causa de muerte en estos pacientes.

Diferentes estrategias terapéuticas posteriores al trasplante han sido evaluadas en los últimos años con el fin de evitar la recaída, basadas en modular el efecto inmune de las células del donante así como en la introducción de nuevos fármacos con blancos moleculares con actividad antileucémica.

En función del riesgo de recurrencia, de acuerdo a factores pronósticos de la enfermedad y profundidad de la remisión previa al trasplante, estos tratamientos podrán ser utilizados en forma profiláctica (sin evidencia de recaída ni pérdida del quimerismo hemopoyético) o de manera *preemptiva* (ante presencia de enfermedad residual medible (ERM) positiva o pérdida de quimerismo).

Leucemia Mieloide Aguda

La decisión de la terapia post remisión en leucemia mieloide aguda (LMA) se basa en el riesgo de recaída de la patología. De acuerdo a la clasificación actual de la European Leukemia Net (ELN), los pacientes de riesgo favorable presentan un 30% de posibilidades de recaída con tratamiento quimioterápico y no deberían ser considerados en primera remisión para consolidación con trasplante. El TACPH ha demostrado en series individuales y metaanálisis, beneficio sobre la quimioterapia convencional en pacientes de riesgo intermedio y alto, en quienes el riesgo de recaída es mayor al 40%[(1)].

Un estudio de Japón en 1265 pacientes con LMA trasplantados en primera remisión completa demostró que el riesgo de recaída es del 29% en los primeros 6 meses del trasplante, disminuyendo posteriormente hasta un 5% a los 3 años[(2)]. De acuerdo a esto, las estrategias de prevención de recaída deben ser pensadas e implementadas en los primeros meses posteriores al trasplante.

El mecanismo biológico implicado en la recaída de la enfermedad es múltiple y se basa en una pérdida del mecanismo del injerto versus leucemia (IVL), causando la evasión del reconocimiento de la célula tumoral por el sistema inmune[3]. La pérdida del haplotipo HLA no idéntico, regulación a la baja de antígenos HLA de clase II y la inhibición de células T alorreactivas por sobreexpresión de moléculas inhibitorias son algunos de los mecanismos involucrados más descriptos.

Las estrategias terapéuticas postrasplante se fundamentan en el potencial de recuperar el efecto injerto versus leucemia, así como en la introducción de nuevos fármacos con blancos celulares específicos.

Infusión de linfocitos del donante

En pacientes recaídos postrasplante se ha demostrado disminución/alteración de la función de linfocitos CD4+ y CD8+. El objetivo de la infusión de linfocitos del donante (ILD) es restaurar esta capacidad alterada, potenciando la acción del sistema inmune sobre las células tumorales (efecto IVL)[4].

La ILD puede utilizarse en dos escenarios diferentes. En primer lugar, como *profilaxis* para prevenir la recaída en pacientes de alto riesgo en remisión completa postrasplante (citogenético o molecular adverso, ERM positiva previa al TACPH, injerto deplecionado en células T). En segundo lugar, en pacientes con ERM positiva postrasplante o pérdida de quimerismo hemopoyético como estrategia *preemptiva*. En pacientes con enfermedad con expresión clínica evidente (recaída clínica) la eficacia del procedimiento disminuye notablemente.

La ILD debe considerarse en el contexto de ausencia de enfermedad injerto contra huésped (EICH) severa, citopenias profundas e infecciones activas. La dosis infundida se determina de acuerdo a diferentes variables; tiempo desde el trasplante, tipo de donante, acondicionamiento previo, características de la enfermedad. Suele iniciarse el tratamiento con dosis reducidas, aumentando las mismas en subsecuentes infusiones y sin la presencia de EICH.

ILD en forma profiláctica

Su utilización debe ser considerada en pacientes con alto riesgo de recaída: alteraciones citogenéticas y moleculares de alto riesgo y enfermedad detectable previo al trasplante.

Un estudio retrospectivo en 45 pacientes con LMA/SMD de alto riesgo que recibieron el esquema de FLAMSA-RIC seguido de ILD demostró tasas de sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SG) a 7 años de 68% y 78% en comparación a 34% y 38% del grupo histórico control(5).

El análisis de una cohorte de 21 pacientes con LMA que recibieron trasplante haploidéntico seguido de ILD en dosis crecientes evidenció una incidencia de recaída al año de 16% y una SLE de 76%[6].

ILD en forma preemtiva

Diferentes publicaciones han reportado la utilidad de la ILD para erradicar ERM o promover el quimerismo completo.

Un estudio reciente de un solo centro reportó la experiencia en 342 pacientes con LMA que realizaron TACPH entre los años 2009 y 2017. Un total de 93 pacientes recibieron ILD, 42 de ellos en forma *preemptiva* (ERM positiva por biología molecular/quimera mixta) y 51 en recaída hematológica clínica. Para los pacientes que recibieron la ILD en forma *preemptiva* la mediana de SG fue de 40.9 meses contra 10.4 meses de aquellos que lo hicieron con recaída hematológica franca. La SG fue inferior para pacientes con ERM positiva versus aquellos que sólo presentaban quimerismo mixto[7].

Un trabajo del Kings College demostró el beneficio del uso de ILD previo a la recaída clínica. Se analizaron 113 pacientes con LMA/SMD que recibieron ILD en forma *preemptiva* (n=62) versus terapéutica (n=51) luego de TACPH RIC con ATG o alemtuzumab como profilaxis de EICH. Los pacientes que recibieron ILD en forma *preemptiva* presentaron una SLE y SG a 5 años de 65% y 80% en comparación a una SG de 40% en aquellos tratados en forma terapéutica, con una tasa de recaída de 69% en este grupo. La incidencia de EICH para el grupo que recibió ILD en forma *preemptiva* fue de 31%[8].

Yan y colaboradores evaluaron los resultados de la ILD en forma profiláctica versus *preemptiva* en pacientes con LMA. En el grupo de alto riesgo, la SLE y SG a 3 años fue 52.5% vs 31.6%, (p=0.03) y 50.8% vs 31.8%, (p=0.05) en el grupo profilaxis vs *preemptiva*. Hubo menor tasa de recaídas a 3 años en los que recibieron ILD profilaxis (42.8% vs 57.9%, p=0.12) y menor mortalidad no relacionada a recaída (MNRR) (4.6% vs 10.5%, p=0.43). En los pacientes de riesgo intermedio las diferencias no fueron significativas. Se evaluó además el impacto en pacientes con ERM

positiva vs negativa pretrasplante. En aquellos con ERM positiva, la ILD profiláctica demostró una SLP y SG superior a 3 años: 68.6 % vs 24.7% (p=0.015) y 66.7 % vs 26.2% (p=0.028). La MNRR fue 0 vs 16% (p=0.1). La ILD profiláctica se asoció a menor SLE y SG en pacientes con ERM negativa: 54.8 % vs 75.3% (p=0.247) y 52.7 % vs 77.8% (p=0.046). Los autores recomiendan el uso de ILD en pacientes de alto riesgo y ERM positiva pretrasplante[9].

Debido a su gran potencial alorreactivo (potenciando el efecto IVL) y su baja incidencia de EICH severa, distintos estudios se encuentran en curso evaluado la eficacia de la infusión de células NK. Un trabajo reciente en 25 pacientes con LMA post TACPH haploidéntico con dosis crecientes de células NK, demostró una incidencia de recaídas a 2 años de 4% y una SLE de 66% vs 38% y 44% del grupo histórico control respectivamente[10].

Basados en los resultados reportados previamente, se sugiere evaluar la ILD en nuestro medio en pacientes con alto riesgo de recaída en forma profiláctica sin evidencia de EICH o ante la detección de ERM positiva postrasplante/pérdida de quimerismo hemopoyético.

Agentes hipometilantes

Las drogas hipometilantes presentan propiedades inmunomoduladoras con capacidad de potenciar el efecto IVL y restaurar o potenciar la respuesta inmune antitumoral. Los mecanismos descriptos se basan en aumento de antígenos HLA de clase I y antígenos asociados a tumor, activación de la vía de PD1 para muerte celular programada y expresión de ligandos de NK en las células tumorales, así como inducción de fenotipo maduro de células CD4+ y memoria de CD8+. Asimismo, la capacidad de acelerar la reconstitución inmune de células T reguladoras disminuye la incidencia de EICH[11].

Los primeros estudios de fase 1 del MD Anderson en pacientes con LMA de alto riesgo y SMD (n=45) demostraron la seguridad y eficacia en la administración de azacitidina 32 mg/m² por 5 días por 4 ciclos a partir del día +40 postrasplante, con una SLE y SG al año de 58 % y 77% respectivamente[12].

El estudio RELAZA enroló 37 pacientes con SMD y LMA post TACPH RIC a recibir azacitidina 75 mg/m² por 7 días en aquellos casos con quimera de CD34 menor al 80%. El 80% respondió con aumento de la quimera del donante o estabilización de la misma sin presentar recaída. Con una mediana de 4 ciclos, el 65% de los pacientes recayeron, con una mediana que fue postergada a 231 días (55-558)[13]. En el ensayo siguiente (RELAZA 2), 60 pacientes con SMD/LMA con ERM positiva postrasplante, recibieron azacitidina 75 mg/m² por 7 días cada 28 días por un total de 24 ciclos. Luego de 6 meses del inicio de la azacitidina, 31/53 pacientes se encontraban libres de recaída. Con una mediana de seguimiento de 13 meses, la SLE fue de 46% en pacientes con ERM positiva. En pacientes con ERM negativa, la SLE a 12 meses fue de 88%[14].

El MD Anderson condujo un estudio multicéntrico randomizado que comparó azacitidina 32 mg/m² por 5 días cada 28 días por 12 ciclos en 187 pacientes con LMA (n=134) y SMD (n=53) de alto riesgo contra observación. La mediana de ciclos de azacitidina recibida fue de 4, sólo el 27.6% completó los 12 ciclos. No se observaron diferencias significativas en SLE: mediana 2.07 años en el grupo azacitidina vs 1.28 años con el brazo control (p= 0.43) así como tampoco en la SG: mediana de 2.52 vs 2.56 años (p=0.85), respectivamente. Al día 100 tampoco se evidenciaron diferencias en las tasas de EICH aguda II a IV, siendo 25.5% con azacitidina y 28.7% con observación (p= 0.73) y de EICH crónica a un año (25.8% vs 30.8%). Se postula como probable causa de la escasa diferencia entre ambos brazos la falta de datos de ERM pretrasplante, los mejores resultados a los esperados del grupo control y el escaso número de pacientes que completaron los 12 ciclos de azacitidina[15].

Un estudio reciente con azacitidina en su formulación oral (CC-486) evaluó su eficacia en 30 pacientes con LMA (n=26) y SMD (n=4) en primera remisión, con diferentes dosis y por el lapso de un año postrasplante. La incidencia de EICH aguda > grado III al año fue del 3% y de EICH crónica del 30%. Con una mediana de seguimiento de 19 meses, 6/28 pacientes (21%) evaluables habían recaído; la SG al año fue de 86% en el grupo que recibió el esquema de 7 días y 81% en el esquema de 14 días. La mediana de SG no fue alcanzada y la mortalidad relacionada al trasplante de 3%[16].

El grupo japonés de Gao y col comparó en un estudio fase 2 multicéntrico radomizado, el efecto de la combinación de G-CSF + decitabina (G-Dec) postrasplante contra placebo en pacientes con LMA de alto riesgo con ERM negativa. Fueron incluidos 202

pacientes para recibir G-Dec (100 mg/m² rhG-CSF días 0-5 + 5 mg/m2 Dec días 1-5 cada 6-8 semanas por 6 ciclos, n=100) versus placebo (n=102). Con una mediana de seguimiento de 28 meses, la incidencia estimada de recaída a 2 años fue del 15.0% vs 38.3% (HR 0.32, p=0.01) en el grupo G-Dec vs placebo. La incidencia de EICH crónica a 2 años fue menor en el grupo G-Dec: 34.0% vs 48.2% (HR, 0.62, p=0.03). La SLE y SG a 2 años fue de 81.9% vs 60.7% (HR 0.38, p= 0.01) y 85.8% vs 69.7% (HR 0.45, p=0.01) en el grupo G-Dec vs placebo respectivamente[18].

Combinaciones con hipometilantes

Hipometilantes más ILD

El mecanismo de acción asociado a hipometilantes respecto a aumento de LT reguladores más activación de NK y LT CD8 (con actividad antitumoral y aumento de IVL sin exacerbación de EICH), los convierte en un grupo de fármacos con potencial de combinación para disminuir las posibilidades de recaída en LMA postrasplante.

Un estudio retrospectivo evaluó la eficacia de bajas dosis de azacitidina (32 mg/m² por 5 días cada 28) + ILD creciente en forma profiláctica en 77 pacientes con LMA (n=54) y SMD (n=23) de alto riesgo. La mediana de ciclos de azacitidina fue de 9, con un 47% de pacientes que completaron los 12 ciclos; mientras que un 79% recibieron al menos una ILD de las 3 planificadas. La incidencia de EICH aguda grados II-IV fue de 27.4% y de EICH crónica a 2 años de 45%. Con una mediana de seguimiento de 29.5 meses, 19 pacientes recayeron; la incidencia acumulada de recaída a 2 años fue del 22%. La causa principal de mortalidad fue la recaída (13/77 pacientes) seguida por las infecciones (8/77 pacientes). La SLE y SG a 2 años fue de 68.3% y 70.8% respectivamente[18].

Hipometilantes más venetoclax

El venetoclax es un inhibidor selectivo de Bcl-2, con probada acción antitumoral al ser asociado a hipometilantes en pacientes con LMA. Su acción en combinación con decitabina ha mostrado eficacia y buena tolerancia en pacientes con LMA de alto riesgo recaídos post TACPH. Su utilidad fue demostrada inicialmente en el mantenimiento postrasplante en 22 pacientes con LMA que recibieron venetoclax 100 mg de inicio con una dosis objetivo de 400 mg/d por un total de un año de tratamiento. Con una mediana de seguimiento de 7 meses, la SLE y SG a 6 meses fue de 87%. La mitad de los pacientes requirió ajuste de dosis de venetoclax, 10 presentaron EICH aguda y 3 EICH crónica[19].

Recientemente se evaluó la combinación de bajas dosis de decitabine (15 mg/m² días 1-3) con venetoclax (200 mg día 1-21) con intervalos de 2 meses por 10 ciclos en una población de 20 pacientes con LMA de alto riesgo (n=17, 7 con alteraciones genéticas/moleculares de alto riesgo y 10 con LMA refractaria o recaída a la primera línea) y SMD (n=3). Todos los pacientes se encontraban en respuesta completa previo al trasplante, 12/20 con ERM detectable. En 17 casos el donante fue haploidéntico y el acondicionamiento mieloablativo. Todos los pacientes recibieron ATG como profilaxis de EICH. El promedio de ciclos de tratamiento fue de 5, mientras que 13 recibieron al menos 5 ciclos y sólo 2 completaron los 10. La incidencia de EICH aguda y crónica fue 55% y 20% respectivamente. Con una mediana de seguimiento de 20 meses, la SLE y SG a 2 años fue de 84.7% y 85.2%. La incidencia acumulada de recaída a 2 años fue de 15.3% y la mortalidad no relacionada a recaída fue de 6.1%[20].

De acuerdo a los resultados publicados, se sugiere considerar el uso de azacitidina/decitabine en monoterapia o combinación (con ILD o venetoclax) en pacientes de alto riesgo de recaída o aquellos con ERM positiva/pérdida de quimerismo hemopoyético postrasplante.

Inhibidores de FLT3

La mutación de *FMS-like tyrosine kinase 3* (FLT3) es la alteración genética más frecuente en LMA: 25% de los pacientes adultos con LMA presentan la duplicación interna en tándem (FLT3-ITD) y 10% mutaciones o deleciones en el dominio de tirosina quinasa (FLT3-TKD). La presencia de FLT3-ITD se asocia a remisiones cortas y alta tasa de recaídas. El trasplante alogénico mejora la sobrevida aunque las recaídas continúan siendo la principal causa de muerte en estos pacientes. Los inhibidores del FLT3 han sido estudiados en diferentes situaciones con el objetivo de mejorar estos resultados, en primera línea, recaídos y en mantenimiento postrasplante.

Sorafenib

El sorafenib es un inhibidor de tirosina quinasa con

múltiples targets con actividad contra el FLT3. Dos estudios randomizados (sorafenib vs placebo) demostraron su utilidad en el mantenimiento postrasplante alogénico.

El estudio fase 2 multicéntrico europeo SORMAIN randomizó 83 pacientes con LMA FLT3 positiva postrasplante, a recibir sorafenib en dosis escalada de hasta 800 mg/día por 2 años (n=43) contra placebo (n=40). La mediana de duración del tratamiento en semanas fue de 54.3 en el grupo placebo y 34.7 en los que recibieron sorafenib. Las causas más frecuentes de discontinuación del tratamiento fueron eventos adversos en el grupo sorafenib (20.9%) y recaída de la enfermedad en el grupo control (42.5%). El evento adverso más frecuente fue la EICH aguda y crónica en ambos grupos, 76.8% y 59.8% con sorafenib vs placebo. Con una mediana de seguimiento de 55 meses, la mediana de SLE y SG no fue alcanzada en el grupo sorafenib. La SLE y SG a 2 años fue de 85% vs 53.3% (HR 0.25, p=0.002) y de 90.5% vs 66.2% (HR 0.24, p=0.007) en el grupo sorafenib vs placebo respectivamente. El beneficio de los pacientes que recibieron sorafenib se mantuvo para aquellos con ERM negativa y positiva previo al trasplante[21].

Un segundo ensayo clínico multicéntrico comparó el uso de sorafenib postrasplante en 202 pacientes con LMA FLT3 positiva, 100 en el grupo sorafenib (desde día +30 hasta +180) contra placebo (n=102). La dosis de sorafenib fue de 800 mg por día. La incidencia de EICH no aumentó en el grupo de pacientes que recibieron sorafenib (23% vs 21% presentaron EICH aguda y 18% vs 17% manifestaron signos de EICH crónica). La incidencia acumulada de recaída fue de 7% en los pacientes que recibieron sorafenib vs 24.5% en el grupo placebo (HR 0.25, p=0.001)[22].

En un consenso reciente de la sociedad europea de trasplante (EBMT) se recomienda la dosis de 200 mg cada 12 hs de sorafenib para pacientes con ERM negativa y 400 mg cada 12 hs en aquellos con ERM positiva. La duración del tratamiento no está establecida, pero se sugieren 2 años si la tolerancia es adecuada[23].

Midostaurina

La midostaurina es un inhibidor de primera generación con actividad sobre FLT3-ITD y TKD. Su eficacia ha sido demostrada en primera línea en asociación con tratamiento de quimioterapia estándar en pacientes elegibles a tratamiento intensivo seguido de TACPH[24].

El estudio RADIUS (randomizado, fase 2) comparó midostaurina (n=30) vs placebo (n=30) en pacientes con LMA FLT3-ITD en primera remisión completa post TACPH. La dosis de midostaurina utilizada fue 50 mg dos veces al día por 12 meses (12 ciclos de 4 semanas cada uno). Un total de 16/30 pacientes lograron completar el tratamiento. La SLE y SG estimada a 2 años fue 85% en el grupo midostaurina vs 76% en el grupo placebo (HR 0.60, p=0.42) y 85% vs 76% (HR 0.58, p=0.34) respectivamente. Los resultados de SLE y SG del grupo control fueron significativamente mayores a los esperados para estos pacientes, probablemente por los criterios estrictos de selección para el ingreso al estudio. La incidencia acumulada de recaída fue de 11% vs 24% respectivamente. La tasa de EICH fue similar en ambas ramas del estudio: 70% con midostaurina contra 73% en el grupo control[25].

Gilteritinib

Agente de segunda generación con actividad contra FLT3-ITD y TKD, recientemente aprobado por la agencia europea de medicamentos (EMA) para el tratamiento de la LMA recaída/refractaria con FLT3-ITD y TKD basado en los resultados del estudio ADMIRAL. Se evaluó el impacto de gilteritinib en LMA FLT3+ recaídos/refractarios contra el estándar de tratamiento. La SG a 2 años fue de 20.6% vs 14.2% a favor del grupo gilteritinib. De los 247 pacientes que recibieron la droga, 49 permanecían vivos, de los cuales 18 logran trasplantarse y 16 de estos reiniciar el gilteritinib postrasplante entre los días 30 a 90[26].

Toshiki y col. reportaron recientemente en un estudio con 25 pacientes los resultados del uso de gilteritinib postrasplante (14/25 con gilteritinib vs 11/25 sin mantenimiento). La SLE y SG al año fue de 100% vs 36.4% (p= 0.0028) y 100% vs 45.5% (p= 0.0075) en los pacientes que recibieron gilteritinib vs placebo[27].

En Argentina, solo midostaurina se encuentra aprobada para el tratamiento de inducción en pacientes con LMA FLT3+. Ninguno de los inhibidores tiene aprobación para el tratamiento de mantenimiento postrasplante. De tener acceso, se recomienda el uso de inhibidores de FLT3 postrasplante por la

posibilidad de disminuir el riesgo de recaída, tanto en pacientes con ERM negativa como positiva postrasplante. La duración del tratamiento no está establecida aunque se sugiere 2 años en caso de buena tolerancia.

Nuevas moléculas

Las mutaciones a nivel de los genes de IDH1 e IDH2 han sido descriptas en aproximadamente un 20% de pacientes con LMA y se asocian a un pronóstico adverso. Los inhibidores de IDH: ivosidenib, edasidenib y enasidenib se encuentran en estudio en distintas fases del tratamiento, incluido el mantenimiento postrasplante.

Las diferentes estrategias mencionadas tienen como objetivo disminuir la probabilidad de recaída postrasplante, aumentando la acción antitumoral directa y favoreciendo el efecto del sistema inmune sobre la enfermedad. La correcta selección de pacientes, la selección de la terapia, la secuenciación de las mismas y la duración del tratamiento continúan siendo motivo de estudio. Los ensayos clínicos en curso permitirán definir las mejores estrategias en pacientes de riesgo intermedio y alto de recaída.

Recomendaciones en LMA:

- En pacientes de alto riesgo considerar el uso de azacitidina solo o en combinación con ILD en forma profiláctica o preemptiva. El uso de venetoclax no se encuentra aprobado aunque podría ser considerado en casos seleccionados.
- En pacientes FLT3+ considerar el uso de midostaurina postrasplante (no aprobado) de ser posible su provisión. Sorafenib no se encuentra disponible en el país aunque su utilización sería recomendable si pudiera obtenerse acceso.

Leucemia Linfoide Aguda

Al igual que en pacientes con LMA, el TACPH en LLA representa una estrategia terapéutica para disminuir el riesgo de recaída en pacientes con alta probabilidad de recurrencia. Los pacientes con alteraciones genéticas de alto riesgo al diagnóstico (presencia de cromosoma Philadelphia, cariotipo complejo, hipodiploidía, t(4;11), deleción de IKZF1, fenotipo Ph-like) así como la incapacidad de negatividad en diferentes puntos del tratamiento, deben considerarse candidatos a consolidación con trasplante alogénico en primera remisión completa debido al alto riesgo de recaída[28].

Aún en pacientes sometidos a trasplante, la recaída representa la principal causa de mortalidad. Con el objetivo de un mejor control de la enfermedad postrasplante se han estudiado distintas estrategias que incluyen el uso de inhibidores de tirosina quinasa (ITK-*del inglés kinasa*) en forma profiláctica o preemptiva, así como la ILD (con eficacia más limitada). La introducción de la inmunoterapia más recientemente, constituye una nueva opción terapéutica a futuro.

Inhibidores de tirosina quinasa

La presencia del cromosoma Philadelphia representa un factor de mal pronóstico conocido, con una prevalencia de 20% a 40% de la LLA del adulto. Su presencia se asocia a un mayor riesgo de recaídas; siendo el TACPH la estrategia terapéutica de elección con intención curativa en pacientes elegibles al procedimiento. Yanada y col mostraron el beneficio de añadir ITK a la quimioterapia en un estudio fase II en 77 pacientes con LLA Philadelphia positiva (LLA Ph+). La tasa de respuestas completas fue de 96.2%. Cuarenta y nueve pacientes realizaron TACPH en primera respuesta completa con una SG al año de 73% y a los 3 años de 65% en comparación a 44% del grupo histórico control[29].

A pesar del impacto de los ITK previo al trasplante, con un incremento en la sobrevida a largo plazo por encima del 50-60%, la recaída continúa siendo la principal causa de fallo postrasplante.

Con el objetivo de disminuir el riesgo de recaída, el uso de ITK postrasplante representa una estrategia recomendada para la mayoría los pacientes con LLA Ph+. No existe evidencia definitiva respecto a su utilización en forma profiláctica respecto a hacerlo ante la recaída molecular de la enfermedad.

A los primeros estudios basados en la terapia con Imatinib, se han sumado en los últimos años la utilización de ITK de segunda y tercera generación: principalmente dasatinib, nilotinib y ponatinib.

Imatinib

El uso de Imatinib en inducción ha aumentado el número de pacientes que acceden al trasplante en comparación a la quimioterapia convencional sin ITK, con respuestas hematológicas y moleculares profundas.

Un estudio europeo en nombre de EBMT Acute

Leukemia Working Party incluyó 473 pacientes con LLA Ph+ de novo en primera remisión completa que realizaron TACPH entre los años 2000-2010; 390 pacientes recibieron ITK previo al trasplante. La SLE, SG, incidencia de recaídas y MNRR a 5 años fueron 38%, 46%, 36% y 26% respectivamente. En el análisis multivariado, el uso de ITK pre trasplante se asoció a mayor SG (HR=0.68; p=0.04) y menores recaídas (HR=0.5; p=0.01). Finalmente, 157 pacientes recibieron ITK luego del trasplante (124 imatinib). En 60 de estos casos lo hicieron de forma profiláctica. En el análisis multivariado postrasplante, el uso de imatinib se asoció a menor tasa de recaídas (HR=0.40; p=0.01) y mayor SLE (HR=0.44; p=0.002) y SG (HR=0.42; p=0.004)[30].

Chen y col evaluaron la eficacia de imatinib post TACPH en 82 pacientes con LLA Ph+. Imatinib fue iniciado en forma profiláctica luego de la recuperación hematológica o en forma preemptiva ante la positivización del transcripto BCR-ABL. Los pacientes que recibieron imatinib luego de la recaída fueron asignados al grupo no imatinib. El tratamiento fue indicado por 3 a 12 meses, hasta al menos 3 meses continuos de remisión molecular completa. La droga fue iniciada con una media de 70 días postrasplante en 62 pacientes.. La incidencia de recaídas a 5 años en el grupo imatinib vs no imatinib fue de 10.2% y 33.1% (p = 0.016). La SLE y SG a 5 años fue de 81.5% y 86.7% para el grupo imatinib contra 33.5% y 34.3% para el grupo no imatinib (p = 0.001). Diez pacientes (16.1%) debieron suspender el imatinib por eventos adversos. En el análisis multivariado el uso de imatinib postrasplante demostró beneficio en SLE (p=0.001, HR=4.8) y SG (p=0.001, HR = 6.2)[31].

Un ensayo clínico prospectivo comparó la utlización de imatinib postrasplante en 55 pacientes con LLA Ph+ en forma profiláctica (n=26) contra aquellos que lo recibían en forma preemptiva ante la detección de ERM positiva (n=29). El uso profiláctico disminuyó en forma significativa la incidencia de recaída molecular (40% vs 69%; p=0.046). La mediana de duración de respuesta molecular negativa fue de 26.5 contra 6.8 meses respectivamente. La SG a 5 años fue de 80% y 74.5% en el grupo profilaxis vs preventivo[32].

En un metaanálisis reciente sobre diferentes ensayos prospectivos de imatinib postrasplante, la SLE a 1.5 a 5 años osciló entre 60.4% y 92% mientras que la SG a 1.5 a 5 años varió entre 62% to 92%[33].

El uso de imatinib falló en demostrar beneficio en pacientes en segunda o posteriores respuestas previo al trasplante.

Dasatinib

El uso de ITK de segunda generación con mayor potencia terapéutica se ha asociado a respuestas moleculares más profundas que aquellas alcanzadas con Imatinib. El estudio SWOG S0805 incluyó 97 pacientes con LLA Ph+ que realizaron tratamiento de inducción con hyperCVAD más dasatinib seguido de TACPH en RC1. La RC obtenida fue de 88%. La mitad de los pacientes accedió al trasplante con una SLE y SG a 3 años de 62% y 69%[34].

La evidencia con dasatinib en mantenimiento postrasplante es más limitada. Un estudio evaluó su uso en 10 pacientes luego del TACPH. La terapia de mantenimiento fue iniciada con una mediana de 113 días postrasplante. La dosis varió entre 50 y 100 g por día de acuerdo a tolerancia y toxicidad. Dos pacientes con mutación de T315I y E255K murieron por progresión de enfermedad postrasplante. Con una mediana de seguimiento de 15 meses (3-75), 8 pacientes mantenían ERM negativa (2 con ERM positiva posterior al trasplante)[35].

Cozy y col demostraron la eficacia de dasatinib postrasplante alogénico en 19 pacientes en forma profiláctica y preemptiva. La mediana de duración del tratamiento fue de 11 meses. Con una mediana de seguimiento de 3 años, la SLE y SG fue de 87% y 88% respectivamente. Catorce de los 15 pacientes (93%) con ERM positiva postrasplante lograron negativizarla y mantenerla de esa forma hasta el último seguimiento reportado[36].

Nilotinib

Nilotinib es un ITK de segunda generación que inhibe de manera más potente el clon BCR/ABL que lo que lo hace el imatinib. Los datos en LLA son limitados.

En un estudio prospectivo fue evaluada la eficacia de nilotinib postrasplante en LLA Ph+. La dosis fue entre 200 y 300 mg dos veces al día. La SLE a 2 y 4 años fue de 56% y 42% mientras que la SG fue de 69% y 46% respectivamente[37].

Ponatinib

El ITK de tercera generación ponatinib induce respuestas profundas en pacientes libres de ITK así

como en aquellos refractarios a otros inhibidores, incluidos pacientes con la mutación de BCR-ABL T315I.

El estudio PONAFIL del grupo español incluyó 30 pacientes con LLA Ph+ en primera línea de tratamiento con una edad mediana de 49 años. Los pacientes recibieron quimioterapia de inducción y consolidación más ponatinib (30 mg/d desde la inducción hasta una semana del trasplante) seguido de TACPH (n=26, 20 en RMC y 6 en RMM). Los pacientes recibieron ponatinib postrasplante solo en forma preemptiva (en 6 casos de recaída molecular). Con una mediana de seguimiento de años la SLE y SG fue de 70% y 96% respectivamente. En la comparación con una misma población de pacientes tratados con Imatinib (ALLPh08) la SG a 3 años fue de 96% vs 53%; p=0.002. Los eventos adversos más frecuentes fueron hematológicos (42%) e infecciosos (17%)[38].

Un análisis retrospectivo de un grupo italiano evaluó el uso de ponatinib en 25 pacientes con LLA Ph+ entre los años 2015 a 2019. Ponatinib fue iniciado en forma profiláctica en 5 pacientes (20%), preemptiva en 7 (28%) y como rescate en 13 (52%). En 12 casos (50%) se asoció ILD. La mitad de los pacientes presentaba la mutación T315I en BCR/ABL. En 15/20 pacientes (75%) que recibieron ponatinib preemptivo/de rescate se alcanzó respuesta molecular completa. La SG estimada a 2 años fue 65% para la cohorte total; 60%, 60% y 78% para el grupo profilaxis, preemptiva y rescate respectivamente. En los pacientes con mutación T315I la SG estimada a 2 años fue de 40%[39].

Chen y col estudiaron el impacto de ponatinib postrasplante en 26 pacientes con LLA Ph+ con la mutación T315I (12 recibieron ponatinib en forma profiláctica, 7 en forma preemptiva y 7 no recibieron tratamiento). No se observaron eventos adversos hematológicos serios. La SLE, SG y recaídas a 5 años en el grupo profilaxis fue de 81.5%, 91.7% y 18.5%, en comparación a 39.8%, 46.0% y 48.4% en el resto de los pacientes respectivamente[40].

La duración del tratamiento con ITK en mantenimiento post TACPH representa un tema de controversia. Se recomienda un mínimo de 2 años con opción de continuar si existe buena tolerancia y respuesta. En pacientes que reciben ITK por más de 24 meses se ha reportado menor tasa de recaídas que aquellos que suspenden el mismo antes de los 24 meses (HR=0.12, p=0.045)[41].

Infusión de linfocitos del donante

El efecto terapéutico de la ILD en pacientes con LLA en recaída popstrasplante es escaso, con resultados poco alentadores en diferentes estudios. Esta capacidad disminuída ha sido asociada a la actividad alterada de linfocitos T reactivos contra células leucémicas[42]. Considerando el efecto escaso de la ILD en pacientes con LLA en recaída, diferentes grupos han propuesto su uso en forma profiláctica o preemptiva ante la presencia de ERM positiva o pérdida de quimerismo hemopoyético.

Un estudio italiano evaluó la eficacia de ILD en 80 pacientes con leucemias agudas postrasplante (44 con LLA y 36 con LMA). La evolución de los pacientes se realizó dividiendo a los mismos en 3 grupos: ERM negativa (n=44), ERM positiva con ILD (n=17) y ERM positiva sin ILD (n=19). Los pacientes que no recibieron ILD fueron aquellos que presentaron EICH previo a la infusión o presentaban recaídas hematológicas tempranas o no disponían de células del donante. Las recaídas se observaron en un 16% de los pacientes con ERM negativa, 6% en ERM positiva con ILD y 63% en ERM positiva sin ILD ($p < .001$); la SG a 3 anos fue de 78%, 80% y 26%, respectivamente ($p= 0.001$). La mortalidad relacionada a EICH post ILD fue de 12%[43].

Con la intención de potenciar el efecto IVL sin aumentar la ocurrencia de EICH, Tsirigotis y col evaluaron la ILD en múltiples dosis en 44 pacientes con leucemias agudas postrasplante (LMA 33, LLA 11). La dosis de linfocitos fue de 2×10^6/kg CD3+. La misma dosis fue repetida cada 2 meses por un total de 36 meses o hasta la recaída (15 pacientes completaron la totalidad de las dosis planeada). Con una mediana de seguimiento de 44 meses, la SLE, SG y MNRR fue de 74%, 78% y 13%[44]. Yan y col demostraron la utilidad de ILD en múltiples dosis en pacientes con LMA (n=59) y LLA (n=41) de alto riesgo (enfermedad medible previo al trasplante) en forma profiláctica/preemptiva. La SLE, SG y MNRR en pacientes con LLA fue de 48.5%, 49.5% y 17.2%[45].

La ILD debe ser considerada en pacientes con LLA Ph negativa (sin posibilidad de ITK) con alto riesgo de recaída, en forma profiláctica o preemptiva ante la positivización de ERM o pérdida de quimerismo hemopoyético.

Nuevas terapias

Blinatumumab

El blinatumumab constituye un anticuerpo monoclonal biespecífico con unión a CD19 de las células leucémicas y CD3 presente en las células T, con la consiguiente activación de linfocitos T y lisis celular. Fue aprobado por FDA en 2014 para el tratamiento de LLA-B recaída o con persistencia de ERM. El estudio BLAST evaluó 113 pacientes con ERM positiva en primera o segunda remisión completa. Un 78% de los pacientes logró ERM negativa y 67% procedió a trasplante alogénico[46].

Con la intención de disminuir el riesgo de recaídas postrasplante, Gaballa condujo un estudio en el MD Anderson en 21 pacientes con LLA de alto riesgo (RC2 o posterior, falla a la inducción, alto riesgo genético: Ph+, Ph-like, KMT2A, cariotipo complejo o hipodiploide). Los pacientes recibieron blinatumumab cada 3 meses por 4 ciclos durante el primer año postrasplante (57% completaron el esquema completo). Con una mediana de seguimiento de 14.3 meses, el índice de recaídas fue de 29%, la SLE y SG al año fueron de 71% y 85% respectivamente. El estudio demostró un aumento de células CD4+ y CD8+ efectoras en pacientes respondedores, potenciando el efecto IVL. No se reportó mayor incidencia de EICH aguda y crónica severas[47].

Inotuzumab

Inotuzumab ozogamicina es un anticuerpo monoclonal anti CD22 unido a caliqueamicina, un antibiótico cititóxico con actividad antitumoral. Su eficacia ha sido demostrada en LLA recaída/refractaria en un diferentes estudios. Los reportes de su uso en mantenimiento postrasplante son limitados.

Un estudio incluyó 8 pacientes con LLA de alto riesgo que iniciaron inotuzumab entre el día 40 y 100 postrasplante, no tenían EICH grado III/IV ni afectación hepática por EICH ni historia de enfermedad venooclusiva hepática (EVOH) . La dosis fue de 0.3-0.4mg/m2 en ciclos cada 28 días por 4 ciclos. Cuatro pacientes completaron el tratamiento y se encontraban en remisión completa al año de seguimiento. La incidencia de EICH aguda fue 62.5% (no se reportaron grados III/IV) y de EICH crónica de 42.8%. No hubo casos de EVOH[48].

Terapia celular

La terapia con células T autólogas modificadas contra CD19 de células B ha sido aprobada para pacientes con LLA-B recaídos/refractarios. Su utilización postrasplante es aún limitada. La infusión de células T del donante contra múltiples antígenos de células B y T de pacientes con LLA fue evaluada recientemente en 11 pacientes. Seis de los 8 pacientes evaluables continúan en remisión completa con una mediana de seguimiento de 46 meses. No se reportaron casos de EICH severa[49].

Mantenimiento en LLA-T

Los pacientes con LLA-T presentan un riesgo de recaída mayor postrasplante que aquellos con LLA-B. No existen tratamientos dirigidos contra traslaciones específicas (ITK) ni anticuerpos contras antígenos de bastos leucémicos (blinatumumab, inotuzumab). Sin embargo, en los últimos años se demostró la actividad de la inhibición de BCL2 así como la expresión de marcadores con anticuerpos específicos.

Un trabajo reciente demostró la actividad de la combinación azacitidina más venetoclax en 4 pacientes con LLA-T de alto riesgo en mantenimiento postrasplante. Todos ellos mantuvieron la remisión a los 15 meses de seguimiento del estudio[50].

La expresión de CD38 en blastos T ha promovido el uso de Daratumumab en LLA-T. Existen trabajos en curso para tratamiento de ERM positiva.

Recomendaciones en LLA

- En pacientes con LLA Ph+ se recomienda el uso de ITK postrasplante por un mínimo de 2 años si buena tolerancia con seguimiento de ERM por biología molecular. Los ITK de segunda generación presentan resultados más prometedores que imatinib. En pacientes con refractariedad a otros ITK o presencia de mutación T315 I se recomienda el uso de ponatinib.
- En pacientes con LLA-B Ph negativa considerar el uso de ILD en pacientes con alto riesgo de recaída en forma profiláctica/preemptiva.
- El uso de nuevas terapias (anticuerpos, terapia celular) es aún experimental.

Conflictos de interés: el autor declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Koreth J, Schlenk R, Kopecky K y col. Allogenic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. JAMA. 2009; 301:2349-61.
2. Yanada M, Konuma T, Yamasaki S y col. Relapse of acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation: clinical features and clinical outcomes. Bone Marrow Transplant 2021; 56:1126-33.
3. Zeiser R, Vago L. Mechanism of immune escape after allogenic hematopoietic cell transplantation. Blood 2019;133 (12):1290-97.
4. Schultze-Florey C, Kuhlmann L, Raha S y col. Clonal expansion of CD8+ T cells reflects graft versus leukemia activity and precedes durable remission following DLI. Blood Adv 2021; 5:4485-99.
5. Jedlickova Z, Schimid C, Koenecke C y col. Long-term results of adjuvant donor lymphocyte transfusion in AML after allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2016; 51:663-7.
6. Cauchois R, Castagna L, Pagliardini T y col. Prophylactic donor lymphocyte infusions after haploidentical haematopoietic stem cell transplantation for high risk haematologic malignancies: A retrospective biocentric analysis of serial infusions of increasing doses of CD3+ cells. Br J Haematol 2019; 185:570-3.
7. Retting A, Ihorst G, Bertz H y col. Donor lymphocyte infusions after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia: A single-center landmark analysis. Ann Hematol 2021; 100:2339-50.
8. Kryshnamurthy P, Potter V, Barber L y col. Outcome of donor lymphocyte infusion after T cell-depleted allogenic hematopoietic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia and myelodisplastic syndromes. Biol Blood Marrow Transplant 2013; 19 (4):562-8.
9. Yang L, Leo Y, Huang H y col. Comparison of prophylactic and preemptive donor lymphocyte infusion in patients with very high risk acute leukemia after allogenic hematopoietic stem cell transplantation. Blood 2021; 138:3860.
10. Ciurea S, Kongtim P, Soebbing D y col. Decrease post-transplant relapse using donor-derived expanded NK-cells. Leukemia 2022; 36:155-64.
11. Maffini E, Ursi M, Barbato F y col. The prevention of disease relapse after allogenic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia. Front Oncol 2022;12:1066285.
12. de Lima M, Giralt S, Thall P y col. Maintenance therapy with low-dose azacitidine after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for recurrent acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome: a dose and schedule finding study. Cancer 2010; 116(23):5420-31.
13. Platzbecker U, Wermke M, Radke J y col. Azacitidine for treatment of imminent relapse in MDS or AML patients after allogenic HSCT: results of the RELAZA trial. Leukemia 2012; 26(3):381-9.
14. Platzbecker U, Middeke JM, Sockel K y col. Mesurable residual disease-guided treatment with azacitidine to prevent hematological relapse in patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia (RELAZA2): an open-label, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol 2018; 19(12):1668-79.
15. Oran B, de Lima M, Garcia-Manero G y col. A phase 3 randomized study of 5-azacitidine maintenance vs observation after transplant high risk AML MDS patients. Blood Adv 2020; 4:5580-8.
16. de Lima M, Oran B, Champlin RE y col. CC-486 maintenance after stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes. Biol Blood Marrow Transplant 2018; 24 (10):2017-24.
17. Gao L, Zhang Y, Wang S y col. Effect of rhG-CSF combined with decitabine prophylaxis on relapse of patients with high-risk MRD-negative AML after HSCT: An open-label, multicenter, randomized controlled trial. J Clin Oncol 2020; 38:4249-59.
18. Guillaume T, Thépot S, Peterlin P y col. Prophylactic or Preemptive Low-Dose Azacitidine and Donor Lymphocyte Infusion to Prevent Disease Relapse following Allogeneic Transplantation in Patients with High-Risk Acute Myelogenous Leukemia or Myelodysplastic Syndrome. Transplantation and Cellular Therapy 2021; 27:839.e1839.e6.
19. Kent A, Pollyea DA, Winters A y col. Venetoclax is safe and tolerable as post-transplant maintenance therapy for AML patients at high risk for relapse. Blood. 2020;136(Supplement 1):11-12.
20. Wei Y, Xiong X, Li X y col. Low-dose decitabine plus venetoclax is safe and effective as post-transplant maintenance therapy for high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. Cancer Science. 2021;112:3636–44.
21. Burchert A, Bug G, Fritz LV y col. Sorafenib Maintenance After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell

Transplantation for Acute Myeloid Leukemia With FLT3–Internal Tandem Duplication Mutation (SORMAIN). J Clin Oncol 38:2993-3002.

22. Xuan L, Wang Y, Huang F y col. Sorafenib maintenance in patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia undergoing allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation: an open-label, multicentre, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2020; 21(9):1201-12.
23. Bazarbachi A, Bug G, Baron F y col. Clinical practice recommendation on hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia patients with FLT3–internal tandem duplication: a position statement from the acute leukemia working party of the European society for blood and marrow transplantation. Haematologica 2020; 105:1507-16.
24. Schlenk RF, Weber D, Fiedler W y col. Midostaurin added to chemotherapy and continued single agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with FLT3-ITD. Blood 2019; 133:840-51.
25. Marziarz RT, Levis M, Patnaik MM y col. Midostaurin after allogeneic stem cell transplant in patients with FLT3-internal tandem duplication-positive acute myeloid leukemia. Bone Marrow Transplant 2021; 56:1180-89.
26. Perl A, Larson RA, Podoltsev NA y col. Follow-up of patients with R/R FLT3-mutation–positive AML treated with gilteritinib in the phase 3 ADMIRAL trial. Blood 2022;139 (23): 3366–75.
27. Toshiki T, Matsuoka K, Ueda H y col. Early initiation of low-dose gilteritinib maintenance improves posttransplant outcomes in patients with R/R FLT3mut AML. Blood Adv (2023) 7 (5): 681–6.
28. Issa GC, Kantarjian HM, Yin CC y col. Prognostic impact of pretreatment cytogenetics in adult philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in the era of minimal residual disease. Cancer 2017; 123(3):459-67.
29. Yanada M, Takeuchi J, Sugar I y col. High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. J Clin Oncol 2006; 24(3):460-6.
30. Brissot E, Labopin M, Beckers MM y col. Tyrosine kinase inhibitors improve long-term outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. Hematologica 2015; 100:392-99.
31. Chen H, Liu K, Xu L y col. Administration of imatinib after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation may improve disease-free survival for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Journal of Hematology & Oncology 2012, 5:29.
32. Pfeifer H, Wassmann B, Bethge W y col. Randomized comparison of prophylactic and minimal residual disease-triggered imatinib after allogeneic stem cell transplantation for BCR–ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 2013; 27(6):1254-62.
33. Zabih W, Tenneti P, Thai T y col. Relapse Prevention with Tyrosine Kinase Inhibitors after Allogeneic Transplantation for Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblast Leukemia: A Systematic Review. Biol Blood Marrow Transplant 2020; 26(3):e55-e64.
34. Ravandi F, Othus M, O'Brien SM y col. US Intergroup Study of Chemotherapy Plus Dasatinib and Allogeneic Stem Cell Transplant in Philadelphia Chromosome Positive ALL. Blood Adv. 2016;1(3):250–9.
35. Caocci G, Vacca A, Ledda A y col. Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18:652-654. Prophylactic and Preemptive Therapy with Dasatinib after Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia.
36. Czyz A, Czerw T, Nasilowska-Adamska B y col. High efficacy of dasatinib in maintenance therapy after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Bone Marrow Transplant. 2016;51:S270–S271.
37. Shimoni A, Volchek Y, Koren-Michowitz M y col. Phase 1/2 study of niloti- nib prophylaxis after allogeneic stem cell transplantation in patients with advanced chronic myeloid leukemia or Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Cancer. 2015;121:863–871.
38. Ribera J, Garcia-Calduch O, Ribera J y col. Ponatinib, chemotherapy, and transplant in adults with Philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia. Blood Adv 2022; (6)18:5395-5402.
39. Leotta S, Markovic U, Pilosa MC y col. The role of ponatinib in adult BCR-ABL1 positive acute lymphoblastic leukemia after allogeneic transplantation: a real-life retrospective multicenter study. Ann Hematol 2021; 100:1743–53.
40. Chen H, Xu L, Zhang X y col. Safety and outcomes of maintenance therapy with third-generation tyrosine kinase inhibitor after allogeneic hematopoietic cell transplantation in Philadelphia chromosome positi-

ve acute lymphoblastic leukemia patients with T315I mutation. Leuk Res 2022; 121:106930.

41. Saini N, Marin D, Ledesma C y col. Impact of TKIs post-allogeneic hematopoietic cell transplantation in philadelphia chromosome-positive ALL. Blood 2020; 135(15):1786-89.
42. Nijmeijer B, van Schie ML, Versal P y col. Responses to donor lymphocyte infusion for acute lymphoblastic leukemia may be determined by both qualitative and quantitative limitations of antileukemic T-cell responses as observed in an animal model for human leukemia. Exp Hematol 2005; 33(10):1172-81.
43. Dominietto A, Pozzi S, Miglino M y col. Donor lymphocyte infusions for the treatment of minimal residual disease in acute leukemia. Blood (2007) 109 (11): 5063–64.
44. Tsirigotis P, Gkirkas K, Kitsiou V y col. Repetitively Administered Low-Dose Donor Lymphocyte Infusion for Prevention of Relapse after Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients with High-Risk Acute Leukemia. Cancers 2021; 13 (11):2699.
45. Yan C, Liu Q, Wu D y col. Prophylactic Donor Lymphocyte Infusion (DLI) Followed by Minimal Residual Disease and Graft-versus-Host Disease–Guided Multiple DLIs Could Improve Outcomes after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Refractory/Relapsed Acute Leukemia. Biol Blood Marrow Transplant 2017; 23(8):1311-19.
46. Gokbuget N, Dombret H, Bonifacio M y col. Blinatumumab for minimal residual disease in adults with b-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood 2018; 132(14):1522-31.
47. Gaballa R, Banerjee P, Milton DR y col. Blinatumumab maintenance after allogenic hematopoietic cell transplantation for b-lineage acute lymphoblastic leukemia. Blood 2022; 139(12):1908-19.
48. Metheny L, Sobecks R, Tomlinson BK y col. Inotuzumab Ozogamicin Post-Transplant for Acute Lymphocytic Leukemia. Blood 2019; 134 (Supplement_1): 1948.
49. Naik S, Vaseleiou S, Tzannou I y col. Donor derived multiple leukemia antigen-specific-t-cell therapy to prevent relapse after transplant in patients with ALL. Blood 2022; 139 (17):2706-11.
50. Hassan MA, Moukalled N, El Cheikh J, Bazarbachi A, Dalle IA. Azacitidine in combination with venetoclax maintenance post-allogenic hematopoietic stem cell transplantation in T cell acute lymphoblastic leukemia. Clin Hematol Int 2023; 5(1):52-55.

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.

Anemias hemolíticas hereditarias

Hereditary hemolytic anemias

Avalos, Vanesa; Pepe, Carolina; Eandi Eberle, Silvia

Servicio de Hematología y Oncología. Hospital de Pediatría Dr. Juan P. Garrahan

vavalos@garrahan.gov.ar
cpepe@garrahan.gov.ar
seandi@garrahan.gov.ar

ANEMIAS HEMOLÍTICAS HEREDITARIAS

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 308-316
Octubre 2023

Palabras claves: Anemias hereditarias,
Eritropatías,
Hemólisis.

Keywords: hereditary Anemia,
Erythropathies,
Hemolysis.

Introducción

Las Anemias Hereditarias constituyen un grupo heterogéneo y poco frecuente de enfermedades que alteran la estructura y función eritrocitaria normal. Hasta el momento se han descriptos más de 70 genes involucrados, relacionados con la producción eritrocitaria y con el mantenimiento de su estructura y funciones metabólicas.

La producción deficiente de los glóbulos rojos puede ser secundaria a alteraciones en la maduración con eritropoyesis ineficaz (Anemias Diseritropoyéticas Congénitas y Anemias Sideroblásticas), o a una falla en la producción (Síndrome de BlackfanDiamond) [(1)].

Las anemias hemolíticas hereditarias son consecuencia de una destrucción aumentada de los eritrocitos. Pueden ser secundarias a defectos en la estructura de la membrana, defectos en la permeabilidad, defectos metabólicos que resultan de la presencia de enzimas deficientes o a la presencia de hemoglobinas inestables[(2)].

Por otro lado, se encuentran los síndromes talasémicos que presentan un mecanismo fisiopatológico combinado con eritropoyesis ineficaz y hemólisis.

La evaluación inicial del paciente anémico incluye la historia clínica, el examen físico detallado, y pruebas bioquímicas convencionales; de no llegarse al diagnóstico es importante tener genes candidatos para orientar el estudio molecular[(1)].

Se revisarán los mecanismos fisiopatológicos, las manifestaciones clínicas y de laboratorio, genes candidatos y modo de herencia de varias anemias hereditarias.

1-Alteraciones estructurales de la membrana eritrocitaria:

Los defectos estructurales de la membrana eritrocitaria alteran su cohesión, y estabilidad afectando la deformabilidad de los eritrocitos y conduciendo a su eliminación prematura por el bazo y hemólisis. Las manifestaciones clínicas asociadas pueden aparecer a cualquier edad[(1)].

1-1 Esferocitosis hereditaria

La esferocitosis hereditaria (EH) se asocia con defectos cuantitativos y cualitativos en las principales proteínas de la membrana eritrocitaria, como consecuencia de alteraciones en los genes que las codifican y con un patrón de herencia dependiente del gen afectado (tabla 1). Es la membranopatía más frecuente con una distribución mundial y una prevalencia estimada en Europa de aproximadamente 1:2000 individuos[2]. La presentación clínica varía desde pacientes asintomáticos con hemólisis compensada hasta pacientes graves dependientes de transfusiones.

Aproximadamente en el 75% de los pacientes la herencia es autosómica dominante (AD), siendo más frecuentes las alteraciones en *ANK1* y *SLC4A1*. La mayoría de estos pacientes presentan anemia hemolítica de leve a moderada mientras que algunos casos leves presentan hemólisis compensada sin anemia.

Los pacientes con herencia autosómica recesiva (AR) suelen estar más severamente afectados, siendo algunos de ellos transfusión dependiente.

El hemograma muestra anemia de severidad variable. Los índices hematimétricos pueden mostrar una disminución del volumen corpuscular medio (VCM) con incremento de la amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) y de la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM). Es de fundamental importancia la observación del frotis, en el cual se identificarán los esferocitos. Los reticulocitos están generalmente elevados.

La curva de fragilidad osmótica (FO) es una prueba que permite poner en evidencia la fragilidad eritrocitaria en la EH. La citometría de flujo que utiliza 5 eosina maleimida (EMA) evalúa la fluorescencia del reactivo al unirse principalmente a la proteína banda 3; la cual se encuentra disminuida en EH.

La esplenectomía solía realizarse de rutina en el tratamiento de la EH. Actualmente la misma sólo se indica según la severidad de la enfermedad, dado el riesgo posterior de presentar episodios de sepsis y de desarrollar a largo plazo enfermedad vascular (hipertensión pulmonar, trombosis). Se realiza principalmente en pacientes con anemia grave, retraso del crecimiento, intolerancia al ejercicio, anomalías esqueléticas o hematopoyesis extramedular. En caso de EH moderada la esplenectomía debe decidirse junto al paciente y su familia[1].

1-2 Eliptocitosis Hereditaria y Piropoiquilocitosis hereditaria

Los pacientes con eliptocitosis hereditarias (ELH) son típicamente asintomáticos. Se presentan con anisocitosis, eliptocitos (25% a 100%), policromatofilia ligera, Hb, VCM, HCM y CHCM normales, reticulocitos normales o levemente aumentados, FO normal, EMA normal[1].

La piropoiquilocitosis hereditaria (PPH) presenta en general anemia hemolítica e ictericia grave. En muchos pacientes la hemólisis cede durante la infancia y el cuadro clínico evoluciona a ELH con anemia leve o nula. En casos severos que no mejoran, la esplenectomía se ha utilizado con éxito[1].

La PPH cursa con una disminución del VCM (50-60fl) y un frotis de sangre periférica que muestra una marcada anisopoiquilocitosis con eliptocitos, poiquilocitos, picnocitos, células fragmentadas y microesferocitos.

Puede realizarse la prueba de estabilidad térmica en la cual se observan eritrocitos que se fragmentan por incubación a 45°C durante 10 minutos, a diferencia de los eritrocitos normales que se fragmentan por incubación a 49°C.

Los genes asociados con ELH y con PPH y su patrón de herencia se encuentran en la tabla 2. Puede observarse que alteraciones en los mismos genes se asocian a EH, ELH y PPH, variando las localizaciones de las mutaciones en las diferentes formas clínicas de presentación.

Tabla1. Proteínas asociadas EH, genes que las codifican y modo de herencia.

MEMBRANOPATÍA	Genes asociados (Proteína)	Tipo de herencia
Esferocitosis hereditaria (EH)	*ANK1* (Ankyrina-1)	AR/ AD
	SLC4A1 (Banda 3)	AD
	SPTA1 (α espectrina)	AR
	SPTB (β espectrina)	AD
	EPB42 (proteína 4.2)	AR/AD

Elaboración Propia.

Tabla2. Proteínas asociadas ELH y PPH, genes que las codifican y modo de herencia. Elaboración Propia.

MEMBRANOPATÍA	Genes asociados (Proteína)	Tipo de herencia
Eliptocitosis hereditaria (ELH)	*SPTA1* (α espectrina)	AD
	SPTB (β espectrina)	AD
	EPB41 (proteína 4.1)	AR/ AD
Piropoiquilocitosis hereditaria (PPH)	*SPTA1* (α espectrina)	AR

Elaboración Propia.

2- Alteraciones de la permeabilidad eritrocitaria

Los desórdenes primarios de la hidratación eritrocitaria son un grupo heterogéneo de desórdenes infrecuentes, asociados con anormalidades en el contenido de solutos eritrocitario. Dependiendo de la severidad de las anormalidades en el contenido de agua y solutos y sus efectos en la homeostasis del volumen eritrocitario, generarán anemia hemolítica de severidad variable.

2-1 Xerocitosis hereditaria:

La xerocitosis hereditaria (XH) es el más frecuente de los desórdenes de la permeabilidad a los cationes con una prevalencia de 1:50000. Se caracteriza por un incremento leve de la permeabilidad eritrocitaria al potasio, suficiente para determinar la pérdida gradual de este ion y agua, la deshidratación, rigidez y hemólisis. Es el resultado de alteraciones en el canal *PIEZO*, un canal catiónico activado por fuerzas mecánicas y codificado por el gen *PIEZO1* o por alteraciones en el canal Gardos codificado por el gen *KCNN4*. Las alteraciones moleculares en ambos genes presentan un patrón de herencia autosómico dominante[3].

Los síndromes de XH son pleiotrópicos, algunos pacientes sufren de edema perinatal transitorio y de hidropesía fetal no inmune que resuelve espontáneamente. La pseudohiperkalemia ha sido descripta en algunos pacientes. La sobrecarga de hierro es una complicación frecuente[3].

Los pacientes con XH presentan anemia de severidad variable, con tendencia a la macrocitosis y con una respuesta reticulocitaria muchas veces mayor a la esperada para el grado de anemia. La morfología eritrocitaria es inespecífica, con algunos dianocitos, con un número variable de estomatocitos y eritrocitos irregularmente contraídos. La deshidratación de los eritrocitos se refleja en un aumento de la CHCM y en una FO disminuida. Estos parámetros permiten diferenciar la XH de la EH, donde si bien la CHCM está aumentada, la FO está generalmente incrementada[4]. A pesar de la deshidratación celular, los pacientes con XH exhiben un ligero incremento del VCM, siendo más alto en los pacientes con alteración del gen *KCCN4*. En general éstos tienen anemia hemolítica más severa y menor deshidratación. La ectacitometría por gradiente osmótico, muestra un patrón característico corrido hacia la izquierda (patrón de XH) debido a la deshidratación celular por PIEZO[5].

La gran mayoría de las variantes reportadas en *PIEZO1* son de tipo missense y con ganancia de función. Determinan la presencia de un canal que exhibe una mayor actividad y una inactivación más lenta. Las variantes reportadas son en general esporádicas y se encuentran distribuidas a lo largo de todo el gen, si bien existen tres de ellas que se presentan de manera recurrente (Leu2495_Glu2496dup, Arg2456His, y Thr2127Met) y se observan en aproximadamente el 50% de los pacientes diagnosticados[5].

Las alteraciones en el gen *KCNN4* se han reportado sólo en 6 familias, con variantes recurrentes que afectan siempre los mismos dos aminoácidos: Arg352 y Val282[5].

2-2 Estomatocitosis hereditaria hiperhidratada:

La estomatocitosis hereditaria hiperhidratada (EHH) es la forma clásica de estomatocitosis hereditaria y se caracteriza por un aumento de la permeabilidad a los cationes y por glóbulos rojos edematizados. Es el resultado de mutaciones en la proteína RhAG. Es una anemia hemolítica muy rara, con menos de 24 pacientes reportados.

La EHH se presenta con hemólisis y anemia moderadamente severa a severa, desde el nacimiento o la infancia. En la mayoría de los casos la enfermedad es constante a través de la vida, aunque se han visto pacientes con anemia severa en la infancia que mejoraron durante los primeros años de vida.

La hemólisis es extravascular, de manera tal que la

ictericia, la esplenomegalia y la colelitiasis es característica.
Las características del laboratorio de diagnóstico incluyen la morfología única de los glóbulos rojos (5% a 50% de estomatocitos, algunas veces acompañado de esferocitos), moderada a severa hemólisis macrocítica (95 a 150 fl), CHCM disminuida (24 a 30 g/dl) y una curva FO con glóbulos rojos frágiles.
La ectacitometría por gradiente osmótico, muestra un patrón característico corrido hacia la derecha (patrón de EHH) debido al incremento de la hidratación celular.
La EHH se asocia con alteraciones en el gen *RHAG*, con un patrón de herencia autosómico dominante. Existen escasos pacientes reportados y todos ellos presentan alguna de las dos mutaciones reportadas hasta la fecha: Ile61Arg, Phe65Ser[5].

3- Deficiencias enzimáticas más frecuentes:
Las enzimopatías son desórdenes que surgen de alteraciones moleculares en genes que codifican para las enzimas del metabolismo eritrocitario. Las deficiencias o malfuncionamiento de estas enzimas generalmente dañan el balance energético y/o incrementa los niveles de stress oxidativo. Tanto la pérdida de energía como la disminución del poder de reducción finalmente afectan la integridad de los eritrocitos conduciendo a su remoción prematura por el bazo y como consecuencia a una disminución de la sobrevida eritrocitaria. Las dos enzimopatías más frecuentes son la deficiencia de Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (DG6PD) y la deficiencia de Piruvato Kinasa (DPK)[6].

3-1 Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa
La glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) cataliza la primera reacción en la vía de las pentosas fosfato, aportando nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido (NADPH), principal poder reductor de todas las células. El NADPH generado es crucial para prevenir el daño oxidativo a través del mantenimiento de los niveles intraeritrocitarios de glutatión[7].
La DG6PD presenta un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X y afecta aproximadamente a 500 millones de personas en el mundo. Es la enzimopatía eritrocitaria más frecuente y su área de distribución coincide con la del paludismo[7,8].
Las manifestaciones clínicas en los individuos deficientes son muy variables, pudiendo ser asintomáticos (la amplia mayoría), o presentar ictericia neonatal, anemia hemolítica aguda desencadenada por agentes infecciosos, drogas y/o ingesta de habas, o anemia hemolítica crónica no esferocítica (AHCNE). Según la clasificación de la OMS, las variantes que ocasionan AHCNE son designadas como clase I, mientras que aquéllas que determinan episodios hemolíticos en relación con estrés oxidativo se designan como clase II o III. Las variantes tipo IV presentan actividad enzimática normal. La organización mundial de la salud en el 2021 propone revisar esta clasificación y en el futuro clasificar "variantes" en función de su potencial riesgo hemolítico para los pacientes (WHO/UCN/GMP/MPAG/2022.01).
La severidad de la anemia en los pacientes con AHCNE es variable, pudiendo presentar desde valores de hemoglobina casi normales hasta una anemia muy severa transfusión dependiente. La anemia es en general normocítica y normocrómica con anisocitosis, poiquilocitosis, macrocitosis y policromatofilia, sin ninguna característica eritrocitaria específica.
En los pacientes asintomáticos el frotis puede ser normal, excepto en los episodios de hemólisis. Cuando tales episodios ocurren las anormalidades morfológicas son muy características. Hay células irregularmente contraídas, bite cells (células con remoción de los cuerpos de Heinz por el bazo) y blíster cells. El recuento reticulocitario en plena crisis hemolítica está muy elevado.
La tinción con azul brillante de cresilo permite poner en evidencia los cuerpos de Heinz. Éstos aparecen en etapas tempranas y desaparecen con el progreso de la hemólisis, ya que el bazo los remueve de la circulación.
La prueba de pesquisa de Brewer, permite identificar a los varones y mujeres deficientes, debiéndose confirmar la misma con la cuantificación enzimática. Sin embargo, estas pruebas no deben realizarse en plena crisis hemolítica o en presencia de un recuento reticulocitario elevado debido a que estos eritrocitos jóvenes tienen una actividad enzimática normal o casi normal. En los neonatos deficientes, por poseer una población eritrocitaria con características fisiológicas particulares, esta prueba puede dar resultados negativos[9].
El diagnóstico molecular se realiza tras identificar variantes patogénicas en el gen *G6PD* cuyo estudio es abordado por PCR secuenciación Sanger de los

exones y regiones intrónicas flanqueantes. La mayoría de las variantes son de tipo *missense*, siendo las variantes nulas incompatibles con la vida[9]. El estudio molecular se realiza en varones y mujeres deficientes y en las posibles mujeres portadoras para realizar el consejo genético familiar.

El manejo terapéutico de los pacientes con DG6PD es prevenir la hemólisis, evitando la ingesta de alimentos y drogas potencialmente oxidantes. Todos los individuos deben recibir un listado de drogas oxidantes que no se les puede administrar, y esta misma indicación es para mujeres heterocigotas embarazadas.

3-2 Deficiencia de Piruvato Kinasa

La DPK es la principal enzimopatía de la vía glicolítica y la causa más frecuente de AHCNE. La vía glicolítica metaboliza el 90% de la glucosa que ingresa en el glóbulo rojo. La enzima clave es la piruvato quinasa (PK), que metaboliza el fosfoenolpiruvato a piruvato, generando ATP. Una producción deficiente del ATP necesario para el mantenimiento de la integridad del glóbulo rojo, disminuye su vida media y determina el secuestro esplénico de los eritrocitos deficientes y la consecuente anemia[10].

Se trata de un desorden de herencia autosómica recesiva, de distribución mundial, con una prevalencia de 3/1000000 a 51/1000000 según diferentes reportes[10].

El fenotipo de los pacientes con DPK es altamente variable. Pueden presentarse con hemólisis completamente compensada, con anemia leve y con anemia severa e hidropesía fetal, determinando que el diagnóstico de estos pacientes se realice desde edades muy tempranas hasta incluso en la edad adulta. La presentación clínica depende de la severidad de la deficiencia, asociándose la presentación temprana de la anemia con un curso más severo de la enfermedad. Los pacientes con DPK pueden presentar ictericia neonatal con requerimiento de luminoterapia y en los casos más severos exanguinotransfusión. El requerimiento transfusional es variable al igual que la presentación clínica de esta deficiencia.

La anemia en los pacientes con DPK tiende a mejorar con la edad y puede ser sorpresivamente bien tolerada, posiblemente por el aumento del contenido de 2,3- difosfoglicerato dentro del eritrocito que favorece la liberación de oxígeno a nivel de los tejidos. Las complicaciones asociadas a DPK son consecuencia de la hemólisis crónica y/o de la terapia transfusional. Incluyen el desarrollo de cálculos biliares, la posibilidad de crisis aplásica post infecciones con parvovirus y la sobrecarga de hierro, ésta última presente tanto en los pacientes crónicamente transfundidos como en aquellos individuos sin requerimiento transfusional.

La DPK se presenta como anemia normocítica y normocrómica, en ausencia de una morfología eritrocitaria patognomónica. Los pacientes con DPK presentan sólo cierto grado de anisocitosis y poiquilocitosis. Pueden presentar equinocitos (3-30%) y en los casos de mayor severidad pueden observarse eritroblastos en el extendido de sangre periférica como consecuencia de la eritropoyesis ineficaz. Si bien el recuento reticulocitario en los pacientes con DPK se encuentra aumentado, éste no suele ser proporcional a la severidad de la hemólisis, observándose un significativo incremento en su recuento post esplenectomía.

La médula ósea puede presentar características de diseritropoyesis, pudiendo llevar a errores diagnósticos de Anemia Diseritropoyética congénita (ADC) [11].

La enzima PK está codificada por el gen *PKLR*. Se han reportado más de 300 variantes asociadas a DPK, distribuidas a lo largo del todo el gen y predominando las de tipo *missense*. Son variantes principalmente esporádicas, si bien existen 4 variantes que presentan una frecuencia mayor en ciertas poblaciones: Arg510Gln (Norte de Europa y USA), Arg486Trp (Sur de Europa), Arg479His (Comunidad Amish de Pensilvania) y la deleción del exón 11 (Comunidad gitana). El estudio molecular puede realizarse por PCR- secuenciación Sanger, Secuenciación de Nueva Generación, GAP-PCR y MLPA. Es importante tener en cuenta la presencia de variantes patogénicas reportadas en la región promotora y la presencia de grandes deleciones al diseñar una estrategia asociada al estudio molecular de esta deficiencia[12].

En la actualidad, en nuestro país, el diagnóstico de DPK se realiza exclusivamente a través del estudio molecular.

La esplenectomía es una alternativa terapéutica en aquellos pacientes con alto requerimiento transfusional, y si bien no detiene la hemólisis, puede resultar en un incremento de la hemoglobina de 1-3 g/dl y puede reducir o eliminar completamente el

requerimiento transfusional[13]. El Mitapivat es una alternativa terapéutica en pacientes adultos con al menos una variante missense diferente a Arg479His, observándose una pobre respuesta o ausencia de respuesta en pacientes con dos variantes de tipo no *missense* u homocigotas para la variante Arg479His[14].

4- Hemoglobinas inestables

Las hemoglobinas inestables obedecen a sustituciones de aminoácidos en lugares críticos de la molécula que, al disminuir su solubilidad, facilitan la formación de complejos de hemoglobina precipitada y desnaturalizada que reciben el nombre de cuerpos de Heinz. La inestabilidad molecular puede ser debida a: 1) sustituciones de aminoácidos en la cavidad del grupo hemo; 2) alteración de la estructura secundaria de la hemoglobina; 3) sustituciones de una aminoácido apolar por otro aminoácido polar, alterando la estructura terciaria; 4) alteración en la superficie de contacto α/β que provoca disociación de las cadenas globínicas[15].

Se han reportado más de 147 hemoglobinas inestables en diversos grupos ètnicos, y sólo las variantes de cadena alfa, beta y gama se asocian a manifestaciones clínicas. La herencia es AD, si bien un tercio de los casos reportados se presentaron de *novo*.

Las hemoglobinas inestables se caracterizan por presentar una amplia variedad de fenotipos, los cuales están determinados por el grado de inestabilidad de la cadena de globina o de la hemoglobina variante.

Típicamente los pacientes se presentan con AHCNE, que, dependiendo del mecanismo molecular subyacente, puede ir desde asintomática con hemólisis compensada a anemia severa con requerimiento transfusional. Los síntomas pueden aparecer en la infancia, niñez o edad adulta[16].

Los pacientes pueden sufrir crisis de hiperhemólisis secundarias a la exposición a ciertas drogas oxidantes o durante procesos infecciosos. La ictericia puede ser constante o episódica como así también la emisión de orinas oscuras como consecuencia de la eliminación de dipirroles[17].

El diagnóstico de las hemoglobinas inestables exige además de los métodos de laboratorio convencionales una alta sospecha clínica, descartando otras causas de anemia hemolítica más frecuentes[16].

El frotis de sangre periférica puede mostrar anemia, macrocitosis, policromatofilia, leve hipocromía, punteado basófilo, presencia de hematíes contraídos o *"bite cell"* y esferocitos. Durante las crisis hemolíticas existe un incremento en la policromatofilia y en el número de células contraídas y queratocitos. El hipoesplenismo funcional, consecuencia de la sobrecarga del sistema reticuloendotelial (SRE), puede llevar a la presencia de cuerpos de Howell-Jolly.

La concentración de hemoglobina puede estar leve, moderada o severamente disminuida. El VCM puede estar elevado (como consecuencia de la respuesta reticulocitaria) y la HCM y la CHCM pueden estar disminuidas por la remoción de los cuerpos de Heinz por el bazo[16]. El recuento reticulocitario suele estar elevado, de manera constante o intermitente.

Los resultados potencialmente engañosos de la electroforesis de hemoglobina representan un desafío en el diagnóstico correcto de las hemoglobinas inestables. La electroforesis de hemoglobina normal no descarta el diagnóstico de hemoglobina inestable. Existen variantes que sufren una desnaturalización rápida, precipitación y degradación intraeritrocitaria, y otras variantes con carga eléctrica similar a la Hb A, impidiéndose así una identificación adecuada. En algunas variantes la concentración de Hb A_2 y F está elevada, haciendo presumir el diagnóstico de β-talasemia. Sin embargo, los portadores de β-talasemia no presentan evidencia de hemólisis severa. Otras veces puede aparecer en la electroforesis una banda o cola por detrás de la hemoglobina A, que representa la hemoglobina desnaturalizada, o con un grado variable de depleción del hemo.

En el caso de las variantes de globina beta, las cadenas de alfa globina libres pueden formar discretas bandas cerca del origen o punto de siembra, justo por detrás de la Hb A_2.

La detección de los Cuerpos de Heinz puede ser positiva o requerir una incubación de la sangre a 37°C con azul brillante de cresilo por 24 horas para su identificación. En plena crisis hemolítica un test previamente negativo puede positivizarse como consecuencia del incremento de la proporción de formación de los Cuerpos de Heinz y consecuente sobrecarga del SRE. En los pacientes esplenectomizados los cuerpos de Heinz son más fácilmente detectables.

Las pruebas de isopropanol y del calor debilitan las uniones de van der Waals, disminuyendo la estabilidad de la molécula de hemoglobina y en condiciones controladas evidencian la presencia de la hemoglobina inestable. La prueba del calor es más

sensible y se sugiere que ambas se realicen de manera simultánea[16].
La curva de afinidad por el oxígeno puede estar alterada, encontrándose la P50 disminuida en un 30% de los pacientes, normal en el 20% e incrementada en el 50%. Las alteraciones observadas en la oximetría de pulso deberán ser una alerta para esta sospecha diagnóstica.
El diagnóstico final y preciso dependerá de la realización del estudio molecular que implica el análisis por PCR-secuenciación Sanger de las regiones codificantes de los genes *HBB, HBA2* y *HBA1*.
Se recomienda la suplementación con ácido fólico y evitar la ingesta de las drogas oxidantes que pudieran exacerbar la hemólisis. La esplenectomía sólo está indicada en aquellos pacientes con hemólisis grave a fin de disminuir o anular el requerimiento transfusional.

5- Talasemia

El término "talasemia" se refiere a un grupo de enfermedades caracterizadas por la disminución o ausencia de la síntesis de una o más de las cadenas de globina. Las talasemias se denominan talasemias α, β, γ, δ, δβ o εγδβ según la cadena cuya síntesis esté afectada[18].
La mayoría de las talasemias se heredan como rasgos recesivos y desde el punto de vista clínico las talasemias α y β son las más frecuentes[18].
Se clasifican en Talasemias dependientes de transfusiones (TDT) y Talasemias No dependientes de transfusiones (NTDT) en función de su gravedad clínica y requerimiento transfusional. Figura 2[19].
La fisiopatología de las talasemias surge del desequilibrio entre las cadenas alfa y no alfa. Las cadenas en exceso forman tetrámeros que se acumulan dañando los precursores eritroides y eritrocitos, llevando a eritropoyesis ineficaz y hemólisis.

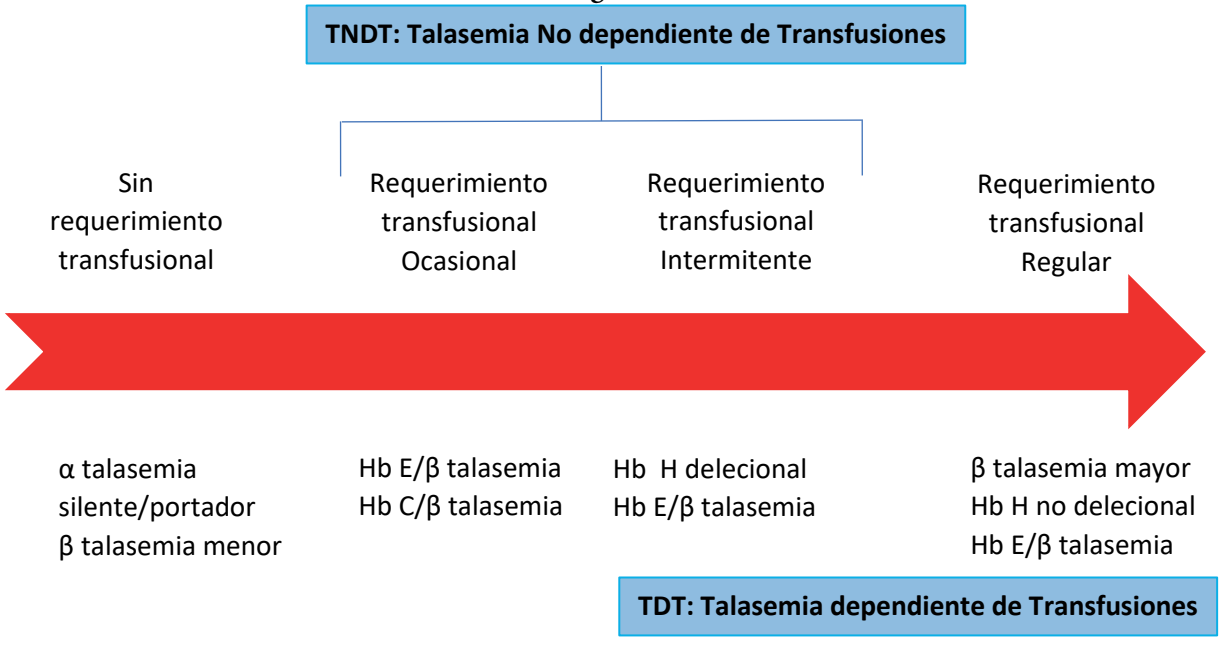
5-1 Portadores silentes de α y β talasemia

Son individuos que presentan un hemograma normal, o ligera disminución del VCM y/o HCM. La electroforesis de hemoglobinas arroja bandas de HbA y HbA2 y sus concentraciones son normales. Sólo el estudio molecular permite la identificación de estos pacientes. La alteración molecular más frecuente en los portadores silentes de alfa talasemia es la deleción de uno sólo de los cuatro genes alfa; siendo la deleción -α3.7 la más frecuente. En los portadores silentes de β talasemia las alteraciones moleculares se localizan principalmente en las regiones 5' y 3' no codificantes[19].

5-2 Portadores de α y β talasemia

Se caracterizan por presentar una anemia microcítica hipocrómica con eritrocitosis, si bien algunos pacientes con alteraciones moleculares más leves pueden tener niveles normales de Hb[20].
En el portador de β talasemia la electroforesis de hemoglobinas y la cuantificación de la HbA2 (valores

Figura 2



≥ 3.5%) nos permite hacer el diagnóstico. El estudio molecular por ARMS-PCR o PCR-secuenciación Sanger permitirá caracterizar la mutación asociada, siendo las más frecuentes en nuestra población: IVSI-110, IVSI-1, IVSII-1, CD39, IVSI-6, CD6(-A) e IVSII-745. El 90% de las variantes asociadas a β talasemia en nuestra población corresponden a alguna de las 7 citadas. La deleción completa o de parte del gen HBB es poco frecuente[18].

El portador de α talasemia presenta valores normales o en el límite inferior de Hb A2 y puede presentar cuerpos de inclusión de HbH (β4) en la tinción con azul brillante de cresilo. El diagnóstico definitivo es molecular. Los genotipos asociados involucran en general la pérdida de dos de los cuatro genes α por deleciones, variantes puntuales y la combinación de ambas. La pérdida de uno sólo de los 4 genes α por una variante puntual nula en HBA2 también se asocia con este fenotipo[20].

5-3 Talasemia intermedia

El paciente con fenotipo intermedio presenta un mayor disbalance entre las cadenas de globinas. Se caracterizan por presentar una anemia microcítica hipocrómica con marcada anisopoiquilocitosis. La presentación clínica es variable, pudiendo presentar además de la anemia, esplenomegalia, úlceras, deformaciones óseas e ictericia. Si bien son pacientes no dependientes de transfusiones, pueden presentar requerimientos transfusionales esporádicos o depender de transfusiones[18].

En la enfemedad con HbH la electroforesis de hemoglobinas puede arrojar la presencia de una banda más rápida que la HbA, que corresponde a la HbH. Ésta es una hemoglobina inestable, por lo que su ausencia no la descarta. Su presencia es siempre evidente mediante la tinción con azul brillante de cresilo. La *HbA2* suele estar disminuída. Desde el punto de vista molecular se asocian con la pérdida en general de tres de los cuatro genes α por deleciones, mutaciones puntuales y/o la combinación de ambas. La pérdida de dos de los cuatro genes α por variantes puntuales nulas en *HBA2* también se asocia con este fenotipo[19,20].

La β talasemia intermedia se caracteriza por presentar en general HbA2 aumentada y proporciones variables de HbF. Desde el punto de vista molecular es muy heterogénea pudiendo asociarse con:

- alteraciones en los dos genes *HBB* más la presencia de modificadores secundarios que reducen el desequilibrio α/β (co-herencia de α talasemia o persistencia hereditaria de hemoglobina fetal)
- alteraciones en uno de los dos genes *HBB* más la presencia de modificadores secundarios que aumentan el desequilibrio α/β (presencia de genes ααα/αααα)[18].

5-4 Beta talasemia mayor:

Los pacientes con talasemia β mayor cursan con anemia grave y hepatoesplenomegalia, síntomas que aparecen dentro de los primeros dos años de vida. Se presentan con un hemograma con un marcado descenso de la Hb, VCM, HCM y CHCM. El frotis de sangre periférica muestra una importante anisopoiquilocitosis, con eritrocitos microcíticos, fragmentados, dianocitos y punteado basófilo. No es inusual la presencia de eritroblastos circulantes[19,20].

La electroforesis de hemoglobinas arroja la presencia de Hb F con proporciones variables de HbA2. Dependiendo del genotipo, la Hb A puede estar o no presente.

Desde el punto de vista molecular, ambos genes *HBB* se encontrarán alterados.

Estos individuos son transfusión dependiente de por vida. La sobrecarga de hierro consecuencia de las transfusiones mensuales, hace necesario el tratamiento quelante. Sin tratamiento, los niños afectados tienen reducción de la esperanza de vida.

Debe realizarse un estricto seguimiento de las posibles complicaciones de estos pacientes: endocrinológicas, cardíacas, hepáticas óseas.

Hasta la fecha la única opción de tratamiento curativa es el Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), que está indicado en todo paciente menor de 12 años con hermano familiar histocompatible. Con el avance en el régimen de acondicionamiento, prevención de injerto contra huésped, tratamientos antibacterianos, antivirales y antifúngicos han mejorado los resultados de TCPH con una cura en el 80% al 90% de los pacientes[21].

En la actualidad existen nuevas terapias que apuntan a la corrección del desequilibrio α/β o a mejorar la eritropoyesis ineficaz o la desregulación del hierro[22,23].

Conflictos de interés: las autoras declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Gallagher P. Anemia in the pediatric patient. Blood. 2022 ;140(6):571-593.
2. Vives Corrons JL., Krishnevskaya E., Hernandez Rodriguez I., Ancochea A. Characterization of hereditary red blood cell membranopathies using combined targeted next-generation sequencing and osmotic gradient ektacytometry. Int J Hematol. 2021; 113(2):163-174.
3. Andolfo I., Russo R., Gambale A., Iolascon A. Hereditary Stomatocytosis: an underdiagnosed condition. Am J Hematol. 2018; 93(1):107-121.
4. Eandi Eberle, S., Pepe, C., Aguirre, F., Milanesio, B., Fernández, D., Ávalos Gómez, V., Kinen, A., Feliu Torres, A. Xerocitosis hereditaria. Presentación de dos casos clínicos pediátricos. Archivos argentinos de pediatria. 2019. 117(6), e684–e687.
5. Picard, V., Guitton, C., Thuret, I., y col. Clinical and biological features in PIEZO1-hereditary xerocytosis and Gardos channelopathy: a retrospective series of 126 patients. Haematologica. 2019; 104(8), 1554–1564.
6. Koralkova P., Van Solinge WW., Van Wijk R. Rare hereditary red blood cell enzymopathies associated with hemolytic anemia-pathophysiology, clinical aspects, and laboratory diagnosis. Int. Jnl..Lab. Hem. 2014: 36: 388-397.
7. Luzzatto L, Poggi V. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. In:. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, et al (eds); 2015, p 609-629 8th ed. Saunders Elsevier; Philadelphia.
8. Beutler E. G6PD: population genetics and clinical manifestations.Blood Rev.1996;10(1):45-52.
9. Luzzatto L, Ally M, Notaro R. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Blood. 2020; 136(11):1225-1240.
10. Laas C., Lambert C., Senior McKenzie T., y col. Improving the laboratory diagnosis of pyruvate kinase deficiency. Br J Haematol. 2021;193(5):994-1000.
11. Russo R., Andolfo I., Manna F.,y col. Multi-gene panel testing improves diagnosis and management of patients with hereditary anemias. Am J Hematol. 2018;93(5):672-682.
12. Milanesio B., Pepe C., Defelipe LA., y col. Six novel variants in the PKLR gene associated with pyruvate kinase deficiency in Argentinian patients. Clin Biochem. 2021; 91:26-30.
13. Bianchi P., Fermo E., Glader B., y col. Addressing the diagnostic gaps in pyruvate kinase deficiency: Consensus recommendations on the diagnosis of pyruvate kinase deficiency. Am J Hematol. 2019; 94(1):149-161.
14. Luke N., Hillier K., Al-Samkari H., Grace RF. Updates and advances in pyruvate kinase deficiency. Trends Mol Med. 2023; 29(5):406-418.
15. Sans Sabrafen J. Hemoglobinopatías Estructurales. Hematología clínica. Elsevier,2006; 224-241. 5° edición. España.
16. Eandi Eberle S., Feliu Torres A. Hemoglobinas inestables. Acta bioquim. Clin.latinoam. 2017; 21(3): 343-347.
17. Eberle SJ, Noguera N, Calvo K, y col. Severe hemolytic anemia due to hemoglobin Hammersmith. Arch Argent Pediatr. 2009; 107 (4): 347-9.
18. Origa R. Genetic basis, pathophysiology and diagnosis of thalassaemias. Guidelines for the management of tranfusion dependent thalassamia (TDT). Cappellini MD., Farmakis D., Porter J., Taher A. 2021, p 20-36. 4ºEdicción.
19. Trompeter S. Blood transfusion. Guidelines for the management of tranfusion dependent thalassamia (TDT). Cappellini MD., Farmakis D., Porter J., Taher A. 2021, p 38-55. 4ºEdicción.
20. Aixalá M., Aizpurua L., Avalos V, y col. Eritropatías. Sociedad Argentina de Hematología Guías de Diagnóstico y Tratamiento. 2021.9-130. Edición 2021. Argentina.
21. Pietro Sodani P., Oevermann L. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for thalassaemia. Thalassaemia International Federation Guidelines for the Management of Transfusion dependent Thalassemia. Cappellini MD., Farmakis D., Porter J., Taher A. 2021, p 266-276. 4ºEdicción.
22. Kaltsounis G., Georgia Papayanni P., Yannaki E. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for thalassaemia. Thalassaemia International Federation Guidelines for the Management of Transfusion dependent Thalassemia. Cappellini MD., Farmakis D., Porter J., Taher A. 2021, p 278-290. 4ºEdicción.
23. Taher A., Cappellini MD., Kattamis A., ycol. Luspatercept for the treatment of anaemia in non-transfusion-dependent β-thalassaemia (BEYOND): a phase 2, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial. Lancet Haematol. 2022; 9(10):e733-e744.

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

Linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular (LHPLN) en pediatría: una entidad infrecuente que merece una mirada diferente

Pediatric nodular lymphocyte predominant Hodgkin Lymphoma (NLPHL): an infrequent entity that deserves a different glance

Alfaro, Elizabeth Melania[1], Galluzzo Mutti, María Laura[2]

[1] *Servicio de Hematología y Oncología - Hospital Nacional de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Buenos Aires, Argentina*
[2] *Servicio de Anatomía Patológica - Hospital Nacional de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Buenos Aires, Argentina.*

elizabeth2006_alfaro@yahoo.com.ar
lauragalluzzo@yahoo.com.ar

LH PREDOMINIO LINFOCÍTICO NODULAR

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 317-326
Octubre 2023

Palabras claves: Linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular pediátrico, características, tratamiento.

Keywords: Pediatric nodular lymphocytepredominantHodgkinLymphoma, characteristics, treatment.

Resúmen

El linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular es una entidad rara con características patológicas y clínicas distintas. A diferencia de las células malignas del Linfoma de Hodgkin clásico, las células LP son positivas para CD20 pero no expresan CD30. El curso clínico es indolente en la mayoría de los casos. Con mayor frecuencia los pacientes presentan enfermedad en estadios tempranos al momento del diagnóstico y el tratamiento debe basarse en la estratificación por grupos de riesgo y en la estadificación. El tratamiento puede variar desde vigilancia minuciosa hasta quimioterapia intensa, anticuerpos anti-CD20 y radioterapia. Este artículo tiene como objetivos hacer una revisión bibliográfica exhaustiva y describir nuestra experiencia institucional en el diagnóstico, tratamiento y evolución de esta infrecuente enfermedad.

Abstract

Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL) is a rare lymphoma entity with distinct pathological and clinical characteristics. Unlike the malignant cells in classical Hodgkin lymphoma,the LP cells are positive for CD20, but do not express CD30. The clinical course is indolent in the majority of cases. Most patients present with early stages disease at diagnosis and treatment must be based on risk stratification and staging. Treatment can range from active surveillance to aggressive chemotherapy, anti-CD20 antibodies and radiotherapy. This article aims is to review the current literature and describe our institutional experience in diagnosis, treatment and outcome of this infrequent disease.

Introducción

El LHPLN es un raro subtipo histológico de Linfoma de Hodgkin (LH) representando un 5% en las series pediátricas del total de LH. Presenta características clínicas, biológicas y patológicas distintas respecto al Linfoma de Hodgkin clásico (LHc)[1-5].Tiene una marcada predominancia en el sexo masculino de aproximadamente 75 %. La mediana de edad es de 13 años.

La mayoría de los pacientes se presentan con estadíos localizados.

El pronóstico es favorable con estrategias de tratamiento similares a las utilizadas en LHc. Si bien el tratamiento ideal aún no se ha establecido, en los últimos 15 años se vio un cambio de paradigma global. La tendencia es disminuir las indicaciones de radioterapia (RT) y que los esquemas quimioterápicos sean lo más limitados posible para prevenir efectos adversos tardíos y segundas neoplasias.

Biología y Patología

LHPLN es una neoplasia de células B derivadas del centro germinal que se caracteriza por la presencia de escasas células clonales (llamadas LP) en un fondo reactivo de linfocitos e histiocitos, con un patrón mayormente nodular, y a veces, difuso.

La patogénesis implica alteraciones genómicas en las células tumorales de e interacciones inmunológicas con el microambiente. Son células B del centro germinal clonal que exhiben hipermutación somática continua y diversidad intraclonal en sus genes IG reordenados.

La hipermutación somática aberrante afecta a los genes PIM1, RhoH/TTF, PAX5, MYC, SOCS1, JUNB, DUSP2 y SGK1. Las translocaciones de BCL6 (aproximadamente 50%) o amplificaciones (27%) son alteraciones genéticas comunes. No hay mutaciones genéticas específicas de NLPHL. Debido a la escasez de células tumorales, los reordenamientos clonales pueden ser difíciles de detectar.

En el LHPLN de tipo IgD positivo, la estimulación aditiva por el antígeno y el superantígeno derivados de Moraxella son factores importantes para el desarrollo del linfoma. Se ha observado una estrecha interacción entre las células LP y las células T-PD1 positivas en rosetas a través de sinapsis inmunológicas, lo que sugiere un papel del microambiente en la linfomagénesis.

En los ganglios linfáticos afectados se ve un reemplazo total o parcial de la morfología típica por nódulos grandes, no perfectamente delimitados y sin centro germinales. Estos nódulos poseen una red o matriz expandida de células dendríticas foliculares (se suele resaltar con CD21) y los conforman linfocitos reactivos del manto, linfocitos T, histiocitos epitelioides y células blásticas tumorales (LP), solitarias, que pueden verse también fuera de los nódulos (no superan el %% de las células totales). Estas células corresponden a centroblastos aberrantes y su morfología es muy variable, desde centroblastos grandes a células de tipo Reed-Sternberg. Por inmunohistoquímica expresan marcadores B; CD20, CD79a y PAX5, también BCL-6, OCT2, BOB1 y IRF4 (MUM1). Frecuentemente son positivas para EMA.

CD10 y CD15 (con aisladas excepciones) son negativos. Tradicionalmente se sostenía que CD30 era negativo, lo que frecuentemente producía dificultades en el diagnóstico cuando varias células de mediano y algunas de gran tamaño mostraban marcación positiva. Hoy se reconoce cierta positividad con CD30 en menos de la mitad de los casos, positividad que es heterogénea. Hay que reconocer que la positividad con CD30 no siempre corresponde a las células LP, sino que muchos inmunoblastos presentes son positivos también (suelen ser más débiles y más pequeños que las células LP).

La negatividad para el virus de EB era parte de las características de la neoplasia, pero hay casos bien documentados con positividad en las células LP. Estos casos tendrían una expresión más contundente de CD30.

El resto de la celularidad presente está compuesto por células B (CD20+) y linfocitos T (CD3+). Dentro del grupo de células T se detectan abundantes células T auxiliares foliculares (THF), caracterizadas por la positividad con CD4, CD57 y PD1. Ocasionalmente se logran ver estructuras rosetoides de estas células alrededor de las células LP, de gran ayuda para el diagnóstico.

Las células T presentes pueden mostrar cierta atipía que, sumado a un índice de proliferación elevado, obliga a considerar el diagnóstico de Linfoma T periférico. Las células reactivas no incluyen células plasmáticas, neutrófilos ni eosinófilos. La presencia de esclerosis no es una característica, salvo en recaídas de la enfermedad.

En un subgrupo de casos las células neoplásicas

expresan IgD. Estos pacientes se caracterizan por tener un fuerte predominio de género masculino y afectación de ganglios cervicales. El patrón morfológico de este subgrupo se caracteriza por la localización de las células LP predominantemente extranodulares.

Se han caracterizado diferentes patrones histológicos de LHPLN. El patrón A es el clásico, ya descripto, adonde las células neoplásicas están rodeadas de linfocitos T, dentro de un nódulo de células B pequeñas y no neoplásicas (nodular, rico en células B). El patrón B muestra nódulos con formas elongadas e interconectadas, la mayoría de las células B están dentro de los nódulos aún. En el patrón C las células LP son evidentes fuera de los nódulos. En el patrón D las células T han invadido los nódulos (nodular, rico en células T). El patrón E es mayormente difuso, con un fondo rico en células T (tipo Linfoma B rico en células T/histiocitos). Finalmente el patrón F es mayormente difuso, rico en células B, de aspecto apolillado. En los patrones E y F se debe identificar algún área nodular por morfología o con ayuda de técnicas de inmunohistoquímica (CD21). La presencia de un área nodular, más la presencia de células B pequeñas y la gran cantidad de células THF, apoyan el diagnóstico de PLNLH por sobre el de Linfoma B rico en células T/histiocitos (LBRTH).

Los patrones A y B son los más prevalentes, ocurren en el 75% de los casos. Los patrones C, D, E y F son llamados "variantes" (25%). Comúnmente coexiten patrones en un mismo caso.

En el diagnóstico diferencial con la transformación progresiva de los centros germinales (entidad que puede preceder, coexistir o desarrollarse a continuación) ayudan a reconocer la entidad la ausencia de rosetas de células THF y la gran cantidad de células plasmáticas positivas para IG4 presentes en casi la mitad de los centros germinales transformados (algo que no ocurre en el PLNLH).

La morfología es clave para el diagnóstico de LHPLN. El linfoma de células B rico en células T puede ser imposible de discriminar en biopsias pequeñas, por esa razón se prefiere la escisión de los ganglios linfáticos.

Transformación a linfoma agresivo.

El LHPLN puede transformarse en un linfoma de células B. La transformación generalmente implica la pérdida de la arquitectura nodular, de las redes de células dendríticas foliculares y células B no neoplásicas, e incremento de células T e histiocitos, todo esto con un aumento en la proporción de células B grandes neoplásicas.

Pueden observarse áreas similares a LHPLN, lifoma difuso a células grandes linfoma B, LBRTH, en el mismo ganglio.

Se debe considerar la transformación cuando hay playas de células B grandes dispersas o confluentes sin ningún otro patrón típico o variante de LHPLN. Sin embargo hay un amplio espectro morfológico y las predicciones confiables del comportamiento clínico basadas en características histológicas son un desafío. En forma similar a lo dicho acerca del tamaño de la muestra para el diagnóstico inicial, es fundamental tomar una muestra amplia de tejido: en core biopsias (trucut) o muestras de tejido pequeñas, puede ser imposible distinguir entre LHPLN con un componente E de patrón extenso y LBRTH. Las variantes raras de NLPHL con un aumento de células TFH en el microambiente y la falta de redes FDC a pesar de un patrón de crecimiento nodular se han asociado con un curso clínico agresivo, y probablemente representan una continuidad entre LHPLN y LBRTH[8].

Presentación clínica

El LHPLN tiene un curso indolente de varios meses e inclusive años de evolución.

La mayoría de los pacientes presentan estadíos localizados IA y IIA. El compromiso es de ganglios periféricos, con mayor frecuencia cervicales, axilares e inguino-femorales. El compromiso de adenopatías mediastinales y de órganos extranodales es infrecuente[9]. Los casos que presentan estadíos avanzados al diagnóstico son entre 15-20%. Generalmente son pacientes con estadíos III o IV o estadíos II con factores de riesgo como masas bulky o síntomas B. El compromiso esplénico es del 8%, hepático 3%, óseo 2%, médula ósea y pulmón 1%. Sólo un 6% de los pacientes presenta síntomas B y esto se debería a que las células LP, características de esta entidad, no tienen capacidad de producir suficiente cantidad de citoquinas pro- inflamatorias.

Las recaídas son tardías presentándose en 10 % de pacientes, pudiendo ocurrir después de los 10 años del diagnóstico[2,3,5-7]. Entre 5-8% de los pacientespueden presentar transformación histológica a Linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B o Linfoma B rico en células T. También forman parte de los Linfomas híbridos con LHc.

Si bien la evolución de la mayoría de los pacientes es favorable, se trataron de identificar factores de riesgo en aquellos pacientes con sobrevida global (SG) y sobrevida libre de enfermedad (SLE) inferiores[9]. Estos factores serían la presencia de síntomas B y el compromiso mediastinal. Las variantes histológicas como los patrones C (nodular con células LP extranodulares prominentes), D (nodular rico en células T) y E (difuso con fondo rico en células T) se consideran variantes de alto riesgo[9]. La naturaleza del riesgo histológico debe tomarse en cuenta en el contexto clínico con la presencia de otras características adversas concomitantes.

Experiencia internacional en LHPLN pediátrico

Como ya hemos mencionado el LHPLN es una patología rara tanto en la población pediátrica como en los pacientes adultos. Por tal motivo las series de pacientes no son numerosas.

Debido a que es aún más infrecuente la presentación clínica con estadíos avanzados, tampoco hay óptimos lineamientos de tratamiento para estos casos. Los mismos, al igual que en el LHc, consisten en los esquemas utilizados para estadíos localizados (entre 6- 8 ciclos) seguidos de RT en las masas residuales.

Creemos que es de importancia la revisión bibliográfica para comprender el racional de la mayoría de los esquemas que tienen como objetivo evitar el sobre-tratamiento intentando encontrar un equilibrio entre lo validado y lo "artesanal".

Tratamientos paraestadíos localizados

Karayalcin et al. analizaron los pacientes con diagnóstico de LHPLN que fueron enrolados en los sucesivos protocolos de Pediatric Oncology Group HD entre 1984 y 1993[10]. De los 26 pacientes, 23 presentaron enfermedad localizada con estadíos I/II. Todos los pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia, radioterapia o ambas logrando todos alcanzar la remisión completa. Las recaídas en 2 pacientes no pudieron ser confirmadas con biopsias. Uno de estos 2 pacientes logró una prolongada remisión con radioterapia, mientras que el segundo paciente presentó un LNH (Linfoma de células grandes T) al finalizar la radioterapia. Otro paciente que fue tratado con quimioterapia y radioterapia, también presentó un Linfoma de células grandes T. Los 2 pacientes que presentaron los LNH fallecieron por progresión de enfermedad, siendo las únicas dos muertes en esta cohorte.

Un reporte de Van Grotel et al. de 7 pacientes de bajo riesgo tratados sólo con quimioterapia presentó una alta tasa de recaída temprana[11]. Cuatro de 7 pacientes en RC después de 6 ciclos de EBVD (epirrubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) presentaron recaídas entre 5 y 14 meses desde el diagnóstico. Tres de las 4 fueron recaídas localizadas; uno recayó con un estadio III. Los 4 pacientes fueron rescatados con quimioterapia sin RT.

Sandoval et al. describieron una serie de 51 niñostratados en New York Medical College y St. Jude Children's Research Hospital desde 1962 a 2000,que representaron un 7% de todos los LH[12].Todos los pacientes recibieron quimioterapia, RT o ambas. Hubo 4 recaídas y 1 muerte por varias recurrencias de LHPLN. Cinco pacientes presentaron segundas neoplasias; 4 en campos irradiados previamente. Ninguna de las segundas neoplasias fue hematológica.

Un reporte colaborativo Anglo-Francés, trató a sus pacientes con un esquema que constaba de 3 ciclos de ciclofosfamida (dosis total 1,5 g/m2), vinblastina y prednisona (CVP) en 55 pacientes de los cuales 46 presentaron respuestas completas y 9 respuestas parciales. Tres pacientes presentaron recaídas. La mediana de seguimiento fue de 41 meses[13].

El estudio del COG-5942 registró pacientes con estadíos I y II. Todos recibieron el esquema COOP-ABV (Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona, Procarbazina, Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina). Los pacientes que lograban obtener la remisión completa con quimioterapia, eran randomizados a realizar RT versus observación. La SLE a 5 años fue 94% ± 7% para los 68 pacientes(R. Sposto, comunicación personal).

En el ensayo clínico del COG AHOD03P1, los pacientes recibieron 3 ciclos de AV-PC (doxorrubicina, vincristina, prednisona y ciclofosfamida). Similar a CCG-5942, es la dosis acumulada de ciclofosfamida (2,4 g/m2) y la de doxorrubicina (150 mg/m2). Se preservó LD-IFRT para pacientes con enfermedad residual después de la quimioterapia. El seguimiento de los pacientes de este ensayo está en curso.

El Polish Pediatric Leukemia / Lymphoma Study-Group14 publicó los resultados de 19 pacientes ingresados entre 2010 y 2019. Dieciséis pacientes presentaron estadios localizados (6 fueron estadio I y 10 estadio II). En 4 de los 6 pacientes con estadio I, se pudo realizar resección completa. Un paciente

de este grupo recayó, pudiendo ser rescatado con el esquema CVP (ciclofosfamida, vinblastina y prednisona). Trece pacientes no tuvieron resecciones completas sino sólo biopsias, de los cuales 8 recibieron 3 ciclos de CVP. Los restantes 5 pacientes recibieron otros esquemas de quimioterapia. De los 13 pacientes, 3 presentaron recaídas, siendo tratados con diferentes esquemas de quimioterapia+Anti CD20. Un paciente recibió TCPH Autólogo. La SLE y la SG a 5 años fue de 81.6 y 100% respectivamente.

Tratamientos en estadíos avanzados

ESMO delineó guías de tratamiento utilizando ABVD o BEACOPP (bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina) mientras que las guías del NCCN sugieren ABVD, CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona) o EPOCH (etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina). Si bien se cree que el LHPLN se beneficia con esquemas basados en alquilantes, debe tenerse en cuenta el riesgo aumentado de presentar posteriomente síndromes mielodisplásicos o Leucemias Mieloblásticas Agudas (LMA)[15].

En una serie de 88 pacientes con una media de seguimiento de 13 años, 3 desarrollaron mielodisplasia habiendo recibido como tratamiento el esquema ChVPP (clorambucilo, vinblastina,procarbazina y prednisona)[16].

Datos retrospectivos sobre la utilización del esquema R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristinay prednisona) fueron publicados[17]. Fueron 15 pacientes, 4 estadíos I/II y 11 estadíos III/IV tratados en una sola institución. La remisión completa fue 100%. Con una media de seguimiento de 42 meses, estos pacientes no presentaron recaídas.

El grupo de Stanford fue el primero que incorporó Anti CD20 en el tratamiento de pacientes con LHPLN. Fueron 22 pacientes (de novo y recaídos) que recibieron 4 dosis de Anti CD20, con ORR de 100% pero con 46% de RC/RC no confirmada. Con una media de seguimiento de 13 meses 41% (9/22 pacientes) recayeron[18].

Finalmente el GHSG evaluó 28 pacientes los cuales recibieron Anti CD20 durante 4 semanas.Con una media de seguimiento de 43 meses, 86% obtuvieron la remisión completa.

Cirugía como único tratamiento

La primera serie de 51 pacientes (adultos y niños) fueron tratados en **Finlandia** entre 1961 y 1978. A 31 pacientes se les realizó cirugía como único gesto terapeútico[19]. Estos pacientes no fueron estadificados con los estándares actuales. Con una media de seguimiento de 7 años, hubieron 7 muertes. Sólo 1 paciente falleció por progresión de enfermedad, 2 pacientes desarrollaron un LNH, 2 pacientes desarrollaron tumores sólidos y en 2 pacientes se desconoce las causas de muerte.

En otra serie de 73 pacientes con estadío I, a 24 se les realizó resecciones completas. Nueve (37%) de los 24 pacientes permanecieron libres de enfermedad con un seguimiento de 7 a 14 años. Los restantes 15 pacientes (63%) recayeron entre 1 y 12 años desde el diagnóstico, logrando alcanzar remisiones con RT y/o quimioterapia. Dos pacientes de los que recayeron, fallecieron: uno por la recidiva de enfermedad y el otro como consecuencia de una sepsis.

En el estudio multicéntrico germano- austríaco DAL-HD-90, 7 niños con estadío I fueron tratados únicamente con cirugía(20). Dos pacientes recayeron después de 23 y 24 meses respectivamente, siendo tratados con esquemas para estadíos localizados, constando de 2 ciclos de OEPA (vincristina, etopósido, prednisona, adriamicina) seguidos de RT sobre región nodal comprometida a dosis bajas (25 Gy). Los 7 pacientes permanecieron en remisión con un seguimiento entre 13 y 76 meses.

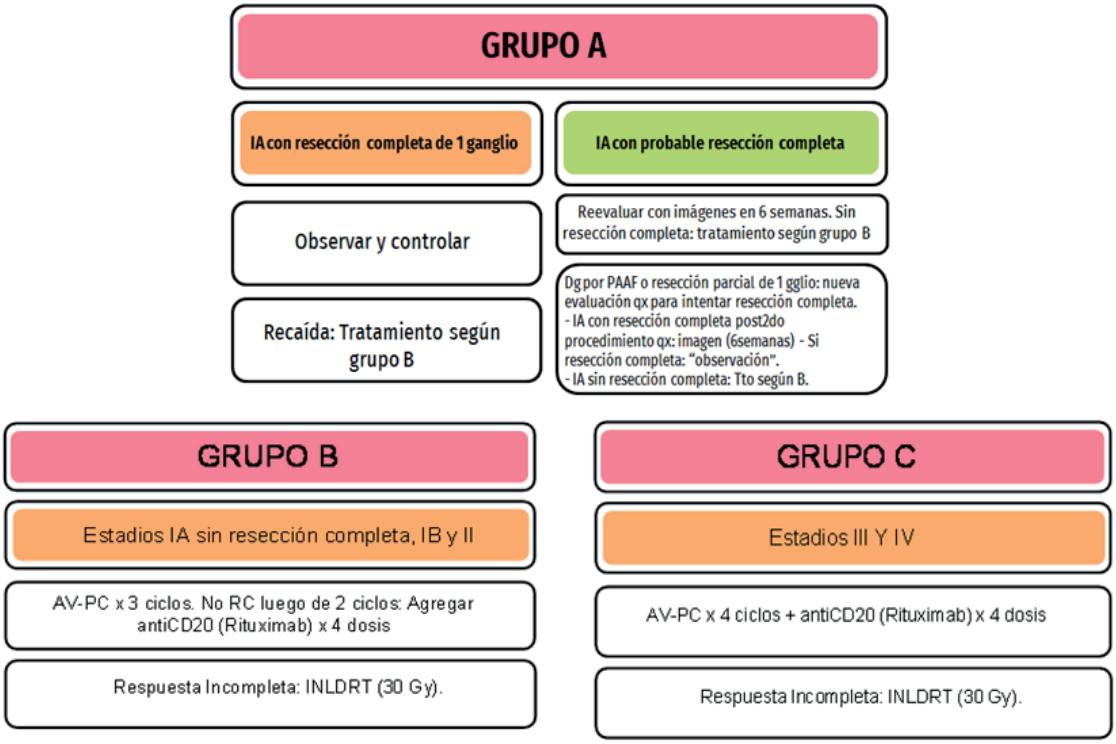
El grupo pediátrico francés SFOP publicó su experiencia con 27 pacientes con una media de seguimiento de 70 meses[21]. Trece de los 27 pacientes realizaron solo cirugía; 9 de los 13 eran estadío IA, de los cuales 3 recayeron a los 5, 11 y 24 meses respectivamente desde la cirugía. Un paciente con estadío IIIA que solo fue tratado con cirugía y que no obtuvo la remisión completa, desarrolló un LNH 10 años después del diagnóstico.

Murphy el al.publicaron la experiencia de una sola institución[22]. La serie incluyó 11 pacientes con estadío IA y 1 paciente con estadío II. Seis de los pacientes con estadío I pudieron obtener la remisióncon cirugía y fueron posteriomente observados con un seguimiento de 4 a 13 años, no presentando recaídas ninguno de los pacientes. Cuatro pacientes con estadío I recibieron 9 semanas de AV-PC, no presentándose recaídas entre estos pacientes.Un paciente con estadío II recibió 6 semanas de citoxan, vincristina, prednisona, presentó una recaída a 6 años del diag-

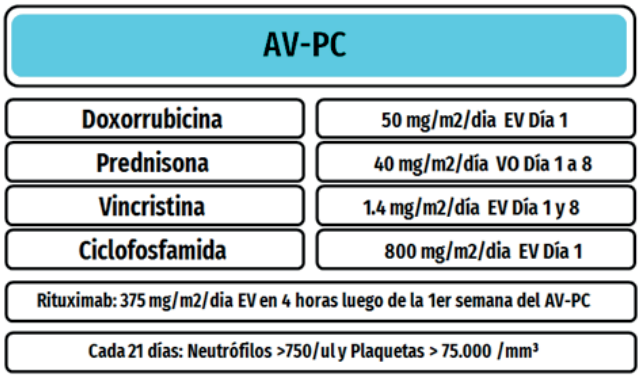
nóstico y pudo ser rescatado con RT. El otro paciente con estadío I, recibió RT, no presentando recaídas.
A pesar de que no existen series grandes de pacientes, las publicaciones avalan que pacientes con enfermedad localizada y minuciosamente estadificada podrían curarse sólo con cirugía.

Experiencia en el Hospital de Pediatría Garrahan durante 26 años

Desde octubre de 1997 a junio 2023, ingresaron en forma consecutiva a nuestra Institución 20 pacientes y un paciente fue incluído del Hospital Materno Infantil de Mar del Plata. De los 21 pacientes diagnosticados, 18 fueron varones y 3 mujeres. La edad media fue de 9.3 (rango 4.1-14.5) años.
Los esquemas de quimioterapia utilizados fueron: ABVD, COPP/ABVD o AV-PC. Cuando la respuesta era parcial o nula, se administraban ciclos adicionales de quimioterapia, IF-RT, Anti CD20 y/o HDC/TCPH Autólogo. La estrategia de observación o "Watch and wait" sólo fue utilizada en pacientes seleccionados en los cuales se pudo realizar la resección completa del único ganglio comprometido.
Desde el año 2010, comenzamos a utilizar en forma más uniforme la estrategia del COG, estratificando a los pacientes en 3 Grupos de Riesgo de acuerdo al estadío inicial de la enfermedad (ver esquemas).
Intentamos disminuir la administración de RT en la



Los pacientes con enfermedad localizada recibían 3 ciclos del esquema AV-PC (doxorubicina, vincristina, prednisona, ciclofosfamida).En los que no lograban la remisión completa, se agregaba Anti CD 20. Los pacientes con enfermedad avanzada recibían 4 ciclos de AV-PC y Anti CD20.



mayoría de los pacientes. Aquellos pacientes que recibieron RT fue sobre región nodal comprometida a dosis bajas (total 30Gy).

Los resultados fueron: diecinueve pacientes (90.4%) presentaron compromiso nodal. Dieciocho pacientes (85.7%) enfermedad localizada (estadío IA: 9, estadío IB: 1, estadío IIA: 8) y 3 pacientes (14.2%) enfermedad avanzada (estadío IIIA: 1, estadío IVA: 1, estadío IVB: 1). Dos pacientes presentaron síntomas B.

En 2 pacientes se pudo realizar resección completa inicial, no requiriendo terapia posterior.

Cuatro pacientes recibieron 4 ciclos de ABVD.

Un paciente presentó progresión de enfermedad luego de 3 ciclos de ABVD, se administró quimioterapia adicional y HDC/TCPH Autólogo.

Un paciente recibió 6 ciclos de ABVD, Anti CD20 y RT.

Otro paciente recibió 6 ciclos de AV-PC más Anti CD20.

Un paciente recibió 3 ciclos de AV-PC y Anti CD20. Ante la respuesta parcial que un paciente presentó luego de recibir 4 ciclos de ABVD con diagnóstico de LHc, se realizó revisión de la anatomía patológica inicial, arrivándose al diagnótico de LHPLN. Posteriormente recibió 3 AV-PC y Anti CD20.

En casi la mitad de nuestra población (10 pacientes) pudieron recibir 3 ciclos de AV-PC con excelente respuesta.

La RT fue administrada en sólo 4 pacientes.

En cuanto a la respuesta al tratamiento obtuvieron la remisión completa 17 pacientes (80.9 %), remisión parcial en 3 pacientes (14.2 %). Presentó respuesta nula 1 paciente (4.7%), luego pudiendo ser rescatado con un tratamiento de segunda línea.

La mediana de seguimiento fue de 73.4 (rango 4.1-142.8) meses.

Todos los pacientes continúan vivos y en remisión completa.

Discusión

Cuando los niños con LHPLN reciben tratamiento con estrategias para LHc, los resultados generalmente son mejores, en especial en estadíos localizados. A diferencia del LHc, las recaídas son tardías[23, 24, 25]. Como hemos mencionado, estudios retrospectivos de LHPLN pediátricos demuestran buena sobrevida global utilizando RT sola, quimioterapia sola, modalidad combinada e incluso cirugía en pacientes seleccionados.

Es importante evitar escalar indiscriminadamente en las terapias, ya que los pacientes tienen un mayor riesgo de morir por toxicidad que por recidivas de la enfermedad. Hay que tener en cuenta que la RT a dosis baja (15- 30 Gy) no elimina el riesgo de desarrollar segundas neoplasia[26].

Se ha evaluado el uso de Anti CD20 como única terapia, en pacientes con diagnóstico de novo y con recaída[27]. Si bien presentan remisiones completas, la duración de la respuesta es limitada. La combinación de Anti CD20 con quimioterapia mejora dramáticamente los resultados[25].

Los excelentes resultados de pacientes aleatorizados y no aleatorizados en CCG-5942 que recibieron quimioterapia sóla, demuestran claramente que el LHPLN pediátrico presenta una alta quimiosensibilidad. El COG en su estudio AHOD03P1, así como el estudio de EuroNet proponen tratamientos con limitada quimioterapia sin RT para la mayoría de sus pacientes. Ambos protocolos también utilizan cirugía como única estrategia para pacientes altamente seleccionados.

Conclusiones

Creemos que si bien el manejo de nuestros pacientes no fue uniforme, los resultados fueron prometedores en el análisis retrospectivo.

La estrategia de observación "Watch and wait" tiene un rol que cobra importancia para evitar efectos adversos secundarios a la quimioterapia y/o radioterapia en los casos que la misma sea posible.

La adaptación del tratamiento basándose en la estadificación y respuesta al tratamiento parece ser la estrategia adecuada.

Por último, dado que se trata de una entidad tan infrecuente, sería importante tener un registro único de pacientes a nivel nacional de manera de poder unificar criterios diagnósticos, de estadificación y terapeúticos.

Agradecimiento

Dr Pedro A, Zubizarreta

Jefe del Servicio de Hematología y Oncología del Hospital Nacional de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan.

Figura 1. A: el patrón es entre nodular y serpinginoso (HE). Las áreas más eosinófilas son ricas en histiocitos. **B:** se observan las células grandes, que destacan en el fondo de células reactivas del fondo (flecha). **C:** CD20, positivo en células pequeñas, que conforman un nódulo y en células grandes. **D:** CD30 negativo en células grandes (se puede comparar el tamanño con las grandes CD20 positivas de C).

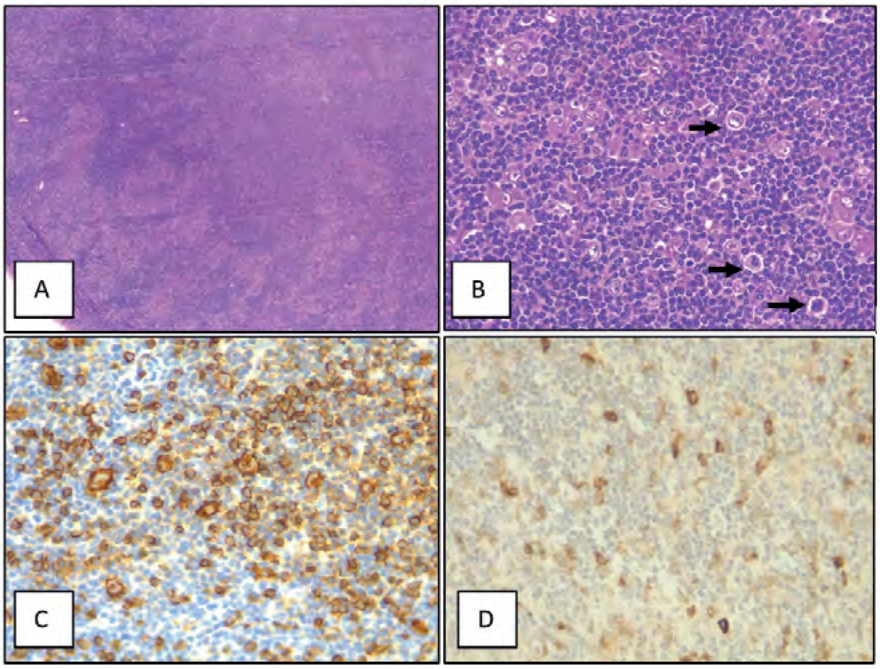


Figura 2. A: BCL6 positivo. **B:** BOB1: positivo.

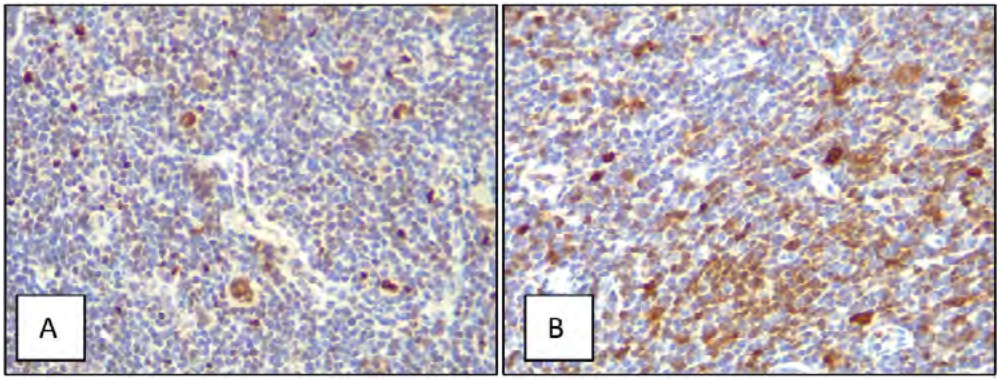


Figura 3. Definiendo patrones con CD20. **A:** patrón A, nódulos bien definidos y células grandes dentro de los mismo. **B:** abundantes células grandes por fuera de los nódulos, patrón C.

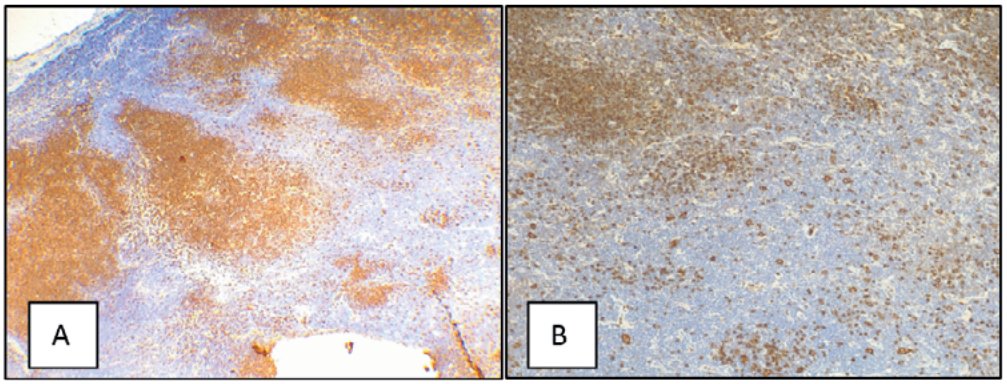
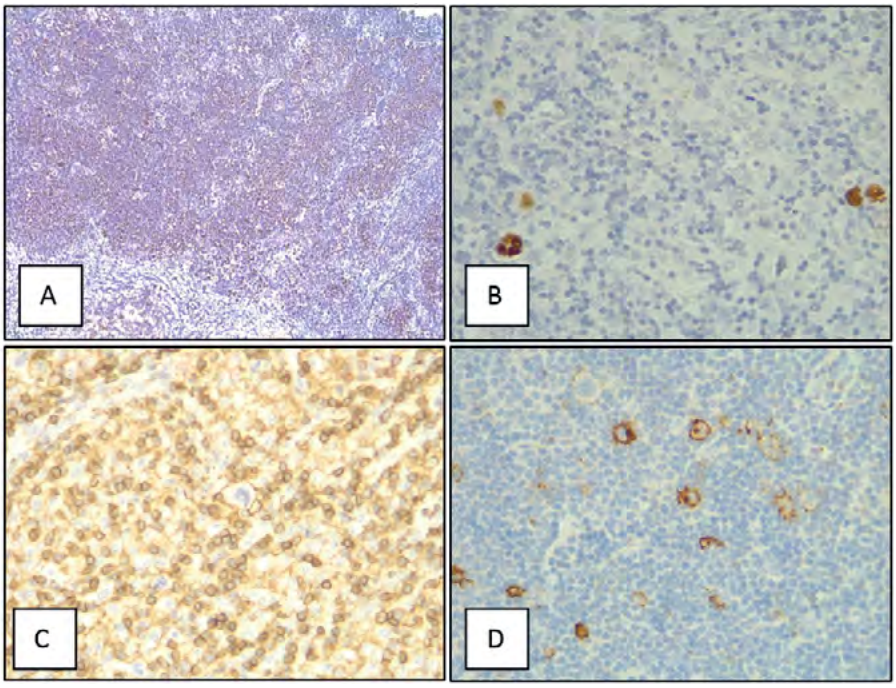


Figura 4. Ejemplos de resultados de inmunohistoquímica como herramienta de ayuda diagnóstica en diferentes casos. **A:** PAX5 resaltando patrón un serpinginoso de tipo B. **B:** EBER positivo en células grandes, ilustrando un caso excepcional. **C:** CD3 positivo en linfocitos T de fondo con clara negatividad de las células grandes. **D:** EMA positivo en células grandes en forma heterogénea.



Conflictos de interés: las autoras declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Hansmann M. L, Zwingers T, Boske A, et al: Clinical features of nodular paragranuloma(Hodgkin disease, lymphocyte predominance type, nodular). J.CancerRes.Clin.Oncol, 1984, 108(3):321-330
2. Pappa V. I, Norton A. J, Gupta R. K, et al: Nodular type of lymphocyte predominant Hodgkin's disease. A clinical study of 50 cases. Ann.Oncol. 1995, 6 (6):559-565
3. Bodis S, Kraus M. D, Pinkus G, et al: Clinical presentation and outcome inlymphocytepredominantHodgkin's disease. J.Clin.Oncol, 1997, 15 (9):3060-3066
4. Diehl V, Franklin J, Sextro M, et al: Clinical presentation and treatment of lymphocyte predominance Hodgkin's disease, Hodgkin's Disease. Philadelphia:Lippincott Williams &Wilkins:563-581, 1999
5. Diehl V, Sextro M, Franklin J, et al: Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte- predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease:report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease. J.Clin.Oncol1999, 17 (3):776-783
6. Regula D. P. J, Hoppe R. T, Weiss L. M: Nodular and diffuse types of lymphocyte predominanceHodgkin's disease. N.Engl.J.Med, 1988, 318 (4):214-219
7. Orlandi E, Lazzarino M, Brusamolino E, et al: Nodular Lymphocyte Predominance Hodgkin's Disease Long-Term Observation Reveals a Continuous Pattern of Recurrence,. Leukemia andLymphoma, 1997, 359-368,
8. World Health Organization Classification of Tumours. Pediatric Tumours. Alaggio, R. 2.3.4.2 Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. Hematolymphoid Tumours. 4.4.0.3: Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. Gujral S. 5th Edition, Lyon, 2022.
9. Shankar A, Roques G, Kirkwood A, et al: Advanced stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma in children and adolescents, clinical characteristics and treatment outcome- a report from the SFCE & CCLG groups. B.J. of Hematology, 2017, 177, 106-115
10. Karayalcin G., Behm F. G., Gieser P. W., et al: Lymphocyte predominant Hodgkin disease:clinico-pathologic features and results of treatment-the Pediatric Oncology Group experience.Med.Pediatr.Oncol. 1997, 29 (6):519-525
11. Van Grotel M, Lam KH, De Man R, et al: High relapse rate in children with non- advanced nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL) or nodular paragranuloma treated with chemotherapy only. Leuk. Lymphoma, 2006; 47, 1504-1510
12. 12.Sandoval C, Venkateswaran L., Billups C, et al: Lymphocyte-predominant Hodgkin disease in children. J PedHeme/Onc, 2002, 24:269-273
13. Shankar A, Hall GW, Gorde-Grosjean S: Treatment outcome after

lowintensity chemotherapy (CVP) in children and adolescents with early stages of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma-an Anglo-French collaborative report. Eur. J.Cancer, 2011, doi10(65), 2011-2018

14. Klekawka T, Balwierz W, Brozyna A, et al. Nodula lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. Experience of Polish Pediatric Leukemia/ Lymphoma Study Group. Pediatric Hematology and Oncology, March 2021
15. Bramswig J.H. J, Heimes U, Heiermann E, et al: The effects of different cumulative doses of chemotherapy on testicular function. Results in 75 patients treated for Hodgkin's disease during childhood or adolescence. Cancer, 1990 65:1298-1302
16. Savage K.I, Skinnider B, Al-Mansour M, et al.: Treatment limited stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma similar to classical Hodgkin lymphoma with ABVD may improve outcome. Blood, 2011, 118:4585-4590
17. Fanale M.A., Lai C,M., Mc Laughlin P., et al: Outcomes of nodular lymphocyte predominat Hodgkin Lymphoma patients treated with R-CHOP. ASH Annual Meeting Abstracts, November 19; 116 21: 2812
18. Eichanauer D.A., Fuchs M.,Pluetschow A., Klimm B., Halbsguth T., Boll B., Engert A: Phase 2 study of Rituximab in newly diagnosed stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. Blood, 2011b, 118, 4363-4365
19. Miettinen M, Franssila K. O, Saxen E: Hodgkin's disease, lymphocytic predominance nodular.Increased risk for subsequent non-Hodgkin's lymphomas. Cancer 51 1983, (12):2293-2300
20. Schellong G, Potter R, Bramswig J, et al: High cure rates and reduced long-term toxicity inpediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. The German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. J ClinOncol 1999, 17:3736-44
21. Pellegrino B, Terrier-Lacombe M.J, Oberlin O, et al: Lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma in children: Therapeutic abstention after initial lymph node resection-a study of the French Society of Pediatric Oncology. J ClinOncol, 2003, 21:2948-2952
22. Murphy SB, Morgan ER, Katzenstein HM, et al: Results of little or no treatment for lymphocytepredominantHodgkin disease in children and adolescents. J PediatrHematolOncol 2003, 25 (9):684-7
23. Nogoya L, Diel V, Engert A, el al: German Hodgkin Study Group. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma CurrHematology Malig Rep, 2006, 1:60-65
24. Hartmann S, Eichenahuer DA, Mottok A, et all: The prognostic impact of variant histology in nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group (GHSG). Blood, 2013: 122,4246-52
25. Spinner MA, Varma G, Advani RH: Modern principles in the management of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. Br. J. Hemantology 2019, 84, 17-29
26. Borchmann S, Joffe E, Moskowitz CH, et al: Active surveillance in nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. Blood 2019, 133, 2121-8
27. Advani RH, Horning SI, Hoppe RT, et al: Mature results of a phase II of rituximab therapy for nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. J. Clin. Oncol 2014, 32,912-8

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.

Grupos de Alto Riesgo en LLA. Enfoque diagnóstico

High Risk Groups in ALL. Diagnostic approach

Ferrari, Luciana C.

FUNDALEU

lferrari@fundaleu.org.ar

OPTIMIZANDO EL MANEJO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE RIESGO ALTO

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 327-333
Octubre 2023

Palabras claves: LLA, alto riesgo, diagnóstico

Keywords: ALL, High risk, diagnosis

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad heterogénea que puede ser generada por diferentes anormalidades cromosómicas y alteraciones genéticas que alteran la diferenciación y proliferación linfoide, produciéndose así un crecimiento anormal de linfoblastos. La LLA se produce en niños y adultos, con un primer pico de incidencia entre 1-4 años de edad y otro a los 50 años[1].

En general, se produce en individuos previamente sanos y la susceptibilidad genética o la exposición ambiental, sólo está demostrada en pocos pacientes. La estratificación de riesgo, con el consecuente riesgo de recaída se define de acuerdo a la edad, inmunofenotipo, alteraciones genéticas involucradas y la respuesta al tratamiento.

En adultos, esta enfermedad presenta menor sobrevida en comparación con la población pediátrica. Las tasas estimadas de supervivencia general a 5 años para la LLA se acercan al 90% en niños, en comparación con datos históricos de aproximadamente el 40% al 50% en adultos. Con la edad, la incidencia de alteraciones genéticas desfavorables aumenta. Sin embargo, en los últimos años se ha demostrado que la utilización de protocolos tipo pediátricos en adolescentes y adultos jóvenes, han mejorado las sobrevidas llegando al 75% a 2-5 años con algunos protocolos de tratamiento[2,3] (PETHEMA 964[4], GRAALL 2003/5[5], DFCI-01-175[6], DFCI-00-01[7], CCG18817[8], CALGB10403[9], GMALL 07/03[10], GATLA[11]). En pacientes añosos y recaídos el pronóstico sigue siendo pobre, sin embargo, la aparición de nuevas drogas y tecnologías podrían mejorarlo.

En este artículo se describirán los diferentes escenarios que definen una LLA de alto riesgo.

Susceptibilidad genética[1,12]

Si bien en la mayoría de los casos no existe una predisposición a desarrollar LLA, existen condiciones genéticas que aumentan la susceptibilidad. Previo al advenimiento del estudio de secuenciación de última generación (NGS- next generation sequencing), pocas condiciones eran conocidas a excepción de los síndromes congénitos.

1- Síndromes congénitos

Algunos síndromes genéticos aumentan el riesgo de desarrollar LLA, así como otros tumores, por alteraciones en las maquinarias de reparación celular, genes supresores de tumores u otros mecanismos. Algunos de ellos son: Síndrome de Down, anemia de Fanconi, Ataxia telangiectasia, síndrome de Bloom, síndrome de Nijmegen, constitutional mismatch repair deficiency (CMMRD).

Síndrome de Down: el riesgo a desarrollar LLA está incrementado en unas 10-20 veces y la mayoría de ellos presentarán alteraciones de mal pronóstico; siendo más prevalentes las LLA Ph-like que las no Ph-like, el 50-60% de los casos presentan alteraciones *CRLF2* con mutaciones concomitantes de *JAK2*.

2- Predisposición familiar

La predisposición genética a la LLA se puede clasificar en dos categorías amplias:

1) variantes genéticas hereditarias raras con alta penetrancia observadas en familias con LLA familiar.

- Mutaciones de la línea germinal de *TP53* que son patognomónicas del síndrome de Li-Fraumeni, se identifican en aproximadamente la mitad de las LLA pediátricas con *baja hipodiploidía*.

La LLA con *baja hipodiplodidia*, tanto en niños como en adultos, se caracteriza por alteraciones bialélicas de *TP53* en prácticamente todos los casos. En pediatría las mutaciones de *TP53* suelen ser germinales, pero en los adultos son en su mayoría somáticas y se derivan de la hematopoyesis clonal relacionada con la edad. Mutaciones *TP53* en adultos se relacionan con la leucemogénesis tanto mieloide como linfoide[13].

- Mutaciones de la línea germinal de *PAX5*, se han reportado en familias no relacionadas con varios integrantes con LLA.
- Mutaciones de la línea germinal de *ETV6* se han observado en familias con trombocitopenia y LLA.
- Mutaciones de la línea germinal *IKZF1* se han descripto en familias con leucopenia y LLA.

2) variantes genéticas heredadas comunes con baja penetrancia identificadas a través de estudios de asociación del genoma completo (GWAS).

Se han descripto variantes heredadas (*ARID5B, IKZF1, CEBPE, CDKN2A, CDKN2B, PIP4K2A*) con predisposición de desarrollar LLA con baja penetrancia.

Factores demográficos, clínicos e inmunofenotipo[1,12]

Los factores pronósticos clásicos son la edad, el recuento de glóbulos blancos al diagnóstico, el compromiso de SNC, la etnia/raza e inmunofenotipo. De todos modos, se considera que podrían ser el subrogante de otras alteraciones, como las alteraciones citogenética-moleculares de la leucemia.

Edad: El pronóstico en pediatría, en general, es mucho más favorable que en adultos; se considera a que a medida que avanza la edad, son más frecuentes las alteraciones genéticas de mal pronóstico. Una excepción son las LLA del infante (<1 año), que suelen tener pronóstico adverso y frecuentemente presentan *KMT2A rear* (80%). Por otro lado, el cumplimiento de los protocolos por parte del médico, paciente y familia suelen ser mejor en pediatría. También son de suma importancia las comorbilidades previas, la tolerabilidad y las toxicidades asociadas al tratamiento, que lógicamente son más desfavorables en adultos y aún más en añosos.

Raza y etnia: la raza negra y la etnia hispana suelen asociarse a peor pronóstico. El factor socioeconómico parece tener un papel importante por diferente acceso al sistema de salud. Pero la asociación genética tendría un papel preponderante. Existe una fuerte asociación Ph-like (particularmente CRLF2) y los hispanos. De todos modos, hay datos contradictorios, en un estudio[14] del California del Sur que utilizaron el protocolo tipo pediátrico USC ALL mostraron mejores sobrevidas en hispanos que en no hispanos con pacientes con igual acceso a la salud y utilización de nuevas drogas.

Glóbulos Blancos al diagnóstico: clásicamente el recuento mayor a 30.000/ul (o mayor 50.000/ul) en LLA B y mayor a 100.000/ul en LLA T definen alto riesgo. Recuentos elevados de los mismos podrían ser el reflejo de alteraciones moleculares de mal pronóstico.

Compromiso de SNC: definido como de alto riesgo por gran parte de los diferentes grupos cooperativos de tratamiento. Las LLA Ph+ presentan mayor incidencia de compromiso de SNC.

Inmunofenotipo: Existen asociaciones de inmunofenotipo con ciertas alteraciones moleculares. El inmunofenotipo *proB* es considerado adverso y existe una fuerte asociación con *KMT2A rear*. En general el inmunofenotipo T es de peor pronóstico, a excepción de el tipo cortical.

La *LLA early T* es comúnmente definida por inmunofenotipo (CD1a -, CD8 -, CD5 débil, expresión de 1 o + marcadores mieloides o de stem cell); es genéticamente heterogénea, suele asociarse con mutaciones de *NOTCH1, DNMT3A, IDH, ETV6, FLT3;* y su respuesta al tratamiento y pronóstico suele ser desfavorable. La International Consensus Classification (ICC)[15] actualmente las subdivide en aquellas con *activación BCL11B* y las no especificadas.

Alteraciones citogenéticas-moleculares en LLA[1,12,15]

LLA B

Existen una variedad de alteraciones citogenéticas moleculares en las LLA B que que influyen en la estratificación de riesgo. Habitualmente pueden detectarse mediante cariotipo, técnicas de FISH y biología molecular. Durante los últimos años con el advenimiento de nuevas tecnologías de secuenciación y paneles de expresión génica, se han descripto nuevas entidades genéticas en LLA, que ya han sido incorporadas en nuevas clasificaciones diagnósticas.

Hiperdiploidía: Es la ganancia de al menos 5 cromosomas. Se encuentra asociado a pronóstico favorable. Es frecuente en niños (hasta 25%) y su incidencia disminuye con la edad (AYA 10%, 3% adultos). *Trisomías dobles o triples de cromosomas 4, 10 y 17* se asocian también a pronóstico favorable. Hasta el 80 % de los casos de hiperdiploidías se asocian a otras anormalidades cromosómicas. Están descriptas deleciones asociadas: *ETV6*(15%), *CDKN2A/B* (11%), *PAX5* (7%), *IKZF1* (7%) y *TCF3* (4%) Sólo la asociación con *IKZF1* conferiría mal pronóstico.

Hipodiploidía: (< 44 cromosomas) De pronóstico adverso. Se subdivide en: *casi haploidía* (24-31 cromosomas), *baja hipodiploidía* (32-39 cromosomas) y *alta hipodiploidía* (40-43). La *casi hipodiploidía* es rara tanto en niños como en adultos y se asocia a mutaciones de RAS e IKZF. La *baja hipodiplodía* es aún de peor pronóstico, su incidencia aumenta con la edad, siendo muy rara en niños y hasta un 10% en adultos; se asocia frecuentemente a alteraciones del *TP53*, que en niños es frecuentemente germinal, no así en adultos[13].

Rearreglos KMT2A: *(previamente MLL)* generado de las translocaciones 11q23. Su incidencia llega hasta el 80% en infantes (0-1 año), es raro en niños y AYA, y aumenta en adultos (15%). Se asocia a pronóstico adverso.

El gen de fusión ***ETV6::RUNX1*** generado de la *t(12;21)* es una alteración frecuente en niños (30%) y es rara en AYA y adultos (<5%). Se asocia a buen pronóstico.

Existe una entidad provisional de acuerdo a la WHO 2022[17] e ICC[15], ***ETV6::RUNX1-like*** que tiene un inmunofenotipo y un perfil de expresión génica como el de ETV6::RUNX1 pero sin presentar la t(12;21). Es poco frecuente, pero se asociaría a un pronóstico adverso.

El gen de fusión ***TCF3::PBX1*** *[t(1;19)(q23;p13)]*, su incidencia es del 5% en todas las edades, se asocia a buen pronóstico.

Una variante de la *t(1;19)* origina el gen de fusión ***TCF3::HLF***, que está asociado a mal pronóstico y está presente en menos del 1% de las LLA.

Las LLA Ph+ caracterizadas por el gen de fusión ***BCR::ABL1*** resultante de *t(9;22)(q34;q11)* se incrementan con la edad, en niños representan el 2-5%, en AYA el 6% y más del 25% en adultos (llegando al 50% de los casos en los pacientes mayores de 60). Históricamente la traslocación ***BCR::ABL1*** ha conferido un peor pronóstico a las LLA, sin embargo, el advenimiento de los inhibidores de tirosina kinasa (ITK) han mejorado los resultados con remisiones completas de alrededor del 90%, mejores tasas de respuestas moleculares y menor recaída de la enfermedad. En la actualidad, la incorporación de nuevas drogas y esquemas libres de quimioterapia parecen estar marcando un nuevo rumbo en la terapéutica[18,19]. La presencia de las alteraciones denominadas *IKZF1plus (IKZF1 + otras deleciones de CDKN2A/B y/o PAX5 u otras)* en las LLA Ph+ conllevan peor pronóstico, con mayor riesgo de recaída[20].

En la nueva clasificación de la ICC 2022,[15] se subdividen en dos subtipos: las multilinaje *(LLA BCR::ABL1-M)* donde la alteración se produciría en un progenitor multipotente temprano y LLA Ph+ de linaje linfoide únicamente *(LLA BCR::ABL1-L)* donde la transformación se produciría en un progenitor más tardío. Dichos subtipos podrían identificarse mediante separación celular y técnicas de FISH. Los casos multilinaje podrían explicar casos de persistencia del transcripto *BCR:ABL1* con negatividad

mediante otras técnicas de ERM luego del tratamiento.

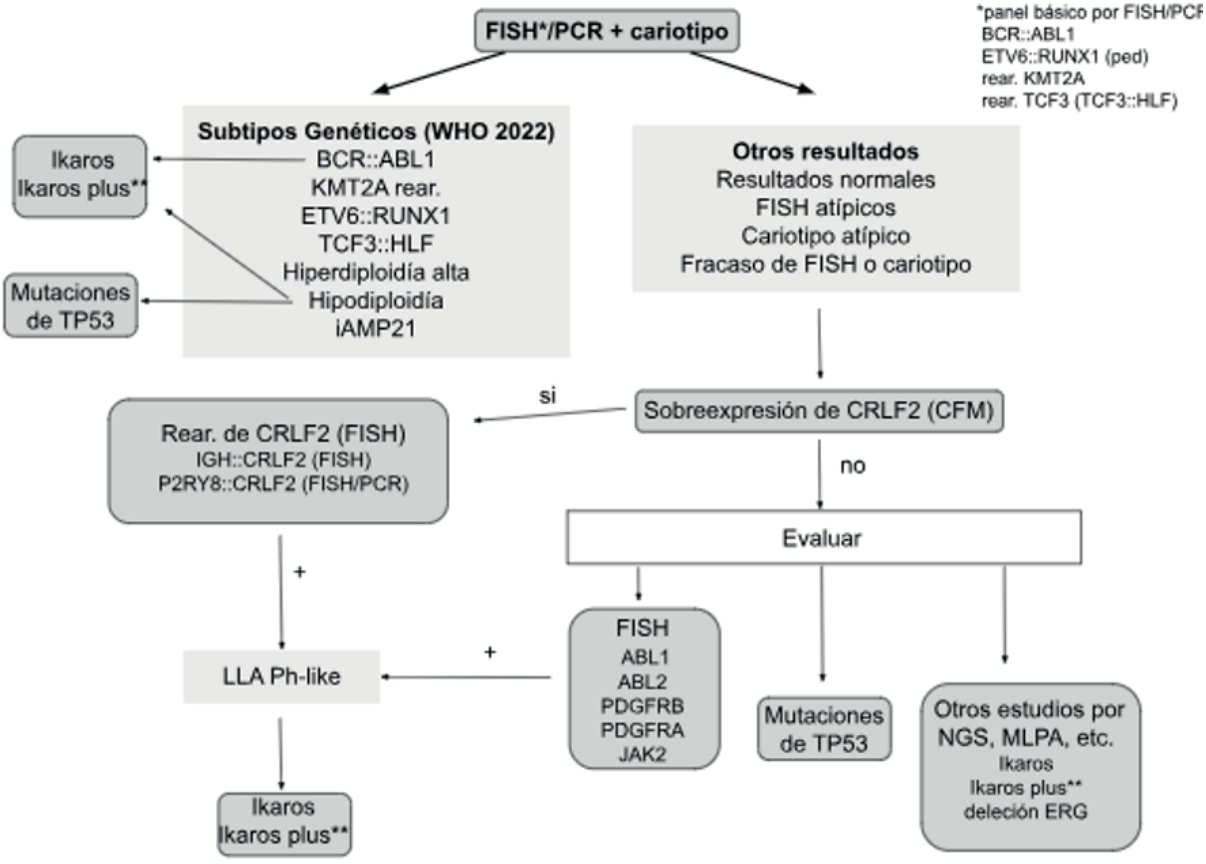
***Ph-like (LLA B, BCR::ABL1 like)*[21,22]:** este subtipo fue introducido por primera vez en la clasificación WHO 2016, en LLA B que tenían un perfil de expresión génica similar a las LLA Ph+ pero que carecían del gen de fusión *BCR::ABL1*. Este grupo de LLA son en realidad un grupo de entidades con diferentes alteraciones genéticas; la ICC 2022[15] las divide actualmente en 3 grupos: rearreglos de clase *ABL1*, los de la *activación de la vía JAK-STAT* y los *no especificados*. De pronóstico adverso.

Las *LLA BCR::ABL1-llike con rearreglos de clase ABL1*, son un subgrupo que podría responder a ITK. Este grupo incluye genes de fusión entre ABL1, ABL2, CSF1R, o PDGFRB con diferentes genes acompañantes *("partner")*. Pueden ser detectados por FISH.

LLA BCR::ABL1-like con activación de la vía JAK-STAT. Este subgrupo incluye *rearreglos CRLF2 (CRLF2-rear) con IGH o P2RY8* que generan *sobreexpresión CRLF2*. Los *CRLF2-rear* son el subtipo Ph-like más común, llegando hasta el 50% de los casos. En el algoritmo de diagnóstico, la detección de la *sobreexpresión de CRLF2* mediante citometría de flujo multiparamétrica (CFM) es suficiente; incluso existen casos de sobreexpresión con FISH negativo. Otras alteraciones menos frecuentes de este subgrupo son: *fusiones de JAK2, rearreglos de EPOR*, *mutaciones IL7R o CRLF2*. Adicionalmente, se identifican frecuentemente *mutaciones de JAK1, JAK2* y *JAK3* hasta en el 50% de los casos de *CRLF2-rear*. Se encuentran en estudio tratamientos con inhibidores de JAK2 en este subgrupo.

LLA BCR::ABL1-llike no especificada. Es un subgrupo más heterogéneo que incluye otras kinasas y receptores de citoquinas. Rearreglos de *FLT3, FGFR1, NTRK3* y *PTK2B*, mutaciones de la vía *RAS (KRAS, NRAS, NF1, PTPN11, BRAF, CBL)*.

En la práctica clínica tenemos disponible para definir el riesgo de las LLA B: la *edad*; el recuento de glóbulos blancos; el *compromiso de SNC*; el inmunofenotipo; las alteraciones citogenéticas-moleculares (mediante técnicas de FISH, PCR y citogenética) (ver gráfico); y la respuesta al tratamiento mediante la evaluación de la ERM.



Guías SAH 2023, adaptado Akkari. Cancer Genetics. 2020; 243: 52–72.16

Nuevas entidades en LLA B

La ICC[15] ha incorporado 9 entidades nuevas (tabla), muchas de ellas se han identificado mediante análisis de transcriptoma completo y estudios de agrupación de expresión génica.

LLA T

La genética de la LLA T es altamente heterogénea con una acumulación de mutaciones que afectan el control de crecimiento, diferenciación, proliferación y sobrevida durante la timogénesis. El 80% de los pacientes con LLA T presentan activación constitutiva de la vía de *NOTCH*, mediante mutaciones activantes de *NOTCH* o mutaciones con pérdida de función de *FBXW7*. Se supone que la activación de la vía de *NOTCH* favorecería deleciones *CDKN2A*, generando pérdida de genes supresores de tumores, favoreciendo así la oncogénesis. Se han desarrollado Inhibidores *NOTCH1*, como droga "blanco". Pacientes que no responden a la inhibición *NOTCH1* son de peor pronóstico y suelen asociarse a mutaciones *PTEN* que produce una activación constitutiva de la vía *PI3K-AKT*[1,23].

Frecuentemente suele haber alteraciones que llevan a la sobrexpresión de factores de transcripción que llevan el control de receptores T; estos son *TAL1, TAL2, LYL1, OLIG2, LMO1, LMO2, TLX1 (HOX11), TLX3 (HOX11L2), NKX2-1, NKX2-2, NKX2-5, HOXA, MYC, MYB,* y *TAN1*. Menos frecuentemente ocurren translocaciones que llevan a la perdida de factores de transcripción importantes en la supresión de tumores *WT1, LEF1, ETV6, BCL11B, RUNX1, GATA3*[1].

En la práctica clínica, en las LLA T tenemos disponible para definir el riesgo: la *edad*; el recuento de glóbulos blancos; el *compromiso de SNC*; el inmunofenotipo para discriminar las de tipo corticales de las no corticales y por supuesto la entidad *early T*; el citogenético; y la respuesta al tratamiento mediante la evaluación de la ERM.

Polimorfismos

Existen polimorfismos heredados que influencian en la respuesta a las drogas y la predisposición a la toxicidad por drogas. Variantes *TPMT* y *NUDT15* causan mielosupresión con tioguanina y varían con la raza y etnia. Variante *NUDT15* es común en asiáticos (10%) hispanos (4%) y muy rara en europeos y no se ha descripto en africanos. La variante *TPMT* es más frecuente en africanos y menos común en asiáticos. Existen polimorfismos HLA de riesgo para desarrollar toxicidad; *CPA2* relacionado a pancreatitis

Subtipo	Frecuencia	Pronóstico	Gen acompañante	Alteraciones asociadas
LLA B con *DUX4 rear*	5-10%, >AYA	excelente	*IGH*	*Deleciones ERG y IKZF1*
LLA B con *ZNF384 rear*	5-10%, >AYA	variable	*EP300, TCF3, TAF15, CREBBP*	*ETV6, mut RAS, sobreexpresión FLT3*
LLA B con *MEF2D rear*	3-5%	malo	*BCL9, HNRNPUL1*	*CDKN2A, mut RAS*
LLA B con *MYC rear*	2-5%, >adultos y AYA	malo	*IGH*	*BCL2 y/o BCL2 rear*
LLA B con *NUTM1 rear*	<2%, raro adultos	bueno	ACIN1, ZNF618, BRD9, IKZF1, CUX1	
LLA B CDX2/UBTF	<1%, >AYA y mujeres	malo	UBTF::ATXN7L3	*PAX5-ZCCHC7 del, sobreexpresión PAX5*
LLA B con *HLF rear*	<1% niños	Muy malo	TCF3/4	
LLA B con *mut PAX5 P80R*	2-5%, > adultos	Intermedio, bueno adultos	-	*Mut vías JAK-STAT y Ras, CDKN2A, IL7R, mut en 2do alelo PAX5*
LLA B con *mut IKZF1 N159Y*	<1%	intermedio	-	*Ganancia cromosoma 21*

inducida por asparaginasa; *SLCO1B1* se asocia a toxicidad por metotrexato; *ACP1* a la osteonecrosis inducida por corticoides; *CEP72* neuropatía inducida por vincristina y *CBR* a la cardiomiopatía inducida por antraciclinas.

Es posible que, en el futuro, el conocimiento de estos polimorfismos pueda ser incorporados a la práctica clínica en lo que es llamada la medicina de precisión.

Respuesta al tratamiento

Como fue mencionado previamente, las alteraciones genéticas de las células leucémicas que definen el riesgo genético y también los polimorfismos germinales que influyen en la tolerabilidad y toxicidad al tratamiento, influyen en la respuesta al tratamiento; sin embargo, la ERM post inducción y consolidación refleja la suma los factores de riesgo de la leucemia y del huésped[12]. La ERM representa un factor pronóstico independiente de suma importancia tanto en estudios pediátricos[24] como en adultos[25].

Tradicionalmente, los métodos de medición de la ERM en las LLA Ph-, son la CFM y PCR del reordemiento de Inmunoglobulina/receptor T (Ig/TCR) obteniendo sensibilidades de 10^{-4} a 10^{-5}.

En las LLA Ph+ en adultos, se utiliza comúnmente la rqPCR para BCR::ABL1 con una sensibilidad de 10^{-5}; sin embargo, la PCR Ig/TCR podría ser más confiable. Se plantea que el compartimiento hemopoyético sin leucemia podría contener transcriptos de BCR::ABL1. En un estudio[26], la concordancia entre estos 2 métodos fue del 69 %, y la mayoría de las discrepancias ocurrieron en muestras que dieron positivo por PCR BCR::ABL1 pero negativas para Ig/TCR por PCR. El seguimiento de ERM por PCR Ig/TCR parecía proporcionar más poder de discriminación para el riesgo de recaída que la PCR de BCR::ABL[26-28].

En los últimos tiempos está cobrando importancia NGS de Ig/TCR logrando obtener sensibilidad 10^{-6}, y se plantea que se podría así identificar a los verdaderos negativos[25]. En un trabajo reciente del MDACC, se evaluaron 74 pacientes y se comparó la respuesta al tratamiento con mediciones por CFM y por NGS Ig/TCR. Post inducción el 66% obtuvieron ERM neg mediante CFM y un 23% por NGS. La incidencia acumulativa de recaída fue del 29% para pacientes con CMF neg y de 0% para los que obtuvieron NGS neg, con una sobrevida global a 5 años del 90% para este último grupo[29]. Datos similares fueron obtenidos en un estudio pediátrico[30]. En la Argentina, en pacientes adultos no existe disponibilidad para la realización de PCR ni NGS de Ig/TCR.

Con respecto a los tiempos de evaluación de la ERM existen diferencias entre diferentes grupos de tratamiento, pero en general podemos dividirlas en: *evaluaciones tempranas* (post inducción, 4-6 semanas) permiten identificar pacientes de riesgo estándar vs riesgo alto y posibles candidatos a trasplante alogénico; *evaluaciones tardías* (post consolidación, 3-4 meses) permiten identificar pacientes con mayor riesgo de recaída donde pueda ser necesario intensificar o rotar la terapia. En general existe consenso, que la negativización de ERM a los 3 meses suele ser un factor pronóstico fundamental, donde muchos grupos cooperativos de tratamiento están incorporando nuevas terapéuticas que logren negativizar la ERM en este punto[26].

La experiencia argentina recientemente publicada en pacientes AYA con la utilización del protocolo pediátrico GATLA[31], también identifica subgrupo de pacientes respondedores tempranos de excelente pronóstico.

Conclusión

Identificar al alto riesgo es fundamental para direccionar el tratamiento de nuestros pacientes. Cada día es mayor el conocimiento de las alteraciones moleculares-citogenéticas de la LLA que nos permitirán en el futuro mejores estratificaciones de riesgo y también la incorporación de nuevas drogas accionables. Quizás puedan incorporarse a la clínica, el conocimiento de polimorfismos heredados que nos permitan predecir toxicidades asociadas. De todos modos, la respuesta al tratamiento mediante la ERM puede ser el reflejo de la biología de la LLA y del huésped. La ERM es un factor pronóstico fundamental y el desafío actual se centra cada vez más en conocer los verdaderos negativos, e identificar aquellos con ERM+ para instaurar una terapéutica dirigida a erradicar tempranamente la enfermedad, evitando la progresión de la enfermedad.

Conflictos de interés: la autora declara haber recibido honorarios por parte de Amgen, Pfizer y Servier por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

Bibliografía

1. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet 2020; 395: 1146–62.
2. DeAngelo Daniel J, Jabbour Elias, Advani Anjali; Recent Advances in managing Acute Lymphoblastic Leukemia. Asco educational book. May 2020: 330-339.
3. Veron, David A; Ferrari, Luciana C. Punto y contrapunto de hematólogos de adultos y hematólogos pediatras frente a protocolos pediátricos para LLA en pacientes adultos. Hematología, Volumen 25 número extraordinario XXV Congreso Argentino de Hematología. Octubre 2021.
4. Ribera JM, Oriol A, Sanz MA et al. Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia with the Programa Español de Tratamiento en Hematología Pediatric-Based Protocol ALL-96. J Clin Oncol. 2008; 26:1843-1849.
5. Huguet F, Leguay T, Raffoux E et al. Pediatric-inspired therapy in adults with philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 Study. J Clin Oncol. 2009; 27:911-918.
6. DeAngelo DJ, Stevenson KE, Dahlberg SE et al. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18-50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2015; 29:526-534.
7. DeAngelo DJ, Stevenson KE, Neuberg D et al. A multicenter phase II study using a dose intensified pegylated-asparaginase pediatric regimen in adults with untreated acute lymphoblastic leukemia: A DFCI ALL Consortium Trial. Blood. 2015; 126:80.
8. Douer D, Aldoss I, Lunning MA et al. Pharmacokinetics-based integration of multiple doses of intravenous pegaspargase in a pediatric regimen for adults with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2014; 32:905-911.
9. Stock W, Luger SM, Advani AS et al. A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: results of CALGB 10403. Blood. 2019; 133:1548-1559.
10. Gökbuget N, Beck J, Brandt K et al. Significant Improvement of outcome in Adolescents and Young adults (AYAs) aged 15-35 years with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) with a pediatric derived adult ALL protocol; results of 1529 AYAs in 2 consecutive trials of the German Multicenter Study Group For Adult ALL (GMALL). Blood. 2013; 122(21):839.
11. Ferrari L, Rivas MM, Belli C et al. PH negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults treated according a MRD adapted BFM ALL IC 2009 protocol: Argentine real-world data on 171 patients. Annals of Hematology (2023) 102:1087–1097.
12. Tran a TH, Hunger SP. The genomic landscape of pediatric acute lymphoblastic leukemia and precision medicine opportunities. Seminars in Cancer Biology. 2022; 84:144–152.
13. Saiki R, Ogawa S. Adult Low-Hypodiploid Acute Lymphoblastic Leukemia Evolves from TP53-Mutated Clonal Hematopoiesis. Blood Cancer Discov. 2023;4 (2): 102–105.
14. Mendiola VL, Ly C, Wang J, et al. Updated Comparison of Outcomes in Hispanic and Non-Hispanic Patients with Ph-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia Using the Modified Pediatric-Based University of Southern California Acute Lymphoblastic Leukemia (USC ALL) Regimen in the Era of Novel Agents. Blood. 2022;140 (Supplement 1): 11685–11687.
15. Duffield AS, Mullighan CG, Borowitz MJ, et al. International Consensus Classification of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. Virchows Archiv. 2023;482:11–26.
16. Akkari YMN, Bruyere H, Hagelstrom TR, et al. Evidence-based review of genomic aberrations in B-lymphoblastic leukemia/lymphoma: Report from the cancer genomics consortium working group for lymphoblastic leukemia. Cancer Genetics. 2020; 243:52–72.
17. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022; 36:1720–1748.
18. Jabbour E, Haddad FG, Short NJ, Kantarjian H. Treatment of Adults With Philadelphia Chromosome–Positive Acute Lymphoblastic Leukemia—From Intensive Chemotherapy Combinations to Chemotherapy-Free Regimens A Review. JAMA Oncol. 2022. doi:10.1001/jamaoncol.2022.2398.
19. Ferrari L. Recaída Molecular en LLA Ph-positiva. Hematología. Volumen 26 Numero Extraordinario 4tas Jornadas Latinoamericanas de la SAH.
20. Sasaki Y, Kantarjian HM, Short NJ, et al. Genetic correlates in patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia treated with HyperCVAD plus dasatinib or ponatib Leukemia. 2022:36:1253–1260.
21. Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D et al.Targetable kinase activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2014; 371:1005–1015.
22. Harvey RC and Tasian SK. Clinical diagnostics and treatment strategies for Philadelphia chromosome–like acute lymphoblastic leukemia. Blood Adv. 2020;4 (1): 218–228.
23. Sanchez-Martin M and Ferrando A. The NOTCH1-MYC highway toward T-cell acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2017;129(9):1124-1133.
24. Coustan-Smith E, Sancho J, Hancock ML, et al., Clinical importance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia, Blood. 2000; 96:2691–2696.
25. Gökbuget N. MRD in adult Ph/BCR-ABL-negative ALL: how best to eradicate? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2021:1:718-725.
26. Cazzaniga G, De Lorenzo P, Alten J, et al. Predictive value of minimal residual disease in Philadelphia-chromosome- positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib in the European intergroup study of post-induction treatment of Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia, based on immunoglobulin/T-cell receptor and BCR/ABL1 methodologies. Haematologica. 2018;103(1):107-115.
27. Hovorkova L, Zaliova M, Venn NC, et al. Monitoring of childhood ALL using BCR-ABL1 genomic breakpoints identifies a subgroup with CML-like biology. Blood. 2017;129(20):2771-2781.
28. Zaliova M, Fronkova E, Krejcikova K, et al. Quantification of fusion transcript reveals a subgroup with distinct biological properties and predicts relapse in BCR/ABL-positive ALL: implications for residual disease monitoring. Leukemia. 2009;23(5):944-951.
29. Short NJ, Kantarjian H, Ravandi F, et al. High-sensitivity next-generation sequencing MRD assessment in ALL identifies patients at very low risk of relapse. Blood Adv. 2022;6(13):4006-4014.
30. de Boer EN, Johansson LF, de Lange K, et al., Detection of fusion genes to determine minimal residual disease in leukemia using next-generation sequencing, Clin. Chem. 2020; 66: 1084–1092.
31. Ferrari LC, Rivas MM, Navickas AB, et al. PH negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults treated according a MRD adapted BFM ALL IC 2009 protocol: Argentine real-world data on 171 patients. Ann Hematol. 2023 May;102(5):1087-1097.

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.

Rol del Trasplante en Adultos con LLA de Riesgo Alto

The role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia

Basquiera, Ana Lisa

Servicio de Hematología y Oncología, Hospital Privado Universitario de Córdoba - Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba

ana.basquiera@hospitalprivado.com.ar

OPTIMIZANDO EL MANEJO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE RIESGO ALTO

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 334-338
Octubre 2023

Palabras claves: trasplante, leucemia linfoblástica aguda, sobrevida

Keywords: transplant, acute lymphoblastic leukemia, survival

Posicionamiento del Trasplante Alogénico en LLA

La quimioterapia como única modalidad de consolidación ofrece la oportunidad de curación a un 30% de los adultos con LLA[1]. Este número es más alto en adolescentes y adultos jóvenes[1,2].

El trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (Alo-TCPH) representa la estrategia más potente como terapia de consolidación posterior a la remisión[3,4]. El Alo-TCPH basa su eficacia en el efecto injerto vs. leucemia (GVL; del inglés *graft vs leukemia*), el cual se demuestra indirectamente por la mayor tasa de curación en los pacientes que desarrollaron enfermedad injerto vs. huésped (EICH) [5,6]. Sin embargo, el Alo-TCHP continúa enfrentando riesgos propios del procedimiento asociados a la toxicidad del régimen de acondicionamiento, la aparición de la EICH y comorbilidades post-trasplante[7,8]. Por este motivo, el Alo-TCPH tiene su rol preponderante como consolidación en la LLA de alto riesgo y en la segunda remisión completa (RC)[9,10,11].

El Alo-TCPH en LLA ha mejorado los resultados en los últimos años como lo demuestran estudios de registros[12,13]; particularmente en LLA se observó un aumento de la sobrevida neta a 5 años de 41% (2000-2004) a 59% (2013-2018)[12]. El grupo alemán GMALL implementó el uso del Alo-TCPH como terapia pos-remisión con el objetivo de aumentar la tasa de curación en pacientes con LLA Filadelfia negativa de alto riesgo que presentaban pobres resultados aún utilizando protocolos pediátricos. Tomando en cuenta 542 pacientes que participaron en los protocolos GMALL 06/99, 07/03 o documentados en un registro prospectivo, con LLA Filadelfia negativa entre 15 y 55 años de edad, 67% recibieron un Alo-TCPH de donantes idénticos (relacionado y no relacionado). En esta cohorte la sobrevida global a 5 años fue de 58%, sin diferencia por tipo de donante, y con mejoría en la mortalidad no relacionada recaída en los años más recientes[14]. El grupo argentino de trasplante de médula ósea y terapia celular (GATMO-TC), en un cohorte de 236 pacientes con LLA que recibieron Alo-TCPH entre 2008-2017, mostró resultados similares, con una sobrevida global a dos años de 65% en primera RC y 41% en segunda RC[15].

Una de las complicaciones del Alo-TCPH es la aparición de la EICH. Muchos avances se han realizado en la prevención y en el manejo de la EICH como el uso de globulina anti-timocito (GAT) y de la ciclofosfamida pos-trasplante (Cy-PT). Estas dos estrategias de profilaxis de la EICH han sido comparadas en el contexto de la LLA. En una comparación retrospectiva se estudiaron 117 y 779 pacientes adultos con LLA que recibieron Alo-TCPH utilizando Cy-PT y GAT, respectivamente. La incidencia de recaída fue menor en el grupo Cy-PT (18% vs. 25%; p = 0,046) sin impacto significativo en la MNR (11% vs. 16% en el grupo GAT; p = 0,29). Las tasas de sobrevida libre de leucemia y sobrevida global fueron de 71% vs. 59%, respectivamente (p=0,01) y 82% vs. 74%, respectivamente (p = 0,08). En el análisis multivariado, los receptores de GAT, comparados con Cy-PT, tuvieron menor riesgo de EICH crónico (hazard ratio 0,54; IC 95% 0,3-0,98; p = 0,04) y mayor riesgo de baja sobrevida libre de leucemia (hazard ratio 1,57; IC 95% 1,01-2,45; p = 0,045)[16]. Cuando se usa Cy-PT no se observó diferencia por tipo de donante de acuerdo a los datos del grupo europeo de trasplante EBMT[17].

¿Cómo definimos el riesgo alto?

Los criterios de alto riesgo y la elegibilidad para Alo-TCPH están definidos en los protocolos de cada grupo cooperativo, con disparidad entre los mismos. Un aspecto controversial es si los países en vías de desarrollo deben adoptar los criterios de los grupos cooperativos de los países desarrollados. La cuestión radica en la menor disponibilidad y estandarización de estrategias de diagnóstico y seguimiento como la enfermedad mínima residual (ERM), la herramienta actual más poderosa para definir el riesgo de un paciente con LLA[18,19]. El grupo de trasplante francés (SFGM-TC) elaboró recomendaciones para países en vías de desarrollo teniendo en cuenta esta premisa[19]. Los autores recomiendan ofrecer Alo-TCPH en primera RC a pacientes con alguno de los siguientes factores tradicionales: edad > 35 años, hiperleucocitosis en el diagnóstico > 30 10^9/L para LLA-B y > 100 10^9/L para T-ALL, la presencia de anomalías citogenéticas (LLA B Filadelfia Positiva, presencia de t(4;11), t(1;19), cariotipo complejo, hipodiploidía/casi triploide), LLA-T con precursores tempranos (*early T*), localizaciones extramedulares y la no obtención de una CR en las cuatro semanas posteriores a la inducción[20,21]. En el caso de contar con ERM, el trasplante debe ofrecerse a pacientes con un nivel de ERM mayor o igual a 10^{-3} posterior a la inducción o ERM positiva luego de la consolidación[19]. Tanto el grupo GRAALL como GMALL demostraron que los pacientes con LLA Filadelfia negativa respondedores lentos evaluados por ERM, se benefician de Alo-TCPH en primera RC[22,23].

Alo-TCPH en LLA Filadelfia Positiva

En LLA-B Filadelfia Positiva (Phi+), el Alo-TCPH mostró superioridad sobre la quimioterapia convencional antes y luego de la incorporación de los ITK[24–28]. Un estudio retrospectivo que obtuvo datos de 5 centros de EE.UU. sugirió que aquellos pacientes que alcanzan una respuesta molecular profunda (nivel de transcripto BCR/ABL menor a 0,01%) dentro de los 90 días de inicio del ITK podrían no requerir Alo-TCPH[29]. Sin embargo, esto debe ser confirmado en nuevos estudios prospectivos y actualmente las recomendaciones Europeas, Americanas y de Latinoamérica recomiendan Alo-TCPH en primera RC en pacientes con LLA-B Phi+ elegibles para trasplante[9,10,15].

Alo-TCPH en Adolescentes y Adultos jóvenes

Varios estudios favorecen el uso de regímenes basados en protocolos pediátricos en esta población de pacientes con LLA en lugar de la consolidación con el Alo-TCPH[30]. El uso de estos esquemas de quimioterapia intensiva que incluyen aspagarinasa[30] ha demostrado mejores tasas de SG, por lo que en esta población el uso del Alo-TCPH se podría reducir, sobre todo en los más jóvenes entre 15-20 años de edad[31]. El análisis del protocolo nórdico NOPHO 2008, que incluyó 601 pacientes entre 18-45 años, mostró una sobrevida a 5 años del 78%. La tasa de Alo-TCPH en primera línea fue de 20% en este grupo etario, siendo la principal causa la mala respuesta al tratamiento basada en la ERM[32]. Para el GRAALL-2005, la sobrevida global del grupo 18-34 años fue de 67% a 5 años (61%-71%); la tasa de trasplante fue de 38%[33]. Los resultados del protocolo CALGB-10403 mostraron una sobrevida libre de evento y sobrevida global a 3 años de 59% y 73%, respectivamente, para pacientes entre 17-39 años de edad; de los 263 pacientes que alcanzaron remisión, 20 fueron a Alo-TCPH (8%) en primera RC, tres de ellos por presentar t(4;11). En este estudio la selec-

ción del Alo-TCPH estaba dada por el criterio del médico tratante salvo unos pocos grupos de riesgo adverso[34]. Cuando se compararon los resultados de este protocolo contra una cohorte de pacientes que recibieron Alo-TCPH en primera RC del CIBMTR, la sobrevida global fue mejor para los pacientes que recibieron quimioterapia intensiva sin trasplante[35].
La experiencia argentina en pacientes con LLA Filadelfia negativa entre 15-40 años de edad, informó una sobrevida libre de evento y sobrevida global de 49% y 56%, respectivamente. Un 12% de los pacientes fueron a trasplante en primera RC con una sobrevida libre de evento a 3 años de 66%[36].

Pacientes con compromiso del sistema nervioso central al diagnóstico

La afectación del sistema nervioso central (SNC) al diagnóstico confiere inferior sobrevida en LLA Filadelfia negativa[37]. El GRAALL-2005 encontró una mediana de sobrevida de 1,9 años en los pacientes con SNC+ al diagnóstico, con mayor mortalidad debido a exceso de toxicidad y sin cambios por la asignación a Alo-TCPH en primera remisión[37]. Si bien la indicación de Alo-TCPH en este contexto puede variar por grupo cooperativo, algunos expertos recomiendan consolidar con Alo-TCPH en primera RC en estos pacientes cuando, además de SNC+, se suma otro factor de pronóstico adverso[38].

¿Cuándo trasplantar un paciente con riesgo alto?

En pacientes que reciben un Alo-TCPH en 1RC, el número de consolidaciones previo al trasplante varía por protocolo de tratamiento. Algunos autores encontraron que el número de consolidaciones previo al Alo-TCPH no impacta los resultados en pacientes que ya alcanzaron ERM negativa y el trasplante debería realizarse en cuanto el donante se encuentre disponible[39,40].
Los pacientes que ingresan al trasplante con ERM negativa tienen mejor resultado post-trasplante. En pacientes con fenotipos de LLA que tienen tratamientos efectivos de rescate, se debe intentar negativizar la ERM previo al Alo-TCPH[41–45]. En pacientes LLA-B Phi+, recibir un Alo-TCPH con ERM negativa se asoció a menor incidencia de recaída a 5 años vs. aquellos que ingresan con ERM positiva, medida por técnica molecular (8% vs. 39% para pacientes con ERM positiva; p = 0,007)[46]. La ERM debe medirse entre 2-3 semanas previo al inicio del acondicionamiento, por citometría de flujo y/o biología molecular (BCR/ABL, IG/TCR)[19].

CONCLUSIONES

Nuevas herramientas para diagnosticar y monitorizar la respuesta al tratamiento permitirán estratificar los pacientes que se benefician del Alo-TCPH con más precisión. Asimismo, el rol del Alo-TCPH en pacientes de alto riesgo en el contexto de tratamientos libres de quimioterapia se determinará en un futuro cercano.

Conflictos de interés: la autora declara haber recibido honorarios por parte de Amgen y Pfizer por concepto de conferencias en las que ha participado.

Bibliografía

1. Pui C-H, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2006;354: 166–178.
2. Boissel N, Baruchel A. Acute lymphoblastic leukemia in adolescent and young adults: treat as adults or as children? Blood. 2018;132: 351–361.
3. Spyridonidis A. To Transplant or Not To Transplant in First Remission Acute Lymphoblastic Leukemia? Study group data give some answers, but not all. Transplant Cell Ther. 2022;28: 791–792.
4. Pidala J, Djulbegovic B, Anasetti C, Kharfan-Dabaja M, Kumar A. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) in first complete remission. Cochrane Database Syst Rev. 2011;2011: CD008818.
5. Weiden PL, Flournoy N, Thomas ED, Prentice R, Fefer A, Buckner CD, et al. Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts. N Engl J Med. 1979;300: 1068–1073.
6. Yeshurun M, Weisdorf D, Rowe JM, Tallman MS, Zhang M-J, Wang H-L, et al. The impact of the graft-versus-leukemia effect on survival in acute lymphoblastic leukemia. Blood Adv. 2019;3: 670–680.
7. Prockop S, Wachter F. The current landscape: Allogeneic hematopoietic stem cell transplant for acute lymphoblastic leukemia. Best Pract Res Clin Haematol. 2023;36: 101485.
8. Gökbuget N, Ihrig K, Stadler M, Stelljes M, Elmaagacli A, Starck M, et al. General condition and comorbidity of long-term survivors of adult acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2023;108: 1758–1767.
9. DeFilipp Z, Advani AS, Bachanova V, Cassaday RD, Deangelo DJ, Kebriaei P, et al. Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Updated 2019 Evidence-Based Review from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25: 2113–2123.
10. Basquiera AL, Seiwald MC, Best Aguilera CR, Enciso L, Fernandez I, Jansen AM, et al. Expert Recommendations for the Diagnosis, Treatment, and Management of Adult B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Latin America. JCO Glob Oncol. 2023;9: e2200292.
11. Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, Basak GW, Chabannon C, de la Camara R, et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. Bone Marrow Transplant. 2022;57: 1217–1239.
12. Giebel S, Labopin M, Socié G, Beelen D, Browne P, Volin L, et al. Improving results of allogeneic hematopoietic cell transplantation for adults with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: an analysis from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Haematologica. 2017;102: 139–149.
13. Ohbiki M, Ito Y, Inamoto Y, Miyamura K, Uchida N, Fukuda T, et al. Improved long-term net survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with hematologic malignancies over two decades. Transplant Cell Ther. 2023. doi:10.1016/j.jtct.2023.09.010
14. Beelen DW, Arnold R, Stelljes M, Alakel N, Brecht A, Bug G, et al. Long-Term Results of Allogeneic Stem Cell Transplantation in Adult Ph- Negative High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia. Transplant Cell Ther. 2022;28: 834–842.
15. Basquiera AL, Berro M, Yantorno S, Castro M, Requejo A, Sorrentino M, et al. Haploidentical transplant in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in Argentina: a comparison with matched related and unrelated donors. Bone Marrow Transplant. 2020;55: 400–408.
16. Giebel S, Labopin M, Salmenniemi U, Socié G, Bondarenko S, Blaise D, et al. Posttransplant cyclophosphamide versus antithymocyte globulin in patients with acute lymphoblastic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors. A study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Cancer. 2023. doi:10.1002/cncr.35004
17. Sanz J, Galimard J-E, Labopin M, Afanasyev B, Sergeevich MI, Angelucci E, et al. Post-transplant cyclophosphamide containing regimens after matched sibling, matched unrelated and haploidentical donor transplants in patients with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission, a comparative study of the ALWP of the EBMT. J Hematol Oncol. 2021;14: 84.
18. Berry DA, Zhou S, Higley H, Mukundan L, Fu S, Reaman GH, et al. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. JAMA Oncol. 2017;3: e170580.
19. Yafour N, Hamzy F, Elkababri M, Yakoub-Agha I, Bekadja MA. [Acute lymphoblastic leukemia in developing countries: Management from the transplant indication (allo/auto) until post-transplant follow-up. Guidelines from the SFGM-TC]. Bull Cancer. 2023;110: S30–S38.
20. Lafage-Pochitaloff M, Baranger L, Hunault M, Cuccuini W, Lefebvre C, Bidet A, et al. Impact of cytogenetic abnormalities in adults with Ph-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2017;130: 1832–1844.
21. Giebel S, Marks DI, Boissel N, Baron F, Chiaretti S, Ciceri F, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission: a position statement of the European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (EWALL) and the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplant. 2019;54: 798–809.
22. Dhédin N, Huynh A, Maury S, Tabrizi R, Beldjord K, Asnafi V, et al. Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2015;125: 2486–2496.
23. Gökbuget N, Kneba M, Raff T, Trautmann H, Bartram C-R, Arnold R, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. Blood. 2012;120: 1868–1876.
24. Ravandi F, Othus M, O'Brien SM, Forman SJ, Ha CS, Wong JYC, et al. US Intergroup Study of Chemotherapy Plus Dasatinib and Allogeneic Stem Cell Transplant in Philadelphia Chromosome Positive ALL. Blood Adv. 2016;1: 250–259.
25. Fielding AK, Rowe JM, Richards SM, Buck G, Moorman AV, Durrant IJ, et al. Prospective outcome data on 267 unselected adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia confirms superiority of allogeneic transplantation over chemotherapy in the pre-imatinib era: results from the International ALL Trial MRC UKALLXII/ECOG2993. Blood. 2009;113: 4489–4496.
26. Fielding AK, Rowe JM, Buck G, Foroni L, Gerrard G, Litzow MR, et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard

treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2014;123: 843–850.

27. Bassan R, Rossi G, Pogliani EM, Di Bona E, Angelucci E, Cavattoni I, et al. Chemotherapy-phased imatinib pulses improve long-term outcome of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Northern Italy Leukemia Group protocol 09/00. J Clin Oncol. 2010;28: 3644–3652.
28. Wieduwilt MJ, Yin J, Wetzler M, Uy GL, Powell BL, Kolitz JE, et al. Dasatinib and dexamethasone followed by hematopoietic cell transplantation for adults with Ph-positive ALL. Blood Adv. 2021;5: 4691–4700.
29. Ghobadi A, Slade M, Kantarjian H, Alvarenga J, Aldoss I, Mohammed KA, et al. The role of allogeneic transplant for adult Ph+ ALL in CR1 with complete molecular remission: a retrospective analysis. Blood. 2022;140: 2101–2112.
30. Siegel SE, Stock W, Johnson RH, Advani A, Muffly L, Douer D, et al. Pediatric-Inspired Treatment Regimens for Adolescents and Young Adults With Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia: A Review. JAMA Oncol. 2018;4: 725–734.
31. Isakoff MS, Freyer DR, Bleyer A. Young adults with acute lymphoblastic leukemia treated with a pediatric-inspired regimen do not need a bone marrow transplant in first remission. Blood. 2013;121: 5253–5255.
32. Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, Griškevičius L, Hallböök H, Heyman M, et al. Results of NOPHO ALL2008 treatment for patients aged 1-45 years with acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2018;32: 606–615.
33. Huguet F, Chevret S, Leguay T, Thomas X, Boissel N, Escoffre-Barbe M, et al. Intensified Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: Report of the Randomized GRAALL-2005 Clinical Trial. J Clin Oncol. 2018;36: 2514–2523.
34. Stock W, Luger SM, Advani AS, Yin J, Harvey RC, Mullighan CG, et al. A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: results of CALGB 10403. Blood. 2019;133: 1548–1559.
35. Wieduwilt MJ, Stock W, Advani A, Luger S, Larson RA, Tallman M, et al. Superior survival with pediatric-style chemotherapy compared to myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in older adolescents and young adults with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: analysis from CALGB 10403 and the CIBMTR. Leukemia. 2021;35: 2076–2085.
36. Ferrari LC, Rivas MM, Navickas AB, Dick H, Mela Osorio MJ, Agamennoni L, et al. PH negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults treated according a MRD adapted BFM ALL IC 2009 protocol: Argentine real-world data on 171 patients. Ann Hematol. 2023;102: 1087–1097.
37. Orvain C, Chantepie S, Thomas X, Escofrre-Barbe M, Huguet F, Desbrosses Y, et al. Impact of central nervous system involvement in adult patients with Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia: a GRAALL-2005 study. Haematologica. 2023. doi:10.3324/haematol.2022.282332
38. Kopmar NE, Cassaday RD. How I prevent and treat central nervous system disease in adults with acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2023;141: 1379–1388.
39. Fu W, Huang A, Lu G, Ni X, Gao L, Chen L, et al. Value of pre-transplant consolidation chemotherapy in adults with acute lymphoblastic leukemia undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation without minimal residual disease in first complete remission. Leuk Lymphoma. 2021;62: 952–959.
40. Bejanyan N, Zhang M-J, Wang H-L, Lazaryan A, de Lima M, Marks DI, et al. Pretransplant consolidation is not beneficial for adults with ALL undergoing myeloablative allogeneic transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2018;24: 945–955.
41. Bassan R, Brüggemann M, Radcliffe H-S, Hartfield E, Kreuzbauer G, Wetten S. A systematic literature review and meta-analysis of minimal residual disease as a prognostic indicator in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2019;104: 2028–2039.
42. Zhao X-S, Liu Y-R, Xu L-P, Wang Y, Zhang X-H, Chen H, et al. Minimal residual disease status determined by multiparametric flow cytometry pretransplantation predicts the outcome of patients with ALL receiving unmanipulated haploidentical allografts. Am J Hematol. 2019;94: 512–521.
43. Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M, Reichle A, Graux C, Faul C, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2018;131: 1522–1531.
44. Short NJ, Jabbour E, Albitar M, de Lima M, Gore L, Jorgensen J, et al. Recommendations for the assessment and management of measurable residual disease in adults with acute lymphoblastic leukemia: A consensus of North American experts. Am J Hematol. 2019;94: 257–265.
45. Ribera J-M, Genescà E, Ribera J. Who Should Receive an Allogeneic Transplant in First Complete Remission? Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2020;20 Suppl 1: S48–S51.
46. Lussana F, Intermesoli T, Gianni F, Boschini C, Masciulli A, Spinelli O, et al. Achieving Molecular Remission before Allogeneic Stem Cell Transplantation in Adult Patients with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Impact on Relapse and Long-Term Outcome. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22: 1983–1987.
47. Wieduwilt MJ, Metheny L, Zhang M-J, Wang H-L, Estrada-Merly N, Marks DI, et al. Haploidentical vs sibling, unrelated, or cord blood hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia. Blood Adv. 2022;6: 339–357.

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.

Tratamiento anticoagulante en el paciente cirrótico en la era de los DOACS

Anticoagulation therapy in the cirrhotic patient in the DOACS era

Kujta Nadia Isabel

Hospital de Gastroenterología Dr. Bonorino Udaondo; Clínica San Camilo

lnkujta@yahoo.com

MANEJO DE SITUACIONES ESPECIALES EN HEMOSTASIA I: ANTICOAGULACIÓN EN DISTINTOS ESCENARIOS CLINICOS

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 339-344
Octubre 2023

Palabras claves: DOACS,
paciente cirrótico,
trombosis portal

Keywords: DOACS,
cirrhotic patient,
portal thrombosis.

El tratamiento anticoagulante en los pacientes cirróticos es complejo porque se trata de una población donde se combinan: una profunda alteración en la hemostasia y un aumento en el riesgo de sangrado asociado a hipertensión portal y descompensación.

El aumento progresivo de la población con hígado graso no alcohólico (NAFLD) y su evolución más severa, la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), ha incrementado la necesidad de considerar el uso de tratamiento anticoagulante en ella, ya que este puede cambiar el curso de la enfermedad y sus complicaciones[1].

Ninguno de las pruebas de coagulación estándares se correlacionan con la situación hemostática real del paciente cirrótico[1]. El concepto erróneo de que por tener los test básicos de coagulación alterados el paciente se encontraba auto anticoagulado y por lo tanto protegido de eventos trombóticos y con mayor riesgo de sangrar llevó a sub tratar pacientes con clara indicación de anticoagulación y también a que fueran excluidos de los estudios controlados aleatorizados de los anticoagulantes de acción directa (DOACs)[1,2].

Está demostrado que la hemostasia en el paciente cirrótico se encuentra en un delicado equilibrio (por disminución tanto de factores procoagulantes como anticoagulantes) que fácilmente puede inclinarse hacia el sangrado o la trombosis cuando existen factores externos que lo descompensan como: la insuficiencia renal[4], infecciones, anemia, sobrecarga de volumen, medicamentos, alcohol[3,5]. El Rango internacional normalizado (RIN) y su utilización para control de los pacientes que reciben anti vitamina K (AVK), es problemático debido a que no tiene su correlato en el paciente cirrótico, y puede encontrarse basalmente alterado[6].

AUMENTO RIESGO TROMBOSIS:

- ↓ PC y PS
- ↑ Factor VIII
- ↓ Antitrombina
- ↓ TFPI
- ↓ ADAMTS 13
- ↑ Factor de Von Willebrand
- ↑ PAI
- ↓ Plasminógeno

AUMENTO EN EL RIESGO DE SANGRADO

- ↑ producción de óxido nítrico y prostaciclina
- ↓ Factor: II, V, VII, IX, X, XI
- ↓ fibrinógeno/disfibrinogenemia
- déficit de vitamina K
- ↓ función plaquetaria
- ↓ recuento de plaquetas
- ↓ inhibidor plasmina
- ↑ activador tisular del plasminógeno
- ↓ TAFI
- ↓ factor XIII

Cuadro 1: modificaciones en la hemostasia del paciente cirrótico.

Debe tenerse en cuenta que la etiología de la enfermedad hepática es diversa y puede haber diferencias en los parámetros hemostáticos según estas etiologías[3].

Dentro de las causas de sangrado en las enfermedades hepáticas mencionamos: 1) la hipertensión portal, que puede llevar a hemorragia severa por rotura de varices esofágicas, no relacionado a trastornos de la hemostasia 2) el sangrado relacionado a procedimiento donde se produce una injuria mecánica de los vasos, no provocado por fallas hemostáticas 3) el sangrado espontáneo (hematomas, sangrado mucoso, sangrado en los sitios de punción) que puede estar relacionado a fallas hemostáticas, como la disolución prematura del coágulo o hiperfibrinólisis, que en la enfermedad hepática se ha denominado "coagulación intravascular acelerada y fibrinólisis"[5].

La hipertensión portal provoca cambios hemodinámicos que pueden afectar la función endotelial y genera esplenomegalia, que aumenta el secuestro plaquetario[7].

Dentro de las causas de trombosis en la población cirrótica tenemos la hipercoagulabilidad, cambios hemodinámicos (disminución del flujo portal) y el daño en la vasculatura[8]. Un amplio estudio demostró que los pacientes cirróticos presentan un mayor riesgo de trombosis venosa en comparación con los no cirróticos[9]. El riesgo de eventos trombóticos es 1-7 veces más alto en esta población comparada con la población general[10]. La prevalencia de la trombosis de la vena porta (TVP) aumenta en paralelo con la gravedad de la cirrosis: 10% en pacientes con cirrosis compensada Child-Pugh A, 17% en pacientes con cirrosis avanzada Child-Pugh B/C y hasta el 26% en los candidatos a trasplante hepático (TH). La incidencia de TVP a 1 año oscila entre el 3,7% y el 24,4%[11]. La TVP se asocia con descompensación hepática y aumento en el riesgo de mortalidad[12].

El NAFLD está independientemente asociado a un riesgo aumentado de anormalidad cardiacas, incluida la FA[13] y un riesgo aumentado de tromboembolismo venoso[14]. El NASH es una de las principales etiologías que llevan al trasplante hepático[15].

La formación de microtrombos intrahepáticos tanto en pacientes con cirrosis como con insuficiencia hepática aguda jugaría un papel fundamental en la progresión de la fibrosis como resultado de la isquemia local, proceso denominado extinción parenquimatosa[3].

Dentro de los Factores de riesgo de TVP en el paciente cirrótico encontramos: las alteraciones en el flujo, volumen y velocidad de la circulación portal (siendo el flujo < 15 cm/s mayor factor predictor) [16], el disbalance de la hemostasia hacia el lado protrombótico, las trombofilias adquiridas y heredadas (mutación de la protrombina G20210A y Factor V Leyden)[3], alteraciones locales de la vena porta (translocación bacteriana, inflamación local), la terapia endoscópica, la historia previa de sangrado varicial, la cirugía abdominal, la esplenectomía, la cirugías de shunt portosistémica, la cirrosis criptogénica y por NASH[11], las enfermedades malignas y las infecciones intra abdominales[17].

Si bien la recanalización espontánea (más frecuente en la trombosis parcial) es posible, la evolución más frecuente es hacia la progresión, Si la trombosis es completa podría generar un aumento de la resistencia al flujo sanguíneo portal, empeorando la hipertensión portal (proximal al trombo), pero en pacientes con circulación colateral extensa y un flujo sanguíneo portal hepatópeto muy bajo o ausente el desarrollo de TVP puede no tener consecuencias.

Hay estudios que sostienen la progresión de la cirrosis con el desarrollo de PVT[18]. En pacientes con hemorragia varicial, se observó que la TVP se asocia a mayor riesgo de fracaso en el control de la hemorragia aguda y a nuevas hemorragias a corto plazo[19].
El tratamiento exitoso de la TVP disminuye la presión varicial y reduce el riesgo de descompensación. Pacientes que logran la recanalización tienen mejor sobrevida en relación a pacientes con trombosis estable o progresiva, Este efecto es especialmente marcado en pacientes con enfermedad hepática avanzada (Child-Pugh B y C vs A)[11].
En un estudio de Villa y col. que usa heparina profiláctica en pacientes con cirrosis sin TVP se observó un efecto beneficioso similar en la sobrevida[20]. En diferentes modelos experimentales de cirrosis la anticoagulación mostró un efecto beneficioso sobre la hipertensión y fibrosis, esto también quedó reflejado en estudios epidemiológicos con gran número de pacientes anticoagulados por FA[21]. Por lo tanto, un beneficio directo del tratamiento anticoagulante en la historia natural de la cirrosis es claro. En un metanálisis reciente, la anticoagulación se asoció con disminución de la mortalidad en 6 /26 estudios[22].
El impacto de la trombosis portal sobre el trasplante hepático y la evolución post trasplante es muy importante, esto se debe a que es indispensable que se genere un flujo portal adecuado para el injerto, el porcentaje de sobrevida disminuye cuando la TVP es completa a los 30 días hasta el año post trasplante. La re trombosis temprana post trasplante, se asocia con aumento en la mortalidad por lo que la anticoagulación está recomendada en el periodo post operatorio[23].
Dentro de los factores predictores para la recanalización tenemos: el inicio temprano del tratamiento anticoagulante (antes de los 6 meses del diagnóstico), el compromiso de la vena mesentérica y la severidad de la enfermedad hepática. El tiempo medio para la recanalización es de 5.5 a 8 meses y las guías sugieren un tratamiento por 6 meses[40]. Sin embargo, se ha sugerido que en algunos pacientes la recanalización puede lograrse si se prolonga la anticoagulación hasta 1 año. La recurrencia de la trombosis, entre los 2 y 5 meses de finalizado el tratamiento es frecuente (27 al 38%) e independiente de la duración de la terapia anticoagulante por lo que, para prevenirla, especialmente en paciente en lista de trasplante podría considerarse la anticoagulación a largo plazo[11].
Varios estudios han investigado la eficacia y seguridad de la anticoagulación para el tratamiento de la trombosis venosa periférica en pacientes con cirrosis. La mayoría de los estudios son retrospectivos con diferencias en los criterios de inclusión y regímenes de coagulación. Un estudio de Guerrero y col, un metanálisis con 500 pacientes de 5 estudios de cohortes donde se compara el efecto de la anticoagulación vs no tratamiento, demostró que la anticoagulación reduce todas las causas de mortalidad y que este efecto beneficioso es independiente de la severidad de la trombosis y de la recanalización y que la anticoagulación efectivamente promueve la recanalización, pero con un aumento en el riesgo de sangrado. La anticoagulación proporcionó además un aumento significativo de la supervivencia más allá de los 24 meses[24].
En relación al tratamiento anticoagulante la heparina de bajo peso molecular (HBPM), es el tratamiento inicial de elección, (dosis de 1 mg/Kg 2 veces por día en comparación con otras dosis mostró igual tasa de recanalización con menos riesgo de sangrado)[25]. La administración parenteral que va en detrimento de la calidad de vida y el alto costo hacen que este tratamiento sea un problema, por lo que los antagonistas de la vitamina K (AVK) son una opción para el tratamiento a largo plazo. Sin embargo, en pacientes con alteraciones basales del RIN el rango terapéutico adecuado es difícil de mantener. Por lo que los anticoagulantes de acción directa (DOACs) surgen como alternativa prometedora. Hay muchos estudios que compararon la seguridad de los DOACs con AVK y HBPM en la población con cirrosis (en su mayoría compensada, CHILD A y B) y TVP, la mayoría con escaso número de pacientes. De estos estudios surge que los DOACs tendrían la misma eficacia que los AVK con riesgo similar en relación al sangrado[26-36].
En pacientes tratados con AVK, un estudio demostró que aquellos con un recuento de plaquetas < 50.000/ul tenían un mayor riesgo de hemorragia, pero este valor de corte no se confirma en otros estudios. En contextos distintos a la TVP en la cirrosis, se ha propuesto reducir la dosis de anticoagulante (es decir, HBPM) en pacientes con un recuento de plaquetas inferior a 50.000/ul y considerar la interrupción en pacientes con plaquetas inferior a 30.000/ul[11].
En un metanálisis de estudio de 7 cohortes de pacientes con FA y cirrosis, el uso de anticoagulación

se asoció a significativa reducción del riesgo de stroke. Cuando se compara con no anticoagulación el uso de anticoagulantes no se asoció con aumento significativo del riesgo de sangrado. Comparado con warfarina el uso de DOACs se asoció a menor riesgo de sangrado[37].

En otro metanálisis en población asiática con Fa no valvular diagnosticada de novo y enfermedad hepática activa diagnosticada dentro de los 3 años previos del inicio del tratamiento anticoagulante que involucró 37353 paciente (warfarina:12,778, DOACs: 24,575; 42.5% rivaroxaban, 27.4% dabigatrán, 22.6% apixaban, y 7.5% edoxaban) la incidencia acumulada de: stroke isquémico, hemorragia intracraneal, todas las causas de muerte, hospitalización por sangrado gastrointestinal, hospitalización por sangrado mayor, y resultados compuestos fueron significativamente menores en el grupo DOACs. En un análisis separado de los pacientes con cirrosis (768 pacientes) 41.9% con warfarina y 58.1% con DOACs se repitieron los resultados, aunque no fue estadísticamente significativo por el tamaño de la muestra. La efectividad y seguridad de los DOACs fue consistentemente observada independientemente del tipo de DOAC y el régimen de dosis y en varios subgrupos de alto riesgo. Es decir, los DOACs se asociaron con mejor efectividad y seguridad que la warfarina[2].

La disfunción hepática puede afectar la farmacocinética de los DOACs[38], 65% del rivaroxaban tiene metabolismo hepático, 18% involucra metabolismo por P450, es decir que un moderado deterioro de la función hepática reduce el clearance del rivaroxaban provocando un aumento de exposición[39]. Por lo que su uso no está recomendado en pacientes CHILD C.

Guías de Recomendaciones: Baveno VII (publicada en diciembre 2021): Siendo la evidencia científica A (alta) a D (muy baja) y los niveles de recomendación 1(fuerte), 2(débil)[40]

- El screening para TVP es recomendado en todos los pacientes que son potenciales candidatos a trasplante. (D2)
- La ocurrencia de TVP en presencia de Hepatocarcinoma no implica directamente la presencia de invasión tumoral vascular, por lo que se recomienda completar con más imágenes (Tomografía y/o Resonancia) (D2)
- La anticoagulación está recomendada en pacientes con cirrosis y TVP reciente (< 6 meses) completa o parcial (oclusión >50%), con o sin extensión a la vena mesentérica superior o sintomática independientemente de la extensión o en candidatos potenciales a trasplante hepático independientemente del grado de oclusión y extensión. (C2)
- En candidatos a trasplante el objetivo de la anticoagulación es la prevención de la progresión para facilitar una adecuada anastomosis del hígado trasplantado y para reducir las comorbilidades y la mortalidad postrasplante. (C1)
- La anticoagulación debe ser mantenida hasta la recanalización o por un mínimo de 6 meses, continuando luego de la recanalización en pacientes candidatos a trasplante y en todos aquellos con riesgo de re trombosis equilibrando los beneficios de prevenir la recurrencia y aumentar supervivencia con el riesgo de hemorragia. (C1)
- Pacientes con recuento de plaquetas < 50000/mm3 con alto riesgo de TVP, pero alto riesgo de sangrar la indicación de anticoagulación debe ser analizada caso por caso. (C2)
- La anticoagulación debe iniciarse preferiblemente con HBPM y mantenida con HBPM (su uso se basa en datos sólidos), AVK (suponen un reto en relación al RIN) o DOACs (facilidad en su uso, pero con menos datos disponibles) (C1)
- En relación a los DOACs, son seguros en Cirróticos Child A, debido a la posibilidad de acumulación deben usarse con cuidado en Child B, así como en pacientes con clearence < 30 ml/min y no está recomendado su uso en Child C fuera de protocolos. (B2)
- En relación a los perfiles de eficacia y seguridad en el paciente cirrótico de los distintos DOACs hasta el momento ninguna recomendación puede hacerse en favor de un DOAC específico. (D2)

En relación a los DOACs, estas recomendaciones son coincidentes con las de la Guía Clínica para la prevención y manejo del sangrado y trombosis en los pacientes con cirrosis de la Asociación Europea para el Estudio del hígado (EASL) publicada en marzo 2022[41].

Conclusión

Es evidente que ha habido avances en el conocimiento de la hemostasia en el cirrótico y que la evidencia avala el beneficio directo del tratamiento anticoagulante en la historia natural de la cirrosis,

incluso asociado con disminución de la mortalidad. También es evidente el avance en el conocimiento de la utilidad y seguridad de los DOACs, sumado al aumento en la accesibilidad a este tipo de fármacos, pero estudios con diseños adecuados se requieren para definir la dosis óptima y más segura para prevenir tanto el sangrado como la trombosis en esta población.

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Protopapas AA, Savopoulos C, Skoura L, Goulis I. Anticoagulation in Patients with Liver Cirrhosis: Friend or Foe? Dig Dis Sci 2023; 68(6):2237-2246.
2. Lee SR, Lee HJ, Choi EK y col. Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Liver Disease. J Am Coll Cardiol 2019; 73(25):3295-3308.
3. Ballestri S, Capitelli M, Fontana MC y col. Direct Oral Anticoagulants in Patients with Liver Disease in the Era of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Global Epidemic: A Narrative Review. Adv Ther 2020; 37(5):1910-1932.
4. Zanetto A, Rinder HM, Campello E y col. Acute Kidney Injury in Decompensated Cirrhosis Is Associated With Both Hypo-coagulable and Hyper-coagulable Features. Hepatology 2020; 72(4):1327-1340.
5. O'Leary JG, Greenberg CS, Patton HM, Caldwell SH. AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis. Gastroenterology 2019;157(1):34-43.
6. Bellest, Laurent et al. A modified international normalized ratio as an effective way of prothrombin time standardization in hepatology. Hepatology (Baltimore, Md.)2007; 46,2: 528-34
7. Cahill, P A et al. "Endothelial dysfunction in cirrhosis and portal hypertension." Pharmacology & therapeutics 2001; 89,3: 273-93.
8. La Villa, Giorgio, and Paolo Gentilini. "Hemodynamic alterations in liver cirrhosis." Molecular aspects of medicine; 2008; 29,1-2: 112-8.
9. Søgaard, Kirstine Kobberøe et al. "Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study." The American journal of gastroenterology; 2009; 104,1: 96-101.
10. Ambrosino, Pasquale et al. "The risk of venous thromboembolism in patients with cirrhosis. A systematic review and meta-analysis." Thrombosis and haemostasis 2017; 117,1: 139-148
11. Senzolo M, Garcia-Tsao G, García-Pagán JC. Current knowledge and management of portal vein thrombosis in cirrhosis. J Hepatol 2021; 75(2):442-453
12. Chun HS, Choe AR, Lee M y col. Treatment of direct oral anticoagulants in patients with liver cirrhosis and portal vein thrombosis. Clin Mol Hepatol 2021; 27(4):535-552.
13. Ballestri S, Lonardo A, Bonapace S, Byrne CD, Loria P, Targher G. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol; 2014; 20(7):1724-45.
14. Stine JG, Niccum BA, Zimmet AN, Intagliata N, Caldwell SH, Argo CK, Northup PG. Increased risk of venous thromboembolism in hospitalized patients with cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis. Clin Transl Gastroenterol. 2018; 9(3):140
15. Noureddin M, y col. NASH Leading Cause of Liver Transplant in Women: Updated Analysis of Indications For Liver Transplant and Ethnic and Gender Variances. Am J Gastroenterol. 2018; 113(11):1649-1659.
16. Stine, Jonathan G et al. "Decreased portal vein velocity is predictive of the development of portal vein thrombosis: A matched case-control study." Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver; 2018 38,1: 94-101
17. Ballestri S, Capitelli M, Fontana MC y col. Direct Oral Anticoagulants in Patients with Liver Disease in the Era of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Global Epidemic: A Narrative Review. Adv Ther 2020; 37(5):1910-1932.
18. Zhang, Yan y col. "Prevalence and Clinical Significance of Portal Vein Thrombosis in Patients With Cirrhosis and Acute Decompensation." Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association ;2020; 18,11: 2564-2572.
19. Amitrano, Lucio et al. "Hypoxic hepatitis occurring in cirrhosis after variceal bleeding: still a lethal disease." Journal of clinical gastroenterology ; 2012 46,7: 608-12
20. Villa E, Cammà C, Marietta M y col. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. Gastroenterology 2012; 143(5):1253-1260
21. Serper, Marina et al. "Mortality and Hepatic Decompensation in Patients With Cirrhosis and Atrial Fibrillation Treated With Anticoagulation." Hepatology (Baltimore, Md.); 2021; 73,1: 219-232
22. Valeriani, Emanuele et al. "Anticoagulant Treatment for Splanchnic Vein Thrombosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis." Thrombosis and haemostasis ;202; 121,7: 867-876.
23. Zanetto, Alberto et al. "Mortality in liver transplant recipients with portal vein thrombosis - an updated meta-analysis." Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation ;2018; 31,12: 1318-1329
24. Guerrero A, Campo LD, Piscaglia F, y col. Anticoagulation improves survival in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis: The IMPORTAL competing-risk meta-analysis. J Hepatol 2023; 79(1):69-78.
25. Cui, Shao-bo et al. "Efficacy and safety of anticoagulation therapy with different doses of enoxaparin for portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatitis B." European journal of gastroenterology & hepatology ;2015; 27,8: 914-9.
26. De Gottardi A, Trebicka J, Klinger C, y col. Antithrombotic treatment

with direct-acting oral anticoagulants in patients with splanchnic vein thrombosis and cirrhosis. Liver Int 2017; 37(5):694-699.

27. Intagliata, N M et al. "Direct Oral Anticoagulants in Cirrhosis Patients Pose Similar Risks of Bleeding When Compared to Traditional Anticoagulation." Digestive diseases and sciences 2016 vol. 61,6: 1721-7.
28. Kunk, P et al. Direct Oral Anticoagulants in Patients with Cirrhosis Appear Safe and Effective. Blood 2016; 128 (22): 3827
29. Goriacko, Pavel, Keith T Veltri. "Safety of direct oral anticoagulants vs warfarin in patients with chronic liver disease and atrial fibrillation." European journal of haematology; 2018; 100,5: 488-493
30. Nagaoki, Yuko et al. "Efficacy and safety of edoxaban for treatment of portal vein thrombosis following danaparoid sodium in patients with liver cirrhosis." Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology ; 2018; 48,1: 51-58.
31. Pastori, Daniele et al. "Incidence of bleeding in patients with atrial fibrillation and advanced liver fibrosis on treatment with vitamin K or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants." International journal of cardiology; 2018; 264: 58-63.
32. Hanafy, Amr Shaaban et al. "Randomized controlled trial of rivaroxaban versus warfarin in the management of acute non-neoplastic portal vein thrombosis." Vascular pharmacology; 2019; 113: 86-91
33. Davis, Kyle A et al. "Efficacy and safety of direct oral anticoagulant therapy for the treatment of venous thromboembolism in patients with chronic liver disease." Thrombosis research; 2019; 176: 27-29
34. Davis, Kyle A et al. "Direct oral anticoagulants and warfarin in patients with cirrhosis: a comparison of outcomes." Journal of thrombosis and thrombolysis; 2020; 50,2: 457-461.
35. Wang, Chun-Li et al. "Efficacy and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients With Impaired Liver Function: A Retrospective Cohort Study." Journal of the American Heart Association; 2018; 7,15: e009263. (ART 7, ref 87, estudio)
36. Lee, So-Ryoung et al. "Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Liver Disease." Journal of the American College of Cardiology; 2019; 73,25: 3295-3308.
37. Chokesuwattanaskul R, Thongprayoon C, Bathini T, y col Efficacy and safety of anticoagulation for atrial fibrillation in patients with cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis. 2019; 51(4):489-495.
38. Turco L, de Raucourt E, Valla DC, Villa E. Anticoagulation in the cirrhotic patient. JHEP Rep 2019; 1(3):227-239.
39. Kubitza, Dagmar et al. "Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor." British journal of clinical pharmacology ; 2013; 76,1: 89-98.
40. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C. Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. J Hepatol 2022; 76(4):959-974
41. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis. J Hepatol 2022; 76(5):1151-1184.

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.

Anticoagulación en pacientes renales: el clearence y más allá

Antithrombotic treatment in patients with renal disease. Beyond the clearence

Cortés Guerrieri, Verónica

Departamento de Hematología Clínica. Instituto de Investigaciones Médicas Dr. Alfredo Lanari. Universidad Nacional de Buenos Aires

vcortes1965@gmail.com
hematologíaclinica@lanari.uba.ar

MANEJO DE SITUACIONES ESPECIALES EN HEMOSTASIA I: ANTICOAGULACIÓN EN DISTINTOS ESCENARIOS CLINICOS

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 345-352
Octubre 2023

Palabras claves: anticoagulación, renal, Nefrótico

Keywords: anticoagulation, renal, nephrotic

Introducción

En esta revisión me enfocaré en tres aspectos de la relación entre los pacientes con patología renal y el tratamiento antitrombótico:

- Nefropatía relacionada a la anticoagulación (NRA).
- Anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular y enfermedad renal terminal y en diálisis.
- Síndrome Nefrótico y anticoagulación.

Nefropatía relacionada a la anticoagulación (NRA)

La nefropatía relacionada a la anticoagulación (NRA) es una entidad descripta recientemente. Es causa de insuficiencia renal aguda (IRA) y puede empeorar la evolución de la enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes bajo tratamiento anticoagulante (anti-vitamina K (AVK)/anticoagulantes directos (ACOD)). La magnitud de esta entidad es incierta[1].

En 2010 se publicó una descripción de 2 casos de pacientes (p) anticoagulados con warfarina con RIN (razón internacional normatizada) supra terapéutico[5-9] quienes presentaban hematuria franca e IRA de causa no clara. La anatomía patología mostraba hemorragia glomerular profusa, túbulos con eritrocitos y cilindros hemáticos. Pocos cambios a nivel glomerular: engrosamiento idiopático de la membrana basal en un p y afinamiento de la misma en el otro[2]. Estos hallazgos iniciales fueron confirmados en revisiones de 9 biopsias de p con IRA recibiendo warfarina. Estos p tenían enfermedad renal preexistente y el RIN medio fue de 4,4. Luego del evento índice los p no recuperaron la función renal. En otro análisis similar se evaluaron 48 de 103 biopsias de p con RIN de 3 que tuvieron una medición de la creatinina plasmática a la semana. Dieciocho p cumplían criterios de NRA. No había diferencia en el RIN medio entro los que desarrollaron NRA y los que no. Un estudio retrospectivo en p con RIN mayor a 3 identificó como factores de riesgo para NRA

a la ERC, la diabetes, la hipertensión arterial y la glomerulonefritis. En consecuencia, la anticoagulación en rango supra terapéutico es condición necesaria pero no suficiente para esta entidad. La presencia de un factor adicional parece ser necesaria para el desarrollo de la misma. Este factor podría ser el número reducido de nefronas. Esta disminución de las nefronas puede resultar en una mayor perfusión de los glomérulos preservados e hipertensión glomerular. lo cual en condiciones de sobre anticoagulación los hace vulnerables a hemorragia glomerular o daño glomerular agudo y sangrado posterior. La sobre perfusión glomerular es un factor posible ya que la ERC duplica el riesgo de desarrollar la NRA. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con NRA no cumple criterios de insuficiencia renal crónica. Esto se debe a que existe una gran pérdida de nefronas funcionantes antes de alcanzar un índice de filtrado glomerular (FG) menor de 60 ml/minuto (punto de corte utilizado).

En pacientes con fibrilación auricular (FA), los AVK se asocian a mayor riesgo de eventos renales que los ACOD. En análisis retrospectivos el mayor riesgo de los AVK se asoció a mayor inestabilidad del RIN. En consecuencia, el estar fuera de rango terapéutico puede explicar en parte la mayor cantidad de eventos renales en los pacientes bajo dicumarínicos.

The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) demostró que la FA es un factor de riesgo fuerte que predispone a enfermedad renal terminal en los pacientes con ERC. No se consideró la NRA como posible causa de la progresión de la enfermedad renal.

En pacientes con ERC y probable NRA hay un aumento del 25 % de la mortalidad a los 30 días. Este aumento es independiente de otros factores incluyendo edad, sexo, hemorragia, FA, falla cardiaca y diabetes. Determinar si la NRA está presente en un p con RIN 3 solo se pude confirmar por biopsia renal. Sin embargo, queda claro el aumento de mortalidad a los 30 días en p con IRA y RIN 3. Los autores especulan que esta hemorragia capilar que se produce en NRA pudiera también presentarse a nivel de los capilares cerebrales o cardiacos llevando a la muerte.

En conclusión, hay una falta de reconocimiento de la NRA como problema. Esto quizás se deba:

- Estos p tienen otros factores de riesgo para IRA. En consecuencia, los p con NRA son diagnosticados como de causa multifactorial.
- La NRA es un diagnóstico de exclusión a excepción que se realice biopsia renal
- Existe desconocimiento de esta entidad entre nefrólogos y patólogos
- La NRA se asocia a alta moralidad

En base a esta información es probable que la NRA este subestimada en los estudios pivotales que comparan el uso de warfarina con ACOD en p con FA. Por el contrario, los estudios retrospectivos pueden sobreestimar la NRA.

Hacen falta estudios prospectivos que evalúen esta entidad.

Es recomendable aplicar un algoritmo diagnostico en los p con FA que bajo tratamiento anticoagulante desarrollan IRA o sufren empeoramiento de la ERC preexistente sin una causa clara. Evaluar realización de biopsia renal.

Si la biopsia es compatible con NRA considerar el cambio del tratamiento anticoagulante. En los p que están bajo dicumarínicos cambiar a ACOD. En aquellos que estén recibiendo ACOD disminuir la dosis[1].

Anticoagulación en enfermedad renal crónica (ERC) y terminal

Los pacientes con ERC o enfermedad renal terminal en hemodiálisis que requieren tratamiento anticoagulante han sido excluidos en la mayoría de los estudios clínicos.

Es importante revisar los criterios de ERC y su categorización al momento de prescribir un tratamiento anticoagulante al p individual. (tabla 1)[3]

FA y enfermedad renal

La incidencia y el riesgo de FA aumenta con la severidad de la insuficiencia renal de 6% en estadío 2 a 36% en estadío 4. Globalmente la FA está presente en 20% de los pacientes renales que no se hallan en diálisis y 25 % de los hemodializados. Por otro lado, los p con FA tiene 67% mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal terminal. La FA triplica el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) en p en diálisis[4].

La anticoagulación disminuye el riesgo de ACV en p. con FA a expensas de un aumento del sangrado. El riesgo trombótico y hemorrágico individual se calcula con *CHADS2, CHADS2VaSC* y *HAS-BLED* respectivamente. En general aun los pacientes con mayor riesgo de sangrado se benefician del tratamiento anticoagulante. Sin embargo, los datos en p con enfermedad renal no son claros. Hay 2 escalas

Tabla 1. La clasificación actual de la ERC (para la definición de cronicidad se debe ría mantener el marcador de daño (creatinina o albuminuria) por 3 meses

Disminución del filtrado glomerular	Filtrado glomerular FG <60 ml/min/1.73 m2		
Albuminuria	A1 normal o ligeramente < 30 mg/g		
	A2 moderadamente elevada 30-300mg/g		
	A3 gravemente elevada >300mg/g		
Categoría de filtrado glomerular	Estadio I renal	Filtrado glomerular ml/min	Descripción
G1	1	≥90	Normal o alto
G2	2	60–89	Levemente disminuido
G3a	3	45–59	Leve a moderadamente disminuido
G3b		30–44	Moderada a severamente disminuido
G4	4	15–29	Severamente disminuido
G5	5	<15	Falla renal (requiere terapia de reemplazo diálisis o trasplante)

El cálculo del clearence de creatinina por Cockcroft–Gault es la mejor estimación de la función renal en p ACOD.

de riesgo trombótico validados en pacientes con enfermedad renal pero no discriminan el estadio de la misma: *R2CHADS*, esta escala de puntaje agrega 2 puntos al clásico *CHADS2* en aquellos pacientes con FG < 60 ml /min. La conclusión de los autores es que la disminución del filtrado glomerular se asocia a mayor riesgo trombótico en pacientes con FA que reciben warfarina, rivaroxaban o no se hallan bajo tratamiento anitrombótico[5]. En una valoración de las distintas escalas de riesgo trombótico las guías NICE favorecen a CHADS2VaSC por costo-efectividad[6]. La escala ATRIA evalúa el sangrado en pacientes renales tampoco mostro ser más efectiva que el HAS-BLED (tabla2)[5-7].

El riesgo de hemorragia mayor se basa en el puntaje:
<4 puntos - bajo riesgo (<1%)
4 puntos - riesgo intermedio (2.6%)
>4 puntos - alto riesgo (5.8%)

Un meta análisis realizado en población general con enfermedad renal no terminal (FG referido < 60 ml/minuto) demostró una reducción del 30 % del riesgo de ACV y 45 % reducción del riesgo de muerte con la anticoagulación. En la última década los ACOD se establecieron como la primera elección de tratamiento anticoagulante en p con FA. Se incluyeron pacientes con patología renal y FG mayor a 25 ml /minuto para apixaban y mayor de 30 ml/min para dabigatran, edoxaban y rivaroxaban. Como efecto de clase son igualmente eficaces y más seguros (menor riesgo de sangrado global y cerebral) que la warfarina[8-10].

Terapia anticoagulante en pacientes con ERC severa (FG 15-29 ml/min)

Los p con ERC fueron excluidos de los estudios pivotales que llevaron a la aprobación de los ACOD. No hay estudios randomizados del uso de warfarina en estos pacientes.

Existen distintas aprobaciones en USA y Europa para pacientes con ERC. (tabla 3)

Estudios observacionales indican un perfil de eficacia

Tabla 2. Escala ATRIA de sangrado [7]

Anemia	3
FG < 30 ml/min o diálisis	3
Edad ≥ 75 años	2
Historia de sangrado mayor	1
Historia de hipertensión arterial	1

Tabla 3. ACOD y función renal

Estadio ERC	1.2.3a	3b	4	5 y diálisis
EMA European medicine agency				
Dabigatran	150 mg 2xd.	150 o 110 mg 2xd.	No	No
Rivaroxaban	20 mg/d.	15 mg/d.	15 mg/d.	No
Apixaban	5 mg 2xd.	2.5 mg 2xd con 2 de los siguientes: edad > 80 años, peso < 60 kg creatinina ≥1.5 mg/dl.	2.5 mg 2xd	No
Edoxaban.	60 mg/d.	30 mg/d.	30 mg/d.	No
FDA Food and drug administration	150 mg 2xd.	150 mg 2xd.	75 mg 2xd.	No
Dabigatran				
Rivaroxaban	20 mg/d.	15 mg/d.	15 mg/d.	15 mg/d.
Apixaban	5 mg 2xd.	2.5 mg 2xd con 2 de los siguientes: edad > 80 años, peso< 60 kg creatinina ≥1.5 mg/dl	2.5 mg 2xd con 2 de los siguientes: edad > 80 años, peso< 60 kg creatinina ≥1.5 mg/dl.	2.5 mg 2xd con 2 de los siguientes: edad > 80 años, peso< 60 kg creatinina ≥1.5 mg/dl.
Edoxaban	60 mg/d.	30 mg/d.	30 mg/d.	No

y seguridad favorable para los anti Xa en p con ERC severa (estadio 4) comparado con dicumarínicos. Las guías ESC (European Society Cardiología) recomiendan su uso en dosis reducidas y con cuidado.
El 27% del apixaban se excreta por riñón, el riesgo de sangrado es menor en p renales con apixaban q con warfarina. Por la cual podría ser preferible su uso con respecto a otros ACOD y warfarina[10].

Terapia anticoagulante en pacientes con ERC terminal (FG <15 ml/min o diálisis)

La situación en pacientes con enfermedad renal terminal es al menos controversial. Un meta análisis con 12 estudios con más de 17.000 p en hemodiálisis, 4.010 (23.1%) recibieron AVK. Los pacientes tenían bajo riesgo embólico CHADS2/CHADS-2VaSC scores (< 2). EL tiempo en rango terapéutico (TTR) fue bajo. el tratamiento con AVK se asoció a una disminución no significativa del 26% del riesgo de ACV con un aumento del 21% en los sangrados. El uso de AVK casi duplicó el riesgo de ACV hemorrágico. En la conclusión los autores adjudican la falta de reducción de eventos isquémicos al bajo riesgo embolico de los p incluidos[11]. Un meta análisis más pequeño con 6777p mostró resultados similares con aumento de 30 % de sangrado mayor[12].Otros estudios muestran la baja indicación de AVK en p con FA en hemodiálisis (15%) y la alta (70) % discontinuación del tratamiento en el primer año de estos p, probablemente debido a la estrecha ventana terapéutica de los dicumarínicos[13].
Leung y col. sugieren un enfoque individualizado en estos p en diálisis con CHADS2VaSC ≥ 2 que reciben AVK. Algunos protocolos administran warfarina 3 veces a la semana en diálisis lo cual parece más seguro[4].
Además de la falta de evidencia del uso de AVK en este grupo de pacientes hay que tener en cuenta que pueden causar NRA ya descripta y calcifilaxia. Esta última es una condición dolorosa y a veces letal causada por la oclusión y calcificación de arterias y arteriolas[10].
Debido al aumento de sangrado en pacientes con AVK; el uso de ACOD a priori sería atractivo. Su eficacia y seguridad en este escenario no es clara. La mayor inquietud es la excreción renal de estas drogas (25-35 % para los anti- Xa) y 85%para el dabigatran. El apixaban tiene menor excreción renal.

Sin embargo, con un FG < 30 ml/min duplica su vida media.

La evidencia del uso de ACOD es escasa. Estudios retrospectivos en pacientes en hemodiálisis bajo dabigatran y rivaroxaban mostraron aumento de la incidencia de hospitalización y muerte por sangrado comparado con warfarina[14]. En un estudio comparativo de p recibiendo apixaban y warfarina no hubo diferencia en el riesgo de ACV, pero el apixaban se asoció a reducción del riesgo de sangrado. La dosis de 5 mg cada 12 horas mostró reducción en el riesgo de muerte en relación a dosis bajas de apixaban y a warfarina[15]. Las concentraciones de apixaban fueron similares en ambas dosis (5 mg cada 12 versus 2,5 mg cada 12.No hubo acumulación de droga y la diálisis removió solo el 4 % de la misma[16].

El estudio RENAL-AF *(Renal Hemodialysis Patients Allocated Apixaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation)* se diseñó para determinar la seguridad y eficacia de apixaban versus warfarina. Tuvo problemas de enrolamiento y no pudo mostrar datos concluyentes. Se incluyeron 82p (apixaban) y 72p (warfarina) 154 p con reporte de sangrado mayor y clínicamente relevante similar. La muerte cardiovascular se duplicó en los p con apixaban. El 50 % de los p recibió apixaban 5 mg (2 x d) y el tiempo en rango terapéutico (TTR)con los AVK fue de 44%. Aunque no se pudo para evaluar diferencias entre las ramas; el sangrado clínicamente relevante fue 10 veces mayor que los eventos embólicos en el total de la población[17].

EL estudio AXADIA *(A Safety Study Assessing Oral Anticoagulation With Apixaban vs. Vitamin-K Antagonists in Patients With Atrial Fibrillation (AF) and End-Stage Kidney Disease (ESKD)* randomizó 97 p (30%mujeres; edad media 75 años; CHA2DS2-VASc medio 4.5. Seguimiento medio 429 días; adherencia al apixaban mayor 80%, el TTR en p con warfarina 50.7%. El sangrado fue similar 22 p (45.8%)en el grupo apixaban y 25 p (51.0%) para AVK. Eventos embólicos 10 p (20.8%) en el grupo apixaban y 15 p (30.6%) en grupo AVK. No hubo diferencia entre las ramas en eficacia y seguridad[18]. En el estudio Valkiria se randomizaron 132 p en hemodiálisis a AVK, Rivaroxaban 10 mg con o sin vitamina K. En estos p el rivaroxaban tuvo menos eventos cardiovasculares fatales y no fatales y menos sangrado que los AVK[19].

Basados en estudios farmacológicos la FDA aprobó el uso de Apixaban 5 mg cada 12 y rivaroxaban 15 mg/día en ERC estadio 5 incluyendo diálisis. *KDIGO (**K**idney **D**isease **I**mproving **G**lobal **O**utcomes)* sugiere Apixaban 2,5 mg cada 12[8]. La EMA no recomienda ACOD en esta población (ver tabla 2).

En resumen, no hay evidencia sobre la decisión de anticoagular y con que a paciente con ERC terminal o en diálisis. Esto requiere una decisión individual. Los niveles plasmáticos de las drogas no fueron investigados ampliamente y no se hallan disponibles para guiar la práctica clínica diaria. Se debe informar al paciente sobre la falta de datos del beneficio de la anticoagulación y los posibles daños. Informar sobre tratamientos alternativos no farmacológicos en la prevención del ACV como el cierre de la orejuela izquierda[8,10].

Síndrome Nefrótico (SN)

El SN se caracteriza por proteinuria excesiva (>3.5 g/día), hipoalbuminemia, y edema. Se asocia a una variedad de glomerulopatías, incluyendo nefropatía membranosa (NM), glomeruloesclerosis focal y segmentaria, enfermedad de cambios mínimos y nefropatía IgA. El defecto en la barrera de filtración glomerular en el SN lleva a la pérdida urinaria de anticoagulantes naturales y otras proteínas plasmáticas, lo cual estimula la síntesis hepática de proteínas, incluyendo proteínas relacionadas con la coagulación. Estos cambios llevan a un estado de hipercoagulabilidad con un aumento de hasta 25 % del riesgo de presentar un episodio tromboembólico (TE), mayor aún si la causa es la NM. Los mecanismos posibles de la hipercoagulabilidad

- Aumento de la activación y agregación plaquetaria por aumento del tromboxano A2.
- Estado protrombótico por pérdida urinaria de anticoagulantes naturales (antitrombina y proteína S combinado con aumento de los niveles de fibrinógeno, factor V y VIII.
- Disminución de la fibrinólisis por disminución de plasmina por pérdida urinaria con aumento de inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI1)[20].

El riesgo trombótico en niños y adultos con SN es mayor que en la población general. Especialmente en los primeros 6 meses del diagnóstico. La TE es más frecuente en adultos. La trombosis venosa profunda (TVP) y la trombosis de la vena renal (TVR) son las más frecuentes. La embolia pulmonar (EP) es relativamente común y puede ocurrir en forma asintomática.

El tipo histológico de glomerulopatía, el grado de

proteinuria y la albúmina sérica son los mejores predictores del riesgo trombótico. La hipoalbuminemia < 2.5 g/dl es un factor de riesgo independiente. La trombosis arterial es más rara y puede involucrar cualquier lecho. Hay que considerar siempre en el p individual factores de riesgo adicionales: cáncer, anticuerpos antifosfolípidos, inmovilización, obesidad, embarazo, o cirugía[21].

Es importante valorar el beneficio neto del tratamiento antitrombótico a instaurar. Existen algunas herramientas publicadas que pueden ser útiles. La escala sugerida en las guías KDIGO para p con NM está basada en la escala ATRIA (tabla 2) más otras variables como sexo, raza, nivel de albumina, balance nitrogenado, si dializa. (https://www.med.unc.edu/gntools/bleedrisk.html)

Se recomienda la anticoagulación profiláctica en p con SN grave (NM: albuminemia < 2,4 mg /ml y otras condiciones albuminemia < 2 mg /ml) [9]. No existe consenso sobre el tipo de tratamiento adecuado[21].

Las heparinas y los dicumarinicos son los agentes más ampliamente usados en el tratamiento y profilaxis de eventos TE en p con SN. No existen trabajos randomizados comparando eficacia y seguridad de estas drogas.

Con respecto a la profilaxis, en 2 estudios la heparina de bajo peso molecular (HBPM) probó ser segura y efectiva en estos p. No incluyó rama control. Medjeral y col. evaluaron 143 p. seguimiento medio de 154 semanas. Incluyeron p con alto riesgo trombótico; 40% NM, albuminemia media 1.5 g/dl (0.5–2.9 g/dl). El régimen utilizado dependió del riesgo trombótico. Los p con niveles de albúmina <2.0 g/dl recibieron HBPM (enoxaparina subcutánea, 20 mg/día. Aquellos p que permanecieron hipoalbuminémicos más de 3 meses se cambiaron a warfarina (RIN1,5-2,5). Los p con mejoría de la albúmina a ≥ 2.0–3.0 g/dl recibieron AAS 75 mg/día. La profilaxis fue suspendida con albúmina >3.0 g/dl. No hubo TE en p que recibieron al menos 1 semana la profilaxis. Dos p (1.39%) presentaron TE en la primera semana de seguimiento. Un p (0.69%) presentó hemorragia digestiva mayor. Dos p (1.40%) requirieron transfusión de glóbulos rojos por anemia[22]. Otro estudio no controlado evalúo HBPM y warfarina, no hubo episodios de trombosis, pero si más sangrado en aquellos p con AAS concomitante. Incluyeron 76 p con SN de albúmina <3.0 g/dl con biopsia renal de enfermedad glomerular no diabética. Cuarenta y cuatro p recibieron profilaxis con HBPM o warfarina y 35 p no recibieron ningún tipo de profilaxis. Hubo 4 episodios trombóticos en el grupo que no recibió profilaxis (EP, TVP mas EP, TVR más EP, ACV). Hubo 2 sangrados mayores y 2 menores en el grupo profilaxis. Los p que no recibieron profilaxis tuvieron 2 sangrados menores. Los ACOD han probado ser superiores en seguridad y no inferiores o superiores en eficacia en diferentes escenarios clínicos (FA, profilaxis tromboembólica en p ortopédicos, TE). No han sido estudiados en forma sistemática en p con SN. Existe algunas publicaciones aisladas.

Un estudio piloto no encontró diferencias en eficacia y sangrado en p con SN, déficit de antitrombina y TE venosa que recibieron rivaroxaban o HBPM en forma randomizada[23]. En un trabajo retrospectivo se incluyeron 27 p. con SN bajo apixaban para prevención o tratamiento de TE, la duración del tratamiento fue de 153 días y el seguimiento medio de 14,7 meses. Tres p tenían TE al diagnóstico del SN (2 EP y 1 EP más ACV). Un p presento EP pese a la profilaxis. El 70 % de los p recibieron apixaban 5 mg cada 12 horas No hubo sangrado. Concluyeron que el apixaban disminuyó el riesgo de TE sin aumento de sangrado[24]. Otro estudio de un solo centro reportó 268 p tratados con SN y ACOD. Solo 21 p no tenían otra indicación de anticoagulación. 19 lo recibieron por tromboprofilaxis primaria y 2 como tratamiento de TE en relación al SN. Recibieron apixaban 10 p y rivaroxaban 11p. La dosis de ACOD fue plena en 19 p (5mg cada 12 horas y 20 mg /día. Solo 2 p recibieron apixaban 2,5 mg cada 12 horas. Ningún p tuvo TE, 5 p presentaron sangrado menor. Los p con sangrado menor tenían mayor edad (62 vs 51 años), 80% eran mujeres y tuvieron un mayor tiempo de explosión al ACOD (204 vs 47 días). La media de duración del tratamiento fue de 90 días. El motivo de la suspensión fue la mejoría del SN en la mayoría de los p[20].

Se necesitan más estudios para evaluar la seguridad y eficacia de los ACOD en comparación con warfarina en profilaxis y tratamiento de TE en p SN. La alta unión a proteínas de los ACOD puede llevar a pérdida urinaria y falta de eficacia de estas drogas. Se completó un estudio abierto para evaluar la farmacocinética del apixaban, pero los resultados no han sido publicados. (NCT02599532 www.clinicaltrials.gov).

Mientras tanto se sugiere seguir las actuales recomendaciones KDIGO (para profilaxis y

tratamiento de la TE en pacientes con enfermedad glomerular (Tabla 4- Esquema 1)

Las siguientes consideraciones deben tenerse en cuenta[21]:

1. Anticoagulación transitoria durante eventos de alto riesgo trombótico:
- Heparina no fraccionada 5000u cada 12 horas subcutánea
- HBPM ajustada a función renal

2. Anticoagulación plena para eventos trombóticos
- Heparina endovenosa más dicumarinicos
- Puede haber resistencia inicial a la heparina por déficit de AT
- Los dicumarinicos son de elección. RIN 2-3
- RIN puede oscilar con los cambios en la albuminemia
- Cuidado con las interacciones medicamentosas
- No hay estudios randomizados

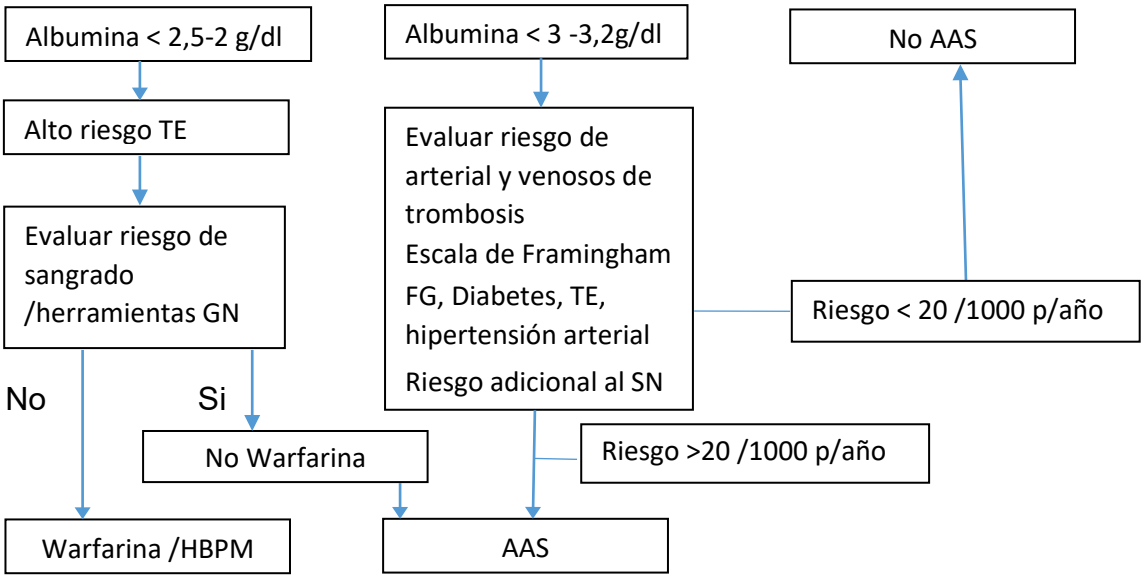
3. Drogas Anti Xa
- La dosis depende del clearence, edad y peso del paciente

La excreción renal es: Apixaban 27%, edoxaban 50%, rivaroxaban 60%
- La hipoalbuminemia no está estudiada en relación a la dosis de estas drogas, tienen alta unión a proteínas:
  Apixaban 92-94%, edoxaban 55%, rivaroxaban 92-95%
- Aunque hay reportes favorables, aun no pueden ser recomendadas. Deben realizarse estudios farmacocinéticos, de eficacia y seguridad.

Tabla 4. Recomendaciones KDIGO para profilaxis y tratamiento de la TE en pacientes con enfermedad glomerular[21]

TE dosis anticoagulación plena por 6-12meses y/o la duración del SN	Dosis anticoagulación profiláctica debe ser considerada	Contraindicaciones absolutas o relativas para anticoagulación profiláctica
• Trombosis venosa • Trombosis arterial • FA	Albúmina <2.0-2,5 g/dl más • Proteinuria >10g/l • IMC >35kg/m2 • Trombofilia hereditaria • ICC III/IV • Cirugía abdominal u ortopédica reciente • Inmovilización prolongada	• Preferencia y adherencia del paciente • Diátesis hemorrágica • Lesión en SNC con riesgo de sangrado • Historia de sangrado gastrointestinal • Fragilidad

Esquema 1. Anticoagulación profiláctica en paciente con SN y GN[21]



Conflictos de interés: La autora declara haber recibido honorarios de parte de Pfizer por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

Bibliografía

1. Brodsky S, Eikelboom J, Hebert LA. Anticoagulant-Related Nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2018;29(12):2787-2793.
2. Brodsky SV, Collins M, Park E y col. Warfarin therapy that results in an International Normalization Ratio above the therapeutic range is associated with accelerated progression of chronic kidney disease. Nephron Clin Pract. 2010;115(2):c142-c146
3. Levey AS, Eckardt KU, Dorman NM, y col. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. Kidney Int. 2020;97(6):1117-1129.
4. Leung KC, MacRae JM. Anticoagulation in CKD and ESRD. J Nephrol. 2019;32(5):719-731.
5. Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, ycol. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R (2) CHADS (2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. Circulation. 2013;127(2):224-232.
6. Effectiveness of tools to predict stroke or thromboembolic events in people with atrial fibrillation NICE guideline Evidence reviews September 2020
7. Fang MC, Go AS, Chang Y y col. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. J Am Coll Cardiol. 2011 Jul 19;58(4):395-401.
8. 3 Turakhia MP, Blankestijn PJ, Carrero JJ, y col. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Eur Heart J. 2018;39(24):2314-2325.
9. 32Sciascia S, Radin M, Schreiber K y col. Chronic kidney disease and anticoagulation: from vitamin K antagonists and heparins to direct oral anticoagulant agents. Intern Emerg Med. 2017;12(8):1101-1108.
10. 33Steffel J, Collins R, Antz M ycol. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation [published correction appears in Europace. 2021 Jun 28. Europace. 2021;23(10):1612-1676.
11. Van Der Meersch H, De Bacquer D, De Vriese AS. Vitamin K antagonists for stroke prevention in hemodialysis patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. Am Heart J. 2017; 184:37-46.
12. Dahal K, Kunwar S, Rijal J y col. Major Bleeding, and Mortality Outcomes in Warfarin Users With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis of Observational Studies. Chest. 2016;149(4):951-959.
13. Shen J; Montez-Rath M; Lenihan C y col. Outcomes After Warfarin Initiation in a Cohort of Hemodialysis Patients With Newly Diagnosed Atrial Fibrillation American Journal of Kidney Diseases. 2015; 66 (4): 677-688
14. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB y col. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. Circulation. 2015;131(11):972-979.
15. Siontis KC, Zhang X, Eckard A y col. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. Circulation. 2018;138(15):1519-1529.
16. Mavrakanas TA, Samer CF, Nessim SJ, y col. Pharmacokinetics at Steady State in Hemodialysis Patients. J Am Soc Nephrol. 2017;28(7):2241-2248.
17. Pokorney SD, Chertow GM, Al-Khalidi HR, y col. Apixaban for Patients With Atrial Fibrillation on Hemodialysis: A Multicenter Randomized Controlled Trial. Circulation. 2022;146(23):1735-1745.
18. Reinecke H, Engelbertz C, Bauersachs R, et al. A Randomized Controlled Trial Comparing Apixaban With the Vitamin K Antagonist Phenprocoumon in Patients on Chronic Hemodialysis: The AXADIA-AFNET 8 Study. Circulation. 2023;147(4):296-309.
19. De Vriese AS, Caluwé R, Van Der Meersch H y col. Safety and Efficacy of Vitamin K Antagonists versus Rivaroxaban in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: A Multicenter Randomized Controlled Trial. J Am Soc Nephrol. 2021;32(6):1474-1483.
20. Kelddal S, Hvas AM, Grove EL y col. Safety and effectiveness of direct oral anticoagulants in patients with nephrotic syndrome: a report of 21 cases. BMC Nephrol. 2022;23(1):305.
21. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int. 2021;100(4S): S1-S276.
22. Medjeral-Thomas N, Ziaj S, Condon M y col. Retrospective analysis of a novel regimen for the prevention of venous thromboembolism in nephrotic syndrome. Clin J Am Soc Nephrol. 2014 Mar;9(3):478-83.
23. Zhang L, Zhang H, Zhang J,y col. Rivaroxaban for the treatment of venous thromboembolism in patients with nephrotic syndrome and low AT-III: A pilot study. Exp Ther Med. 2018;15(1):739-744.
24. Van Meerhaeghe T, Cez A, Dahan K ycol. Apixaban Prophylactic Anticoagulation in Patients with Nephrotic Syndrome. TH Open. 2022;6(4): e299-e303.

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.

El multiverso de la trombocitopenia en el paciente que necesita tratamiento anticoagulante o antiagregante. Qué hacer cuando no sabemos qué hacer.

The multiverse of thrombocytopenia in the anticoagulated or antiplatelet patient. what to do when we don't know what to do.

Ceresetto, José

Hospital Británico, CABA, Buenos Aires, Argentina.

jceresetto@intramed.net

MANEJO DE SITUACIONES ESPECIALES EN HEMOSTASIA I: ANTICOAGULACIÓN EN DISTINTOS ESCENARIOS CLÍNICOS

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 353-367
Octubre 2023

Palabras claves: plaquetopenia, antitrombótico, anticoagulación, antiagregación.

Keywords: thrombocytopenia, antithrombotic, anticoagulation, antiplatelet therapy.

"Solo porque alguien tropieza y pierde el camino no significa que se pierda para siempre"
Dr Strange in the multiverse of madness

Resumen

La trombocitopenia es una limitante fundamental en el paciente que requiere tratamiento anticoagulante o antiagregante porque no evita la formación de un coágulo y aumenta significativamente el riesgo hemorrágico. Solemos paralizarnos y suspender o evitar todo tratamiento antitrombótico, pero eso no detiene al proceso trombogénico y definitivamente no protege al paciente. La caída del recuento de plaquetas empeora el pronóstico de cualquier trombosis en un paciente con cáncer, con un síndrome coronario agudo o en la fibrilación auricular. Debemos considerar al momento de iniciar un tratamiento antitrombótico la patología que estamos tratando, la duración estimada de la trombocitopenia, si se trata de un evento trombótico venoso o arterial y los factores que potencian el riesgo de sangrado. Los valores del recuento de plaquetas por debajo de 50.000/mm^3 son especialmente críticos y deben hacernos cambiar la conducta con la medicación anticoagulante o antiagregante. Por encima de este valor se podría usar cualquier tratamiento antitrombótico sin cambiar las recomendaciones habituales. Cuando tenemos menos de 50.000 plaquetas /mm^3 usar una dosis intermedia de heparinas de bajo peso molecular o eventualmente usar la dosis plena de anticoagulación y sostener los recuentos de plaquetas en niveles seguros mediante transfusión de plaquetas parecen ser alternativas a considerar. Para la patología coronaria aguda jamás debemos dejar de dar aspirina y la conducta actual es doble antiagregación y angioplastia con stents de última generación

con doble antiagregación por 1 a 3 meses. Cuando el recuento de plaquetas está por debajo de 25.000/mm³ no podemos usar agentes anticoagulantes y debemos considerar un filtro de vena cava inferior removible en una trombosis venosa o solo aspirina, con o sin angioplastia, en un evento coronario.

Abstract

Thrombocytopenia is a main limitation in patients who require anticoagulant or antiplatelet treatment because it does not prevent clot activation or progression, but it also significantly increases the hemorrhagic risk. We tend to get paralyzed and suspend or avoid all antithrombotic treatment, but that doesn't stop the thrombogenic process nor protect the patient. Falling platelet counts worsen the prognosis of any thrombosis in patients with cancer, acute coronary syndrome, or atrial fibrillation. We must always consider, when starting antithrombotic treatment either with anticoagulant or antiplatelet drugs, the cause of the thrombocytopenia that we are treating, the estimated duration of it, whether if it is a venous or arterial thrombotic event and factors that might enhance the risk of bleeding. Platelet count values below 50,000/mm³ are especially critical and they should change our anticoagulant or antiplatelet treatment. Above this value, any antithrombotic treatment could be used without changing the usual recommendations. When we have less than 50.000 platelets/mm³ using intermediate dose of low molecular weight heparins or eventually full dose of them with platelet transfusions to keep platelet counts at safe levels seem to be useful alternatives. For acute coronary syndrome we should never avoid aspirin and the current recommendation is primary angioplasty with last generation stents plus double antiplatelet therapy for 1 to 3 months. When the platelet count is below 25.000/mm³ we cannot use anticoagulant agents and should consider a removable inferior vena cava filter in a venous thrombosis or aspirin alone, with or without angioplasty, in a coronary event.

Introducción

El paciente trombocitopénico que requiere anticoagulación o tratamiento antiagregante es un problema frecuente con el que nos encontramos en la práctica cotidiana los hematólogos. Pero sobre todo es un motivo de consulta que será cada vez más frecuente y donde, por ahora, la evidencia de los estudios prospectivos no nos ayuda. Tenemos recomendaciones de expertos[1-4] y la sensación de que cada uno hace lo que quiere. En este extraño multiverso existen múltiples situaciones clínicas donde la conducta será muy diferente. Valores de plaquetas por encima de 100.000 / mm³ posiblemente no nos impresionen ni hagan que cambiemos el tratamiento anticoagulante. ¿Pero hasta donde estamos cómodos con el recuento de plaquetas por debajo de este número para mantener los agentes antitrombóticos? ¿Podemos confiar en que un paciente con esta plaquetopenia está protegido contra la trombosis? Y aquí es donde perdemos la confianza y entran a jugar en la ecuación las sensaciones. En este terreno poco firme, hay una serie de "frases célebres" de muchos colegas que forman parte de un folclore especial. Como, por ejemplo: "la plaquetopenia severa lo protege de la trombosis" que forma parte del mismo pensamiento del que dice "los pacientes cirróticos están auto anticoagulados". Pues no es cierto. La cirrosis es considerada hoy una patología protrombótica y pacientes con menos de 50.000 plaquetas / mm³ hacen de todas formas eventos tromboembólicos. Hasta el 10% de los pacientes oncohematológicos bajo quimioterapia intensiva igualmente tendrá una trombosis[5]. Y sin anticoagulación estos pacientes tienen hasta 47% de nuevos eventos trombóticos, pero también tienen entre 13 y 27% de episodios de sangrado clínicamente significativo. El problema es que no tenemos evidencia adecuada para definir la mejor conducta en los casos de plaquetopenia severa con alto riesgo trombótico. Los estudios clínicos prospectivos con agentes anticoagulantes con los que contamos usan como criterio de exclusión tener menos de 100.000 plaquetas/mm³ y por lo tanto han descartado a los casos con trombocitopenia severa. Además, generalmente la mayoría de los médicos prefiere estrategias más conservadoras, donde el responsable del problema sea la patología del paciente (trombocitopenia) y no una indicación (anticoagulación) del equipo médico. Le tenemos más miedo al sangrado que a la trombosis y por eso usamos medidas defensivas como las transfusiones de plaquetas o simplemente nos quedamos paralizados sin hacer nada. Una encuesta reciente europea a 168 médicos oncólogos y hematólogos con diferentes escenarios clínicos de trombocitopenia con indicación de anticoagulación evidenció la preferencia por las bajas

dosis de heparina de bajo peso molecular (HBPM) en pacientes con trombosis venosa aguda. Pero también una preocupante tendencia a suspender la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular (FA) de alto riesgo embólico o indicar transfusiones de plaquetas como terapia de reemplazo en el síndrome coronario agudo (SCA) con trombocitopenia[5].

Para definir trombocitopenia tenemos que empezar con tomar en cuenta un criterio a partir del cual cambiemos la conducta médica[6]. Y ese número desde el punto de vista clínico es 100.000 / mm^3[1-4]. Ese es el valor de corte para hacer una cirugía en forma segura, para administrar quimioterapia y para definir riesgo como criterio de exclusión en un estudio clínico o como toxicidad grado 1 de un tratamiento. Así que un paciente entre 150.000 y 100.000 plaquetas solo tiene una trombocitopenia leve que no nos cambia en nada la conducta antitrombótica. Con menos de 100 mil plaquetas tenemos un problema y lo denominamos trombocitopénia moderada (Para el Instituto Nacional del cáncer la toxicidad grado 2 va desde 50.000 a 75.000 /mm^3) porque hay que considerar que el mayor riesgo de sangrado puede alterar la ecuación riesgo/beneficio. El tercer valor para considerar y sin dudas el que marcará una conducta diferente con respecto a la medicación antitrombótica concomitante es tener entre 50.000 / plaquetas mm^3 y hasta 25.000 / mm^3. Esto es una trombocitopenia grave (toxicidad grado 3). Por encima de 50.000 plaquetas / mm^3 podemos usar dosis plena de anticoagulación en una trombosis aguda, o podemos dar doble antiagregación en un evento coronario. El último valor que considerar es cuando tenemos menos de 25.000 plaquetas/mm^3 (toxicidad grado 4)[7]. Por debajo de ese número el aumento del riesgo de sangrado es tan exponencial que no podemos usar drogas anticoagulantes ni antiagregantes. Con menos de 10.000 plaquetas /mm^3 existe riesgo de sangrado espontáneo, especialmente cuando la causa de la plaquetopenia no es inmune, y se recomienda terapia sustitutiva mandataria con transfusión de plaquetas[2]. Así que parece bastante claro lo que tenemos que hacer hasta 50 mil plaquetas y por debajo de 25 mil plaquetas/mm^3. Pero nos encontramos con esta zona gris entre 25 mil y 50 mil plaquetas donde aún no podemos definir la mejor conducta con el tratamiento antitrombótico simultáneo. Y por supuesto también tenemos que considerar otras variables que afectan el funcionamiento de la hemostasia y aumentan el riesgo de sangrado, con lo que no podemos tan solo tener en cuenta el número absoluto del recuento de plaquetas[8].

La causa y duración de la trombocitopénia es otra variable a tener en cuenta para decidir la anticoagulación y entender a que nos enfrentamos. Muchas causas de plaquetopenia finalmente son producidas por patologías protrombóticas que requerirán anticoagulación.

Primer paso, descartar la pseudo trombocitopenia que ocurre en presencia de EDTA por agregación plaquetaria *in vitro* con valores promedio de plaquetas de 5000/mm^3. Esto sucede en el 0.1% de los pacientes internados. Lo descartamos mirando un extendido de sangre periférica en el microscopio o haciendo un hemograma utilizando otro anticoagulante como citrato o heparina. Este fenómeno puede darse también por el antiagregante inhibidor del receptor IIbIIIa abciximab. En la pseudo plaquetopenia no cambiamos la conducta con el tratamiento antitrombótico[9].

Entre las múltiples causas de plaquetopenia que podrían necesitar tratamiento anticoagulante o antiagregante por una trombosis asociada tenemos que considerar[8-10].

1) Origen inmune o por activación y consumo de plaquetas. Muchas veces son patologías trombogénicas como el SAFL, la trombocitopenia secundaria a heparina, púrpura trombocitopénica (PTT) inmune y fenómenos de microangiopatía trombótica como la púrpura trombótica trombocitopénica, la plaquetopenia con trombosis secundaria a vacunas (VITT) o la coagulación intravascular diseminada (CID). En estos casos especiales la conducta anticoagulante ayudará a controlar los eventos trombóticos y debe adecuarse a cada patología en especial. En la mayoría de los casos suele no haber una trombocitopenia extrema que permite usar drogas anticoagulantes. El tratamiento concomitante de la patología inmune subyacente suele corregir a la plaquetopenia y permitirá iniciar la anticoagulación.

2) Hepatopatía crónica y cirrosis con hiperesplenismo, que tienen un desbalance en los factores de coagulación y un nuevo equilibrio hemostático. Hoy consideramos a la cirrosis como una patología protrombótica y no está contraindicada la anticoagulación, aún con plaquetas menores a 100.000/mm^3 o

un RIN mayor a 2 espontáneo. Pero será prioritario controlar primero los factores asociados que favorecen el sangrado como las várices esofágicas (banding).

3) Sepsis o infecciones que cursan con plaquetopenia como hepatitis C, sarampión, varicela, citomegalovirus, dengue, ébola, malaria, COVID o HIV. En estos casos la plaquetopenia se puede deber a toxicidad medular directa, a fenómenos inmunes o a consumo por activación de la coagulación y la conducta será diferente en cada caso individual.

4) Enfermedades hematológicas por compromiso de la médula ósea como patología oncohematológica, mielodisplasia, falta de factores maduradores como B12 y folato o aplasia medular. La trombocitopenia es frecuente en la oncohematología, en registros retrospectivos el 28% de estos pacientes tiene menos de 100 mil plaquetas y 16% menos de 50 mil/mm^3. Sin duda son los pacientes más complejos con los que nos enfrentamos todos los días los hematólogos puesto que hasta el 2 a 12% de los pacientes con leucemia aguda tiene en su historia natural la compleja combinación de una trombosis con plaquetopenia severa (9,3% en LMA M3, 5,2% en LMA no M3 y 4,5% en LLA)[11].

5) Pacientes con cáncer y quimioterapia con plaquetopenia secundaria son muy frecuentes dependiendo del tratamiento oncológico y del tipo de tumor. Un sarcoma con metástasis puede llegar tener menos de 50 mil plaquetas/mm^3 en un tercio de los casos. Los pacientes con glioblastomas, cáncer de páncreas o de pulmón tratados con platino, gemcitabina o terapias target tienen aproximadamente 10% de plaquetopenia severa. Y por supuesto todos tienen muy alto riesgo de trombosis.

INCIDENCIA Y TRASCENDENCIA DE LA PLAQUETOPENIA EN EL PACIENTE QUE REQUIERE TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO:

La trombocitopenia y la trombosis son una complicación relativamente frecuente en el cáncer y en pacientes con patología cardiovascular. El 25% de los tumores sólidos con trombosis y 75% de la patología oncohematológica cursará con menos de 150 mil plaquetas[3,10,12,13]. Los pacientes con leucemia aguda presentan una incidencia entre 2 y 12% de trombosis venosa. En un registro prospectivo de 1772 pacientes mayores a 10 años con LLA el riesgo de ETV era 5 veces mayor y los pacientes con más de 18 años presentaron 11 veces mayor riesgo de trombosis venosa que la población general[12]. En el registro del Beth Israel con 3635 pacientes con trombosis y cáncer el 10% de los tumores tenía menos de 50 mil plaquetas / mm^3[14]. Por otro lado, en la patología cardíaca como en la fibrilación auricular entre 4,2 y 10% de los pacientes tiene plaquetopenia con menos de 150 mil plaquetas[15-17] y en el SCA 13% tiene entre 100 y 150 mil plaquetas/mm^3 y del 1 a 7% menos de 100.000/mm^3[3].

¿Pero cuál es la trascendencia de tener valores bajos de plaquetas en el contexto de necesidad de un tratamiento antitrombótico? El problema es que la trombocitopenia no nos protege de la trombosis, pero si potencia el sangrado y esto se asocia con mal pronóstico, independientemente de la causa que produce la caída en las plaquetas. Para cardiología el estudio HORIZONS de SCA tener menos de 150 mil plaquetas/mm^3 no genera menos trombosis del stent pero si duplica el riesgo de sangrado y aumenta 2,5 veces la necesidad de transfusiones[17]. En la terapia intensiva el factor más importante asociado a sangrado mayor es la plaquetopenia. En patología oncológica sabemos que la presencia de trombocitopénia empeora el pronóstico de la enfermedad de base. Valores de plaquetas por debajo de 100.000/mm^3 dan 4 veces mayor mortalidad relacionado a la trombosis y también al sangrado mayor[3,15]. Un estudio con 3500 pacientes de trombosis y cáncer referido por Falanga registró una incidencia de sangrado mayor de 15% por año en el grupo trombocitopénico severo contra 0.07% en el grupo de plaquetas normales[4]. En otro escenario, en el paciente con cardiopatía recientemente se ha demostrado que los pacientes con menos de 150.000 plaquetas /mm^3 tienen mayor mortalidad,[4,17,18] a pesar del viejo preconcepto de que tener pocas plaquetas nos ¨protege¨ de un infarto. En el registro CRUSADE con 36.000 pacientes con SCA 4.697 (13%) tenían plaquetopenia y en este grupo la mortalidad aumentó 2,58 veces, el sangrado mayor aumentó 4,3 veces y el tiempo promedio de internación en la UCO se incrementó de 4 a 7 días[19]. En la FA tener menos de 150 mil plaquetas / mm^3 aumenta la mortalidad de 3,8% por año a 4,6% y a 9,9% cuando el recuento es menor a 100 mil/mm^3[16]. En el paciente coronario la mortalidad durante la internación llega al 25%, 6,7 veces más alta si presenta menos de 100 mil plaquetas /mm^3 como se ve en el estudio HORIZONS[5].

También aumenta 3,7 veces el sangrado mayor.
Entre las diferentes explicaciones para esta *paradoja* donde tener menos plaquetas es causa de una peor evolución de un cuadro trombótico podemos mencionar:
1) Los pacientes con plaquetopenia y enfermedad cardiovascular tienen activada la coagulación y por esto el mayor consumo de plaquetas. Se asocia con mayor ateroesclerosis y enfermedad valvular cardíaca y por supuesto con peor pronóstico.
2) Son pacientes en los que se realizan menos procedimientos y se les administra un tratamiento antitrombótico menos intenso. Precisamente en el registro CRUSADE, los pacientes con menos de 100 mil plaquetas realizan un 10% menos de angioplastias coronarias. En esta población especial se siguen en menor medida las guías internacionales de manejo, se utilizan menos antiagregantes y menos estatinas.
3) Existe mayor asociación con toxicidad por medicamentos como la trombocitopenia inmune y no inmune (tipo I) asociada a la heparina o la pseudo trombocitopenia de los inhibidores IIbIIIa
4) La trombocitopenia podría ser expresión de mayores comorbilidades o de pacientes muy frágiles como por ejemplo por mayor congestión hepática, presencia de sepsis o infección, coagulopatía por consumo o de patología medular crónica como la mielodisplasia.
5) Los pacientes con plaquetopenia secundaria a quimioterapia en el momento de recuperación medular tienen un mayor porcentaje de plaquetas reticulares más reactivas y por lo tanto más trombogénicas.
El primer grupo que investigó seriamente este complejo multiverso de trombosis y plaquetopenia fue el hospital Sloan Kettering de Nueva York que propuso hace más de diez años unas guías para el paciente con plaquetopenia severa a partir de un registro retrospectivo en 99 pacientes con plaquetas menores a 50 mil/mm^3. La propuesta se basaba en des escalar la dosis de anticoagulación en estos pacientes con alto riesgo de hemorragias al 50% de la dosis de HBPM[8]. Y en pacientes con menos de 25 mil plaquetas / mm^3 suspender la medicación hasta que se recupere de la trombocitopenia. El resultado de este protocolo propuesto en 2011 fue convalidado y demostró ser igual de eficaz en la recurrencia trombótica sin aumentar el sangrado mayor o clínicamente relevante[6,20].
Por supuesto que no todos los pacientes con plaquetopenia pueden encasillarse en una simple ecuación matemática según su recuento de plaquetas. Por encima de cierto número los trato y por debajo no los anticoagulo. Hay que considerar otros factores, tanto de mayor riesgo tromboembólico como factores que aumentan el riesgo de sangrado. También si estamos frente a una trombosis en territorio venoso o arterial, y si es o no un evento reciente y por supuesto la duración estimada de la trombocitopenia y su severidad. No existen fórmulas aplicables a todos los pacientes que nos definan si el riesgo de trombosis es mayor al riesgo de sangrado y tampoco contamos aún con agentes antitrombóticos que al mismo tiempo no incrementen el riesgo hemorrágico. Por lo tanto, nuestra conducta siempre debe ser individualizada para cada paciente particular[2].

RIESGO TROMBÓTICO DEL PACIENTE[21].

El riesgo de trombosis venosa es muy alto en pacientes con cáncer y plaquetopenia. En un grupo de 77 pacientes con cáncer seguidos por siete años el 10% presentó una trombosis venosa que requirió internación y anticoagulación[20]. Pero este riesgo es especialmente elevado en pacientes con una trombosis venosa sintomática reciente (últimos 30 días) ya sea una TVP proximal o un TEP y los pacientes con episodios previos de trombosis. Estos casos tienen el mayor riesgo de re trombosis y de muerte por TEP y deben tratarse con dosis plena de anticoagulación con o sin soporte de plaquetas. Cuando el tratamiento anticoagulante está contraindicado por plaquetopenia grado 4 se debe considerar el uso de un filtro de vena cava inferior, si es posible transitorio[4,5,14].
Por el contrario, los pacientes con trombosis venosa aguda de menor riesgo como trombosis incidental en un paciente asintomático, TVP distal, trombosis de catéter o luego de un mes de tratamiento pueden reducir la dosis anticoagulante en un 50% o recibir dosis de profilaxis para así preservar la seguridad de la medicación. En los pacientes que requieren profilaxis primaria para la enfermedad tromboembólica venosa el riesgo de trombosis también es menor con lo que exponer a un paciente trombocitopénico severo a un anticoagulante debe ser motivo de evaluación caso por caso.

<u>Factores que aumentan el riesgo trombótico, especialmente de trombosis venosa[20]:</u>
1) Tener un tumor activo, esto triplica el riesgo de trombosis

2) Metástasis (10% de riesgo por año de retrombosis a pesar de la anticoagulación) o tumor diseminado localmente (6% por año), especialmente si tiene gran masa tumoral (Bulky)
3) Algunos tumores son más trombogénicos que otros. El cáncer de páncreas, ovario, del tubo digestivo, los tumores cerebrales y los linfomas y tumores oncohematológicos son especialmente riesgosos.
4) La cirugía oncológica reciente, sin importar si el acceso es abierto o laparoscópico duplica el riesgo de trombosis.
5) El tratamiento oncológico con quimioterapia, radioterapia y especialmente con inmunoterapia, drogas inmuno moduladoras, hormonoterapia, drogas antiangiogénicas o las nuevas terapias target.
6) La presencia de catéteres centrales implantables, permanentes o semipermanentes
7) Todos los factores de riesgo reconocidos que favorecen trombosis tanto en territorio arterial como venoso como obesidad, factores de riesgo cardiovascular clásico, reposo o internación reciente, pobre estado general (paciente postrado), trombofilia, antecedente familiar de trombosis y varicopatía.
En el paciente con patología cardíaca que requiere anticoagulación o tratamiento antiagregante el escenario es distinto. El riesgo de nueva trombosis arterial puede ser muy alto como en un infarto de miocardio o un SCA que requiere un stent o secundario a SAFL. O puede ser menor como una fibrilación auricular crónica con bajo puntaje de CHA_2DS-VAS_2C. En algunos de estos casos de bajo riesgo tromboembólico el sangrado por el tratamiento anticoagulante prevalece y bastará solo con suspender transitoriamente la anticoagulación. Definir la conducta anticoagulante en este contexto es fundamental para no dejar sin tratamiento a un paciente con riesgo de vida[18,19].

PACIENTES CON FACTORES QUE POTENCIAN EL RIESGO DE SANGRADO[2,22,23].

Ante un paciente con plaquetopenia que requiere tratamiento antitrombótico ciertos factores se deben sumar como factores independientes de riesgo para una hemorragia y los debemos considerar para no aumentar el sangrado con nuestra indicación. Debemos tener especial cuidado cuando el paciente plaquetopénico severo presenta alguno de estos factores adyuvantes de sangrado. Instituir un tratamiento anticoagulante en pacientes con recuentos de plaquetas "teóricamente" suficientes (entre 50 y 100 mil/mm^3) podrían provocar sangrados por estos factores asociados como, por ejemplo, por mal funcionamiento de las escasas plaquetas del paciente. De esta forma se explicaría la falta de correlación lineal que existe entre el recuento absoluto de plaquetas y eventos hemorrágicos[23] en los pacientes con menos de 50 mil plaquetas/mm^3.
Los pacientes con 20 mil plaquetas / mm^3 no sangran más que los de 40 mil. Algunos de estos factores que favorecen un sangrado pueden, en ciertos casos, ser controlados con unas pocas medidas generales. Los factores que mayor riesgo de sangrado provocan son, además de la trombocitopenia severa, la duración prolongada de trombocitopenia, el antecedente de un episodio de sangrado mayor reciente y el uso concomitante de agentes antitrombóticos,

Factores que aumentan el riesgo de sangrado en el paciente plaquetopenico (cuadro 1)

1) Sangrado mayor en el último mes
2) Trasplante de médula ósea. Múltiples factores afectan a la hemostasia como reducción en la producción medular, toxicidad medicamentosa y enfermedad de injerto versus huésped.
3) Alteraciones agregadas en la hemostasia como insuficiencia renal moderada o severa con trombopatía urémica, disfunción plaquetaria asociada a quimioterapia como por ejemplo por inhibidores de la tirosin quinasa, VEGF o ibrutinib, hepatopatía severa o CID. También otra coagulopatía adquirida como Von Willebrand adquirido o hemofilia adquirida. El uso de AINES o uso simultaneo de anticoagulantes o de antiagregantes.
4) Duración prolongada esperada de la trombocitopenia mayor a un mes.
5) Otros factores de riesgo de sangrado para considerar son la edad mayor a 75 años, especialmente en pacientes con riesgo de caídas, fiebre o infección activa (con o sin sepsis), comorbilidades como anemia (hematocrito menor a 25%), FA o SCA o daño directo del tumor en la pared vascular por invasión tumoral o por vasculitis.

ya sean anticoagulantes o antiagregantes[24]. Estos factores agregados no pueden ser ignorados a la hora de instituir un tratamiento anticoagulante en pacientes con plaquetas menores a 100.000/mm³ y deberían hacernos replantear dicho tratamiento.

El delicado balance entre los factores protrombóticos y los marcadores de riesgo de sangrado es lo que nos guiará en la mejor sugerencia para cada paciente individual. Podemos delinear algunas recomendaciones basadas en nueva evidencia y en guías recientes para establecer una adecuada conducta de manejo en el paciente trombocitopénico que requiere tratamiento antitrombótico:

1) PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA SEVERA Y CANCER QUE REQUIEREN ANTICOAGULACION

En oncología el 80% de los casos con trombocitopenia se debe a la quimioterapia o a las nuevas terapias target. Pero en uno de cada cinco pacientes también tenemos que considerar otras causas de plaquetopenia como infecciones y sepsis, infiltración tumoral de la médula ósea, CID, presencia de metástasis hepáticas con trombosis portal o microangiopatía trombótica secundaria al cáncer[13]. En tumores sólidos algunos tratamientos se asocian con mayor plaquetopenia, usualmente valores por debajo de 50.000/mm³. Por ejemplo, los tumores de la vía biliar tratados con gemcitabina y platino tienen una plaquetopenia severa en 57% de los casos, los sarcomas avanzados que requieren ifosfamida y doxorrubicina en el 33% de los tratamientos y glioblastoma, tumor de páncreas y de pulmón en el 10 a 15% de los pacientes[3]. Una recomendación importante para definir el tratamiento anticoagulante es medir el recuento de plaquetas en el nadir de la toxicidad de la quimioterapia, a los 3 o 4 días del agente, y no antes del ciclo subsiguiente como suele hacerse en la práctica oncológica habitual.

Tenemos entonces tres escenarios posibles de trombocitopenia

A) plaquetas > 50.000/mm³. La anticoagulación plena se puede hacer en forma segura si no hay otros factores agregados de alto riesgo de sangrado (ver cuadro 1).

B) Plaquetas entre 25.000/mm³ y 50.000/mm³. Dependiendo del riesgo trombótico la sugerencia es dosis plena de anticoagulación con transfusión de concentrados de plaquetas diarios o dosis intermedia de anticoagulación.

C) Plaquetas por debajo de 25.000/mm³. La anticoagulación está contraindicada y debemos pensar en alternativas no farmacológicas para el paciente.

Estos pacientes complejos son los que vamos a ver todos los días en nuestra práctica cotidiana y para los que nos consultarán como expertos. Con menos de 100.000 plaquetas /mm³ las drogas anticoagulantes provocan un aumento del sangrado mayor[25] y esto se potencia en pacientes con menos de 50 mil plaquetas (28% sangrado vs 5% si no hay plaquetopenia)[6]. Con lo que definir en este contexto a quién anticoagular y a quién no es especialmente difícil en un paciente con trombosis aguda. ¿Debemos ajustar el tratamiento con una dosis menor del anticoagulante o usar la dosis convencional con terapia de reemplazo transfusional? ¿Es realmente más segura una dosis baja de un anticoagulante o solo la usamos para mitigar nuestra conciencia y así nos quedamos contentos al pensar que al menos estamos haciendo algo?

La alternativa propuesta por las guías del ISTH[31] de mantener anticoagulación a dosis habitual sumado a transfusiones diarias de plaquetas para mantener un objetivo de 40 mil plaquetas/mm³ podría ser adecuada en pacientes con alta carga trombótica. Pero tiene una serie de limitaciones. Este esquema nunca ha sido adecuadamente evaluado en un estudio clínico y solo es una "hipótesis teórica" con cierta lógica sugerido en recomendaciones de expertos. Pero este régimen podría aumentar el riesgo de trombosis. Entre otras limitaciones sabemos que aumenta en forma significativa la cantidad promedio de plaquetas infundidas por paciente de 2,5 a 4 por día[4]. Y esa conducta no es inocua por el riesgo de aloinmunización a plaquetas que genera potencialmente refractariedad a las transfusiones de plaquetas, reacciones transfusionales severas (que puede terminar como una lesión pulmonar aguda producida por transfusión o TRALI), transmisión de enfermedades virales en período de ventana, costo para el sistema de salud, etc[6]. En un estudio reciente hasta el 37% de los pacientes presentaron sobrecarga de volumen y 13% reacciones a la transfusión de plaquetas con este modelo agresivo de terapia transfusional de reemplazo[29]. Además, no es ni simple ni siempre efectivo conseguir un recuento adecuado con la terapia sustitutiva de plaquetas heterólogas y tenemos que considerar un tiempo limitado de uso para esta estrategia, que no puede superar las dos semanas.

Tabla 1. Dosis intermedia de anticoagulantes[14]

HEPARINA NO FRACCIONADA	APTT hasta 60 segundos o heparinemia anti Xa < 0,4U/kg
HBPM (enoxaparina)	Menor a 1,5 mg/kg/día que puede ser: - 40 mg cada 12 horas - 1 mg/kg/día - 0.5 mg/kg/día cada 12 horas
DOACs dosis profilaxis	Apixabán 2,5 mg cada 12 horas Rivaroxabán 10 mg / día

Definimos como dosis intermedia de anticoagulación a una dosis menor a la terapéutica (tabla 1). ¿Pero es efectiva esta dosis menor? En el manejo de la hemostasia sabemos que una dosis sub terapéutica de los AVK no es eficiente pero tampoco tiene menor riesgo de sangrado. Ya lo vivimos en la década de los 90 donde estudios con warfarina con un RIN bajo no solo no era efectivo, sino que tenía el mismo riesgo de sangrados que el tratamiento tradicional (Levine en profilaxis de trombosis de catéteres con warfarina fija 1 mg/día en cáncer de mama, y luego el estudio PREVENT con warfarina y RIN 1,5 a 2 para profilaxis secundaria de ETV luego de seis meses de anticoagulación convencional[26]. Más recientemente los DOACs cuando se utilizan a una dosis sub terapéutica en FA se ha relacionado con mayores eventos isquémicos y mayor mortalidad[27]. Así que la experiencia previa con AVK en bajas dosis no es muy alentadora.

Pero el paciente plaquetopénico severo es diferente. Tal vez las bajas dosis de HBPM se comporten diferente. La información con la que contamos muestra resultados contradictorios. Una primera revisión sistemática de estudios retrospectivos en pacientes con trombocitopénia severa (grado 4) hecha por Samuelson en 2.018 mostró que la dosis baja de anticoagulante tenía el doble de recurrencia (47% vs 22%) muy semejante a la suspensión del tratamiento (31% recurrencia) pero sin mayor seguridad en la tasa de sangrado mayor (56% con dosis intermedia y 33% con dosis plena de anticoagulación) vs 11% en la rama sin anticoagulación[28]. Esto se contrapone con otros estudios donde reducir la dosis de anticoagulación parecía ser tan efectiva como la dosis plena y significativamente más segura. Por ejemplo, en el trabajo pionero del Sloan Kettering publicado por Mantha en 2.017 de ETV y trombocitopenia grado 3 - 4 con 99 pacientes[13], donde la dosis intermedia fue efectiva y segura con solo 9% de sangrado clínico en pacientes oncohematológicos seguidos por tres años. Recientemente se publicó otro registro prospectivo (estudio TROVE) no randomizado en seis centros de EEUU que comparó la anticoagulación con HBPM a dosis plena contra la dosis intermedia para ETV aguda en 121 pacientes con cáncer y trombocitopenia. Los resultados mostraron que en 2 meses el grupo que utilizó dosis completa presentó 12,8% de sangrado mayor comparado con 6,6% en la dosis intermedia a pesar de que el promedio de plaquetas del grupo de dosis menor tenía una media de 37.000 plaquetas/mm³ comparado con las 65.000/mm³ del grupo de dosis plena. La recurrencia de trombosis fue 5,6% con la dosis completa de enoxaparina 1 mg/kg cada 12 horas y 0% con la dosis intermedia, pero al no ser randomizado, este grupo tenía pacientes con menor riesgo de recurrencia[29]. En otro estudio retrospectivo de 128 pacientes la dosis intermedia presentó una menor incidencia de sangrado mayor y clínicamente relevante[30]. Finalmente, en una revisión sistemática reciente de Houghton de 78 pacientes con leucemia o linfoma con quimioterapia intensiva y diagnóstico de ETV la estrategia de reposición intensiva de plaquetas con dosis completa de anticoagulación presento 5 veces más sangrado[6]. Con estos últimos trabajos publicados la dosis intermedia suele ser la más indicada por la mayoría de los hematólogos.

Si la decisión es usar un AVK el sangrado aumenta significativamente con valores de RIN superiores a 2,5 en pacientes trombocitopenicos. En un estudio de Singapur con 137 pacientes, predominantemente con FA y plaquetas en promedio 80.000/mm³ todos los eventos de sangrado ocurrieron con RIN mayor a 2,5.[7] La sugerencia actual es a pacientes con AVK y plaquetas entre 50 y 150.000/mm³ usar un RIN objetivo entre 2 y 2,5.

En pacientes con menos de 25.000 plaquetas /mm³ y contraindicación para las drogas anticoagulantes

(plaquetopenia grado 4) podemos pensar alternativas como colocar un filtro de vena cava o eventualmente solo retirar el catéter, en trombosis asociada a un catéter si el riesgo tromboembólico lo justifica. En otro escenario en una FA con riesgo alto ($CHA_2DS-VAS_2C \geq 4$) en pacientes con trombocitopenia crítica esperada por más de tres meses, se podría justificar el cierre de la orejuela con un dispositivo tipo AMPLATZER®[15]. Pero en estos casos en los estudios publicados los pacientes reciben doble terapia antiagregante por 2 a 3 meses post procedimiento con lo que mínimo debemos tener en cuenta que requeriremos aspirina 100 mg por 2 a 4 semanas luego del cierre de la orejuela con un dispositivo.

En algunos casos se ha evaluado el uso de estimulantes de producción de plaquetas como romiplostín o avatrombopag en pacientes con cáncer y plaquetopenia por quimioterapia para acortar el período de trombocitopenia. Estos estudios experimentales se han centrado hoy en ciertas subpoblaciones con mayor mielotoxicidad por la quimioterapia en base a regímenes que incluyen platino y gemcitabina como tumores germinales. El objetivo es permitir que se pueda mantener el tratamiento antitumoral con la máxima dosis en los casos donde hay posibilidades para curar al cáncer. Sin embargo, el uso de estos agentes es una indicación fuera del prospecto en pacientes con plaquetopenia por quimioterapia y de ninguna manera puede indicarse si además necesitamos anticoagulación por un evento trombótico agudo dado que los trombopoyetino miméticos se han asociado a 5 a 15% de trombosis[4].

Dentro de las opciones para pacientes con plaquetopenia severa un filtro de vena cava inferior (FVCI), si es posible transitorio, se justifica en pacientes con trombosis si tenemos un sangrado activo o plaquetopenia grado 4 en una TVP proximal de miembros inferiores o un TEP reciente de menos de 30 días del diagnóstico. Un trabajo del registro de pacientes de California mostró que el filtro no reducía la mortalidad ni un nuevo evento tromboembólico a 30 días en 2.747 pacientes con cáncer activo, pero sí aumentó dos veces la TVP a 3 meses[32]. En este registro solo 19% de los pacientes recibieron el filtro por sangrado activo o alto riesgo de sangrado por trombocitopenia crítica. Pero en el subgrupo de pacientes con tumor cerebral e indicación de FVCI por trombosis venosa aguda se detectó una menor mortalidad al mes con el filtro.

En otro contexto la alternativa de tan solo retirar el catéter central en caso de trombosis asociada a catéteres de placientes oncológicos plaquetopénicos podría ser muy buena, si funcionara[33]. Pero no. Dejar sin anticoagulación una trombosis de catéter da una incidencia de nueva trombosis de 16% con una mayor mortalidad, aunque también aumenta el riesgo de sangrado[33]. Por lo tanto, en una trombosis de catéter en cuando los recuentos de plaquetas estén por encima de 50.000 /mm³ se debe reiniciar el tratamiento anticoagulante por al menos 3 meses. Es importante entender que si el catéter funciona adecuadamente no es necesario retirarlo, pero que en el paciente trombocitopénico severo retirar el catéter mejora significativamente la sintomatología clínica[1]. Otra situación para considerar es que al retirar el catéter en una trombosis de vena cava superior o del confluente yugulo-subclavio puedo provocar una embolia pulmonar del trombo, con lo que en estos casos es preferible esperar al menos por un mes de tratamiento anticoagulante.

En cuanto a qué agente anticoagulante utilizar en el paciente plaquetopénico severo hay consenso general que las heparinas de bajo peso molecular se adaptan mejor a estos pacientes y tienen mayor experiencia de publicaciones[1,32,34]. El uso de los anticoagulantes orales directos no ha sido evaluado en pacientes con trombosis venosa en este grupo de pacientes. Los tres agentes antiXa autorizados para usar en ETV y cáncer no permitían la inclusión de estos pacientes. Para el edoxabán en el estudio HOKUSAI el criterio de exclusión era tener menos de 50 mil plaquetas, para el apixabán en el CARAVAGGIO 75 mil/mm³ y para el rivaroxabán en el SELECT D eran 100 mil/mm³. Tan solo 2 a 3% de los pacientes en los tres estudios mencionados presentaron plaquetopenia severa[23]. En otro estudio piloto en 16 pacientes con cáncer y trombosis aguda más trombocitopénia de menos de 100 mil plaquetas /mm³ un cuarto de los pacientes presentó sangrado clínicamente significativo con los anticoagulantes directos. Tal vez la mejor alternativa, pero fuera de la etapa aguda, sea las bajas dosis de DOACs luego de los 6 meses iniciales de tratamiento con la dosis plena, como se demuestra en el estudio EVE[35] y en el estudio noruego de Larsen[36]. Estas dosis reducidas podrían ser una ventaja en pacientes plaquetopénicos, ya que en ambos estudios las bajas dosis fueron tan efectivas como el tratamiento con la dosis tradicional, pero el

sangrado mayor se redujo en un 20 - 30% (de 1,1% a 0,3%). Este año estarán los resultados del estudio API-CAT con apixabán 2,5 mg cada 12 horas en más de 1700 pacientes incluidos que posiblemente confirmará los resultados para uso seguro de bajas dosis de DOCAs en cáncer[25]. En estos estudios con DOACs se suspendía el apixabán con menos de 25.000 plaquetas /mm³.

2) PACIENTES CON PLAQUETOPENIA Y QUE REQUIEREN TROMBOPROFILAXIS PRIMARIA DE ETV

Este grupo de pacientes tiende a ser sub medicado ya que siempre consideramos primero ¨no dañar¨. De hecho, muchos profesionales ni siquiera en condiciones normales de la hemostasia hacen correctamente la prevención de trombosis en pacientes internados. Los pacientes más expuestos son los oncohematológicos con plaquetopenia grado IV que realizan quimioterapia mieloablativa o son sometidos a un trasplante de médula ósea y que permanecen internados en reposo durante largo tiempo, con un cáncer activo y múltiples factores de riesgo de trombosis venosa adicionales como catéteres centrales, quimioterapia, etc[37]. Estos pacientes tienen en la mayoría de los casos un puntaje elevado en el score de Padua o de Caprini, predictores de riesgo de tromboembolismo venoso, pero también un alto riesgo de sangrado en el score IMPROVE. ¿Qué hacer entonces?

No hay una clara definición en las guías actuales de profilaxis sobre la mejor alternativa en pacientes con plaquetopénia moderada y severa[38,39]. Si bien el riesgo de sangrado aumenta con menos de 100.000 plaquetas /mm³ el valor de corte para indicar tromboprofilaxis con un método farmacológico es tener menos de 50.000 plaquetas/mm³ según las recientes guías de las sociedades de oncología y hematología de Alemania, Austria y Suiza[39]. Por encima de 50 mil plaquetas podríamos usar en pacientes clínicos internados tromboprofilaxis con enoxaparina 40 mg /día o bajas dosis de DOACs rivaroxaban 10 mg por día o apixabán 2,5 mg cada 12 horas. El dabigatrán no ha sido evaluado para pacientes clínicos como prevención de trombosis con lo que no lo podemos utilizar. Para profilaxis luego de una cirugía de riesgo en pacientes trombocitopénicos es preferible el uso de una HBPM que un DOAC. En pacientes con valores críticos de plaquetas entre 25.000 y 50.000 / mm³ se recomienda inicialmente profilaxis mecánica, pero como una alternativa en pacientes con muy alto riesgo trombótico algunos expertos recomiendan bajas dosis de HBPM, por ejemplo, enoxaparina 20 mg por día[39]. Sin embargo, esta baja dosis de HBPM no ha sido evaluada en estudios prospectivos en pacientes con alto riesgo de sangrado como estos y en los primeros trabajos de profilaxis (MEDENOX) la baja dosis de enoxaparina no era diferente al placebo en la prevención de trombosis en la flebografía. La profilaxis con métodos mecánicos es una alternativa para el paciente trombocitopénico severo, pero no podemos dejar de reconocer que uno de los factores principales para una inadecuada tromboprofilaxis son precisamente estos pacientes, que no pueden recibir agentes farmacológicos y que en muchos casos quedan sin ninguna prevención como ocurrió en el estudio TROMBOBRIT[40] donde 10% del fallo en la tromboprofilaxis de la institución se debió a pacientes con alto riesgo de sangrado.

En algunas circunstancias es preferible no usar agentes farmacológicos en la profilaxis primaria antitrombótica por la trombocitopenia extrema, como ocurre en la primera etapa, luego de un trasplante alogénico de médula ósea. En este caso se recomienda esperar al menos hasta 30 días post trasplante[21,41] porque en ese momento el 75% de los pacientes ya tiene *engrafment* de plaquetas. Si el paciente luego de este período tiene alto riesgo de trombosis (por ejemplo, utilizando el score HIGH 2 LOW) se puede indicar prevención con HBPM desde el mes de TMO hasta el día +100. Este score de riesgo diseñado para trasplante de médula ósea considera 6 factores relevantes: el antecedente de ETV, si el paciente permanece internado hace más de 30 días, la presencia de enfermedad de injerto vs huésped grado III-IV, linfoma como patología de base, obesidad o leucocitosis > 11.000/mm³)[21].

3) PACIENTES CON PATOLOGIA CARDIACA QUE REQUIEREN ANTICOAGULACION O ANTIAGREGACION CON PLAQUETOPENIA

La plaquetopenia en general "paraliza" a los cardiólogos y tienden a ser menos agresivos con su tratamiento antitrombótico[20]. Un estudio de Feher del Sloan Kettering sobre pacientes oncohematológicos con IAM muestra que solo 43% recibió aspirina y 3% doble terapia antiagregante en el evento agudo[42]. Los clásicos scores de riesgo de sangrado en SCA como

PRECISE – DAPT o ARC HBR no se han hecho en pacientes con cáncer o plaquetopénicos. Por eso se recomienda un manejo individualizado y con un equipo multidisciplinario integrado por cardiólogos, hemodinamistas y hematólogos. En el IAM hasta el 10% de los casos puede presentar trombocitopenia de menos de 150.000 plaquetas /mm³ [10,43]. Sin embargo, no hay un valor concreto de plaquetas que sea contraindicación absoluta para aspirina en bajas dosis ante un SCA que requiere angioplastia de urgencia[44,45]. Un estudio clásico de Sarkiss en pacientes con cáncer, SCA y menos de 100 mil plaquetas /mm³ solo 6% del grupo sin aspirina permanecía vivo a la semana del infarto contra 90% del grupo antiagregado[46]. Existe evidencia que aún con menos de 50.000 plaquetas /mm³ hay una significativa reducción en la mortalidad al administrar en el momento agudo del evento coronario aspirina bajas dosis.

En un estudio en 456 pacientes con cáncer y plaquetopenia severa con infarto de miocardio la mortalidad al agregar aspirina se redujo al mes de 36% a 18%[47]. Con lo que aún en pacientes con menos de 20.000 plaquetas/mm³ debemos administrar siempre aspirina en un evento coronario agudo. Por otro lado, se ha demostrado que, en pacientes con un stent y trombocitopenia moderada, mantener una doble terapia antiagregante tiene mejor evolución al mes del evento que la monoterapia solo con AAS luego del alta con una reducción de 24% a 14% de isquemia vascular. La recomendación actual de guías de manejo del SCA sugiere usar doble terapia antiagregante con plaquetas entre 50.000 y 150.000/mm³. Por debajo de 50 mil plaquetas se debe manejar solo con aspirina[10,48,49]. Otros antiagregantes más potentes como los inhibidores del receptor IIbIIIa, prasugrel y ticagrelor no se recomiendan en pacientes con plaquetopenia por el mayor riesgo de sangrado y la falta de evidencia de seguridad para su uso. Tampoco se recomiendan en este contexto los DOACs y la triple terapia antitrombótica con dos antiagregantes y un anticoagulante[47]. Un error frecuente es usar plaquetas heterólogas para revertir el efecto antiagregante en un sangrado agudo. Hay evidencia que las plaquetas transfundidas en sangrado digestivo o intracerebral aumentan las comorbilidades, tiempo de internación hospitalaria e incluso la mortalidad por eventos cardiovasculares sin ninguna mejoría

<table>
<tr><th></th><th>ANTICOAGULANTES</th><th>ANTIAGREGANTES</th></tr>
<tr><td>PLAQUETAS
> 100 mil/mm³</td><td>ANTICOAGULACION HABITUAL según GUIAS sin cambios</td><td>SIN CAMBIOS en la conducta</td></tr>
<tr><td rowspan="4">PLAQUETAS
50-100 mil/mm³
SIN OTRO FR de sangrado

SI TIENE OTRO FR de sangrado
definir caso por caso con dosis menor</td><td>ETV profilaxis primaria internado
paciente de alto riesgo (Padua ≥4 o Caprini ≥5)
HBPM enoxaparina 40 mg/d
RIVAROXABAN 10 mg/d
APIXIXABAN 2,5 mg/12hs
Preferir HBPM sobre DOACs</td><td>SCA/ STENT liberador drogas de 2° o 3° generación (NO de METAL) + doble antiagregación 1-3 meses c/ Aspirina 100 mg + clopidogrel 75mg
NO TICAGRELOR - NO PRASUGREL - NO inhibidores IIbIIIa - NO LITICOS</td></tr>
<tr><td>ETV aguda - dosis plena ACO según guías
- contraindicados trombolíticos IV
- preferir HBPM enoxaparina 1mg/kg c/12h</td><td rowspan="3">FA + SCA con STENT liberador drogas 2°o 3° generación (NO de METAL) → preferir CLOPIDOGREL 75mg + DOACs en dosis baja
- DABIGATRAN 110 mg c/12
- RIVAROXABAN 15 mg/d
- APIXABAN 2,5 mg c/12hrs
NO TRIPLE ESQUEMA AVK+DAP</td></tr>
<tr><td>FA alto riesgo: preferir DOACs dosis baja a AVK
$CHA_2DSVAS_2C \geq 4$ - RIVAROXABAN 15 mg/d
- APIXABAN 5 mg/12hrs</td></tr>
<tr><td>RVM - AVK RIN 2-2,5 y controles frecuentes
SCA - HNF 50-70 U / kg previo a angioplastía</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="8">PLAQUETAS
25-50 mil/mm³
SIN OTRO FR
de sangrado

SI TIENE OTRO FR
de sangrado
definir caso por caso
con dosis menor</td><td colspan="2">ETV profilaxis primaria: MECANICA o en casos de muy alto riesgo HBPM enoxaparina 20 mg/d</td><td rowspan="8">SCA:
SIEMPRE AAS 100 mg/d +
ANGIOPLASTIA PRIMARIA

NO TRANSFUSION DE PLAQUETAS

NO DOBLE ANTIAGREGACION

NO AAS EN FA</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ETV ALTO RIESGO

- TEP/TVP proximal sintomático + primer mes del diagnóstico

- ETV RECURRENTE o TF de alto riesgo (SAFL)</td><td>Considerar dosis PLENA HBPM + TRANFUSION plaquetas si logro > 40 mil/mm³ y máximo por 2 semanas o FVCI</td></tr>
<tr><td>Dosis intermedia HBPM enoxaparina 40 c/12h o 1mg/kg/d o HNF sin bolo y buscar heparinemia 0,3 UI/ml antiXa</td></tr>
<tr><td>NO DOACs / NO AVK</td></tr>
<tr><td>ETV BAJO RIESGO
- TVP distal
- TEP incidental
- TVP M superior por catéter
- ETV > 1° mes diagnóstico</td><td>HBPM dosis intermedia
NO DOACs / NO AVK</td></tr>
<tr><td>ALTO RIESGO
FA
BAJO RIESGO</td><td>NO ACO/ EVALUAR CIERRE OREJUELA + AAS 2-4 semanas
NO ACO</td></tr>
<tr><td colspan="2">RVM HBPM dosis intermedia</td></tr>
<tr><td colspan="2">SCA: HNF 30-50 U/ kg o fondaparinux 2,5 mg + HNF 2000 U bolo si angioplastía</td></tr>
<tr><td rowspan="5">PLAQUETAS
< 25 mil/mm³</td><td colspan="2">ETV profilaxis primaria Solo MECANICA</td><td rowspan="5">SCA:
SIEMPRE AAS 100 mg/d
ANGIOPLASTIA PRIMARIA

NO TRANSFUSION DE PLAQUETAS
NO DOBLE ANTIAGREGACION</td></tr>
<tr><td colspan="2">TEP/TVP NO ACO - EVALUAR FVCI - EVALUAR RETIRAR CTT</td></tr>
<tr><td colspan="2">FA ALTO RIESGO + plaquetopenia > 3 meses NO ACO - EVALUAR CIERRE OREJUELA + AAS 2-4 semanas</td></tr>
<tr><td colspan="2">RVM HBPM 40 mg/d?</td></tr>
<tr><td colspan="2">SCA: NO HNF NO FONDAPARINUX</td></tr>
</table>

en reducir el riesgo de sangrados, con lo que solo se sugiere usar transfusión de plaquetas en pacientes antiagregados en situaciones con riesgo de vida o para cirugía de urgencia.

En pacientes que requieran anticoagulación más antiagregación por FA con muy alto riesgo embólico y SCA con o sin stents cuando las plaquetas estén por encima de 50.000/mm³ algunos expertos sugieren mejor usar DOACs en baja dosis (dabigatrán 110 mg cada 12 hrs, rivaroxabán 15 mg por día o apixabán 2,5 mg cada 12 hrs) más clopidogrel 75 mg. En estos pacientes cuando las plaquetas estén por debajo de 50.000/mm³ usar solo antiagregantes. Y por supuesto, siempre mantener inhibidores de la bomba de protones para gastro protección. La otra recomendación actual de manejo en pacientes con entre 50 y 100 mil plaquetas /mm³ es tratar de reducir al máximo el tiempo de exposición a la doble terapia antiagregante[18]. Un trabajo reciente en 4.434 pacientes con alto riesgo de sangrado y angioplastia con stent liberador de drogas de segunda o tercera generación con un mes de doble antiagregación presento una significativa reducción de 6% de sangrado mayor contra 9% en 3 meses de tratamiento sin diferencia en eventos cardiovasculares[17]. En otro estudio los stents liberadores de drogas más modernos tuvieron menos retrombosis o eventos vasculares que los stents de metal, con lo que en este momento no se sugiere usar estos dispositivos en pacientes con alto riesgo de sangrado o plaquetopénicos[45]. En casos complejos con muy alto riesgo de sangrado, como estos con trombocitopenia, se recomienda usar la vía radial como acceso vascular o el uso de imágenes intravasculares para colocar un stent.

En cuanto a la dosis de heparina no fraccionada en el SCA se ajusta en pacientes con menos de 50.000 plaquetas/mm³ con respecto a la dosis habitual y en lugar de 50-70 U/kg se reduce a 30-50 U/kg o eventualmente fondaparinux 2,5 mg SC con 2.000 U de HNF en bolo [4,45,49]. En el caso de lesiones complejas multivasculares, que son más frecuentes en pacientes oncológicos, se puede considerar la cirugía de by pass coronario con más de 50.000 plaquetas /mm³ y de hecho ha aumentado la cirugía cardíaca para SCA en pacientes con cáncer de 7% a 12% en los últimos años[9].

Para la profilaxis secundaria a largo plazo se puede mantener aspirina 100 mg por día si el recuento de plaquetas está por encima de 50.000/mm³ y no hay otros factores de riesgo de sangrado. El uso de clopidogrel no es mejor que la aspirina para disminuir el sangrado digestivo y por su alta interferencia con diversas drogas por el catabolismo hepático que tiene puede aumentar la toxicidad de algunos quimioterápicos como taxanes[4]. Para la profilaxis primaria en pacientes con riesgo cardiovascular las guías de cardiología recomiendan mantener aspirina si tenemos plaquetas por encima de 75.000/mm³.

En la Fibrilación auricular la trombocitopenia puede hacernos cambiar la necesidad de tratamiento anticoagulante en pacientes según su riego tromboembólico y hemorrágico. Para esto habitualmente utilizamos el score CHA_2DSVAS_2C y HAS-BLED. Pero el score de riesgo de sangrados HAS-BLED no considera a la plaquetopenia entre las variables que evalúa. En definitiva, el beneficio clínico neto favorece la anticoagulación en pacientes con un score $CHA_2DSVAS_2C > 6$ y en estos casos se debe priorizar el tratamiento anticoagulante con recuentos de plaquetas por encima de 50.000/mm³ [22,42]. En este contexto por el menor riesgo de sangrado las recomendaciones actuales sugieren primero usar un DOAC en la dosis reducida (rivaroxabán 15 mg x día, apixabán 2,5 mg cada 12 horas o dabigatrán 110 mg cada 12 horas) antes que un AVK o que HBPM[2]. Si vamos a utilizar un AVK se recomienda elegir un RIN objetivo más bajo, entre 2 y 2,5, semejante a lo que usamos en el triple tratamiento antitrombótico. En los casos con menos de 50.000 plaquetas /mm³ en un registro retrospectivo con 72 pacientes la incidencia de sangrado clínicamente relevante fue de 18% a 30 días en los que fueron anticoagulados y 0% de eventos embólicos, pero se trataba de pacientes sin alto riesgo en el score CHA_2DSVAS_2C[22].

Consideraciones finales

La trombocitopenia en el paciente con un evento trombótico agudo es un problema cada vez más frecuente que suele paralizar al médico, especialmente en episodios arteriales, donde muchas veces encontramos falta de tratamiento o dosis insuficientes de los agentes antitrombóticos[50,51]. Por ahora no contamos con adecuados estudios para definir una conducta segura en estos casos con un riesgo aumentado de hemorragias y solo tenemos opiniones de expertos con mayor o menor representatividad, pero que no son una solución definitiva para un tema aún no resuelto. Sin embargo, contamos con nuevos estudios que

nos permiten sugerir algunas pautas de tratamiento en pacientes con alto riesgo trombótico sin dejarlos desatendidos. En estos casos, donde se justifica mantener el tratamiento anticoagulante o antiagregante ajustando la dosis del medicamento o cambiando el agente antitrombótico, no debemos dejar de administrar la terapia anticoagulante, puesto que la formación de un trombo genera mayor morbimortalidad que el sangrado. Al menos en este momento estamos conscientes del problema, aunque la evidencia aún es escasa y depende de registros o de trabajos retrospectivos. En la actualidad estamos realizando estudios prospectivos para definir la mejor conducta a seguir, considerando los factores de riesgo de trombosis y de sangrado. El multiverso del paciente trombocitopénico severo que requiere tratamiento anticoagulante se nos presenta como un desafío complejo, en donde ningún médico quería entrar. Afortunadamente podemos decir que estamos haciendo algo para tener una propuesta concreta ante estos difíciles pacientes, para que no tome cada uno un camino diferente según criterios personales o experiencias individuales. No podemos basar nuestra conducta médica en una actitud temerosa para no resultar culpables de una hemorragia.

Conflictos de interés: el autor declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Farge D, Frere C, Connors JM, y col. International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. Lancet Oncol. 2019 Oct;20(10):e566-e581.
2. Zwicker J, Anticoagulation in individuals with thrombocytopenia, En: Pier Mannuccio Mannucci, Jennifer S Tirnauer, ed. Up to date jan 28 2022
3. Moik F, Makatsariya A, Ay C. Challenging anticoagulation cases: Cancer-associated venous thromboembolism and chemotherapy-induced thrombocytopenia - A case-based review of clinical management. Thromb Res. 2021 Mar;199:38-42.
4. Falanga A, Leader A, Ambaglio C, y col. EHA Guidelines on Management of Antithrombotic Treatments in Thrombocytopenic Patients With Cancer. Hemasphere. 2022 Jul 13;6(8):e750.
5. Leader A, Gurevich-Shapiro A, Spectre G. Anticoagulant and antiplatelet treatment in cancer patients with thrombocytopenia. Thromb Res. 2020 Jul;191 Suppl 1:S68-S73.
6. Houghton DE, Key NS, Zakai NA, Laux JP, Shea TC, Moll S. Analysis of anticoagulation strategies for venous thromboembolism during severe thrombocytopenia in patients with hematologic malignancies: a retrospective cohort. Leuk Lymphoma. 2017 Nov;58(11):2573-2581.
7. Lai YF, Goh DYT, How SY, y col. Safety and efficacy of warfarin in patients with moderate thrombocytopenia. Thromb Res. 2017 Jul;155:53-57.
8. Martens KL, Dekker SE, Crowe M, DeLoughery TG, Shatzel JJ. Challenging clinical scenarios for therapeutic anticoagulation: A practical approach. Thromb Res. 2022 Oct;218:72-82.
9. Öztürk E, Mutluer FO. A practical and case-based approach to thrombocytopenia in cardiology practice. Turk Kardiyol Dern Ars. 2018 Mar;46(2):155-162
10. Leader A, Hofstetter L, Spectre G. Challenges and Advances in Managing Thrombocytopenic Cancer Patients. J Clin Med. 2021 Mar 11;10(6):1169.
11. Sardo LA, Bayadinova JA, Jenkins S. Spot the CLOT: Treatment considerations for CAT. Can Oncol Nurs J. 2023 Apr 1;33(2):288-2291.
12. Rank CU, Toft N, Tuckuviene R, y col. Thromboembolism in acute lymphoblastic leukemia: results of NOPHO ALL2008 protocol treatment in patients aged 1 to 45 years. Blood. 2018 May 31;131(22):2475-2484.
13. Mantha S, Miao Y, Wills J, Parameswaran R, Soff GA. Enoxaparin dose reduction for thrombocytopenia in patients with cancer: a quality assessment study. J Thromb Thrombolysis. 2017 May;43(4):514-518.
14. Patell R, Zwicker JI. Evidence-Based Minireview: Full dose, modified dose, or no anticoagulation for patients with cancer and acute VTE and thrombocytopenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2022 Dec 9;2022(1):312-315.
15. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, y col. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002 Nov 15;100(10):3484-8.
16. Pastori D, Antonucci E, Violi F, Palareti G, Pignatelli P; START2 Registry Investigators ‡; START2 Registry Investigators‡. Thrombocytopenia and Mortality Risk in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the START Registry. J Am Heart Assoc. 2019 Nov 5;8(21):e012596.
17. Hakim DA, Dangas GD, Caixeta A, y col. Impact of baseline thrombocytopenia on the early and late outcomes after ST-elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: analysis from the Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) trial. Am Heart J. 2011 Feb;161(2):391-6.
18. Warkentin TE, Crowther MA. Adverse prognostic significance of thrombocytopenia in acute coronary syndrome: can anything be done about it? Circulation. 2009 May 12;119(18):2420-2.
19. Wang TY, Ou FS, Roe MT, y col. Incidence and prognostic significance of thrombocytopenia developed during acute coronary syndrome in contemporary clinical practice. Circulation. 2009 May 12;119(18):2454-62.
20. Kopolovic I, Lee AY, Wu C. Management and outcomes of cancer-associated venous thromboembolism in patients with concomitant thrombocytopenia: a retrospective cohort study. Ann Hematol. 2015 Feb;94(2):329-36.
21. Martens KL, da Costa WL, Amos CI, y col. HIGH-2-LOW risk model to predict venous thromboembolism in allogeneic transplant patients after platelet engraftment. Blood Adv. 2021 Jan 12;5(1):167-175.
22. Delluc A, Wang TF, Yap ES, Ay C, Schaefer J, Carrier M, Noble S. Anticoagulation of cancer patients with non-valvular atrial fibrillation receiving chemotherapy: Guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2019 Aug;17(8):1247-1252.

23. O'Connell C, Escalante CP, Goldhaber SZ, McBane R, Connors JM, Raskob GE. Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism with Low-Molecular-Weight Heparin or Direct Oral Anticoagulants: Patient Selection, Controversies, and Caveats. Oncologist. 2021 Jan;26(1):e8-e16.
24. Leader A, Hofstetter L, Spectre G. Challenges and Advances in Managing Thrombocytopenic Cancer Patients. J Clin Med. 2021 Mar 11;10(6):1169
25. Mahé I, Agnelli G, Ay C, y col. Extended Anticoagulant Treatment with Full- or Reduced-Dose Apixaban in Patients with Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Rationale and Design of the API-CAT Study. Thromb Haemost. 2022 Apr;122(4):646-656.
26. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, y col. PREVENT Investigators. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med. 2003 Apr 10;348(15):1425-34.
27. Ceresetto JM, Tajer C, Duboscq C, y col. Recomendaciones de manejo de los anticoagulantes orales directos (DOACs) anti Xa y anti IIa. Medicina (B Aires). 2022 Mar;82 Suppl 2:1-55.
28. Samuelson Bannow BT, Walter RB, Gernsheimer TB, Garcia DA. Patients treated for acute VTE during periods of treatment-related thrombocytopenia have high rates of recurrent thrombosis and transfusion-related adverse outcomes. J Thromb Thrombolysis. 2017 Nov;44(4):442-447.
29. Carney BJ, Wang TF, Ren S, y col; VENUS Network Investigators. Anticoagulation in cancer-associated thromboembolism with thrombocytopenia: a prospective, multicenter cohort study. Blood Adv. 2021 Dec 28;5(24):5546-5553.
30. Khanal N, Bociek RG, Chen B, y col. Venous thromboembolism in patients with hematologic malignancy and thrombocytopenia. Am J Hematol. 2016 Nov;91(11):E468-E472.
31. Held N, Jung B, Baumann Kreuziger L. Management of cancer-associated thrombosis with thrombocytopenia: Impact of the ISTH guidance statement. Res Pract Thromb Haemost. 2022 May 25;6(4):e12726.
32. Brunson A, Ho G, White R, Wun T. Inferior vena cava filters in patients with cancer and venous thromboembolism (VTE) does not improve clinical outcomes: A population-based study. Thromb Res. 2017 May;153:57-64.
33. Liu L, Huang J, Wu Z, Ma Y. Effectiveness and safety of catheter removal alone versus standard anticoagulation therapy after catheter removal for peripherally inserted central catheter (PICC)-related thrombosis. Ann Transl Med. 2021 Dec;9(24):1778.
34. Napolitano M, Saccullo G, Marietta M, y col. Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (GIMEMA) Working Party on Thrombosis and Hemostasis. Platelet cut-off for anticoagulant therapy in thrombocytopenic patients with blood cancer and venous thromboembolism: an expert consensus. Blood Transfus. 2019 May;17(3):171-180.
35. McBane RD 2nd, Loprinzi CL, Ashrani A, y col. Extending venous thromboembolism secondary prevention with apixaban in cancer patients: The EVE trial. Eur J Haematol. 2020 Feb;104(2):88-96
36. Larsen TL, Garresori H, Brekke J, y col. Low dose apixaban as secondary prophylaxis of venous thromboembolism in cancer patients - 30 months follow-up. J Thromb Haemost. 2022 May;20(5):1166-1181.
37. Li A, Davis C, Wu Q, y col. Management of venous thromboembolism during thrombocytopenia after autologous hematopoietic cell transplantation. Blood Adv. 2017 Apr 27;1(12):707-714.
38. Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE y col. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. Blood Adv. 2018 Nov 27;2(22):3198-3225.
39. Kirschner M, do Ó Hartmann N, Parmentier S, y col. Primary Thromboprophylaxis in Patients with Malignancies: Daily Practice Recommendations by the Hemostasis Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO), the Society of Thrombosis and Hemostasis Research (GTH), and the Austrian Society of Hematology and Oncology (ÖGHO). Cancers (Basel). 2021 Jun 10;13(12):2905.
40. Bottaro FJ, Ceresetto JM, Emery J, y col. Cross-sectional study of adherence to venous thromboembolism prophylaxis guidelines in hospitalized patients. The Trombo-Brit study. Thromb J. 2012 May 18;10(1):7
41. Labrador J, González-Rivero J, Monroy R, y col. Management patterns and outcomes in symptomatic venous thromboembolism following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. A 15-years experience at a single center. Thromb Res. 2016 Jun;142:52-6.
42. Seelig J, Pisters R, Hemels ME, Huisman MV, Ten Cate H, Alings M. When to withhold oral anticoagulation in atrial fibrillation - an overview of frequent clinical discussion topics. Vasc Health Risk Manag. 2019 Sep 17;15:399-408
43. Lu YY, Wang CL, Chang SH, y col. Dual versus Single Antiplatelet Therapy in Medically Treated Acute Myocardial Infarction Patients with Baseline Thrombocytopenia - Insights from a Multi-Institute Cohort Study. Acta Cardiol Sin. 2022 Jul;38(4):443-454.
44. Lucà F, Parrini I, Abrignani MG, y col. Management of Acute Coronary Syndrome in Cancer Patients: It's High Time We Dealt with It. J Clin Med. 2022 Mar 24;11(7):1792
45. McCarthy CP, Steg G, Bhatt DL. The management of antiplatelet therapy in acute coronary syndrome patients with thrombocytopenia: a clinical conundrum. Eur Heart J. 2017 Dec 14;38(47):3488-3492.
46. Sarkiss MG, Yusuf SW, Warneke CL, y col. Impact of aspirin therapy in cancer patients with thrombocytopenia and acute coronary syndromes. Cancer. 2007 Feb 1;109(3):621-7.
47. Yusuf SW, Daraban N, Abbasi N, Lei X, Durand JB, Daher IN. Treatment and outcomes of acute coronary syndrome in the cancer population. Clin Cardiol. 2012;35(7):443-50. doi: 10.1002/clc.22007. Epub 2012 May 15. PMID: 22588943; PMCID: PMC6652695.
48. Feher A, Kampaktsis PN, Parameswaran R, Stein EM, Steingart R, Gupta D. Aspirin Is Associated with Improved Survival in Severely Thrombocytopenic Cancer Patients with Acute Myocardial Infarction. Oncologist. 2017 Feb;22(2):213-221.
49. Costa IBSDS, Andrade FTA, Carter D, y col. Challenges and Management of Acute Coronary Syndrome in Cancer Patients. Front Cardiovasc Med. 2021 Jun 9;8:590016.
50. Annibali O, Napolitano M, Avvisati G, Siragusa S. Incidence of venous thromboembolism and use of anticoagulation in hematological malignancies: Critical review of the literature. Crit Rev Oncol Hematol. 2018 Apr;124:41-50.
51. Leader A, Illustrated State-of-the-Art Capsules of the ISTH 2023 Congress. Res Pract Thromb Haemost. 2023 Jun 21;7(4):100193.

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.

Intervalos de referencia en hematología a partir de una población pediátrica hospitalaria

Reference intervals in hematology from a pediatric hospital population

Sala, María Cecilia; Goedelmann, Carolina Juliana

Hospital Nacional de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan

mariaceciliasala@gmail.com

VALORES DE REFERENCIA DEL HEMOGRAMA. EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA JUAN P GARRAHAN

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 368-374
Octubre 2023

Palabras claves: Intervalo de referencia;
Pediatría;
Método indirecto de Hoffmann.

Keywords: Reference range;
Pediatrics,
Indirect Hoffmann Method.

Se define intervalo de referencia (IR) al rango de valores de un analito determinado a partir de la distribución de valores en una población de referencia. Su propósito es proporcionar datos de comparación para la correcta interpretación de los resultados de laboratorio. La norma IRAM-ISO 15189:2022 establece que cada laboratorio es responsable de definir sus propios IR, documentar su fuente y comunicarlos a los usuarios[1]. Estos deben ser revisados periódicamente, especialmente ante cambios en algún procedimiento preanalítico o analítico, y ser redefinidos cuando ya no sean acordes para la población afectada.

Los laboratorios pueden establecer sus IR por métodos directos, calcularlos a través de métodos indirectos o adoptarlos de la literatura.

El *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) a través de su guía "EP28-A3c: *Defining, Establishing and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory*", refiere que, idealmente, cada laboratorio debería establecer sus propios IR por métodos de muestreo directo[2]. Estos requieren evaluar un número suficiente de individuos de referencia (120 para cada grupo etario) de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión elegidos, y definir las condiciones preanalíticas y analíticas tal como se llevan a cabo en la rutina diaria del laboratorio. No obstante, los métodos directos presentan ciertas limitaciones. No existe una forma precisa para definir a un individuo de referencia y la prevalencia de enfermedades subclínicas puede sesgar algunos resultados. Además, recolectar una población de referencia es una tarea ardua y costosa, más aún si se trata de niños, debido a la necesidad de realizar múltiples particiones de acuerdo al sexo y edad. Dado que los cambios tecnológicos son acelerados y la diversidad de métodos analíticos amplia, no se espera que los laboratorios establezcan sus propios IR para todos los

analitos de su directorio.

El CLSI acepta la adopción de IR bibliográficos que hayan sido obtenidos con otra metodología o población de referencia[2]. Los organismos de acreditación requieren que, al momento de adoptar IR bibliográficos, los laboratorios sean lo suficientemente críticos respecto a la forma en la que se obtuvieron dichos valores. Al revisar las publicaciones, se debe contemplar el empleo de protocolos como los del CLSI, prestando especial atención a la cantidad de individuos estudiados, la correcta partición en grupos etarios, el empleo de test estadísticos adecuados, el fundamento del sistema de medida y las características demográficas de la población de referencia, procurando que la misma represente lo mejor posible a la población local o, en su defecto, que las diferencias étnicas no afecten el valor del analito en cuestión[2]. Sin embargo, no siempre los IR disponibles resultan apropiados para todos los laboratorios. Si, a juicio del laboratorio, una fuente resulta consistente con su población y modalidad de trabajo, el IR podrá transferirse documentando las consideraciones antes mencionadas. No obstante, el CLSI recomienda que los laboratorios verifiquen estos IR con su población, una tarea menos exigente que establecerlos, y reserven este trabajo para analitos cuyo sistema de medida sea nuevo o no tengan documentada una fuente confiable[2].

La verificación de los IR se realiza analizando 20 individuos de la población propia que cumplan con los criterios de selección de individuos sanos. Verificando un único rango etario se puede asumir que las características de ambas poblaciones son similares y así transferir el IR completo[2].

Las guías contemplan el empleo de métodos indirectos como otra forma de definir IR[2]. Estos se basan en el empleo de pruebas estadísticas sobre una base de datos de resultados de laboratorio. Es una forma relativamente simple y económica de obtener y verificar IR, teniendo en consideración las condiciones preanalíticas y analíticas de la práctica diaria, y las características de la población que se atiende en la institución.

Situación actual de los intervalos de referencia en hematología pediátrica

Los laboratorios de hematología suelen enfrentarse a ciertas dificultades al momento de elegir una fuente de IR. Las publicaciones no siempre incluyen a todos los parámetros que forman parte del hemograma y muchas veces no incluyen todos los rangos etarios dada la dificultad de obtener población de referencia para ciertas edades. Este es un inconveniente especialmente importante para los laboratorios pediátricos, ya que los cambios fisiológicos que ocurren a lo largo de la niñez y adolescencia imposibilitan la adopción de IR de adultos. Por otro lado, no todos los parámetros del hemograma cuentan con un material o método de referencia, lo cual lleva a que no siempre exista conmutabilidad entre los métodos y obliga a tener que adoptar IR de acuerdo a la metodología que se utiliza en el laboratorio. Estas particularidades obligan a tener que adoptar a combinar diferentes fuentes bibliográficas o elegir entre aquellas que no resultan de primera línea.

Los IR publicados por Dallman[3] en 1977 han sido de los más citados por referentes en el área de hematología[4,5]. Fueron establecidos por método de muestreo directo e incluyen prácticamente todos los parámetros del hemograma. No obstante, en la actualidad es posible encontrar fuentes bibliográficas que utilizan autoanalizadores más modernos y que se basan en protocolos internacionales.

El libro *"Pediatric Reference Intervals"* de Soldin y colaboradores publica IR pediátricos para todas las determinaciones del hemograma, incluso para los llamados "nuevos parámetros"[6]. Para hematología, los IR se obtuvieron con diferentes sistemas de medición, pudiendo seleccionar los valores más apropiados para cada laboratorio. Si bien es una fuente bibliográfica reconocida en población pediátrica, los IR fueron calculados a partir del método indirecto de Hoffmann. En consecuencia, no sería apropiado adoptarlos para una población hospitalaria diferente de la que se obtuvieron. Por otro lado, resulta difícil el acceso al diseño de los estudios, a las características demográficas de la población y a los criterios de selección empleados, ya que se citan trabajos no referenciados en revistas.

En las últimas décadas, diferentes países han desarrollado programas nacionales que abarcan un gran tamaño muestral y datos representativos de toda una nación. Recolectan información demográfica y características generales del estado de salud poblacional a través de entrevistas domiciliarias. Luego programan visitas a diferentes centros móviles que se desplazan a lo largo de todo el país para obtener muestras biológicas y datos como peso, altura, pre-

sión sanguínea, ingesta de medicamentos, tipo de dieta, etc. De esta forma, establecen IR multicéntricos, que son una alternativa compatible con las recomendaciones internacionales. El *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) es un programa del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) que surge en la década del 60 en Estados Unidos para evaluar el estado nutricional y de salud poblacional, determinar la prevalencia de diferentes enfermedades e identificar factores de riesgo para construir políticas de salud[7]. Estos datos son de público acceso, por lo que, dependiendo de los criterios de selección y filtros empleados, se pueden encontrar diferentes IR calculados a partir de la misma base de datos[8,9]. El libro *"Nathan and Oski´s Hematology of Infancy and Childhood"*, referente en hematología pediátrica, recomienda IR que surgen a partir del estudio NHANES[10]. El Canadian Laboratory Initiative on Pediatric Reference Intervals (CALIPER), es otra iniciativa multicéntrica diseñada específicamente para establecer IR en la población pediátrica canadiense[11]. Los analitos se determinan en diferentes autoanalizadores, lo que resulta en IR específicos para cada instrumento, permitiendo que los laboratorios elijan los IR más adecuados según su equipamiento. Otros programas nacionales que han surgido recientemente son *The German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents* (KiGGS) en Alemania[12], el *Nordic Reference Interval Project* (NORIP) en los países nórdicos[13] y el *Look Study* en Australia[14], entre otros.

Método indirecto para el cálculo de intervalos de referencia

Una alternativa a los métodos directos es trabajar con resultados de muestras de pacientes que se encuentran almacenados en la base de datos del laboratorio. Estas bases suelen contener miles de resultados de miles de pacientes, que se pueden utilizar con el fin de determinar IR. Esto permite contar con una cantidad significativa de resultados, sin la necesidad de reclutar individuos de referencia. Sin embargo, existen ciertos riesgos asociados a su empleo. La complejidad y los costos son notablemente inferiores que los de una convocatoria directa. Una de las mayores inquietudes es cómo los resultados procedentes de individuos enfermos influyen sobre el intervalo calculado. No obstante, se han reportado resultados estadísticamente similares a aquellos obtenidos por estudios directos más robustos[15]. El empleo de filtros como diagnóstico, servicio de procedencia o el resultado de otras pruebas, minimiza considerablemente este efecto.

Hoffmann publica en el año 1963 una técnica que emplea cálculos matemáticos sobre una base de datos de laboratorio para estimar IR de forma indirecta[16]. El método asume y requiere que, de cada 10 individuos de la base de datos, aproximadamente 8 presenten un valor normal del analito. De acuerdo a esta premisa, se decidirá si se trabaja con la base de datos completa o se emplean filtros para reducir la cantidad de resultados alterados del analito en cuestión. Los filtros pueden ser múltiples y estar relacionados al servicio de procedencia o motivo de consulta del paciente, como por ejemplo donantes de sangre, control de rutina o cirugías menores, o estar asociados al valor de otra magnitud como, por ejemplo, requerir valores normales de ferritina sérica para establecer IR de la hemoglobina. Sin embargo, dependiendo de la frecuencia relativa de muestras patológicas y del uso de técnicas estadísticas, no siempre es necesario excluir subgrupos específicos. El método de Hoffmann suele ser resistente a la inclusión de estos grupos.

El método de Hoffmann considera que, si se pudiesen analizar millones de individuos sanos, los resultados de un analito que siga una distribución gaussiana o símil gaussiana, se distribuirían en una recta en un gráfico de concentración en función de la frecuencia acumulada[16]. Si, por el contrario, se combinasen individuos sanos con en-fermos, como ocurre en una población hospitalaria, la distribución sería de tipo sigmoidea (Figura). Hoffmann plantea eliminar los valores extremos de esta curva sigmoidea hasta obtener la mejor recta, considerada como la que presenta el mayor coeficiente de determinación (R^2). En la ecuación de la recta resultante, se extrapola la concentración entre el 2.5% y el 97.5% de la frecuencia acumulada, para así determinar el intervalo de valores del analito que comprenden el 95% de la población. Dicho intervalo corresponde al IR.

Experiencia en el Hospital Garrahan

En nuestro laboratorio, establecimos el IR para Leucocitos, hemoglobina y recuento plaquetario aplicando el método indirecto de Hoffmann. Para esto, se trabajó con 298.413 resultados de la base de datos del laboratorio obtenidos con los autoanalizadores

Sysmex XN entre los años 2018 y 2021. Se filtró por servicio y diagnóstico, seleccionando solo los resultados provenientes de pacientes atendidos en el servicio de Preadmisión Quirúrgica y aquellos correspondientes al personal del hospital solicitados por el Area de Medicina Laboral para aumentar la cantidad de individuos en el grupo etario mayor a 18 años. Luego de aplicar estos filtros, la base resultante se redujo a 8008 datos. Estos se agruparon de acuerdo con los rangos etarios publicados por NHANES, CALIPER y Soldin[10,11,6], consideradas como las fuentes de IR bibliográficas más relevantes en hematología pediátrica y se calcularon los IR para los leucocitos, hemoglobina y recuento plaquetario por el método indirecto de Hoffmann.

Los IR se compararon con los IR bibliográficos. Para el recuento plaquetario, los IR también se compararon con el rango comúnmente empleado de 150-450.10⁹/L. Como criterio de aceptación o rechazo de las diferencias se utilizó el valor de referencia de cambio, un cálculo estadístico que depende de la variabilidad biológica del analito y de la variabilidad analítica propia de cada laboratorio. Funciona como un punto de corte para definir si la diferencia entre dos valores consecutivos de una magnitud en un mismo paciente es clínicamente significativa[17].

Los IR calculados para los leucocitos comparan con los IR bibliográficos en todos los rangos etarios. Para la hemoglobina, la mejor comparación es con los IR derivados del estudio NHANES[10]. En ambos analitos, las diferencias son más notorias en los límites inferiores, obteniéndose valores ligeramente superiores que los bibliográficos.

Los IR obtenidos para el recuento plaquetario comparan con los IR bibliográficos, pero en ningún grupo etario, el IR compara con el rango de valores de 150-450.10⁹/L. Los límites superiores resultan algo menores que los bibliográficos, mientras que los límites inferiores son similares. No obstante, estos últimos son mayores que el valor frecuentemente usado de 150.10⁹/L (Tabla).

Figura: a. Distribución de frecuencias de la concentración de un analito en una población sana y enferma. **b.** Concentración de un analito en función de su frecuencia acumulada para una población sana, enferma y combinada. Los círculos sombreados delimitan las zonas en las cuales se pierde el paralelismo entre la población sana y combinada. La extensión de la zona recta permite extrapolar la frecuencia acumulada del 2,5 y 97,5%, que corresponden al IR. Adaptación de *Hoffmann R. Statistics in the practice of medicine. JAMA1963;185: 864-878*

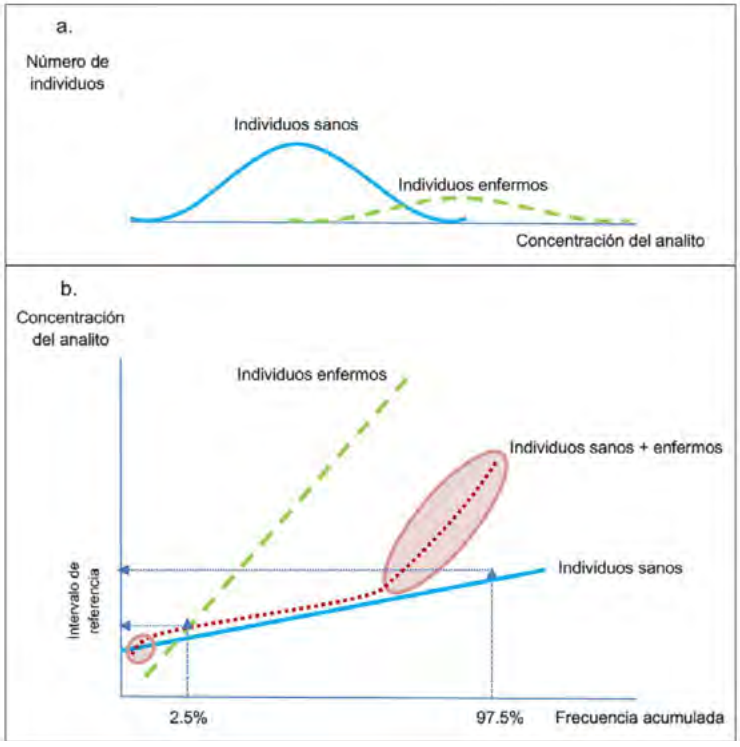


Tabla: Comparación entre los intervalos de referencia obtenidos por método indirecto en el Hospital Garrahan y los publicados a partir de la base de NHANES, CALIPER y Soldin[10, 11, 6]. Los resultados se agruparon de acuerdo a los rangos etarios bibliográficos. Se utilizó el valor de referencia de cambio (VRC) como criterio de aceptación o rechazo de las diferencias.

Recuento plaquetario

Rangos etarios NHANES	NHANES (10^9/L)		Garrahan (10^9/L)		Diferencia (%)	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior	(VRC: 26%)	
1-1,99 años	235	555	221	461	6,0	16,9
2-3,99 años	225	530	218	432	3,1	18,5
4-6,99 años	225	460	215	425	4,4	7,6
7-10,99 años	200	435	209	385	4,5	11,5
10-14,99 años	190	420	197	359	3,7	14,5
15-18 años Femenino	180	400	186	351	3,3	12,3
15-18 años Masculino	180	420	174	318	3,3	24,3

Rangos etarios CALIPER	CALIPER (10^9/L)		Garrahan (10^9/L)		Diferencia (%)	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior	(VRC: 26%)	
0-0,99 años	253	552	242	519	4,3	6,0
1-11,99 años	203	431	213	414	4,9	3,9
12 a 20,99 años	173	361	185	349	6,9	3,3

Rangos etarios Soldin	Soldin (10^9/L)		Garrahan (10^9/L)		Diferencia (%)	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior	(VRC: 26%)	
Mayor 18 años Femenino	186	353	188	353	1,1	0,0
Mayor 18 años Masculino	151	304	171	304	13,2	0,0

Rangos etarios Garrahan	150-450.10^9/L (10^9/L)		Garrahan (10^9/L)		Diferencia (%)	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior	(VRC: 26%)	
0-0,99 años	150	450	242	519	61,3	15,3
1-2,99 años	150	450	225	446	50,0	0,9
3-6,99 años	150	450	216	422	44,0	6,2
7-10,99 años	150	450	209	385	39,3	14,4
11-13,99 años	150	450	207	360	38,0	20,0
Mayor a 14 años	150	450	178	339	18,7	24,7
Mayor a 14 Femenino	150	450	182	354	21,3	21,3
Mayor a 14 Masculino	150	450	177	317	18,0	29,6
0 a 99 años	150	450	243	332	62,0	26,2

Hemoglobina

Rangos etarios NHANES	NHANES (g/dL)		Garrahan (g/dL)		Diferencia (%)	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior	(VRC: 8,3%)	
1-1,99 años	10,5	13,9	11,0	13,0	4,8	6,5
2-3,99 años	11,0	13,9	11,2	13,1	1,8	5,8
4-6,99 años	11,7	14,2	11,7	13,4	0,0	5,6
7-10,99 años	12,0	15,0	12,1	13,7	0,8	8,7
11-14,99 años Femenino	12,3	15,0	12,5	14,0	1,6	6,7
11-14,99 años Masculino	12,6	16,1	12,4	14,8	1,6	8,1
15-18 años Femenino	11,5	15,0	11,7	14,0	1,7	6,7
15-18 años Masculino	13,7	17,2	13,9	15,8	1,5	8,1

Rangos etarios CALIPER	CALIPER (g/dL)		Garrahan (g/dL)		Diferencia (%)	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior	(VRC: 8,3%)	
0-0,99 años	9,3	12,9	10,2	11,8	9,2	8,5
1-3,99 años	10,0	13,2	11,2	12,9	12,0	2,3
4-13,99 años	11,2	14,1	12,1	13,6	8,0	3,5
14-19,99 años Femenino	11,2	15,1	12,4	14,0	10,7	7,3
14-19,99 años Masculino	12,9	16,7	13,7	16,9	6,2	1,2

Rangos etarios Soldin	Soldin (g/dL)		Garrahan (g/dL)		Diferencia (%)	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior	(VRC: 8,3%)	
Mayor 18 años Femenino	10,6	13,5	12,2	14,0	15,1	3,7
Mayor 18 años Masculino	11,9	15,4	14,3	16,0	20,2	3,9

Leucocitos

Rangos etarios NHANES	NHANES (10^9/L)		Garrahan (10^9/L)		Diferencia (%)	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior	(VRC: 30,3%)	
1-1,99 años	6,0	17,5	6,8	14,3	13,2	18,3
2-3,99 años	5,5	13,0	5,8	13,7	5,8	5,5
4-6,99 años	5,0	12,5	5,5	12,9	9,8	2,8
7-10,99 años	4,5	11,5	5,0	10,9	10,8	5,3
11-14,99 años	4,5	11,5	4,9	10,9	8,2	5,3
15-18 años	5,1	12,0	4,7	11,0	6,9	8,0

Rangos etarios CALIPER	CALIPER (10^9/L)		Garrahan (10^9/L)		Diferencia (%)	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior	(VRC: 30,3%)	
0-2,99 años	5,8	13,5	6,3	14,8	8,9	9,6
3-4,99 años	4,9	11,8	5,5	12,8	12,4	8,7
5-20,99 años	4,2	10,0	5,0	11,2	18,1	11,8

Rangos etarios Soldin	Soldin (10^9/L)		Garrahan (10^9/L)		Diferencia (%)	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior	(VRC: 30,3%)	
Mayor 18 años Femenino	4,37	9,68	5,0	9,4	14,0	2,5
Mayor 18 años Masculino	3,91	8,87	5,0	9,4	27,4	6,4

Discusión

Los métodos indirectos para determinar IR han estado en desarrollo por más de 50 años y cuentan con el aval de la CLSI[2]. Son una alternativa más sencilla y económica que los métodos directos, con la ventaja de que los IR se establecen a partir de la misma población, bajo las mismas condiciones preanalíticas y con los mismos procedimientos analíticos con los que se trabaja en el laboratorio. Algunos autores incluso plantean que la mejor referencia para un paciente hospitalizado sería otro paciente no afectado por la enfermedad en cuestión, pero bajo las mismas condiciones[18]. No obstante, es necesario realizar una selección cuidadosa de los resultados con los que se va a trabajar.

Los IR obtenidos por métodos indirectos suelen ser cuestionados porque los resultados no provienen exclusivamente de sujetos sanos y, en consecuencia, podrían ser más amplios o estar sesgados respecto a los obtenidos por métodos directos. No obstante, este efecto se minimiza al emplear filtros, métodos estadísticos y analizar un gran número de datos. Al igual que Katayev y col[17], los IR establecidos en nuestra población resultaron de menor amplitud que los publicados a partir de la base de NHANES y CALIPER, que emplearon métodos directos[10,11]. Algunos autores, incluso, consideran que estadísticamente sería más robusto analizar miles de resultados que puedan incluir algún sujeto no sano, que solo 120 niños de los que se asume su estado de salud[19].

Es importante que cada laboratorio seleccione los IR más apropiados para su población. El empleo de intervalos únicos independiente de la metodología y grupo etario, como ocurre con el rango de 150-450.10⁹/L para recuento plaquetario, está en contraposición con las recomendaciones de los organismos de acreditación y con los diferentes valores que suelen adoptar los analitos durante la niñez y adolescencia.

Conflictos de interés: las autoras declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Norma IRAM-ISO 15189:2022. Laboratorios de Análisis Clínicos. Requisitos para la calidad y competencia. 2022, 4taEdición, Suiza.
2. EP28-A3c Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline-3rd ed. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2003.
3. Dallman PR. Pediatrics. 1977, p 1111. 16th Edition. Appleton-Century-Crofts, Nueva York.
4. Nathan D, Orkin S, Ginsburg D y col. Nathan and Oski´s hema¬tology of infancy and childhood. 1998, 5th Edition Sounders Company, Filadelfia.
5. Lee R, Bithell T, Foerster J y col. Wintrobe´s Clinical Hematology. 1993, 9thEdition. Lea & Febiger, Pennsylvania.
6. Soldin S, Wong E, Brugnara C y col. Pediatric Reference Intervals. 2011, 7thEdition. AACC, Washington DC.
7. Center for Disease Control and Prevention. National Health and Nutrition Examination Survey. Acceso: 1 de marzo de 2023. Dis¬ponible en: https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/index.htm. [En línea]
8. Ka-Wing Checng C, Chang J, Cembrowski GS y col. Complete blood count reference interval diagrams derived from NHANES III: Stratification by age, sex, and race. Lab Hematol 2004; 10: 42-53.
9. Horn P, Pesce A. Reference intervals: an update. Clin Chim Acta 2003; 334 (1-2): 5-23.
10. Nathan D, Orkin S, Ginsburg D y col. Nathan and Oski´s Hema¬tology and Oncology of Infancy and Childhood. 2014, 8thEdition. Elsevier Sounders, Filadelfia.
11. Caliper Project: Canadian Laboratory Initiative on Pediatric Refe¬rence Interval. Acceso: 1 de marzo de 2023. Disponible en: https://caliperdatabase.org/#/.
12. Kohse K. KiGGS - the German survey on children's health as data base for reference intervals and beyond. Clin Biochem 2014; 47(9): 742-3.
13. Nordin G, Mårtensson A, Swolin B y col. A multicentre study of reference intervals for haemoglobin, basic blood cell counts and erythrocyte indices in the adult population of the Nordic countries. Scand J Clin Lab Invest 2004; 64(4): 385-98.
14. Southcott E, Kerrigan J, Potter J y col. Establishment of pediatric reference intervals on a large cohort of healthy children. Clin Chim Acta 2010; 411: 1421-7.
15. Jones G, Haeckel R, Ping Loh T y col. Indirect methods for refe¬rence interval determination – review and recommendations. Clin Chem Lab Med 2019; 57(1): 20-9.
16. Hoffmann R. Statistics in the practice of medicine. JAMA 1963; 185: 864-78.
17. Katayev A, Balciza C, Seccombe W y col. Establishing reference intervals for clinical laboratory test results. Is there a better way? Am J Clin Pathol 2010; 133: 180-6.
18. Koury T, Kairisto V, Virtanen A y col. Reference intervals developed from data for hospitalized patients: Computerized method based on combination of laboratory and diagnostic data. Clin Chem 1994; 40: 2209-15.
19. Chaler E. Intervalos de referencia en pediatría. Una guía de sus formas de cálculo ordenadas según su fortaleza metodológica. Acta Bioquím Clín Latinoam 2022; 56 (1): 75-80.

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.

Neutropenias congénitas y adquiridas en la infancia

Congenital and acquired neutropenias in pediatrics patients

Elena, Graciela Onelda

Hospital Elizalde Hematología C.A.B.A

graelena@hotmail.com

CONFERENCIA: NEUTROPENIAS EN PEDIATRÍA

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 375-384
Octubre 2023

Palabras claves: neutropenia en infancia

Keywords: neutropenia in pediatrics patients

Resumen

Se considera neutropenia al descenso del número absolutos de neutrófilos circulantes, los valores normales dependen de la edad: para niños de 15 días de vida hasta los 12 meses, el límite inferior normal es de 1.000 células por µL, aumentan posteriormente a 1.500 µL. Fisiopatogenicamente las Neutropenias puede ser consecuencia de escasa producción, alterada distribución (pool marginal), utilización aumentada, destrucción o combinación de estos mecanismos. Los Sindromes neutropenicos de clasifican en intrínsecos (congénitos) por afectación de la mielopoyesis o adquiridos, extrínsecos por exposición a drogas, infecciones o procesos autoinmunes. La clínica depende de la severidad de neutropenia, desde niños asintomáticos a infecciones piógenas severas e incluso sepsis, dependiendo de la enfermedad subyacente.

Abstract

Neutropenia as defined as a decrease in the absolute number of circulating neutrophils, normal neutrophils levels should be stratified for age, the lower limit for normal neutrophis count is 1.000 cells per µL in infants between 2 weeks and 1 year age , then it rises after infancy to 1.500µL.Neutropenia can represent disturbances in neutrophils production altered distribution (marginated pools), increased peripheral utilization or destruction or combinations of these causes.Neutropenics Syndromes are classified as intrinsic of defects in mielopoiesis or as adquired,as a resultof extrinsic factors such drugs,infections or autoantibodies.The clinicals depends upon of the level of depression of the neutrophils,-from asyntomatic to severe pyogenic infections and septicemia, depending on the underlyng etiology.

Definición

Se define a neutropenia como la disminución de neutrófilos circulantes en sangre, los niveles normales se encuentran estratificados de acuerdo con edad, sexo y otros factores. Para nuestra población el límite inferior normal de neutrófilos y cayados es de 1.000mm³ o µL, en niños a partir de los 15 días de vida hasta el año de edad, posteriormente 1.500mm³. En población de raza negra los valores normales son de 200 a 600mm³, inferiores, en relacion a la edad.

Es una condición frecuente en los niños, se debe tener en cuenta si representa una alteración en la producción de neutrófilos, marginación de estos, una utilización aumentada, destrucción o una combinación de dichos factores. Fisiopatogenicamente para un más claro entendimiento se clasifican en intrínsecos, causados por defectos en la mielopoyesis, o causados por factores extrínsecos a saber: infecciones, anticuerpos, drogas etc. La implicancia clínica tiene relacion con la severidad de la neutropenia, se considera leve cuando la cifra de neutrófilos se encuentra entre 1.000 a 1.500µL, moderada con conteos de 500 a 1000µL, severa < 500µL, y el termino de agranulocitosis <200µL[1].

Manifestaciones clínicas: la mayor importancia reside en la susceptibilidad a infecciones bacterianas y fúngicas. Frecuentemente infecciones piógenas, como forunculosis recurrente superficiales o profundas, celulitis, estomatitis, gingivitis y periodontitis, pudiendo llegar a cuadros infecciosos graves como neumonía, meningitis y sepsis. Por las recurrentes internaciones los niños suelen colonizarse con gérmenes intrahospitalarios. En la mayoría de los casos la magnitud de las infecciones se correlaciona con la magnitud de la neutropenia, observándose monocitosis como mecanismo compensador, pero menos eficaz.

Clasificación de Neutropenias:
Neutropenias causadas por factores intrínsecos de los granulocitos o por alteración de sus progenitores medulares: 1) Disgenesia reticular 2) Neutropenia cíclica, 3) Neutropenia congénita severa. 4) Mielokatesis. 5) Síndrome de Shwarchman-Diamond. 6) Síndromes de albinismo y neutropenia. 7) Neutropenia benigna familiar. 8) Síndromes de fallo medular congénitos y adquiridos.
Neutropenias causadas por factores extrínsecos: 1) infecciones. 2) Neutropenia inducida por drogas. 3) Neutropenias autoinmunes. 4) Neutropenias asociadas a disfunción inmune. 5) Neutropenias asociadas a desordenes metabólicos. 6) Neutropenias por deficiencias nutricionales. 7) Secuestro por Sistema Retículo Endotelial. 8) Neutropenias por infiltración de medula ósea. 9) Neutropenia crónica idiopática.

12 year old boy without G-CSF treatment

Neutropenia causada por defectos intrínsecos de granulocitos y de sus precursores medulares
Disgenesia reticular
Enfermedad muy infrecuente, condicionada por la falla del *Stem Cells* comprometido a serie mieloide y linfoide, resultando en una rara forma de inmunodeficiencia combinada severa, con importante leucopenia, con agranulocitosis y linfopenia, provocando defectuosa inmunidad humoral y celular, ausencia de ganglios, amígdalas y placas de Peyer, herencia autosómica recesiva, el gen involucrado es *AK2* ,altera el metabolismo energético reduciendo la capacidad de maduración de los progenitores comprometidos, es más frecuente en varones, con alta mortalidad en la primera infancia, requiere trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH)[2].

Neutropenia congénita severa (NCS)
La primera descripción la realizo Kostman en 1956 asociado con neutropenia severa, en una población del norte de Suecia, de herencia autosómica recesiva, posteriormente se han identificado formas de novo, autosómicas recesivas, dominantes o ligadas a cromosoma X. La incidencia es de 2 casos por millón de habitantes, la neutropenia es <200mmm³ neutrófilos en la mayoría de los casos, puede detectarse en los primeros días de vida[3]. Clínicamente presenta episodios de fiebre recurrente, estomatitis, abscesos y neumonía, durante las primeras etapas de la vida, las infecciones severas fundamentalmente, causadas por bacterias como estafilos aureus, eschericha coli y variedad de pseudomonas, provocaban la muerte de estos niños entre 1 y 2 años de vida[4] previo a la era de factor de crecimiento granulocito (G-CSF),con el advenimiento de esta terapia cambio radicalmente el pronóstico ominoso.
En sangre periférica la característica es la neutropenia severa, con monocitosis, leve eosinofilia y en la evolución anemia y trombocitosis, los niveles de G-CSF son normales, en medula ósea se observa celularidad normal o levemente disminuida, megacariocitos normales, en la serie mieloide arresto de maduración en mielocitos y la presencia de promielocitos con morfología displásica: vacuolización, núcleos atípicos, eosinofilia y monocitosis.
Los estudios genéticos muestran entre el 40 al 80% de los casos es debido a la mutación del gen ELANE (ELA2) que codifica la elastasa neutrófila, que provoca diferentes desordenes como NCS y neutropenia cíclica, de acuerdo a la variante mutaciónal del gen, la alteración de la elastasa induciría a la apoptosis[5]. Adicionales mutaciones menos frecuentes involucran al *Gf1*, que inhibe a múltiples genes requeridos para la maduración neutrófila incluyendo ELANE. El síndrome de Kostmann clásico se debe a la mutación del gen HAX1, que regula una proteína multifuncional que regula la apoptosis y la motilidad celular, una forma autosómica recesiva se produce por la alteración del gen VPS45, que regula la actividad de los endosomas y G6PC3, que es una subunidad catalítica especifica de los neutrófilos, otras raras mutaciones ,en este caso ligada al X , es la del gen WAS, del síndrome de Wiscot Aldrich que codifica al receptor G-CSF.
El tratamiento estándar ha mejorado la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes con G-CSF, más del 95% de los pacientes responden al tratamiento, logrando recuentos de neutrófilos >1000mm³, con franca reducción de las infecciones, al inicio del tratamiento la respuesta puede demorar entre 7 a 10 días, se recomienda iniciar a una dosis de 5µg/kg/día, con ascenso de acuerdo a respuesta hasta 100µg/kg/día para mantener neutrófilos entre 1000 a 2000 µL., el tratamiento es bien tolerad . Se suele observar moderada esplenomegalia entre 26.7% a 44.7% a los 10 años de tratamiento, sin progresión en relación al volumen, otro hallazgo a largo plazo es la osteoporosis, se recomienda controles periódicos de la densidad mineral ósea.
Complicación de NCS es la conversión a síndrome mielodisplasico (SMD)/ leucemia mieloblastica aguda(LMA,) ya reconocida previo al tratamiento con G-CSF, con el tratamiento y la mayor sobrevida se observa un incremento de desarrollo de malignidad de 2.3% por año, después de los 10 años de tratamiento, los pacientes adquieren mutación en el receptor de G-CSF (CSF3R), que confiere ventaja en el crecimiento clonal, siguiendo la evolución a mielodisplasia, con Monosomia 7 y finalmente LMA, por lo que se recomienda realizar chequeos anuales para constatar la aparición de mutaciones citogenéticas y moleculares ,que puedan predecir la evolución clonal y se requiera indicar HSTC[6].

Neutropenia cíclica
Trastorno con herencia autosómica dominante, con incidencia de 0.1 a 1 caso por millón de la población

general, que se caracteriza por periódicas oscilaciones del recuento de neutrófilos, cada 21 días, con un nadir que puede ser inferior a 200mm³, con una duración de 3 a 5 días en otros pacientes se describen periodos cada 15 o 10 días. Clásicamente los reticulocitos y plaquetas también suelen ciclar, observándose la presencia de infecciones durante el nadir con episodios febriles, ulceras orales, gingivitis y faringitis, como los síntomas más frecuentes, pero la severidad puede llegar a provocar neumonías, mastoiditis, peritonitis. La severidad de las infecciones esta en relacion a la profundidad de la neutropenia, aunque es una condición benigna, en relatos históricos, se atribuye un 10% de mortalidad por infecciones severas. Los pacientes tienen una mutación en el gen ELANE, en el exón 4 y 5, pero no en los genes asociados a NCS, porque la elastasa mutada da por consecuencia la oscilación de los valores se desconoce, se asocia a la incrementada apoptosis y estimulo del G-CSF para compensar la neutropenia. Esta entidad debe diferenciarse de otras formas de neutropenia, debe monitorearse la cifra de los neutrófilos 1 a 2 veces por semana, durante 6 a 8 semanas y el diagnóstico genético por la secuenciación del gen ELANE[7]. El tratamiento incluye el cuidadoso control de las infecciones ,higiene dental y bucal, también control de todos los posibles focos y la administración de G-CSF por debajo de 500mm³ neutrófilos, la dosis requerida es de 2-4µ/kg/día diario, con buena respuesta, casos de SMD o leucemia, no se han reportado a pesar del tratamiento a largo plazo con G-CSF7.

Mielokatesis o síndrome de WHIM

Enfermedad poco frecuente, caracterizada por neutropenia moderada a severa, caracterizada por hiperplasia granulocítica en medula ósea pero con neutrófilos patológico con vacuolas, gránulos prominentes e hipersegmentación nuclear, igual característica se observa en sangre periférica, también en eosinofilos, siendo normales los monocitos y linfocitos pero con linfopenia en algunos pacientes, se acompaña de hipogamaglobulinemia < Ig G, y en ocasiones < IgA e IgM. Recurrentes infecciones bacterianas, fundamentalmente pulmonares, compromiso de piel: verrugas que tienen relacion con la neutropenia y la hipogamaglobulinemia, aunque no se asocia con importante mortalidad, dado que los neutrófilos se incrementan durante las infecciones y el funcionalismo no se halla alterado. La base genética inicialmente se identificó como autosómica dominante en el gen CXCR2, posteriormente se identificó una forma autosómica recesiva y mutación homocigota en G6PC3. Esta neutropenia puede ser parcialmente corregida con G-CSF, dentro de las 4 a 8 horas de la administración[8].

Sindrome de Shawchman diamond

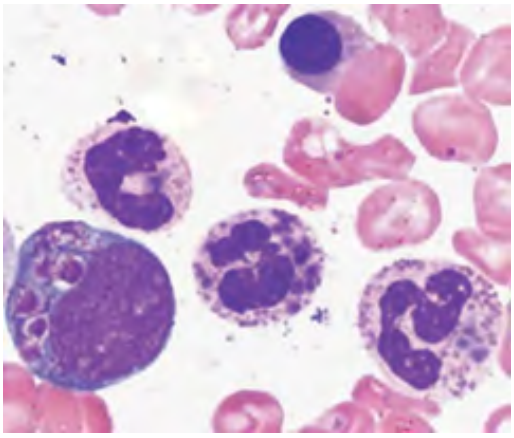
Síndrome poco frecuente de afectación multiorgánica, de herencia autosómica recesiva, caracterizado, por neutropenia, insuficiencia pancreática exocrina, talla corta, condrodisplasia metafisaria. Los pacientes presentan en edad temprana, eccema, infecciones de piel, otitis media, osteomielitis, sumada a la esteatorrea con déficit de crecimiento por la insuficiencia pancreática, la cual suele mejorar con la edad. Las anormalidades esqueléticas son variadas: clinodactilia, pectum excavatum, osteopenia colapsos vertebrales, dedos supernumerarios. La neutropenia es el hallazgo hematológico más constante, con <1000 mm³, en dos tercios de los pacientes, puede existir defectos en la quimiotaxis y alteración en número y función de linfocitos T, B y NK, con susceptibilidad a las infecciones piógenas, los leucocitos pueden mostrar acortamiento telomérico como en otros síndromes de fallo medular. El diagnostico se basa en la clínica y en la mutación de los genes SBDS, cuales actúan sobre la biogénesis de los ribosomas y otros procesos celulares. El tratamiento incluye, reemplazo enzimático pancreático, G-CSF, en pacientes con neutropenia e infecciones recurrentes

Los pacientes pueden desarrollar aplasia medular v, SMD y leucemias, aunque tardíamente en la vida, dichos pacientes requieren tratamiento TCPH por las anormalidades cromosómicas que pueden aparecer con el tiempo, se recomienda el periódico estudio de medula ósea con el fin de determinar mutaciones, aunque las anormalidades citogenéticas pueden ser transitorias,,hay pocos reportes de tumores sólidos[9].

Síndromes de albinismo y neutropenia

Son un grupo poco frecuente de Sindromes de inmunodeficiencia primaria con herencia autosómica recesiva con defecto en la biogénesis de los lisosomas relacionadas con las organelas endosómicas tardías, dando por resultado fenómenos superpuestos de diferente expresión en relación a los melanosomas

(albinismo parcial), anormal función plaquetaria, diverso compromiso inmune, defectos en el número y la función de los neutrófilos, , linfocitos b y linfocitos T citotóxicos, con alto riesgo de Linfohistiocitosis Hemofagocitico(HLH), por defecto en NK. El síndrome de Chediack Higashi, raro desorden genético con albinismo óculo-cutáneo parcial, lisosomas gigantes en numerosas células incluyendo granulocitos que provoca alteraciones morfológicas y funcionales, por mutación del gen *LYST* que codifica la maduración de los lisosomas, con neutropenia por alteración de la granulopoyesis y linfocitos T y NK. Tiene alta propensión a desarrollar HLH con alta mortalidad[10].



El síndrome de Hermansky Pudlak también autosómico recesivo con albinismo óculo cutáneo asociado a defectos plaquetarios y el subtipo 2, incluye neutropenia alteración de NK y susceptibilidad de HLH. Se debe a mutación del gen AP3B1

El síndrome de Griscelli tipo 2, presenta diferente grado de hipomelanosis con alteraciones neurológicas progresivas y deficiencia inmune, es producido por la mutación del *gen RAB27A*, que codifica el efector de exocitosis de gránulos.

Síndrome de Cohen autosómica recesivo, incluye neutropenia, retinopatía pigmentaria, microcefalia, deficiencia mental y dimorfismo faciales, el gen involucrado es CoH1.

Otras neutropenias congénitas causada por defectos intrínsecos de la mielopoyesis

Fallos medulares congénitos y adquiridos, pueden ocasionalmente presentar neutropenia aislada, com por ejemplo anemia de Fanconi o disqueratosis congénita, deficiencia de GATA2, entre otros fallos menos frecuentes, también anemia aplástica adquirida y SMD.

Neutropenia asociada a disfunción inmune

Los Sindromes primarios de inmunodeficiencia pueden asociarse a neutropenia, en agamaglobulinemia ligada al X un tercio de los pacientes cursan neutropenia, en el curso de la enfermedad, neutropenia persistente o cíclica es hallazgo común en paciente con síndrome de Hiper IgM, podría ser secundario a la formación de auto anticuerpos. El síndrome de ALPS[11], refleja un defecto en la apoptosis linfocitaria, la neutropenia suele ser crónica por el defecto inmune subyacente. La hipoplasia cartílago-pelo[12], presenta moderada neutropenia y deficiente inmunidad celular, se debe a la mutación del gen RMRP, por la múltiple afectación el TCPH es requerido.

Neutropenia asociada a enfermedades metabólicas

Síndrome de Barth, de herencia ligada al X, por la mutación del gen TAZ, involucra a la tafazina : : fosolipido-lisofosfolipido trans-acilasa que involucra el mantenimiento de la cardioilipina mitocondrial, clínicamente produce miocardiopatía dilatada retraso del crecimiento y aciduria 3-metilglutacocica, afecta a varones en la infancia y la niñez , con neutropenia que precede a la afectación cardiaca, con recuentos variables, a veces cíclicos, rara vez provoca infecciones severas[13]. Enfermedad de depósito de glucógeno tipo 1 B, presenta neutropenia con valores 500mm³ y alteración en el funcionalismo, por mutación de transportador de glucosa 6 fosfato: gen SLC37A4, afecta la función y sobrevida de los neutrófilos, G-CSF recombinante es efectivo como tratamiento[14]. El síndrome de Pearson, con pancitopenia y compromiso multiorgánico, por defecto mitocondrial afectando a DNA polimerasa, provoca vacuolización de precursores eritroides y mieloides y disfunción de los mismos[15]. Alteraciones metabólicas que involucran acidosis, cetosis, hiper-amoniemia, como la aciduria metilmalónica y otras relacionadas presentan neutropenia y anemia macrocitica relacionada a la alteración del metabolismo de la cobalamina.

Neutropenia por factores extrínsecos

Infecciones: la causa más común de neutropenia transitoria son las infecciones virales: Influenza Ay B, adenovirus, sincicial respiratorio, enterovirus,

herpes 6, sarampión, rubeola y varicela. Se desarrolla las primeras 24 a 48 horas del inicio de la enfermedad , persistiendo 3 a 6 días, tiempo de la viremia aguda y seria por la redistribución de los neutrófilos desde el pool marginal producido por la viremia, así como secuestro y acelerada utilización por el daño provocado por el virus[16]. También la neutropenia transitoria o crónica puede deberse a infección por virus de Epstein Barr, relacionada a la esplenomegalia, infección directa a los progenitores o anticuerpos anti-neutrófilos. Tanto la infección como la terapia anti CMV puede causar neutropenia en el periodo neonatal o en caso de inmunosupresión por TCPH o de órganos sólidos, también puede afectar al paciente inmunocompetente. El parvovirus B19 y hepatitis A y B pueden causar neutropenias, el primero asociado a aplasia pura de serie roja y pancitopenia en las hepatitis.B Leucopenia transitoria o crónica es frecuente en pacientes afectados por VIH por mecanismos múltiples, como drogas anti retrovirales, disfunción inmune celular, hematopoyesis inefectiva, anticuerpos anti-neutrófilos, déficit de B12 o folatos e hiperesplenismo. La neutropenia significativa puede ocurrir durante fiebre tifoidea, paratifoidea, TBC , brucelosis, tularemia e infecciones por riiketsias[17]. Los mecanismos responsables de estos hallazgos deben aclararse. Durante los periodos de fiebre recurrente en malaria aguda la neutropenia puede ser secundaria de la marginación neutrofílica en el bazo[18]. La neutropenia durante bacteriemia y endotoxemia resulta por excesiva destrucción de neutrófilos, con depleción del pool de reserva medular, constituyendo un mal signo pronóstico, especialmente en neonatos, este consumo puede ocurrir después de la fagocitosis de microbios por liberación de metabolitos de ácido araquidónico o por activación del sistema de complemento por vía clásica o alternativa. La resultante generación de quimiotactina C5a induce a la agregación de los neutrófilos, formando leuco émbolos con adherencia y daño endotelial de los capilares pulmonares. La neutropenia mediada por complemento puede aparecer transitoriamente durante hemodiálisis, leucoféresis y quemaduras. Los neonatos con sepsis pueden beneficiarse con transfusión de granulocitos o de G-CSF[19].

Neutropenia inducida por drogas

Es definida como una reacción idiosincrática a la droga incorporada, excluyendo desordenes en el cual otras líneas celulares están comprometidas, como anemia aplástica relacionada a drogas y neutropenias predecibles por drogas antineoplásicas. Esta reacción idiosincrática es más común en mujeres y adultos mayores, en las formas más severas, agranulocitosis inducida por drogas, el nivel de neutrófilos cae a <200 mm^3, con alta morbilidad por compromiso de tejidos profundos y sepsis y mortalidad de un 5%. Muchas muertes ocurren en ancianos o pacientes con complicaciones metabólicas tales como insuficiencia renal o shock. Entre las drogas más estudiadas están sulfasalizina, antibióticos, trimetroprima sulfa, anti tiroideos, clozapina, fenotiazinas y otras como deferiprone y rituximab ,aminopirina, AINES: ibuprofeno, diclofenac. Aunque los mecanismos para muchas drogas son desconocidos, estudios sugieren que puede deberse a una supresión toxica de la formación de neutrófilos o una destrucción inmune de los mismos. La neutropenia resultante es insidiosa en el comienzo y puede ser asintomática, la mucositis oral puede ser un signo clínico, antes de las complicaciones infecciosas. Diferencias individuales de farmacocinética de las drogas puede llevar a condiciones toxicas o sus metabolitos en el microambiente medular, por ejemplo, neutropenia por toma de sulfasalazina por individuos que son acetiladores lentos, quienes presentan mayor toxicidad que los acetiladores rápidos. Alternativamente los precursores mieloides de pacientes susceptibles pueden ser anormalmente sensibles a concentraciones terapéuticas de la droga, como se observa en neutropenia que aparece 20 a 40 días después de recibir fenotiazinas. Las drogas pueden inducir destrucción periférica inmunomediada por distintos mecanismos, algunas como haptenos provocando síntesis de anticuerpos que destruyen neutrófilos maduros (penicilina, sales de oro). Alternativamente se pueden crear complejos inmunes circulantes que se unen a la superficie de neutrófilos provocando su destrucción: quinidina por ej. Los cambios inmunológicos inducidos por drogas pueden suprimir la granulopoyesis, como se reconocido con la toma de quinidina y fenitoina. La neutropenia inmuno-mediada es de comienzo brusco, con fiebre escalofríos postración, después de 7 a 14 días del inicio de la droga o a nueva exposición. Transitoria y leve neutropenia se puede ver en trombocitopenia inmune con la administración de inmunoglobulinas

endovenosas. La duración de esta neutropenia es variable, la mielosupresión pude durar pocos días a años, mientras que las reacciones inmunomediadas terminan en 6 a 8 días. Con la neutropenia instalada se deben suspender todas las drogas posibles, particularmente las asociadas con neutropenia. G-CSF puede acelerar la recuperación levemente, no se usa rutinariamente, la indicación clínica seria solo ante infección severa. En la recuperación con o sin factores se suele observar leucocitosis de rebote con desviación a la izquierda y aparición de células inmaduras[20].

Neutropenias autoinmunes (NAI)

Puede ser proceso aislado o relacionado a otras enfermedades autoinmunes o complicación secundaria de infecciones drogas o malignidad. En la etiología primaria la neutropenia, es el único hallazgo hematológico encontrado y enfermedades asociadas o inmunes están ausentes, el pico de incidencia ocurre en infantes y adultos jóvenes, como desorden benigno y remite espontáneamente. Muchos casos las neutropenias crónicas idiopáticas en niños y adultos son reconocidos como secundarias a un desorden autoinmune más generalizado. Paciente con NAI pueden tener conteos de neutrófilos que van desde neutropenias leves a agranulocitosis en tiempo rápido, acompañado de monocitosis, la M.O se ve normal o con celularidad aumentada, hiperplasia mieloide y aumentado número de neutrófilos maduros, aunque la disminución o arresto madurativo en estadios tempranos puede ver puede observarse, también leve esplenomegalia. La incidencia de infecciones piógenas está relacionado al grado de neutropenia, con infecciones cutáneas o respiratorias, son raras las infecciones severas. La remisión espontanea se da en muchos infantes y es infrecuente en niños mayores. Se han identificado antígenos como blanco de los auto anticuerpos en la superficie celular, estos incluyen el antígeno neutrofílico humano (HNA) 1a o *NA1*, el HNA-1b o *NA2* y el HNA-2 o comúnmente llamado NB1.

El HNA1a y HNA-1b son antígenos glicosilados, isoformos del receptor neutrofílico de inmunoglobulinas FcγIIIb (CD16)y el antigeno HNA-2 (CD177), el contra-receptor para PCAM-1.Los mecanismos que disparan la producción de anticuerpos se desconocen, en niños las AIN primarias están asociados a los anticuerpos alelos específicos a HNA y en las secundarias están asociados con los anticuerpos pan FCγRIIIb[21]. Las neutropenias están causadas por destrucción periférica, aumentada por la fracción C3 del complemento, también por fagocitosis en el bazo, en algunos casos los anticuerpos interfieren con la mielopoyesis. La alteración de la actividad respiratoria y adhesión, contribuye en la aparición de riesgo de infección, estos anticuerpos pueden ser detectados por test de inmunofluorescencia granulocitica, directa o indirecta por citometria de flujo, o por test de aglutinación de granulocitos, esta última es menos sensible, pero puede ser útil en la detección de inmunocomplejo en el síndrome de Felty. Todos estos test pueden dar falsos positivos por anticuerpos anti HLA o por unión no especifica de inmunoglobulina o al receptor Fc de los neutrófilos, así como falso negativos causados por un nivel alto de inmunoglobulinas, por la limitada sensibilidad y especificidad de estos test, no son necesarios ni suficientes para el diagnóstico y su interpretación depende del caso clínico- importa los test estándar de laboratorios para anticuerpos citoplasmáticos anti neutrófilos no detectan los anticuerpos responsables para AIN, el tratamiento de pacientes con neutropenia inmune , se hace con los ATB correctos para la infección control y tratamiento de higiene dental, las infecciones son menos comunes en neutropenias inmunes que con el mismo grado de neutropenia por otras causas porque la

Medications that can be associated with agranulocytosis

Drug class	Drug name
Analgesics	Diclofenac, diflunisal, ibuprofen
Antiarrhythmics	Disopyramide, procainamide, quinidine
Antibiotics	Ampicillin, cefotaxime, cefuroxime, imipenem-cilastatin, nafcillin, oxacillin, penicillin G, quinine, ticarcillin
Anticonvulsants	Carbamazepine, phenytoin, valproate
Antirheumatics	Infliximab
Antithyroid drugs	Propylthiouracil
Cardiovascular drugs	Clopidogrel, methyldopa, ramipril, spironolactone
Gastrointestinal drugs	Cimetidine, metoclopramide
Psychotropics	Chlorpromazine, clozapine, fluoxetine

granulopoyesis está intacta y la liberación de neutrófilos es mayor que en la producción alterada. La profilaxis con TMS puede ser útil para las infecciones menores recurrente (no hay estudios controlados), la administración de G.CSF a dosis de 1 μg /kg 7 día ha sido exitoso para aumentar los neutrófilos, incluyendo neutropenias secundarias, respuesta en los primeros días pero puede requerir varias semanas, pacientes con normal o alto ANC, durante la terapia podrían usar dosis más baja o días alternos de G-CSF. La incidencia de dolor óseo es más alta en la AIN que las primarias por mayor expansión medular, dado que no hay complicaciones infecciosas serias el G-CSF debe ser dejado para las infecciones serias o por hospitalización por neutropenia febril, no se observó desarrollo de SMD o LMA. Las gammaglobulinas, endovenosas pueden normalizar los recuentos con eficacia variable y corta duración, los esteroides pueden mejorar los recuentos pero favorecer infección.

La neutropenia puede ser secundaria a otros desordenes adquiridos del sistema inmune, síndrome de Evans y colagenopatías como LES y AR pueden estar asociados con anticuerpos o complejos inmunes con destrucción de precursores , también se han descrito en inmunodeficiencia común variable, en infección por VIH, deficiencia de inmunoglobulina IgA[21].

Neutropenia crónica benigna y neutropenia autoinmune en niños

La neutropenia crónica benigna es ahora considerada como una neutropenia autoinmune, como un fenómeno similar a la trombocitopenia inmune. Es la causa más común de neutropenia con incidencia de 1 por 100.000 niños por año, con predominio en menores de 3 años, con una media entre 8 a 11 meses (rango entre 2 a 54 meses), discreto predominio en niñas, la trombocitopenia puede ser moderada a severa, pero es muy infrecuente la presencia de infecciones que requieran internación, habitualmente otitis media, faringitis aunque la persistencia de la neutropenia puede durar varios meses (rango entre 6 a 54 meses), el pronóstico es bueno con remisiones espontaneas, a menor edad, la normalización de los neutrófilos es más rápida. Suele Observarse monocitosis y leve eosinofilia, en medula buena celularidad, hiperplasia mieloide con neutrófilos maduros, los anticuerpos anti neutrófilos suelen ser positivos, la negatividad no excluye el diagnóstico, la cronicidad del cuadro obliga a descartar otras causas inmunes: ALPS por ejemplo. El tratamiento debe ser conservador, con antibióticos acordes a la intercurrencia infecciosa. En raras ocasiones en caso de infecciones severas se ha utilizado gamaglobulina o G-CSF[22].

Neutropenia neonatal

Similar a los cuadros de anemia, neutropenias iso y autoinmune, pueden desarrollarse, como respuesta inmune materna a aloantigenos fetales, o por trasferencia de auto anticuerpos maternos transferidos pasivamente al feto. La neutropenia isoinmune neonatal resulta de la sensibilización materna por antígenos neutrofílicos fetales diferentes a los maternos, provocando el desarrollo de anticuerpos maternos IgG, que cruzan la placenta, provocando neutropenia inmunomediada de variable severidad que puede durar desde pocas semanas hasta 6 meses. Los neonatos afectados pueden ser asintomáticos o presentar onfalitis, infecciones cutáneas hasta sepsis, puede requerir terapia antibiótica sistémica y gamaglobulina, en casos severos G-CSF 5-10μg 7kg 7día, pueden ser de utilidad[23].

Evaluación del paciente con neutropenia

Historia clínica: antecedentes familiares relacionados a infecciones recurrentes, muertes inexplicables en niños menores de 1 año, antecedentes del paciente en relacion a infecciones graves o recurrentes, internaciones por episodios febriles ,exposición o administración de drogas.

Examen físico: detallado en búsqueda de afecciones bacterianas. Estomatitis, gingivitis, otitis media, abscesos, adenopatías, hepatoesplenomegalia y otros hallazgos que den indicio de enfermedad crónica, estado nutricional y crecimiento. Malformaciones diversas que puedan inducir a determinados Sindromes o fallos congénitos a descartar. Es importante determinar la duración y magnitud de la neutropenia y síntomas acompañantes que impliquen completar diferentes estudios de laboratorio. Niño con neutropenia asintomática, requiere de seguimiento por varias semanas, lo ideal 2 veces por semana de 6 a 8 semanas, si recibe medicación con posible causa de neutropenia debe ser suspendido de ser posible. En caso de fiebre y neutropenia moderada a severa, debe evaluarse cuidadosamente con internación y ATB de amplio espectro. Determinación

de inmunoglobulinas, serología de VIH, anticuerpos anti-neutrófilos, aunque son inespecíficos pueden realizarse. Medula ósea aspirado, biopsia y citogenético, se realizan cuando a la neutropenia se agrega macrocitosis en hematíes y/o trombocitopenia. Otros diagnósticos deben ser considerados de acuerdo a la situación clínica: enfermedades vasculares del colágeno, insuficiencia pancreática, aciduria etc.

Conclusión

Es importante remarcar cuan diferente es la importancia clínica de esta entidad en relacion a la etiología o defecto subyacente (mielopoyesis), por frecuencia la gran mayoría de los casos tienen relacion con infecciones y la afectación es transitoria con recuperación ad integrum, fundamentalmente con el inicio del cambio estacional del otoño en nuestro país, en el que se incrementan exponencialmente los cuadros respiratorios provocados por los virus estacionales: variedades de influenza, adenovirus y sincicial respiratorio, con alta prevalencia en menores de 1 años (generalmente menores de 6 meses), siendo difícil determinar, si existe enfermedad subyacente por ser el primer episodio infeccioso, requiriendo seguimiento estricto, con el fin de corroborar que los afectados poseen una mielopoyesis normal, para prevenir el riesgo de sepsis por no lograr un correcto seguimiento. Con el advenimiento de G-CSF se logró cambiar la morbimortalidad en los pacientes con alteración de la mielopoyesis, así como la disponibilidad de nueva antibioticoterapia y la complejidad de unidades de cuidados intensivos. En casos congénitos severos el TCPH ha logrado éxitos en el rescate de pacientes con estas poco frecuentes enfermedades congénitas

Conflictos de interés: La autora declara haber recibido honorarios por parte de Sanofi, Takeda y Novartis por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

Bibliografía

1. Nathan and Osky's. Hematology of Infancy and Chillhood 8° Edition 2015, Chapter 22 Phagocyt Sistem.-Dinauer,M-Newburgen E,Borregararrd N-800-847. Vol 8° Edition.; 2015.
2. Ichikawa S, Prockop S, Cunningham-Rundles C, et al. Reticular dysgenesis caused by an intronic pathogenic variant in AK2. Cold Spring Harb Mol Case Stud. 2020;6(3):1-7. doi:10.1101/MCS.A005017
3. Rosenberg PS, Alter BP, Link DC, et al. congenital neutropenia. 2011;140(2):210-213. doi:10.1111/j.1365-2141.2007.06897.x.Neutrophil
4. Donadieu J, Beaupain B, Mahlaoui N, Bellanné-Chantelot C. Epidemiology of Congenital Neutropenia. Hematol Oncol Clin North Am. 2013;27(1):1-17. doi:10.1016/j.hoc.2012.11.003
5. Horwitz MS, Corey SJ, Grimes HL, Tidwell T. ELANE Mutations in Cyclic and Severe Congenital Neutropenia. Hematol Oncol Clin North Am. 2013;27(1):19-41. doi:10.1016/j.hoc.2012.10.004
6. Sinzger C. To the editor : Significance of neutrophil elastase mutations versus G-CSF receptor mutations for leukemic Response : Neutrophil elastase and congenital neutropenia To the editor : Drug-dependent antibodies against the prodrug carbimazole do not react wit. 2016;97(7):2185-2187.
7. Dale DC, Hammond IV WP. Cyclic neutropenia: A clinical review. Blood Rev. 1988;2(3):178-185. doi:10.1016/0268-960X(88)90023-9
8. Badolato Raffaele JD. How I treat warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis syndrome. Blood Reviews.
9. Boocock GRB, Morrison JA, Popovic M, et al. Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome. Nat Genet. 2003;33(1):97-101. doi:10.1038/ng1062
10. Wurdeman SR, Stevens PM, Campbell JH, et al. Chediak-Higashi syndrome: LYST domains regulate exocytosis of lytic granules, but not cytokine secretion by NK cells. Physiol Behav. 2017;176(5):498-503. doi:10.1016/j.neuroimage.2016.03.072.Cortical
11. Palmisani E, Miano M, Grossi A, et al. Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome (ALPS) Disease and ALPS Phenotype: Are They Two Distinct Entities? HemaSphere. 2023;7(3):E845. doi:10.1097/HS9.0000000000000845
12. Kukkola HL, Utriainen P, Huttunen P, Taskinen M, Mäkitie O, Vakkilainen S. Lymphomas in cartilage-hair hypoplasia – A case series of 16 patients reveals advanced stage DLBCL as the most common form. Front Immunol. 2022;13(September):1-10. doi:10.3389/fimmu.2022.1004694
13. Sabbah HN, Taylor C, Vernon HJ. Temporal evolution of the heart failure phenotype in Barth syndrome and treatment with elamipretide. Future Cardiol. 2023;19:211-225. doi:10.2217/fca-2023-0008
14. Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: A practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. Genet Med. 2014;16(11):1-29. doi:10.1038/gim.2014.128
15. Yoshimi A, Ishikawa K, Niemeyer C, Grünert SC. Pearson syndrome: a multisystem mitochondrial disease with bone marrow failure. Orphanet J Rare Dis. 2022;17(1):1-11. doi:10.1186/s13023-022-02538-9
16. Lirette MP, Wright N, Trottier ED, Beck CE. Management of febrile neutropenia in immunocompetent children and youth. Paediatr Child Heal. 2023;28(5):324-326. doi:10.1093/pch/pxac127
17. Leibovitz E, Kapelushnik J, Alsanaa S, et al. Comparison of the etiologic, microbiologic, clinical and outcome characteristics of febrile vs. non-febrile neutropenia in hospitalized immunocompetent children. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020;39(12):2415-2426. doi:10.1007/s10096-020-03938-0
18. Access O. Variability in white blood cell count during uncomplicated malaria and implications for parasite density estimation: a WorldWide Antimalarial Resistance Network individual patient data meta-analysis. Malar J. 2023;22(1):174. doi:10.1186/s12936-023-04583-6
19. Fioredda F, Skokowa J, Tamary H, et al. The European Guidelines on Diagnosis and Management of Neutropenia in Adults and Children: A Consensus between the European Hematology Association and the EuNet-INNOCHRON COST Action. HemaSphere. 2023;7(4):E872. doi:10.1097/HS9.0000000000000872
20. Andersohn F, Konzen C, Edeltraut G. Annals of Internal Medicine Review Systematic Review : Agranulocytosis Induced by Nonchemotherapy. Ann Intern Med. 2007:657-666. www.adverse-effects.com/agranulocytosis/case.
21. Fioredda F, Dufour C, Höglund P, Papadaki HA, Palmblad J. Autoimmune Neutropenias: Update on Clinical and Biological Features in Children and Adults. HemaSphere. 2023;7(1):E814. doi:10.1097/HS9.0000000000000814
22. al. R et. An update on the diagnosis and treatment of chronic idiopathic neutropenia. Physiol Behav. 2018;176(5):139-148. doi:10.4049/jimmunol.1801473.The
23. Cattaneo A, Liguori M, Trombetta E, et al. Neonatal alloimmune neutropenia: diagnosis and management of 31 Italian patients. Blood Transfus. 2023;21(3):227-234. doi:10.2450/2022.0088-22

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.

Más allá del linfocito neoplásico. ¿Qué tan importantes son los actores de reparto?

Beyond the neoplastic lymphocyte. How important are supporting actors?

Zerga, Marta

Directora del Área Médica del Instituto de Oncología "Ángel H Roffo". UBA
Servicio de Hematología del Hospital Alemán.

melizerga@hotmail.com

CONFERENCIA NACIONAL GREGORIO BOMCHIL

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 385-396
Octubre 2023

Palabras claves: Microambiente tumoral, Inhibidores del check point, Citoquinas.

Keywords: Tumor microenvironment, Check point inhibitors, Cytokines.

INTRODUCCIÓN

Durante muchos años el paradigma del tratamiento del cáncer se basó en considerar que los tumores eran enfermedades secundarias a la proliferación incontrolada de células aberrantes, de modo que exterminando las células neoplásicas se lograría la curación del cáncer. Bajo esta premisa, en las patologías linfoproliferativas, históricamente se puso la mayor atención sobre las células neoplásicas **"protagonistas principales"**, es decir, el linfocito B en los linfomas de progenie B, el linfocito T en los linfomas T y la célula de Reed Sternberg en el linfoma de Hodgkin.

Con el mejor conocimiento de la biología de los tumores, se entendió que los mismos estaban compuestos no sólo por células malignas sino también por células normales que interactuaban con ellas. De esta manera, en los procesos linfoproliferativos durante los últimos años, se reconoció el trascendente rol de las células que acompañan a aquellos linfocitos neoplásicos. Estos **"actores de reparto"** en el "concierto" de los tumores linfáticos conforman el microambiente tumoral, constituido por las células inmunes innatas (eosinófilos, neutrófilos, mastocitos, macrófagos y células NK), células inmunes adaptativas (linfocitos B, plasmocitos, linfocitos T helper CD 4, linfocitos T reguladores y linfocitos T CD 8), y las células del estroma (fibroblastos, células endoteliales), a las que se debe agregar una compleja red de citoquinas mediadoras[1].

El rol más o menos preponderante del microambiente tumoral varía en los distintos subtipos de linfomas, siendo también variable la importancia relativa de los diversos "actores de reparto", dado que en los distintos subtipos de linfomas algunos presentan un papel más trascendente por sobre otros.

Asimismo, el microambiente sufre modificaciones a lo largo de vida. En la edad avanzada se producen una serie de cambios que comprenden la aparición y el aumento de citoquinas inflamatorias (interleukinas 1, 6, 33, factor de necrosis tumoral, gamma interferón, etc.), la reducción de la función de las

células inmunes efectoras como parte del proceso de inmunosenescencia, y los cambios en los subtipos inmunes asociados a la edad, con un aumento de la infiltración por células inmunes inmunosupresoras[2]. Muchas veces se ha planteado el interrogante si las células estromales senescentes del microambiente tumoral son "víctimas" o "cómplices" en el proceso tumoral del paciente de edad avanzada. Existen evidencias que la senescencia de las células tumorales principales constituye una barrera para la proliferación celular, pero en cambio, la senescencia de las células del estroma en el microambiente tumoral contribuye al crecimiento y la regulación de las células tumorales mediante fenotipos secretores asociados al envejecimiento[3]. Probablemente, ello explique en parte las diferencias en el comportamiento clínico y en la progresión tumoral que suele observarse en un mismo tumor según la edad del huésped, así como la heterogeneidad de respuesta frente a agentes terapéuticos cuyo mecanismo está basado en la interacción con el microambiente tumoral.

A fin de ilustrar el rol del microambiente en la patología linfoproliferativa, se analizarán algunos aspectos del microambiente tumoral del Linfoma Hodgkin clásico (LHc) y del Linfoma Difuso de Células Grandes B (DLBCL).

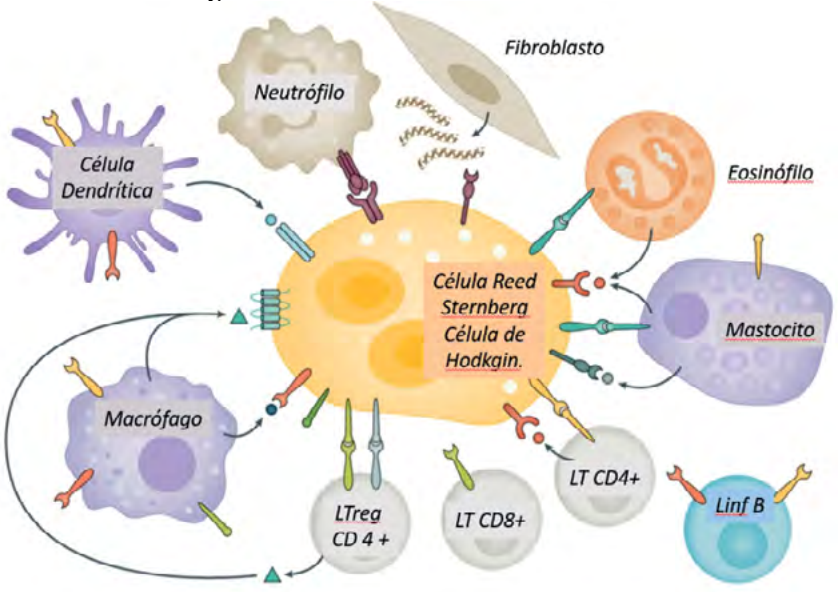
EL MICROAMBIENTE EN EL LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO

El linfoma de Hodgkin es uno de los linfomas más frecuentes en el mundo occidental, con una incidencia de aproximadamente 3 nuevos casos por cada 100000 habitantes por año. Presenta una distribución etaria particular con dos picos de incidencia, uno en el adulto joven y otro menor en el adulto mayor. En los adultos jóvenes, que constituyen la población predominante, representa uno de los tumores más frecuentes[4].

Es uno de los linfomas con mejores resultados terapéuticos, con una tasa de curación del 80 al 90 % con el tratamiento quimioterápico convencional[5]. Los nuevos tratamientos, en especial los que incluyen inhibidores de los puntos de control (inhibidores del check point) y el anticuerpo anti CD 30 conjugado, muestran resultados promisorios, mejorando la tasa de curación y reduciendo los efectos adversos y la toxicidad a largo plazo asociados a los tratamientos quimioterápicos convencionales[6].

El LHc es la malignidad linfoide con el microambiente más complejo y con la mayor diversidad en la producción de citoquinas y quemoquinas. Posee la composición celular más heterogénea de todos los linfomas, la cual comprende células inmunes innatas (eosinófilos, neutrófilos, mastocitos, macrófagos y células NK), células inmunes adaptativas (linfocitos B, plasmocitos, linfocitos T helper CD 4+, linfocitos T reguladores CD4 + y linfocitos T CD 8+), además de células estromales y fibroblastos, siendo los linfocitos T helper CD 4+ la población predomi-

Figura 1. Microambiente del LH clásico



Adaptado de Connors K, Cozen W, Steidl C et al. Hodgkin lymphoma. Nat Rev Dis Primers 2021; 7 (1): 79. (10).

nante [7-9]. Figura 1.

El rol pronóstico del microambiente en el linfoma de Hodgkin se reconoce desde hace más de 20 años, con publicaciones en las que se demostró la correlación entre la evolución del LHc, escleroso nodular, con la expresión de CD 68 en el tejido, como un subrogante de la población de macrófagos del tejido tumoral.

La interacción de las células del microambiente tumoral con las células tumorales (células de Reed Sternberg y células de Hodgkin) se produce en forma directa célula-célula, y en forma indirecta a través de citoquinas, quemoquinas, interleuquinas y factores de crecimiento, que actúan atrayendo diversos tipos celulares al microambiente tumoral.

Cuáles son las interacciones que se han reconocido?

- Las células tumorales atraen a los linfocitos T helper CD 4+ y a los linfocitos T reguladores CD 4 + mediante citoquinas como CCL17 (TARC), CCL 5 y CCL 20 y CCL 22.
- El CCL 5 también recluta eosinófilos y mastocitos.
- Los eosinófilos también son reclutados por fibroblastos mediante secreción de eotaxina y CCL5.
- Estos eosinófilos y mastocitos reclutados estimulan a las células tumorales mediante la interacción CD 30 y CD 30 ligando.
- Los polimorfonucleares estimulan a las células tumorales a través de la interacción APRIL-BCMA y la secreción del factor de crecimiento nervioso (NGF).
- Los linfocitos T citotóxicos CD 8 + son inhibidos por la IL 20 de los linfocitos T reguladores y directamente por las células tumorales mediante la expresión del PD 1 ligando, involucrado en la apoptosis[11].

Cuáles son las evidencias de la alta dependencia de las células tumorales del linfoma de Hodkgin de su microambiente?

Existen evidencias indirectas que permiten inferir que existe una gran dependencia de las células tumorales del LHc con su microambiente. Estas son:

- La dificultad para el crecimiento en cultivo de las células de Reed Sternberg y las células de Hodgkin.
- La ausencia de células tumorales en sangre periférica.
- La presencia constante de las células inmunes acompañantes en las localizaciones extranodales del linfoma de Hodgkin clásico.
- La baja incidencia del linfoma de Hodgkin en los pacientes HIV+ cuando poseen bajos recuentos de LT CD 4+, y en cambio, el aumento de su incidencia en los pacientes HIV + bajo tratamiento HAART con reconstitución inmune, lo cual se correlacionaría con el rol de los LT CD4+ en la patogenia de la entidad[12].

Por qué las células tumorales necesitan del microambiente?

- Para atraer células inmunes que ayudarán a la supervivencia y la proliferación de las células tumorales.
- Para generar un microambiente que les permita escapar del control inmune anti tumoral, dado que las células de Reed Sternberg y las células de Hodgkin evaden el reconocimiento de los LT CD4 y CD 8 mediante la regulación en menos de las moléculas de histocompatibilidad tipo I y II y mediante la sobreexpresión de PDL1 que es el ligando del PD1 de los LT CD4 y CD8[13]. Esta sobrexpresión del PDL1 está determinada por las alteraciones citogenéticas recurrentes que involucran al brazo corto del cromosoma 9 de la célula neoplásica (polisomías, ganancias de copias, amplificaciones, etc.).

Cuál es la implicancia clínica del microambiente en el Linfoma Hodgkin?

- Gran parte de las manifestaciones clínicas, los hallazgos de laboratorio y algunas características anatomopatológicas del LH clásico se encuentran mediadas por citoquinas, por ejemplo, los síntomas B, la esclerosis en la biopsia, la presencia de reactantes de fase aguda, la eosinofilia, la trombocitosis, el aumento de la fosfatasa alcalina, la neutrofilia y cierto grado de deficiencia inmune. (Tabla 1)[14].
- Desde hace varios años, el tratamiento del Linfoma Hodgkin se ajusta a los resultados del PET/TC interino y el PET/TC de fin de tratamiento. Sin embargo, resulta poco claro si las áreas de hipercaptación del PET dependen de esa minoría de células neoplásicas del tejido tumoral (sólo el 1 al 2 % del tejido neoplásico está representado por las células de Reed Sternberg y las células de Hodgkin), o de su microambiente acompañante.

Tabla 1. Papel de las citoquinas en las manifestaciones clínicas del LH[14].

	TNF	IL 1	IL 5	IL 6	IL 8	IL 11	TGF-beta	GM.CSF
Síntomas B	X	X		X				
Esclerosis	X	X					X	
Reactantes de fase aguda		X		X		X		
Eosinofilia			X					X
Trombocitosis				X		X		
Deficiencia inmune							X	
Aumento de FA								X
Neutrofilia	X				X		X	

Este interrogante se ha podido responder en los linfomas foliculares en una reciente publicación. En la misma se demuestra que los linfocitos B neoplásicos del linfoma folicular determinarían el volumen tumoral metabólico total del PET, mientras que los linfocitos T intratumorales CD 4 y CD 8 contribuirían significativamente al SUV de los ganglios individuales de los linfomas foliculares. Queda el interrogante abierto sobre si pudiera ocurrir algo similar en el LHc[15].

Cuál es la implicancia terapéutica del microambiente en el Linfoma Hodgkin clásico?

Sin duda, entender en qué medida el microambiente LHc puede contribuir al control de la enfermedad constituye el aspecto más desafiante y de mayor implicancia clínica del tema.

Ya se mencionó que las células de Reed Sternberg y las células de Hodgkin (HRS) evaden el reconocimiento de los linfocitos T CD 4 y CD 8 mediante la regulación en menos de las moléculas de histocompatibilidad de clase I y clase II, así como también mediante la sobre-expresión del PD-L1, que es el ligando natural del PD1 de los LT CD4 y CD 8. De esta manera, las células tumorales evitan ser destruidas por los linfocitos T.

Esta sobrexpresión del PD-L1 en las células tumorales del LHc depende de alteraciones genéticas recurrentes que involucran al brazo corto del cromosoma 9, donde se codifica el gen del PD-L1 (polisomías, ganancias de copias y amplificaciones). En una serie que analizó 108 biopsias de LHc se demostró que la sobrevida libre de progresión fue significativamente más corta en los pacientes con amplificaciones y que la incidencia de dichas amplificaciones era mayor en los pacientes con estadios avanzados de la enfermedad[16]. Figura 2

Llamativamente, la expresión genéticamente determinada del PD-L1 y de la positividad de las moléculas de histocompatibilidad de Clase II en las células de Reed Sternberg y las células de Hodgkin tienen la potencialidad de predecir la evolución favorable luego del bloqueo del PD-1 por las drogas inhibidoras de los puntos de control, lo cual no hace más que reflejar el rol de los LT CD 4 + en la respuesta a estos agentes.

El bloqueo de esta unión del PD-1 con el PD-L1 mediante los inhibidores de los puntos de control inmunitario (anti-PD-1 y anti-PD-L1) permite restablecer la capacidad de los linfocitos T para destruir las células tumorales. El descubrimiento de estos agentes constituyó un hito en la lucha contra el cáncer, y determinó que la Asamblea Nobel del Instituto Karolinska de Estocolmo eligiera a los inmunólogos James P Allison de Estadios Unidos y Tasuku Honjo de Japón como los merecedores del Premio Nobel de Medicina en 2018.

Además de su rol principal restableciendo la capacidad de los LT CD 4+, los inhibidores del check point también favorecen la eliminación de las células de Reed Sternberg y las células de Hodgkin por parte de las células NK que también expresan PD1.

En síntesis, los inhibidores del check point manipulan el microambiente. Pocos días después del tratamiento, las células de RS desaparecen del tejido y se reducen los linfocitos T regulatorios y macrófagos asociados a tumor, pero aumenta la actividad de los linfocitos CD 4+[16]. Asimismo, a diferencia de los tumores sólidos no se detecta una respuesta inmune de los linfocitos T citotóxicos[17].

Los inhibidores del check point lograron su aprobación en el tratamiento del linfoma de Hodgkin

recaído y refractario a varias líneas de tratamiento, en base a los resultados de dos estudios pivotales, el Check Mate 205 en el caso del Nivolumab y el Keynote 087 en el caso del Pembrolizumab.

Ambos estudios incluyeron varias cohortes de pacientes con linfoma Hodgkin clásico recaídos/refractarios, algunas de las cuales estaban compuestas por pacientes con exposición previa a brentuximab vedotin, otras con trasplante autólogo previo y otras con ambas modalidades terapéuticas, es decir, subgrupos de pacientes con escasas alternativas terapéuticas hasta ese momento.

En conjunto, ambos estudios incluyeron cerca de 450 pacientes, la mayoría de ellos recaídos a trasplante autólogo previo, obteniendo tasas de respuestas globales del 65 al 76 % con remisiones completas de 10 a 30 %, y con una mediana de SLP de 15 meses [18-22].

Estos resultados alentadores, llevaron a probar la eficacia de estas moléculas en etapas más precoces del tratamiento, por ejemplo, en primera recaída en combinación con quimioterapia convencional o con brentuximab vedotin[23-26], e incluso en primera línea en combinación con AVD, en un estudio randomizado en el que se lo comparó con Brentuximab vedotin-AVD, con resultados promisorios (Figura 3) [27, 28].

Figura 2. Incidencia de alteraciones genéticas en brazo corto del Cromoma 9 (serie de 108 biopsias). Adaptado de Roemer M et al[16].

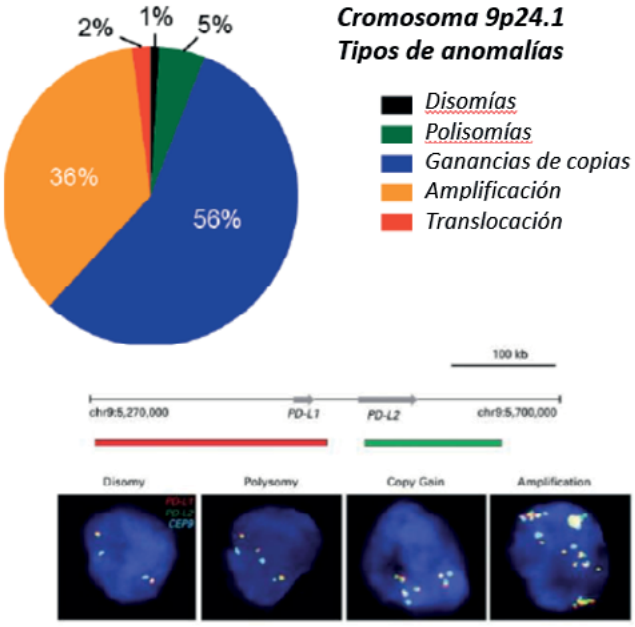
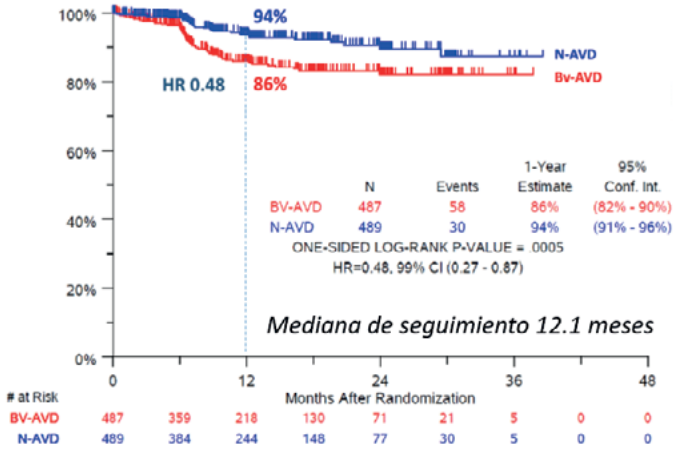


Figura 3. Sobrevida libre de progresión de N-AVD vs A-AVD en el tratamiento de primera línea de LHc. Modificado de Herrrera A, ASCO 2023[28].



Por todo lo anterior, pareciera que los linfocitos T CD4+ del microambiente del LH juegan un rol trascendental en la biología de la enfermedad, constituyéndose en verdaderos "primeros actores".

EL LINFOCITO B NEOPLÁSICO EN EL LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B (DLBCL)

El DLBCL representa el 30 al 40 % de los linfomas no Hodgkin. Si bien se trata de una entidad curable en un 60 a 70 % de los casos (dependiendo del estadio y de factores pronósticos clínicos y biológicos), existe más de un tercio de pacientes que recaen luego de haber obtenido una respuesta inicial, o en los que la enfermedad se comporta de manera refractaria al tratamiento, lo cual pone de manifiesto la heterogeneidad biológica subyacente[29].

Los recientes hallazgos genético-moleculares en el DLBCL demuestran que esta entidad comprende un grupo de desórdenes con alteraciones en los patrones de señalización. Las investigaciones actuales intentan identificar biomarcadores que otorguen información pronóstica, a fin de definir qué pacientes deberían ser tratados con terapias más agresivas, además de ayudar en la búsqueda de futuras terapias sobre bases biológicas.

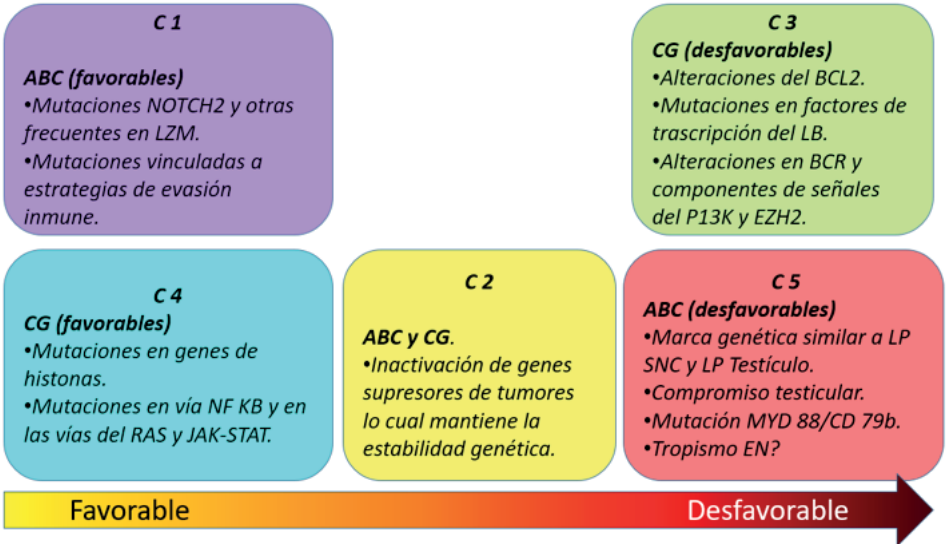
Mediante el perfil de expresión génica de la célula de origen, Alizadeh y colaboradores hallaron que el DLBCL podía ser clasificado en dos entidades biológica y clínicamente diferentes, con diferencias pronósticas y en la respuesta terapéutica[30]. De esta forma, de acuerdo a la célula neoplásica de origen se definieron los linfomas de células B centrogerminales (40 a 50 % de los casos), y los de células B post centro-germinal o de célula B activada (50 a 60 % de los casos), además de un pequeño grupo inclasificable (10 a 15 % de los casos)[31]. El subtipo de célula B activada (ABC) muestra un pronóstico más pobre cuando es tratado con la terapia estándar de R-CHOP, con una sobrevida global a 5 años del 44 % versus 87 a 92 % para el subtipo centrogerminal (CG).

Mas recientemente, los estudios de Schmitz y colaboradores describieron cuatro subtipos en función de las mutaciones presentes, los cuales definen subgrupos dentro de las categorías ABC y CG (32).

- **MCD:** mut. MYD88 + CD 79B.
- **N1:** mut. NOTCH1.
- **BN2:** fusiones BCL6 + mut. NOTCH2.
- **EZB:** mut.EZH2 + trasloc.BCL2.

Asimismo, Chapuy en 2018 describió cinco subgrupos moleculares de DLBCL, cada uno de ellos caracterízado por un perfil de mutaciones particulares y con diferencias pronósticas, demostrando que la diferenciación pronóstica entre ABC y CG no resultaba tan clara como se había descripto inicialmente, dado que se reconoce un subtipo denominado C1 de ABC favorables y un subtipo C3 de CG desfavorables. (Figura 4)[33].

Figura 4. Subtipos del DLBCL de acuerdo al perfil molecular y su implicancia pronóstica[33].



EL MICROAMBIENTE EN EL LINFOMA DIFUSO DE CELULAS GRANDES

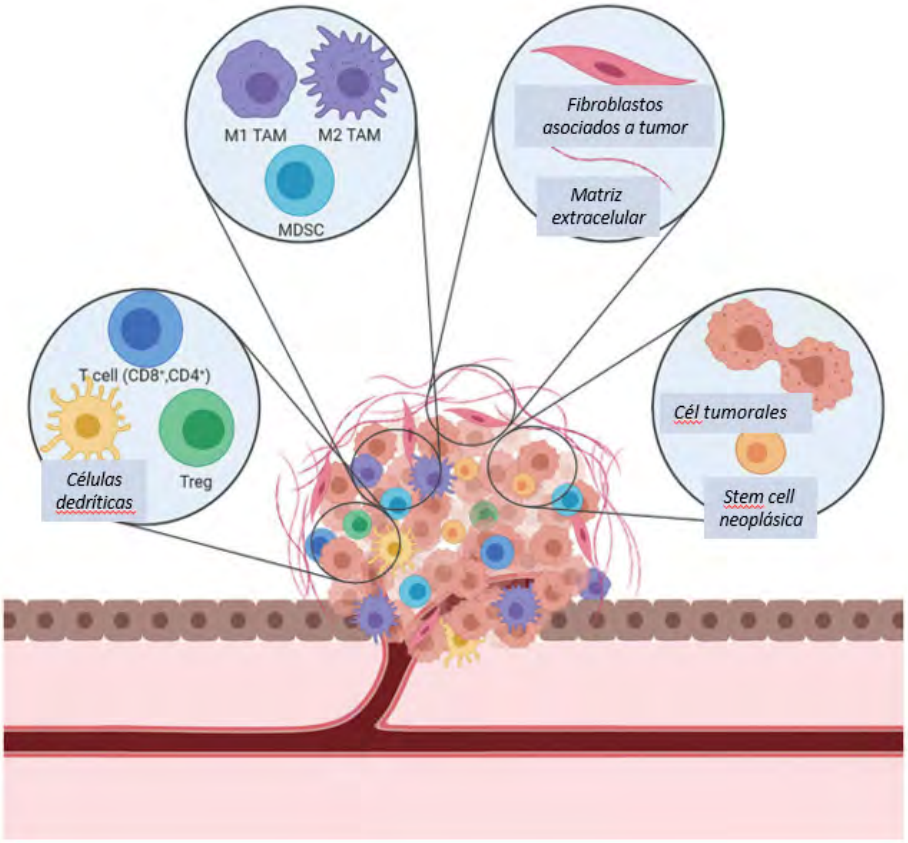
Si bien el microambiente en el DLBCL resulta mucho menos prominente que el del LHc, no por ello parece ser menos importante. Varios estudios recientes han puesto el foco en el rol potencial del microambiente tumoral en la patogenia del DLBCL, debido a la interacción entre los linfocitos B neoplásicos y los elementos del estroma (fibroblastos, elementos sanguíneos y vasos linfáticos), matriz extracelular, células inflamatorias y células inmunes (mastocitos, linfocitos T y B). La composición, las características espaciales del microambiente tumoral y la interacción entre sus diversos componentes y las células del linfoma, muestran una significativa heterogeneidad dependiendo del tipo de linfomas y del tejido u órgano en el que asienta el mismo. (Figura 5)

De esta forma, el microambiente constituye una compleja red que forma una barrera física alrededor de las células tumorales, jugando un importante rol en la iniciación y la progresión, la diseminación metastásica, la respuesta terapéutica y la recaída de la enfermedad y por ende en la sobrevida del paciente [35], además de poder constitutirse en un potencial target terapéutico[36].

El microambiente del DLBCL comprende dos categorías de células:

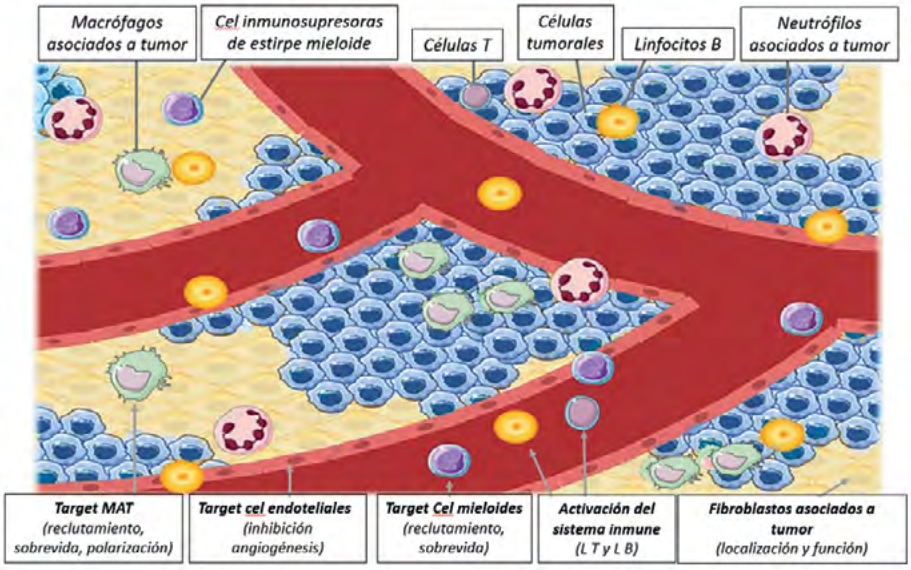
- **Células inmunes:** linfocitos T, linfocitos B, macrófagos asociados a tumor, células inmunosupresoras de estirpe mieloide (monocitos), neutrófilos asociados a tumor, células NK y células dendríticas.
- **Células no inmunes o células estromales:** fibroblastos asociados a tumor, la matriz extracelular, los pericitos, las células estromales mesenquimáticas, además de los factores estimulantes, citoquinas, quemoquinas y vesículas extracelulares[37]. (Figura 6).

Figura 5. Representación esquemática de los componentes del microambiente tumoral.



Adaptado de Benavente S et al[34].
Abreviaturas: M1 TAM: Macrófagos asociados a tumor tipo M1.
M2 TAM: Macrófagos asociados a tumor tipo M2.
MDSC: células mieloides inmunosupresoras.

Figura 6. Componentes del microambiente del DLBCL y potenciales targett terapéuticos.

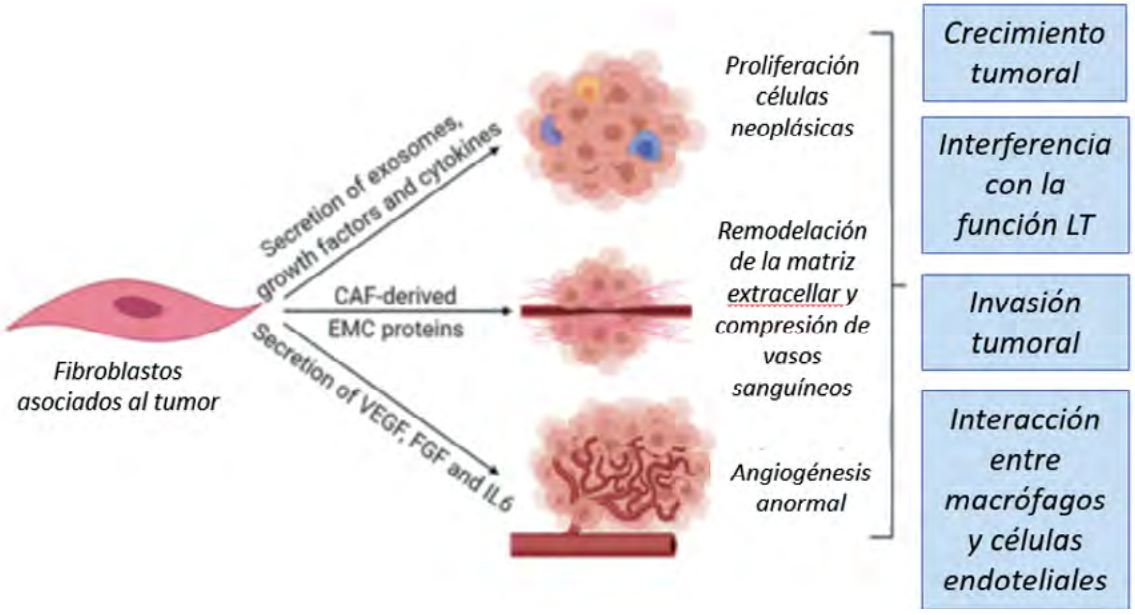


Adaptado de Liu Y et al.[35].
Abreviaturas: MAT: macrófagos asociados a tumor.

Cuál es el rol de los fibroblastos asociados al tumor?
Los fibroblastos del microambiente remodelan el estroma tumoral. Promueven el crecimiento de las células neoplásicas gracias a su alta actividad secretoria que contribuye a la invasión tumoral y la angiogénesis. Asimismo, secretan factores solubles que contribuyen a la reprogramación inmune promoviendo un microambiente inmunosupresor y favoreciendo el crecimiento tumoral[34]. (Figura 7).
Los mecanismos mediante los cuales el microambiente tumoral interviene en la patogenia del DLBCL serían: la evasión inmune, la participación del estroma, la actividad de los macrófagos asociados al tumor, la matriz extracelular y la vasculogénesis.

- La **evasión inmune** es un mecanismo patogénico presente en diversos tipos de tumores, e implica la capacidad de escapar del reconocimeinto de los linfocitos T circulantes y de las células NK, a través del mecanismo de muerte célular programada 1 (PD-1). La expresión de PD-L1 no se encuentra sólo en las células tumorales, sino también en las células del microambiente (macrófagos). Los DLBCL en los que sus células neoplásicas expresan PD-L1 se asocian a un pronóstico desfavorable, similar a los del subtipo ABC, IPI de alto riesgo, Beta 2 microglobulina elevada, resistencia al tratamiento estándar y menor sobrevida global, a diferencia de aquellos en los que las células tumorales son PD-L1 negativos. Pero por otra parte, aquellos DLBCL en los que los linfocitos infiltrantes del microambiente expresan PD-1 se asociarían a una sobrevida global más favorable[38,39].
- **Rol del estroma**. De acuerdo al perfil de expresión génica de las células del microambiente, se han descripto dos subtipos de DLBCL con implicancia pronóstica[31,40]: el subtipo estromal 1 con abundante matriz extracelular (colágeno, osteonectina, laminina, fibronectina, trombospondina) y alto número de macrófagos, que se asociaría a buen pronóstico, y el subtipo estromal 2 con predominio de células endoteliales, factor de crecimiento del endotelio vascular y genes asociados a adipocitos, asociado a un incremento de los vasos sanguíneos y peor pronóstico.
- **Macrófagos asociados a tumor.** El rol de los macrófagos asociados al tumor resulta motivo de controversia, debido a que si bien pueden matar células tumorales, también pueden favorecer el crecimiento tumoral, la invasión y la progresión al inducir inmunosupresión (al inhibir el reclutamiento y la activación de los linfocitos T) y producir niveles elevados de factores angiogénicos, como el factor de crecimiento derivado del endotelio, la interleukina 8, el TNF alfa, metaloproteasas y factor de crecimiento fibroblástico[41]. El impacto pronóstico de los macrófagos del microambiente

Figura 7. Los fibroblastos asociados al tumor remodelan el estroma tumoral.



Adaptado de Benavente S et al.[34].

Abreviaturas: CAF: fibroblastos asociados al tumor, EMC: matriz extracelular, VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular, FGF: factor de crecimiento fibroblástico.

del DLBCL depende del fenotipo de los mismos, según tengan fenotipo M1 (CD 68/HLA-DR) o fenotipo M2 (CD 68/CD 163). El fenotipo M1 sería un fenotipo INFLAMATORIO (asociado a estimulación inmune, supresión tumoral e injuria tisular), mientras que el fenotipo M2 es un fenotipo ANTINFLAMATORIO (asociado a regulación inmune, promoción tumoral y reparación y remodelación tisular), por lo que este último se asociaría a mal pronóstico siendo un factor independiente para SLP y SG[34,42].

- **Matriz extracelular.** Se encuentra compuesta por una mezcla de diversas proteínas, depósitos minerales y proteoglicanos sintetizados por las células estromales. Juega un rol en el soporte de las células, variando su composición continuamente en función de las interacciones entre sus componentes y las diversas enzimas[31].
- **Vasculogénesis.** El mecanismo de angiogénesis en el DLBCL puede ser explicado por las interacciones entre las células neoplásicas y los elementos del microambiente como los mastocitos los cuales regulan la actividad de metaloproteasas de la matriz extracelular y del activador del plasminógeno, estimulando la proliferación de células endoteliales y la liberación de factores proangiogénicos [43].

El laboratorio del oncólogo argentino Leandro Cerchietti, se ha dedicado a investigar el rol del microambiente tumoral en la patogenia del DLBCL, desarrollando firmas transcriptómicas de las células del microambiente del linfoma en más de 3000 biopsias, hallando mutaciones en más de 500 pacientes, lo cual ha permitido identificar cuatro tipos de firmas moleculares del microambiente, independientemente de la clasificación molecular de las célula B neoplásica[44,45]. Los cuatro subtipos comprenden el **CG like, Mesenquimático, Inflamatorio y Deplecionado.**

En la Tabla 2 se observa la frecuencia relativa de cada uno de los subtipos, la proporción de linfomas CG y ABC en cada subtipo, así cómo la composición de su microambiente, las mutaciones más frecuentes de la célula neoplásica y la correlación pronóstica.

Todo lo anterior demuestra que la patogenia del DLBCL es extremadamente compleja, y que no depende solamente de las alteraciones genéticas de las células linfoides neoplásicas, sino también de la composición del microambiente tumoral y sus interacciones con el linfocito neoplásico. De esta manera, además de la información pronóstica dada por la célula de origen del linfoma, el microambiente permitiría discriminar subgrupos pronósticos.

Dicho microambiente podría contribuir a comprender la evolución a veces impredecible de la entidad y quizás orientar hacia terapias más personalizadas,

Tabla 2. Subtipos de Microambiente del DLBCL[44, 45].

	Microambiente Linfomatoso Tipo 1 Inflamatorio	Microambiente Linfomatoso Tipo 2 CG-Like	Microambiente Linfomatoso Tipo 3 Mesenquimático	Microambiente Linfomatoso Tipo 4 Deplecionado
Frecuencia	24 %	16 %	28 %	32 %
GCG/ABC	35 % / 36 %	55 % / 30 %	56 % / 25 %	46 % / 38 %
Micro-ambiente	Microambiente inmunosupresivo: LT regulatorios, cél supresoras de serie mieloide, NK y macrófagos	Inmunidad anti tumoral: Células T helper. Células foliculares dendríticas.	Rico en fibroblastos, células reticulares dendríticas, células foliculares dendríticas, células endoteliales y gran cantidad de matriz extracelular	Escaso
Célula tumoral linfomatosa	Prevalencia de mecanismos de escape inmune. Gran actividad de NF kappa B y JAK/STAT. Mutaciones MYD88 y CD79b.	Alto número de traslocaciones del BCL2 y mutaciones de EZH2. Activación de la motilidad celular y quimotaxis.	Alto número de mutaciones del BCR/Pi3K	Mutaciones en MYD 88. Alta inestabilidad genómica y heterogeneidad epigenética.
Pronóstico		Predominio de IPI 0-1. Predominio de ptes respondedores.	Predominio de IPI 4-5 Mayor proporción de refractarios primarios y recaídas precoces.	
EE + PE	11.1 %	4.5 %	7.3 %	12.7 %

de modo que pacientes con enfermedad agresiva o refractaria al tratamiento estándar podrían beneficiarse de nuevas estrategias tales como drogas antiangiogénicas, anticuerpos monoclonales dirigidas a células de progenie mieloide o inmunoterapias dirigidas al eje PD-1 / PD-L1[29].

Todo lo anterior demuestra que la patogenia del DLBCL es extremadamente compleja, y que no depende solamente de las alteraciones genéticas de las células linfoides neoplásicas, sino también de la composición del microambiente tumoral y sus interacciones con el linfocito neoplásico. De esta manera, además de la información pronóstica dada por la célula de origen del linfoma, el microambiente permitiría discriminar subgrupos pronósticos.

Dicho microambiente podría contribuir a comprender la evolución a veces impredecible de la entidad y quizás orientar hacia terapias más personalizadas, de modo que pacientes con enfermedad agresiva o refractaria al tratamiento estándar podrían beneficiarse de nuevas estrategias tales como drogas antiangiogénicas, anticuerpos monoclonales dirigidas a células de progenie mieloide o inmunoterapias dirigidas al eje PD-1 / PD-L1[29].

CONCLUSIÓN

Sin duda en el "concierto" de los procesos linfoproliferativos, ciertos **actores de reparto** se constituyen en verdaderos **actores principales** del tumor. Son ejemplo de ello los **linfocitos T CD 4 en el LHc y los linfocitos T, macrófagos y fibroblastos en el DLBCL.**

Existen aún muchos interrogantes sobre las complejas interacciones entre los componentes del microambiente tumoral entre sí y con las células neoplásicas, así como sus implicancias pronósticas y el potencial rol terapéutico. Seguramente dichos interrogantes podrán ser respondidos en los próximos años.

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Desmirean M, Rauch S, Jurj A, et al. B cells versus T cells in the Tumor Microenvironment of Malignant Lymphoma. Are the Lymphocytes Playing the Roles of Muhammad Ali versus George Foreman in Zaire 1974. J Clin Med 2020; 9, 3412.
2. Fane M, Weeraratna A. How the ageing microenvironment influences tumour progression. Nature Reviews Cancer 2020; 20: 89-106.
3. Ye M, Huang X, Wu Q, et al. Senescent Stromal Cells in the Tumor Microenvironment: Victims or Accomplices?. Cancers 2023; 15 (7): 1927.
4. Grufferman S, Delzell E. Epidemiology of Hodgkin´s disease. Epidemiology Rev 1984; 6: 76-106.
5. Borschmann P, Eichenauer DA, Engert A. State of the art in the treatment of Hodgkin lymphoma. Nat Rev Clin Oncol 2012; 9: 450-459.
6. Younes A, Ansell SM. Novel agents in the treatment of Hodgkin lymphoma: biological basis and clinical results. Semin Hematol 2016; 53: 186-189.
7. Weniger M, Küppers R. Molecular biology of Hodgkin lymphoma. Leukemia 2021; 35: 968-981.
8. Küppers R. The biology of Hodgkin´s lymphoma. Nat Rev Cancer 2009; 9: 15-27.
9. Küppers R. New insights in the biology of Hodgkin lymphoma. Blood 2012; 328-334.
10. Connors K, Cozen W, Steidl C et al. Hodgkin lymphoma. Nat Rev Dis Primers 2021; 7 (1): 79.
11. Vardhana S, Younes A. The immune microenvironments in Hodgkin lymphoma: T cells, B cells, and immune checkpoints. Haematologica 2016; 101 (7).
12. Biggar RJ, Jaffe ES, Goedert JJ et al. Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. Blood 2006; 108 (12), 3786-3791.
13. Yamamoto R, Nishikori M, Kitawaki T, et al. PD-1-PDL-1 ligand interaction contributes to immunosuppressive microenvironment of Hodgkin lymphoma. Blood 2008; 111 (6): 3220-3224.
14. Kadin M, Liebowitz D. Chapter 9. Cytokines and Cytokine Recpetors in Hodgkin´s Disease. In p 139-157. In Hosgkin Disease. Mauch P, Armitage J et al. Eds. Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
15. Nath K, Law S, Sabdia M, et al. Intratumoral T cells have a differential impact on FDG-PET parameters in follicular lymphoma. Blood Advances 2021; 5 (12): 2644-2649.
16. Roemer M, Redd R, Zumla Cader F, et al. Mayor Histocompatibility Complex Class II and Programmed Death Ligand 1 Expression Predict Outcome After Programmed Death 1 Blockade in Classic Hodgkin Lymphoma. JCO 2018; 36 (10): 942-950.
17. Reinke S, Brökelmann P, Iaccarino I, et al. Tumor and microenvironment response but no cytotoxic T-cell activation in classic Hodgkin lymphoma treated with anti-PD 1. Blood 2020; 136 (25): 2851-2863.
18. Ansell S, Minnema M, Johnson P, et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Patients Ineligible for or Having Failed Autologous Transplantation: A Single-Arm Phase II Study. J Clin Oncol 2019; 37 (6): 481-489.
19. Chen R, Zinzani P, Lee H et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2 year follow-up of KEYNOTE-087. Blood 2019; 134 (14): 1144-1153
20. Younes A, Santoro A, Shipp M et al. Nivolumab for classical Hodgkin´s lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. Lancet 2016; 17 (9): 1283-1294.
21. Armand P, Engert A, Younes A, et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. J Clin Oncol 2018; 36 (14): 1428-1439.
22. Advani R, Moskowitz A, Barlett N et al. Brentuximab vedotin in combination with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 3 year study results. Blood 2021; 138 (6): 427-438.
23. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractoy classical Hogkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomized, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol 2021; 22 (4): 512-524.
24. Mei M, Lee H, Palmer J et al. Response-adapted anti PD-1 based salvage therapy for Hodgkin lymphoma with nivolumab alone or in combination with ICE. Blood 2022; 139 (25): 3605-3616.
25. Herrera A, Moskowitz A, Barlett N et al. Interim re-

sults of Brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood 2018; 131 (11): 1183-1194.

26. Ramchandren R, Domingo Domenech E, Rueda A et al. Nivolumab for Newly Diagnosed Advanced-Stage Classic Hodgkin Lymphoma: Safety and Efficacy in the Phae II Check Mate 205 Study. J Clin Oncol 2019; 37 (23): 1997-2007.
27. Herrera A, Hongi L, Castellino S et al. SWOG 1826: A Phase III, Randomized Study of Nivolumab plus AVD or Brentuximab Vedotin plus AVD in Patients with Newly Diagnosed Advanced Stage Classical Hodgkin Lymphoma. Blood 2020; 136 (1): 23-24.
28. Herrera A, LeBlanc M, Castellino S et al. SWOG S 1826, a Randomized Study of Nivolumab (N)-AVD versus Brentuximab Vedotin (BV)-AVD in Advanced Stage (AS) Classic Hodgkin Lymphoma (cHL). Presentación oral. ASCO, Chicago 2023.
29. Cioroianu A, Stinga P, Sticlaru L et al. Tumor Microenviroment in Diffuse Large B Cell Lymphoma. Role and Prognosis. Analytical Cellular Pathology 2019.
30. Alizadeh A, Eisen M, Davies E et al. Distinct types of diffuse large B cell lymphoma identified by gen expression profiling. Nature 2000; 403: 503-511.
31. Lenz G, Wright G, Dave et al. Stromal gene signatures in large B cell lymphoma. New Eng Journal of Medicine 2008; 359: 2313-2322.
32. Schmitz Rm Wright GW, Huang DW et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. New Eng J Med, 2018; 378 (15): 1396-1407.
33. Chapuy B, Steward C, Dunford AJ et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcome. Nat Med 2018; 24 (5): 679-690.
34. Benavente S, Sánchez García A, Naches S, et al. Therapy-Induced Modulation of the Tumor Microenvironment: New Opportunities for Cancer Therapies. Frontiers in Oncol 2020; 10: 1-18.
35. Liu Y, Zhou X, Wang X. Targeting the tumor microenvironment in B cell lymphoma: challenges and opportunities. J Hematol Oncol 2021; 14: 125-
36. Bejarano L, Jordao M, Joyce J. Therapeutic targeting if the tumor microenvironment. Cancer Discov 2021; 11 (4): 933-939.
37. Sahai E, Astsaturov I, Cukierman E, et al. A framework for advancing our understanding of cancer-associated fibroblasts. Nat Rev Cancer 2020; 20 (3): 174-186.
38. Andorsky DJ, Yamama RE, Said J et al. Programmed death ligand 1 is expressed by non-Hodgkin lymphomas and inhibits the activity of tumor associated T cell. Clinical Cancer Research 2011; 17 (13): 4232-4244.
39. Chen BJ, Chapuy B, Ouyang J et al. PD-L1 expression is characteristic of a subset of aggressive B cell lymphomas and virus-associated malignancies. Clinical Cancer Research 2013; 123 (13): 2062-2065.
40. Abdou A, Asaad N, Kandil M et al. Significance of stromal 1 and stromal 2 signatures and biologic prognostic model in diffuse large B cell lymphoma. Cancer Biology & Medicine 2017; 14 (2): 151-161.
41. Brigati C, Noonan D, Albini A et al. Tumors and inflammatory infiltrates: friends or foes?. Clinical & Experimental Metastasis 2002; 19 (3): 247-258.
42. Nam S, Go H, Pail H et al. An increase of M2 macrophages predicts poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone. Leukemia & Lymphoma 2014; 55 (11): 2466-2476.
43. Marinaccio G, Ingravallo G, Gaudio F et al. Microvascular density, CD 68 and tryptase expression in human diffuse large B cell lymphoma. Leukemia Research 2014: 38 (11): 1374-1377.
44. Cerchieti L, Inghirami G, Kotlov N et al. Microenvironmental Signatures Reveal Biological Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL) Distinct from Tumor Cell Molecular Profiling. Blood 2019; 134: 656.
45. Kotlov N, Bagaev A, Revuelta M, et al. Clinical and Biological Subtypes of B cell Lymphoma Revealed by Microenvironmental Signatures. Cancer Discovery 2021; 11 (1): 1468-1489.

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.

¿Debieran los pacientes con linfoma Hodgkin recaído post trasplante autólogo y respondedores a inhibidores de check point ser considerados para trasplante alogénico? POR EL SI

Should patients with Hodgkin lymphoma who relapse after autologous transplantation and with response to check point inhibitors be considered for allogeneic transplantation? IN FAVOR

Foncuberta, María Cecilia

Servicio de Hematología y Trasplante Hematopoyético. Instituto Alexander Fleming. Buenos Aires. Argentina.

cfoncuberta@alexanderfleming.org

CONTROVERSIAS EN LINFOMAS R/R

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 397-406
Octubre 2023

Palabras claves: linfoma Hodgkin, inhibidores de check point, trasplante alogénico.

Keywords: Hodgkin lymphoma, check point inhibitors, allogeneic transplantation.

El linfoma Hodgkin (LH) es una neoplasia linfoide de células B con una incidencia anual de entre 2-3 casos por 100.000, representa aproximadamente el 10% de los linfomas y el 0,4% del total de la patología oncológica. Con los tratamientos actuales, la supervivencia global (SG) a 5 años para los pacientes con LH en etapa temprana (estadio I-II) y etapa avanzada (estadio III-IV) es del 92% y 82%, respectivamente. La quimioterapia combinada y la radioterapia resultan muy efectivas y la mayoría de los pacientes se curan; sin embargo, 5-10% resultan refractarios primarios y 10-30% recaerá[1]. De confirmarse con el seguimiento a más largo plazo los resultados de la combinación nivolumab (N)-AVD en 1° línea presentados este año por Herrera y col., sobrevida libre de progresión (SLP) a 1 año 94%, el porcentaje de pacientes recaídos/refractarios (R/R) será menor aún en un futuro[2].

Las altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo (auto) constituyen el standard de tratamiento para los pacientes R/R, demostrando beneficio en términos SLP, sin impacto en SG[3,4]. Sin embargo, solo alrededor de la mitad de los pacientes alcanza una SLP prolongada[5-7]. El status de enfermedad pre-auto evaluado por PET- TC constituye el factor pronóstico más relevante, resultando significativamente inferior el outcome post-auto para aquellos que no alcanzan la remisión completa metabólica (RCM) pre-auto[8].

Históricamente el outcome de los pacientes recaídos post-auto era malo, con SG de solo 2-3 años y particularmente muy malo para aquellas recaídas tempranas dentro del año post-auto[7-9].

En el año 2013 el EBMT/GITMO publicó un análisis retrospectivo de 511 pacientes recaídos post-auto, la SG resultó de 40% a 3 años y 30% a 5 años. El

análisis de factores pronósticos asociados al outcome demostró que: el tiempo a la recaída <6 meses, estadios avanzados, síntomas B, compromiso extranodal, enfermedad bulky, y mal PS, tuvieron impacto pronóstico desfavorable[7].

Pero el escenario de tratamiento del LH ha sufrido cambios significativos en la última década con la introducción de brentuximab vedotin (BV) e inhibidores de check point (ICP): nivolumab (nivo) y pembrolizumab (pembro). El uso de ICP pre auto resulta muy promisorio. Merryman y col. reportan 78 pacientes R/R que recibieron ICP como monoterapia o en combinación como ≥3° línea seguida de auto. Con una mediana de seguimiento de 19.6 meses, la SLP y la SG estimada a 18 meses resultaron de 81% (95% CI: 69-89) y 96% (95% CI: 87-99), respectivamente, en aquellos no respondedores al ICP el outcome resultó inferior (SLP a 18 meses 51%)[10].

Los resultados publicados con el uso de ICP +/- quimioterapia como 1° línea de rescate seguido de auto resultan muy prometedores. Con el uso de nivo +/- ICE se reporta para la población global SLP a 2 años de 72% (95% CI: 56-83) y SG de 95% (95% CI: 82-99), para aquellos que se consolidaron con auto la SLP a 2 años resultó de 94% (95% CI:78-98)[11]. Con pembro +/- GVD 36 de los 39 pacientes incluidos se consolidaron con auto, con una mediana de seguimiento de 13.5 meses (rango: 2.66-27.06) todos se mantienen en remisión completa continua[12]. Con la combinación de BV y nivo utilizada como 1° línea de rescate con una mediana de seguimiento de 34.3 meses, para aquellos consolidados con auto la tasa de SLP estimada a 3 años fue 91% (95% CI: 79%-96%), y SG 93% (95% CI: 85%-97%)[13]. De acuerdo a lo publicado utilizando ICP pre-auto pareciera que el impacto pronóstico de alcanzar RCM previa al trasplante no es el mismo que cuando no se utilizan ICP[12]. De confirmarse estos datos, se avizora que en un futuro con la utilización extendida de ICP en líneas más tempranas de tratamiento, el número de pacientes recaídos post-auto disminuirá.

Varias series retrospectivas demuestran la mejoría en los últimos años del outcome de los pacientes recaídos post-auto, debido al introducción del uso de BV y ICP en este escenario.

El EBMT en 2022 publicó los datos retrospectivos del outcome de 1781 pacientes con LH recaído post-auto entre 2006-2017. La SG a 4 años se incrementó de 32% para los recaídos entre 2006-2008, a 63% para aquellos recaídos entre 2015-2017 (p=.001)[14].

Otras series retrospectivas demuestran la misma tendencia. El grupo de Standford publicó muy recientemente los datos del outcome post-auto de una cohorte de 159 pacientes trasplantados entre 2001 y 2010 y otra de 183 trasplantados entre 2011 y 2020. Con mediana de seguimiento de 11.6 y 4 años para las cohortes 2001-2010 y 2011-2020, respectivamente, para la cohorte más moderna se constató una mejoría en la SG a 4 años, 89.1%, vs 79% (HR: 0.53; 95% CI: 0.33-0.85; p=.011), sin diferencias en SLP a 4 años (73.1% y 63.3%). Entre los pacientes recaídos post-auto se observó una tendencia a SLP a 4 años más larga, 71.4% vs 43.3% (HR: 0.56; 95% CI: 0.30-1.03; p=.074), de la mano del mayor uso de BV y ICP[15].

El grupo de la Mayo Clinic reporta 115 pacientes recaídos post-auto. Con una mediana de seguimiento de 8.59 años desde la recaída, la mediana de SLP y SG resultó de 0.91 y 5.07 años, respectivamente, y demuestra el beneficio significativo del uso de ICP en la recaída post-auto[16].

En general la elección del tratamiento de la recaída post-auto depende de factores propios del paciente (edad, PS, comorbilidades), factores relacionados con la enfermedad (tiempo a la recaída, estadios avanzados, síntomas B, compromiso extranodal, enfermedad bulky), de los tratamientos previos y de las opciones de tratamiento disponibles.

Históricamente, las opciones terapéuticas para los pacientes recaídos post-auto incluyeron: tratamiento paliativo, quimioterapia (mono o poliquimioterapia), radioterapia, 2° auto y trasplante alogénico (alo), modalidad restringida a un bajo número de pacientes. La edad >50 años, la presencia de comorbilidades, la quimio-refractariedad y la no disponibilidad de un donante compatible, constituían las principales barreras para el alo. Considerando que la mayoría de los pacientes con LH son jóvenes en el contexto de recaída post-auto el objetivo del tratamiento subsecuente debiera ser curativo. Al día de hoy el único tratamiento con potencial curativo en este escenario es el alo. El desafío resulta determinar cuál es la mejor secuencia de tratamientos con el fin de alcanzar la mejor SLP y SG, considerando también la calidad de vida.

1. ¿Qué esperar de los ICP?

Data de los estudios clínicos

Los estudios clínicos usando nivo y pembro en

pacientes con LH R/R han reportado resultados muy promisorios con un perfil de toxicidad aceptable.

EL CheckMate 205[17] es un estudio fase II, de rama única, multicéntrico, incluyó 243 pacientes recaídos post-auto, estratificados en 3 cohortes, A: BV-naive, B: BV-mantenimiento y C: BV-pre +/- mantenimiento, en esta cohorte aquellos que alcanzaban CR sostenida por 1 año, suspendían el nivo, que podía ser reinstituido en caso de recaída dentro de los 2 años de la última dosis. El tratamiento consistió en monoterapia con nivo 3 mg/kg endovenoso cada 2 semanas hasta confirmación de progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable. Durante el estudio una enmienda permitió que nivo fuera administrado 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas. La mediana de duración del tratamiento fue de 14 meses. La tasa de remisión global (RG) fue de 71%, y de remisión completa (RC) 21%. La mediana de SLP resultó de 15 meses, y la mediana de duración de respuesta de 18 meses. La tasa de SG y SLP a 2 y 5 años fue de 87% y 71% y 37% y 18% respectivamente. La SG a 2 años resultó superior a 80% en aquellos que alcanzaron RP y superior a 90% en aquellos que alcanzaron RC. Cuarenta y 4 (18%) pacientes recibieron alo como consolidación. La mediana de dosis de nivo pre alo fue de 13, la mediana de tiempo entre la última dosis de nivo y el alo de 49 días, 12 pacientes recibieron otra terapia sistémica entre la última dosis de nivo y el alo (9 habían discontinuado el nivo por progresión), la mayoría recibió RIC. Con una mediana de seguimiento de 5.5 meses desde el alo, la incidencia acumulada a 5 meses para MRT fue de 22% y la de progresión/recaída de 7%. La incidencia acumulada de EICHa II – IV, III-IV y EICHc resultó 26.9%,17.2% y 9.7%, respectivamente. La SG y SLP estimada a 6 meses resultó de 82% y 87%, respectivamente. Por protocolo en la cohorte C 12 pacientes suspendieron nivo después de >1 año en RC. Con una mediana de 48 meses desde el último tratamiento 6 pacientes se mantienen en respuesta, 3 pacientes fueron re-tratados con nivo después de la progresión (2 alcanzaron RC y 1 RP). Con los resultados del estudio FDA y EMA aprobaron nivo para el tratamiento de pacientes adultos con LH recaídos/progresados post-auto y BV, o hubieran recibido ≥3 líneas de tratamiento incluyendo auto.

El KEYNOTE-087[18,19] es un estudio fase II, de rama única, multicéntrico, incluyó 210 pacientes que se estratificaron en 3 cohortes: recaído post-auto + mantenimiento con BV (A), sin mantenimiento con BV (C) y la (B) que incluyó pacientes no elegibles a auto. El tratamiento consistió en monoterapia con pembro 200 mg endovenoso cada 3 semanas, hasta confirmación de progresión de enfermedad, toxicidad inaceptable, o decisión del investigador, pero sin exceder los 24 meses de tratamiento. Durante el estudio una enmienda permitió que pembro fuera administrado 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas. La tasa de RG resultó de 69%, sin diferencia entre las ramas. La tasa de RC fue de 22.4%, en los pacientes BV-naive se obtuvieron las tasas de RC más altas, superando al 30%. A 2 años de seguimiento la mediana de duración de respuesta fue 22.1 y 24.4 meses para las cohortes A y C respectivamente. Con 5 años de seguimiento, 46 pacientes completaron los 2 años de tratamiento, 164 discontinuaron, 86 por progresión de enfermedad. La tasa de RG fue de 84.1%, RC 36.2% y RP 48.5% para la cohorte A y 68.3%, 35.0% y 33.3% respectivamente para la cohorte C. La SLP a 5 años fue de 14.2%, la mediana de SLP 16.4 meses para la cohorte A y 19.7 meses para la cohorte C. La SG a 5 años fue de 71.3% para la cohorte A y 71.5% para la cohorte C, con una mediana no alcanzada. Cincuenta y ocho pacientes alcanzaron RC, mediana de duración de respuesta no alcanzada, 4 pacientes tuvieron duración de respuesta >6 meses. La mediana de SLP fue de 56.5 meses y la tasa de SLP a 5 años 44.3%, mediana de SG no alcanzada y tasa de SG a 5 años 82.8%. Diez pacientes en RC recibieron consolidación con alo. Para los 20 pacientes que recibieron un 2° curso de tratamiento, la tasa de RG resultó de 73.7% y la mediana de duración de respuesta de 15.2 meses. Basándose en esta data FDA y EMA aprobaron pembro para el tratamiento de pacientes pediátricos y adultos con LH refractario o que hubieran recaído luego de ≥3 líneas de tratamiento. En octubre de 2020, la FDA aprobó la expansión de la indicación de pembro para pacientes adultos con LH R/R que hubieran recaído luego de ≥2 líneas de acuerdo a los resultados del estudio KEYNOTE-204. El KEYNOTE-204[20] es un estudio fase IIII, abierto, multicéntrico, randomizado, que comparó pembro versus BV en pacientes ≥18 años con LH R/R recaído post-auto o no elegibles. La mediana de SLP resultó superior para la rama con pembro: 13.2 meses vs 8.3 meses para BV. Los datos de calidad de vida del KEYNOTE-087 evidenciaron que el uso de pembro se asoció a una mejoría clínica

o al menos no deterioro de la condición clínica previa[21].

Los ICP tienen un perfil de seguridad aceptable, la mayoría de los eventos adversos (EAs) resultan de bajo grado. En los estudios CheckMate 205 y KEYNOTE-087 los EAs relacionados al tratamiento más comunes grado 3-4 fueron: aumento de lipasa (5%), neutropenia (3%), aumento de enzimas hepáticas (3%) para nivo y neutropenia (2.4%) y diarrea (1.4%) para pembro. La mayoría de los EA inmuno-relacionados fueron de bajo grado, lo más frecuente resultó el compromiso tiroideo, seguido de neumonitis, hepatitis y rash. Solo 7% de los EA relacionados al tratamiento implicaron la discontinuación del tratamiento. No se reportó ninguna muerte relacionada al tratamiento. Muy reciente se publicó un meta-análisis que incluyó 20 estudios y 1440 pacientes[22]. La incidencia de EA de cualquier grado y ≥3 resultó de 92% y 26% respectivamente. Los EAs más comunes fueron neuropatía (29%), nauseas (27%), fiebre (26%), y leucopenia (25%), los más frecuentes >3 leucopenia (10%), reacción infusional (8%), aumento de peso (3%), y neutropenia (2,7%). Existe una guía de consenso de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) que provee recomendaciones para la identificación, evaluación y tratamiento de las diferentes toxicidades asociadas a los ICP[23].

Data de la vida real

En 2022 el EBMT publicó el análisis retrospectivo de 1781 pacientes con LH R/R recaídos post-auto entre 2006 y 2017. La curva de SG de aquellos pacientes que recibieron ICP como tratamiento de la recaída post-auto demuestra una mediana de sobrevida menor a 4 años, sin un aparente plateau, sugiriendo fuertemente que el tratamiento con ICP sin consolidación con alo no resulta una alternativa con potencial curativo para pacientes jóvenes recaídos post-auto. Sin embargo se enfatiza el rol de los ICP como terapia puente al alo[15].

El grupo francés publicó el seguimiento a 5 años del uso de nivo monoterapia en LH R/R en el contexto del programa francés de acceso temprano (EPA). El estudio ATU – nivo es un estudio retrospectivo, nacional, que incluyó pacientes >18 años con LH R/R con 3 líneas previas incluyendo BV y auto, o 4 líneas previas sino no era elegible para auto, tratados con nivo dentro del programa EPA. Todos los pacientes recibieron al menos una dosis de nivo. La dosis administrada fue de 3 mg/kg cada 2 semanas, hasta progresión, muerte, toxicidad inaceptable, retiro del consentimiento por parte del paciente, o decisión del médico tratante. La evaluación de respuesta se hizo con PET-TC. Se permitía que los pacientes recibieran en forma subsecuente alo a criterio del médico tratante. Se incluyeron 76 pacientes, con un seguimiento medio de 5.7 años, la SLP y SG estimada a 5 años resultó de 27% y 53%, respectivamente. Treinta pacientes (39.5%) alcanzaron RC, 11 de los 30 recibieron terapia de consolidación: 9 alo, 1 auto y 1 quimioterapia. Todos los pacientes que se mantenían en RC la obtuvieron con el nivo o la alcanzaron después de haber obtenido RP con nivo y consolidación con alo. Los pacientes que alcanzaron RC tuvieron un outcome significativamente superior al de aquellos que no la alcanzaron. Con la finalidad de determinar si algunos pacientes pudieran ser curados con nivo como único tratamiento de la recaída, se analizaron los 19 pacientes que alcanzaron RC con nivo y no recibieron ningún tratamiento sistémico de consolidación (5 pacientes recibieron radioterapia concomitante). La mediana de edad fue de 39.4 años (19-77), la mediana de número de líneas previas 6, BV en el 100%, auto previo 57.9% y alo previo 36.8%. Recibieron una mediana de 20 ciclos de nivo. El tiempo para obtener la RC fue de 2.1 meses (1-5). Todos habían discontinuado el tratamiento al momento del análisis, en la mayoría debido a RC prolongada (52.6%), 21% por desarrollo de EA, 15.8% por recaída y 11.1% por desarrollo de una neoplasia secundaria. Con un seguimiento medio de 5.6 años (4 años desde la discontinuación de nivo), 9/19 (47.4%) pacientes se mantienen vivos y libres de enfermedad. La mediana de SLP resultó de 41.9 meses y la de SG no alcanzada. Nueve pacientes recayeron, de los cuales 6 recibieron tratamiento de rescate, 3 recibieron un 2° curso de CPI y 3 radioterapia +/- quimioterapia. La mayoría de las recaídas (7) ocurrieron dentro de los 2 primeros años del tratamiento, en 2 pacientes se trató de recaídas tardías, 40 y 60 meses desde el inicio del nivo, lo que demuestra que se trata de una curva sin plateau. En total 2 pacientes murieron, 1 por cáncer de colon metastásico y otro por COVID 19. Los autores concluyen que nivo resulta una estrategia efectiva en una población de pacientes muy pre-tratados y que alrededor del 10-15% del total pudiera ser curado

con esta estrategia[24]. El mismo grupo previamente había presentado los datos con un seguimiento de 3 años del outcome de aquellos pacientes respondedores de acuerdo a que hubieran o no recibido consolidación con alo. El 62.2% de los que no se consolidaron recayó, ninguno de los 13 que recibieron consolidación con alo recayó, aunque no se obtuvo beneficio en SG entre los 2 grupos[25].

El GELTMO publicó su experiencia de 74 pacientes tratados con nivo, la tasa de RG resultó de 58% (30.6% de RC). La SG a 2 años para todos los pacientes resultó de 52%. Treinta y nueve recibieron alo. Para aquellos pacientes respondedores a nivo la SG y SLP a 2 años resultó superior para los que consolidaron con alo, 77.5% vs 42.6% (p=.126) y 73.9% vs 27.2% (p=.025), respectivamente. Solo 6 (8.3%) pacientes se mantuvieron vivos en respuesta post tratamiento con nivo sin ningún tratamiento adicional. Estos resultados sugieren el valor de la consolidaciòn con alo aún en aquellos respondedores a ICP[26].

Badar y col. publicaron en 2020 los datos de un estudio multicéntrico de 4 centros académicos en EEUU que incluyó 215 pacientes con LH R/R recaído post-auto. Treinta y nueve recibieron ICP, con una mediana de tiempo entre la recaída y el inicio del ICP de 13.9 meses (0.4-114), la tasa de RG resultó de 74% (CR 29%), y la mediana de SLP de 9 meses. Cinco pacientes recibieron el ICP antes del trasplante alogénico[27].

2. ¿Qué esperar del trasplante alogénico?

El trasplante alogénico sigue constituyendo al día de hoy la única alternativa con claro potencial curativo para los pacientes con LH R/R recaídos post-auto, mediado por la existencia del efecto graft versus linfoma (GvL)[28-31]. No existen estudios prospectivos randomizados evaluando el rol del alo en LH R/R, pero múltiples estudios retrospectivos, algunos estudios prospectivos fase II con bajo número de pacientes y los datos de registros han demostrado su beneficio. En los años 80 se hicieron los primeros reportes de alo en LH R/R[32]. La existencia del efecto GvL fue descripto por numerosos grupos. La evidencia del efecto GvL en LH deriva de numerosas observaciones indirectas, que incluyen la inducción de remisión en forma secundaria a la reducción de inmunosupresión post-alo y/o el uso de infusión de linfocitos del donante (DLI). La efectividad de regímenes de intensidad reducida (RIC) es otra evidencia de la potencia del efecto GvL. El desarrollo de enfermedad injerto contra huésped (EICH), especialmente EICH crónico (EICHc) ha demostrado estar asociado a menor riesgo de recaída[33,34].

Históricamente podemos dividir en tres períodos los resultados del alo en LH R/R. Hasta los 2000 el uso de esquemas de acondicionamiento mieloablativo (MAC) fue la regla, y los resultados muy desalentadores; los datos del CIBMTR analizando 114 pacientes que recibieron MAC entre 1990 y 1999 demostraron a 3 años mortalidad relacionada al trasplante (MRT) 22%, recaída 52%, SLP 25% y SG 25%, a 5 años SLP y SG 24% y 5%, respectivamente[35].

Entre los años 2000-2010 se impuso el uso de RIC que implicó una reducción muy significativa de la tasa de MRT, menor incidencia de EICH agudo (EICHa) con similiar incidencia de EICHc, ventajas en SG, aunque a expensas de una mayor tasa de recaída. En las series contemporáneas la tasa de MRT disminuyó a alrededor del 10% y la SG a 3 años resulta de alrededor de 60%[36].

En el análisis del EBMT de 168 pacientes con LH trasplantados entre 1997 y 2001, comparando los 79 que recibieron MAC y los 89 que recibieron RIC, la MRT disminuyó significativamente en el grupo RIC (HR: 2.85; p <.001) lo que se trasladó a una ventaja significativa en SG (HR: 2.05; p= .04) comparado con el grupo MAC[37]. Sin embargo el mismo grupo en una serie más reciente (2006-2010), que incluyó 312 pacientes, 63 que recibieron MAC y 249 que recibieron RIC, reporta para las cohortes MAC y RIC similares tasas de SG, SLP y MRT, aunque mayor tasa de recaída para el RIC, reflejando una mejor selección de los pacientes, y/o la mejoría en los cuidados de soporte en los últimos años[38].

En el estudio fase II prospectivo HDR-ALLO del GELTAMO/EBMT (78 de 92 pacientes incluidos recibieron RIC), la SLP y SG a 1 y 4 años resultó de 48%, 24%, 71% y 43%, respectivamente, la MRT al día + 100 fue 8%, a 2 años 17%. El desarrolló de EICHc se asoció a menor riesgo de recaída[39].

Con el intento de disminuir la tasa de recaída asociada al RIC se desarrollaron esquemas de toxicidad reducida como la combinación de melfalan y fludarabina resultando en mejoría del outcome[40]. La selección del esquema de acondicionamiento debe considerar factores relacionados con el paciente, la enfermedad y el donante, sin que exista un único esquema óptimo para todos los pacientes[31].

En esta última década se está desarrollando el tercer período, caracterizado por la disponibilidad de nuevas drogas, fundamentalmente BV y ICP y la posibilidad de uso de donantes haploidénticos (haplo), posibilitando que más pacientes puedan acceder al procedimiento.

Varios estudios retrospectivos compararon el haplo con trasplante HLA idéntico relacionado (IDR) y no relacionado (NR) en LH R/R. EL EBMT publicó la comparación de las 3 modalidades. El 90% de los haplo recibieron RIC y ciclofosfamida post trasplante (Cy-post) como profilaxis de EICH. La SLP resultó similar entre haplo (40%) y NR (38%), y superior comparado con IDR (28%). Para el haplo la tasa de recaída, SLP y SG a 2 años resultó de 39%, 43% y 67%, respectivamente. El análisis multivariado demostró para el haplo menor tasa de recaída comparado con el IDR, sin diferencias con el NR[41].

Los datos del CIBMTR compararon 139 pacientes que recibieron haplo con otros 457 que recibieron IDR o NR. Todos los haplo recibieron RIC y Cy-post. No reportan diferencias significativas en término de SLP ni SG. Para el haplo reportan menor riesgo de recaída, mayor riesgo de EICHa, pero menor riesgo de EICHc. La tasa de recaída, MRT, SLP y SG a 3 años resultó de 45%, 22%, 33% y 49%, respectivamente[42].

Otras series retrospectivas evalúan el outcome del haplo en LH R/R con resultados similares. Esta data demuestra que el trasplante con donantes alternativos es posible y provee beneficios similares al donante IDR o NR. El efecto protector del donante haplo disminuyendo el riesgo de recaída, deberá ser validado en estudios prospectivos.

El uso de las nuevas drogas posibilita que los pacientes lleguen al trasplante con mejor control de enfermedad y mejor PS. En un estudio del EBMT se comparó el outcome post-alo según hubieran o no recibido BV como tratamiento previo. En el análisis multivariado el uso de BV pre-alo no tuvo impacto en MRT, recaída, SLP ni SG, aunque reportan una disminución en la incidencia de EICHc[43].

En la práctica actual la mayoría de los pacientes que acceden al alo recibieron ICP en el período inmediatamente previo. Numerosos reportes han sugerido que la exposición a ICP previa al alo estaría asociada a un riesgo aumentado de complicaciones tempranas, especialmente EICHa[44-46]. Un estudio reciente demuestra que los niveles de nivo pueden persistir en plasma hasta 56 días post-alo, resultando capaz de unirse y bloquear PD-1 en los linfocitos T alogénicos, induciendo su activación, lo que implica aumento del riesgo de desarrollo de EICH severa[47]. El uso de Cy-post resulta capaz de controlar la activación inmune inducida por los ICP, y promover una vigorosa recuperación de los linfocitos T reguladores lo que implicaría una disminución del riesgo de desarrollo de EICH severo[47,48].

Un estudio comparó 122 pacientes que recibieron ICP como puente al alo con un grupo control de 978 pacientes demostrando el riesgo aumentado de EICHa III-IV (28% vs 8%, *p*=.82), pero tasas similares de ICHc (26% vs 29%, *p*=.82) y de MRT (15% vs 19%, *p*=.35)[49].

Otro estudio evaluó los efectos del uso de ICP pre-alo en 107 pacientes con patología oncohematológica, la mayoría LH R/R, reportaron tasas de EICHa, EICHc, y mortalidad relacionada a EICH de 56%, 29% y 11%, respectivamente[50].

El grupo francés comparó el outcome de 59 pacientes según hubieran o no recibido ICP pre-alo, demostrando beneficio a 2 años en SLP 78% vs 53% (*p*=.066) y disminución de la tasa de recaída 4% vs 22% (*p*=.098) a favor del uso de ICP, sin diferencias en SG, MRT y desarrollo de EICH[51].

En un estudio retrospectivo multicéntrico internacional que incluyó 209 pacientes que habían recibido ICP previo al alo, se reportaron resultados similares; a 2 años SG 82%, SLP 69%, recaída 18%, end point compuesto: sobrevida libre de progresión y de EICH (GRFS) 47%, EICHa III/IV 15%, EICHc 34% y MRT 14%. En el análisis multivariado un intervalo más prolongado (>80 días) entre la última dosis del ICP y el alo se asoció a menor incidencia de EICHa III/IV (HR: 0.4; p=.01), en aquellos que recibieron tratamiento adicional entre el ICP y el alo se demostró mayor riesgo de recaída (HR: 2.9; p=.003). El uso de Cy-post se asoció a mejores resultados en SLP y GRFS[52].

Las recomendaciones cuando se utilizan ICP pre-alo incluyen, un período mínimo de 6 semanas de suspensión del ICP, el uso como fuente de médula ósea en lugar de sangre periférica y la utilización de la plataforma de Cy-post como profilaxis de EICH[53].

Varias publicaciones recientes enfatizan que con la utilización de Cy-post el trasplante alogénico posterior al uso de ICP resulta seguro y que se asocia a menor tasa de recaída y mejor SLP.

El grupo del John Hopkins publicó una serie de 105 pacientes consecutivos con LH R/R, 37 (35.2%) que habían recibido ICP y 68 (64.7%) que habían recibido quimioterapia sin ICP pre-alo. La SG estimada a 3 años resultó de 94% vs 78% (HR: 0.35; 95% CI: 0.08-1.56; *p*=.17) y la SLP de 90% y 65% (HR: 0.3; 95% CI: 0.09-1; *p*=.05), respectivamente. No se detectó diferencia estadísticamente significativa en la incidencia acumulada de EICHa II-IV a 12 meses, ni en la de EICHc a 24 meses[54].

Perales y col. presentaron en 2022 los datos de un estudio retrospectivo del CIBMTR y el EBMT que examinó el impacto del uso de ICP previo en el outcome del alo en 1729 pacientes con LH que recibieron un primer alo entre 2008 y 2019. La mayoría (74%) recibió RIC, 20% habían recibido ICP pre-alo. El 46.1% de los que habían recibido ICP tuvieron un donante haplo, comparado con el 31.8% para el grupo que no había recibido ICP pre-alo. Con una mediana de seguimiento de 24 meses para el grupo que recibió ICP y 38 meses para el grupo que no recibió, no se detectó diferencia en SG. El análisis multivariado estableció que la edad, sexo (mujer vs varón), alcanzar RP vs RC, enfermedad refractaria vs respondedores, MAC vs RIC y Karnofsky <90%, tuvieron impacto negativo para SG. Para aquellos que habían recibido ICP la SLP resultó superior (HR: 0.75; 95% CI: 0.59-0.95; *p*=.0271) y la tasa de recaída menor (HR: 0.53; 95% CI: 0.78-1.56; *p*=.058614). Cuando se analizaron los pacientes que habían recibido ICP de acuerdo al tipo de donante, la SLP resultó superior (HR:0.61; 95% CI: 0.38-0.97; *p*=.03821) y la tasa de recaída menor (HR: 0.43; 95% CI: 0.2-0.92; p=.03038) cuando se utilizaron donantes haplo, aunque sin impacto en SG. La incidencia acumulada de EICHa II-IV resultó mayor en aquellos que habían recibido ICP (HR: 1.33; 95% CI: 1.03-1.71; p=.2677), pero sin impacto en la incidencia acumulada de EICHa III-IV (HR: 1.39; 95% CI: 0.94-2.05; p=.87631)[55].

Otro punto importante a considerar es el impacto del status de enfermedad pre-alo. Aquellos pacientes no respondedores tienen peor outcome que los respondedores, según los datos del CIBMTR publicados en 2022 la SG a 3 años resulta de 51% vs 68%. Sin embargo para los pacientes respondedores el hecho de no alcanzar la RCM evaluada por PET-TC pareciera no implicar el mismo impacto pronóstico desfavorable que se reporta para el LNH[56], aunque existen datos discordantes en la literatura. Por lo que debiera sopesarse muy cuidadosamente la decisión de indicar líneas sucesivas de tratamiento con el objetivo de alcanzar RCM, considerando que el número de líneas previas correlaciona en forma negativa con la MRT.

Pese a la mejoría en los resultados, en la última década se reporta una disminución en el número de trasplantes alogénicos en LH R/R, tanto en EEUU como en Europa, de acuerdo a los datos del CIBMTR y del EBMT. Este cambio podría en parte estar relacionado con el temor por el eventual riesgo aumentado de desarrollo de EICH severo cuando se utilizaron ICP previo al trasplante, y/o la percepción a partir de la disponibilidad de BV y fundamentalmente ICP, de que resulta posible el control de enfermedad a largo plazo sin el uso del trasplante alogénico. Aunque en un futuro resulte posible que esta percepción eventualmente demuestre ser cierta, deberá ser validada con estudios prospectivos con seguimiento a largo plazo. Al día de hoy se debe ser muy cauto en aconsejar en contra del trasplante alogénico, opción potencialmente curativa, particularmente cuando se trata de pacientes jóvenes en los que la MRT esperada es baja[27].

Conclusiones

La introducción en los últimos años del uso de los ICP en el tratamiento del LH significó una verdadera revolución. Sin embargo en el contexto de pacientes recaídos post-auto la mediana de duración de respuesta resulta entre 16 y 24 meses. Si bien en el Checkmate 205[18] y en el KEYNOTE-087[19] se reportan para aquellos pacientes respondedores SLP prolongadas, debe hacerse notar que al menos algunos de esos pacientes recibieron consolidación con alo. Los datos de la vida real del EBMT[15] demuestran que la curva de supervivencia de aquellos recaídos post-auto que reciben tratamiento con ICP es una curva sin plateau. Si consideramos que la mayoría de los pacientes con LH R/R son jóvenes se impone ofrecerles una opción terapéutica con finalidad curativa. Al día de hoy la única alternativa con potencial curativo para los pacientes con LH recaído post-auto aún para aquellos respondedores a ICP es el trasplante alogénico. Los resultados del trasplante alogénico han ido mejorando significativamente a lo largo de las décadas y hoy con el uso de donantes alternativos (NR y haplo) casi todos los pacientes

cuentan con un donante. A la luz de los datos disponibles los mejores resultados se obtienen cuando los pacientes llegan al alo habiendo recibido ICP como línea previa al trasplante y se utiliza la plataforma de Cy-post, posibilitando que alrededor del 80% estén vivos a 3 años y más del 50% curados[52,54-55]. El reservar el trasplante alogénico para cuando los ICP fallaran podría implicar que los pacientes llegaran con peor PS y más líneas de tratamiento previo con el impacto negativo que implican en el outcome post-alo.

En resumen[57]:

- En LH R/R el uso de ICP hasta progresión constituye una terapia subóptima para aquellos pacientes en que resulta posible considerar una opción curativa: la estrategia de consolidación con trasplante alogénico debiera ser discutida con todos los pacientes respondedores a ICP.
- El trasplante alogénico posterior al uso de ICP es una estrategia segura asociada a una excelente SLP con baja incidencia de recaída.
- El uso de Cy-post se asocia a mejoría en el outcome y disminución del riesgo de EICH, y debiera ser la profilaxis de EICH utilizada independientemente del tipo de donante.

La posibilidad de utilización de biomarcadores capaces de predecir la respuesta a los ICP, como amplificación de 9p.24.1, altos niveles de expresión de PD-L1, y expresión de MCH clase II, todos los cuales correlacionan con mejor respuesta a los ICP[58], y biomarcadores dinámicos como el DNA tumoral circulante y la radiómica[59], probablemente posibiliten en un futuro identificar a aquellos pacientes respondedores a ICP que no van a recaer, permitiendo evitar el trasplante alogénico para este subgrupo.

Existen en desarrollo otro tipo de inmunoterapias como las CART anti CD30, aunque en una fase de desarrollo mucho más temprano que las CART anti CD19, anticuerpos biespecíficos (ej.: anti CD30/CD16A) y anticuerpos conjugados (ej.: camidanlumab tesirine), que en un futuro podrían llegar a ser competidores del trasplante alogénico[60].

Conflictos de interés: La autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: A 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 2020; 95 (8): 978-989.
2. Herrera AF, LeBlanc ML, Castellino SM, y col. SWOG S1826: a randomized study of nivolumab-AVD versus brentuximab vedotin-AVD in advanced stage classic Hodgkin lymphoma. 2023.
3. Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, y col. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. BMT 2022; 57 (8):1217-1239.
4. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, y col. NCCN Guidelines® Insights: Hodgkin Lymphoma, Version 2.2022: Featured Updates to the NCCN Guidelines. J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2022; 20: 322-334.
5. Arai S, Fanale M, DeVos S, y col. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. Leuk Lymphoma 2013; 54: 2531-2533.
6. Kharfan-Dabaja MA, Hamadani M, Sibai H, Savani BN. Managing Hodgkin lymphoma relapsing after autologous hematopoietic cell transplantation: a not - so- good cancer after all! BMT 2014; 49: 599-606.
7. Martinez C, Canals C, Sarina B, y col. Identification of prognostic factors predicting outcome in Hodgkin's lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation. Ann Oncol 2013; 24: 2430-2434.
8. Moskowitz AJ, Yahalom J, Kewalramani T, y col. Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. Blood 2010; 116 (23): 4934-4937.
9. von Tresckow B, Müller H, Eichenauer DA, y col. Outcome and risk factors of patients with Hodgkin lymphoma who relapse or progress after autologous stem cell transplant. Leuk Lymphoma 2014; 55: 1922-1924.
10. Merryman RW, Redd RA, Nishihori T, y col. Autologous stem cell transplantation after anti-PD-1 therapy for multiply relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood Advances 2021; 5 (6): 1648-1659.
11. Mei MG, Lee HJ, PalmerJM, y col. Response-adapted anti-PD-1–based salvage therapy for Hodgkin lymphoma with nivolumab alone or in combination with ICE. Blood 2022; 139 (25): 3605-3616.
12. Moskowitz AJ, Shah G, Schöder H, y col. Phase II trial of pembrolizumab plus gemcitabine, vinorelbine, and liposomal doxorubicin as second-line therapy for relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. JCO 2021; 39 (28): 3109-3117.
13. Advani RH, Moskowitz AJ, Bartlett NL, y col. (2021). Brentuximab vedotin in combination with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 3-year study results. Blood 2021; 138(6): 427-438.
14. Bazarbachi A, Boumendil A, Finel H, y col. The outcome of patients with Hodgkin lymphoma and early relapse after autologous stem cell transplant has improved in recent years. Leukemia 2022; 36 (6):1646-1653.

15. Spinner MA, Sica RA, Tamaresis JS, y col. Improved outcomes for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma after autologous transplantation in the era of novel agents. Blood 2023; 2022018827.

16. Tun AM, Wang Y, Matin A, y col. Outcomes of patients with classic Hodgkin lymphoma who relapsed after autologous stem cell transplant. HemaSphere 2023; 7(4).

17. Ansell S, Bröckelmann P, von Keudell G, y col. Nivolumab for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: 5-year survival from pivotal phase 2 CheckMate 205 study. Blood 2023; blood.2022019386.

18. Chen R, Zinzani PL, Lee HJ, y col. (2019). Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. Blood 2019; 134(14):1144-1153.

19. Armand P, Zinzani PL, Lee HJ, y col. Five-year follow-up of Keynote-087: pembrolizumab monotherapy in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma (R/R cHL). Blood 2021; 138:1366.

20. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, y col. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. The Lancet Oncology 2021; 22 (4): 512-524.

21. von Tresckow B, Fanale M, Ardeshna KM, y col. Patient-reported outcomes in KEYNOTE-087, a phase 2 study of pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma 2019; 60 (11): 2705-2711.

22. Sun C, Chen H, Wang Y, y col. 2023). Safety and efficacy of PD-1 and PD-L1 inhibitors in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a systematic review and meta-analysis of 20 prospective studies. Hematology 2023; 28 (1): 2181749.

23. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, y col. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update. JCO 2021; 39 (36): 4073-4126.

24. Manson G, Herbaux C, de Colella JM, y col. Can nivolumab alone cure patients with relapse or refractory Hodgkin lymphoma? A 5-year analysis of the French early access program (EPA). BJH 2022; 198 (1): 203-206.

25. Manson G, MearJ, Herbaux C, y col. Long-term efficacy of anti-PD1 therapy in Hodgkin lymphoma with and without allogenic stem cell transplantation. Eur J Cancer 2019; 115: 47-56.

26. Martínez C, Carpio C, Heras I, y col. Potential survival benefit for patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after nivolumab therapy for relapse/refractory Hodgkin lymphoma: real-life experience in Spain. BBMT 2020; 26: 1534-1542.

27. Badar T, Epperla N, Szabo A, y col. Trends in postrelapse survival in classic Hodgkin lymphoma patients after experiencing therapy failure following auto-HCT. Blood Adv 2020; 4 (1): 47-54.

28. Perales MA, Ceberio I, Armand P, y col. Role of cytotoxic therapy with hematopoietic cell transplantation in the treatment of Hodgkin lymphoma: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. BBMT 2015; 21: 971-983.

29. Shah NN, Hamadani M. Is there still a role for allogeneic transplantation in the management of lymphoma? JCO 2021; 39 (5): 487-498.

30. Al-Juhaishi T, Borogovac A, Ibrahimi S, y col. Reappraising the role of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: recent advances and outcomes. J Personalized Med 2022; 12(2):125.

31. Maranzano M, Mead M. The role of transplantation in Hodgkin lymphoma. Frontiers in Oncol 2023; 12: 1054314.

32. Appelbaum FR, Sullivan KM, Thomas ED, y col. Allogeneic marrow transplantation in the treatment of MOPP-resistant Hodgkin's disease. JCO 1985; 3: 1490-1494.

33. Butcher BW, Collins RH. The graft-versus-lymphoma effect: clinical review and future opportunities. BMT 2005; 36: 1-17.

34. Peggs KS, Hunter A, Chopra R, y col. Clinical evidence of a graft versus Hodgkin's lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation. Lancet 2005; 365: 1934-1941.

35. Freytes CO, Loberiza FR, Rizzo JD, y col. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients who experience relapse after autologous stem cell transplantation for lymphoma: a report of the International Bone Marrow Transplant Registry. Blood 2004; 104: 3797-3803.

36. Ahmed S, Ghosh N, Ahn KW, y col. Impact of type of reduced intensity conditioning regimen on the outcomes of allogeneic haematopoietic cell transplantation in classical Hodgkin lymphoma. BJH 2020; 190 (4): 573-582.

37. Sureda A, Robinson S, Canals C, y col. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. JCO 2008; 26 (3): 455-462.

38. Genadieva-Stavrik S, Boumendil A, Dreger P, y col. Myeloablative versus reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma in recent years: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Ann Oncol 2016; 27 (12): 2251-2257.

39. Sureda A, Canals C, Arranz R, y col. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study. A prospective clinical trial by the GELTAMO and the Lymphoma Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Haematologica 2012; 97: 310-317.

40. Anderlini P, Saliba R, Acholonu S,y col. Fludarabine-melphalan as a preparative regimen for reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: the updated MD Anderson Cancer Center experience. Haematologica 2008; 93: 257-64.

41. Martínez C, Gayoso J, Canals C, y col. Post-transplantation cyclophosphamide-based haploidentical transplantation as alternative to matched sibling or unrelated donor transplantation for Hodgkin lymphoma: a registry study of the Lymphoma Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. JCO 2017; 35 (30): 3425-3432.

42. Ahmed S, Kanakry JA, Ahn KW, y col. Lower graft versus host disease and relapse risk in post-transplant cyclophosphamide–based haploidentical versus matched sibling donor reduced-intensity conditioning transplant for Hodgkin lymphoma. BBMT 2019; 25: 1859-1868.

43. Bazarbach A, Boumendil A, Fine H, y col. Brentuximab vedotin prior to allogeneic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: a report from the EBMT Lymphoma Working Party. BJH 2018; 181: 86-96.

44. Merryman RW, Kim HT, Zinzani PL, y col. Safety and efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplant after PD-1 blockade in relapsed/refractory lymphoma. Blood 2017; 129: 1380-1388.

45. Haverkos BM, Abbott D, Hamadani M, y col. PD-1 blockade for relapsed lymphoma post-allogeneic hematopoietic cell transplant: high response rate but frequent GVHD. Blood 2017; 130: 221-228.

46. Herbaux C, Gauthier J, Brice P, y col. Efficacy and tolerability of nivolumab after allogeneic transplantation for relapsed Hodgkin lymphoma.

Blood 2017; 129: 2471-2478.

47. Nieto JC, Roldan E, Jiménez I, y col. Posttransplant cyclophosphamide after allogeneic hematopoietic cell transplantation mitigates the immune activation induced by previous nivolumab therapy. Leukemia 2020; 34 (12): 3420-3425.

48. Ikegawa S, Meguri Y, Mizuhara K, y col. Pretransplant nivolumab further enhanced Treg expansion after posttransplant cyclophosphamide; another aspect for immune tolerance by PTCy after nivolumab. Leukemia 2021; 35 (3): 929-931.

49. Dada R, Usman B. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in r/r Hodgkin lymphoma after treatment with checkpoint inhibitors: feasibility and safety. Eur J Haematol 2019; 102:15-156.

50. Ijaz A, Khan AY, Malik SU, y col. Significant risk of graft versus host disease with exposure to checkpoint inhibitors before and after allogeneic transplantation. BBMT 2019; 25: 94-99.

51. De Philippis C, Legrand-Izadifar F, Bramanti S, y col. Blood Adv. 2020; 4: 1242-9.

52. Merryman RW, Castagna L, Giordano L y col. Allogeneic transplantation after PD-1 blockade for classic Hodgkin lymphoma. Leukemia 2021; 35: 2672-2683.

53. Herbaux C, Merryman R, Devine S y col. Recommendations for managing PD-1 blockade in the context of allogeneic HCT in Hodgkin lymphoma: taming a necessary evil. Blood 2018; 132 (1): 9-16.

54. Paul S, Zahurak M, Luznik L, y col. Non-myeloablative allogeneic transplantation with post-transplant cyclophosphamide after immune checkpoint inhibition for classic Hodgkin lymphoma: a retrospective cohort study. BBMT 2020; 26(9): 1679-1688.

55. Perales MA, Awan F, Boumendil A, y col. Outcomes of allogeneic HCT in patients with Hodgkin lymphoma in the era of checkpoint inhibitors: a joint CIBMTR and EBMT analysis. Presented at: EBMT 48th Annual Meeting; March 19-23, 2022.

56. Reyal Y, Kayani I, Bloor AJ, y col. Impact of pretransplantation 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography on survival outcomes after T cell–depleted allogeneic transplantation for Hodgkin lymphoma. BMMT 2016; 22(7): 1234-1241.

57. Mohty R, Dulery R, Bazarbachi AH, y col. (2021). Latest advances in the management of classical Hodgkin lymphoma: the era of novel therapies. Blood Cancer Journal, 2021; 1(7): 126.

58. Roemer MG, Redd RA, Cader FZ y col. Major histocompatibility complex class II and programmed death ligand 1 expression predict outcome after programmed death 1 blockade in classic Hodgkin lymphoma. JCO 2018; 36: 942-950.

59. Lynch R C, Alig S, Ujjani CS, y col. T057: Circulating tumor DNA in classical Hodgkin lymphoma patients treated with pembrolizumab and chemotherapy: dynamic response assessment and correlation with baseline total metabolic tumor volume. HemaSphere 2022; 6: 26-27.

60. Maaroufi M. Immunotherapy for Hodgkin lymphoma: from monoclonal antibodies to chimeric antigen receptor T-cell therapy. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2023; 103923.

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.

DEBATE: Paciente joven con Linfoma Folicular Recaído POD24: A favor de Trasplante Autólogo de Médula ósea

DEBATE: Young patient with follicular lymphoma experiencing 1st relapse with POD24: In favour of Autologous Stem Cell Transplantation

Trucco, José Ignacio

Médico de Planta, Servicio de Hematología y Unidad de Trasplante de Médula Ósea - Hospital Universitario Austral

jtrucco@cas.austral.edu.ar

CONTROVERSIAS EN LINFOMAS R/R

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 407-412
Octubre 2023

Palabras claves: linfoma folicular, POD24, trasplante autólogo de médula ósea.

Keywords: *follicular lymphoma, POD24, autologous stem cell transplantation.*

Introducción

El linfoma folicular (LF), representa el segundo subtipo más frecuente de Linfoma No Hodgkin en la población adulta, con una incidencia de alrededor de 2.5 casos / 100000 personas-año. Si bien tradicionalmente es considerado como un linfoma incurable, un número considerable de pacientes pueden obtener remisiones mayores a 10 años, que han llegado a postular la posibilidad de 'cura funcional' posterior a un tratamiento inmunoquimioterápico de primera línea[1].

Alrededor de un 20% de pacientes experimentarán una recaída temprana dentro de los primeros 2 años del tratamiento de primera línea, lo cuál es independiente del esquema utilizado[2,3]. A pesar de múltiples intentos, al momento no se han determinado variables ni scores pronósticos que permitan predecir de manera inequívoca que paciente presentará una evolución más tórpida. En 2015 se publicaron los resultados de un gran estudio multicéntrico prospectivo observacional liderado por la Dra. Casulo, el cuál examinó la asociación entre la progresión temprana de enfermedad y supervivencia global, en una cohorte de 588 pacientes con diagnóstico de linfoma folicular que recibieron R-CHOP como tratamiento de primera línea[4]. La supervivencia global a 5 años del grupo de pacientes que presentaron POD24 (n=110), fue significativamente menor en comparación con aquellos que no presentaron progresión temprana (50% vs. 90% respectivamente), independientemente del régimen de quimioterapia recibido y ajustado por FLIPI. Recientemente dicho hallazgo fue nuevamente validado en un estudio que incluyó alrededor de 5200 pacientes con linfoma folicular incluidos de 13 estudios clínicos randomizados, observándose peor supervivencia global en aquellos pacientes que progresaron tempranamente al tratamiento de primera línea[5].

Este subgrupo de pacientes es particularmente difícil de tratar, no habiendo al momento recomendaciones standard que sean aplicables a todos los pacientes que desarrollan POD24. El mayor entendimiento

de la enfermedad, de sus mecanismos fisiopatológicos, ha llevado a la incorporación de múltiples fármacos y combinaciones en el arsenal de tratamiento[6-10], con demostrada eficacia en este subgrupo de mal pronóstico, no habiendo al momento estudios randomizados que permitan recomendar una terapia por sobre la otra. El SWOG actualmente está intentando responder esta pregunta a través de su estudio SWOG1608, que randomiza pacientes con LF POD24 a Obinutuzumab-CHOP/Bendamustina vs. Obinutuzumab-Lenalidomida / Umbralisib (NCT03269669). Si bien muchos expertos recomiendan la inclusión de estos pacientes dentro de estudios clínicos[11], el rescate con quimioterapia intensiva y consolidación con un auto trasplante de médula ósea (TACPH) continúa siendo una terapia standard[12,13], posible y eficaz para considerar en pacientes fit y sobre todo en nuestro medio dónde el acceso a nuevas terapias puede ser un impedimento. En la última década, su rol en el manejo del paciente recaído ha sido materia de debate, donde diversos factores se deben considerar a la hora de elegir una terapia sobre la otra[14]. En los siguientes párrafos discutiré porque el TACPH aún continúa siendo una terapia standard para pacientes con linfoma folicular recaído, especialmente con evento de POD24.

Discusión

a) Eficacia

Históricamente, la eficacia del TACPH en LF recaído/refractario ha sido demostrada, a partir de 1 estudio prospectivo randomizado, y otros estudios de registro, con seguimientos entre 3 a 5 años, donde las tasas de supervivencia libre de progresión (SLP) reportadas oscilaban entre 36% y 58% y la supervivencia global (SG) alrededor del 60% – 80% a 5 años[15,16].

El GELTAMO publicó en 2017 los datos de TACPH en 655 pacientes con LF recaído refractario, nuevamente demostrando una mediana de SLP y SG de casi 10 y 21 años respectivamente[17], postulando la posibilidad de que un grupo de pacientes pudieran obtener la cura a largo plazo (pacientes trasplantados en 2da RC, obtuvieron una SLP a 12 años del 51% observándose un plateau en la curva de sobrevida). Un subanálisis dentro de la misma cohorte, que incluyó 52 pacientes que presentaron falla temprana al tratamiento (FTT), comparó este grupo con 16 pacientes que no la presentaron[18]. Todos habían sido expuestos previamente a rituximab. No hubo diferencia significativa en SLP ni SG entre los grupos (5ª SLP FTT 49% vs. no FTT 60%, p=0.49 y 5ª SG FTT 81% vs. no FFT 83%, p=0.8), tampoco cuando se analizó aquellos pacientes que presentaron un intervalo desde la recaída al TACPH menor al año. Los resultados fueron superiores si el TACPH se realizó en RC (5ª SLP 54%), observándose nuevamente una plateau en la curva de SLP de alrededor del 50% pasados los 7 años. Finalmente, el mismo grupo demostró que pacientes con FTT que recibieron un TACPH no habiendo sido expuestos previamente a rituximab (n=87), no presentaron diferencia significativa si el tiempo desde la recaída al TACPH era menor al año, nuevamente con un 56% de pacientes libres de recaída pasados 13 años[19].

Un tiempo corto desde la recaída al TACPH ha demostrado ser una variable significativa que impacta favorablemente en la sobrevida global en pacientes de alto riesgo que experimentaron una POD24. Un estudio restrospectivo[20] que incluyó pacientes con LF que experimentaron FTT reportados al CIBMTR (n=175) y los comparó con pacientes de la base del Lymphocare Study que no experimentaron el evento (n=174), demostró que los pacientes que recibieron un TACPH dentro del año de haber presentado FTT, presentaron mejor SG a 5 años en comparación al grupo control (73% vs. 50% respectivamente, p=0.05). Luego de ajustar por diferentes variables, el recibir un TACPH dentro del año de haber recaído se asoció a una reducción del 37% de riesgo de muerte (HR 0.63, 95%IC 0.42 – 0.94, p=0.02).

El momento en el cual se realiza el TACPH también presenta impacto en los resultados de este. Esto ha sido demostrado en una gran serie de pacientes canadienses (n=162) recientemente publicada21, en la cual realizar el TACPH en la primera o segunda recaída se asoció a un mayor tiempo a la progresión (HR 0,5 95% CI 0.26 – 0.96). El 57% de los pacientes incluidos en el análisis presentaron POD24. Si bien esto se asoció de manera significativa a menor tiempo a la progresión, el 50% de los pacientes POD24 no presentaron progresión a 12 años, nuevamente observándose un plateau en la curva. Incluso es de mencionar que 10 pacientes permanecieron libres de recaída a 20 años del TACPH.

Jurinovich y col. reportaron el beneficio del TACPH en pacientes con LF recaídos POD24 (n=113) a partir de los resultados de dos estudios clínicos prospectivos. De la cohorte POD24, 52 pacientes

recibieron un TACPH como primer rescate y no presentaron falla a la citorreducción. Este grupo de pacientes presentó significativamente mayor SLP en comparación a los que no recibieron un TACPH (60% vs. 18%, p=0.008), traduciéndose en mayor SG (77% VS. 59%). Un dato no menor en este estudio es que el peor pronóstico lo presentaron aquellos pacientes que presentaron fallo al rescate con quimioterapia, dejando en evidencia que el beneficio del trasplante depende de la demostración de quimiosensibilidad, aún en pacientes POD24.

Si bien la mayoría de estos estudios son de carácter retrospectivo, confirman la eficacia terapéutica del TACPH en pacientes con LF recaído, e incluso en pacientes de mal pronóstico que han presentado POD24. Con un seguimiento prolongado, en un grupo de alrededor de 30% – 50% de pacientes pareciera que el TACPH logra vencer el mal pronóstico, incluso obteniéndose remisiones que se prolongan más allá de una década.

b) Toxicidad

Una limitante a la hora de considerar el trasplante es la toxicidad que conlleva, tanto aguda como alejada, la cuál debe ser adecuadamente evaluada y puesta a consideración con el paciente individual.

Múltiples estudios retrospectivos han descripto un incremento entre 2 a 3 veces del riesgo de segundas neoplasias en pacientes con LF sometidos a un TACHP.

Un estudio poblacional noruego que incluyó más de 500 pacientes que recibieron un TACPH por diferentes subtipos de linfomas y fueron seguidos por un período mayor a 10 años, describió una toxicidad asociada al régimen de 3.6% y una incidencia de segundas neoplasias a 10 años del 7.9%[22].

En la cohorte de pacientes reportada por el GELTAMO[23], durante un período de seguimiento de alrededor de 12 años, un 12.5% de los pacientes desarrollaron segundas neoplasias. El riesgo acumulado a 10 años de desarrollar una segunda neoplasia mieloide fue del 6.8%, teniendo una sobrevida desde el diagnóstico de la misma de aproximadamente 1.2 años. Algunos factores de riesgo descriptos que aumentan la incidencia son el uso de radiación como parte del régimen de acondicionamiento y un mayor número de líneas de rescate.

c) Comparación con otras estrategias

En los últimos años diversas drogas y combinaciones han sido evaluadas y han mostrado efectividad en esta población de pacientes (anti CD20 de 2da generación, inmunomoduladores, BiTEs, CAR-T)24

Al momento de esta presentación no hay estudios que comparen de manera randomizada el TACPH con otra modalidad terapéutica para pacientes con LF recaído POD24, a fin de poder concluir sobre la superioridad de una sobre otra. Sin intentar obtener conclusiones robustas por no poder comparar estudios de manera directa entre si, se resumen en la Figura 1 las diferentes opciones de tratamiento y sus resultados y toxicidades.

Con probada eficacia y toxicidad aceptable, los otros factores que podrían inclinar la balanza hacia el beneficio del TACPH en una primera recaída es la duración finita del tratamiento, la posibilidad de un período prolongado de tiempo *'off-therapy'* y el acceso/costo en nuestro medio, donde al momento la única aprobación por ANMAT vigente es la de Idelalisib en pacientes recaido a dos líneas previas.

Conclusión

En ausencia de estudios randomizados que comparen diferentes estrategias terapéuticas en pacientes con LF POD24, en base al cuerpo de evidencia actual, el TACPH continúa siendo un tratamiento standard, con probada eficacia y manejable perfil de toxicidad. Un número considerable de pacientes que demuestran quimio sensibilidad, pueden obtener remisiones duraderas incluso mayores a 10 años, con beneficio tanto en SLP como en SG Su perfil de toxicidad es manejable, con alrededor de 4% de toxicidad relacionada al acondicionamiento. En nuestro medio el acceso lo convierte a su vez en una opción factible en comparación a otros tratamientos de los cuales no disponemos y es costo-efectivo.

Figura 1. Resumen de las diferentes opciones terapéuticas

Tratamiento	Tasa de Respuesta	SLP	SG	DOR	Toxicidad
TACPH	variable	~ 50% 10a	~70% a 5a	-	TRM 3.6% AML/MDS
Rituximab – Lenalidomida[6]	78%	58% 2a	93% 2 a	36 m	50% neut
Idelalisib[8]	57% ORR 6% RC	11 m	-	-	Diarrea Neutropenia Transaminitis
Copanlisib[25]	59% ORR 20% RC	12.5 m	-	14 m	Hierglucemia Hipertensión
Tazemetostat[9]	64% ORR 11% RC	13.8 m	-	10.9 m	
Epcoritamab + R2[26]	98% ORR 75% RC	77% 12m	-	90% CR 12 m	CRS 46% (gdo 1-2) ICANS 2%
Tisa – Cel[27]	86% ORR 66% RC	76% 6m	93% 6 m	94% 6 m	CRS 49% (gdo 1-2) ICANS 1%
Axi – Cel[28]	94% ORR 80% CR	74% 12m	93% 12m	72% 12m	CRS 6% g 3 ICANS 15% g3

Conflictos de interés: el autor declara haber recibido honorarios por parte de Takeda, AstraZeneca y Varifarma por concepto de conferencias y el servicio en el que trabaja ha recibido honorarios por conferencias educativas de Amgen, AstraZeneca, Raffo, Roche y Servier.

Bibliografía

1. Shadman M, Li H, Rimsza L, Leonard JP y col. A "functional cure" may be achievable ina subset of patients with follicular lymphoma treated with chemoimmunotherapy: 15-year follow-up of phase III SWOG-S0016. Hematol Oncol. 2023 Jun;41(S2):116–7.
2. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G y col. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: An open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. The Lancet. 2013;381(9873):1203–10.
3. Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P y col. Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. New England Journal of Medicine. 2018 Sep 6;379(10):934–47.
4. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL y col. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: An analysis from the National LymphoCare Study. Journal of Clinical Oncology. 2015 Aug 10;33(23):2516–22.
5. Casulo C, Dixon JG, Le-Rademacher J y col. Validation of POD24 as a robust early clinical end point of poor survival in FL from 5225 patients on 13 clinical trials; Available from: http://ashpublications.org/blood/article-pdf/139/11/1684/1881984/bloodbld2020010263.pdf
6. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K y col. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. Journal of Clinical Oncology. 2019. Available from: https://doi.org/10.
7. Morschhauser F, Le Gouill S, Feugier P y col. Obinutuzumab combined with lenalidomide for relapsed or refractory follicular B-cell lymphoma (GALEN): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Haematol. 2019 Aug 1;6(8):e429–37.
8. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S,y col. PI3Kδ Inhibition by Idelalisib in Patients with Relapsed Indolent Lymphoma. New England Journal of Medicine. 2014 Mar 13;370(11):1008–18.
9. Morschhauser F, Tilly H, Chaidos A y col. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2020 Nov 1;21(11):1433–42.
10. Abramson JS, Ghosh N, Smith SM. ADCs, BiTEs, CARs, and Small Molecules: A New Era of Targeted Therapy in Non-Hodgkin Lymphoma. American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2020 May;(40):302–13.
11. Casulo C, Barr PM. How I treat early-relapsing follicular lymphoma [Internet]. 2019. Available from: http://ashpublications.org/blood/

article-pdf/133/14/1540/1552917/blood822148.pdf

12. Kanate AS, Majhail NS, Savani BN y col. Indications for Hematopoietic Cell Transplantation and Immune Effector Cell Therapy: Guidelines from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2020 Jul 1;26(7):1247–56.
13. Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S y col. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. Bone Marrow Transplant. 2022 Aug 1;57(8):1217–39.
14. Chow VA, Gopal AK. Where does transplant fit in the age of targeted therapies? [Internet]. Available from: http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2019/1/287/1546066/hem2019000033c.pdf
15. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S y col. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: Results from the randomized European CUP trial. Journal of Clinical Oncology. 2003 Nov 1;21(21):3918–27.
16. Evens AM, Vanderplas A, Lacasce AS y col. Stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsed/refractory after prior rituximab: A comprehensive analysis from the NCCN lymphoma outcomes project. Cancer. 2013 Oct 15;119(20):3662–71.
17. Jiménez-Ubieto A, Grande C, Caballero D y col. Autologous Stem Cell Transplantation for Follicular Lymphoma: Favorable Long-Term Survival Irrespective of Pretransplantation Rituximab Exposure. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2017 Oct 1;23(10):1631–40.
18. Jiménez-Ubieto A, Grande C, Caballero D y col. Autologous stem cell transplantation may be curative for patients with follicular lymphoma with early therapy failure who reach complete response after rescue treatment. Hematol Oncol. 2018 Dec 1;36(5):765–72.
19. Jiménez-Ubieto A, Grande C, Caballero D y col. Autologous stem cell transplantation may be curative for patients with follicular lymphoma with early therapy failure without the need for immunotherapy. Hematology/ Oncology and Stem Cell Therapy. 2019 Dec 1;12(4):194–203.
20. Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW y col. Autologous Transplantation in Follicular Lymphoma with Early Therapy Failure: A National LymphoCare Study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2018 Jun 1;24(6):1163–71.
21. Puckrin R, Chua N, Chin K y col. Long-term follow-up demonstrates curative potential of autologous stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma. Br J Haematol. 2023 Apr 1;201(2):319–25.
22. Smeland KB, Kiserud CE, Lauritzsen GF y col. A national study on conditional survival, excess mortality and second cancer after high dose therapy with autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma. Br J Haematol. 2016 May 1;173(3):432–43.
23. Jiménez-Ubieto A, Grande C, Caballero D y col. Secondary malignancies and survival outcomes after autologous stem cell transplantation for follicular lymphoma in the pre-rituximab and rituximab eras: A long-term follow-up analysis from the Spanish GELTAMO registry. Vol. 53, Bone Marrow Transplantation. Nature Publishing Group; 2018. p. 780–3.
24. Lopedote P, Shadman M. Targeted Treatment of Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma: Focus on the Therapeutic Potential of Mosunetuzumab. Vol. 15, Cancer Management and Research. Dove Medical Press Ltd; 2023. p. 257–64.
25. Dreyling M, Santoro A, Mollica L y col.. Long-term safety and efficacy of the PI3K inhibitor copanlisib in patients with relapsed or refractory indolent lymphoma: 2-year follow-up of the CHRONOS-1 study. Am J Hematol. 2020 Apr 1;95(4):362–71.
26. Sureda A, Falchi L, Leppa S y col. Epcoritamab with rituximab + lenalidomide (R2) provides durable responses in patients with high-risk follicular lymphoma, regardeless of POD24 status. Hemasphere. 2023;7(s3):276-77
27. Fowler N, Dickinson M, Dreyling M y col. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. Nat Med. 2022;28(2):325-332
28. Jacobson C, Chavez J, Sehgal A y col. Interim analysis of ZUMA-5: A phase II study of axicabtagene ololeucel (axi-cel) in patients (pts) with relapsed / refractory indolent non-hodgkin lymphoma (R/R i NHL). Journal of Clinical Oncology 2020;38:15_suppl, 8008.

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.

NUEVA
INCORPORACIÓN
IOMA

RIXaTYL

Rivaroxabán 2,5 • 10 • 15 • 20 mg

EFICIENCIA EN ANTICOAGULACIÓN

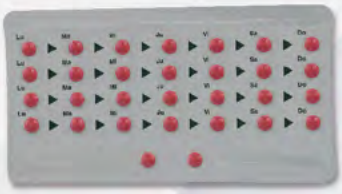
- Administración oral una vez al día.
- Anticoagulación segura y efectiva.
- Sin necesidad de ajuste de dosis ni controles periódicos.
- Bajo riesgo de interacciones medicamentosas.

Presentaciones

Tratamiento **mensual** asegurado

60 comprimidos | **15** y **30** comprimidos | **30** comprimidos

Blister Calendario Mensual. Favorece la continuidad del tratamiento.



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

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

IOMA · PAMI INSSJP · Programa de ayuda al paciente · MPN MEDICAMENTOS DE PRIMER NIVEL

Baliarda
Vida con salud
www.baliarda.com.ar

¿Qué opciones terapéuticas tienen los pacientes aptos para tratamiento intensivo con diagnóstico de linfoma folicular recaído como evento POD24? ¿Es el autortrasplante su única opción?

What therapeutic options do patients eligible for intensive treatment diagnosed with relapsed follicular lymphoma as a POD24 event have? Is it autologous stem-cell transplantations their only option?

Mahuad, Carolina

Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina

cmahuad@hospitalaleman.com

CONTROVERSIAS EN LINFOMAS R/R

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 413-420
Octubre 2023

Palabras claves: Follicular lymphoma, POD24, targeted therapies, cellular therapies.

Keywords: linfoma folicular, POD24, terapias blanco, terapias celulares.

Introducción

A pesar que el Linfoma Folicular (LF) es una enfermedad indolente, sus desenlaces son profundamente heterogéneos. En los últimos 20 años ha habido grandes progresos, tanto en el conocimiento de su biología, como en estrategias de optimización terapéutica. Históricamente se considera al LF una enfermedad incurable, sin embargo, el seguimiento a largo plazo demuestra que hasta el 40 % de los pacientes gozan de remisiones mayores a 10 años que, a lo largo del tiempo, y a través de las nuevas estrategias terapéuticas, continúan prolongándose[1]. Los pacientes que presentan recaídas precoces dentro de los 24 meses (POD24) de la finalización del tratamiento de primera línea, se han reportado como un subgrupo de mal pronóstico, siendo esto último también confirmado en estudios recientes de la vida real[1-6].

Hasta la fecha, la única opción potencialmente curativa para el grupo de pacientes aptos para tratamiento intensivo que se presentaban con evento POD24, era alguna estrategia de rescate con inmunoquimioterapia y la consolidación con el autotrasplante de médula ósea (TAMO)[7,10], procedimientos no exentos de toxicidad potencialmente grave a largo plazo y que limita el espectro terapéutico con intención curativa a un pequeño subgrupo de pacientes, capaces de recibir esta intensidad terapéutica.

El advenimiento de terapias blanco, solas o en combinación con anti-CD20, anticuerpos biespecíficos sólos o en combinación con quimioterapia y terapias celulares, como células CAR-T están cambiando el paradigma terapéutico en la mayoría de las neoplasias linfoproliferativas, incluyendo al linfoma folicular[11-13].

En los siguientes párrafos recorreremos las

diferentes opciones terapéuticas para los pacientes aptos que presentan evento POD24 en la era de las nuevas terapias, a fin de poder dilucidar, si existen alternativas terapéuticas para este grupo, incluso superadoras al TAMO.

¿Cuáles son las opciones terapéuticas para pacientes con LF R/R POD 24?

En 2015, Casulo y col.[14] demostraron por primera vez que 20% de los pacientes con LF tratados con inmunoquimioterapia (ICT) progresan dentro de los primero 24 meses de finalizada la primera línea (1L) y experimentan un pronóstico muy pobre. En 2022 se realizó un análisis de un pool de 13 ensayos clínicos a fin de identificar las variables asociadas con POD24 y su impacto en la supervivencia global (SG)[15]. Este estudio demostró que variables conocidas como el sexo masculino, un mal estatus performance, una β2-microglobulina elevada, y un alto score FLIPI se asocian efectivamente al evento POD24. Asimismo el análisis multivariado de esta serie de 5225 pacientes (la más grande analizada a la fecha), ajustado por edad, sexo, estatus performance y FLIPI, evidenció que el evento POD24 se asocia a una peor SG. POD24 surgió como el factor de riesgo independiente más robusto en la determinación de un pronóstico desfavorable y peor SG (HR 5.67, p+ 0.001)[5,16].

Es así que los pacientes POD24 representan una población prioritaria para el desarrollo de nuevas terapias[17]. El ensayo S1608 (NCT03269669) se encuentra reclutando actualmente en Estados Unidos, aleatoriza a pacientes que experimentan POD24 a recibir lenalidomida/obinutuzumab o ICT como segunda línea (2L) de tratamiento. El desenlace primario es la remisión completa (RC) y los pacientes que la alcanzan, pueden proceder a altas dosis y consolidación con TAMO, o bien, con CAR-T (chimeric antigen receptor cell therapy).

Sin embargo, el principal problema es que a la fecha no contamos con herramientas de precisión para establecer una correcta estratificación de riesgo, que permita identificar el grupo que presentará POD24 para ofrecerles un tratamiento adaptado al riesgo en la 1L[18]. Un estudio comparativo reciente[19] mostró que FLIPI y m7-FLIPI ofrecieron la mayor precisión (entre 66 y 69%) para identificar pacientes con riesgo de progresión temprana. Estos hallazgos requieren validación y a pesar de la separación de grupos de riesgo, ofrecen un nivel subóptimo de precisión para guiar las decisiones terapéuticas.

Por otro lado, evidencia reciente demuestra que POD24 se asocia a transformación histológica, principalmente luego de una 1L con bendamustina[20] y los pacientes POD24 transformados presentan asimismo, peores desenlaces que las progresiones tempranas sin transformación. Sin embargo, estas observaciones estuvieron limitadas por la escasez de biopsias tomadas en la primera progresión[21].

La elección de la nueva terapia se basa principalmente en el/los tratamientos previos, toxicidades potenciales y preferencias del paciente, incluida la consideración de un nuevo tratamiento con la misma terapia (excepto antraciclinas y cuando la recaída es tardía) o el cambio a un tratamiento sin resistencia cruzada. En la mayoría de los estudios a la fecha, la población incluida no comprende en su totalidad pacientes POD24. En la Tabla 1, se observan las principales terapias blanco emergentes y aprobadas en el escenario de pacientes con enfermedad recaída o refractaria, detallando los desenlaces más relevantes en el subgrupo POD24[22-25].

La combinación de rituximab más lenalidomida (R2) en el escenario de recaídas tempranas fue aprobado por FDA/EMA en base a los resultados de los estudios Augment y Magnify[26,27]. Desde entonces se ha convertido en una opción frecuente como 2L en todos los grupos de edad y riesgo debido a su eficacia en pacientes mayores y menores de 70 años, así como en pacientes con factores pronóstico adversos. Los resultados del Augment demostraron su eficacia y seguridad a largo plazo[26](Tabla 1).

Los inhibidores de PI3Ki (fosfoinositosido-3-cinasa) se encontraron entre las primeras terapias dirigidas aprobadas para el LF en 3L. Dentro de estos agentes se encuentran el copanlisib, idelalisib, duvelisib y umbralisib. Su eficacia clínica es modesta con un patrón de toxicidad con alta tasa de mortalidad, que motivó la retirada de la mayoría de estos fármacos del mercado a lo largo del último año[18].

Tazemetostat es el primer inhibidor de su clase EZH2, un regulador epigenético que se encuentra mutado aproximadamente en una cuarta parte de los pacientes con LF. En un ensayo pivotal fase 2, las respuestas fueron más altas en los tumores mutados (RG 64%-78% EZH2mt vs 25-35% EZH2wt), lo que

Tabla 1. Desenlace clínico para las terapias blanco aprobadas y emergentes en LF R/R

Tratamiento	Número de pacientes	Seguimiento medio (meses)	Desenlace	Todos los pacientes	POD24
Axicabtagene ciloleucel Zuma 5	86	23	RG RC	94% 79%	93% 72%
Tisagenlecleucel ELARA	94	29	RG RC	86% 68%	82% 59%
Mosunetuzumab Fase 2 (pivotal)	90	18	RG RC	80% 60%	85% 57%
Epcoritamab-R2 EPCORE NHL-2	66	6	RG RC	95% 80%	92% 75%
R2 MAGNIFY	318	41	RG RC SLPm	72% 42% 51 meses	65% 32% 27 meses
Tazemetostat Pivotal Fase 2	99	22 MT 36 WT	RG RC SLPwt SLPmt	69% MT 35% WT 12% MT 4% WT 11.1 meses 13.8 meses 63%	MT 25% WT 11% MT 3% WT 5.8 meses 13.8 meses
Odronextamab ELM-2	121	22	RG RC	82% 75%	83%
Obinutuzumab + Len GALEN	86	31	RG RC SLP 2a SG 2a	79% 38% 65% 87%	75% 63% 83%
Idelalisib			RG RC SLP	57% 6% 11 meses	56.8% 13% 11.1 meses
Copanlisib			RG RC SLP	58% 20.2% 12.5 meses	60.3% 22.1% 11.3 meses
Duvelisib			RG RC SLP	42% 1.2% 9.5 meses	33% 0% 8.2 meses

RG, respuesta global; RC, remisión completa; R2, rituximab + lenalidomida; SLP, supervivencia libre de progresión; SG, supervivencia global

condujo a su aprobación en 2020[5]. A pesar de las diferencias en las respuestas, no hubo diferencias significativas en la SLP entre ambas cohortes (mediana 14 meses en los pacientes EZH2 mt vs 11 meses en wt), lo que sugiere dependencia de EZH2, independientemente del estado de mutación. En el análisis de subgrupos, dentro de los pacientes POD24 y refractarios, la SLP fue más prolongada en los pacientes EZH2mt vs EZH2wt, lo cual, de confirmarse en series más grandes, podría justificar el estudio de la mutación para la indicación de este tratamiento. La aprobación de Tazemetostat en Estados Unidos, fue para pacientes con al menos 2L previas y sin otras opciones terapéuticas, reflejando su actividad modesta como monoterapia[18].

Mosunetuzumab es el primer anticuerpo biespecífico dirigido contra CD3 y CD20 en su clase que recibió aprobación luego de evaluación prioritaria

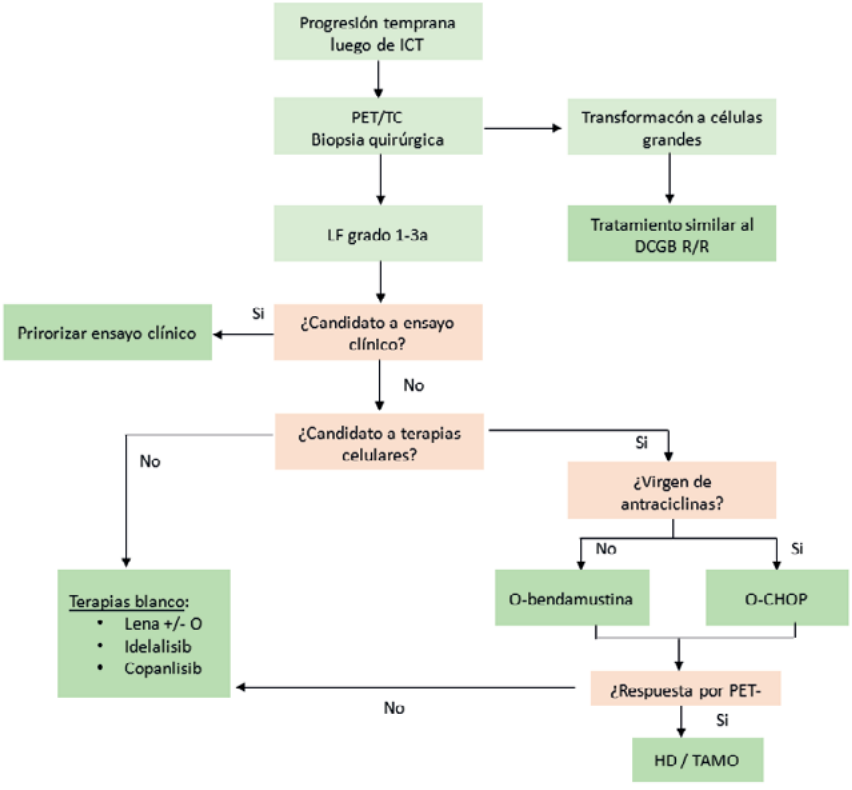
por FDA y EMA en 2022 para LF R/R en 3L. Esto lo coloca como el primer agente en una clase con rápida expansión en la que se encuentran el epcoritamab[28], el odronextamab[29] y el glofitamab[30]. En un ensayo pivotal fase 2[31], Mosunetuzumab produjo respuestas altas en los grupos de alto riesgo (RG 71-80%, RC 50-60%), incluidos POD24 (RG 85%, RC57%). La mediana de SLP fue de 17.8 meses para la totalidad de la población del estudio, la mayoría de los cuales (52-69%) presentaban características de alto riesgo.

Respecto de CART anti CD19, axicabtagene ciloleucel (axi-cel) y tisagenlecleucel (tisa-cel) fueron aprobadas por FDA/EMA en 2021 y 2022 para LF R/R a partir de 3L a raíz de los resultados de los estudios ZUMA 5 y ELARA (Tabla 1). Se lograron tasas de RG de 81-95% y RC 59-75% en todos los grupos de riesgo, las cuales fueron especialmente prolongadas en aquéllos que alcanzaron la RC (73 y 78% a 23 y 24 meses para axi-cel y tisa-cel, respectivamente) [32-34]. El tratamiento con CART superó a las terapias estándar a partir de 3L en los controles históricos, lo cual está siendo estudiado en ensayos aleatorizados como el Zuma 22[35-37]. Sobre todo en esta población en quienes las líneas de ICT aportan remisiones cada vez más cortas ante la quimiorresistencia adquirida de la enfermedad, este tipo de terapia celular representa una estrategia poderosa para la erradicación de enfermedad quimiorrefractaria. Si bien la terapia CART brinda tasas de respuestas altas en todos los grupos pronóstico, se observó una duración más corta para algunos subgrupos en el Zuma 5: ECOG 1 vs 0, ≥ 3L, enfermedad voluminosa según los criterios GELF y pacientes POD24[32]. En el ensayo Elara, esto mismo se observó en pacientes con alto volumen metabólico total por PET TC al diagnóstico ≥ 510 mm^3, ≥ 4 áreas ganglionares, POD24 y un microambiente tumoral exhausto, marcado por el número de células T infiltrantes LAG3+CD3+[34,38,39].

La elección entre anticuerpos biespecíficos y CART, es materia de debate, así como su secuencia óptima. Muy pocos pacientes que participaron de los ensayos recibieron ambas terapias, y no hay estudios comparando ambas estrategias. Existe alguna evidencia que lenalidomida y TAMO previos no afectarían la respuesta de axi-cel, aunque las tasas de RC alcanzadas fueron más bajas con mosunetuzumab en pacientes expuestos a lenalidomida[32,31].

En la figura 1 se esquematiza el algoritmo terapéutico actual propuesto frente a pacientes con recaídas precoces.

Figura 1. Algoritmo terapéutico actual propuesto para el manejo de pacientes con LF en recaída temprana



¿Cuáles son las opciones terapéuticas reales con las que contamos en Argentina?

En nuestro medio la mayoría de las estrategias terapéuticas descriptas en los párrafos anteriores, no se encuentran disponibles o bien, bajo la aprobación que permita su utilización en este escenario. Estrictamente la única opción real con la que contamos en pacientes aptos que cumplan criterios para beneficiarse de TAMO, es la consolidación con autotrasplante de médula ósea luego de alcanzar una segunda RC con el esquema de rescate elegido. En un gran estudio retrospectivo en LF con POD24 se informó una SG a 5 años de 70% luego de TAMO y 73% luego de TALLO relacionado histoidéntico[40]. En pacientes con enfermedad quimiosensible, especialmente documentada por PET TC y autotrasplantados luego de 2L, se lograron supervivencias más prolongadas. En pacientes con falla al tratamiento primario, el TALLO mejoró la supervivencia sólo si se realizó dentro del año posterior a la falla terapéutica[41](Tabla 2). Los resultados de estas series retrospectivas pueden haber estado sesgadas por la inclusión involuntaria de pacientes con transformación histológica, ya que la práctica de rutina varía respecto de la rebiopsia a la recaída. Sin embargo, estos datos respaldan la consideración del TAMO en pacientes POD24 quimiosensibles, especialmente en 2L, ya que en este escenario, no hay otros agentes aprobados fuera de R2, estrategia que no se encuentra aprobada en nuestra región. La elección entre TALLO y tratamientos dirigidos a partir de 3L es una decisión desafiante ya que el seguimiento de los estudios con agentes nóveles aún no es prolongado.

A pesar de lo antedicho, es poco probable que el TAMO o el TALLO desempeñen un papel importante en el tratamiento futuro del LF R/R en el mundo. Actualmente los agentes libres de quimioterapia y los ensayos clínicos son los que se utilizarán con mayor probabilidad en pacientes con recaída temprana en 2L. Incluso en nuestro medio el crecimiento progresivo de ofertas en ensayos clínicos, les ofrecerá a estos pacientes probablemente opciones superadoras al TAMO/TALLO. Esta población de pacientes recaídos tempranamente, por otro lado, debido a las estrategias actuales de tratamiento, difiere de la población retrospectiva incluida en los estudios de trasplante que utilizamos en la actualidad para avalar nuestra práctica clínica. Como ejemplo, no existe a la fecha ningún estudio sobre el beneficio del trasplante luego de haber recibido un agente no citotóxico previo al TAMO.

A la luz de los resultados actuales, es probable que estrategias basadas en células CART o biespecíficos sean las que en un futuro se utilicen en esta población de alto riesgo, previo al TAMO como estrategia terapéutica en 2L. Por otro lado, es también probable que en nuestro medio y en el mundo en general, en función de costos, el acceso a los anticuerpos biespecíficos sea mayor respecto de CART, y se utilicen más ampliamente en 2L en pacientes con recaídas precoces.

Conclusiones

Las dificultades que enfrentamos en el escenario de pacientes con LF en recaída temprana son, en primera instancia, la correcta identificación de aquellos pacientes que presentarán progresión temprana previo al inicio de la 1L, el establecimiento de la mejor línea de rescate para esta población y del mismo modo, la mejor primera línea que pueda evitar que

Tabla 2. Recomendaciones para la indicación de Autotrasplante (TAMO) y alotrasplante (TALLO) de médula ósea en pacientes con LF R/R

TAMO	TALLO
Todas las siguientes 1- Enfermedad quimiosensible	Todas las siguientes 1- Alcanzar baja carga tumoral antes del trasplante (puede ser a través de agentes nóveles)
2- Médicamnete apto para altas dosis **Y** al menos 1 de las siguientes:	2- Donante adecuado disponible
• Recaída dentro de los 24 meses de 1L	3- Apto médicamente/ joven **Y** uno de los siguientes:
• ≤ a 3ra recaída	• No elegible para TAMO o ya autotrasplantado
• Deseo de tiempo libre de tratamiento	• ≥ 2da recaída
• Corto período libre de enfermedad luego de la última terapia	• Corto período libre de enfermedad luego de la última terapia

estos pacientes presenten una recaída precoz. Todos estos aspectos son objeto de estudio en los ensayos en curso, que modificarán sin dudas el paradigma terapéutico de los pacientes con linfoma folicular que recaen tempranamente.

En nuestro medio, en pacientes con recaídas precoces y aptos para trasplante que alcanzan una segunda RC, el TAMO sigue siendo una estrategia que ofrece SLP aceptables, no exenta de toxicidad a mediano y largo plazo. Con el avance de los conocimientos, no sólo debe perseguirse una mayor eficacia, sino disponer de estrategias terapéuticas superadoras y menos tóxicas.

El acceso a nuevas tecnologías será sin dudas, la principal limitante en nuestro medio por los costos, por lo que apostar a la mayor disponibilidad de ensayos clínicos, que en los últimos años ha sido cada vez mayor en nuestro medio, permitirá tal cual lo propuesto en el algoritmo terapéutico, ofrecer a esta población de alto riesgo estrategias nóveles, con resultados muy prometedores y quizás, superadores de las estrategias estándares actuales.

Conflictos de interés: la autora declara haber recibido honorarios por parte de AstraZeneca, Abbvie, Raffo, Sandoz, Roche y Takeda por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

Bibliografía

1. Firedberg JS. Update on follicular lymphoma. Hematological Oncology 2023; 41 (S1):43-47.
2. Casulo C, Larson MC, Lunde JJ, y col. Treatment patterns and outcomes of patients with relapsed or refractory follicular lymphoma receiving three or more lines of systemic therapy (LEO CReWE): a multicentre cohort study. Lancet Haematol. 2022 Apr;9(4):e289-e300.
3. Sortais C, Lok A, Tessoulin B, y col. Progression of disease within 2 years (POD24) is a clinically relevant endpoint to identify high-risk follicular lymphoma patients in real life. Ann Hematol. 2020 Jul;99(7):1595-1604.
4. Fischer L, Dreyling M. Follicular lymphoma: an update on biology and optimal therapy. Leuk Lymphoma. 2023 Apr;64(4):761-775.
5. Casulo C, Barr PM. How I treat early-relapsing follicular lymphoma. Blood. 2019 Apr 4;133(14):1540-1547.
6. Wallace D, Casulo C. Early Progressing Follicular Lymphoma. Curr Oncol Rep. 2021 Nov 19;23(12):149. doi: 10.1007/s11912-021-01126-7.
7. Puckrin R, Chua N, Chin K, y col. Long-term follow-up demonstrates curative potential of autologous stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma. Br J Haematol. 2023 Apr;201(2):319-325. doi: 10.1111/bjh.18640.
8. Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M, y col. Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Early Progression of Follicular Lymphoma: A Follow-Up Study of 2 Randomized Trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. Biol Blood Marrow Transplant. 2018 Jun;24(6):1172-1179.
9. Chow A, Gopal A. Where does transplant fit in the age of targeted therapies? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2019 (1): 287–293.
10. Horowitz M, Schreiber H, Elder A, y col. Epidemiology and biology of relapse after stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2018 Nov;53(11):1379-1389.
11. Sureda A, Lugtenburg PJ, Mahuad C, y col. Cellular therapy in lymphoma. Hematol Oncol. 2023 Jun 29. doi:10.1002/hon.3200. Epub ahead of print. PMID: 37382086.
12. Sandoval-Sus J, Chavez JC. The role of axicabtagene ciloleucel as a treatment option for patients with follicular/marginal zone lymphoma. Ther Adv Hematol. 2021 May 29;12:20406207211017788.
13. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, y col. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. Nat Med. 2022 Feb;28(2):325-332.
14. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, y col. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. J Clin Oncol. 2015 Aug 10;33(23):2516-22.
15. Casulo C, Dixon JG, Le-Rademacher J, y col. Validation of POD24 as a robust early clinical end point of poor survival in FL from 5225 patients on 13 clinical trials. Blood. 2022 Mar 17;139(11):1684-1693.
16. Gao F, Zhang T, Liu H, y col. Risk factors for POD24 in patients with previously untreated follicular lymphoma: a systematic review and meta-analysis. Ann Hematol. 2022 Nov;101(11):2383-2392. doi: 10.1007/s00277-022-04914-8. Epub 2022 Aug 27. Erratum in: Ann Hematol. 2022 Dec;101(12):2817.
17. Leonard JP. POD24 in follicular lymphoma: time to be "wise". Blood. 2022 Mar 17;139(11):1609-1610.
18. Linton KM, Specht L, Pavlovsky A, y col. Personalised therapy in follicular lymphoma - is the dial turning? Hematol Oncol. 2023 Jul 22. doi:10.1002/hon.3205. Epub ahead of print.
19. Rodriguez-Sevilla JJ, Fernandez-Rodriguez C, Bento L, y col. Evaluation of four prognostic indices in follicular lymphoma treated in first line with immunochemotherapy. Blood Adv. 2022;7(8): 1606-1614.
20. Freeman CL, Kridel R, Moccia AA, y col. Early progression after bendamustine-rituximab is associated with high risk of transformation in advanced stage follicular lymphoma. Blood. 2019 Aug 29;134(9):761-764.
21. Casulo C, Herold M, Hiddemann W, y col. Factors for and Outcomes of Follicular Lymphoma Histological Transformation at First Progression in the GALLIUM Study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2023 Jan;23(1):40-48.
22. Rodgers TD, Casulo C, Boissard F, Launonen A, Parreira J, Cartron G. Early Relapse in First-Line Follicular Lymphoma: A Review of

the Clinical Implications and Available Mitigation and Management Strategies. Oncol Ther. 2021 Dec;9(2):329-346.

23. Girard J, Karimi Y, Carty S, y col. Targeted Therapies for Follicular Lymphoma. Curr Hematol Malig Rep. 2021 Feb;16(1):25-31.
24. Muntañola A, Mozas P, Mercadal S, y col. Early progression in follicular lymphoma in the absence of histological transformation or high-risk Follicular Lymphoma International Prognostic Index still has a favourable outcome. Br J Haematol. 2023 Feb;200(3):306-314. doi: 10.1111/bjh.18522.
25. Takiar R, Karimi Y, Phillips TJ. Divergent paths: management of early relapsed follicular lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2022 Dec 9;2022(1):666-675.
26. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, y col. AUGMENT: a phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. J Clin Oncol. 2019; 37(14):1188-1199.
27. Andorsky DJ, Coleman M, Yacoub A, y col. MAGNIFY phase IIIb interim analysis of induction R2 followed by maintenance in relapsed/refractory indolent NHL. J Clin Oncol. 2020;38 (15_Suppl l):8046.
28. Hutchings M, Mous R, Clausen MR, y col. Dose escalation of subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: an open-label, phase 1/2 study. Lancet. 2021;398(10306):1157-1169.
29. Kim TM, Taszner M, Cho S.-G, y col. Odronextamab in patients with relapsed/refractory (R/R) follicular lymphoma (FL) grade 1-3a: re- sults from a prespecified analysis of the pivotal phase II study ELM- 2. Blood. 2022;140(Suppl 1):2280-2282.
30. Morschhauser F, Carlo-Stella C, Dickinson M, y col. Glofitamab as monotherapy and in combination with obinutuzumab induces high complete response rates in patients (pts) with multiple relapsed or refractory (R/R) follicular lymphoma (FL). Blood. 2021;138(Suppl 1):128.
31. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, y col. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol 2022;23(8):1055-1065.
32. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, y col. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA- 5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol 2022;23(1): 91-103.
33. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, y col. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. Nat Med. 2022;28(2):325-332.
34. Dreyling M, Dickinson M, Martinez Lopez J, et al. Long-term clinical outcomes and correlative efficacy analyses in patients (pts) with relapsed/refractory follicular lymphoma (r/r FL) treated with tisagenlecleucel in the elara trial. Blood. 2022;140(Suppl 1): 1459-1463.
35. Palomba ML, Ghione P, Patel AR, y col. A 24-month updated analysis of the comparative effectiveness of ZUMA-5 (axi-cel) vs. SCHOLAR-5 external control in relapsed/refractory follicular lymphoma. Expert Rev Anticancer Ther. 2023;23(2):199-206.
36. Salles G, Schuster SJ, Fischer L, y col. A retrospective cohort study of treatment outcomes of adult patients with relapsed or refractory low-grade follicular lymphoma (ReCORD-FL). Blood. 2021;138(Suppl 1):1349.
37. Sandoval-Sus J, Chavez JC. The role of axicabtagene ciloleucel as a treatment option for patients with follicular/marginal zone lymphoma. Ther Adv Hematol. 2021 May 29;12:20406207211017788.
38. Liu L, Yu X, Li Z, y col. Revealing the evolution of the tumor immune microenvironment in follicular lymphoma patients progressing within 24 months using single-cell imaging mass cytometry. J Hematol Oncol. 2022 Aug 22;15(1):115.
39. Lipof JJ, Barr PM. Early Progression of Follicular Lymphoma: Biology and Treatment. Hematol Oncol Clin North Am. 2020 Aug;34(4):757-769.
40. Smith SM, Godfrey J, Ahn KW, y col. Autologous transplantation versus allogeneic transplantation in patients with follicular lymphoma experiencing early treatment failure. Cancer. 2018; 124(12):2541-2551.
41. Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW, et al. Autologous transplantation in follicular lymphoma with early therapy failure: a national LymphoCare study and center for international Blood and marrow transplant Research analysis. Biol Blood Marrow Transpl. 2018;24(6): 1163-1171.

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.

ferinject®

Carboximaltosa Férrica

Para el tratamiento de la Deficiencia de Hierro.

www.temislostalo.com.ar

CSL Vifor

LÍNEA CARDIOLOGÍA

TEMIS LOSTALO
Excelencia farmacéutica

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Zepita 3178 (C1285ABF), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.
DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Pablo Stahl, Farmacéutico.

Novedades de interés clínico en Leucemia Linfática Crónica

Clinical News in Chronic Lymphocytic Leukemia

Bezares, Fernando

Co Director Postgrado Enfermería en Oncohematología
Exjefe Hematología Hospital General de Agudos T Alvarez y Polic Bancaria

raybezares@gmail.com

MANEJO ACTUAL DE LEUCEMIA LINFATICA CRÓNICA

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 421-426
Octubre 2023

Palabras claves: Leucemia Linfática Crónica, Microbioma, Hipogammaglobulinemia.

Keywords: Chronic Lymphocytic Leukemia, Microbiome, Hypogammaglobulinemia

Resumen

Además de los innumerables avances en la biología, factores pronósticos y tratamiento de la Leucemia Linfática Crónica (LLC) ocurridos en la última década, una serie de novedades, algunas parcialmente conocidas como la inmunodeficiencia humoral y otras de reciente adquisición como la relevancia del microbioma, parecieran aportar importantes sugerencias en el manejo clínico de esta enfermedad. Con frecuencia un paciente que padece LLC nos pregunta ¿Qué puedo hacer para mejorar mi evolución? En esas ocasiones, no solemos disponer de muchas respuestas. El objetivo de esta presentación es, en parte, tratar de atender a su requerimiento.

En los últimos tres años hemos recibido gran cantidad de información sobre los principales aspectos de la LLC. Tanto en las reuniones nacionales e internacionales como en los abundantes webinar que se desarrollaron desde el comienzo de la pandemia.

Las nuevas drogas blanco motivaron profundos cambios en los aspectos terapéuticos y una plétora de nuevos factores pronósticos ofrecieron nuevas perspectivas para encarar esta enfermedad.

En 2018, Mel Greaves[1] describió en la Leucemia Linfoblástica Aguda de los niños dos etapas: una primera relacionada con formación de hiperdiploidías intra-útero que genera un clon preleucémico encubierto, y una segunda donde la adquisición de cambios genéticos secundarios conduce a la conversión del clon en una fase leucémica abierta. Los patrones de infección junto a los factores hereditarios, la dieta y el consumo de calorías parecen jugar un rol en su desarrollo. Destaca que la administración oral de bacterias simbióticas como el Lactobacillus spp. junto con ciertos oligosacáridos puede tener un efecto beneficioso modulando el desarrollo del sistema inmune. Asimismo Dan Landau[2] describió patrones de evolución clonal en LLC, proporcionando información sobre su transformación gradual y vinculando la presencia de subclones con resultados

clínicos adversos. La mayoría de las LLC no tratadas y una menor proporción de las tratadas mantienen un equilibrio clonal estable durante muchos años. Sin embargo, en presencia de un subclon que contenga un fuerte controlador, el tratamiento puede alterar el equilibrio interclonal y acelerar la evolución clonal.

Basado en estos conceptos, Michael Hallek, propuso una nueva estrategia para abordar el tratamiento integral de la LLC. Con la imagen metafórica del árbol de la vida de Darwin, destacó que de acuerdo con los nuevos conocimientos resultaría fundamental más que podar las ramas de dicho árbol cercenar definitivamente el tronco.

Tomando el ejemplo del Dr Hallek, y representando a la enfermedad como un árbol, creo que la forma más efectiva de impedir su desarrollo es eliminar sus raíces (Figura 1).

El microambiente donde se desarrolla, la inmunodeficiencia que presenta desde su origen, la probable participación de factores inflamatorios asociados a agentes biológicos, el análisis del microbioma favorecido por los estudios de secuenciación y el discernimiento de los factores genéticos involucrados nos ofrecen nuevas perspectivas.

Desde hace 15 años, hemos asistido a la descripción de interesantes efectos farmacológicos provocados por substancias naturales existentes en diferentes alimentos[3,4,5,6](Figura 2), con mecanismos de acción que van desde la detoxificación hasta la múltiple resistencia a drogas (MDR).

Recientemente el microbioma presente en nuestro aparato digestivo reveló las marcadas diferencias existentes entre los pacientes con LLC y los individuos sanos de la misma edad y sexo[7,8].

El microbioma intestinal constituye un ecosistema compuesto por microrganismos comensales, simbióticos y patógenos que colonizan el tracto gastrointestinal. La homeostasis de este microbioma se encuentra regulada por el sistema inmune del huésped que se encarga de eliminar los agentes patógenos promoviendo el desarrollo de microorganismos beneficiosos. Cuando este balance se altera se produce disbiosis que origina desórdenes inflamatorios que pueden determinar no solo susceptibilidad al desarrollo de neoplasias sino también asociarse al mecanismo de inicio y progresión de diversos tumores[8].

Las bacterias residentes en el intestino humano son capaces de producir metabolitos y substancias biológicas necesarias para proteger al huésped y a la homeostasis intestinal. Inversamente algunas subpoblaciones bacterianas pueden expandirse durante

Figura 1. Cortar las ramas y el tronco, deja aún intactas sus raíces. Si no tratamos de eliminar las raíces el árbol volverá a brotar

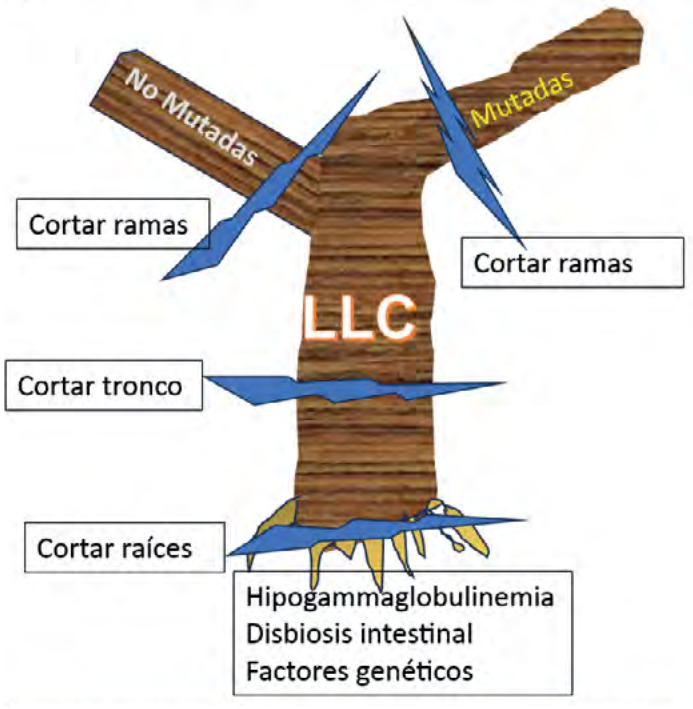


Figura 2. Alimentos, compuestos naturales y posible acción farmacológica

Compuesto natural	Mecanismo De Acción	Comidas fuente
EGC-3-Galato	Señalización FC Angiogénesis	Te verde
Curcumina,resveratrol	Enzimas inflamatorias. Fac de Transcripción	Curcuma, Uvas
GCS-100	Angiogenesis.Prolif.	Frutas cítricas
Dialil disulfito	MDR	Ajo
Genisteina	Angiogenesis.Prolif.	Soja
Indol-3-Carbinol Fenil-E-Isotiocianato	Apoptosis	Palmito Berro
Lentinas	Sistema Inmune	Hongos
Sulforafanos	Detoxificación	Brócoli

la disbiosis patológica y producir toxinas capaces de gatillar inflamación y tumores. Numerosas bacterias intestinales, denominadas probióticos han sido identificadas como protectoras de la génesis tumoral.

Los ácidos grasos de cadena corta como el propiónico, el acético y principalmente el butírico son producidos por la fermentación de las fibras dietéticas por la microbiota intestinal y son utilizados como sustrato energético para mantener su integridad y función.

Bacterias, hongos y virus están ampliamente presentes en epitelios. Muchas bacterias atraviesan rutinariamente la mucosa intestinal y, por la circulación entero hepática, un pequeño número puede circular en sangre e incluso concentrarse en tumores debido a la aberrante vasculatura tumoral.

El advenimiento de los estudios de NSG ha permitido la identificación y la cuantificación relativa de especies de esa microbiota que no pueden ser identificadas por los métodos de cultivo tradicionales, facilitando así su conocimiento[9].

El Microbioma es alimentado y moldeado por el sistema inmunológico para satisfacer las necesidades nutricionales del huésped.

Cuatro Phylum de bacterias predominan en el intestino humano. Firmicutes y Bacteriodetes constituyen el 90% siendo las Proteobacterias y Actinomices menos abundantes. Los Firmicutes Gram+ , incluyen Clostridios anaeróbicos, estreptococos y enterococos. Los bacteriodetes son Gram-. Las Actinobacterias Gram+ incluyen la Bifidobacteria, conocido organismo probiótico[9,10].

Elie Metchnikoff[9], premio Nobel de Fisiología, postuló en 1908 los beneficios de las bacterias ácido-lácticas y su papel en la salud y enfermedad. Una dieta rica en hidratos de carbono naturales y fibras, favorece la diversidad de la microbiota y la producción de ácido butírico, metabolito derivado de la misma. El ácido butírico tiene un efecto trófico sobre el epitelio intestinal disminuyendo su permeabilidad y facilitando el desarrollo del sistema inmunitario intestinal. Asimismo, al disminuir el Ph luminal produce cambios positivos en la microbiota intestinal (Figura 3).

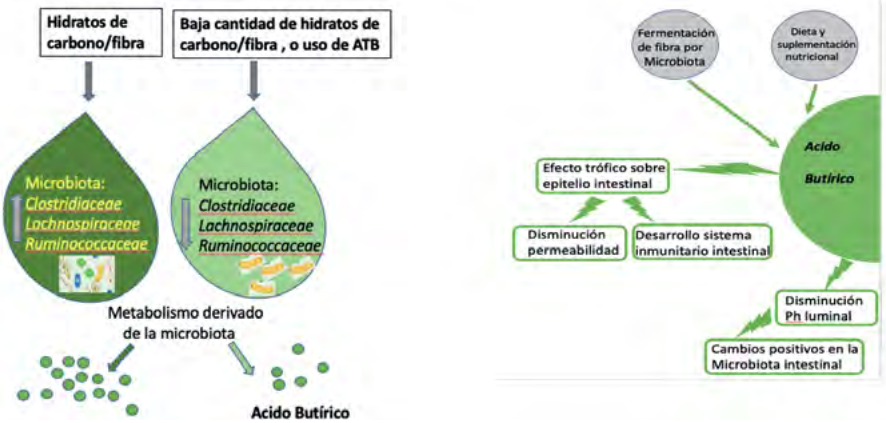
La estructura de la microbiota intestinal puede tener efectos antitumorales o protumorales de acuerdo con su composición. Los probióticos y el transplante de microbioma fecal son actualmente estudiados como adyuvantes anti-cáncer para combatir la disbiosis que acompaña a la terapia antineoplásica, para incrementar la eficacia de la quimioterapia e inmunoterapia y para reducir la masa tumoral previniendo recurrencias[10].

Kawari y col[11], analizando pacientes con LLC , observaron que la disbiosis intestinal es un hallazgo común que favorece la inflamación sistémica crónica ofreciendo un microambiente pro-supervivencia a las células LLC.

Recientemente Faitová y col[12] compararon muestras de materia fecal de pacientes LLC y controles sanos de edad similar por NSG constatando un aumento de bacteriodetes y proteobacterias con disminución de Firmicutes y actinobacterias. Por otra parte, también destacaron el comportamiento de la microbiota en relación con diferentes esquemas terapéuticos.

El grupo Alemán ya había informado la disminución

Figura 3. La disbiosis altera la producción de ácido butírico, que cumple múltiples funciones a nivel intestinal



de eficacia de los tratamientos para LLC en los pacientes que recibían antibióticos durante su evolución, atribuyendo este hallazgo a la modulación de la microbiota[13].

Recientemente, se publicaron hallazgos similares en otras neoplasias hematológicas como el mieloma y el Linfoma difuso a células grandes[14,15].

Por consiguiente, resulta importante destacar que los alimentos pro y pre bióticos deben constituir un factor importante en el manejo de los pacientes con LLC.

Una dieta beneficiosa incluye una variedad en la ingesta compuesta por frutas y verduras enteras, cereales integrales, fibras, legumbre y pescados. Se debe evitar el consumo de productos animales y comidas procesadas. El vino tinto en cantidades moderadas aporta polifenoles que son potentes antioxidantes y mejoran la disbiosis intestinal.

Otro tema que reviste particular interés en LLC lo constituyen las anomalías en la inmunidad humoral. Existen evidencias de alteraciones inmunes hasta nueve años previos al diagnóstico de la enfermedad. Un estudio internacional con más de 70000 individuos a los que se evaluó anualmente durante 10 años para detectar desarrollo de cáncer de Ovario, Próstata, Pulmón o Colon, identificó 109 sujetos que desarrollaron LLC. De esos pacientes, el 38% presentaron alteración de la relación de cadenas livianas libres kappa/lambda en sangre periférica, en el 13% se evidenció componente monoclonal y en el 3% hipogammaglobulinemia varios años antes del diagnóstico de la LLC. Asimismo, de 61 individuos con relación kappa/lambda normal y sin componente M, 17 presentaron niveles elevados de cadenas livianas libres, indicando activación policlonal de células B en 17 de 109 (16%) pacientes[16]. Estos hallazgos confirman la importancia de la activación inmune crónica en la génesis de la LLC.

Chauzeix y col[17], describieron que un proteinograma electroforético normal (PE) al diagnóstico, acompañado de IGVH mutada permiten detectar pacientes con LLC que presentarán lenta evolución. La mediana de supervivencia libre de tratamiento no fue alcanzada a lo largo de 14 años en los que presentaron PE normal mientras fue de 2.6 años para aquellos que lo tenían alterado. Más aún los pacientes con PE normal presentaron una mediana de supervivencia libre de tratamiento similar, independientemente del estado mutacional de la IGVH que tuvieran.

La hipogammaglobulinemia resultó un factor predictor de muerte temprana en un trabajo del grupo dinamarqués sobre 159 pacientes estudiados desde el diagnóstico. En este grupo de pacientes la deficiencia de IgM, la del 17p y el estado mutacional de IGVH fueron los únicos factores significativos en el análisis multivariado[18].

En nuestro medio, Colado y col[19] analizando el efecto inmunomodulador de diferentes preparaciones de inmunoglobulinas humanas utilizadas en el tratamiento supletorio, demostraron las preparaciones de IgIV eran capaces de suprimir la activación de células LLC en cultivo, evaluada por la expresión de los marcadores CD69 y CD86 por citometría de flujo. Por otra parte, el efecto de las IgIV parece ser capaz de mejorar la inmunidad celular protegiendo la normal activación de los linfocitos "T".

El valor pronóstico del proteinograma electroforético en pacientes LLC fue analizado por P Rodriguez [20] en un estudio retrospectivo de centro único

presentado como Trabajo de Integración final del Curso de Médicos Hematólogos. El estudio mostró que, sobre 47 pacientes que tenían un seguimiento mayor a 2 años y contaban con PE al diagnóstico, la supervivencia global resultaba sensiblemente superior en aquellos en los que el examen era normal comparado con los que presentaban hipogammaglobulinemia, con una p de 0.024. (Figura 4)

Spaner y col[21] encontraron una asociación con los niveles de TNFα, la hipogammaglobulinemia y el curso clínico de la LLC. TNFα inhibe el desarrollo de las células B en la médula ósea y se encuentra aumentado en los pacientes con LLC. Altos niveles de TNFα se asocian a un curso agresivo de la enfermedad y se correlaciona inversamente con los niveles de IgG. Proponen un mecanismo por el cual la hipogammaglobulinemia impide la regulación negativa del BCR de las células leucémicas inducida a través de las señales inhibitorias de receptor para Fc de IgG (FcγRIIb). La suplementación con IgIV permite que el FcγRIIb recupere su actividad inhibitoria sobre el BCR regulando la proliferación celular. De esta manera el efecto del tratamiento supletorio con IgIV no solamente prevendría las infecciones, sino que sería capaz de disminuir la activación y progresión del clon leucémico.

Conclusiones

Además de la incorporación de nuevas drogas blanco y regímenes de combinación podemos incluir en el manejo de nuestros pacientes con LLC conceptos naturales que pueden resultar simples, económicos y efectivos para obtener mejores resultados.

La disbiosis enteral parece ser un factor favorecedor de progresión tanto en la LLC como en otras neoplasias "B". Es posible corregir el microbioma con una dieta adecuada.

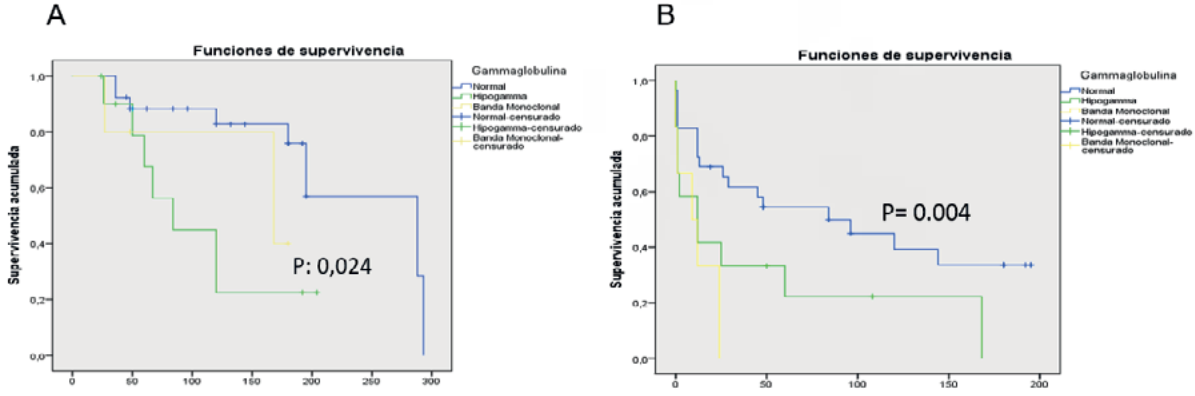
Existen nuevos factores pronósticos y predictivos que deberemos analizar

Las IgIV "in vitro" serían capaces de inhibir la activación del BCR en LLC.

Las Inmunoglobulinas séricas y la utilización de una dieta adecuada, indudablemente pueden ofrecer un nuevo campo de investigación frente a la lucha contra la LLC.

Creo que una mejor caracterización de los variados y complejos pasos de su etiología y su patogenia podrá, no solo expandir nuestro conocimiento sobre el desarrollo de esta enfermedad, sino también ayudarnos a adecuar su tratamiento con la esperanza de ganar la batalla final.

Figura 4. A Supervivencia global, B Supervivencia libre de tratamiento



Conflictos de interés: El autor declara haber recibido honorarios por parte de Microsules Argentina por conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

Bibliografía

1. Greaves M. A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukaemia. Nat Rev Cancer. 2018 Aug 1; 18(8): 471–484.
2. Landau DA, Carter SL, Stojanov P et all. Evolution and impact of subclonal mutations in chronic lymphocytic leukemia Cell. (2013) Feb 14; 152(4): 714–726
3. Shanafelt et al. Phase 2 trial of daily, oral green tea extract in patients with asymtomatic Rai 0-II CLL.JCO.2010;28 Abs 6522
4. Everett et al, Preclinical assesment of curcumin as a potential therapy for B CLL..AmJ Hematol.2007;82:23-30
5. Cotter et al. Single –agent activity of GSC-100, a first-in-class galectin-3 antagonist, in elderly patients with relapsed CLL. JCO2009;27 abs 7006.
6. Powolny et al Multitarged prevention and therapy of cancer by diallyl trisulfide and related Allium vegetable-derived organosulfur compounds. Cancer Lett.2008 ;269:305-314
7. Quin N, Zheng B, Yao J et all. Influence of H7N9 virus infection and associates treatment on human gut microbiota. Sci Rep 2015; 5:147-71
8. Goodman B and Gardner H. The microbiome and cancer. (2018) J Pathol; 244: 667–676
9. Vergara DM y Gonzalez Sanchez ME. Acidos grasos de cadena corta (ácido butírico) y patologías intestinales. Nutr Hosp (2017);34(Supl. 4):58-61
10. Vivarelli S, Salemi R, Candido C et al. Therapy. Cancers (Basel) (2019) Jan; 11(1): 38.
11. Kawary M, Akhtar M, Sager M,et all. Alterations of Gut Microbiome in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL); Future Therapeutic Potentials. Blood (2019) 134 (Supplement1): 5455.
12. Faitová T, Svanberg R, da Cunha-Bang C et all. The gut microbiome in patients with chronic lymphocytic leukemia. Haematologica (2022).107;2238-243
13. Pflug N Kluth S, Vehreschild JJ et al. Efficacy of antineoplastic treatment is associated with the use of antibiotics that modulate intestinal microbiota. Oncoimmunology. (2016) Jun; 5(6): 1150399
14. Shah V, Parikh R, Castro F et all. Dietary and microbiome evidence in multiple mieloma and plasma cell disorders.Leukemia(2023).37:964-980.
15. Yoon SE, Kang W, Chois S et all. The influence of microbial dysbiosis on immunochemotherapy-related efficacy and safety in diffuse B cell lymphoma. Blood(2023) 141(18): 2224-2238.
16. Tsai H, Caporaso N, Kyle RA et all. Evidence of serum immunoglobulin abnormalities up to 9.8 years before diagnosis of chronic lymphocytic leukemia: a prospective study. BLOOD(2009).114(24):4928-4932.
17. Chauzeix J, Laforêt M, Deveza M et all. Normal serum protein electrophoresis and mutated IGHV genes detect very slowly evolving chronic lymphocytic leukemia patients. Cancer Medicine (2018) ,7: 2621-2628
18. Andersen MA, Vojdeman F. V. Andersen MK et all. Hypogammaglobulinemia in newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia is a predictor of early death. Leukemia & Lymphoma (2016). doi:10.3109/10428194.2016.1142082
19. Colado A, Elías EE, Sarapura R et all. Immunomodulatory effects of different intravenous immunoglobulin preparations in chronic lymphocytic leukemia. Scientific Reports (2021) 11, 12926. Published online 2021 Jun 21. doi: 10.1038/s41598-021-92412-8
20. Rodriguez P. (Agosto 2022).TIF Curso Superior Médico Hematólogo.
21. Spaner DE, Venema, R, Huang J et all. Association of blood IgG with tumor necrosis factor-alpha and clinical course of chronic lymphocytic leukemia. EBioMedicine. (2018); 35: 222–232.

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.

Síndromes de compresión venosa central: Desafío diagnóstico y terapéutico

Central venous compression syndromes: Diagnostic and therapeutic challenge

Colimodio, Paulo

Hospital Universitario Austral

paulocolimodio@gmail.com

MANEJO DE ANTICOAGULACIÓN EN SITUACIONES ESPECIALES II

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 427-432
Octubre 2023

Palabras claves: May Thurner, Síndrome cascanueces, síndrome salida torácica

Keywords: May Thurner, Nutcracker syndrome, thoracic outlet syndrome

Introducción

Los síndromes compresivos venosos corresponden a un grupo de entidades de presentación infrecuente, del orden del 1% en la población general. Cuadros clásicos como el Síndrome de May Thruner, el síndrome de cascanueces o el de la salida torácica (opérculo torácico), comparten como mecanismo fisiopatológico la compresión venosa por estructuras anatómicas variantes normales. Por otro lado, cualquier patología tumoral (maligna o benigna) adyacente a una vena central puede generar compresión extrínseca y representar un cuadro potencialmente grave que requiera su abordaje con celeridad.

Generalmente las manifestaciones clínicas de los cuadros clásicos se solapan por periodos largos y la presentación clínica aguda se da por el agregado de un evento trombótico oclusivo total de la vena en cuestión.

La sospecha diagnóstica del cuadro compresivo venoso está dada por la región anatómica comprometida y la manifestación secundaria a la hipertensión venosa regional. En ocasiones una consulta de chequeo clínico o ginecológico puede advertir várices o circulación colateral de localización anormales o de presentación atípica. Los estudios diagnósticos por excelencia son la angio tomografía (angio TC) o angio resonancia nuclear magnética (angio RNM) en fase venosa, dejando la venografía digital para el momento del procedimiento diagnóstico-terapéutico.

El tratamiento endovascular para liberar la obstrucción representa una opción cuando la evaluación individualizada sugiere buen perfil de seguridad. Éste ha evolucionado en las últimas décadas; el aprendizaje y la incorporación de mejores técnicas, de la mano de la innovación tecnológica, han permito ofrecer tratamientos con beneficio clínico, mejorando la calidad de vida y reduciendo costos en la atención de la patología venosa crónica.

Síndromes compresivos abdominales y pelvianos

Las venas abdominales pueden ser clasificadas en somáticas o viscerales. Las venas somáticas centrales del abdomen se encuentran por debajo del

diafragma a nivel de la octava vértebra dorsal. Incluyen la vena cava inferior (VCI) intrahepática e infrahepática, las venas ilíacas común, interna y externa. A su vez pueden surgir variaciones anatómicas del desarrollo embrionario que exceden este tópico.

La vena ilíaca externa es una continuación de la vena femoral común. Las venas ilíacas internas junto con la vena ilíaca externa se unen para formar las venas ilíacas comunes. Las venas ilíacas comunes se unen para formar la vena cava inferior, que recibe el flujo de las venas lumbar, gonadal, renal, suprarrenal, frénica y hepática antes de pasar a través del hiato cava del diafragma para desembocar en la aurícula derecha. El sistema iliocava también tiene muchas variaciones del desarrollo.

Las venas ilíacas generalmente se encuentran detrás y a la derecha de las arterias ilíacas. La vena cava inferior se encuentra a la derecha de la aorta. Las venas ilíacas comunes en su confluencia están en estrecha asociación con la quinta vértebra lumbar. La compresión de la vena ilíaca izquierda por la arteria ilíaca derecha supra yacente forma la base del síndrome de May-Thurner.

La compresión de las venas centrales puede manifestarse según el grado de obstrucción, consecuente hipertensión venosa aguas abajo, con sintomatología secundaria a insuficiencia venosa. Los síntomas como pesadez, parestesias o dolor pelviano y/o de miembros inferiores, se deben al edema de tejidos y órganos con desarrollo variable de circulación colateral.

El clásico síndrome de vena cava inferior (SVCI) es poco frecuente. Las diversas etiologías que conducen al SVCI pueden dividirse en aquellas que son predominantemente trombóticas de las inicialmente no trombóticas, pero que pueden conducir durante la evolución a trombosis dependiendo de la gravedad de la obstrucción.

Obstrucción no trombótica: las condiciones anatómicas o patológicas que impiden el flujo venoso pueden deberse a compresión extrínseca (por ejemplo, tumor, aneurisma, anomalías anatómicas) o estenosis venosa intrínseca, que puede estar relacionada con un dispositivo intraluminal, como el filtro de vena cava. Esta impedancia parcial o completa al flujo venoso iliocava representa un factor de riesgo que modifica la reología y puede provocar una trombosis venosa profunda (TVP) en algún momento de la evolución.

Otras causas menos frecuentes de obstrucción no trombótica incluyen quistes renales o hepáticos y enfermedad aneurismática venosa. Las anomalías congénitas de la vena cava, como la agenesia de la vena cava inferior, pueden estar asociadas a SVCI. También se ha informado estenosis de la VCI después de un trasplante de hígado, secundario a diferencias del diámetro de las venas del injerto-huésped, como hematomas postoperatorios.

Obstrucción trombótica: en la gran mayoría de los casos, la trombosis de la vena cava inferior resulta de la extensión de una trombosis venosa proximal de miembros inferiores. Cuando la trombosis se inicia en el territorio de la vena cava, en la mayoría de los casos, se halla como etiología una enfermedad oncológica con compresión regional. Otras causas infrecuentes son las enfermedades inflamatorias como las enfermedades intestinales, la pancreatitis y la peritonitis.

En ocasiones surge del interrogatorio un antecedente traumático abdominal o accidente con cinética suficiente capaz de desgarrar o lacerar la pared del vaso en cuestión[1].

Síndrome de May Thrurner

Conocido como el síndrome de compresión venosa ilíaca izquierda (VII) o síndrome de Cockett. Se produce cuando la VII queda atrapada entre la arteria iliaca y la columna vertebral lumbar baja. Su incidencia en la población general es desconocida. En estudios anatómicos se encontró dicha alteración en el 14-22% de los cadáveres disecados. Puede causar edema unilateral de diferente grado cuando la obstrucción es signiticativa. La localización y reducción del calibre de la vena, es considerado un factor de riesgo de trombosis venosa profunda[2]. Para que ésto suceda, en la mayoría de los casos, se detecta un factor de riesgo adicional, dentro de los más frecuentes, se encuentran: sexo femenino, embarazo, puerperio, y uso de anticonceptivos orales, y factores de riesgo transitorios (quirúrgicos o no) o persistentes (enfermedades oncológicas, enfermedades inflamarorias, etc). Otros factores observados con menor frecuencia son alteraciones óseas (escoliosis, artrosis lumbar), en su mayoría en personas de la tercera edad. Al exámen físico se pueden observar hallazgos indirectos del cuadro obstrucctivo, manifestación de la hipertensión venosa distal, como circulación colateral, várices del miembro con localiza-

ción proximal atípica en región inguinocrural, y con menor frecuencia varices pelvianas. Las manifestaciones secundarias al edema son la pezadez e impotencia funcional del miembro e incluso, en algunos casos, pueden manifestarse con síndrome de congestión pelviana[3]. Cuando al síndrome compresivo se agrega la trombosis de la vena ilíaca, los síntomas son de rápida instauración con diferentes grados de severidad y éste depende del grado de circulación colateral desarrollado previamente. Los cuadro oclusivos venosos ilíacos totales pueden evolucionar progresivamente con edema a tensión, aumento del dolor, signos del síndrome de compresión vascular o síndrome compartimental inminente (cerulea dolens, alba dolens), el cual representa una urgencia clínica, donde es mandatorio liberar la obstrucción restaurando el retorno venoso con celeridad.

Los métodos diagnósticos con mayor definición en cuanto a calidad de las imágenes son la angio TC y la angio RNM. Los hallazgos patológicos típicos son: compresión de la vena ilíaca izquierda por parte de la arteria ilíaca derecha y obstervación de circulación venosa colateral pelviana. No es infrecuente observar signos de trombosis parcial de la vena ilíaca comprometida, secuela de un evento trombótico previo. La angio TC posee una sensibilidad del 90% y una especificidad cercana al 100% para el diagnóstico, aportando además información útil en los casos que requieren corrección anatómica o reperfusión endovascular para el manejo de la trombosis venos profunda (TVP), como también para evaluar la permeabilidad del stent en el seguimiento posterior. La angio RNM cuenta con la ventaja que no requiere uso de medios de contraste endovenoso, con una prestación en calidad de imágenes similar en cuanto a cuantificar la magnitud y el grado del flujo venoso colateral. En su contra tiene alto costo, menor accesibilidad y menor calidad de las imágenes vasculares por encima de las bifurcaciones debido al flujo no laminar[12].

El tratamiento depende de la sintomatololgía y si presenta o no trombosis venosa agregada. Los cuadros sin trombosis con sintomatología leve con ligero edema pueden manejarse con medias de compresión graduada. Cuando la sintomatología es moderada o severa se plantea resolver la obstrucción con un procedimiento endovascular con implante de stent dedicado (con gran fuerza radial) que permita mantener la vena expandida y el flujo la vena expedito.

Cuando el síndrome de May-Thurner se asocia a un evento de trombosis venosa el tratamiento endovascular es el tratamiento que aporta mayor beneficio. Si se trata de un evento de gravedad, con riesgo de isquemia tisular, el tratamiento endovascular de urgencia es mandatorio sin pérdida de tiempo. Cuando el cuadro de trombosis no reviste criterio de gravedad y tiene una evolución subaguda o crónica el tratamiento endovascular puede realizarse con mayor programación con el objetivo de liberar la obstrucción mediante el implante de stent para disminuir el riesgo de recurrencia trombótica y disminuir la severidad de un síndrome postrombótico garantizado.

El enfoque de tratamiento antitrombótico luego de una intervención endovascular podríamos dividirlo en dos grupos:

1) Síndrome May Thurner sin trombosis: El tratamiento antitrombótico tiene como objetivo mantener el stent permable. Los esquemas con mayor aceptación en un estudio de consenso entre especialistas de varios centros de Europa y USA, fue la combinación de AAS y clopidogrel[4]. Esta indicación se traslada de la evidencia y la práctica en síndromes coronarios con implante de stent. En nuestra práctica, iniciamos AAS y clopidogrel, manteniendo doble esquema hasta los tres meses y luego aspirina hasta cumplir el año.

2) Síndrome de May Thurner con trombosis: El inicio del tratamiento depende si tiene o no contraindicación absoluta para recibir anticoagulación full. Cuando ésta existe, el implante de un filtro en la vena cava inferior protege de una embolia pulmonar potencialmente riesgosa, hasta que el motivo que contraindica esté superado.

Si no presenta contraindicación se inicia anticoagulación a dosis plena con un bolo inicial de HNF de 80UI/kg, para definir cómo seguir según si presenta criterios clínicos de severidad. Cuando el evento se presenta con trombosis total de la vena, sobretodo si compromete varios territorios hacia distal, femoral común superficial y poplitea, el tratamiento inicial con heparina sódica no fraccionada (HNF), hasta definir si va a intervención farmacomecánica a la brevedad, es el tramiento más seguro. Si el cuadro no presenta signos de gravedad se puede iniciar enoxaparina a dosis anticoagulante con observación cercana. En los cuadros proximales, sobretodo cuando compromete varios territorios (alta carga

trombótica), se prefiere el tratamiento con heparinas de inicio. En un estudio de series de casos el tratamiento con heparinas de inicio fue la única variable independiente de permeabilidad del stent ilíaco.
En la práctica diaria, cuando cumple criterios de trombosis venosa proximal extensa, se prefiere iniciar con heparinas, para rotar a vía oral, eligiendo el anticoagulante, teniendo en cuenta los factores desencadenantes y comorbilidades.
Como antiagregrantes plaquetarios iniciales, se utilizan la aspirina 100mg + el clopidogrel con carga y mantenimiento. Generalmente el clopidogrel se mantiene los primeros 3-6 meses y la AAS hasta cumplir el año[5].
La extensión del tratamiento anticoagulante oral, más allá de los 3-6 meses iniciales, dependerá si existe o no un factor desencadenante persistente.

Síndrome de cascanueces

El Síndrome de Nutcracker o cascanueces se define por la compresión de la vena renal izquierda (VRI) a su paso entre la arteria aorta y la arteria mesentérica superior (AMS) (pinza aorto-mesentérica o nutcracker anterior). Lo que produce una dificultad en el retorno venoso, con aumento de la presión venosa, desarrollando secundariamente venas colaterales a través de la vena gonadal izquierda con varices pélvicas fundamentalmente de predominio izquierdo[2]. Existe una variante menos frecuente conocida como nutcracker posterior, en la cual la VRI se comprime entre la aorta abdominal y la columna vertebral, usualmente predispuesto por una variante retro-aórtica de la VRI[6].
Si bien la mayoría de los cuadros son asintomáticos, la hematuria, el dolor lumbar, la aparición várices vulvares o varicocele y la proteinuria, son los síntomas y signos que despiertan la sospecha. En ocasiones, puede surgir de un examen ginecológico o a partir de una ecografía transvaginal cuando se observa circulación colateral peri uterina secundaria a hipertensión venosa gonadal izquierda. Ante la sospecha clínica el primer estudio de imágenes es la utrasonografía, la cual puede evidenciar una AMS con un ángulo agudo < 25º, una distacia de la aorta abdominal y AMS < 10 mm y en el doppler un tiempo de aceleración en el sitio de la estenosis < 100 cm/seg, la relación del diámetro interno entre el hilio renal y la estenosis de la VRI en posición supina > a 3 veces y de pie (posterior a 15 minutos) > 5. Estos hallazgos tienen una sensibilidad del 78% y una especificidad cercana al 100% para el diagnóstico. La angio TC y la angio RNM tienen una sensibilidad y especificidad cercanas al 90%[12]. El signo clásico en la tomografía computada es el adelgazamiento abrupto de la VRI con una configuración triangular en la porción aorto-mesentérica. La venografía es el método que permite evaluar la anatomía con los gradientes de presión entre la VCI y la VRI resultando diagnóstico cuando es mayor a 2 mmHg. El tratamiento consiste en liberar la obstrucción mediante el implante endovascular de un stent en la vena renal, con altas tasas de éxito terapéutico. No existe consenso sobre el esquema antiagregante a utilizar para asegurar la permeabilidad del stent, en la mayoría de los casos se utiliza clopidogrel de 1-3 meses y AAS 100mg durante los 12 meses siguientes.

Sindromes compresivos torácicos

Las venas torácicas centrales incluyen segmentos intratorácicos de las venas yugulares internas (VYI), venas subclavias (VSC), tronco venoso braquiocefálico (TVBC), vena cava superior (VCS) y la porción suprahepática de la vena cava inferior (VCI). La VCS sirve como vía final para el retorno venoso central torácico a la aurícula derecha. La vena ácigos drena en la VCS entre la confluencia de las TVBC y la aurícula derecha y sirve como una vía colateral importante en el contexto de muchos casos de obstrucción venosa. La obstrucción de la VCS central (es decir, entre la vena ácigos y el corazón) impide el drenaje venoso de la ácigos anterógrado a la aurícula derecha y, por lo tanto, define el cuadro de obstrucción más central del grupo.
La VCI suprahepática es una vena central torácica porque se encuentra por encima del diafragma. Sin embargo, la obstrucción de este segmento venoso tiene una presentación clínica muy diferente a la obstrucción de las venas torácicas centrales por encima de la aurícula derecha[7].

Síndrome del opérculo torácico

El síndrome del opérculo o síndrome de compresión de la salida torácica (thoracic outlet syndrome, TOS) se produce cuando el espacio por el que transcurren la arteria, la vena subclavia y el nervio braquial se encuentra reducido por alguna de las estructuras que lo conforman. Este compartimento torácico está comprendido entre la columna cervical

y mediastino hasta el borde inferior del músculo pectoral menor, conocido como "salida torácica". Existen tres espacios donde se producen la mayoría de las compresiones: el triángulo interescaleno, el espacio costo-clavicular (canal cervicoaxilar) y el espacio retropectoral menor.

Los síntomas clínico dependen del compromiso predominante, mas del 90% de los casos predomina el déficit sensitivo (parestesias, hipoestesias) y en menor medida el déficit motor, le sigue en frecuencia compresión arterial con dolor y claudicación. Siendo el compromiso venoso el menos frecuente manifestado por dolor, edema, aumento de la circulación colateral de instauración lenta o rápidamente progresivo dependiendo del mecanismo de obstrucción.

La compresión de la vena subclavia es conocida también como síndrome de Paget-Schroetter. La causa más frecuente, que pone en evidencia el cuadro es la compresión venosa secundaria a actividad física intensa o posición anómala de los brazos ante la elevación o abducción del brazo sobre el hombro. La trombosis venosa resulta del trauma recurrente del endotelio venoso y en algunos casos se objetiva engrozamiento de la pared con formación de callo venoso en los estudios de imágenes.

Los signos clínicos clásicos pueden buscarse en el exámen físico. Existen varias maniobras semiológicas como la maniobra de Adson, la cual es positiva cuando existe disminución de la palpación del pulso radial con la rotación externa del brazo, el cual puede objetivarse por doppler arterial observando la disminución de la amplitud de la onda.

El método diagnóstico inicial tanto para el compromiso arterial o venoso es la ultrasonografía doppler. Observando en el sitio de la obstrucción venosa el aumento de la velocidad del flujo secundaria a la compresión de la vena subclavia con la abducción del brazo. Se pueden hallar signos variables de estenosis fija, ya sea por el desarrollo de callosidades de la pared o rastros de trombosis parciales antiguas.

El tratamiento consiste en liberar la vena subclavia con corrección quirúrgica de la anatomía en cuestión. Esto puede implicar resecciones o correcciones de los músculos escaleno, subclavio y la primera costilla cervical. Las técnicas quirúrgicas han evolucionado con técnicas mini-invasivas obteniendo resultados muy satisfactorios. El abordaje puede realziarse trans-axilar o supraclavicular, según la preferencia y experiencia del equipo quirúrgico, teniendo un post-operatorio aceptable en la mayoría de los casos.

En los casos en los que se presentan con una trombosis venosa subclavia oclusiva total y signos clínicos de severidad se puede requerir de una estrategia de tratamiento endovascular inicial. Existen diferentes dispositivos diseñados para este fín (catéteres) y se utilizan técnicas que combinan bajas dosis de trombolíticos locales (r-tpa) y métodos mecánicos para fragmentar y aspirar los trombos. Las tasas de éxito terapéutico son altas con un muy buen perfil de seguridad. Para el tratamiento anticoagulante inicial generalmente se utilizan las heparinas, siendo los anticoagulantes de acción directa una opción que ha demostrado buenos resultados en este escenario. La cirugía correctiva posterior es mandatoria para disminuir el riesgo de retrombosis y los tiempos de anticoagulación.

Síndromes de compresion de vena cava superior

Se han descripto anomalías de las venas centrales torácicas. El más común es la persistencia de la vena cava superior (VCS) izquierda, que se encuentra en el 0,3 % de las personas y suele verse junto con una VCS del lado derecho. La VCS izquierda casi siempre es un hallazgo incidental y transporta flujo venoso desde la VCS izquierda hasta el seno coronario. Se describen 3 mecanismos predominantes de obstrucción de venas torácicas centrales[11].

1) La compresión extrínseca es causada por compresión arterial, compresión musculoesquelética, cicatrización postoperatoria, fibrosis o compresión tumoral.

2) El engrosamiento de la pared venosa puede ser causado por hiperplasia del músculo liso de novo, trombo mural organizado o fibrosis secundario a un dispositivo, injerto de stent, catéteres o dispositivos de ritmo cardíaco implantados.

3) La infiltración tumoral, la infección, la inflamación, la disección intramural o el hematoma pueden causar engrosamiento de la pared. En raras ocasiones, es el resultado de redes o membranas congénitas o adquiridas.

El cáncer se asocia con un mayor riesgo de trombosis asociada con dispositivos venosos centrales, y con menor frecuencia el tumor también puede comprimir estructuras venosas. Los tumores broncogénicos, a células pequeñas y no pequeñas , son

las neoplasias malignas torácicas que más se asocian a obstrucción venosa central con una frecuencia del 39 y 40%, respectivamente. Otras histologías asociadas son los linfomas y tumores de células germinales con una frecuencia del 14 y 4% respectivamente. La neoplasia maligna es la causa más común de obstrucción de la vena cava superior (es decir, síndrome de VCS), y representa aproximadamente del 60 al 80% de los casos. La presentación de la obstrucción de la VCS depende del curso temporal de la invasión o compresión de la VCS, el grado de compromiso luminal y si el reclutamiento de venas colaterales ha compensado el estrechamiento. Si bién esto ocurre a menudo durante un período prolongado, también puede ocurrir una trombosis aguda de una obstrucción parcial estable anterior, lo que lleva a síntomas abruptos[8].

Hasta el 50% de los casos de síndrome de VCS no maligno se atribuyen a la mediastinitis fibrosante, cuya causa más frecuente es una respuesta excesiva del huésped a una infección previa por Histoplasma capsulatum. Otras infecciones que se han asociado con mediastinitis fibrosante incluyen tuberculosis, nocardiosis, actinomicosis, aspergilosis, blastomicosis y filariasis de Bancroft.

Otras causas menos frecuentes de obstrucción venosa central incluyen fibrosis postradiación, mediastinitis fibrosante y la rara situación de agenesia de la vena cava superior[9,10].

El tratamiento en la mayoría de los cuadros consiste en liberar la obstrucción cuando la sintomatología lo amerite y el riesgo beneficio de la intervención lo justifique. Existen dos grandes grupos de abordajes: Quirúrgicos, cuando se trata de lesiones resecables. Endovascular con stents dedicados con gran fuerza radial para mantener la vena expandida cuando la lesión que comprime no es extirpable. El tratamiento endovascular aún puede ofrecer beneficios en pacientes en cuidados paliativos de fin de vida para ofrecer confort. El tratamiento antitrombótico posterior al implante de un stent tampoco está estandarizado en estos escenarios y la conducta es individualizada. Debe ser ajustada a la medida de las posibilidades y riesgo del paciente. En general se utiliza AAS y clopidogrel combinados los primeros 1 a 3 meses para luego continuar solo con AAS.

Conflictos de interés: el autor declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Lamba, R. RadioGraphics 2014; 34:93–115
2. Smith, D. Hematología. Volumen 20 • Número Extraordinario XII Congreso del Grupo CAHT: 50-58 Septiembre 2016.
3. May R, Thurner J. The cause of the predominantly sinistral occurrence of thrombosis of the pelvic veins. Angiology. 1957;8(5):419–27.
4. Milinis, K. Antithrombotic Therapy Following Venous Stenting: International Delphi Consensus. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2018 Apr;55(4):537-544.
5. Endo, M. Antiplatelet Therapy is Associated with Stent Patency After Iliocaval Venous Stenting. Cardiovasc Intervent Radiol 2018. 41, 1691–1698 (2018).
6. Orczyk, K. What Each Clinical Anatomist Has to Know about Left Renal Vein Entrapment Syndrome (Nutcracker Syndrome): A Review of the Most Important Findings. BioMed Res Int 2017; 2017:1746570.
7. Collin, G. Central venous obstruction in the thorax. Clin Radiol 2015; 70:654–660.
8. Wilson, LD. Clinical practice. Superior vena cava syndrome with malignant causes. N Engl J Med 2007; 356: 1862–1869.
9. Cheng, S. Superior vena cava syndrome: a contemporary review of a historic disease. Cardiol Rev 2009; 17:16–23.
10. Rice, T. The superior vena cava syndrome: clinical characteristics and evolving etiology. Medicine (Baltimore) 2006; 85:37.
11. Dolmatch, B. Society of Interventional Radiology Reporting Standards for Thoracic Central Vein Obstruction. J Vasc Interv Radiol 2018; 1–7
12. Sanabra, j. Revista Argentina de Radiología. Vol. 83 No. 4/2019

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.

Tromboembolismo venoso no sospechado: ¿Tratar o no tratar?

Unsuspected venous thromboembolism: To treat or not to treat?

Cervio, Carolina

Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"

ccervio@garrahan.gov.ar

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA EN PEDIATRIA

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 433-440
Octubre 2023

Palabras claves: Pediatría,
tromboembolismo venoso no sospechado

Keywords: Pediatrics,
unsuspected venous thromboembolism

Introducción

El tromboembolismo venoso en la población pediátrica general es infrecuente comparado con la población adulta, menos de 1:10.000 niños frente a 1:1.000 adultos. Sin embargo, su frecuencia en niños internados en centros hospitalarios continúa en ascenso a pesar de los esfuerzos realizados para prevenirlo. Entre 2001 y 2007 se observó un incremento del 70% y entre 2008 y 2019 del 130%, lo que significa 1 caso cada 95 admisiones hospitalarias y representa un incremento total de 211% en los últimos 20 años[1,2,3]. Entre los factores que podrían contribuir a este fenómeno se encuentran la sobrevida mayor de niños con enfermedades graves, la utilización más frecuente de accesos venosos centrales, la mejoría de las metodologías diagnósticas, la mayor sospecha clínica de esta entidad, la epidemia de obesidad en pediatría y el aumento del uso de anticonceptivos orales en adolescentes[3,4].Por lo tanto, salvo excepciones, el tromboembolismo venoso debe considerarse una patología de niños enfermos[5].

La incidencia de tromboembolismo venoso (TEV) en pediatría presenta una curva de distribución bimodal que se ha mantenido a lo largo de los años, con un pico en los primeros doce meses de vida y otro aún mayor durante la adolescencia[3,6]. Sin embargo, la incidencia de TEV no sospechado no está clara, ya que varía entre el 5 y el 69% en los diferentes estudios[7,8]. Esta amplia oscilación puede deberse a numerosos factores: las diferentes denominaciones utilizadas hasta la fecha para referirse a este grupo de pacientes, su evaluación en grupos etarios heterogéneos, la inclusión de escenarios clínicos de severidad variable, el tipo y la ubicación de los catéteres venosos centrales, las diversas modalidades y momentos de realización de estudios de imágenes diagnósticas, la existencia de muy pocos estudios con buena calidad metodológica para evaluar su epidemiología y el hecho de que suele reportarse conjuntamente con la del TEV sintomático[4,9,10]. Con el objetivo de mejorar el conocimiento de su epidemiología y evolución, el subcomité de trombosis y hemostasia pediátrica y neonatal del Comité Científico y de Estandarización (SSC) de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) unificó la nomenclatura utilizada para referirse al TEV asintomático, silencioso o incidental bajo la denominación de "TEV no sospechado" (TEVns) y lo definió como aquél que se presenta en ausencia de signos o síntomas asociados. El TEV no sospechado incluye la trombosis venosa

profunda de las extremidades, el tromboembolismo de pulmón, la trombosis intracardiaca e intraabdominal y la trombosis de los senos venosos cerebrales. Se clasifica en dos categorías de acuerdo al protocolo de imágenes utilizado para su diagnóstico:

- TEV asintomático (TEVa): Se diagnostica mediante la búsqueda sistemática con imágenes de *screening* o vigilancia, es decir, realizadas con el objetivo de detectar aquellas trombosis que no presentan manifestaciones clínicas. Habitualmente, es el grupo más numeroso.
- TEV incidental (TEVi): Se diagnostica mediante estudios de imágenes realizados con otra finalidad, donde la trombosis se encuentra de manera fortuita (ej.: durante la evaluación de un tumor o de un foco infeccioso).

Estas dos categorías se subdividen en dos grupos de acuerdo a su asociación o no a un catéter venoso central (CVC)[7,11]. (Figura)

Tratamiento del TEV no sospechado

El tratamiento antitrombótico del tromboembolismo venoso no sospechado en edad pediátrica es motivo de controversia. La decisión de instaurar un tratamiento anticoagulante para un evento trombótico en particular se basa principalmente en dos pilares, el riesgo de complicaciones secundarias a la trombosis y el riesgo de hemorragia clínicamente relevante relacionada con el tratamiento[4]. Además, debe considerarse la edad del paciente, su estado clínico general, sus comorbilidades y las preferencias familiares. Entre las complicaciones agudas de la trombosis se incluyen: la progresión trombótica, el tromboembolismo pulmonar, la disfunción orgánica producida por la oclusión vascular (ej.: insuficiencia renal), el accidente cerebrovascular secundario a la embolia paradojal en niños con cortocircuito intracardiaco de derecha a izquierda, etc. Dentro de las complicaciones a largo plazo se incluyen la recurrencia trombótica, la pérdida de accesos venosos en niños con patologías crónicas y el síndrome post-trombótico[9]. La carencia de datos sobre la evolución y las complicaciones específicas del tromboembolismo venoso no sospechado en pediatría dificulta la evaluación de la relación riesgo-beneficio de la terapia anticoagulante para tratar estos eventos trombóticos, particularmente en niños críticamente enfermos. Por lo tanto, el TEV no sospechado plantea un desafío importante para los médicos tratantes y siempre se debe considerar el riesgo potencial de sangrado al momento de definir la conducta terapéutica[6,10,12]. En este sentido, en la población adulta no se plantea una distinción entre el tromboembolismo sintomático y el asintomático. Los estudios de investigación muestran que ambas categorías conllevan el mismo riesgo de morbilidad y mortalidad y la anticoagulación constituye el tratamiento estándar recomendado en las últimas guías de la Sociedad Americana de Hematología (ASH)[13]. Sin embargo, hasta la fecha, no se demostró que la evidencia en pacientes adultos sea válida para la población pediátrica. Las características propias del sistema hemostático ("hemostasia del desarrollo"), las diferencias de la fisiología a lo largo de la vida (por ejemplo, en el sistema cardiovascular), la fisiopatología diferente de la trombosis pediátrica y el conocimiento limitado sobre la epidemiologia y la evolución del tromboembolismo venoso no sospechado en este grupo etario impiden la extrapolación directa de la evidencia disponible en la población adulta[6,7]. Si bien se describe que la mayoría de las instituciones pediátricas indica tratamiento anticoagulante a los niños

Figura. Clasificación del tromboembolismo venoso no sospechado

con TEVns basándose en los riesgos potenciales de la trombosis y en las guías disponibles hasta la fecha, existe variabilidad en la decisión terapéutica frente a esta complicación trombótica[11]. En este sentido, la guía de terapia antitrombótica pediátrica del American College of Chest Physicians publicadas en 2012, si bien no recomienda la búsqueda sistemática del TEV asintomático, le adjudica el mismo riesgo de eventos adversos y la misma recomendación de tratamiento anticoagulante que al TEV sintomático (grado de recomendación 2C)[14]. Por su parte, la guía de tratamiento del tromboembolismo venoso pediátrico de la ASH publicadas en 2018 tampoco recomienda la búsqueda sistemática del TEVns pero sugiere individualizar la decisión terapéutica de indicar o no terapia anticoagulante para los eventos trombóticos encontrados mediante screening o incidentalmente (recomendación condicional basada en un bajo nivel de certeza en la evidencia sobre los beneficios del tratamiento)[15]. Por último, la guía británica de 2018 recomienda considerar la anticoagulación sistémica en los niños con cáncer que presentan TEV incidental según los protocolos para trombosis sintomática. Sin embargo, si se trata de un TEVa relacionado con un CVC, consideran razonable evitar la anticoagulación inicialmente y monitorear al paciente (grado de recomendación 2C), comenzando la anticoagulación si hay extensión de la trombosis o si el niño desarrolla síntomas (grado de recomendación 2C)[13].

Las guías de tratamiento y las publicaciones referidas a este tema destacan la escasez de información disponible sobre la cual basar las recomendaciones terapéuticas. Se podría asumir que muchos niños con tromboembolismo asintomático evolucionan sin complicaciones ya que, en general, no se realiza una búsqueda sistemática de la trombosis y que el TEVa relacionado a catéter es mucho más frecuente que el sintomático, la mayoría de los estudios informan 20% en comparación con aproximadamente 5%, respectivamente[5]. En el estudio de Sharathkumar y col, la trombosis venosa profunda asintomática relacionada a catéter venoso central (TVPa-ac) fue 16 veces más frecuente que la TVP sintomática y representó el 94 % de los tromboembolismos venosos no sospechados (TEVns)[7,8]. Numerosos estudios han informado diferentes incidencias de TEVns de acuerdo a la modalidad diagnóstica utilizada. Por ejemplo, la ecografía presenta una sensibilidad de 75% en el examen de los vasos del cuello, con menor sensibilidad (25%) para la evaluación de los vasos intratorácicos, relacionado a la superposición de estructuras y la imposibilidad de comprimir las venas, lo que impide una valoración diagnóstica completa de la permeabilidad vascular. Por el contrario, la venografía, la tomografía computada y la resonancia magnética presentan una sensibilidad elevada en estos casos (80-100%)[16,17]. De los datos publicados se desprende que la mayoría (79%) de los tromboembolismos sintomáticos y asintomáticos, se presenta en las extremidades y que se detecta una trombosis venosa profunda asintomática en el 50% de los niños con diagnóstico de tromboembolismo pulmonar sintomático[4,18]. Con respecto al tipo y localización de los catéteres, se describe una mayor incidencia de TVPa-ac en niños con catéteres centrales de inserción periférica (PICC)[18] y con catéteres localizados en la vena femoral, 33 % *versus* 18,6% en niños con CVC yugular. Entre los factores que pueden explicar la mayor frecuencia de trombosis asociada al PICC se encuentran su colocación en venas más pequeñas, el mayor trayecto dentro del vaso sanguíneo y una relación desfavorable entre el diámetro del catéter y el de la vena. La mayor frecuencia de TVP asociada a los CVC femorales podría explicarse por su utilización frecuente en niños en estado crítico, que necesitan un acceso venoso urgente, muchas veces colocado sin guía ecográfica, lo que puede favorecer un procedimiento más traumático. Además, la sepsis, la hipotensión y el shock exacerban el bajo flujo a través de las venas femorales y contribuyen a un mayor riesgo de trombosis[19].

El estudio de cohorte prospectivo multicéntrico de Faustino y col. examinó la incidencia y las complicaciones agudas de la TVPa-ac[6]. Se evaluaron pacientes internados en la unidad de cuidados intensivos (UCI), con CVC no tunelizado dentro de las 24hs de colocado para detectar la presencia de TVPa-ac. Se analizaron 101 niños, 16 (15,8%) de ellos desarrollaron TVPa-ac, con una tasa de incidencia de 24,7 casos por 1000 días de CVC. La mayoría de los eventos trombóticos (68,8%) se diagnosticaron dentro de los 7 días posteriores a la colocación del catéter. En concordancia con otros estudios publicados, la tromboprofilaxis con heparina no mostró una reducción de la incidencia de trombosis venosa asociada a catéter[5,20,21]. La edad fue la única variable asociada a la incidencia en el análisis multivariado

(p = 0,04); los niños mayores de 13 años de edad tenían más probabilidades de presentar esta complicación (OR, 14,1; IC 95%, 1,9–105,8; p = 0,01). El desarrollo de trombosis no se asoció con ninguna de las complicaciones agudas evaluadas; ningún niño desarrolló TEP, accidente cerebrovascular embólico ni muerte atribuible a trombosis. Debe considerarse que estos resultados son aplicables sólo a niños críticamente enfermos, con CVC no tunelizados y que no se incluyeron los trombos en la punta del catéter ni las vainas de fibrina, que algunos autores clasifican dentro de la categoría de TVPa-ac. Los autores destacan la importancia de analizar por separado la trombosis sintomática y asintomática ya que parecen comportarse de forma distinta. En este sentido, el mismo autor publicó resultados diferentes para una cohorte de niños con TVP sintomática relacionada a CVC, estos pacientes tuvieron más días de ventilación mecánica y de permanencia en UCI en comparación con niños sin TVP[22]. Concluyen que se requieren estudios con mayor número de pacientes para confirmar estos resultados y evaluar también las complicaciones crónicas de la TVPns.

Por su parte, el estudio de Jones y col. evaluó prospectivamente la evolución natural del TEVa-ac sin tratamiento anticoagulante, poniendo en tela de juicio la idea de que estos pacientes se benefician con la anticoagulación. Se analizaron 189 niños internados en UCI para determinar la frecuencia de TVPa-ac yugular o femoral durante la internación y la incidencia de TVP residual y de síndrome post-trombótico (SPT) clínicamente significativo a los 2 años del evento trombótico[9]. La cohorte evaluada presentó características particulares a destacar: la mediana de edad fue de 12 meses, el 23% eran neonatos, más del 75 % tenía diagnóstico de cardiopatía congénita y casi el 69% de los niños cursaba el post-operatorio de una cirugía cardíaca. Los CVC estuvieron colocados durante una mediana de 4 días, el 81,5% en la vena yugular y el 18,5% en la vena femoral. Más del 80 % de esta cohorte inició tromboprofilaxis con heparina no fraccionada, en una dosis mediana de 10,4 u/kg/h dentro de las 12 horas posteriores a la inserción del CVC. De manera similar al estudio KIDCAT que evaluó 90 pacientes con cardiopatía congénita y CVC yugular y detectó trombosis en el 22,2%, en el estudio de Jones y col., el 21,9% de los pacientes presentó diagnóstico ecográfico de TVP-ac durante la internación[15]. Dos pacientes tuvieron TVP-ac sintomática y un solo niño con TVPa-ac extensa recibió tratamiento debido al riesgo de ACV paradojal. Se registraron 21 eventos asociados a catéter yugular (21/154 -13,6%- catéteres yugulares) y 11 trombosis asociadas a catéter femoral (11/35 -31,4%- catéteres femorales). Los pacientes con catéteres femorales presentaron parámetros clínicos de mayor gravedad. No hubo mortalidad asociada a trombosis en los 189 niños evaluados durante la internación y no se detectó extensión de la trombosis ni embolia sintomática en los 128 niños que cumplieron el seguimiento estipulado. La ecografía de control pudo realizarse a 120 niños, 16 presentaron trombosis residual (13,3%), con una media de tiempo de seguimiento de 26 meses. De estos 16 pacientes, tres tuvieron el diagnóstico de TVP-ac durante la internación, en nueve no se evidenció trombosis durante la internación y dos no habían sido evaluados con ecografía en dicho periodo. La evaluación de SPT se llevó a cabo en 126 de los pacientes, de los cuales 13 fueron clasificados con SPT (10,3%) tanto por el Instrumento de Manco Johnson (IMJ) como por la escala de Villalta modificada (VM). Dos niños cumplieron los criterios de SPT clínicamente significativo según el IMJ (1,6%), mientras que el VM clasificó a todos los casos como SPT leves. Los resultados de este estudio sugieren que la TVPa-ac, incluso en niños críticamente enfermos, puede no requerir tratamiento anticoagulante ya que una proporción significativa de las TVPa-ac son transitorias, se resuelven sin tratamiento y no causan secuelas a largo plazo. Sin embargo, debido a las particularidades de la cohorte estudiada, la posibilidad de extender las conclusiones a otros grupos de pacientes pediátricos es limitada[9,12]. Aún así, O'Brien plantea que este estudio probablemente será un cambio de paradigma en el tratamiento de la trombosis pediátrica asintomática, ya que respalda la práctica de la observación en niños con TVPns-ac[12].

En 2020, Jones y col., al igual que otros autores, destacan la importancia de diferenciar la tasa real de morbilidad aguda y crónica de los niños con TEVns con el fin de establecer la relación riesgo-beneficio de la terapia anticoagulante en este escenario clínico[10]. Plantean que, habitualmente, el TEVns es provocado, no oclusivo, en el sistema venoso superior y que, por ende, podría conllevar menor riesgo de complicaciones, en concordancia con lo planteado por Faustino y col.[6]. Los autores analizaron 43

publicaciones sobre TEVns, de las cuales quince se referían a niños con cáncer. En este grupo, la incidencia osciló entre 31,7% y 69,6%, una variación amplia, aún considerando sólo los estudios que realizaron todos los diagnósticos por imágenes mientras el CVC estaba colocado y mientras los niños estaban en tratamiento[16,23,24,25]. También observaron variación en la tasa de resolución del TEVns, que pareció ser independiente del tratamiento en algunas de las cohortes evaluadas. La evidencia analizada mostró que el riesgo de recurrencia y de mala evolución del TEVa, aún sin tratamiento anticoagulante, es bajo. Dos estudios prospectivos informaron que la mayoría de los TEVns-ac sin tratamiento antitrombótico había resuelto espontáneamente cinco a seis meses después, al realizarse las imágenes de seguimiento[24,26]. Del mismo modo, en el estudio de Jones y col. antes mencionado, ninguno de los niños con TEVns tuvo extensión o embolización del trombo durante los dos años de seguimiento, a pesar de no haber recibido tratamiento anticoagulante[9]. En cuanto al SPT, Jones y col. informaron una incidencia de 8,7% y 1,6% para SPT leve y clínicamente significativo, respectivamente, a los dos años del evento trombótico. Estos datos contrastan con la mayor incidencia de SPT a pesar del tratamiento anticoagulante en los estudios de Ávila y col. y en el estudio PARKAA, por lo que se podría inferir que la anticoagulación no evitaría el desarrollo de SPT en niños con TEV[16,27,28,29]. En cuanto a la mortalidad, los estudios de Sol y col. y Jones y col. no observaron mortalidad atribuible a trombosis o a la terapia anticoagulante luego de una mediana de seguimiento de dos años y con una mortalidad global de 22,4% y 7,4%, respectivamente; todas las muertes ocurrieron durante o poco después del ingreso a la UCI en ambos estudios[9,30]. Del mismo modo, en los estudios de Ávila y col. no se observaron muertes relacionadas con complicaciones tromboembólicas en 497 niños con TVP de las extremidades superiores e inferiores[27,28,29]. Por el contrario, en la publicación de 1998 del registro canadiense, los niños con TVP-ac sintomático tenían una mortalidad general similar (23%) pero el 3,7% de la cohorte falleció como consecuencia de la trombosis por una embolia pulmonar masiva o una trombosis intracardiaca obstructiva. La ausencia de morbilidad y mortalidad asociada a TEVns en los estudios recientes sugiere que su riesgo es marcadamente diferente al del TEV sintomático en pediatría.

En 2020, el subcomité pediátrico y neonatal del SSC de la ISTH publicó el análisis de 51 estudios que incluyeron 758 niños con TEVns e informó por separado los resultados para TEV asintomático y TEV incidental[7]. En cuanto al grupo de TEVi, sólo se analizaron 5 estudios en distintas poblaciones: pacientes con cáncer, hipertensión endocraneana y post-circulación extracorpórea. Por ello, hasta contar con más evidencia, sugirieron individualizar la conducta terapéutica para los niños con TEVi, teniendo en cuenta los factores de riesgo que presente cada paciente, la estimación de la cronicidad de la trombosis y la búsqueda exhaustiva de signos o síntomas de trombosis que pudieran haber pasado inadvertidos. Por su parte, la evidencia respecto del TEVa mostró un predominio de niños con cáncer, enfermedades cardíacas, recién nacidos pretérmino y neonatos con bajo peso o asfixia al nacer. La trombosis se asoció con CVC en el 86% de los pacientes y la frecuencia global de TEVa-ac fue de 20,8% en los pacientes con catéter. La ecografía fue la modalidad de imagen más utilizada para la búsqueda sistemática y los PICC fueron el tipo más común de CVC asociado a la trombosis. El tiempo de permanencia del catéter fue el factor de riesgo más importante de TEVa-ac, con cortes en 7 y 28 días ($p<0,02$ y $p<0,01$) y persistencia del riesgo mientras el catéter se encuentre colocado. Se observó progresión en el 3% de los pacientes (IC95%: 1,0-5,2%), la frecuencia global de TEP fue 0,4% (IC95%: 0,3-2,1%) y no se detectó mortalidad asociada a TEVa-ac. La trombosis se resolvió en el 87% de los casos y, con frecuencia, dentro del mes de retirado el catéter. Sin embargo, la probabilidad de resolución fue menor en caso de trombosis oclusiva total, trombosis yugular de más de 5mm de diámetro y catéteres colocados por más de un mes. En cuanto al SPT, la frecuencia global reportada fue de 26%, todos los casos fueron leves, sin compromiso funcional y la frecuencia fue menor cuando se analizaron los CVC de corta permanencia por separado (3,2%). Con esta evidencia disponible para los TEVa, el grupo estableció las recomendaciones que se enumeran a continuación:

- Reevaluar en forma frecuente la necesidad de un CVC e intentar retirarlo antes de los 28 días.
- No realizar una búsqueda sistemática de trombosis ya que el TEVa-ac muestra alta frecuencia de resolución con una morbimortalidad baja y que no se

modifica por el tratamiento anticoagulante[6,9]. Mencionan como excepciones a esta recomendación la presencia de disfunción del catéter, infección asociada a catéter o antecedentes de trombofilia, ya que los dos primeros pueden ser en sí mismos síntomas de TEV y el último podría aumentar el riesgo de desarrollar una trombosis.

- No realizar estudio de trombofilia en niños con TEVa dado que, en la evidencia disponible, no se asoció a un aumento de su incidencia ni modificó su evolución.
- No indicar tromboprofilaxis primaria o secundaria en niños con catéter dado que la mayoría de los TEVa son transitorios, resuelven espontáneamente sin anticoagulación y la evidencia publicada hasta la fecha no demostró que disminuya la frecuencia de TVP-ac. Sin embargo, sugirieron actualizar periódicamente la información con los resultados de los estudios de tromboprofilaxis en curso[31].

En 2022, el mismo grupo publicó otra serie de recomendaciones para TEVns entre las que se destacan[11]:

- Considerar como manifestaciones clínicas de trombosis (es decir, trombosis sintomática) la disfunción del CVC, tanto para la infusión como para la extracción, y la indicación de activador tisular del plasminógeno para su permeabilización.
- Realizar seguimiento durante al menos un año después del diagnóstico, a cargo de médicos con experiencia en el manejo de la trombosis pediátrica.
- Informar los resultados de acuerdo a las recomendaciones del subcomité pediátrico y neonatal del SSC de la ISTH, por separado para TEVns y TEV sintomático y, a su vez, para pacientes que recibieron o no tratamiento anticoagulante[32,33]. Esto permitirá mejorar la comprensión del rol de la terapia anticoagulante en la prevención de complicaciones.
- Mencionar las secuelas específicas de acuerdo a la localización de la trombosis.
- Reportar medidas de calidad de vida pediátricas, en general y de trombosis en particular[32,33].
- Realizar estudios prospectivos de alta calidad metodológica que analicen subpoblaciones específicas como niños en unidades de terapia intensiva, con cáncer, con cardiopatías y neonatos prematuros, entre otros. El grupo jerarquiza que es necesaria la colaboración de centros pediátricos a nivel nacional e internacional para reunir un número de pacientes significativo en estas subpoblaciones y menciona a la IPTN *(International Pediatric Thrombosis Network)* como plataforma para ello.

Conclusión

Los datos disponibles muestran que el tromboembolismo venoso no sospechado conllevaría un riesgo menor de complicaciones agudas y crónicas que el tromboembolismo venoso sintomático. La diferencia podría deberse a una carga trombótica menor en el primero con menos probabilidades de generar un tromboembolismo pulmonar clínicamente significativo, una trombosis residual, recurrencia y/o síndrome post-trombótico[7,9]. A su vez, el tratamiento anticoagulante no pareciera modificar dicho riesgo.

En lo referido al tromboembolismo venoso asintomático asociado a catéter, no se recomienda su búsqueda sistemática y, ya que su morbilidad a largo plazo parece extremadamente baja, la observación podría ser la mejor alternativa terapéutica, evitando el riesgo de sangrado asociado al tratamiento, particularmente en niños críticamente enfermos[10].

En relación al tromboembolismo venoso incidental, la información es muy escasa. Por ende, se sugiere evaluar la relación riesgo-beneficio de instaurar un tratamiento anticoagulante de manera individualizada, incorporando la preferencia del paciente y su familia[15]. La evidencia disponible sugiere que no todos los eventos trombóticos requieren tratamiento. Es probable que las tasas de complicaciones varíen según el tipo de tromboembolismo (relacionado o no relacionado a catéter), su ubicación anatómica (trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, trombosis de senos venosos cerebrales), la edad del paciente y las comorbilidades subyacentes[7,11].

En conclusión, el interrogante planteado no puede ser respondido de forma unívoca, ya que no se cuenta con evidencia suficiente para establecer una recomendación fuerte respecto del beneficio del tratamiento anticoagulante para pacientes pediátricos con diagnóstico de tromboembolismo venoso no sospechado. Para resolver este interrogante se requiere mayor información derivada de estudios multicéntricos de buena calidad metodológica con un enfoque estratificado por riesgo y con medidas de resultado específicas y relevantes para cada subgrupo de interés.

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Raffini L, Huang YS, Witmer C, Feudtner C. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. Pediatrics. 2009;124(4):1001-8.
2. Sciuccati G; Hepner M; Cervio C. y col Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de niños con tromboembolismo venoso: 23 años de un registro prospectivo en un hospital de alta complejidad. HEMATOLOGÍA 2015; 19 (3): 201-205.
3. O'Brien SH, Stanek JR, Witmer CM, Raffini L. The Continued Rise of Venous Thromboembolism Across US Children's Hospitals. Pediatrics. 2022 1;149(3): e2021054649.
4. Sochet AA, Kiskaddon A, Betensky M, Goldenberg N. Venous Thromboembolism among Critically Ill Children: A Narrative Review. SeminThrombHemost. 2021;47(6):631-642.
5. Monagle P. Slow progress. How do we shift the paradigm of thinking in pediatric thrombosis and anticoagulation? Thromb Res. 2019;173:186-190.
6. Faustino EV, Spinella PC, Li S y col. Incidence and acute complications of asymptomatic central venous catheter-related deep venous thrombosis in critically ill children. J Pediatr. 2013;162(2):387-91.
7. Sharathkumar AA, Biss T, Kulkarni K, y col. SSC Subcommittee on Pediatrics and Neonatal T&H of the ISTH. Epidemiology and outcomes of clinically unsuspected venous thromboembolism in children: A systematic review. J ThrombHaemost. 2020;18(5):1100-1112.
8. Jaffray J, Mahajerin A, Young G y col. A multi-institutional registry of pediatric hospital-acquired thrombosis cases: The Children's Hospital-Acquired Thrombosis (CHAT) project. Thromb Res. 2018;161:67-72.
9. Jones S, Butt W, Monagle P y col. The natural history of asymptomatic central venous catheter-related thrombosis in critically ill children. Blood. 2019 ;133(8):857-866.
10. Jones S, Monagle P, Newall F. Do asymptomatic clots in children matter? Thromb Res. 2020;189:24-34.
11. Betensky M, Kulkarni K, Rizzi M, y col. Recommendations for standardized definitions, clinical assessment, and future research in pediatric clinically unsuspected venous thromboembolism: Communication from the ISTH SSC subcommittee on pediatric and neonatal thrombosis and hemostasis. J Thromb Haemost. 2022;20(7):1729-1734.
12. O´Brien S. A silent response to silent thrombosis. Blood. 2019;133(8):776-777.
13. Sibson KR, Biss TT, Furness CL y col. British Society for Haematology. BSH Guideline: management of thrombotic and haemostatic issues in paediatric malignancy. Br J Haematol. 2018;180(4):511-525.
14. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA y col. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e737S-e801S. Erratum in: Chest. 2014;146(6):1694. Dosage error in article text. Erratum in: Chest. 2014;146(5):1422.
15. Monagle P, Cuello CA, Augustine C, Bonduel M, y col. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. Blood Adv. 2018 ;2(22):3292-3316.
16. Male C, Chait P, Ginsberg JS y col. Comparison of venography and ultrasound for the diagnosis of asymptomatic deep vein thrombosis in the upper body in children: results of the PARKAA study. Prophylactic AntithrombinReplacement in Kids with ALL treated with Asparaginase. Thromb Haemost. 2002;87(4):593-8.
17. Hanslik A, Thom K, Haumer M y col. Incidence and diagnosis of thrombosis in children with short-term central venous lines of the upper venous system. Pediatrics. 2008;122(6):1284-91.
18. Jaffray J, Witmer C, O'Brien SH y col. Peripherally inserted central catheters lead to a high risk of venous thromboembolism in children. Blood. 2020 16;135(3):220-226.
19. B.W. Gray, et al., Characterization of central venous catheter-associated deep venous thrombosis in infants, Journal of Pediatric Surgery 2012; 47 (6) 1159–1166.
20. Faustino EV, Hanson S, Spinella PC y col. PROphylaxis against ThRombosisprACTice (PROTRACT) Study Investigators of the PALISI BloodNet. A multinational study of thromboprophylaxis practice in critically ill children. Crit Care Med. 2014;42(5):1232-40.
21. Vidal E, Sharathkumar A, Glover J, Faustino EV. Central venous catheter-related thrombosis and thromboprophylaxis in children: a systematic review and meta-analysis. J ThrombHaemost. 2014;12(7):1096-109.
22. Faustino EV, Lawson KA, Northrup V, Higgerson RA. Mortality-adjusted duration of mechanical ventilation in critically ill children with symptomatic central venous line-related deep venous thrombosis. Crit Care Med. 2011;39(5):1151-6
23. Farinasso L, Bertorello N, Garbarini L y col. Risk factors of central venous lines-related thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia during induction therapy: a prospective study. Leukemia. 2007 Mar;21(3):552-6.
24. Ruud E, Holmstrøm H, De Lange C y col. Low-dose warfarin for the prevention of central line-associated thromboses in children with malignancies--a randomized, controlled study. Acta Paediatr. 2006;95(9):1053-9.
25. Glaser DW, Medeiros D, Rollins N, Buchanan GR. Catheter-related thrombosis in children with cancer. J Pediatr. 2001;138(2):255-9.
26. Ruud E, Holmstrøm H, Hopp E, Wesenberg F. Central line-associated venous late effects in children without prior history of thrombosis. Acta Paediatr. 2006;95(9):1060-5.
27. Avila ML, Duan L, Cipolla A y col. Postthrombotic syndrome following upper extremity deep vein thrombosis in children. Blood. 2014 14;124(7):1166-73.
28. Avila ML, Pullenayegum E, Williams S y col. Postthrombotic syndrome and other outcomes of lower extremity deep vein thrombosis in children. Blood. 2016 6;128(14):1862-1869.

29. Avila L, Amiri N, De R y col. Characteristics of upper- and lower-extremity deep vein thrombosis and predictors of post-thrombotic syndrome in children. Blood Adv. 2021 12;5(19):3737-3747.

30. Sol JJ, Knoester H, de Neef M y col. Chronic Complications After Femoral Central Venous Catheter-related Thrombosis in Critically Ill Children. J Pediatr Hematol Oncol. 2015;37(6):462-7.

31. O'Brien SH, Li D, Mitchell LG y col. PREVAPIX-ALL: Apixaban Compared to Standard of Care for Prevention of Venous Thrombosis in Paediatric Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL)-Rationale and Design. ThrombHaemost. 2019;119(5):844-853.

32. Mitchell LG, Goldenberg NA, Male C y col. Perinatal and Paediatric Haemostasis Subcommittee of the SSC of the ISTH. Definition of clinical efficacy and safety outcomes for clinical trials in deep venous thrombosis and pulmonary embolism in children. J Thromb Haemost. 2011;9(9):1856-8.

33. Whitworth H, Amankwah EK, Betensky M y col. Updated guidance for efficacy and safety outcomes for clinical trials in venous thromboembolism in children: communication from the ISTH SSC Subcommittee on Pediatric and Neonatal Thrombosis and Hemostasis. J Thromb Haemost. 2023;21(6):1666-1673.

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

Trombosis venosa en sitios inusuales: lo que sabías y lo que no te contaron

Venous Thrombosis in Unusual Sites: What you knew and what no one told you

Maneyro, Alberto José

Complejo Médico Churruca - Visca – C.A.B.A.

amaneyro@gmail.com

CONFERENCIA NACIONAL DR. MIGUEL ANGEL ETCHEVERRY

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 - Numero Extraordinario
XXVI Congreso Argentino
de Hematología: 441-447
Octubre 2023

Palabras claves: trombosis venosa;
trombosis venosa cerebral;
trombosis esplácnica.

Keywords: enous thrombosis;
cerebral venous thrombosis;
splanchnic venous thrombosis.

Lo que sabías…

El tromboembolismo venoso (TEV) que incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP) afecta 1-3 de cada 1000 individuos en el mundo occidental y representa la tercera causa de mortalidad cardiovascular y la causa más importante de mortalidad prevenible entre pacientes hospitalizados[1]. Aunque la forma más común de presentación clínica, en 90% de los pacientes, involucra a las venas profundas de los miembros inferiores, la TVP puede ocurrir potencialmente en cualquier sector del sistema venoso, como los senos venosos cerebrales, las venas abdominales, las venas de los miembros superiores y las venas retinianas; estas localizaciones se conocen como trombosis venosa en sitios inusuales (TVSI) y representan un desafío clínico debido a la heterogeneidad de sus signos y síntomas, a la potencial severidad de su evolución y a la escasez de evidencia adecuada en cuanto a las estrategias terapéuticas[1,2].

A continuación, haremos una revisión de las TVSI más características: la trombosis venosa cerebral (TVC) y la trombosis venosa esplácnica (TVES).

Trombosis venosa cerebral

La TVC representa aproximadamente 0,5-1% de todos los accidentes cerebrovasculares; a diferencia de los eventos vasculares arteriales, es más frecuente en adultos jóvenes (20-50 años), pudiendo presentarse también en niños; su incidencia anual es de 3-4 casos por millón en adultos y 5-7 casos por millón en niños y es más frecuente en mujeres (relación 3:1). Su sintomatología es inespecífica y su forma de comienzo es variable, por lo cual el diagnóstico requiere un alto grado de sospecha. Durante las últimas décadas, su consideración como diagnóstico dife-

rencial en forma precoz, los avances en las técnicas de neuroimágenes y los tratamientos efectivos, han mejorado significativamente el diagnóstico: más del 80% de los pacientes presentan una buena recuperación neurológica[3,4].

La TVC puede afectar tanto a los senos venosos como a las venas cerebrales; las localizaciones más frecuentes son: seno transverso (80-86%), seno sagital superior (60-65%) y múltiples (50-70%); con menor frecuencia se puede observar el compromiso del seno recto (18%), de las venas corticales (17%), de las venas cerebrales internas (11%) y del seno cavernoso (10%)[3,5]. Como se mencionó, la sintomatología es variable: cefalea (80-90% de los casos), convulsiones, síntomas neurológicos focales y trastornos de conciencia (confusión, estupor y coma, sobre todo si hay compromiso de venas profundas); la trombosis del seno cavernoso da un cuadro característico: dolor ocular, proptosis y quemosis. Desde el punto vista de la rapidez de instalación de los síntomas, más de la mitad de los pacientes presentan un cuadro de evolución subaguda (48-72 hs), mientras que aproximadamente un 35% se presenta con síntomas y signos de rápida instalación (<48 hs) y una minoría (7%) muestra un curso más crónico[4].

Con respecto al diagnóstico de TVC, la tomografía axial computarizada (TAC) puede mostrar signos directos (signo de la cuerda, signo del triángulo denso, signo del delta vacío), que son específicos pero raros, o signos indirectos (edema, infartos venosos isquémicos o hemorrágicos), que son más frecuentes, pero inespecíficos; en el 30% de los casos, la TAC es normal. La resonancia nuclear magnética (RMN), si bien permite la visualización directa del trombo, es insensible en estadios precoces; el método diagnóstico de elección es la angiografía por RMN, la cual tiene alta sensibilidad en el diagnóstico de trombosis completas[6].

Los factores de riesgo relacionados al desarrollo de TVC pueden dividirse en infecciosos y no infecciosos. Dentro de los infecciosos podemos encontrar: procesos intracraneales (abscesos, meningitis) o regionales (otitis, sinusitis, tonsilitis, infecciones cutáneas); entre los no infecciosos pueden observarse: factores locales: traumatismos encefálicos, intervenciones neuroquirúrgicas, tumores cerebrales, malformaciones arteriovenosas, catéteres venosos yugulares; y factores generales: embarazo y puerperio, uso de anticonceptivos orales, trombofilias, tumores sólidos, neoplasias mieloproliferativas crónicas, colagenopatías, insuficiencia cardíaca, deshidratación severa; en aproximadamente 20% de los casos no existe un factor de riesgo evidente[3,4,5].

El tratamiento de la TVC incluye: medidas sintomáticas (manejo del edema cerebral y de las convulsiones), antibióticos (en los casos de TVC asociada a infección) y el tratamiento antitrombótico. Con respecto a este último, diversos estudios, tanto ensayos clínicos controlados[7,8,9] como metaanálisis[10], han mostrado que la heparina, tanto no fraccionada (HNF) como de bajo peso molecular (HBPM) son beneficiosas en el tratamiento inicial de estos pacientes, tanto en cuanto a mejoría de signos y síntomas y tasas de recanalización como en relación a la recuperación funcional neurológica y a la mortalidad. La presencia de hemorragia intracraneal (HIC) relacionada a TVC no es una contraindicación para el uso de heparina; los estudios mencionados no observaron mayor riesgo de aparición de HIC ni agravamiento de la existente. Se sugiere mantener el tratamiento con heparina durante 7 a 14 días, mientras el paciente se estabiliza y mejora sus síntomas, continuando luego con fármacos antivitamina K (AVK), manteniendo una razón internacional normatizada (RIN) de 2-3. No se conoce la duración óptima del tratamiento; se sugiere al menos 3 meses en aquellos casos secundarios a un factor de riesgo reversible, de 6 a 12 meses en casos espontáneos, idiopáticos o asociados a una trombofilia de bajo riesgo, y tratamiento indefinido en presencia de un factor de riesgo mayor (cáncer activo, trombofilia de alto riesgo), en aquellos casos en que la obstrucción venosa sea persistente y en TVC recurrentes[11]. En aquellos pacientes que presentan deterioro neurológico persistente con progresión de la trombosis a pesar del tratamiento antitrombótico convencional debe considerarse la terapia endovascular (trombólisis farmacológica o trombectomía mecánica)[11,12]; la trombólisis farmacológica muestra una tasa de respuesta del 70% pero tiene riesgo de HIC o agravamiento de la preexistente; en este grupo de pacientes podría tener un papel la trombectomía mecánica[13].

Con respecto al uso de anticoagulantes orales directos (AOD) en TVC, existen, en adultos: un estudio randomizado (RE-SPECT CVT) que comparó dabigatrán (150 mg c/12) con warfarina (RIN: 2-3) luego

de 15 días de heparina; se incluyeron pacientes con HIC y se excluyeron pacientes con infección del sistema nervioso central, trauma encefálico, cáncer activo e incapacidad para deglutir. No hubo recurrencias trombóticas ni diferencias en la recanalización o recuperación funcional entre dabigatrán y warfarina; hubo menos sangrado mayor con dabigatrán (en su mayoría digestivo) que con warfarina (en su mayoría HIC)[14]; una revisión sistemática y metaanálisis de 6 estudios que comparó AOD (dabigatrán, rivaroxabán y apixabán) con AVK y observó eficacias comparables en cuanto a recanalización y recuperación funcional, y tendencia a menor sangrado mayor con AOD[15]; y un estudio retrospectivo multicéntrico internacional (ACTION-CVT) que comparó AOD y AVK, evidenciando tasas de recanalización, riesgo de recurrencia trombótica y muerte similares, con menor riesgo de sangrado mayor en el grupo de AOD[16]. Se sugiere considerar el uso de AOD en pacientes con TVC con manifestaciones clínicas leves o moderadas y en presencia de HIC una vez lograda la estabilidad clínica, y evitarlos en pacientes con convulsiones (interacción con drogas antiepilépticas) y con trastornos de conciencia[17].

Trombosis venosa esplácnica

La TVES constituye un grupo heterogéneo que incluye: el síndrome de Budd-Chiari (SBC), la trombosis de la vena porta extrahepática (TVPEH), la trombosis venosa mesentérica (TVM) y trombosis de la vena esplénica (TVSP). La localización más frecuente corresponde a la TVPEH seguida de la TVM; en un tercio de los casos hay compromiso múltiple[18].

El SBC (obstrucción al flujo venoso hepatófugo de las venas suprahepáticas con o sin compromiso de la vena cava inferior) es infrecuente en occidente (1:1000000) y con predominio en mujeres. Su cuadro clínico depende del grado y rapidez de la obstrucción venosa y del desarrollo de colaterales; las formas de presentación clínica son: fulminante (5%; necrosis hepática extensa, con encefalopatía hepática), aguda (20%; ascitis y necrosis hepática de desarrollo rápido, sin circulación colateral), crónica (60%; hepatoesplenomegalia, ascitis, ictericia) y asintomática (15%; hallazgo incidental)[19, 20].

La TVPEH tiene una prevalencia de 3,7 casos /100000 personas-años y es responsable de 5-10% de todos los casos de hipertensión portal en occidente. Sus formas de presentación clínica son: aguda (dolor abdominal, fiebre y diarrea, sin hipertensión portal ni circulación colateral), crónica (hipertensión portal con circulación colateral e hiperesplenismo) y asintomática (hallazgo incidental). La transformación cavernomatosa de la vena porta es una complicación de las formas crónicas; suele manifestarse de manera insidiosa y tardía, con signos de hipertensión portal; en su génesis, interviene la proliferación fibroblástica, que transforma el trombo en un tapón colágeno dentro del cual se desarrollan canales venosos tortuosos[21,22].

La TVM tiene una incidencia de 2,7/100000/año, representa 5-15% de todos los eventos isquémicos mesentéricos y se asocia a TVPEH en 70% de los casos. Sus formas de presentación clínica son: aguda (dolor abdominal de comienzo brusco, con alto riesgo de infarto intestinal por trombosis transmural - 30% - y mortalidad cercana al 50%), subaguda (dolor abdominal de varios días de evolución y sangrado manifiesto u oculto) y crónica (hipertensión portal y circulación colateral)[23,24].

La TVSP suele asociarse a TVPEH, manifestándose con signos de hipertensión portal, como hallazgo asintomático, o puede ser aguda (como complicación de esplenectomía o de pancreatitis aguda) y manifestarse con dolor abdominal y eventual sangrado digestivo[25].

El diagnóstico de la TVES se confirma por: ecodoppler (alta sensibilidad para SBC y TVPEH), TAC o RMN. En TVM el método más sensible es la angiografía por TAC. La RMN se reserva para casos donde el ecodoppler resulta no diagnóstico (SBC) o ante la imposibilidad de realizar angiografía por TAC; la RMN también permite visualizar la vena cava inferior y estimar la edad del trombo[26].

Con respecto a los factores de riesgo para desarrollo de TVES, pueden existir factores transitorios y factores persistentes.

Entre los factores transitorios (infrecuentes en SBC, hasta en 60% de los casos en TVPEH), se observan: infecciones intraabdominales (apendicitis, colecistitis, pancreatitis, diverticulitis), cirugías abdominales (esplenectomía, colecistectomía, bypass gástrico, colectomía), tratamiento hormonal, embarazo y puerperio[21].

Entre los factores persistentes, se observan:

- Cirrosis hepática: es responsable del 30% de las trombosis portales; la prevalencia de TVPEH

en individuos con cirrosis es de 10%; desde el punto de vista fisiopatológico se encuentra, en estos pacientes, disminución del flujo portal, deficiencia de síntesis de anticoagulantes naturales y aumento de la generación de trombina[27,28].

- Neoplasias: su prevalencia de TVES: 10-20%; los tumores más frecuentemente observados son: hepatocarcinoma y carcinoma pancreático; la aparición de una TVES puede preceder en hasta 18-20 meses al diagnóstico de cáncer[29].
- Neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC): subyacen al 10% de las TVES; la incidencia de TVES en pacientes con NMPC es de 1-20% y la localización más frecuente es la TVPEH (60%); la mutación JAK2 V617F puede encontrarse en el 50% de los casos de SBC y 33% de TVPEH, aun en aquellos individuos sin otras manifestaciones clínicas de NMPC y con hemograma normal, y se encuentra presente en 95% de pacientes con TVES y NMPC manifiesta. La génesis de la trombosis asociada a la mutación se debería a activación plaquetaria (asociada a la sobreexpresión de P-selectina) y aumento de expresión de factor tisular[30, 31].
- Enfermedad intestinal inflamatoria
- Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN): la prevalencia de HPN en TVES (en particular, SBC) es de 5-12%; 35-50% de los pacientes con HPN tienen SBC.
- Enfermedades autoinmunes (Behçet)
- Trombofilias: la prevalencia de trombofilias en TVES es mayor que en TVP de miembros inferiores (12,3% vs 8,5%); en TVES, la mayor prevalencia se observa en: SBC, TVM y trombosis múltiples; el factor V Leiden es más frecuente en SBC, mientras que la mutación de la protrombina (G20210A) es más frecuente en TVPEH; se observan anticuerpos antifosfolípidos en 15% de pacientes con SBC y 11% en pacientes con TVPEH; el diagnóstico de deficiencias de anticoagulantes naturales (antitrombina, proteínas C y S) puede ser dificultoso si hay fallo hepático[32, 33].

El tratamiento de la TVES aguda se basa en el uso de heparina (HNF o HBPM), seguida de AVK, La anticoagulación previene la extensión de la trombosis y la isquemia, favorece la recanalización de trombos agudos y subagudos y reduce las recurrencias; el inicio de AVK debería considerarse una vez completada la profilaxis del sangrado de várices esofágicas (en pacientes con hipertensión portal); en aquellos individuos con cáncer activo, enfermedad hepática avanzada o plaquetopenia menor a 50000/mm^3 sería preferible el uso de HBPM. Los pacientes con TVM suelen requerir cirugía por infarto intestinal; en ellos, la anticoagulación se inicia en el posoperatorio inmediato. En pacientes con factores de riesgo protrombótico persistentes, con SBC o con TVM, se recomienda la anticoagulación indefinida. En pacientes con TVPEH secundaria a factores de riesgo transitorios (infección, cirugía) se recomienda anticoagulación por 3 meses; en aquellos pacientes que no presentan recanalización puede extenderse a 6 meses; aquellos individuos con factores de riesgo persistentes deberían mantener la anticoagulación en forma indefinida[21,34]. Los pacientes con TVES incidental (que representan aproximadamente el 30% de las TVES) parecen tener una tasa de recurrencia y sangrado similares a los pacientes sintomáticos, aunque con menor tasa de mortalidad, por lo que se beneficiarían con el tratamiento anticoagulante[35].

En los casos asociados a cirrosis hepática, la indicación de anticoagulación debe tener en cuenta el balance entre el riesgo de recurrencia trombótica y el riesgo de sangrado; se recomienda anticoagulación en aquellos pacientes con cirrosis y TVPEH que: a) presentan trombosis reciente (<6 meses), completa o parcialmente oclusiva (>50%), b) presentan trombosis sintomática, o c) son candidatos potenciales a trasplante hepático, independientemente del grado de oclusión; en estos últimos, la anticoagulación prevendría la recurrencia o la progresión de la trombosis, lo cual facilitaría una adecuada anastomosis portal en el trasplante y reduciría la morbimortalidad pos procedimiento; también debería considerarse la anticoagulación en pacientes con cirrosis con TVPEH mínimamente oclusiva (<50%) que progresa en el corto plazo (1-3 meses) o que compromete la vena mesentérica superior. La anticoagulación debería mantenerse hasta la recanalización o por un mínimo de 6 meses, manteniéndola en aquellos pacientes que esperan trasplante hepático[36,37].

En los pacientes que presentan deterioro clínico persistente o progresión a pesar de la anticoagulación deben considerarse otras estrategias terapéuticas: angioplastia con colocación de stent, trombectomía o trombolisis local y derivación portosistémica

intrahepática transyugular (TIPS); este último procedimiento permite bajar la presión y aumentar el flujo portal, favoreciendo la recanalización, sobre todo en aquellos casos con ascitis y sangrado variceal recurrente o ante la contraindicación o fallo de la anticoagulación[38]; en 10-20% de los casos de SBC es necesario el trasplante hepático, el cual brinda una sobrevida a 5 años de 80%[39].

Con respecto al uso de ADO, la evidencia es limitada en cuanto a la calidad de los estudios; el ensayo retrospectivo observacional con mayor número de pacientes a la fecha comparó dabigatrán, rivaroxabán y apixabán con enoxaparina y warfarina en TVPEH no asociada a cirrosis; los resultados mostraron mayor tasa de recanalización y menor incidencia de sangrado mayor en los pacientes que recibieron AOD, no encontrándose diferencias en cuanto a recurrencia trombótica y mortalidad[40]. Otros estudios muestran hallazgos similares (sin diferencias significativas en cuanto a tasas de recanalización, recurrencia trombótica y mortalidad, y con tasa de sangrado mayor similar o menor a favor de AOD)[41-43]. Se sugiere considerar el uso de AOD en pacientes con TVES en pacientes sin cirrosis ni cáncer y en aquellos con trombosis incidentales; deben ser usados con precaución en pacientes con cáncer gastrointestinal (mayor riesgo de sangrado), TVM con isquemia intestinal o cirugía (riesgo de malabsorción), presencia de várices esofágicas y uso concomitante de inhibidores de tirosin-quinasa o de JAK; están contraindicados en aquellos individuos que presentan disfunción hepática severa (Child-Pugh C - dabigatran y apixaban; Child-Pugh B -rivaroxaban)[17].

Lo que no te contaron…

Tomando como ejemplo y punto de partida a las TVSI, y con la obvia extrapolación al estudio de cualquier otra patología humana, resulta evidente que la investigación bibliográfica, cuando se acompaña de un análisis profundo de los métodos, características poblacionales y conclusiones de los autores de los escritos, permite llevar a cabo una evaluación crítica que, además de expandir el conocimiento sobre la entidad en juego, permite entender hallazgos sorprendentes y desentrañar los orígenes de manifestaciones que parecen inexplicables. A modo de ejemplos (a desarrollar):

- Un agente exógeno fue mencionado como factor de riesgo del desarrollo de una complicación trombótica, aunque su mecanismo patogénico es desconocido y parece incomprensible; la investigación del contexto en el cual fue descripta dicha asociación termina revelando una relación fisiopatológica con el fenómeno trombótico mucho más clara que lo que pudiéramos haber imaginado.
- La descripción de una patología trombótica infrecuente en un número impensadamente elevado de pacientes, que evolucionan en forma altamente favorable a pesar de un tratamiento considerado como insuficiente, y que es publicada por autores de un país que pudiera ser considerado de bajo nivel de desarrollo, llevarían, en principio, a quitarle importancia como fuente bibliográfica de interés; la investigación del contexto en el cual se da esa patología y, más aún, del trasfondo social característico de la población afectada, llevan a adjudicarle no sólo importancia médica sino también sociológica.
- La necesidad de determinar la efectividad de un tratamiento anticoagulante en individuos con una patología trombótica incidental asintomática asociada a una condición médica frecuente que podría complicar dicho tratamiento, nos lleva a tomar en cuenta un metaanálisis (llevado a cabo por referentes internacionales en el tema) que concluye que dicho tratamiento antitrombótico es beneficioso en todos los pacientes con dicha condición. La evaluación crítica de dicho metaanálisis, extrayendo y evaluando algunos estudios en él incluidos muestra, en realidad, que nuestra pregunta queda sin resolver.
- Un procedimiento quirúrgico en una patología trombótica grave permite mejorar la sobrevida y calidad de vida de los pacientes afectados; una evaluación de la literatura muestra, además, que dicho procedimiento puede hacer desaparecer un factor de riesgo constitucional para dicha patología.

Estudiar desde el día que nos recibimos de médicos hasta el día en que dejamos de ejercer nuestra profesión (que en muchos casos coincide con dejar de ejercer nuestra vida) es una característica de la profesión médica. Profundizar en el estudio de la bibliografía médica, con una mirada crítica, sin prejuicios ni preconceptos y sin dar nada por sentado, proba-

blemente nos ayudará a entender mejor cómo enfocar los problemas de salud que aquejan a nuestros pacientes, lo cual nos hará mejores profesionales y, seguramente, mejores personas.

Conflictos de interés: el autor declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Porfidia A, Porceddu E, Feliciani D y col. Differences in Clinical Presentation, Rate of Pulmonary Embolism, and Risk Factors Among Patients with Deep Vein Thrombosis in Unusual Sites. Clin Appl Thromb Hemost 2019; 25: 1-6.
2. Abbattista M, Capecchi M, Martinelli I. Treatment of unusual thrombotic manifestations. Blood 2020; 135(5): 326-334
3. Stam J. Thrombosis of the Cerebral Veins and Sinuses. N Engl J Med 2005; 352: 1791-1798.
4. Aguiar de Sousa D. Cerebral Venous Thrombosis: What's New? Hämostaseologie 2021; 41: 25-30.
5. Capecchi M, Abbattista M, Martinelli I. Cerebral venous sinus thrombosis. J Thromb Haemost 2018; 16: 1918-1931.
6. Lafitte F, Boukobza M, Guichard J P. MRI and MRA for diagnosis and follow-up of cerebral venous thrombosis (CVT). Clin Radiol 1997; 52: 672-679.
7. Einhäupl KM, Villringer A, Meister W y col. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. Lancet 1991; 338: 597-600.
8. de Bruijn SF, Stam J. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. Stroke 1999; 30: 484-488.
9. Coutinho JM, Ferro JM, Canhão P, Barinagarrementeria F, Bousser M-G, Stam J; ISCVT Investigators. Unfractionated or low-molecular weight heparin for the treatment of cerebral venous thrombosis. Stroke 2010; 41: 2575-2580.
10. Qureshi A, Perera A. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in the management of cerebral venous thrombosis: A systematic review and meta-analysis. Ann Med Surg (Lond) 2017; 17: 22-26.
11. Einhäupl KM, Bousser M-G, de Bruijn SF y col. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. Eur J Neurol 2006; 13: 553-559.
12. Lewis W, Saber H, Sadeghi M, Rajah G, Narayanan S. Transvenous Endovascular Recanalization for Cerebral Venous Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. World Neurosurg 2019; 130: 341-350.
13. Ilyas A, Chen C-J, Raper DM y col. Endovascular mechanical thrombectomy for cerebral venous sinus thrombosis: a systematic review. J Neurointerv Surg 2017. 9: 1086-1092.
14. Ferro JM, Coutinho JM, Francesco Dentali F y col. Safety and Efficacy of Dabigatran Etexilate vs Dose-Adjusted Warfarin in Patients with Cerebral Venous Thrombosis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol 2019; 76: 1457-1465.
15. Lee GKH, Chen VH, Tan C-H y col. Comparing the efficacy and safety of direct oral anticoagulants with vitamin K antagonist in cerebral venous thrombosis. J Thromb Thrombolysis 2020; 50: 724-731.
16. Yaghi S, Shu L, Bakradze E y col. Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in the Treatment of Cerebral Venous Thrombosis (ACTION-CVT): A Multicenter International Study. Stroke 2022; 53: 728–738.
17. Riva N, Ageno W. Direct oral anticoagulants for unusual-site venous thromboembolism. Res Pract Thromb Haemost 2021; 5: 265-277.
18. Shatzel JJ, O'Donnell M, Olson SR y col. Venous thrombosis in unusual sites: A practical review for the hematologist. Eur J Haematol 2019; 102: 53-62.
19. Valla D-C. Primary Budd-Chiari syndrome. J Hepatol 2009; 50: 195-203.
20. Shin N, Kim YH, Xu H y col. Redefining Budd-Chiari syndrome: A systematic review. World J Hepatol 2016; 8: 691-702.
21. Valeriani E, Riva N, Di Nisio M, Ageno W. Splanchnic Vein Thrombosis: Current Perspectives. Vasc Health Risk Manag 2019; 15: 449-461.
22. Parikh S, Shah R, Kapoor, P. Portal Vein Thrombosis. Am J Med 2010; 123: 111-119.
23. Kumar S, Sarr MG, Kamath PS. Mesenteric Venous Thrombosis. N Engl J Med 2001; 345: 1683-1688.
24. Acosta S, Alhadad A, Svensson P, Ekberg O. Epidemiology, risk and prognostic factors in mesenteric venous thrombosis. Br J Surg 2008; 95: 1245-1251.
25. Weber SM, Rikkers LF. Splenic vein thrombosis and gastrointestinal bleeding in chronic pancreatitis. World J Surg 2003; 27: 1271-1274.
26. Riva N, Ageno W. Clinical manifestations and imaging tools in the diagnosis of splanchnic and cerebral vein thromboses. Thromb Res 2018; 163: 252-259.
27. Gatt A, Riddell A, Calvaruso V, Tuddenham EG, Makris M, Burroughs AK. Enhanced thrombin generation in patients with cirrhosis-induced coagulopathy. J Thromb Haemost 2010; 8: 1994-2000.
28. Stine JG, Wang J, Shah PM y col. Decreased portal vein velocity is predictive of the development of portal vein thrombosis: a matched case-control study. Liver Int 2018; 38: 94-101.
29. Søgaard KK, Farkas DK, Pedersen L, Sørensen HT. Splanchnic venous thrombosis is a marker of cancer and a prognostic factor for cancer survival. Blood 2015; 126: 957-963.
30. Sant'Antonio E, Guglielmelli P, Pieri L. Splanchnic vein thromboses associated with myeloproliferative neoplasms: An international, retrospective study on 518 cases. Am J Hematol 2020; 95: 156-166.
31. Falchi L, Kantarjian HM, Verstovsek S. Assessing the Thrombotic Risk of Patients with Essential Thrombocythemia in the Genomic Era. Leukemia 2017; 31: 1845-1854.
32. Primignani M, Mannucci PM. The role of thrombophilia in splanchnic vein thrombosis. Semin Liver Dis 2008; 28: 293-301.
33. Sutkowska E, McBane RD, Tafur AJ y col. Thrombophilia differences in splanchnic vein thrombosis and lower extremity deep venous

thrombosis in North America. J Gastroenterol 2013; 48: 1111-1118.

34. Abbattista M, Capecchi M, Martinelli I. Treatment of unusual thrombotic manifestations. Blood 2020; 135: 326-334.
35. Candeloro M, Valeriani E, Monreal M y col. Clinical course and treatment of incidentally detected splanchnic vein thrombosis: an individual patient data meta-analysis. J Thromb Haemost 2023; 21: 1592-1600.
36. Pettinari I, Vukotic R, Stefanescu H y col. Clinical Impact and Safety of Anticoagulants for Portal Vein thrombosis in cirrhosis. Am J Gastroenterol 2019; 114: 258-266.
37. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, on behalf of the Baveno VII Faculty. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. J Hepatol 2022; 76: 959-974.
38. Rodrigues SG, Sixt S, Abraldes JG y col. Systematic review with meta-analysis: portal vein recanalisation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis. Aliment Pharmacol Ther 2019; 49: 20-30.
39. Aktas H, Ozer A, Yilmaz TU, Keceoglu S, Can MG, Emiroglu R. Liver transplantation for Budd-Chiari syndrome: A challenging but handable procedure. Asian J Surg 2022; 45: 1396-1402.
40. Naymagon L, Tremblay D, Zubizarreta N y col. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants in noncirrhotic portal vein thrombosis. Blood Adv 2020; 4: 655-666.
41. Ai M-H, Donga W-G, Tan X-P y col. Efficacy and safety study of direct-acting oral anticoagulants for the treatment of chronic portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2020; 32: 1395-1400.
42. Salim S, Ekberg O, Elf J, Zarrouk M, Gottsäter A, Acosta S. Evaluation of direct oral anticoagulants and vitamin K antagonists in mesenteric venous thrombosis. Phlebology 2019; 34: 171-178.
43. Sharma S, Kumar R, Rout G, Gamanagatti SR, Shalimar DM. Dabigatran as an oral anticoagulant in patients with Budd-Chiari syndrome post-percutaneous endovascular intervention. J Gastroenterol Hepatol 2020; 35: 654-662.

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.

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 Anatomo-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 enumerase 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/15.1555/S0363-5023(10)8111-0

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

HEMATOLOGY JOURNAL REGULATIONS

HEMATOLOGÍA

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. Anatomo-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.

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

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 Ftirie 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 Hematologia. 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

ELIGLAS®

Eliglustat Tartrato 100 mg

NUEVO

Un camino simple

Indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG1) que son metabolizadores lentos (ML), intermedios (MI) o rápidos (MR) del CYP2D6.[1]

Referencias: 1. Prospecto ELIGLAS®. Fecha de última revisión ANMAT Abr-2021.

Siguiendo pautas internacionales, el producto ELIGLAS® se encuentra adherido a un Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobado por la ANMAT.
PGR: Conjunto de actividades e intervenciones en Farmacovigilancia diseñadas para identificar, caracterizar, prevenir o minimizar riesgos relacionados a productos medicinales, y la evaluación de la efectividad de esas intervenciones.
Ante cualquier consulta contactar al Departamento de Farmacovigilancia Gador a farmacovigilancia@gador.com o al 0-800-220-2273 (CARE).
El prospecto de ELIGLAS® se encuentra disponible en www.gador.com

Envases conteniendo 60 cápsulas duras

Para más información sobre ELIGLAS® visite www.gador.com

Información exclusiva para profesionales de la salud, prohibida la reproducción total o parcial de estos contenidos sin autorización de Gador S.A.

Gador