

HEMATOLOGIA

ARTÍCULO ORIGINAL

Registro latinoamericano de pacientes con enfermedad de von Willebrand (RL-VWD) congénito y adquirido: resultados preliminares

Profilaxis tromboembólica venosa en pacientes ambulatorios con cáncer bajo tratamiento quimioterápico: utilidad del índice de Khorana en nuestra población

Síndrome hipereosinofílico idiopático infantil corticodependiente

Leucemia/linfoma agudo de linaje mixto no leucémico en paciente pediátrico

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Linfoma de células T intestinal asociado enteropatía y enfermedad celíaca

Heterogeneidad molecular en mieloma múltiple

ATENEO DE LA RESIDENCIA

Microangiopatía trombótica secundaria a dengue

Leucemia aguda con cambio de linaje: reporte de caso clínico y revisión bibliográfica

CASO CLÍNICO

Enfermedad de von Willebrand tipo 2M-C: un diagnóstico fugitivo. Acerca de un caso

Crisis blástica de células dendríticas plasmocitoides y crisis blástica megacarioblástica en dos pacientes con leucemia mieloide crónica: reporte de casos

CORREO DE LECTORES

Gustavo Chiappe

IN MEMORIAN

Lucía C. Kordich

IMÁGENES EN HEMATOLOGÍA

Leucemia aguda de fenotipo mixto



Reblozyl® luspatercept

PRIMER
AGENTE DE
MADURACIÓN
ERITROIDE

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

ESTUDIO COMMANDS

- ✓ **1L SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS**
SIN USO PREVIO DE AEE QUE PUEDEN REQUERIR TRANSFUSIONES DE UGR

ESTUDIO MEDALIST

- ✓ **2L SMD SA**
- ✓ **2L SMD/NMP SA + TROMBOCITOSIS**
FALLA A AGENTE ESTIMULANTE DE LA ERITROPOYESIS (AEE)

ESTUDIO BELIEVE

- ✓ **BETA TALASEMIA**
CON REQUERIMIENTO TRANSFUSIONAL



Presentación de REBLOZYL®:

**vial monodosis de 25 mg
para reconstitución**

UGR=unidades de glóbulos rojos; SMD=síndromes mielodisplásicos; SA=sideroblastos en anillo; NMP=neoplasias mieloproliferativas



HEMATOLOGÍA

ÓRGANO DE DIFUSIÓN DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA

Esta revista se encuentra indizada en: SCIELO, NÚCLEO BÁSICO, LATINDEX, DIALNET, LILACS, SIIC Data Bases, BIREME BRASIL, REDIB, DOAJ.



ISSN: 2250-8309 (versión en línea)



Comisión Directiva

Presidenta: Dra. Juliana Martínez Rolón – Fundaleu, CABA, Argentina. **Vice-Presidenta:** Dra. María Marta Rivas – Hospital Austral, Pilar, Provincia de Bs As, Argentina. **Secretaria General:** Dra. Natalia Schütz – Hospital Italiano, CABA, Argentina.

Secretaria de Actas: Dra. Silvina Palmer – Hospital Británico, CABA, Argentina.

Tesorera: Dra. Silvana Cugliari – Instituto A. Roffo, CABA, Argentina.

Director: Dr. José Ceresetto, Hospital Británico, CABA

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

Comité Editor

Brodsky, Andrés - Hospital de Clínicas J de San Martín, Bs. As., Argentina

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

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

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

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

Mariela Escalante
Producción y Comercialización

Glicela Díaz
Diseño Gráfico

Dr. Gustavo Chiappe
Corrector Gramatical

Consejo Científico Asesor

Altuna, Diana
Hospital Italiano. CABA, Argentina

Arbelbide, Jorge
Hospital Italiano. CABA, Argentina

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

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

Baques, Alejandra
Hospital Cesar Milstein. CABA, Argentina

Basquiera, Ana Lisa
Hospital Italiano. CABA, Argentina

Belli, Carolina
Academia Nacional de Medicina. CABA, Argentina

Bendeck, Georgina
Hospital Italiano, CABA, Argentina

Bertolaccini, María Laura
King's College London, UK

Bezares, Raimundo
Hospital Álvarez. CABA, Argentina

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

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

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

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

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

Custidiano, Rosario
Instituto Alexander Fleming. CABA, Argentina

De Goycochea, Diego
CHUV (Centre Hospitalier Universitaire

Vaudois). Lausanne - Suiza

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

Duarte, Patricio
CEMIC. CABA, Argentina

Dupont, Juan
CEMIC. CABA, Argentina

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

Erramospe, Beatriz
Hospital César Milstein. CABA, Argentina

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

Fernández, Isolda
Fundaleu. CABA, Argentina

Fondevila, Carlos
Sanatorio Bazterrica. CABA, Argentina

Forastiero, Ricardo
Fund. 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 Churrucá-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, Beatriz
Hospital Ramos Mejía. CABA, Argentina

Neme, Daniela
Fundación de la Hemofilia. CABA, Argentina

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

Palmer, Silvina
Hospital Británico. CABA, Argentina

Pavlovsky, Astrid
Centro de Hematología Pavlovsky. CABA, Argentina

Pavlovsky, Miguel
Fundaleu. CABA, Argentina

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

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

Quarichioni, 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 28 Nº 2 • Mayo - Agosto 2024 • Publicada en Agosto de 2024 • 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



AGRADECIMIENTO



La Revista **HEMATOLOGÍA** agradece a todos los profesionales que se han desempeñado como revisores de los artículos recepcionados durante el año 2024:

Agriello, Evangelina
Altuna, Diana
Arbelbide, Jorge
Arias, Mirta
Bagues, Alejandra
Castro Ríos, Miguel
Chiappe, Gustavo
Cugliari, Silvana
Duarte, Patricio
Duboscq, Cristina
Fantl, Dorotea
Fernández, Isolda
Foncuberta, Cecilia
Forastiero, Ricardo
Garate, Gonzalo
García, Eliana
González, Jacqueline
Korin, Jorge
Korin, Laura
Kuperman, Silvina
Mahuad, Carolina
Márquez, Marisa

Martinuzzo, Marta
Meschengieser, Susana
Moiraghi, Beatriz
Nucifora, Elsa
Ponzinibbio, Carlos
Ramos, Anahí
Rivarola, Sofía
Riveros, Dardo
Rojas, Francisca
Rosa, Claudio
Rossi, Andrea
Sackman, Federico
Scazziota, Alejandra
Sciuccati, Gabriela
Stemmelin, Germán
Torres, Oscar
Varela, Marcela
Vicente, Ángeles
Wannesson, Bruno
Wannesson, Luciano
Zerga, Marta

HEMATOLOGÍA

ARGENTINA

VOLUMEN 28 Nº 3 • Diciembre 2024

CONTENIDO

ARTÍCULO ORIGINAL

Registro latinoamericano de pacientes con enfermedad de von Willebrand (RL-VWD) congénito y adquirido: resultados preliminares

Woods AI, Goncalves N, Castera S, Villagra M, Guerrero O, Casinelli MM, Blanco AN, Alberto MF, Sánchez-Luceros A 8

Profilaxis tromboembólica venosa en pacientes ambulatorios con cáncer bajo tratamiento quimioterápico: utilidad del índice de Khorana en nuestra población

Gazzoni, F. Molnar, S. 13

ARTÍCULO ORIGINAL PEDIATRÍA

Síndrome hipereosinofílico idiopático infantil corticodependiente

Lisazu Denis C ; Sliba G ; Do Santos S ; Serralunga C ; Serfaty L 22

Leucemia/linfoma agudo de linaje mixto no leucémico en paciente pediátrico

Herrera Andino ML, Sepich M, López Orozco M, Suen V, Cano AA, Guanchiale L, Luque G, Sánchez AV, Hollmann CH, Basquiera AL, Mas ME 27

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Linfoma de células T intestinal asociado enteropatía y enfermedad celíaca

María Fernanda Cueva Urbina, Joselyn Sánchez, Juan Rosero, Carlos Martin, Teófilo de Luca, Alicia Enrico, Carlos Ponzinibbio 32

Heterogeneidad molecular en mieloma múltiple

Jorge López Villegas 42

ATENEO DE LA RESIDENCIA

Microangiopatía trombótica secundaria a dengue

Agüero Zizzi, R; Majeric, V; Brambilla, A; Zanardi, C; Del Portillo, A; Sánchez, N; Labra, L 51

Leucemia aguda con cambio de linaje: reporte de caso clínico y revisión bibliográfica

Fernández D; Bandin M; Oliveira N; Benegas M; Villalba D; Maymó D 56

CASO CLÍNICO

Enfermedad de von Willebrand tipo 2M-C: un diagnóstico fugitivo. Acerca de un caso

Woods AI, Alberto MF, Castera S, Berger CS, Lopez MS, Martinuzzo ME, Guerrero O, Blanco AN, Sánchez-Luceros A 61

Crisis blástica de células dendríticas plasmocitoides y crisis blástica megacarioblástica en dos pacientes con leucemia mieloide crónica: reporte de casos

D'Antuoni, J; Tito, L; Tellas, M; Freilich, F; Cortez, J; Reina, J; Márquez, N; Ross, S; Torres, A; Quispe, D; Bertolino, Y; Mazzeo, M; Rey, I..... 66

CORREO DE LECTORES

Gustavo Chiappe..... 73

IN MEMORIAN

Lucía C. Kordich

Duboscq Cristina, Forastiero Ricardo, Lauricella Ana M, Martinuzzo Marta, Quintana Irene, Rossi Eleonora..... 75

IMÁGENES EN HEMATOLOGÍA

Leucemia aguda de fenotipo mixto

Nocetti, E G; Minissale, C; Gómez, M; Dejesus, J; Malusardi C..... 77

kemex laboratorio

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



Registro latinoamericano de pacientes con enfermedad de von Willebrand (RL-VWD) congénito y adquirido: resultados preliminares

Latin American registry of patients with congenital and acquired von Willebrand disease (RL-VWD): preliminary results

Woods AI¹, Goncalves N², Castera S¹, Villagra M¹, Guerrero O¹, Casinelli MM¹, Blanco AN¹, Alberto MF¹, Sánchez-Luceros A^{1,3}.

¹Departamento de Hemostasia y Trombosis, Instituto de Investigaciones Hematológicas "Mariano R Castex", Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires. CABA, Argentina.

²Instituto de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires. CABA, Argentina.

³Laboratorio de Hemostasia y Trombosis, Instituto de Medicina Experimental-CO-NICET- Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires. CABA, Argentina.

adrianawoods@gmail.com

Fecha recepción: 19/11/2024
Fecha aprobación: 27/12/2024

PRIMER PREMIO AL MEJOR TRABAJO CIENTÍFICO CATEGORÍA "INVESTIGACIÓN CLÍNICA" EN EL MARCO DEL XVI CONGRESO ARGENTINO DE HEMOSTASIA Y TROMBOSIS 2024, GRUPO CAHT Y VII CURSO EDUCACIONAL DE LA ISTH



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 n° 3: 8-12
Septiembre - Diciembre 2024

Palabras claves: factor von Willebrand, enfermedad de von Willebrand, registros de enfermedades.

Keywords: von Willebrand factor, von Willebrand disease, diseases registries.

Resumen

Si bien la prevalencia de la enfermedad de von Willebrand (VWD) se calcula en el 1% de la población general, no se conoce su prevalencia en América Latina, la subregión más poblada de América del Sur, con aproximadamente 425 millones de habitantes.

Dado que actualmente no existe un registro de pacientes con VWD que integre la región y detalle cuáles son los subtipos más frecuentes y cuáles los tratamientos utilizados, nuestro grupo de trabajo dio inicio a la propuesta del Registro Latinoamericano de Pacientes con VWD (RL-VWD).

Este es un proyecto observacional, multicéntrico, prospectivo y retrospectivo, de no intervención. Su objetivo es describir la prevalencia y características

de la enfermedad en la región, y lograr que cada paciente afectado en América Latina reciba el mejor tratamiento estándar, basado en las recomendaciones internacionales existentes.

Métodos. La población de estudio son individuos de ambos sexos, sin límite de edad, con VWD congénita o adquirida (AVWS). Este proyecto se llevará a cabo mediante la recopilación de datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio de cada paciente.

Resultados. Hasta julio de 2024 se reclutaron 704 pacientes, de los cuales 66,6% son pacientes VWD1; 28,6%, pacientes VWD2, siendo VWD2M el subtipo más frecuente (37,1%). Los países que hasta ahora nos acompañan son: Argentina, Chile, Cuba, Ecuador, México, Nicaragua, y Uruguay.

Conclusión. Este registro nos permitirá obtener información sustancial sobre esta enfermedad en nuestra región y puede servir para promover proyectos de investigación colaborativos y decidir políticas sanitarias adecuadas.

Esperamos incrementar el número de centros participantes de otros países de la región y la incorporación de mayor número de profesionales interesados en formar parte de este proyecto.

Summary

Although the prevalence of von Willebrand disease (VWD) is estimated at 1% of the general population, its prevalence is unknown in Latin America, the most populated subregion of South America, with approximately 425 million inhabitants.

Since there is currently no registry of patients with VWD in the region, detailing which are the most frequent subtypes and which are the treatments used, our working group initiated the proposal of the Latin American Registry of Patients with VWD (RL-VWD).

This is an observational, multicenter, prospective and retrospective, non-interventional project. Its objective is to describe the prevalence and characteristics of the disease in the region, and to ensure that each affected patient in Latin America receives the best standard treatment, based on existing international recommendations.

Methods. The study population is composed of individuals of both sexes, without age limit, with congenital VWD or acquired AVWS. This project will be carried out by collecting epidemiological, clinical and laboratory data of each patient.

Results. By July 2024, 704 patients were recruited, of which 66.6% are VWD1 patients; 28.6% are VWD2 patients, with VWD2M being the most frequent subtype (37.1%). The countries that have accompanied us so far are: Argentina, Chile, Cuba, Ecuador, Mexico, Nicaragua, and Uruguay.

Conclusion. This registry will allow us to obtain substantial information about this disease in our region and can serve to promote collaborative research projects and decide on appropriate health policies.

We hope to increase the number of participating centers from other countries in the region, and the incorporation of a greater number of professionals interested in being part of this project.

Introducción

La enfermedad de von Willebrand (VWD) es el trastorno de la hemostasia primaria más frecuente dentro de las enfermedades que cursan con síntomas hemorrágicos, causado por la ineficiencia cuantitativa o cualitativa del factor von Willebrand (VWF)⁽¹⁾. Se clasifica en dos grandes tipos: los déficits cuantitativos, tipo 1 y tipo 3, y los déficits cualitativos, el tipo 2, con cuatro subtipos⁽²⁾ según el fenotipo de laboratorio: 2A, 2B, 2N y 2M. Los subtipos del VWD tienen presentación clínica muy heterogénea, siendo algunos muy sangrantes. El diagnóstico es complejo, requiere diversas pruebas de laboratorio, incluyendo el análisis de multímeros del VWF para subtipificar las variantes cualitativas.

Aunque el patrón de herencia autosómica de la enfermedad sugeriría una distribución equitativa de pacientes masculinos y femeninos, se diagnostica con mayor frecuencia en mujeres debido a los desafíos hemostáticos de tipo gineco-obstétricos propios del género⁽³⁾, estimándose que de 5 al 10% de las mujeres en edad fértil consultan por menorragia⁽⁴⁾. También se ha descrito una forma adquirida de la enfermedad (AVWS)⁽⁵⁾.

Si bien su prevalencia se calcula en el 1% de la población general⁽⁶⁾, existe información limitada sobre la prevalencia y/o el tratamiento de la VWD en los países en desarrollo, donde vive el 80% de la población mundial, con menos de un tercio del número esperado de pacientes diagnosticados⁽⁷⁾. La población total estimada de América Latina y el Caribe es de aproximadamente 629 millones de habitantes, siendo América del Sur la subregión más poblada, con alrededor de 425 millones de habitantes⁽⁸⁾.

Sobre la descripción y el manejo de VWD en América Latina, la literatura publicada es limitada y no refleja el estado actual de este trastorno en la región^(7,9,10). Actualmente no existe un registro de pacientes con VWD que integre esta región y que detalle cuáles son los subtipos más frecuentes y cuáles son los tratamientos utilizados. Además, el seguimiento de los pacientes no está estandarizado. Algunos países tienen registros únicamente de enfermedades graves que conllevan los costos más altos para los sistemas de salud regionales.

Nuestro grupo inicial de trabajo identificó esta problemática regional y dio inicio a la propuesta del Registro Latinoamericano de Pacientes con

VWD (RL-VWD), enfocado en poder estandarizar las pruebas y/o métodos de diagnóstico, los tratamientos indicados a cada paciente y notificar/informar las complicaciones de los mismos para mejorar las terapias disponibles.

Este proyecto se originó por una red de centros y profesionales, como estudio observacional, retrospectivo/prospectivo y de no intervención, utilizando una base de datos disponible en línea, común a todos.

Este proyecto se registró el 2020-02-07 con el número NCT04279717.

Website:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04279717>.

Investigador responsable: Dra. Analía Sánchez-Luceros, Departamento de Hemostasia y Trombosis, Instituto de Investigaciones Hematológicas "Mariano R Castex", Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires. CABA, Argentina.

Objetivo primario del proyecto:

- Reclutar los pacientes con diagnóstico de VWD y AVWS en América Latina, visualizar frecuencias de tipos y subtipos de la enfermedad.
- Jerarquizar las pruebas utilizadas para el diagnóstico.
- Describir los tratamientos terapéuticos utilizados y la respuesta a los mismos, así como las complicaciones presentadas debido a la enfermedad y/o secundarias a su tratamiento.
- Recopilar datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio de los pacientes, que permitan caracterizar y describir la VWD en la región.
- Recopilar historial de sangrado, cirugías, eventos adversos (hemorrágicos y/o trombóticos), embarazos y su evolución.
- Investigar la influencia de la enfermedad en la calidad de vida de los pacientes.
- Lograr que cada paciente en América Latina afectado por VWD reciba el mejor tratamiento estándar, basado en las recomendaciones internacionales existentes.

Objetivos secundarios:

- Mejorar la atención de los pacientes con VWD.
- Ampliar la visibilidad de esta patología, acercando la posibilidad de un diagnóstico temprano a toda la población, con la precisión necesaria para ofrecer estas herramientas a los médicos y especialistas intervinientes.

- Generar guías de manejo regionales orientadas hacia un diagnóstico y un tratamiento efectivo.

Métodos

La población de estudio consiste en individuos con VWD congénita o adquirida.

Este proyecto se llevará a cabo mediante la recopilación de datos sobre presentación clínica, actualización periódica de historial de sangrado, respuesta a los tratamientos utilizados, eventos adversos relacionados a procedimientos mayores y menores, cirugías, embarazos, partos, presencia de anemia, requerimiento transfusional.

La evaluación de los síntomas hemorrágicos y su severidad se hará mediante el cuestionario ISTH BAT. Este Registro acepta cada modalidad de tratamiento local y no hace recomendaciones específicas acerca de qué producto utilizar.

Cada país participante realiza las determinaciones necesarias o disponibles para alcanzar el diagnóstico siguiendo las normativas internacionales aceptadas. El Registro no exige el uso de determinaciones de laboratorio específicas. Por lo tanto, se acepta el diagnóstico local con la metodología utilizada en cada Centro. La descripción de los métodos diagnósticos utilizados en cada país participante se verá reflejada en etapas más avanzadas del reclutamiento de pacientes.

Se requerirá consentimiento informado en línea de los investigadores participantes.

Criterios de inclusión:

- VWF:Ag y/o VWF:RCo y/o VWF:CB bajos, históricos o adquiridos (<50 UI/dL).
- FVIII:C históricamente bajo (<50 UI/dL) con diagnóstico genotípico de VWD2N.
- Hombres y mujeres, sin límite de edad.

Los datos se recopilan utilizando la herramienta electrónica de captura de datos *Research Electronic Data Capture* (REDCap), alojada en el Instituto de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina^(11,12).

REDCap es un programa diseñado para respaldar la captura de datos para investigación, proporcionando:

- Interfaz intuitiva para captura de datos validados.
- Pistas de auditoría para rastrear manipulación de datos y procedimientos de exportación.
- Procedimientos de exportación automatizados

investigación colaborativos y decidir políticas sanitarias adecuadas.

Este proyecto está abierto a la comunidad científica (médicos, bioquímicos, internistas, etc.) involucrados en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes para que se sumen al mismo.

Esperamos incrementar el número de centros

participantes de otros países de la región, y la incorporación de mayor número de profesionales interesados en este proyecto.

Para todos los que así lo deseen, la página web para incorporarse es la siguiente: <http://registrolatino-vwd.com/formulario>.

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

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

Bibliografía

- Nichols WL, Hultin MB, James AH et al. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia*. 2008;14:171-232. doi: 10.1111/j.1365-2516.2007.01643.x.
- Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC et al. Working Party on von Willebrand Disease Classification. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost*. 2006;4:2103-2114. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.02146.x.
- Franchini M, Mannucci PM. Acquired von Willebrand syndrome: focused for hematologists. *Haematologica*. 2020;105:2032-2037. doi:10.3324/haematol.2020.255117.
- Haley KM, Sidonio RF Jr, Abraham S, Cheng D, Recht M, Kulkarni R. A Cross-Sectional Study of Women and Girls with Congenital Bleeding Disorders: The American Thrombosis and Hemostasis Network Cohort. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020;29:670-676. doi: 10.1089/jwh.2019.7930.
- Kouides PA. Bleeding symptom assessment and hemostasis evaluation of menorrhagia. *Curr Opin Hematol*. 2008;15:465-472. PMID: 18695369.
- Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood*. 1987; 69:454-459. doi: 10.1182/blood.V69.2.454.454.
- Srivastava A, Rodeghiero F. Epidemiology of von Willebrand disease in developing countries. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31:569-76. doi: 10.1055/s-2005-922229.
- Total Population of Latin America and the Caribbean by Subregions 2024. <https://www.worldometers.info/world-population/latin-america-and-the-caribbean-population>
- Woods AI, Sánchez-Luceros A, Meschengieser SS, Kempfer AC, Blanco AN, Lazzari MA. Diagnosis and management of von Willebrand disease in a single institution of Argentina. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37:568-575. doi: 10.1055/s-0031-1281044.
- Rezende SM, Rodrigues SH, Brito KN et al.; HEMOVIDA web Coagulopatias Study Group. Evaluation of a web-based registry of inherited bleeding disorders: a descriptive study of the Brazilian experience with HEMOVIDA web Coagulopatias. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12:27. doi: 10.1186/s13023-016-0560-6.
- Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)-a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;42:377-381. doi: 10.1016/j.jbi.2008.08.010.
- Harris PA, Taylor R, Minor BL et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform*. 2019;95:103208. doi:10.1016/j.jbi.2019.103208.
- Favaloro EJ. Von Willebrand disease: local diagnosis and management of a globally distributed bleeding disorder. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37:440-455. doi:10.1055/s-0031-1281028.



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.

Profilaxis tromboembólica venosa en pacientes ambulatorios con cáncer bajo tratamiento quimioterápico: utilidad del índice de Khorana en nuestra población

Venous thromboembolic prophylaxis in outpatients with cancer on chemotherapy treatment: usefulness of the Khorana score in our population

Gazzoni, F¹ . Molnar, S² .

¹ Servicio de Hematología. Clínica Universitaria Reina Fabiola. Córdoba. Argentina.

² Servicio de Hematología. Clínica Universitaria Reina Fabiola. Córdoba. Argentina.

florenciagazzoni@curf.ucc.edu.ar; soledad molnar@curf.ucc.edu.ar

Fecha recepción: 15/11/2024

Fecha aprobación: 30/12/2024

SEGUNDO PREMIO AL MEJOR TRABAJO CIENTÍFICO CATEGORÍA "INVESTIGACIÓN CLÍNICA" EN EL MARCO DEL XVI CONGRESO ARGENTINO DE HEMOSTASIA Y TROMBOSIS 2024, GRUPO CAHT Y VII CURSO EDUCACIONAL DE LA ISTH



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA

Volumen 28 n° 3: 13-21

Septiembre - Diciembre 2024

Palabras claves: trombosis, cáncer, índice de Khorana, tromboprofilaxis.

Keywords: thrombosis, cancer, Khorana score, thromboprofilaxis.

Resumen

Introducción. El tromboembolismo venoso (TEV) es una complicación frecuente de los pacientes con cáncer. El modelo predictivo de Khorana estratifica el riesgo e identifica pacientes que se benefician de tromboprofilaxis. **Objetivos.** Evaluar utilidad del índice de Khorana para profilaxis de TEV. Correlacionar índice de Khorana con índices COMPASS CAT y ONKO TEV para identificar pacientes oncológicos con riesgo para TEV. **Materiales y métodos.** Estudio observacional, retrospectivo, analítico, enero 2020 a enero 2022. Inclusión: > 18 años, cáncer de reciente diagnóstico previo a iniciar tratamiento. Exclusión: recaída, anticoagulación previa y trombosis arterial. Se evaluaron variables incluidas en los tres índices de riesgo. **Resultados.** 221 pacientes. 64.3% sexo femenino. Edad media 57,3 años. Seguimiento medio 18 meses. 30.3% tumores de riesgo alto (ginecológicos, pulmón, linfoma, vejiga y testículo) y 6.8% riesgo muy alto (páncreas y estómago). 54,7%

sobrepeso/obesidad. Índice Khorana 54,76% (n: 121) riesgo moderado de TEV, 37,10% (n: 82) riesgo bajo y 8,14 % (n: 18) riesgo alto. De 8,14% (n: 18) de pacientes Khorana riesgo alto sólo 16,75% (n: 3) recibieron profilaxis. 56 (25,34%) pacientes desarrollaron TEV, media de 4 meses desde el diagnóstico. Localizaciones más frecuentes: tromboembolismo pulmonar y trombosis venosa profunda. Khorana mostró alta especificidad para predecir trombosis (92,7 %) pero baja sensibilidad (10.7 %). COMPASS CAT y ONKO TEV identificaron mayor cantidad de pacientes de riesgo alto, 41 (73.25%), y 17 (30,3%) respectivamente. **Discusión.** El índice de Khorana mostró alta especificidad para predecir trombosis, pero baja sensibilidad en nuestra población. Los pacientes Khorana >2 no necesitan otro índice para definir profilaxis. Aunque ONKO TEV tiene mayor coincidencia con Khorana, en aquellos de riesgo bajo o moderado COMPASS CAT podría aportar pacientes al grupo de riesgo alto.

Abstract

Introduction. Venous thromboembolism (VTE) is a common complication of cancer patients. The Khorana predictive model stratifies risk and identifies patients who benefit from thromboprophylaxis. **Objectives.** To evaluate the usefulness of the Khorana score for VTE prophylaxis. Correlate the risk of the Khorana score with the risk of the COMPASS CAT and ONKO TEV score. **Materials and methods.** Observational, retrospective, analytical study, January 2020 to January 2022. Inclusion: > 18 years, recently diagnosed cancer prior to starting treatment. Exclusion: relapse, previous anticoagulation and arterial thrombosis. Variables included in the three risk scores were evaluated. **Results.** 221 patients. 64.3% female. Average age 57.3 years. Average follow-up 18 months. 30.3% high risk tumors (gynecological, lung, lymphoma, bladder and testicle) and 6.8% very high risk (pancreas and stomach). 54.7% overweight/obese. Khorana score 54.76% (n: 121) moderate risk of VTE, 37.10% (n: 82) low risk and 8.14% (n: 18) high risk. In high-risk Khorana patients 8.14% (n: 18), only 16.75% (n: 3) received prophylaxis. 56 (25.34%) patients developed VTE, mean of 4 months from diagnosis. Pulmonary thromboembolism and deep vein thrombosis were the most frequent presentations. Khorana showed high specificity for predicting thrombosis (92.7%) but low sensitivity (10.7%). COMPASS CAT and ONKO TEV identified more patients at high risk, 41 (73.25%), and 17 (30.3%) respectively. **Discussion.** The Khorana score showed high specificity but low sensitivity to predict thrombosis in our population. Although ONKO TEV has a greater coincidence

with Khorana, in those with low or moderate risk COMPASS CAT could contribute patients to the high-risk group.

Introducción

El cáncer es responsable del 20% de los casos de tromboembolismo venoso (TEV) y la presencia de una patología oncológica aumenta el riesgo de TEV en siete veces⁽¹⁾.

El modelo predictivo de Khorana (Tabla 1) se desarrolló para estratificar el riesgo de TEV en pacientes con cáncer en tratamiento con quimioterapia y, por lo tanto, identificar a aquellos que podrían beneficiarse de tromboprolifaxis⁽²⁾. Hasta la fecha se han realizado tres estudios de validación prospectiva e independiente del estudio de Khorana: el estudio de Moore⁽³⁾, el estudio CATS⁽⁴⁾ y el estudio de Mandala⁽⁵⁾.

COMPASS CAT (Tabla 2) es otro modelo de predicción de riesgo que incluye variables clínicas (ejemplo: presencia de comorbilidades, internaciones recientes) y es aplicable luego del inicio del tratamiento quimioterápico en pacientes con tumores sólidos⁽⁶⁾.

Por su parte, el ONKO TEV (Tabla 3) surge con la intención de utilizar pocas variables que tengan impacto en detectar pacientes de riesgo alto que se beneficien de profilaxis primaria. Este índice agrega otras variables, no incluidas por Khorana, como compresión vascular o linfática, y enfermedad metastásica⁽⁷⁾. **Objetivos.** Evaluar la utilidad del índice de KHORANA para profilaxis de TEV. Determinar la incidencia de TEV en pacientes oncológicos en nuestra Institución. Correlacionar el riesgo del índice de Khorana con el riesgo de los índices COMPASS CAT y ONKO TEV.

Tabla 1. Índice de Khorana

Índice Khorana		Puntuación
Variables		
Sitio del cáncer	Riesgo muy alto*	2
	Riesgo alto**	1
Plaquetas pretratamiento $350 \times 10^9/L$		1
Hb < 100 g/L o uso de estimulantes (EPO)		1
Leucocitos pre tratamiento $>11 \times 10^9/L$		1
IMC 35 o más		1
*Estómago, páncreas.		
** Ginecológicos, pulmón, vejiga, linfoma, testículo		
Hb (hemoglobina) EPO (eritropoyetina) IMC (índice de masa corporal)		
Riesgo bajo = 0 puntos. Riesgo moderado = 1 a 2 puntos. Riesgo alto ≥ 3 puntos		

Tabla 2. Índice COMPASS CAT

Índice COMPASS CAT		
Variables		Puntuación
Relacionadas al cáncer	Terapia hormonal o antraciclinas	6
	Tiempo del diagnóstico menor a 6 meses	4
	Catéter venoso central	3
	Estadío avanzado	2
Relacionadas al paciente	Factores de riesgo cardiovascular*	5
	Hospitalización reciente por causa médica	5
	Historia personal tromboembolismo venoso	1
Biomarcadores	Plaquetas > 350.000 x 10 ⁹ /L	2
* 2 o más de los siguientes: enfermedad vascular periférica, accidente cerebrovascular isquémico, cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, diabetes, obesidad, dislipemia		
Riesgo bajo/intermedio = 0 a 6 puntos Riesgo alto ≥ 7 puntos		

Tabla 3. Índice ONKO TEV

Índice ONKO TEV	
Factor de riesgo	Puntuación
Khorana > 2	1
Tromboembolismo venoso previo	1
Enfermedad metastásica	1
Compresión vascular/ linfática	1
Riesgo bajo = 0 puntos. Riesgo moderado = 1 punto. Riesgo alto ≥ 2 puntos	

Materiales y métodos

Estudio retrospectivo observacional, en pacientes de los servicios de Hematología y Oncología, entre enero de 2020 y enero de 2022. Se recopilaron los datos de las historias clínicas. Criterios de inclusión: mayores de 18 años. Pacientes de reciente diagnóstico de cáncer, previo al inicio del tratamiento con quimioterapia/inmunoterapia u hormonal de primera línea. Criterios de exclusión: recaída de enfermedad, tratamiento anticoagulante previo y trombosis arteriales. Variables del estudio: demográficas, edad y sexo. Variables incluidas en cada índice (Khorana, COMPASS CAT y ONKO TEV). Análisis estadístico: se creó una base de datos de tipo Excel. Para las variables cuantitativas se calcularon medidas de centralización y dispersión (media y desvío estándar), y para las variables categóricas se calcularon distribuciones absolutas y porcentuales. Se aplicó test chi-cuadrado en la correlación de variables categóricas. En todos los casos se consideró un nivel de significancia de 0.05 (valor p 0.05). Se

utilizó el programa estadístico InfoStat (v.2020).

Resultados

Características generales de la población

La población estudiada estuvo conformada por 221 pacientes ambulatorios con cáncer de reciente diagnóstico bajo tratamiento quimioterápico. La mayoría de los pacientes era de sexo femenino, 64.3% (n: 142). La edad media (DE) fue de 57,3 (DE 14,9) años. La media (DE) de seguimiento de los pacientes fue de 18 (DE 6) meses desde el diagnóstico de cáncer. La frecuencia de los diferentes tipos de cáncer incluidos en este estudio se muestra en la tabla 4. Factores de riesgo para tromboembolismo venoso Al evaluar el índice de masa corporal (IMC), se observó que el 39,8% (n: 88) presentaban normopeso, mientras el 54,7% (n: 121) tenía sobrepeso u obesidad. La distribución de los factores de riesgo establecidos por los índices Khorana, COMPASS CAT y Onco Tev se muestran en la tabla 5.

Tabla 4. Distribución de la frecuencia de tipos de cáncer en la población estudiada

Localización de tumor (n: 221).			
Riesgo	Variable	n	%
Muy alto	Páncreas	11	4,98
	Estómago	4	1,81
Alto	Ginecológicos	32	14,48
	Pulmón	14	6,34
	Linfoma	13	5,88
	Vejiga	6	2,71
	Testículo	2	0,90
Bajo	Otros	169	62,9

Tabla 5. Frecuencia de factores de riesgo para tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer de acuerdo a índice de Khorana, COMPASS CAT y Onco Tev

Factores de riesgo			
Índice de Khorana	Variable	n	%
Sitio del tumor	Riesgo muy alto	15	6,8
	Riesgo alto	67	29,4
	Riesgo bajo	169	62,9
Hemograma	Plaquetas $\geq 350 \times 10^9/L$	25	11,3
	Hb $< 100 \text{ g/L}$	44	19,9
	Uso previo EPO rhu	2	0,9
	Leucocitos $> 11 \times 10^9/L$	32	14,5
- IMC	≥ 35	46	20,8
Índice COMPASS CAT			
Relacionadas al cáncer	Terapia hormonal o antraciclinas	27	12,2
	Tiempo al dx < 6 meses	221	100
	Catéter venoso central	66	29,9
	Estadío avanzado	140	63,4
Relacionadas al paciente	Factores de riesgo CV (≥ 2)	45	20,4
	Hospitalización reciente	15	6,8
	Historia personal de TEV	2	0,9
- Biomarcadores	Plaquetas $> 350 \times 10^9/L$	25	11,3
Índice ONKO TEV			
	Khorana > 2	18	8,1
	TEV previo	2	0,9
	Enfermedad metastásica	140	63,4
	Compresión vascular/ linfática	14	6,3

*Hb: hemoglobina. EPO: Eritropoyetina. dx: diagnóstico. CV: cardiovascular. TEV: tromboembolismo venoso.

Estratificación de riesgo de tromboembolismo venoso.

Por índice de Khorana el 54,76% (n: 121) presentó riesgo moderado de TEV, mientras que el 37,10% (n: 82) fueron riesgo bajo y el 8,14 % (n: 18) riesgo alto (Figura 1).

Enfermedad tromboembólica

Del total de la población, 25,34% (n: 56) pacientes presentaron trombosis. La trombosis se presentó en una media (DE) de 4,00 meses (2,00) desde el diagnóstico de cáncer. El tromboembolismo pulmonar y la trombosis venosa profunda fueron los sitios más frecuentes de TEV (Figura 2).

Los pacientes de riesgo moderado y alto tuvieron mayor incidencia de TEV, 27.2% y 33% versus 20% de riesgo bajo. Sin embargo, no hubo diferencia signifi-

cativa en el análisis estadístico (p= 0.386) (Figura 3). En la población con trombosis (n: 56) los tumores más frecuentes fueron ginecológicos (endometrio y cérvix) (26,8 %) y colon (19,6 %). La compresión de vasos se produjo en linfomas Hodgkin con masa mediastinal voluminosa, linfomas no Hodgkin con adenopatías voluminosas y compresión de venas de miembros inferiores, y tumores sólidos en contacto particularmente con vasos, por ejemplo, adenocarcinoma de pulmón e invasión de vasos del hilio pulmonar o cáncer renal que comprime arteria y/o vena renal.

Utilidad predictiva del índice Khorana para prevención de tromboembolia venosa

El índice de Khorana mostró alta especificidad para predecir trombosis (92,7 %), pero baja sensibilidad (10.7 %) (Tabla 6).

Figura 1. Distribución de la población según riesgo por índice de Khorana (n: 221).

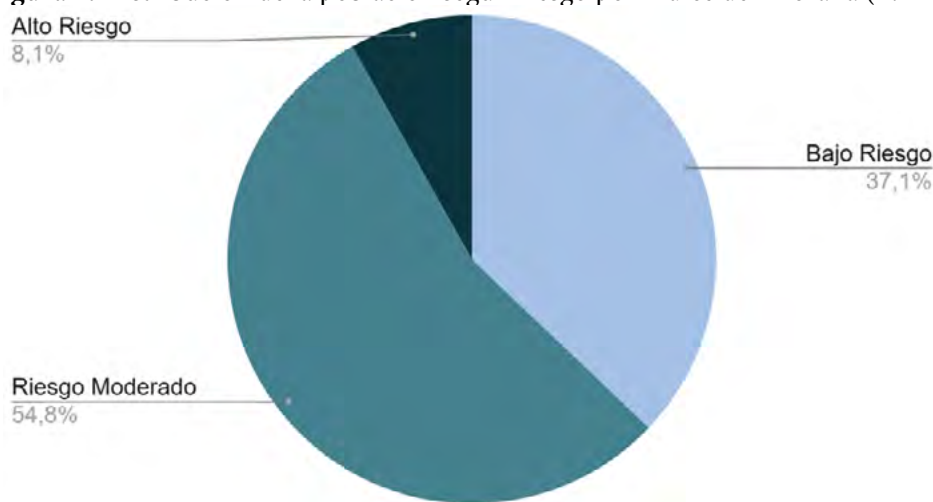
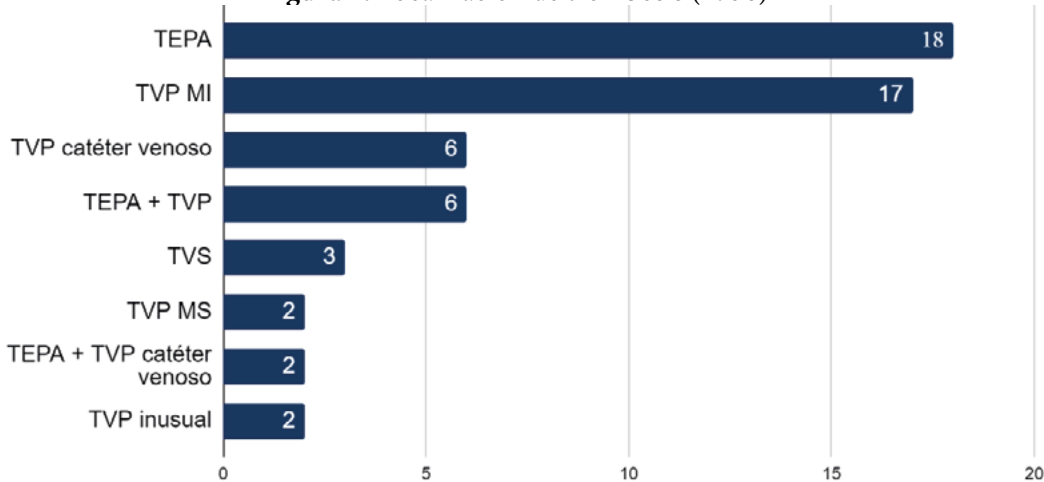


Figura 2. Localización de trombosis (n: 56)



Correlación entre el índice de Khorana y los índices COMPASS CAT y ONKO TEV.

Del total de la población, el grupo Khorana de riesgo alto estuvo conformado por el 8,14% de los pacientes (n: 18). Al relacionar este grupo de riesgo con el puntaje obtenido en los índices COMPASS CAT y ONKO TEV encontramos que la mayoría de los pacientes también se estratifican como riesgo

alto. Esta relación fue estadísticamente significativa (Tabla 7).

De los 56 pacientes que presentaron trombosis, sólo 6 (10.7%) tuvieron índice de Khorana de alto riesgo. Tanto COMPASS CAT como ONKO TEV identificaron mayor cantidad de pacientes en el grupo de riesgo alto, 73.25% (n: 41) COMPASS CAT, y 30,3% (n: 17) ONKO TEV, respectivamente (Tabla 8).

Figura 3. Porcentaje de pacientes con trombosis según índice Khorana (p=0,386)

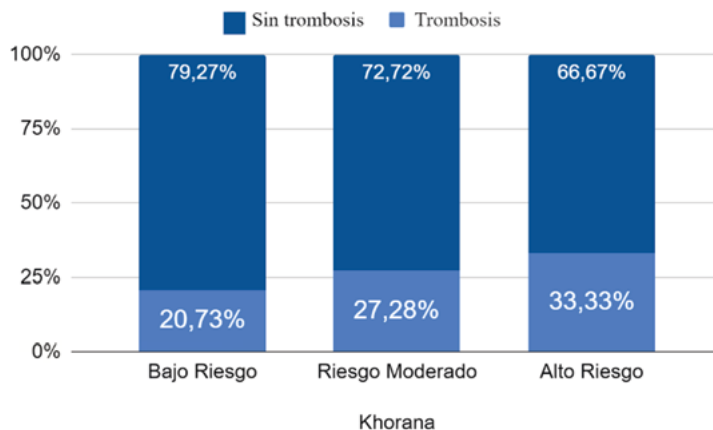


Tabla 6. Capacidad predictiva de trombosis del índice de Khorana

	%	I.C 95%	
		Límite inferior	Límite superior
Prevalencia de enfermedad	25,3	19,9	31,7
Pacientes diagnosticados correctamente	71,9	65,4	77,7
Sensibilidad	10,7	4,4	22,6
Especificidad	92,7	87,4	96,0
Valor predictivo positivo	33,3	14,4	58,8
Valor predictivo negativo	75,4	68,7	81,0

Tabla 7. Índice de Khorana según COMPASS CAT y ONKO TEV

Riesgo alto		khorana		Valor p
		No (n: 202)	Sí (n: 18)	
COMPASS CAT	No	105	1	0,0002
	Sí	98	17	
ONKO TEV	No	177	1	< 0,0001
	Sí	28	17	

Tabla 8. Correlación entre los diferentes índices de predicción

Khorana	Pacientes con trombosis (n: 56)				
	COMPASS CAT		ONKO TEV		
	Bajo/Moderado	Alto	Bajo	Moderado	Alto
Riesgo bajo (n: 17)	7	10	9	6	2
Riesgo moderado (n: 33)	7	26	5	19	9
Riesgo alto (n: 6)	0	6	0	0	6

Discusión

La enfermedad tromboembólica es la segunda causa de muerte en pacientes con cáncer después de la progresión. La ocurrencia de este evento en la población estudiada fue de 25.34 %, coincidente con la bibliografía: las guías ASH 2021⁽²⁾, de la Sociedad Argentina de Hematología⁽¹⁾ y el Registro Argentino de Trombosis del Grupo Cooperativo de Hemostasia y Trombosis (CAHT-RAT)⁽⁸⁾ afirman que el 20% de los episodios de TEV ocurren en pacientes con cáncer. Con respecto a la mediana de presentación de trombosis desde el diagnóstico de cáncer la mayoría presentó TEV en los primeros 4 meses, dato que coincide con el estudio de Mulder y colaboradores⁽⁹⁾, donde el 75% del diagnóstico fue durante los primeros dos ciclos de quimioterapia (que suele ser antes de los 6 meses).

Múltiples estudios clínicos aleatorizados demostraron que la tromboprofilaxis ambulatoria es factible, segura y eficaz. Sin embargo, la selección de los candidatos a la misma sigue siendo motivo de controversia⁽¹⁰⁾.

El índice de Khorana es el modelo de predicción clínica más utilizado para identificar pacientes ambulatorios con cáncer con mayor riesgo de desarrollar TEV durante la quimioterapia. La incidencia de TEV en las distintas categorías en la cohorte de derivación fue: riesgo bajo: 0,8%, riesgo intermedio: 1,8% y riesgo alto: 7,1%. El valor predictivo positivo fue del 6,7 % con alto valor predictivo negativo, 98,5%. Especificidad del 88% con sensibilidad del 35,7%⁽¹¹⁾. En nuestro trabajo obtuvimos también un alto valor predictivo negativo (75,4%) con alta especificidad (92,7%), pero la sensibilidad fue menor en nuestro grupo (10,71% vs 40%).

La profilaxis primaria se recomienda en pacientes ambulatorios con tratamiento antitumoral sistémico y riesgo intermedio/alto identificado por un índice de riesgo validado (Khorana ≥ 2), sin sangrado activo y sin riesgo de sangrado (1B)⁽¹²⁾. Las guías internacionales de ASH 2021 también recomiendan tromboprofilaxis en pacientes ambulatorios con riesgo moderado según Khorana⁽¹³⁾. Este modelo es altamente predictivo del riesgo de mortalidad y supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer⁽¹⁴⁾. En nuestra población el 25% presentó Khorana ≥ 2 . Sin embargo, la profilaxis fue utilizada en un número muy bajo de pacientes (Ej. pacientes con compresión vascular).

Se desarrollaron otros modelos de predicción con variables no incluidas en Khorana. El índice COMPASS CAT en su validación incluyó 3814 pacientes; la incidencia de TEV fue 8,58% (2,27% en riesgo bajo/moderado y 6,31 % en alto). Encontramos diferencia en cuanto a la incidencia superior de TEV en nuestra población (25.34 %), que podría deberse a que nuestro estudio incluyó pacientes de diagnóstico reciente de cáncer, por lo que la puntuación ya inicia con 4 puntos. Nuestra mediana de edad fue de 60 años por lo que muchos presentaban comorbilidades que sumaban al puntaje.

El índice de ONKO TEV⁽⁷⁾ incluyó en su estudio de validación 843 pacientes. 8,6% (n: 73) con TEV (incidencia menor a nuestro trabajo). Este modelo incluye menos variables, pero fuertemente relacionadas con el riesgo de trombosis en relación con patología oncológica per se (enfermedad metastásica y compresión de vasos).

En el estudio AVERT⁽¹⁵⁾, 563 pacientes ambulatorios con cáncer y índice de Khorana 2 o más, fueron aleatorizados a profilaxis con apixabán vs placebo durante 180 días. 4,2% (n: 12/288) pacientes del grupo apixabán presentaron TEV comparados con 10,2% (n: 28/275) del grupo placebo (p<0.001). El ensayo CASSINI⁽¹⁶⁾ evaluó a 841 pacientes con puntuación de Khorana 2 o más. Fueron asignados a recibir profilaxis con rivaroxabán o placebo durante 180 días. 5,95% (n: 25/420) en grupo profilaxis presentaron trombosis vs 8,79% (n: 37/421) del grupo placebo (p = 0,101). Ambos concluyen que la tromboprofilaxis reduce los eventos de TEV y la mortalidad por trombosis.

Recientemente un metaanálisis de 13 artículos mostró que el índice COMPASS CAT puede identificar eficazmente a los pacientes con riesgo de TEV, sensibilidad de 0,76 y especificidad de 0,67⁽¹⁷⁾ Además, este índice permitió identificar más pacientes de riesgo alto, especialmente en cáncer de pulmón⁽¹⁸⁾.

Para mejorar la precisión de Khorana, Cella et al.⁽¹⁹⁾ desarrollaron y validaron externamente el modelo ONKO TEV, demostrando buena calibración y capacidad para discriminar entre riesgo bajo y alto de TEV. Cuando se integran ambos modelos predictivos, ONKO TEV parece superior a la puntuación de Khorana para guiar la estratificación de riesgo.

Estos datos nos permiten inferir que la combinación de índices es una herramienta en la predicción de trombosis en esta población. El índice de ONKO

TEV es el que más coincide en nuestra población con la estratificación de riesgo del índice de Khorana. Por otro lado, en la población con Khorana 0 a 2 puntos, el índice de COMPASS CAT sumaría pacientes de riesgo alto que podrían beneficiarse con la profilaxis.

El índice de Khorana ha demostrado ser una herramienta útil y fiable para predecir el riesgo de TEV.

Sin embargo, ningún modelo de predicción clínica es perfecto y siempre deben considerarse factores individuales en la evaluación a la hora de decidir la indicación de profilaxis. Se necesitan estudios comparativos entre los índices para determinar si su uso combinado podría identificar subpoblaciones de riesgo infraestimadas por un índice único.

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

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

Bibliografía

1. Lyman GH, Carrier M, Ay C, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv.* 2021;5(4):927-974. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003442.
2. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008 May 15;111(10):4902-7. doi: 10.1182/blood-2007-10-116327.
3. Moore R, Adel N, Riedel E y col. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin based chemotherapy. A large retrospective analysis. *J Clin Oncol.* 2011;29:3466-73. doi: 10.1200/JCO.2011.35.5669.
4. Ay C, Dunkler D, Marosi C y col. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood.* 2010;116:5377-82. doi: 10.1182/blood-2010-02-270116.
5. Mandala M, Clerici M, Corradino I y col. Incidence, risk factors and clinical implications of venous thromboembolism in cancer patients treated within the context of phase I studies: the 'SEND0 experience'. *Ann Oncol.* 2012;23:1416-21. doi: 10.1093/annonc/mdr524.
6. Gerotziafas G, Thaier A, Spyropoulos A y col. A Predictive Score for Thrombosis Associated with Breast, Colorectal, Lung, or Ovarian Cancer: The Prospective COMPASS-Cancer-Associated Thrombosis Study. COMPASS CAT Working Group. *The Oncologist.* 2017;22:1222-1231. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0414.
7. Cella C, Di Minno G, Carlomagno C y col. Preventing Venous Thromboembolism in Ambulatory Cancer Patients: The ONKOTEV study. *The Oncologist.* 2017;22:1-8. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0246.
8. Pozner R, Giumelli C, Puente D y col. Actualización año 2022 Grupo CAHT RAT: Trombosis asociada a cáncer. 2022. <https://www.grupocaht.com/trombosis-asociada-a-cancer/>.
9. Mulder F, Horváth-Puhó E, Van Es N y col. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood.* 2021;137:1959-69. doi: 10.1182/blood.2020007338.
10. Khorana A. Cancer-associated thrombosis: updates and controversies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;12(1):626-30. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.62.
11. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predic-

- tive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008 May 15;111(10):4902-7. doi: 10.1182/blood-2007-10-116327.
12. Farge D, Frere C, Connors J y col. The International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. *Lancet Oncol*. 2022;23:334-47. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00160-7.
 13. Lyman GH, Carrier M, Ay C et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv*. 2021;5(4):927-974. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003442.
 14. Muñoz Martín A, Font Puig C, Navarro Martín L y col. Clinical guide SEOM on venous thromboembolism in cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2014;16:1079-90. doi: 10.1007/s12094-014-1238-y.
 15. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R y col. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:711-719.
 16. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK y col. CASSINI Investigators. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Feb 21;380(8):720-728. doi: 10.1056/NEJMoa1814630.
 17. Zhou W, Chen S, Yang J y col. Accuracy of the COMPASS CAT thrombosis risk assessment scale in predicting venous thromboembolism in cancer patients: a meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2024 Oct;57(7):1193-1205.
 18. Abdel-Razeq H, Sharaf B, Al-Jaghbeer MJ y col. COMPASS CAT versus Khorana risk assessment model for predicting venous thromboembolic events in patients with non-small cell lung cancer on active treatment with chemotherapy and/or immunotherapy, the CKRAM study. *J Thromb Thrombolysis*. 2023;56: 447-453.
 19. Cella CA, Djulbegovic B, Hozo I y col. Comparison of Khorana vs. ONKOTEV predictive score to individualize anticoagulant prophylaxis in outpatients with cancer. *Eur J Cancer*. 2024 Sep;209:114234. doi: 10.1016/j.ejca.2024.114234.



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

Síndrome hipereosinofílico idiopático infantil corticodependiente

Corticosteroid-dependent pediatric idiopathic hypereosinophilic syndrome

Lisazu Denis ; Sliba G ; Do Santos S ; Serralunga C ; Serfaty L .

*Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital HIEMI.
Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina.*

carolinalisazudenis@hotmail.com

Fecha recepción: 25/7/2024
Fecha aprobación: 15/11/2024



ARTÍCULO
ORIGINAL
PEDIATRÍA

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 n° 3: 22-26
Septiembre - Diciembre 2024

Palabras claves: síndrome hipereosinofílico idiopático/tratamiento farmacológico, pediatría, corticoides.

Keywords: idiopathic hypereosinophilic syndrome/pharmacological treatment, pediatric, corticosteroids.

Resumen

Paciente de 3 años de edad con retraso global del desarrollo, antecedente de desnutrición crónica, síndrome bronco obstructivo y síndrome hipereosinofílico idiopático (HES) corticodependiente de un año de evolución. Se descartan causas reactivas (infecciosas, medicamentosas, autoinmunes, inflamatorias, alérgicas, neoplásicas, endocrinológicas) y primarias clonales o familiares. Su corticodependencia plantea desafíos en el tratamiento a largo plazo. El paciente hoy se encuentra bajo tratamiento con meprednisona 0.75 mg/kg/día asociado con hidroxiurea 20 mg/kg/día con muy buena evolución.

Abstract

The aim of this report is to describe a 3-year-old patient with global developmental delay, history of chronic malnutrition, broncho-obstructive syndrome and idiopathic hypereosinophilic syndrome of one year of evolution. The most common causes of eosinophilia are discarded: reactive (drug induced, inflammatory, allergic, infectious, neoplastic disorders, autoimmune, endocrinopathy disease) and familial or clonal eosinophilia. His corticosteroid dependence poses treatment challenges. Today the patient is under treatment with meprednisone 0.75 mg/kg/day associated with hydroxyurea 20 mg/kg/day with good evolution.

Introducción

En condiciones fisiológicas se observan eosinófilos en tejidos linfoides, mucosa gastrointestinal y útero. En médula ósea (MO) representan un 1 a 6% de la celularidad, los cuales producen un recuento de eosinófilos en sangre periférica entre un 0.05 a un $0.5 \times 10^9/l$. Su producción se encuentra controlada por factores de transcripción, citoquinas, IL5, IL3, factor estimulante de granulocitos macrófagos estimulado por linfocitos T activados, mastocitos y células estromales^(1,2). Dichos factores aumentan en las eosinofias reactivas. En la activación marcada y prolongada pueden migrar a otros órganos como piel, corazón y pulmones, causando daño.

Las causas de hipereosinofias mayormente descritas son las reactivas. En Latinoamérica las enteroparasitosis representan 45%, seguidas por las medicamentosas, las alérgicas, autoinmunes, inflamatorias, endocrinológicas, neoplásicas con eosinofilia no clonal (15% de linfomas de Hodgkin), linfoproliferativas y variantes linfocíticas cuyo tratamiento es dirigido a la causa que la ocasiona.

Como eosinofilia (Eo) clonal, son descritas la neoplasia mieloides o linfoides. Se genera por fusión de genes que codifican para tirosinas kinasas que comprometen el receptor alfa y beta del factor de crecimiento de plaquetas (*PDGFRA* y *PDGFRB* respectivamente) o el receptor del factor de crecimiento (*FGFR*) fibroblástico. También se observan descritas neoplasias mieloides crónicas, síndromes mieloproliferativos, leucemias mieloides agudas con tr(8,21), inversión del 16 y leucemias linfoblásticas agudas.

Sólo una vez descartadas las causas anteriormente descritas, tanto reactivas, clonales como familiares, será considerada la sospecha diagnóstica de síndrome hipereosinofílico de origen idiopático. Dicho trastorno se halla caracterizado por una elevación sustancial y persistente de eosinófilos y sus mediadores, desencadenando infiltración multisistémica, daño de órgano y gran variedad de manifestaciones clínicas, tales como erupción cutánea, nefritis, neumonitis, manifestaciones pleuropulmonares, hepatitis, vasculitis, mialgias, neuropatía, cardiopatía, etc.⁽¹⁾.

Las definiciones de hipereosinofilia y síndrome hipereosinofílico⁽¹⁻⁷⁾ se basan en la propuesta de Chusid de 1975, que se basa en los siguientes criterios: recuento de eosinófilos mayor o igual a 1500,

que persiste más de 6 meses, de causa desconocida y asociada a signos de compromiso y/o disfunción de órgano.

Su incidencia y prevalencia es actualmente desconocida. No existe un consenso del RAE en sangre periférica para el cual el tratamiento sea necesariamente obligatorio en pacientes asintomáticos. El RAE no se correlaciona con el nivel de riesgo de daño de órgano, siendo indicación de tratamiento el daño de órgano independientemente del recuento de eosinófilos.

Las metas terapéuticas son reducir el RAE y mantener un nivel prudencial menor a $1.000/mm^3$ ⁽²⁾, en función de reducir la infiltración en los tejidos y controlar el daño.

- En casos de tratamiento de emergencia se indica 1 mg/kg/día de metilprednisolona endovenosa⁽²⁾.
- Como terapia de primera línea se indica prednisona.
- Con *FIP1L1/PDGFR* positivos imatinib 100 a 400 mg/día.
- Los agentes de segunda línea son hidroxiurea e interferón α .
- En enfermedad refractaria están indicados los inmunomoduladores, como ciclosporina, con pobre eficacia y tolerancia, y azatioprina, reservado para casos de miositis o cardiopatía asociada⁽²⁾. También se describen los anticuerpos monoclonales anti IL5 alemtuzumab y mepolizumab, entre otros⁽²⁾.
- En HES idiopáticos refractarios aun documentando *FIP1L1/PDGFR* negativos de podría realizar una prueba terapéutica corta con imatinib 100-400 mg diarios por un período de 4 a 6 semanas y evaluar respuesta^(4,6).
- El trasplante de MO está indicado para pacientes con progresión de enfermedad a pesar de las terapias convencionales⁽³⁾.

Dada la baja incidencia y prevalencia de dicha entidad en la población mundial, siendo más frecuente la aparición en la población adulta junto con la pobre evidencia bibliográfica de tratamientos efectivos de segunda línea en la población pediátrica, es de nuestro interés compartir la presentación de un caso de síndrome hipereosinofílico idiopático en seguimiento por el Servicio de Hematología de un Hospital Materno Infantil de nivel III de la Provincia de Buenos Aires.

Materiales y métodos

Reporte de caso

Paciente de 3 años de edad con retraso global del desarrollo, antecedente de desnutrición crónica y síndrome bronco obstructivo. Abuelos maternos consanguíneos. Sin alteraciones hematológicas familiares.

En mayo 2023 es derivado por Eo severa, deposiciones semidesligadas, síndrome febril y dolor abdominal. Como datos positivos al ingreso presenta un hemograma con anemia normocítica normocrómica, leucocitosis con neutrofilia, linfocitosis y eosinofilia severa, con plaquetas normales. Hemoglobina (Hb): 9.6 gr/dL, hematocrito (Hto): 29%, volumen corpuscular medio (VCM): 76 fl, CHCM: 35 gr/dL, glóbulos blancos (Gb): 40.800/mm³, neutrófilos segmentados (Ne): 30%, eosinófilos (Eos): 50%, recuento absoluto de eosinófilos (RAE): 20.400/mm³, linfocitos (Li): 20%, plaquetas 250.000/mm³. En el frotis los eosinófilos presentaban núcleos polilobulados y vacuolas en su interior (figura 1 a y b). Eritrosedimentación (ERS): 100 mm. PCR 129 mg/L.

Serología positiva para *Toxocara canis*. IgE dentro de límites normales. Se realiza seguimiento y controles con Infectología, descartándose cuadro de síndrome de larva migrans. Panel inmunohematológico negativo. Se solicita estudio de exoma para pesquisa de inmunodeficiencias. Resultado pendiente.

Punción aspirativa de médula ósea (PAMO) Serie megacariocítica presente, celularidad conservada. Serie eritroide: 26%, mieloide: 63%, linfoide: 11% (figura 2). Citometría de flujo (CF): sin blastos. Eosinófilos: 67.1%. Estudio genético: negativo para mutaciones asociadas a eosinofilia. Estudio citogenético 46XY.

Videoesoscopia alta con biopsia: infiltración eosinofílica del 50% en antro gástrico y duodeno. Se descarta eosinofilia de origen alérgico dada la indemnidad de la mucosa. Por otra parte, se realiza test del sudor por contexto de diarreas y cuadro bronco obstructivo recurrente, con resultado negativo. Inicia meprednisona 2 mg/kg/día por un mes y con RAE 1.910/mm³ se suspende glucocorticoide y se cita a control al mes. Al mes de haber suspendido tratamiento, presenta

Figura 1 a y b. Eosinofilos extendido de sangre periférica.

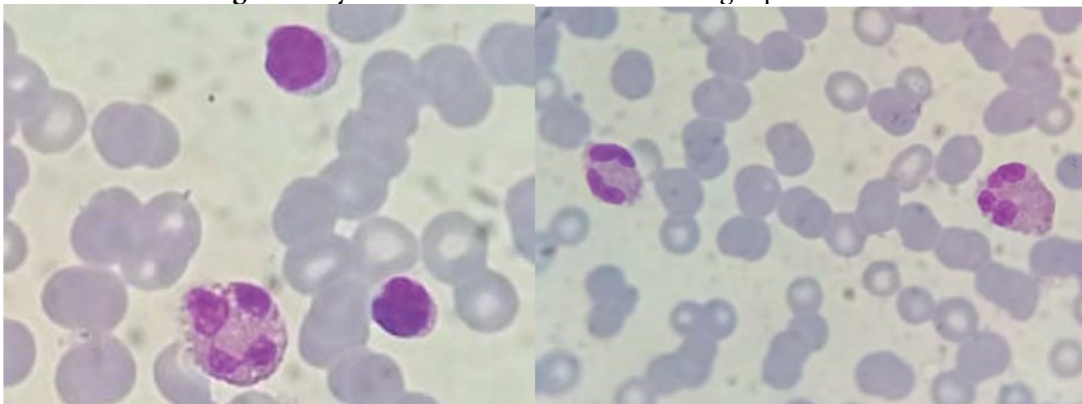
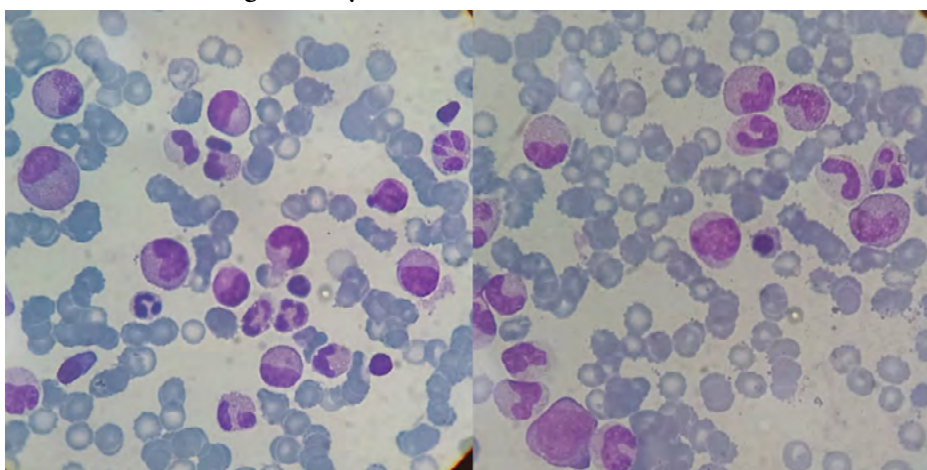


Figura 2 a y b. Extendido de Médula Ósea.



RAE: 5.220/mm³ por lo que reinicia meprednisona 1 mg/kg/día vía oral. Con laboratorio control a los 11 días y RAE en descenso se decide descender glucocorticoide para evitar efectos adversos a largo plazo hasta suspenderlo y asociar hidroxiurea a 15 mg/kg/día vía oral como ahorrador de glucocorticoide. Se cita al paciente cada 10 días para evaluar curva de descenso de RAE. En los controles posteriores el paciente comienza a desmejorar, presentando anemia con requerimiento transfusional, RAE: 5.600/mm³, ERS y PCR en ascenso, agrega síndrome febril intermitente y compromiso respiratorio. Se diagnostica neumonía unifocal izquierda. Se realizaron hemocultivos, que fueron negativos, y aspirado para gérmenes comunes y COVID. que fue negativo. Se realiza TAC de tórax donde se observa imagen compatible con neumopatía infiltrativa (figura 3 a y 3b). Se realiza lavado broncoalveolar (figura 3c), observándose infiltrado eosinofílico 60% con cultivo negativo para Aspergilosis asociada a eosinofilia en contexto de tratamiento inmunosupresor.

Durante la internación se realiza nueva PAMO con 17.1% de eosinófilos y biopsia con relación adiposo/hematopoyético 20/80%. Relación mieloide/eritroide de 4:1. Serie megacariocítica conservada en número, forma y maduración. Serie eritroide conservada. Serie mieloide 30% a expensas de eosinófilos. Trama reticulínica conservada. Inicia corticoides orales a 2 mg/kg/día por dos meses con hidroxiurea 30 mg/kg/día, logrando respuesta completa. Inicia descenso lento de glucocorticoide en dos meses con la meta de monoterapia con hidroxiurea.

En marzo 2024, al presentar Gb: 17.000/mm³, RAE: 7.180/mm³ en monoterapia con hidroxiurea a dosis plena se decide suspender medicación para reevaluación de daño. La evaluación cardiológica es normal, mientras que la evaluación pulmonar tomográfica muestra un nuevo nódulo pulmonar en segmento basal de lóbulo superior intraparenquimatoso y una imagen inferior de 4 mm no biopsiable (Figura 4 a y 4b). Se realiza BAL, sin eosinofilia.

Se realiza RMN de cerebro (figura 4c). No se observan

Figura 3. Teleradiografía de tórax con infiltrado paracaidismo izquierdo. Figura 3b Tomografía Axial Computarizada de Tórax con Neumopatía Infiltrativa. 3C extendido de muestra de lavado bronquioalveolar donde se observa eosinofilo junto con células ciliadas

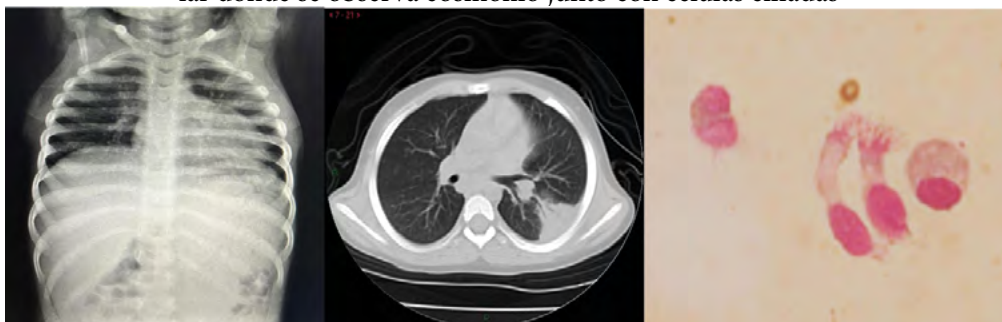


Figura 4 a y b. Tac de tórax donde se observa nódulo pulmonar nuevo en segmento basal de lóbulo superior intraparenquimatoso e imagen inferior de 4mm no biopsiable.

4.c RMN de cerebro



alteraciones. Se realiza tratamiento con imatinib 100 mg/día por 7 días sin respuesta (RAE: 7.440/mm³). Desde abril 2024 se encuentra en tratamiento con meprednisona a la menor dosis posible en función de sostener recuentos de eosinófilos menor a 1.000 e hidroxurea a la mayor dosis tolerada.

Discusión

En la actualidad existen escasos reportes de síndrome hipereosinofílico idiopático infantil. El glucocorticoide es el tratamiento de primera línea con respuesta excelente. No hay consenso acerca del mejor esquema terapéutico a largo plazo. La corticoides dependencia es un problema, dado los efectos adversos, sobre todo en un niño en crecimiento. Existen reportes de casos en la infancia con el uso combina-

do de hidroxurea junto con glucocorticoide como ahorrador del mismo y en función de mantener niveles prudenciales de eosinófilos en sangre periférica. También son descritos otros medicamentos como agentes alquilantes, otros mielosupresores y anticuerpos monoclonales con riesgo de neoplasias secundarias, fibrosis pulmonar, o no aprobados para los infantes, con escasa tasa de respuesta. En nuestro caso el paciente se encuentra actualmente con un esquema combinado de hidroxurea y corticoide, con mejoría y sin daño de órgano. Nuestra meta terapéutica es la de sostener un recuento de eosinófilos menor a 1x10⁹/L en sangre periférica a dosis mínimas necesarias de meprednisona por dos a tres meses junto con hidroxurea en ascenso, y luego realizar reducción gradual del corticoide hasta suspenderlo.

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

Bibliografía











1. Fischman Laura A y col. Síndrome Hipereosinofílico. HEMATOLOGÍA. 2007;11(3):220-242.
2. Butt NM, Lambert J, Ali S et al; British Committee for Standards in Haematology. Guideline for the investigation and management of eosinophilia. Br J Haematol. 2017 Feb;176(4):553-572. doi: 10.1111/bjh.14488.
3. Mikhail ES, Ghatol A. Hypereosinophilic Syndrome. 2024 Jan 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
4. Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes. Blood. 2015 Aug 27;126(9):1069-77. doi: 10.1182/blood-2014-11-551614.
5. Roufosse FE, Goldman M, Cogan E. Hypereosinophilic syndromes. Orphanet J Rare Dis. 2007 Sep 11;2:37. doi: 10.1186/1750-1172-2-37.
6. Klion AD, Bochner BS, Gleich GJ et al; The Hypereosinophilic Syndromes Working Group. Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: a workshop summary report. J Allergy Clin Immunol. 2006 Jun;117(6):1292-302. doi: 10.1016/j.jaci.2006.02.042.
7. Klion A. Hypereosinophilic syndrome: approach to treatment in the era of precision medicine. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018 Nov 30;2018(1):326-331. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.326.
8. Hwee J, Huynh L, Du S et al. Hypereosinophilic syndrome in Europe: Retrospective study of treatment patterns, clinical manifestations, and healthcare resource utilization. Ann Allergy Asthma Immunol. 2023 Jun;130(6):768-775. doi: 10.1016/j.anai.2023.02.022.



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/linfoma agudo de linaje mixto no leucémico en paciente pediátrico

Non-leukemic pediatric mixed phenotype acute leukemia/lymphoma

Herrera Andino ML^{1,2} , Sepich M^{1,2} , López Orozco M^{1,2} , Suen V^{1,2} , Cano AA^{1,2} , Guanchiale L² , Luque G³ , Sánchez AV⁴ , Hollmann CH^{1,2} , Basquiera AL² , Mas ME^{1,2} .

¹Sección Hemato-Oncología Pediátrica.

²Servicio de Hematología y Oncología.

³Laboratorio de Hematología.

⁴Servicio de Patología.

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

lauherrera362@gmail.com

Fecha recepción: 8/10/2024

Fecha aprobación: 10/12/2024



ARTÍCULO
ORIGINAL
PEDIATRIA

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 n° 3: 27-31
Septiembre - Diciembre 2024

Palabras claves: linfoma,
linaje mixto,
pediátrico.

Keywords: lymphoma,
mixed lineage,
pediatric.

Resumen

La leucemia aguda de fenotipo mixto (MPAL, del inglés *acute leukemia of mixed phenotype*) es un grupo raro de neoplasias en el que las células blásticas presentan características de más de una línea celular hematopoyética. El término linfoma se usa cuando la lesión primaria se encuentra en un sitio extramedular, como un ganglio linfático, con evidencia nula o mínima (<25%) de afectación de sangre periférica o médula ósea. La mayoría de las MPAL se presentan como leucemia y por lo tanto varios de los criterios diagnósticos actuales de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) son difíciles de aplicar en muestras de tejido. Esta entidad afecta principalmente a niños

y adolescentes, y tanto su diagnóstico, su clasificación, como la selección del tratamiento presentan desafíos significativos. Describimos un paciente con diagnóstico de linfoma linfoblástico pediátrico de linaje mixto, su tratamiento y evolución.

Abstract

Acute leukemia of mixed phenotype (MPAL) is a rare group of neoplasms in which blast cells exhibit characteristics of more than one hematopoietic cell line. The term lymphoma is used when the primary lesion is located in an extramedullary site, such as a lymph node, with no or minimal evidence (<25%) of peripheral blood or bone marrow involvement.

Most MPAL cases present as leukemia; therefore, several of the current diagnostic criteria in the World Health Organization (WHO) classification are difficult to apply to tissue samples. It primarily affects children and adolescents, and its diagnosis, classification, and treatment selection generate significant challenges. We report a case of a pediatric patient diagnosed with lymphoblastic lymphoma of mixed lineage, along with his treatment and evolution.

Introducción

La leucemia aguda de fenotipo mixto (MPAL, del inglés *acute leukemia of mixed phenotype*) forma parte de neoplasias cuyas células blásticas expresan características de más de un linaje de células hematopoyéticas. La mayoría de las MPAL se presenta como leucemia; por lo tanto varios de los criterios diagnósticos actuales de la clasificación de la OMS son difíciles de aplicar en muestras de tejido⁽¹⁾. Se define el diagnóstico de MPAL si en una célula precursora se expresan simultáneamente marcadores específicos de linaje como CD3 para células T, mieloperoxidasa (MPO) para linaje mielóide y/o dos marcadores específicos para linaje de células B, entre ellos CD79a, CD19, PAX5 o CD22⁽²⁾. El término linfoma se utiliza si la lesión principal está en un sitio extramedular, como ganglio linfático, timo, hígado o bazo, sin evidencia o con evidencia mínima (<25%) de afectación de la sangre periférica o la médula ósea. Debido a la falta de estudios clínicos y moleculares para MPAL no leucémicos, aún se desconoce si las características clínicas y genéticas de esta enfermedad son comparables con leucemia MPAL o con linfoma linfoblástico. Su diagnóstico, clasificación, así como la selección del tratamiento presentan desafíos significativos⁽³⁾. En las leucemias MPAL está descrito un resultado desfavorable, que es inferior al observado en las leucemias mieloides agudas (LMA) o leucemias linfoblásticas agudas (LLA) típicas⁽⁴⁾. Presentamos un paciente con diagnóstico de linfoma linfoblástico pediátrico de linaje mixto, su tratamiento y evolución.

Caso clínico

Paciente masculino de 12 años de edad, sin antecedentes patológicos personales relevantes, que consultó por una linfadenopatía cervical persistente que no se resolvió después de un mes de tratamiento

antibiótico. Al examen físico, el paciente se encontraba en buen estado general y afebril. Se evidenció la presencia de adenomegalias cervicales y supraclaviculares bilaterales, sin visceromegalias. Los estudios de laboratorio no revelaron hallazgos significativos. La tomografía computarizada (TC) del cuello, tórax y abdomen reveló una adenomegalia cervical y una masa mediastinal de 70 mm de diámetro transversal (Figuras 1 y 2). El paciente fue derivado a nuestro servicio, donde se solicitó una tomografía por emisión de positrones (PET-TC). La PET-TC mostró una adenomegalia supradiaphragmática, cervical y supraclavicular, así como una masa mediastínica hipermetabólica anterior (Figuras 3 y 4). Se realizó una biopsia de ganglio linfático con citología de impronta del mismo (Figura 5). La citometría de flujo multiparamétrica del ganglio identificó células patológicas (69%) de tipo blástico, consistentes con una neoplasia hematopoyética aguda de linaje T/mielóide (HLA-DR+, CD34+, CD45+(D), cyMPO+, CD33+, CD13+, cyCD3+, CD7+, CD5+, CD2+, CD4+). La anatomía patológica corroboró estos hallazgos, con un índice de proliferación Ki-67 del 90% (Figuras 6 y 7). No se realizaron estudios de biología molecular en el tejido. La aspiración de médula ósea y la punción lumbar no mostraron compromiso por la enfermedad. Debido a la rareza del caso, se realizó una revisión del tejido de la biopsia, confirmando el diagnóstico de linfoma linfoblástico de fenotipo mixto T/mielóide. El paciente comenzó el tratamiento bajo el protocolo del Grupo Argentino para el Tratamiento de Leucemias Agudas (GATLA) 2010 - Grupo Intercontinental de Leucemia Linfoblástica Aguda - Berlín-Frankfurt-Münster (ALL IC BFM) 2009. Realizó tratamiento estadiado como riesgo intermedio con metotrexato 5 g/m². Mostró respuesta completa al tratamiento, con desaparición de la linfadenopatía y de la masa mediastínica, según la evaluación por tomografía computarizada posterior a la inducción. Un año después de completar el tratamiento, el paciente está en remisión sin complicaciones importantes.

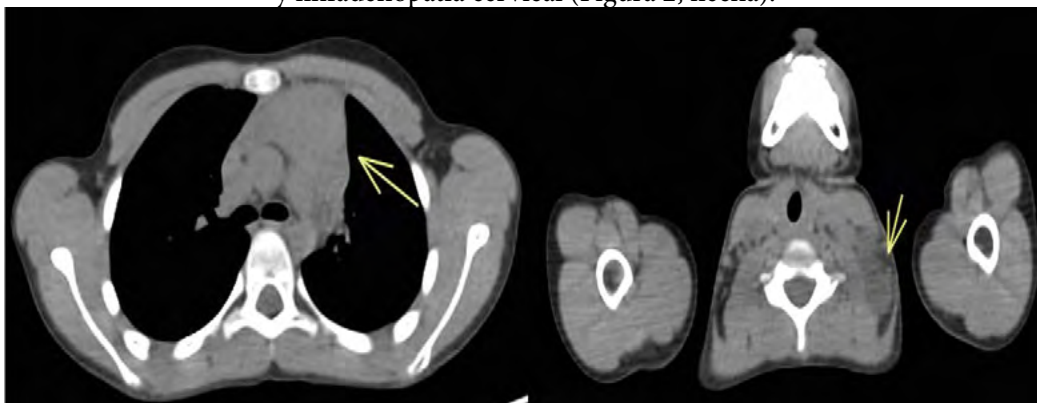
Discusión

La mayoría de los casos de MPAL se presentan como leucemia. Por lo tanto, varios de los criterios diagnósticos actuales de la clasificación OMS son difíciles de aplicar en muestras de tejido. En este informe, presentamos el caso de un paciente con

linfoma linfoblástico de linaje mixto, identificado por la presencia de células blásticas patológicas que expresan tanto marcadores T (CD3) como marcadores mieloides (MPO). El diagnóstico resultó complejo, lo que requirió una revisión exhaustiva del tejido biopsiado para su confirmación. Debido a la escasez de estudios clínicos y moleculares

sobre MPAL no leucémico, sigue siendo incierto si las características clínicas y genéticas de esta enfermedad son comparables a las de la leucemia MPAL o al linfoma linfoblástico. La información disponible sobre las mutaciones en leucemias MPAL proviene de un número limitado de pacientes⁽⁴⁾. Entre las alteraciones genéticas más frecuentemente reportadas

Figuras 1 y 2. Tomografía computada de cuello y tórax que evidencia masa mediastinal (Figura 1; flecha) y linfadenopatía cervical (Figura 2; flecha).



Figuras 3 y 4. PET-TC que evidencia masa mediastinal anterior hipermetabólica (Figura 3) y linfadenopatía cervical hipermetabólica (Figura 4).

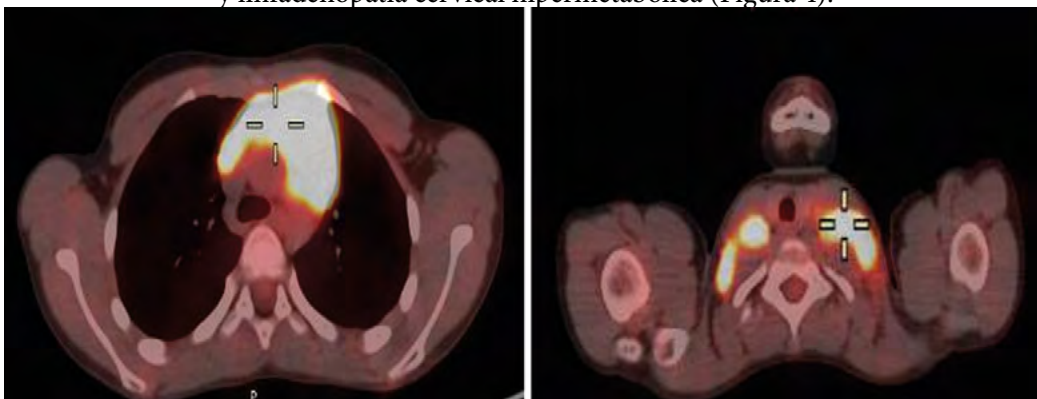
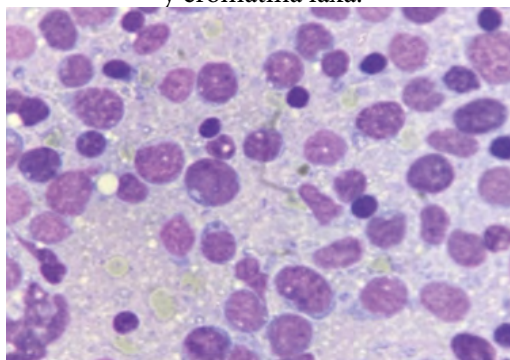


Figura 5. Citología de impronta ganglionar en la cual se objetivan células blásticas de escaso citoplasma y cromatina laxa.



se encuentran el reordenamiento BCR-ABL1 y las translocaciones que involucran KMT2A⁽¹⁾, aunque también se han descrito otras, como la delección de IKZF1, EZH2, ASXL1, TET2, ETV6, DNMT3A, FLT3, RUNX1 y NOTCH1⁽²⁾.

Un estudio realizado por Martín-Guerrero et al. analizó a 11 pacientes con linfomas de linaje mixto y evidenció una ausencia notable de translocaciones recurrentes comúnmente reportadas en neoplasias linfoides/mieloides. En esa serie, sólo tres de los casos presentaron ruptura del KMT2A. Además, se observó un espectro heterogéneo de desequilibrios cromosómicos, como aneuploidías que incluían

ganancias en los cromosomas 4, 6, 10, 14, 18 y 21. El estudio de Martín-Guerrero también documentó los resultados clínicos de estos pacientes, quienes fueron tratados bajo protocolos para linfoma linfoblástico, logrando resultados favorables: todos alcanzaron remisión completa. Nuestro paciente fue tratado según el protocolo GATLA - ALL IC - BFM para linfoma linfoblástico, con una evolución igualmente positiva.

Históricamente, se ha informado que las leucemias MPAL presentan resultados peores, con un alto riesgo de fracaso en la inducción en comparación con la LLA o la LMA, y se manejan mediante protocolos de

Figura 6. Cortes histológicos del ganglio linfático con reemplazo de su histoarquitectura por células blásticas de tamaño mediano y citoplasma escaso, núcleos indistintos y frecuentes figuras mitóticas.

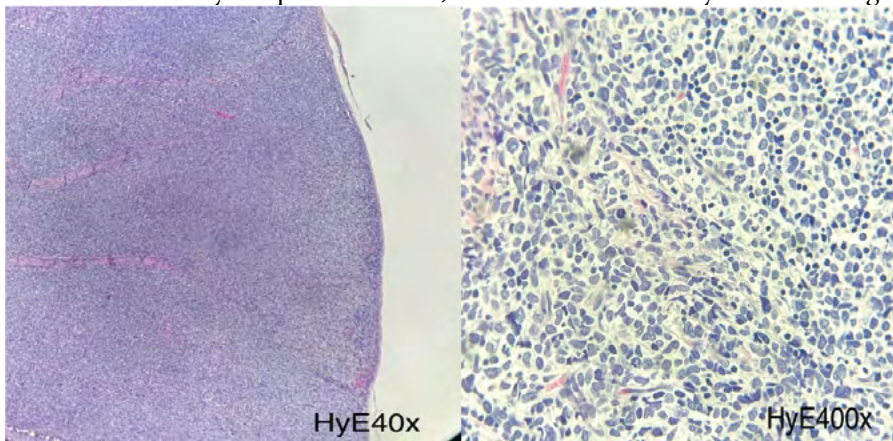
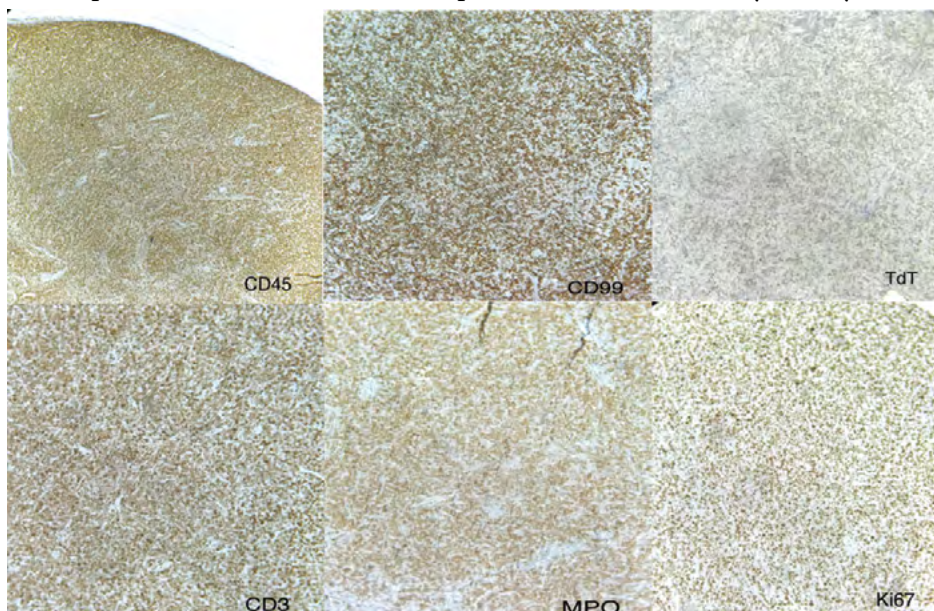


Figura 7. A través de técnica de inmunohistoquímica se objetiva positividad de los marcadores CD45, CD99 y TdT con co-expresión de las células tumorales para los marcadores CD3 y MPO y un Ki67 del 90%.



leucemias de alto riesgo. Diversos estudios sugieren que los regímenes de tratamiento basados en LLA tienden a ofrecer una mejor supervivencia global que los tratamientos basados en LMA⁽²⁾. Sin embargo, la terapia óptima sigue siendo un tema controversial, y aún carecemos de recomendaciones terapéuticas generales. Los estudios en pacientes pediátricos son limitados, aunque se ha observado que la supervivencia de los niños con leucemias MPAL supera a la de los adultos. En un estudio realizado por el Grupo de Trabajo sobre Leucemia Aguda de Linaje Ambiguo del *Children's Oncology Group (COG)*, se describieron los resultados de una cohorte retrospectiva de pacientes pediátricos con leucemia MPAL, mostrando respuestas favorables iniciales a la terapia de inducción con LLA y remisiones prolongadas en aquéllos que recibieron quimioterapia para LLA sin consolidación con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), ya que éste no demostró un beneficio claro en la primera remisión completa. No obstante, para los pacientes con enfermedad refractaria, donde la quimioterapia sola es insuficiente, el TCPH podría resultar beneficioso⁽⁶⁾.

El caso presentado en este informe mostró una evolución favorable en la respuesta al tratamiento. Dado el buen resultado observado tras la fase de inducción, no fue necesario intensificar el tratamiento como de alto riesgo ni realizar un TCPH.

Este caso aporta evidencia adicional sobre la naturaleza heterogénea de las neoplasias de linaje mixto en la población pediátrica, especialmente en aquellos casos no leucémicos. A pesar de las dificultades diagnósticas y la escasez de estudios específicos, el tratamiento basado en protocolos de linfoma linfoblástico demostró ser efectivo, logrando una remisión completa en nuestro paciente. Este resultado destaca la necesidad de seguir investigando las características moleculares y genéticas de los linfomas de linaje mixto, con el fin de optimizar su manejo y mejorar el pronóstico en futuros casos. La disponibilidad limitada de estudios sobre MPAL no leucémico subraya la importancia de generar más datos clínicos y moleculares para definir mejor su comportamiento biológico y las estrategias terapéuticas más adecuadas.

References

- Martin-Guerrero I, Salaverria I, Burkhardt B et al. Non-leukemic pediatric mixed phenotype acute leukemia/lymphoma: Genomic characterization and clinical outcome in a prospective trial for pediatric lymphoblastic lymphoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2019 Jun;58(6):365-372. doi: 10.1002/gcc.22726.
- Batra S, Ross AJ. Pediatric Mixed-Phenotype Acute Leukemia: What's New? *Cancers (Basel)*. 2021 Sep 16;13(18):4658. doi: 10.3390/cancers13184658.
- Wolach O, Stone RM. Optimal therapeutic strategies for mixed phenotype acute leukemia. *Curr Opin Hematol*. 2020 Mar;27(2):95-102. doi: 10.1097/MOH.0000000000000570.
- Wolach O, Stone RM. How I treat mixed-phenotype acute leukemia. *Blood*. 2015 Apr 16;125(16):2477-85. doi: 10.1182/blood-2014-10-551465.
- Hrusak O, de Haas V, Stancikova J et al. International cooperative study identifies treatment strategy in childhood ambiguous lineage leukemia. *Blood*. 2018 Jul 19;132(3):264-276. doi: 10.1182/blood-2017-12-821363.
- Orgel E, Alexander TB, Wood BL et al; Children's Oncology Group Acute Leukemia of Ambiguous Lineage Task Force. Mixed-phenotype acute leukemia: A cohort and consensus research strategy from the Children's Oncology Group Acute Leukemia of Ambiguous Lineage Task Force. *Cancer*. 2020 Feb 1;126(3):593-601. doi: 10.1002/cncr.32552.
- Ikeda M, Nakahara W, Asako M et al. Multilineage Lymphoblastic Lymphoma as an Initial Presentation of Mixed Phenotype Acute Leukemia. *Case Rep Hematol*. 2023 Feb 25;2023:3628712. doi: 10.1155/2023/3628712.
- Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)* (2024, September 6). <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq>
- Mejstrikova E, Volejnikova J, Fronkova E et al. Prognosis of children with mixed phenotype acute leukemia treated on the basis of consistent immunophenotypic criteria. *Haematologica*. 2010 Jun;95(6):928-35. doi: 10.3324/haematol.2009.014506.



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

Linfoma de células T intestinal asociado enteropatía y enfermedad celíaca

Intestinal T-cell lymphoma associated to enteropathy and celiac disease

María Fernanda Cueva Urbina¹, Joselyn Sánchez², Juan Rosero², Carlos Martín³, Teófilo de Luca², Alicia Enrico², Carlos Ponzinibbio².

¹Hospital Nacional Dos de Mayo, Lima, Perú,
²Hospital Italiano, La Plata, Argentina,
³Consultorio de Hematopatología, La Plata, Argentina

mfercu27@gmail.com

Fecha recepción: 5/8/2024
Fecha aprobación: 30/12/2024



REVISIÓN

HEMATOLOGÍA

Volumen 28 n° 3: 32-41
Septiembre - Diciembre 2024

Palabras claves: linfoma de células T, enteropatía, enfermedad celíaca, enfermedad celíaca refractaria.

Keywords: T cell lymphoma, enteropathy, celiac disease, refractory celiac disease.

Resumen

El linfoma de células T asociado a enteropatía es un tipo agresivo y raro de linfoma T periférico, frecuentemente asociado a la enfermedad celíaca. La ingesta inadvertida y prolongada de gluten es la principal causa de falta de respuesta a la dieta, con probabilidad de desarrollo del estado refractario conocido como enfermedad celíaca refractaria (ECR). La ECR se divide en 2 tipos: I y II, considerándose actualmente la ECR tipo II como un estado pre-linfomatoso. La ingesta continua de gluten en el paciente celíaco constituye un estímulo inflamatorio persistente, determinando una perturbación de la homeostasis linfocitaria intestinal que puede ser considerada como origen de este linfoma. Se considera a un linfocito T intraepitelial aberrante como blanco de la transformación neoplásica, al adquirir en este proceso la capacidad de proliferación clonal

y escape de las principales vías apoptóticas. Se presenta un caso ilustrativo de un paciente de 62 años cuyo diagnóstico de enfermedad celíaca se realizó conjuntamente con el de la neoplasia maligna, y se analizan elementos que coinciden en la relación patogénica de ambas entidades.

Abstract

Enteropathy-associated T-cell lymphoma is a rare and aggressive type of peripheral T-cell lymphoma, frequently associated with celiac disease. Refractory celiac disease (RCD), the main cause of lack of response to the diet may be developed after the inadvertent and prolonged ingestion of gluten. Two types of RCD are recognized: type I and type II, while type II is currently considered a pre-lymphomatous state. The persistence of an inflammatory stimulus posed by the continuous intake of gluten in celiac patients

determine a disturbance of intestinal lymphocyte homeostasis, raising the possibility to evolve to a lymphoma. The target of malignant transformation appears to be an intraepithelial lymphocyte developing increased proliferation potential and apoptosis escape. A 62-year-old male case is presented as illustration of the possible relationship between these two entities as the mechanisms intertwined between.

Introducción

La enfermedad celíaca (EC) es una enfermedad autoinmune del intestino delgado mediada por linfocitos T, causada por la exposición a la gliadina del gluten en pacientes genéticamente susceptibles. La susceptibilidad genética está dada por la presencia de alelos específicos clase II del sistema HLA, más frecuentemente DQ2, aunque en una frecuencia mucho menor, se puede asociar a DQ8. Los casos raros que son negativos para estos alelos pueden ser positivos para HLA-DQ7.5. La EC afecta aproximadamente al 1% de la población, y se puede desarrollar a cualquier edad, aunque la mayoría de los casos se diagnostican en niños y adultos jóvenes. La clínica de presentación de la EC es amplia y variada, y comprende desde casos oligosintomáticos hasta estados mórbidos severos por el déficit de absorción de nutrientes esenciales. Así mismo, se puede observar la afectación de sitios extra-intestinales, con expresión de síntomas neurológicos, endócrinos, cutáneos, óseos y/o cambios en la función reproductiva. Dado el daño inflamatorio crónico de la mucosa intestinal, la persistencia de esta injuria puede conducir al desarrollo de complicaciones graves, como el adenocarcinoma intestinal o formas agresivas de linfomas T.

La enfermedad celíaca refractaria (ECR), descrita por Trier et al en 1978 en pacientes con atrofia vellositaria y diarrea persistente, se define como la ausencia de mejoría clínica y/o histológica tras al menos 6 a 12 meses de dieta con restricción en gluten⁽⁵⁾. Tiene una frecuencia menor del 5% en los pacientes con diagnóstico de EC y se divide en 2 tipos: enfermedad celíaca refractaria tipo I (ECR-I) y la enfermedad celíaca refractaria tipo II (ECR-II), acorde a la presencia de linfocitos intestinales intraepiteliales (LIE) normales (tipo I) o la presencia de LIE aberrantes (tipo II)⁽⁵⁾. La primera se caracteriza por una población normal de linfocitos intraepiteliales sin atipia,

con expresión del receptor de células T de superficie normal, expresión positiva de CD3 y CD8⁽⁷⁾ y patrón policlonal. La enfermedad celíaca refractaria tipo II (ECR-II) presenta LIE aberrantes que expresan CD103, sin expresión de CD3 ni CD8 en su superficie, y mantienen expresión de CD3 intracelular con reordenamiento clonal de los genes del receptor de células T. Por estas características es denominado como “linfoma críptico intestinal de células T”, entidad considerada como un linfoma T de bajo grado. Es poco probable que la ECR-I progrese a linfoma de células T asociado a enteropatía o EATL (denominado así por sus siglas en inglés), mientras que la ECR-II es considerada como una lesión precursora del mismo. Sin tratamiento adecuado, entre el 60-80% de los pacientes con ECR-II desarrollan un EATL en un plazo de cinco años⁽¹⁾.

El EATL es un tipo de LNH agresivo e infrecuente, anteriormente denominado erróneamente “histiocitosis maligna del intestino”⁽¹⁷⁾. Considerado como la complicación neoplásica más frecuente, se asocia a la enfermedad celíaca y encuentra su origen en la transformación maligna de linfocitos intestinales intraepiteliales (LIE). Si bien anteriormente era clasificado en 2 subtipos: EATL tipo 1, asociado a enfermedad celíaca y EATL tipo 2, de novo, actualmente, este último se reconoce como una entidad separada y ya no como una variante del linfoma de células T asociado a enteropatía (EATL). Dadas sus características clínico-patológicas, a partir de 2016, la clasificación de la *World Health Organization* (WHO) designa a esta entidad como linfoma de células T intestinal monomórfico epiteliotrópico (MEITL por sus siglas en inglés)⁽⁴⁾.

Caso clínico

Se presenta el caso de un paciente varón de 62 años de edad al momento del ingreso al Hospital, sin antecedentes patológicos de importancia. Entre los antecedentes familiares, se destacó la referencia de una sobrina con enfermedad celíaca, con diagnóstico establecido a los 20 años. El cuadro clínico del paciente inició aproximadamente 6 meses antes de recibir atención médica, caracterizado por pérdida progresiva de peso de unos 20 kilos, diaforesis profusa, hiporexia y dolor abdominal, tipo cólico, asociado a distensión abdominal. Cabe resaltar que el paciente, al momento de la consulta al Hospital,

negó molestias gastrointestinales en años anteriores. Al ingreso al Hospital el paciente portaba estudios hechos en otra institución, alrededor de 5 meses posteriores al inicio de los síntomas, entre los cuales se destacaron una ecografía abdominal sin alteraciones, un hemograma con anemia moderada y endoscopías alta y baja. El estudio histopatológico de la biopsia de duodeno reportó discreta atrofia vellositaria subtotal multifocal, con hiperplasia críptica, linfocitos intraepiteliales >30/enterocitos, moderado incremento de la celularidad de lámina propia (grado IIIa de la clasificación de MARSH). La biopsia de colon no tuvo resultados patológicos. Se investigaron los anticuerpos anti transglutaminasa IgA y péptido deaminado de gliadina IgG, con resultados positivos (22.9 UL/ml, VR: hasta 8 UI/ml y 20 UL/ml, VR: hasta 10 UI/ml respectivamente), mientras que los anticuerpos anti endomisio IgG, IgA y péptido deaminado de gliadina IgA resultaron negativos. Una tomografía computarizada (TC) de tórax, abdomen y pelvis con contraste no evidenció adenomegalias retroperitoneales, mesentéricas, inguinales ni pelvianas. Tanto el hígado como el bazo tenían tamaño conservado y no presentaban lesiones focales. Ante la persistencia de la sintomatología y el deterioro del paciente, 2 meses después se indicó una resonancia magnética, en donde se reconoció una lesión orgánica con aumento del número de válvulas conniventes a nivel de íleon, engrosamiento parietal circunferencial de 7 cm de extensión y 1.5 cm de espesor a nivel de asa de yeyuno, con signos de restricción de la difusión, sin realce significativo. Fue intervenido por abdomen agudo quirúrgico con una laparotomía exploradora más resección de intestino delgado por tumor en yeyuno, cuya muestra se envió a anatomía patológica. Aproximadamente un mes después de la cirugía, con los estudios anteriormente descritos, acudió a nuestra institución. En sangre periférica no se vieron alteraciones significativas y se repitieron los estudios de laboratorio, en los que se evidenció hipoalbuminemia 27 g/L (VN 35-52 g/L), beta-2 microglobulina de 3.33 mg/L y LDH 145 UI/L (VN 135-225 UI/L). El estudio histopatológico de la muestra de la lesión yeyunal, remitida en la cirugía descrita, describió sectores de pared de intestino delgado con áreas de mucosa preservada que exhibía aplanamiento vellositario completo e incremento de linfocitos intraepiteliales (MARSH 3c). Además, presencia de infiltrados

linfoides densos que comprometían toda la submucosa del órgano y en forma laxa la muscular propia y serosa con patrón de crecimiento difuso y microfocos de necrosis. La celularidad se componía de células linfoides de tamaño mediano predominantes, con núcleos de cromatina granular abierta, algunos nucléolos visibles y escasos citoplasmas basófilos, además de numerosos linfocitos intersticiales. La inmunohistoquímica fue positiva para cCD3, CD2, CD7, granzime B y negativa para CD4, CD8, CD5 y CD56. El índice de proliferación (Ki67 nuclear) fue del 50%, con una presencia de reactividad muy dispersa para CD30. A finales del mismo mes, el estudio PET-TC con DFG puso en evidencia engrosamientos hipermetabólicos multifocales de asas intestinales delgadas en flanco derecho (SUV Max: 10.72), fosa ilíaca izquierda (SUV Max: 18.69) y a nivel de centro pelviano (SUV Max: 11.52), asociados a adenomegalias a nivel mesentérico hipermetabólicas (SUV Max; 10.94). No se identificaron adenomegalias hipermetabólicas retroperitoneales, ilíacas ni inguinales. Así mismo, no se observaron lesiones focales a nivel del hígado ni bazo. Luego de 15 días inició tratamiento con esquema CHOP, requiriendo hospitalización en el día +10 del primer ciclo por cuadro febril, asociado a intolerancia oral y dolor abdominal intermitente. Se planteó nutrición enteral por sonda nasoyeyunal. Sin embargo, en el día +15 presentó signos peritoneales asociados a dolor abdominal intenso, náuseas y vómitos. Fue evaluado por el servicio de Cirugía General, y se estableció el diagnóstico de perforación intestinal, por lo que fue nuevamente intervenido por abdomen agudo quirúrgico. Se le realizó una ileostomía por perforación del íleon terminal. El paciente falleció un día posterior a la cirugía, aproximadamente 1 año después del inicio de los síntomas.

Enfermedad celíaca y linfoma asociado a enteropatía: una relación estrecha y peligrosa

El linfoma T asociado a enteropatía es un tipo de linfoma de células T periféricas raro, agresivo y de mal pronóstico, cuyo origen se encuentra fuertemente relacionado con la enfermedad celíaca, en la que el ambiente inflamatorio intestinal prolongado puede conducir, a través de un estrés genotóxico, a la transformación neoplásica de linfocitos T intraepiteliales. Representa menos del 5% de los linfomas GI y menos del 1% de los LNH, siendo considerado

Características histológicas e inmunohistoquímica de la masa yeyunal

A: Mucosa de epitelio intestinal con aplanamiento vellositario completo e incremento de linfocitos intraepiteliales.

B: Proliferación de células linfoides medianas y grandes, con núcleos de cromatina granular abierta, algunos nucleolos visibles y escasos citoplasmas basófilos.

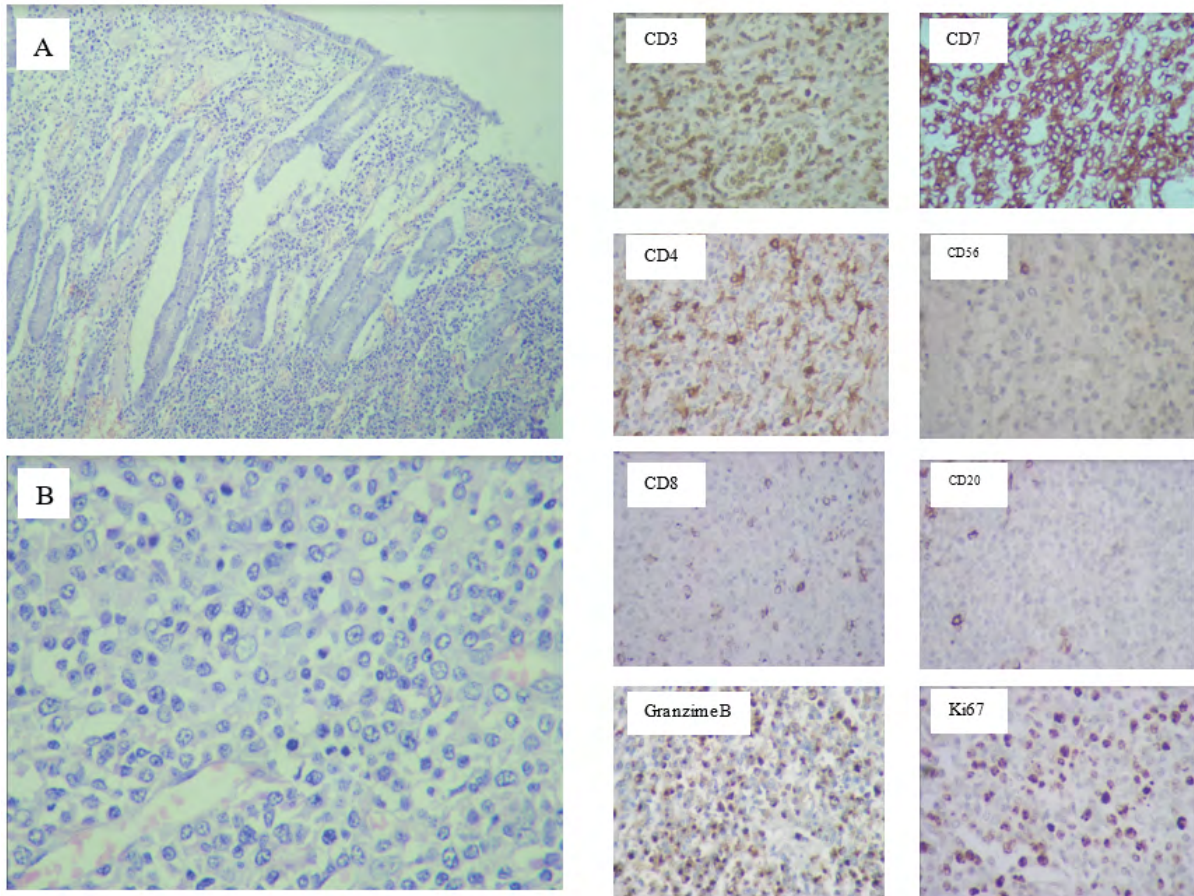
Reactividad citoplasmática heterogénea para **CD3**.

Positividad para **CD7** en membrana.

Negatividad para **CD4, CD56, CD8 y CD20, con testigos internos positivos.**

Intensa reactividad citoplasmática para **granzime B**.

Índice de proliferación (**Ki67** nuclear) del 50% aproximadamente.



el subtipo de linfoma primario intestinal T más común en los países occidentales⁽⁷⁾, con una incidencia mayor en el norte de Europa y una supervivencia a 2 años del 15-20%. Los factores de riesgo más frecuentemente asociados a este tipo de linfoma son: susceptibilidad para el desarrollo de enfermedad celíaca (genotipo HLA-DQ2 o DQ8), el sexo masculino y la edad avanzada⁽⁷⁾, aunque la edad promedio al diagnóstico es de 50 años. Anteriormente se relacionaba la introducción temprana de una dieta rica en gluten en lactantes con una mayor incidencia de esta enfermedad, sin embargo, no hay estudios que muestren evidencia de esto, incluso en infantes con

susceptibilidad genética potencial para el desarrollo de la enfermedad.

La clínica de presentación es variada y puede afectar desde el tracto gastrointestinal, predominantemente a nivel del íleon o yeyuno proximal (en un 90% de los casos como yeyunitis), con menor frecuencia el estómago (8%) o el colon (16%); hasta zonas extra-intestinales como ganglios linfáticos mesentéricos/intraabdominales (35%), ganglios linfáticos paraaórticos/ilíacos (11%) y ganglios inguinales/femorales (6%). Con mucha menor frecuencia puede afectar los pulmones, la piel, tejidos blandos y médula ósea⁽²⁾. Los síntomas sistémicos B como fiebre

sin causa evidente, diaforesis nocturna y pérdida de peso corporal superior al 10%, ocurren en menos del 30% de los casos de EATL.

La patogénesis de esta enfermedad no está bien establecida. Se conoce que puede desarrollarse a partir de una EC, de una ECR o de novo. El diagnóstico de EC siempre debe ser confirmado por biopsia, independientemente del estado serológico. Las características histológicas clásicas son: incremento de linfocitos intraepiteliales (>25 - 40 por cada 100 células epiteliales), hiperplasia de criptas y atrofia de vellosidades⁽¹⁶⁾. Estas características no son específicas de la EC y pueden presentarse en otras patologías, como la enteropatía autoinmune, giardiasis, esprúe colágeno, tuberculosis intestinal, enteropatía por VIH, intolerancia a alimentos aparte del gluten, entre otras. Se han propuesto diferentes clasificaciones histopatológicas para la EC, siendo las más relevantes la clasificación de MARSH, modificada posteriormente por Oberhuber en 1999, y la clasificación de Corazza, publicada en el 2007, la cual considera sólo tres categorías. La principal causa de falta de respuesta a la dieta sin gluten y evolución a enfermedad celíaca refractaria es la ingestión continua y generalmente inadvertida de éste.

Es posible que la acumulación de mutaciones, como resultado de reordenamientos clonales en células ubicadas en un ambiente de estrés genotóxico y la inflamación crónica prolongada asociada al entorno rico en citoquinas, formen parte del proceso de linfomagénesis. Las mutaciones genómicas conducentes a la transformación maligna, la estimulación de la proliferación y la inhibición de la apoptosis de los linfocitos intestinales intraepiteliales (LIE) serían los determinantes del desarrollo del EATL.

Los LIE, constituyen un grupo heterogéneo de células que median la respuesta inmune en el epitelio intestinal y comprenden varios subtipos linfoides: una población fenotípicamente homogénea de células T, precursores linfoides T/NK inmaduros y una variedad de linfocitos innatos. Se distinguen diferentes subtipos, entre ellos, los LIE convencionales, los LIE no convencionales y un pequeño subgrupo de células linfoides innatas TCR negativo. Los LIE convencionales o inducidos (tipo A), expresan el receptor $\alpha\beta$ de células T (TCR $\alpha\beta$) junto con CD4 o CD8 $\alpha\beta$ como correceptores, mientras que los LIE no convencionales o naturales (tipo B) pueden expresar TCR $\alpha\beta$ o TCR $\gamma\delta$, u homodímeros CD8 $\alpha\alpha$ y carecen

de expresión en superficie de CD4 o CD8. El grupo de linfocitos TCR negativos incluye a algunas células linfoides innatas que se encuentran en la periferia, a algunos subconjuntos que expresan cadenas de CD3 intracelulares (cCD3), y a otros LIE innatos cCD3+/CD8 $\alpha\alpha$ ⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

La enfermedad celíaca se desarrolla a partir de la desviación de una respuesta inmune adaptativa cuando epitopes derivados de péptidos del gluten se unen firmemente a moléculas HLA DQ2/8 en células presentadoras de antígenos (CPA) constituyentes del sistema de vigilancia inmune en la lámina propia intestinal. El gluten contenido en algunos cereales es rico en gliadina y glutaminas -denominadas en conjunto, prolaminas- a partir de cuya digestión insuficiente por las enzimas del ribete en cepillo de las células epiteliales se pueden formar péptidos inmunogénicos potentes. Las prolaminas constituyen un sustrato apropiado para la enzima transglutaminasa tisular (tTG), que se expresa en forma constitucional en la lámina propia del intestino. Esta enzima tiene la capacidad de desaminar los residuos de glutamina presentes en el ácido glutámico, facilitando la unión a moléculas HLA DQ2/8. Se ha observado que la tTG ligada a epitopes del gluten puede ser reconocida como hapteno y estimular la producción de anticuerpos IgA, así como que los péptidos negativos unidos a la enzima pueden unirse a residuos de carga positiva de moléculas HLA DQ2/8 de las CPA. Esta unión determina la formación de complejos estables reconocibles por las células T CD4+, cuya diferenciación a fenotipo Th1 estimula la producción de interferón gamma (IFN γ). Las células T CD4+ TCR $\alpha\beta$ están presentes típicamente en la enfermedad celíaca, mientras que las células CD8 TCR $\alpha\beta$ convencionales se encuentran notablemente expandidas y activadas, pero no parecen ser específicas a la exposición al gluten⁽¹¹⁾. En individuos sanos, estas células T CD8 $\alpha\beta$ convencionales expresan receptores inhibidores de células NK (CD94/NKGA)⁽⁹⁾, mientras que en pacientes con enfermedad celíaca, los niveles elevados de IL-15 inducen en LIE la expresión de receptores activadores de células NK (NKG2C/NKG2D) y regulan positivamente la expresión de moléculas de clase I del sistema HLA en las células del epitelio intestinal, lo que promueve en los LIE CD8 $\alpha\beta$ innatos la secreción de moléculas (granzima, perforina) efectoras del daño citotóxico sobre los enterocitos^(2,3). La expresión en superficie

de NKG2D requiere de la unión a una proteína adaptadora, DAP 10. Cuando se une el ligando al receptor NKG2D, se fosforila un residuo de tirosina en la proteína DAP 10, fosforilación que activa tres vías posibles de citólisis: PLCg2, JNK y PI3K, promoviendo la fosforilación de proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK)^(7,9). Sería entonces la evolución fenotípica de los LIE a células de carácter citotóxico lo que conduce al daño epitelial independiente de TCR. El efecto citolítico potencial de los LIE CD8+TCR $\alpha\beta$ se ve contrabalanceado en condiciones normales por un efecto inhibitorio de LIE TCR $\gamma\delta$. Este efecto antagonista está regulado por la transcripción del factor TGF- β que utiliza el factor de transcripción Smad3 como intermediario de la acción transcripcional. En pacientes con enfermedad celíaca activa, la producción aumentada de IL-15 inhibe la actividad transcripcional de Smad3, potenciando de este modo el daño epitelial. Además, al activar la vía de PI-3K aumenta la resistencia de las células T efectoras a la regulación ejercida por las células T reg (CD4+ FoxP3+), confiriendo una tolerancia alterada a los antígenos dietéticos y permitiendo la supervivencia de células T autorreactivas. Los linfocitos intestinales intraepiteliales de tipo innato cCD3+ derivan de células inmaduras precursoras hematopoyéticas que migran al epitelio intestinal. Estos linfocitos muestran fenotípicamente las mismas características que los LIE aberrantes observados en ECR-II y EATL, lo que sugiere que constituirían las *células de origen*, tanto de ECR tipo II como de EATL⁽²⁾. En humanos sanos, siguiendo a la exposición a IL-15, estos LIE se diferencian a células NK y células T en presencia de señales NOTCH1 y expresan CD103 en respuesta a TGF- β ^(2,3). En pacientes con ECR-II, los LIE cCD3+ aberrantes se caracterizan por la ausencia de expresión de los antígenos de superficie CD3, CD8, CD56 y CD4, mientras que son positivos para CD103 y CD3 citoplasmático (cCd3+). Además, carecen de capacidad para diferenciarse y no llegan a completar su desarrollo (desarrollo incompleto o desregulado), conservando características de células NK (marcador NKp46+)⁽⁷⁾ y de células T (cCD3+). Estas células pueden presentar características genotípicas con reordenamientos en todos los *loci* del gen TCR, reordenamientos clonales con TCR no funcionales, reordenamientos de los genes TCR α , β , γ , δ o ausentes⁽³⁾. No se sabe si estas características genotípicas surgen debido a la

represión epigenética de los genes blanco de las proteínas NOTCH1 o como consecuencia de alteraciones genéticas (deleciones del gen *BCL11B* o del gen supresor de tumor *SETD2*)⁽³⁾. El estrés genotóxico promueve que los LIE aberrantes adquieran y acumulen otras mutaciones genéticas⁽²⁾ como en *TNIP3* y *TNFAIP3*, reguladores negativos de la vía de señalización NF- κ B, los cuales no ocupan un rol importante en la linfomagénesis del EATL, pero pueden crear sinergias con otras mutaciones, como las implicadas en la activación de la vía de señalización JAK1/STAT3. El hecho de que las células linfoides aberrantes expresen el marcador enterocítico NKp46 en presencia de IL-15, le confiere una citotoxicidad de tipo NK contra las células epiteliales, que puede resultar en lesiones mucosas únicas, múltiples o masas tumorales que terminan en la destrucción de los enterocitos, llevando a necrosis extensa, perforación intestinal y/o peritonitis⁽²⁾. Además, la IL-15 se ve implicada en la regulación positiva de la proteína antiapoptótica Bcl-xl al activar la vía de señalización JAK3/STAT5, facilitando la supervivencia de los LIE aberrantes. Otras mutaciones menos frecuentes implicadas incluyen SOCS1, mutaciones de la vía MAPK y en genes de reparación del ADN como TP53. Los LIE aberrantes van adquiriendo nuevas mutaciones lo que les permite expandirse a expensas de los LIE policlonales normales⁽²⁾. Así mismo, entre algunas alteraciones cromosómicas se destacan ganancias en cromosomas 1q, 5q35, 9q31 y pérdidas en 8p, 13q22, 18q22, entre otras, aunque ninguna parece ser específica para esta enfermedad⁽³⁾. Se evidenció, además, el papel de los microARN como posibles genes supresores de tumores, implicados en el proceso de diferenciación, muerte celular programada y crecimiento celular de los LIE⁽²⁾. Estos microARN se ven involucrados en vías de señalización como JAK/STAT. En los casos de EATL, muchos de estos microARN se pierden dentro de regiones con alteraciones cromosómicas, lo que se observa mediante la sobreexpresión de c-MYC⁽²⁾.

En cuanto al tratamiento, no existen protocolos validados y estandarizados para EATL⁽⁷⁾. Se combinan regímenes de quimioterapia y cirugía con resección de masas tumorales con alto riesgo de obstrucción y perforación debido al daño causado por la infiltración linfomatosa multifocal y a la desnutrición de los pacientes. La mayoría de datos se basan en estudios retrospectivos que comparan regímenes

de quimioterapia basados en antraciclinas (CHOP), combinados o no con tratamiento quirúrgico. En un estudio multicéntrico tipo cohorte, realizado por P. Nijboer et al⁽⁷⁾, se comparó la respuesta al tratamiento y la supervivencia de un total de 61 pacientes con una media de edad al diagnóstico de 63 años. Estos pacientes fueron seleccionados de 20 hospitales en Países Bajos. En 31 pacientes (51%) se diagnosticó EATL sin antecedente de EC, en los 30 restantes EATL secundaria, de los cuales 19 (63%) fueron diagnosticados con ECR-II. Diferentes regímenes quimioterápicos fueron comparados durante 15 años (1999-2013), así como esquemas de monoterapia con quimioterapia o cirugía de resección y terapia combinada con ambos regímenes. El estudio evaluó características clínicas, de tratamiento, respuesta y supervivencia. Los regímenes terapéuticos incluyeron: resección quirúrgica sola, quimioterapia basada en antraciclinas en combinación con resección quirúrgica, quimioterapia basada en antraciclinas sola, resección con/sin quimioterapia seguida de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y tratamiento de soporte/paliativo solo. El tratamiento fue elegido para cada paciente de acuerdo a la edad y a su estado funcional. En cuanto a los regímenes de quimioterapia utilizados estos fueron: CHOP, CHOP + alemtuzumab, CHOEP, CHOP + bleomicina y vincristina, CHOP+MTX. La respuesta al tratamiento se evaluó como remisión completa (RC), enfermedad estable o enfermedad progresiva, según la revisión de criterios de respuesta para el linfoma. Los resultados fueron evaluados a los 3 meses de la finalización de la terapia elegida. En este estudio se puso en evidencia que el grupo de EATL secundaria tuvo peor pronóstico, hecho probablemente asociado con un estado de desnutrición previo. Los pacientes con un IPI bajo al diagnóstico mostraron un resultado más favorable. En este estudio la mediana de supervivencia general no fue significativamente mayor en el régimen combinado de cirugía/quimioterapia. Sin embargo, fue superior en comparación con la monoterapia. Los mejores resultados se obtuvieron en pacientes que recibieron resección quirúrgica seguida de quimioterapia sistémica, de modo que fue planteado como el régimen estándar de tratamiento.

Estos linfomas suelen expresar CD30^(17,18), lo que los hace susceptibles al uso de brentuximab vedotin^(17,18). Es por esto que el ensayo EATL-001⁽¹⁹⁾ evaluó el uso

de brentuximab combinado con CHP (ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona) en un total de 14 pacientes con una edad media de 54 años, incluidos entre 2018 y 2021. Los resultados obtenidos mostraron una respuesta general después de la inducción del 79% (11 de 14 pacientes), de los cuales 2 fallecieron por complicaciones asociadas al auto trasplante. Con una mediana de seguimiento de 2.1 años, no hubo recaída y la SLP y la SG a 2 años fueron del 63 y 68% respectivamente, concluyendo que el esquema BV-CHP fue bien tolerado e indujo tasas altas de respuesta, lo que permitió que los pacientes fueran trasplantados.

A la fecha, se han realizado diversos estudios enfocados en buscar tratamientos más efectivos. Entre 1994 y 1998, el Grupo de Linfoma de Escocia y Newcastle (SNLNG) llevó a cabo un estudio sobre el linfoma de células T asociado a enteropatía (EATL), abarcando a una población de 7.6 millones de personas en Escocia y el norte de Inglaterra⁽²⁰⁾. El propósito de la investigación fue examinar las características clínicas y los resultados terapéuticos de esta enfermedad poco frecuente y de mal pronóstico. Se analizaron 54 casos de EATL, y a partir de 1998 se implementó un nuevo protocolo de quimioterapia intensiva (IVE/MTX) combinado con trasplante autólogo de células madre (ASCT) en 26 pacientes. Los hallazgos indicaron que este enfoque logró una SLP y una SG a cinco años del 52% y 60%, respectivamente, lo que representó una mejora notable en comparación con el tratamiento convencional basado en antraciclinas, cuya SLP y SG fueron de 3.4 y 7.1 meses. En conclusión, el régimen IVE/MTX-ASCT se considera una alternativa eficaz con mejores resultados y una toxicidad manejable, sugiriendo la necesidad de validarlo en estudios más amplios y multicéntricos.

En cuanto al auto trasplante en EATL, se considera actualmente una estrategia viable y prometedora. Un estudio retrospectivo realizado por el Grupo de Trabajo sobre Linfoma (Lymphoma Working Party) del Grupo Europeo de Trasplante de Sangre y Médula Ósea tuvo como objetivo principal estudiar el resultado del trasplante autólogo de médula ósea como estrategia de consolidación o rescate para EATL⁽²¹⁾. Se eligieron pacientes mayores de 18 años que habían recibido auto trasplante entre 2000 y 2010 para EATL, con un total de 44 pacientes en el análisis final. BEAM (carmustina, etopósido, citarabina y melfalán)⁽²¹⁾ se utilizó como régimen de

acondicionamiento en 36 pacientes. Veinticuatro de éstos se encontraban en primera RC o RP al momento del trasplante. Se realizó un seguimiento medio de 46 meses. Tres de los pacientes incluidos en el estudio murieron prematuramente por razones relacionadas al trasplante. La SLP y la SG fueron del 54% y del 59% a los cuatro años, respectivamente, con mejor SG en los pacientes trasplantados en primera RC o RP en comparación con un estado de la enfermedad más avanzado. Además, los pacientes con antecedentes de enfermedad celíaca tuvieron una SLP y SG superior (70% vs. 35% y 70% vs. 45%). Como conclusión, este estudio rescató que el trasplante autólogo de células madre es factible en pacientes seleccionados con EATL y puede producir un control duradero de la enfermedad y debe

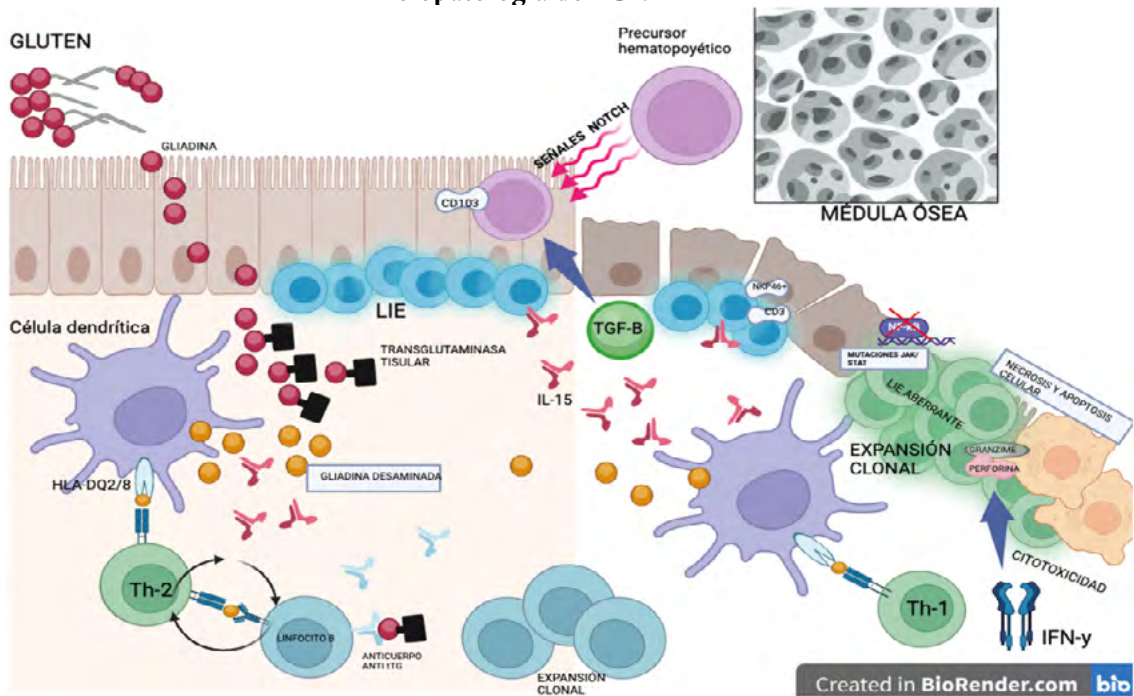
considerarse en pacientes con EATL que responden a la terapia inicial⁽²⁰⁾.

En general, el pronóstico para estos pacientes sigue siendo pobre a pesar del tratamiento intensivo, al ser un linfoma de comportamiento agresivo, de baja incidencia y de diagnóstico complejo. El hecho de que la mayoría de estos pacientes presenten una edad avanzada al diagnóstico, con altas tasas de malnutrición debido a un estado comórbido previo como la EC, no ha permitido el desarrollo de nuevos estudios prospectivos y controlados que demuestren resultados favorables con los regímenes de tratamiento. El caso de este paciente en particular, tuvo un diagnóstico de EC tardío, por lo que es probable que esta condición haya aumentado el riesgo para el desarrollo de la complicación maligna.

Principales diferencias entre EATL y ECR

	Histopatología	Inmunohistoquímica
Enfermedad celíaca	Aumento de LIE (fenotipo normal), hiperplasia de criptas, atrofia vellositaria	sCD3+, CD8+, reordenamiento policlonal del TCR
Enfermedad celíaca refractaria tipo I	Atrofia de vellosidades moderada/grave <50%	sCD3+, CD8+, TCR αβ+/γδ+, reordenamiento policlonal del TCR
Enfermedad celíaca refractaria tipo II	Gran atrofia de vellosidades moderada/grave >50%, infiltrado intraepitelial de linfocitos atípicos	cCD3+, sCD3-, CD30-, CD8-, TCR αβ+/γδ+, reordenamiento oligo/mo-noclonal del TCR
Linfoma asociado a enteropatía	Células medianas, núcleo prominente	CD3+, CD7+, CD30+, CD8-, CD56-

Fisiopatología de ECR-2 – EATL



Fisiopatología de ECR-2 – EATL

En individuos sanos, la célula progenitora hematopoyética precursora de los linfocitos intestinales intraepiteliales, migra desde la médula ósea hasta el epitelio intestinal, donde se diferencia a través de señales NOTCH1 y expresan CD103, NK (CD94/NKGA) mediado por la regulación ejercida por la vía de señalización TGF- β . La exposición crónica e inadvertida al gluten es la principal causa relacionada a la enfermedad celíaca refractaria (ECR), considerándose a la ECR-II como un estado prelinfomatoso/linfoma silente. La gliadina, principal compuesto del gluten asociado al desarrollo de la EC, se une a la enzima transglutaminasa tisular, y ésta la desamina hasta péptidos, los cuales son reconocidos por las células dendríticas de la lámina propia del epitelio intestinal. Este reconocimiento antigénico estimularía la producción de IL-15 por las células epiteliales y dendríticas. Éstas últimas presentan los péptidos de gliadina desaminada a las células T, por medio de HLA-D2/DQ8. Los linfocitos T CD4+ activados producen citoquinas proinflamatorias como IFN- γ , las cuales, a su vez, activan la respuesta humoral por parte de los linfocitos B, estimulando la expansión clonal de éstos y activando la producción de autoanticuerpos específicos de tTG y antigliadina, lo que genera un círculo de amplificación y aumenta la activación de más células T. La IL-15 tiene un rol importante en la fisiopatología del EATL, ya que inactiva la diferenciación de los LIE e induce la expresión de Nkp46+ (marcador NK). Estos LIE, con expresión de células T (cCD3+) y NK, empiezan una expansión clonal y pierden su capacidad apoptótica al adquirir mutaciones somáticas en vía JAK/STAT

y en las vías de señalización NF-K β .

Conclusiones

El linfoma T asociado a enteropatía es un linfoma agresivo y de mal pronóstico. Los pacientes que desarrollan la EC habitualmente son portadores de antígenos leucocitarios HLA DQ2/DQ8 y, en casos más raros, DQ7.5. Se tiene conocimiento de que un gran porcentaje de pacientes celíacos presentan un diagnóstico tardío, lo que contribuye a una exposición prolongada e inadvertida al gluten. Esto conllevaría a un estado de refractariedad (ECR) que, según la presencia o ausencia de características aberrantes en la célula de origen (linfocito intestinal intraepitelial), puede dividirse en ECR tipo I o II, respectivamente. Este último es considerado como un linfoma silente, y la progresión a EATL es muy frecuente. Se han estudiado diferentes mecanismos implicados en la fisiopatología de esta complicación maligna, y actualmente se postula que los linfocitos intraepiteliales aberrantes y la IL-15 constituirían los actores principales de la linfomagénesis.

Casi la totalidad de los pacientes que desarrollan este linfoma de comportamiento agresivo son, en su mayoría, pacientes de edad avanzada y tienen un estado de desnutrición previo asociado a la EC, lo que no ha permitido desarrollar nuevos esquemas de tratamiento, y los reportes en la literatura hasta el momento se centran en regímenes combinados que implican resección quirúrgica más quimioterapia sistémica. Lamentablemente, la mayoría de los pacientes no logran la remisión completa y fallecen durante el tratamiento por complicaciones relacionadas con la enfermedad.

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

Bibliografía

1. Di Sabatino A, Biagi F, Gobbi P et al, How I treat enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Blood*. 2012;119: 2458-68. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-10-385559>.
2. Azzam S, Goa P, Vandenberghe E et al. Update on the Pathogenesis of Enteropathy-Associated T-Cell Lymphoma. *Diagnostics*. 2023; 13: 2629. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13162629>.
3. Chander U, Leeman-Neil R, Bhagat G. Pathogenesis of Enteropathy-Associated T Cell Lymphoma. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2018; 13: 308-317. <https://doi.org/10.1007/s11899-018-0459-5>.
4. De Leval L, Bisig B. What is new in the classification of peripheral T cell lymphomas? *Pathologie*. 2023; 44: 128-135. <https://doi.org/10.1007/s00292-023-01260-y>.
5. Busto V, Crespo L, Rodríguez-Gandía M et al. Linfoma T asociado a enteropatía: un reto diagnóstico. *Gastroenterol Hepatol*. 2011; 34: 686-689. <https://doi:10.1016/j.gastrohep-2011.08.004>.
6. Al Somali Z, Hamadani M, Kharfan-Dabaja M et al. Enteropathy-Associated T cell Lymphoma. *Curr*

- Hematol Malig Rep. 2021; 16:140-147. <https://doi.org/10.1007/s11899-021-00634-4>.
7. Nijeboer P, R. de Baaij L, Visser O et al. Treatment response in enteropathy associated T-cell lymphoma; survival in a large multicenter cohort. *Am J Hematol*. 2015; 90: 493-8. <https://doi.org/10.1002/ajh.23992>.
 8. Meresse B, Ripoche J, Heyman M et al. Celiac disease: from oral tolerance to intestinal inflammation, autoimmunity and lymphomagenesis. *Mucosal Immunol*. 2009; 2:8-23. <https://doi.org/10.1038/mi.2008.75>.
 9. Ma H, Qiu Y, Yang H. Intestinal intraepithelial lymphocytes: Maintainers of intestinal immune tolerance and regulators of intestinal immunity. *J Leukoc Biol*. 2021; 109: 339-347. <https://doi.org/10.1002/JLB.3RU0220-111>.
 10. McDonald B, Jabri B, Bendelac A. Diverse developmental pathways of intestinal intraepithelial lymphocytes. *Nat Rev Immunol*. 2018; 18:514-525. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0013-7>.
 11. Zhang J, Wang Y, Wang X et al. Type I enteropathy-associated T-cell lymphoma in the colon of a 29-year-old patient and a brief literature review. *Onco Targets Ther*. 2016; 22:863-868. <https://doi.org/10.2147/OTT.S96745>.
 12. Delabie J, Holte H, Vose J et al. Enteropathy-associated T-cell lymphoma: clinical and histological findings from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood*. 2011; 118:148-155. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-335216>.
 13. Scarmozzino F, Pizzi M, Pelizzaro F et al. Refractory celiac disease and its mimickers: a review on pathogenesis, clinical-pathological features and therapeutic challenges. *Front Oncol*. 2023; 13:1273305. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1273305>.
 14. Vaquero L, Alvarado M, Arias L et al. Linfoma intestinal de células T asociado a enteropatía y sin relación con enfermedad celíaca. *Gastroenterol Hepatol*. 2012; 35:17-21. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2011.11.003>.
 15. Moscoso F, Quera R. Update on celiac disease. *Rev. Méd. Chile*. 2016; 144:2. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872016000200010>.
 16. Freedman A, Aster J. (2022). Clinical manifestations. Pathologic features, and diagnosis of enteropathy-associated T cell lymphoma. Lister A, Rosmarin A (Ed.), UpToDate.
 17. Nijeboer P, Malamut G, Mulder C et al. Enteropathy-Associated T-Cell Lymphoma: Improving Treatment Strategies. *Digestive Diseases*. 2015; 33:231-235. <https://doi.org/10.1159/000369542>.
 18. Khalaf W, Caldwell M, Reddy N. Brentuximab in the Treatment of CD30-Positive Enteropathy-Associated T-Cell Lymphoma. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2013; 11:137-140.
 19. Sibon D, Khater S, Bruneau J et al. The Eatl-001 Trial: Results of a Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin and CHP Followed By Consolidation with High-Dose Therapy - Autologous Stem-Cell Transplantation (HDT-ASCT) in the Frontline Treatment of Patients with Enteropathy-Associated T-Cell Lymphoma. *Blood*. 2021; 138:136. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-153709>.
 20. Sieniawski M, Angamuthu N, Boyd K et al. Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2010;115(18):3664-3670. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-07-231324>.
 21. Jantunen E, Boumendil A, Finel H et al. Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) for Enteropathy-Associated T-Cell Lymphoma (EATL): Final Analysis of a Retrospective Study On the Behalf of Lymphoma Working Party (LWP) of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood*. 2012; 120:3105. <https://doi.org/10.1182/blood.V120.21.3105.3105>.



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.

Heterogeneidad molecular en mieloma múltiple

Molecular heterogeneity in multiple myeloma

Jorge López Villegas^{ORCID}.

Servicio de Hematología, Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, Caja Costarricense de Seguro Social, San José, Costa Rica.

jolovi85@hotmail.com, jlopezv@ccss.sa.cr

Fecha recepción: 22/7/2024

Fecha aprobación: 17/12/2024



REVISIÓN

HEMATOLOGÍA

Volumen 28 n° 3: 42-50

Septiembre - Diciembre 2024

Palabras claves: mieloma múltiple, secuenciación de nueva generación, mutaciones, evolución clonal, medicina de precisión, estadificación de neoplasias.

Keywords: multiple myeloma, next generation sequencing, mutations, clonal evolution, precision medicine, neoplasm staging.

Glosario de abreviaturas:

ADN: ácido desoxirribonucleico

ARN: ácido ribonucleico

BCMA: *B cell maturation antigen*

CAR-T: *chimeric antigen receptor T cells*

EMR: enfermedad medible residual

GMSI: gammapatía monoclonal de significado incierto

MM: mieloma múltiple

DHMM: *double hit multiple myeloma*

MMND: mieloma múltiple de nuevo diagnóstico

MMRR: mieloma múltiple en recaída o refractario

MMS: *mieloma múltiple smoldering*

R-ISS: *Revised International Staging System*

SCS: *single cell sequencing*

scRNA-seq: *single-cell ribonucleic acid sequencing*

WES: *whole exome sequencing*

WGS: *whole genome sequencing*

Resumen

El mieloma múltiple es una enfermedad neoplásica de las células plasmáticas que representa la segunda neoplasia hematológica más común a nivel mundial. En la última década se han producido grandes avances en la caracterización molecular de esta enfermedad con la incorporación de nuevas tecnologías como secuenciación de nueva generación y secuenciación de célula única. El grado de heterogeneidad molecular intra e interpaciente observado en mieloma múltiple es mayor que en otros tipos de cáncer hematológicos, con cientos de mutaciones en decenas de genes distintos ocasionadas por diversos mecanismos. Además, se ha reportado la presencia de múltiples subclones neoplásicos en un mismo paciente. Estos subclones modifican su frecuencia en función de la etapa

de la enfermedad, terapia y el sitio anatómico, lo cual tiene incidencia directa sobre la estratificación pronóstica y el tratamiento. Actualmente, la heterogeneidad molecular es el factor más relevante para establecer clasificaciones de riesgo y diseñar nuevas estrategias terapéuticas personalizadas en esta enfermedad.

Abstract

Multiple myeloma is a neoplastic disease of plasma cells that represents the second most common hematological neoplasm worldwide. In the last decade, great progress has been made in the molecular characterization of this disease with the incorporation of new technologies like next generation sequencing and single cell sequencing. The degree of intra and interpatient molecular heterogeneity observed in multiple myeloma is higher than that of other types of hematological cancers with hundreds of mutations in tenths of different genes generated by diverse mechanisms. Furthermore, the presence of multiple neoplastic subclones within the same patient has been reported. This subclones modify their frequency according to disease stage, therapy and anatomical site, which has a direct incidence over the prognostic stratification and treatment. Currently, molecular heterogeneity is the most relevant factor for establishing risk classifications and for designing new personalized therapeutic strategies in this disease.

Introducción

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica derivada de la proliferación descontrolada de células plasmáticas en la médula ósea. Es la segunda malignidad hematológica más frecuente a nivel mundial, representa anualmente el 10% de los casos de neoplasias hematológicas y el 1-2% si se consideran todos los tipos de cáncer^(1,2).

En la última década se ha adquirido gran cantidad de información con respecto a la patogénesis del MM y su evolución. Mediante estudios de expresión génica y más recientemente de *single cell sequencing* (SCS) se ha podido determinar que el MM es una neoplasia con una alta heterogeneidad intra e interpaciente dada por la variabilidad en las alteraciones genéticas presentes en los distintos clones y subclones⁽³⁻⁵⁾. A pesar de avances recientes en terapia y seguimiento,

esta heterogeneidad es un obstáculo importante para mejorar la supervivencia de los pacientes. Con la aparición de nuevas técnicas moleculares nuestro entendimiento de las bases moleculares del MM ha crecido sustancialmente. Sin embargo, también ha puesto de manifiesto la complejidad genética de esta enfermedad. Comprender la heterogeneidad molecular del MM es clave para brindar una mejor atención a los pacientes y brindar en un futuro la alternativa de terapias individualizadas.

Esta revisión pretende sintetizar la literatura científica acerca de esta heterogeneidad molecular, así como su impacto sobre el pronóstico y perspectivas de tratamiento personalizado en los pacientes con MM.

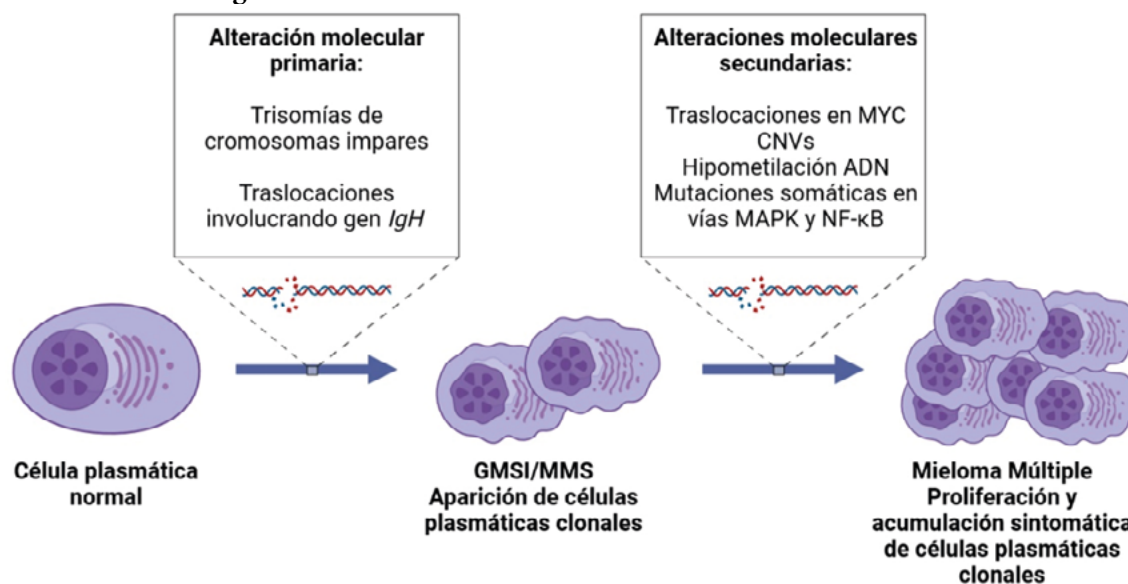
Mecanismos de inestabilidad genética en células plasmáticas

Se ha postulado que alteraciones en el proceso de maduración de los linfocitos B, principalmente en los reordenamientos V(D)J y la RCC, son responsables de las traslocaciones observadas en MM. El hecho de que es frecuente observar mutaciones en genes asociados con la regulación de los eventos de modificación de *IgH* como *IRF4*, *NDS2* y *DIS3* en pacientes con mieloma múltiple refuerza esta teoría. Además, se han descrito firmas mutacionales asociadas con actividad aumentada de las enzimas involucradas en la mutación hipersomática y la recombinación de cambio de clase, como las de la familia APOBEC y AID con presencia de mutaciones en *cluster*, inestabilidad genómica incrementada y peor pronóstico^(6,7). Se propone que desregulación en AID contribuye a la adquisición de mutaciones en etapas tempranas mientras que firmas mutacionales asociadas a APOBEC se correlacionan con enfermedad de alto riesgo y progresión⁽⁸⁾.

En MM también se ha descrito la presencia de reordenamientos complejos del genoma derivados de eventos de cromoplexia, inserciones templadas y cromotripsis en un alto porcentaje de los pacientes, a diferencia de lo que ocurre en otras neoplasias hematológicas^(6,9,10).

Eventos moleculares primarios y secundarios en MM

Se propone que la aparición de gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) y mieloma

Figura 1. Eventos moleculares desencadenantes en MM^(2,11).

múltiple tipo *smoldering* (MMS), estados preneoplásicos que preceden al MM en la gran mayoría de los pacientes, ocurren por un evento primario asociado con hiperdiploidía dada por trisomías en cromosomas impares aproximadamente en el 40-60% de los casos y traslocaciones del cromosoma 14 que involucran al gen *IGH* en el resto de los casos, con una cantidad baja de pacientes que pueden presentar ambas^(1,2,11,12).

En el caso de los MM con translocación en *IGH*, el cambio estructural genera que oncogenes como *CCND1*, *CCND3*, *MAF*, *MAFB*, *NSD2* y *FGFR3* queden bajo el control del potenciador de *IGH*, aumentando significativamente su expresión y generando desregulación en el complejo de control celular de las ciclinas, específicamente en el punto de control G1/S^(2,13,14). La hiperdiploidía también se ha asociado con afectación del punto de control G1/S, pero los mecanismos de adquisición de las alteraciones y cómo las trisomías generan este efecto aún no se ha dilucidado, aunque se postula que deriva de la sobreexpresión de genes que promueven replicación desregulada.

Posterior a este evento primario (traslocación *IGH* o hiperdiploidía), las células plasmáticas sufren eventos secundarios relacionados con adquisición de ventajas proliferativas y desregulación del ciclo celular, como alteraciones del gen *MYC* en el locus 8q24, delección 17p, mutación de *TP53*, ganancia o amplificación de 1q, cambios de hipometilación del ácido desoxirribonucleico (ADN) y mutaciones en

genes de las vías de señalización RAS/MAPK y NF-κB^(2,6,13).

Técnicas moleculares para el abordaje de heterogeneidad en MM

La técnica de *next generation sequencing* (NGS) ha sido clave para descifrar la evolución clonal desde las células preneoplásicas de la GMSI y el MMS hasta las etapas avanzadas de la enfermedad. Desde el 2012, Keats y colaboradores analizaron muestras de 28 pacientes en distintas etapas clínicas mediante microarreglos de hibridación genómica comparativa y generaron, además, un modelo de competencia clonal en ratón, que evaluaron con secuenciación de genoma completo⁽¹⁵⁾. Los autores describieron 3 modalidades de evolución en MM: genéticamente estable en pacientes con riesgo estándar y evolución linear y evolución ramificada con mezclas de subclones que alternan en dominancia a través del tiempo en pacientes con alteraciones citogenéticas de alto riesgo. Simultáneamente, Egan y colaboradores llegaron a una conclusión similar evaluando por secuenciación de genoma completo muestras seriadas de un paciente con MM y t(4;14) durante un período de 5 años⁽¹³⁾.

Posteriormente, Rasche y colaboradores publicaron un estudio que integraba estos conceptos evolutivos con la primera descripción de heterogeneidad espacial en MM, añadiendo un grado de complejidad mayor al tema. Los autores usaron secuenciación de exoma completo en 42 muestras de pacientes con

MMND de diferentes sitios anatómicos y observaron que las células neoplásicas seguían un modelo de evolución Darwiniano con predominio de clones más aptos para colonizar nichos en médula ósea, que muchas veces desplazan completamente a las células normales, y otros clones en oleadas, lo que se conoce como “*clonal sweeps*”. Después de estos eventos, las células neoplásicas evolucionan de forma regional con múltiples subclones que se generan en sitios distintos y acumulan alteraciones moleculares diferenciadas⁽¹⁶⁾.

En cuanto al valor pronóstico de las mutaciones detectadas por NGS se ha observado que éste es menor que el de las alteraciones cromosómicas. Sin embargo, se ha logrado evidenciar un efecto aditivo de las mutaciones *driver* sobre la agresividad de la enfermedad, dando mayor preponderancia a la carga mutacional observada que a mutaciones específicas (con excepción de mutaciones en algunos genes como *TP53* y *ZFH4*)⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. El reconocimiento de pacientes de alto riesgo que no son identificados por el R-ISS (DHMM) ha puesto de manifiesto la necesidad de incorporar información molecular adicional dentro de los modelos de estadificación, y NGS es una técnica que en el futuro permitirá obtener esta información de forma confiable, rápida y costo efectiva⁽¹⁹⁾.

La posibilidad de estudiar de forma individual células tumorales de MM y su microambiente ha abierto una nueva área de investigación en esta enfermedad. Las técnicas de secuenciación convencionales trabajan a partir de agregados de material genético por lo cual no son capaces de abarcar de la mejor forma la alta heterogeneidad molecular del MM. Las técnicas de SSC permiten un estudio detallado de las alteraciones moleculares y niveles de expresión génica a nivel subclonal, por lo que son muy valiosas para determinar la estructura clonal de la neoplasia de un paciente y dar seguimiento a los cambios generados por la terapia en la frecuencia y composición genómica de dichos clones.

Ledergor y colaboradores fueron los primeros investigadores en aplicar esta nueva tecnología para la obtención de perfiles de expresión de ácido ribonucleico a partir de células individuales mediante *single cell ribonucleic acid sequencing (scRNA-seq)* de 29 pacientes con estados preneoplásicos y mieloma múltiple de nuevo diagnóstico (MMND), así como 11 controles normales. Los autores identificaron que

cada paciente presentaba un perfil transcripcional distinto. Sin embargo, algunos compartían características comunes, como la sobreexpresión de genes asociados al control del ciclo celular (*CCND1* y *CCND2*) y a la regulación de la transcripción (*FGFR3*). Un hallazgo interesante de este estudio fue que el grado de heterogeneidad en los perfiles que presentaron las células neoplásicas de los pacientes analizados no dependía directamente del perfil mutacional de los genes, lo que indica que el análisis de alteraciones en regiones no codificantes, modificaciones epigenéticas y ambientales pueden ser especialmente relevantes en MM para la diversidad clonal y subclonal.

Otro ámbito en el cual las técnicas de SSC han sido muy útiles es en el estudio de la heterogeneidad espacial del MM. Esta enfermedad se caracteriza por tener una distribución irregular en la médula ósea, frecuentemente organizándose en zonas de crecimiento que semejan tumores sólidos, en lo que se conoce como lesiones focales, cuyo tamaño y número aumentado se ha asociado con mal pronóstico^(16,20,21). Además, en algunos pacientes en estados avanzados se pueden generar lesiones óseas paramedulares o inclusive leucemia de células plasmáticas. John y colaboradores analizaron 16 muestras pareadas (médula ósea/lesión focal) de pacientes con MMND mediante *whole genome sequencing (WGS)* y *scRNA-seq* y encontraron diferencias significativas a nivel cromosómico y/o mutacional en 12 de ellos⁽²¹⁾. En estos 12 pacientes identificaron clones que se presentaban exclusivamente en las lesiones focales, con mayor número de variantes de un solo nucleótido en genes *driver*. En total, los investigadores detectaron un promedio de 6 subclones por paciente, algunos de los cuales no estaban presentes en la médula ósea del todo o representaban subclones minoritarios⁽²¹⁾.

El grupo de Rasche y colaboradores dio seguimiento a los estudios que habían realizado previamente en heterogeneidad espacial⁽¹⁶⁾, analizando 140 muestras de médula ósea y lesiones focales en 24 pacientes con MM obtenidas durante un período de hasta 14 años. Los autores observaron que el mayor grado de heterogeneidad ocurre en las lesiones focales, mientras que el infiltrado difuso en médula ósea tiende a ser mucho más homogéneo en términos de número y tipo de alteraciones moleculares⁽²²⁾. Además, los investigadores describen 3 patrones evolutivos,

similares a los propuestos por Keats et al en 2012: expansión de una sola célula, evolución de clones en competencia/coexistentes y clones únicos sitio específicos (ver Figura 2)^(15,22). Previamente Landau y colaboradores también habían reportado la expansión clonal acelerada a partir de una sola célula posterior a tratamiento con melfalán y trasplante autólogo⁽²³⁾. Cabe destacar que el modelo propuesto puede tener implicancias importantes desde el punto de vista terapéutico, ya que el clon no sería detectado en análisis basales de *whole exome sequencing* (WES) o WGS a partir de ADN bulk.

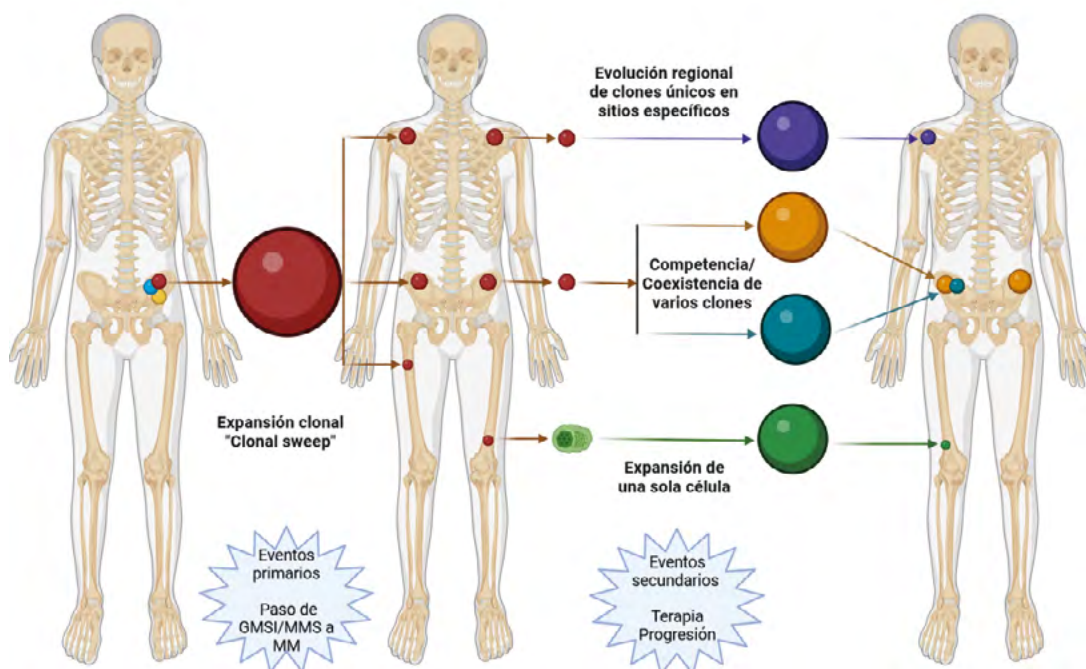
Impacto de la heterogeneidad molecular de MM sobre pronóstico y tratamiento

El avance en técnicas moleculares en años recientes ha demostrado que los sistemas de clasificación de riesgo en MM basados únicamente en características clínicas y/o análisis citogenético convencional no permiten identificar adecuadamente grupos de pacientes con riesgo alto, lo cual ha obligado a reformular estas herramientas^(1,24). En el caso del *International Staging System* (ISS), en años recientes ha sido actualizado en dos oportunidades, en el 2016 para añadir t(4;14), t(14;16) y del(17p) como factores de alto riesgo en la primera revisión (R-ISS) y posteriormente, en 2022, para incluir la ganancia/amplificación de 1q en la segunda revisión (R2-

ISS). Estas modificaciones han permitido clasificar de mejor manera pacientes con R-ISS II, reasignándoles características de riesgo intermedio-bajo o intermedio-alto^(1,20,25). Además, el reconocimiento de una nueva categoría de riesgo muy alto denominada *Double Hit Multiple Myeloma* (DHMM), la cual involucra la inactivación bialélica de TP53 o amplificación (≥ 4 copias) de CKS1B en el contexto de una clasificación grupo III bajo los criterios del ISS, ha sido muy relevante, identificando pacientes con un pronóstico especialmente adverso en los cuales el uso de citogenética convencional no es suficiente para detectar las alteraciones relacionadas⁽²⁴⁾. Sin embargo, ninguno de los sistemas de clasificación actuales toma en cuenta la coocurrencia e interacción de diferentes alteraciones que ha sido demostrada por distintos estudios⁽⁶⁾. Es probable que en los próximos años, la información que están generando las técnicas de secuenciación masiva *bulk* y *single cell* sea incorporada de alguna forma en la estratificación de los pacientes⁽²⁶⁾.

Por otra parte, la heterogeneidad molecular intra e interpaciente es el principal reto para un tratamiento óptimo de los pacientes que permita alcanzar tasas de remisión y supervivencia similares a las observadas en otras neoplasias hematológicas. Especialmente importante es la variabilidad clonal en distintos sitios anatómicos de un mismo paciente⁽²⁷⁾. El

Figura 2. Patrones de evolución clonal en MM. ^(15,16,21-23)



patrón de evolución ramificado y la heterogeneidad espacial que se presenta en muchos casos de MM al momento de la presentación y post tratamiento dificulta la erradicación de todos los clones y subclones presentes, e inclusive hay evidencia de preexistencia de clones resistentes a la terapia previo a la exposición a agentes terapéuticos⁽⁵⁾.

Un aspecto relevante que añade complejidad es la heterogeneidad molecular aportada por las células neoplásicas presentes en lesiones osteolíticas extramedulares. Usando scRNA-seq y WGS, Merz et al estudiaron las diferencias espaciales genómicas entre células plasmáticas patológicas provenientes de médula ósea y células plasmáticas patológicas de lesiones osteolíticas. Los autores encontraron diferencias en el perfil de expresión génica de ambas poblaciones, observando un aumento en la expresión en las células plasmáticas de lesiones osteolíticas de genes asociados con enfermedad ósea y progresión en MM tales como *TIMP1*, *HGF* y *LAMP5*, así como, regulación negativa de *JUN/FOS*, *DUSP1* y *HBB*⁽³⁾. En un estudio similar, pero analizando lesiones de mayor tamaño (>1 cm de diámetro), John y colaboradores observaron mayores diferencias espaciales entre células plasmáticas que las descritas por el grupo de Merz^(3,21). De forma interesante, clones genéticamente idénticos mostraron diferencias a nivel transcripcional y epigenético, principalmente en genes que codifican para componentes del complejo mayor de histocompatibilidad y blancos de inmunoterapia, lo cual puede tener implicancias terapéuticas⁽²¹⁾.

Ante este panorama, los esfuerzos se han centrado sobre vías comunes afectadas en la mayoría de los pacientes, como es el caso de la vía ERK/MAPK⁽²⁸⁾. Se han realizado ensayos clínicos de fase 1 y fase 2 con resultados mixtos usando inhibidores de BRAF como vemurafenib e inhibidores de MEK como trametinib como agentes únicos en pacientes con MM en recaída/refractario (MMRR), con obtención de respuestas parciales pero que no perduran^(5,29). Recientemente, Giesen y colaboradores reportaron los resultados obtenidos en el estudio GMMG-BIRMA usando una combinación de inhibidores de BRAF y MEK (encorafenib y binimetinib) en pacientes con MMRR y mutación *BRAF*^{V600E}. Se observó una tasa de respuesta global de 83.3%, mejorando el desempeño de estudios previos que evaluaron monoterapia. Sin embargo, la duración de la respuesta fue baja (4.8 meses) y se identificó aparición de resisten-

cia por expansión de subclones con mutaciones en NRAS⁽³⁰⁾. Ensayos clínicos de fase 1 y fase 2 analizando el bloqueo de otras vías de señalización, como PI3K/AKT, o blancos alternativos innovadores, como las quinasas tipo PIM (de *proviral insertion site of Moloney murine leukemia virus*) o c-MYC, no han generado resultados esperanzadores, con bajas tasas de respuesta⁽²⁹⁾.

Un factor común que explica la baja efectividad de las estrategias antes mencionadas es la alta variabilidad molecular de los clones y subclones presentes en sitios anatómicos distintos. Idealmente, el blanco de terapias dirigidas en MM deberían ser los eventos primarios, los cuales son compartidos por todos los subclones que se generan después de la transformación neoplásica, tales como las alteraciones en *NDS2* y *FGFR3* en pacientes con t(4;14). Sin embargo, estrategias contra estos eventos primarios aún son conceptuales y se encuentran lejos de la aplicación clínica^(27,29).

Adicionalmente a las innovaciones farmacológicas, se ha tratado de mejorar el manejo de los pacientes con MM a través de estrategias que permitan considerar la heterogeneidad molecular para definir los esquemas de tratamiento. Por ejemplo, el uso de técnicas de imágenes funcionales, como la tomografía por emisión de positrones en combinación con secuenciación de muestras de lesiones focales, ha permitido establecer una relación entre el tamaño y número de las lesiones con el grado de heterogeneidad molecular presente en un paciente determinado⁽⁵⁾. De esta forma, la caracterización de las lesiones focales puede convertirse en un futuro cercano en un marcador sencillo que permita identificar a estos pacientes con mayor heterogeneidad y riesgo de recaída/refractariedad, sin necesidad de secuenciar muestras de múltiples sitios anatómicos. En los últimos años, la enfermedad medible residual (EMR) por técnicas moleculares o citometría de flujo de nueva generación a niveles de sensibilidad de 10⁻⁵/10⁻⁶ ha demostrado impacto pronóstico en pacientes con MM, con resultados negativos asociados a mejor PFS y OS, independientemente del esquema de tratamiento o de la categoría de riesgo asignada al diagnóstico⁽³¹⁾. Sin embargo, al realizar la EMR se analiza únicamente un aspirado de cresta iliaca que, debido a la alta heterogeneidad molecular y a la presencia de lesiones focales que se mantienen restringidas a ciertos sitios, en la mayoría de los ca-

sos no es representativo del estado real del paciente. Ante esto, es necesario obtener una perspectiva más amplia mediante la combinación de técnicas de imágenes funcionales, EMR y biopsia líquida⁽⁵⁾. El uso de biopsia líquida para evaluar respuesta a tratamiento y probabilidad de recaída es especialmente prometedor, ya que permitiría identificar, caracterizar y dar seguimiento a subclones circulantes de distintos sitios anatómicos que pueden no ser detectados en un aspirado de cresta ilíaca. Por ahora los resultados obtenidos en diversos estudios que evalúan el uso de biopsia líquida para EMR son mixtos, pero el uso de técnicas más sensibles y mejores herramientas de procesamiento bioinformático pueden cambiar el panorama rápidamente^(5,31).

Frente a las dificultades terapéuticas que presenta el MM y el gran porcentaje de pacientes que recaen y se vuelven refractarios a fármacos convencionales, la aplicación de tratamientos basados en principios inmunes ha representado un gran avance en los últimos años. La ventaja de estos tratamientos es que, al no depender directamente de las complejas características moleculares de las células neoplásicas, reducen el impacto de la heterogeneidad intra e interpaciente. El principal representante de este nuevo tipo de terapias en MM es el anticuerpo monoclonal anti CD38 daratumumab aprobado en 2016 por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA: *European Medicines Agency*)⁽⁵⁾. El daratumumab ha sido ampliamente incorporado en los esquemas de tratamiento más recientes con muy buenos resultados⁽²⁰⁾. Lamentablemente, ha probado ser ineficaz en pacientes con MM extramedular, lo cual ha generado cuestionamientos con respecto a su utilidad en pacientes con heterogeneidad espacial⁽⁵⁾. Además, Vo y colaboradores han descrito recientemente la aparición de mutaciones en respuesta al tratamiento con daratumumab que resultan en la pérdida del epítipo al cual va dirigido el anticuerpo⁽²⁸⁾. Otra terapia novedosa evaluada en MM que tiene el potencial de sobreponerse a la heterogeneidad molecular es el uso de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T: *Chimeric Antigen Receptor T cells*). En múltiples estudios clínicos, las células CAR-T dirigidas contra el antígeno de maduración de células B (BCMA: *B Cell Maturation Antigen*) han demostrado tasas de respuesta superiores al 80% y se han posicionado como una opción valiosa en pacientes con MMRR^(32,33).

En un futuro cercano la caracterización molecular y fenotípica de las células plasmáticas tumorales en pacientes con MMND podría servir no únicamente para predicción del riesgo sino también para la selección de los agentes terapéuticos más efectivos contra los clones/subclones del paciente. En este sentido, los ensayos ex-vivo podrían representar un avance importante en terapia personalizada en MM(26). Kropivsek y colaboradores analizaron muestras de médula ósea de 70 pacientes en diferentes etapas de la enfermedad con técnicas de microscopía automatizada e inmunofluorescencia analizadas con inteligencia artificial, scRNA-seq y espectrometría de masas, y lo correlacionaron con las características clínicas. Los autores lograron identificar 4 perfiles fenotípicos distintos que tenían diferentes respuestas a fármacos e inmunoterapia ex-vivo y que eran predictivos de la respuesta de los pacientes a los esquemas de tratamiento elegidos por los médicos tratantes⁽³⁴⁾. Por ejemplo, identificaron un grupo de pacientes en etapas avanzadas con un ambiente proinflamatorio con aumento de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleukina 6 (IL-6) y alta infiltración por monocitos y células T que, paradójicamente, tenían una respuesta pobre a inmunoterapia en distintas combinaciones, tanto ex-vivo como clínica⁽³⁴⁾. De forma interesante, los autores proponen que sus hallazgos podrían abrir la posibilidad de integrar este tipo de información a la rutina clínica mediante técnicas como citometría de flujo, que permitan caracterizar la composición celular de la muestra a un nivel más macro mediante paneles de monitoreo inmune que permitan elegir el tratamiento con mayor probabilidad de éxito en un grupo de pacientes determinado tanto en MMND como en MMRR⁽³⁴⁾.

En Latinoamérica la disponibilidad de técnicas de SSC y transcriptómica espacial que permitirían obtener la información necesaria para un tratamiento personalizado ajustado a la heterogeneidad molecular de las células neoplásicas de cada paciente sigue siendo limitada a centros altamente especializados. En países con niveles de renta bajos o medios como los de nuestra región, existen varios obstáculos que dificultan la implementación de estas técnicas. La ausencia de infraestructura y equipamiento adecuados, la reticencia para conformar grupos de trabajo multidisciplinarios y de colaboración internacional y la dificultad de obtener financiamiento estatal o priva-

do para proyectos de investigación relacionados con este tema son las principales barreras para la generación de datos relacionados con heterogeneidad molecular en mieloma múltiple en Latinoamérica. Afortunadamente, existen señales esperanzadoras, como el avance acelerado de las estrategias bioinformáticas para el análisis de los datos obtenidos por SSC, las cuales suelen ser de acceso libre⁽³⁵⁾. Además, cada vez son más frecuentes las alianzas público-privadas entre organismos gubernamentales y empresas farmacéuticas o biotecnológicas que permiten obtener recursos para inversión en nuevas tecnologías.

Conclusión

El MM presenta una gran diversidad genómica que la diferencia de otras neoplasias hematológicas donde la carga mutacional es mucho más baja. El advenimiento de las técnicas de NGS y SCS han permitido alcanzar altos niveles de detalle en la caracterización molecular de los distintos clones y subclones neoplásicos y seguirán aportando información valiosa con miras a incorporarlas, en un futuro cercano, a la práctica clínica como un primer paso hacia una terapia verdaderamente personalizada.

Conflictos de interés: el autor declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

- Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2022;97:1086-107. DOI: 10.1002/ajh.26590.
- Awada H, Thapa B, Awada H y col. A Comprehensive Review of the Genomics of Multiple Myeloma: Evolutionary Trajectories, Gene Expression Profiling, and Emerging Therapeutics. *Cells.* 2021;10:1961. DOI: 10.3390/cells10081961.
- Merz M, Merz AMA, Wang J y col. Deciphering spatial genomic heterogeneity at a single cell resolution in multiple myeloma. *Nat Commun.* 2022;13:807. DOI: 10.1038/s41467-022-28266-z.
- Walker BA, Wardell CP, Melchor L y col. Intraclonal heterogeneity and distinct molecular mechanisms characterize the development of t(4;14) and t(11;14) myeloma. *Blood.* 2012;120:1077-86. DOI: 10.1182/blood-2012-03-412981.
- Rasche L, Kortüm K, Raab M, Weinhold N. The Impact of Tumor Heterogeneity on Diagnostics and Novel Therapeutic Strategies in Multiple Myeloma. *Int J Mol Sci.* 2019;20:1248. DOI: 10.3390/ijms20051248.
- Aksenova AY, Zhuk AS, Lada AG y col. Genome Instability in Multiple Myeloma: Facts and Factors. *Cancers.* 2021;13:5949. DOI: 10.3390/cancers13235949.
- Ashby C, Boyle EM, Bauer MA, y col. Structural variants shape the genomic landscape and clinical outcome of multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2022;12:85. DOI: 10.1038/s41408-022-00673-x.
- Neuse CJ, Lomas OC, Schliemann C y col. Genome instability in multiple myeloma. *Leukemia.* 2020;34:2887-97. DOI: 10.1038/s41375-020-0921-y.
- Maura F, Boyle EM, Rustad EH y col. Chromothripsis as a pathogenic driver of multiple myeloma. *Semin Cell Dev Biol.* 2022;123:115-23. DOI: 10.1016/j.semcdb.2021.04.014.
- Maura F, Bolli N, Angelopoulos N y col. Genomic landscape and chronological reconstruction of driver events in multiple myeloma. *Nat Commun.* 2019;10:3835. DOI: 10.1038/s41467-019-11680-1.
- Solimando AG, Da Vià MC, Cicco S y col. High-Risk Multiple Myeloma: Integrated Clinical and Omics Approach Dissects the Neoplastic Clone and the Tumor Microenvironment. *J Clin Med.* 2019;8:997. DOI: 10.3390/jcm8070997.
- Saxe D, Seo E, Beaulieu Bergeron M, Han J. Recent advances in cytogenetic characterization of multiple myeloma. *Int J Lab Hematol.* 2019;41:5-14. DOI: 10.1111/ijlh.12882.
- Egan JB, Shi CX, Tembe W y col. Whole-genome sequencing of multiple myeloma from diagnosis to plasma cell leukemia reveals genomic initiating events, evolution, and clonal tides. *Blood.* 2012;120:1060-6. DOI: 10.1182/blood-2012-01-405977.
- Pawlyn C, Davies FE. Toward personalized treatment in multiple myeloma based on molecular characteristics. *Blood.* 2019;133:660-75. DOI: 10.1182/blood-2018-09-825331.
- Keats JJ, Chesi M, Egan JB y col. Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma. *Blood.* 2012;120:1067-76. DOI: 10.1182/blood-2012-01-405985.

16. Rasche L, Chavan SS, Stephens OW y col. Spatial genomic heterogeneity in multiple myeloma revealed by multi-region sequencing. *Nat Commun.* 2017;8:268. DOI: 10.1038/s41467-017-00296-y.
17. Bolli N, Biancon G, Moarii M y col. Analysis of the genomic landscape of multiple myeloma highlights novel prognostic markers and disease subgroups. *Leukemia.* 2018;32:2604-16. DOI: 10.1038/s41375-018-0037-9.
18. Hu Y, Chen W, Wang J. Progress in the identification of gene mutations involved in multiple myeloma. *OncoTargets Ther.* 2019;12:4075-80. DOI: 10.2147/OTT.S205922.
19. Bolli N, Genuardi E, Ziccheddu B, Martello M, Oliva S, Terragna C. Next-Generation Sequencing for Clinical Management of Multiple Myeloma: Ready for Prime Time? *Front Oncol.* 2020;10:189. DOI: 10.3389/fonc.2020.00189.
20. Zamagni E, Barbato S, Cavo M. How I treat high-risk multiple myeloma. *Blood.* 2022;139:2889-903. DOI: 10.1182/blood.2020008733.
21. John L, Poos AM, Brobeil A y col. Resolving the spatial architecture of myeloma and its microenvironment at the single-cell level. *Nat Commun.* 2023;14:5011. DOI: 10.1038/s41467-023-40584-4.
22. Rasche L, Schinke C, Maura F y col. The spatio-temporal evolution of multiple myeloma from baseline to relapse-refractory states. *Nat Commun.* 2022;13:4517. DOI: 10.1038/s41467-022-32145-y.
23. Landau HJ, Yellapantula V, Diamond BT y col. Accelerated single cell seeding in relapsed multiple myeloma. *Nat Commun.* 2020;11:3617. DOI: 10.1038/s41467-020-17459-z.
24. Walker BA, Mavrommatis K, Wardell CP y col. A high-risk, Double-Hit, group of newly diagnosed myeloma identified by genomic analysis. *Leukemia.* 2019;33:159-70. DOI: 10.1038/s41375-018-0196-8.
25. D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ y col. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. *J Clin Oncol.* 2022;40:3406-18. DOI: 10.1200/JCO.21.02614.
26. Harding T, Baughn L, Kumar S, Van Ness B. The future of myeloma precision medicine: integrating the compendium of known drug resistance mechanisms with emerging tumor profiling technologies. *Leukemia.* 2019;33:863-83. DOI: 10.1038/s41375-018-0362-z.
27. Dutta AK, Alberge JB, Sklaventis-Pistofidis R, Lightbody ED, Getz G, Ghobrial IM. Single-cell profiling of tumour evolution in multiple myeloma — opportunities for precision medicine. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19:223-36. DOI: 10.1038/s41571-021-00593-y.
28. Vo JN, Wu YM, Mishler J y col. The genetic heterogeneity and drug resistance mechanisms of relapsed refractory multiple myeloma. *Nat Commun.* 2022;13:3750. DOI: 10.1038/s41467-022-31430-0.
29. John L, Krauth MT, Podar K, Raab MS. Pathway-Directed Therapy in Multiple Myeloma. *Cancers.* 2021;13:1668. DOI: 10.3390/cancers13071668.
30. Giesen N, Chatterjee M, Scheid C y col. A phase 2 clinical trial of combined BRAF/MEK inhibition for BRAF V600E-mutated multiple myeloma. *Blood.* 2023;141:1685-90. DOI: 10.1182/blood.2022017789.
31. Kostopoulos IV, Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M, Tsitsilonis OE, Terpos E. Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma: Current Landscape and Future Applications With Immunotherapeutic Approaches. *Front Oncol.* 2020;10:860. DOI: 10.3389/fonc.2020.00860.
32. Zah E, Nam E, Bhuvan V y col. Systematically optimized BCMA/CS1 bispecific CAR-T cells robustly control heterogeneous multiple myeloma. *Nat Commun.* 2020;11:2283. DOI: 10.1038/s41467-020-16160-5.
33. Zhang X, Zhang H, Lan H, Wu J, Xiao Y. CAR-T cell therapy in multiple myeloma: Current limitations and potential strategies. *Front Immunol.* 2023;14:1101495. doi: 10.3389/fimmu.2023.1101495. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1101495.
34. Kropivsek K, Kachel P, Goetze S y col. Ex vivo drug response heterogeneity reveals personalized therapeutic strategies for patients with multiple myeloma. *Nat Cancer.* 2023;4:734-53. DOI: 10.1038/s43018-023-00544-9.
35. Boakye Serebour T, Cribbs AP y col. Overcoming barriers to single-cell RNA sequencing adoption in low- and middle-income countries. *European Journal of Human Genetics.* 2024;2:1-8. DOI: 10.1038/s41431-024-01564-4.



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

Microangiopatía trombótica secundaria a dengue

Dengue induced thrombotic microangiopathy

Agüero Zizzi, R*^{ORCID}; Majeric, V^{ORCID}; Brambilla, A^{ORCID}; Zanardi, C^{ORCID};
Del Portillo, A^{ORCID}; Sánchez, N^{ORCID}; Labra, L^{ORCID}.

*Servicio de Hematología, Hospital Central de San Isidro,
Provincia de Buenos Aires.*

raguerozizzi@gmail.com

Fecha recepción: 24/10/2024
Fecha aprobación: 20/11/2024



**ATENEO
DE LA RESIDENCIA**

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 nº 3: 51-55
Septiembre - Diciembre 2024

Palabras claves: microangiopatía trombótica, síndrome urémico hemolítico, dengue.

Keywords: thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, dengue.

Resumen

Las microangiopatías trombóticas (MAT) se caracterizan por presentar anemia microangiopática y trombocitopenia, con o sin daño de órgano blanco. En este reporte se presenta un paciente con MAT concomitante a una infección por dengue.

Abstract

Thrombotic microangiopathies (TMA) are characterized by microangiopathic anemia and thrombocytopenia, with or without organ damage. In this report, we present a patient with TMA concomitant to a dengue infection.

Introducción

Durante el verano de 2024 hubo un aumento drástico en el número de casos de infección por dengue en Argentina, siendo el municipio de San Isidro unos de los lugares mayormente afectados en la Provincia de Buenos Aires⁽¹⁾.

El virus dengue (DENVs) es un arbovirus perteneciente a la familia *Flaviviridae*, principalmente transmitido por la picadura del mosquito *Aedes aegypti*. La infección primaria por DENV puede ser asintomática o provocar fiebre leve, pero si se vuelve grave, puede causar coagulopatía, aumento de la fragilidad vascular y mayor permeabilidad. Esta condición se llama dengue hemorrágico febril (DHF), y luego puede progresar a shock hipovolémico, denominado síndrome de shock por dengue (DSS). Estas dos enfermedades son potencialmente mortales. No hay tratamiento antiviral hasta el momento.

La severidad del dengue se atribuye a principalmente a tres tipos de factores: 1) factores inmunológicos, tanto dependientes de anticuerpos como mediados por linfocitos B y T, 2) factores virales, como la proteína NS1 o el factor de virulencia para lesión endotelial EIII, que interactúan directamente con el endotelio vascular y 3) factores del huésped, como alelos del sistema HLA, polimorfismos de citoquinas

inflamatorias (principalmente TNF- α e IL-10) y al aumento de los factores de crecimiento endotelial (VEGF), estimulante de colonias granulocito monocito (GMSF), transformador de crecimiento beta (TGF- β) y de crecimiento del hepatocito (HGF), con reducción del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y del factor de crecimiento epidérmico (EGF)⁽²⁾.

Según el último Consenso Internacional sobre la estandarización de terminología en la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y las microangiopatías trombóticas (MAT) asociadas, las MAT se caracterizan por presentar anemia hemolítica microangiopática (evidenciada por presencia de esquistocitos, con aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) y reticulocitos, haptoglobina baja o ausente, prueba de antiglobulina directa negativa y trombocitopenia.

Si hay afectación multiorgánica y se confirma actividad de ADAMTS-13 menor al 10%, es PTT. Cuando hay afectación renal, se habla de síndrome urémico hemolítico (SUH). Clásicamente se denomina típico cuando éste es de causa infecciosa (generalmente asociado a toxina Shiga de *E. Coli* O157:H7) o atípico (SUHa) cuando es mediado por complemento⁽³⁾. La enfermedad puede ser gatillada, en pacientes con cierta predisposición, por diferentes condiciones que activan al sistema de complemento. Tales desencadenantes pueden ser autoinmunes y vasculitis, neoplasias, drogas, trasplantes de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos, embarazo, hipertensión maligna e infecciones, entre otros^(4,5).

Caso clínico

Paciente masculino de 39 años, trabajador de la construcción que como únicos antecedentes, refiere alcoholismo, anemia macrocítica y ex tabaquismo de 3,5 paquetes/año. Refiere último control médico hace 4 años, cuando tuvo neumonía por SarsCov2. Niega antecedentes familiares.

Presenta diagnóstico según criterio clínico epidemiológico de infección por dengue clásico. Tuvo un primer control 4 días previos a la presentación del cuadro (a los 3 días del inicio de los síntomas), en el que sólo se evidenció plaquetopenia leve sin complicaciones hemorrágicas.

Reconsulta en guardia de urgencias por presentar hematuria macroscópica asociada a fiebre, mialgias

y cefalea retroocular. Niega diarrea, dolor abdominal, náuseas y vómitos, pese a tener hepato-esplenomegalia palpable. En el laboratorio se constata anemia macrocítica (hemoglobina 9.9 g/dL, hematocrito 30%, VCM 107.2 fl, HCM 35.7 pg), plaquetopenia (49000/uL), deterioro de la función renal (creatininemia 1.61 mg/dL, VN: 0.57-1.11 mg/dL, uremia 80.0 mg/dL, VN: 10-50 mg/dL), con aumento de la bilirrubina total (3.6 mg/dL, VN: 0.20-1.20 mg/dL) a expensas de bilirrubina indirecta (3.3 mg/dL, VN: 0-0.5 mg/dL) y aumento de transaminasas (transaminasa glutámico pirúvica 174 UI/L- VN: 0-41 UI/L, transglutaminasa glutámico oxalacética 526 UI/L, VN: 0-40 UI/L, fosfatasa alcalina 80 UI/L, VN: 53-128 UI/L, gamma glutamil transpeptidasa 31.0 UI/L, VN: 10-55 UI/L), amilasemia de 391 UI/L, VN: 25-125 UI/L) y de LDH 4272 UI/L, (VN: 230 - 460UI/L), por lo que se mantiene en observación EN guardia.

A las 12 horas de su ingreso presenta deterioro del sensorio, confusión, letargia y petequias generalizadas, sin descompensación hemodinámica. En frotis de sangre periférica se observan esquistocitos en un 5% (Figura 1) según las recomendaciones de la ICSH⁽⁶⁾. Se toma muestra de sangre para nuevos análisis, en la que se observa hemólisis. Se coloca sonda vesical con hematuria franca. En el laboratorio presenta gran caída de la hemoglobina (5.8 g/dL) y deterioro de la función renal (creatininemia 4.55 mg/dL, uremia 153.0 mg/dL), manteniendo valores sin variantes en el hepatograma. Dosaje bajo de componentes C3 61 mg/dL (VN: 82-185 mg/dL) y C4 15 mg/dL (VN: 15-53 mg/dL) del complemento. No se realiza dosaje de haptoglobina por falta de reactivo en laboratorio. Las serologías para hepatitis B y C, HIV, Chagas y sífilis son negativas. Los estudios inmunológicos también son negativos (anti-Sm, anti-DNA doble cadena, FAN, cANCA, pANCA, anti-SSA/Ro, anti-SSB/La). La prueba de antiglobulina directa es negativa. Se realizan tomografías de cerebro y tórax, en las que no se encuentran signos de sangrado ni otros hallazgos patológicos. Ecografía renal sin alteraciones estructurales. Se toman hemocultivos y urocultivos, que no tienen rescates bacteriológicos.

Dado que presenta la pentada clásica asociada a PTT: trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, alteraciones neurológicas, falla

renal y fiebre⁽⁷⁾, se ingresa el paciente a la Unidad de Terapia Intensiva bajo la sospecha de PTT con índice PLASMIC de 4 puntos (riesgo bajo)⁽⁸⁾ y se confirma infección por dengue por test antigénico NS1. Al no poder realizar dosaje de ADAMTS-13 en el momento, se congela muestra de plasma citratado y centrifugado para su posterior derivación. Se descarta hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) por citometría de flujo de sangre periférica sin alteraciones del puente glicosfosfatidilinositol en los eritrocitos, monocitos y granulocitos neutrófilos. Por la gravedad del cuadro se inicia recambio plasmático de urgencia de 1,5 volúmenes de plasma con reposición con plasma fresco congelado durante 5

días y luego, por respuesta clínica, 2 sesiones con recambio plasmático de 1 volumen, espaciadas en 48 h⁽⁹⁾. Al mismo tiempo recibe pulsos de metilprednisolona 1 gr/día durante 3 días y luego metilprednisolona 1 mg/kg/día con posterior descenso gradual (Figura 2).

Al cuarto día presenta falla renal aguda con requerimiento de hemodiálisis trisemanal durante un mes, con posterior recuperación total del filtrado glomerular.

A partir del sexto día no se observan esquistocitos en el frotis de sangre periférica.

Recibe 3 unidades de glóbulos rojos durante la internación. No se transfunden plaquetas. Se realiza

Figura 1. Frotis de sangre periférica 100x. Fijado con metanol, tinción con Giemsa.

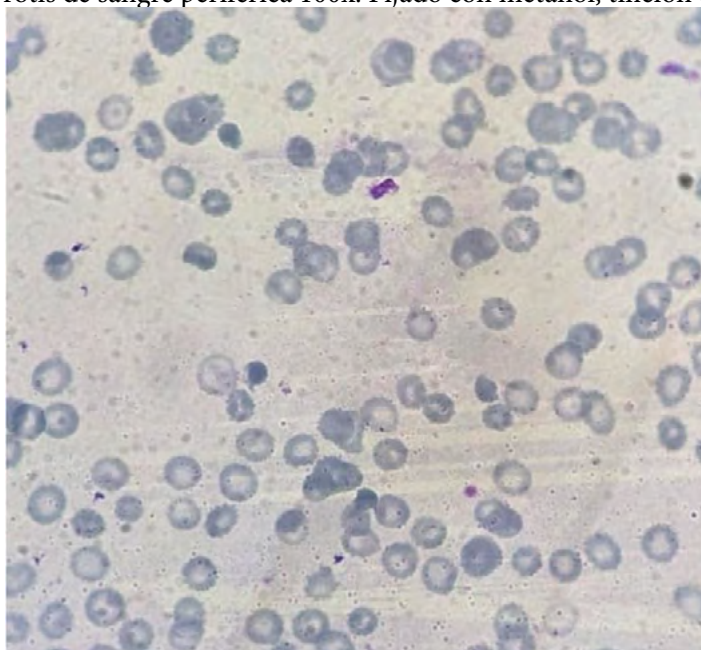
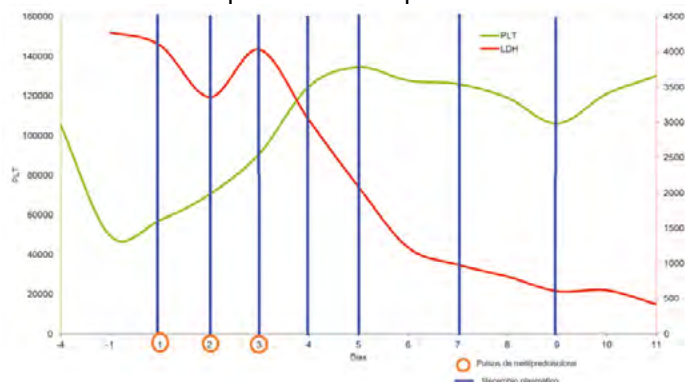


Figura 2. Descenso de LDH, en rojo y aumento del recuento de plaquetas (PLT), en verde. En azul se destacan los días 1 a 5, 7 y 9; en los que realizó recambio plasmático y en naranja los días 1 a 3 en los que recibió pulsos de metilprednisolona.



tromboprolifaxis con heparina sódica subcutánea. Se reciben resultados de muestra derivada:

- Actividad de ADAMTS13 109 UI/dL (Método: ELISA, valor de referencia 40 a 130 UI/dL).
- Anticuerpos anti-ADAMTS13 IgG 4 U/mL (Método: ELISA, negativo < 12 U/mL). Se descarta PTT y, ante el diagnóstico de SUH atípico vs secundario, se solicitan anticuerpos anti fracción H del complemento:
- Anticuerpos anti-FH IgG < 50 UA (Método: ELISA, negativo < 50 UA).

No se estudian alteraciones genéticas del complemento por falta de acceso a las mismas.

El paciente abandona controles y tratamiento con corticoides orales y ácido fólico al egreso hospitalario, realizando control de laboratorio en el día 129 desde el diagnóstico, donde presenta hemograma, función renal, transaminasas y LDH dentro de valores normales, pero con aumento de bilirrubina total 2.3 mg/dL a expensas de bilirrubina indirecta 2 mg/dL.

Discusión

Hay escasos casos reportados en la literatura sobre MAT secundarias a infecciones por arbovirus⁽¹⁰⁻¹⁴⁾, uno incluso presentándose con síndrome hemofagocítico asociado⁽¹⁵⁾.

La bibliografía coincide en que, además del

desencadenante, entre un 50 y 60% de los casos tiene alteraciones genéticas o polimorfismos del sistema complemento, tales como CFH, CFI, C3 o THBD, y que podría ocasionar recaídas hasta 5 años después del primer evento, incluso con trasplante renal⁽⁵⁾. En el paciente las alteraciones genéticas siguen sin poder estudiarse por falta de acceso a las mismas y el abandono del seguimiento por parte del paciente, ya que podría beneficiarse con un seguimiento estricto. Un punto importante a considerar es si la amilasa elevada al ingreso pudo haber tenido un papel en la evolución clínica, ya que, si bien no se sospechó pancreatitis por la ausencia de síntomas, hay bibliografía que asocia la pancreatitis al desarrollo de MAT⁽¹⁶⁾.

Por otra parte, el paciente pudo verse beneficiado por el uso de altas dosis de corticoides que, si bien se encuentra contraindicadas por la CDC para el tratamiento del dengue grave⁽¹⁷⁾, hay cierta evidencia sobre su uso en estadios intermedios según el tiempo de evolución de la enfermedad como forma de suprimir mecanismos inmunomediados⁽¹⁸⁾.

Por último, se puede plantear la posibilidad de vacunar al paciente, porque en Argentina se encuentran aprobadas dos vacunas de virus vivo atenuado para la prevención de formas graves de dengue, que no forma por el momento parte del calendario nacional de vacunación para toda la población⁽¹⁹⁾.

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

Bibliografía

1. Ministerio de Salud de la República Argentina. (2024). Boletín Epidemiológico Nacional N° 699.
2. Khan MB, Yang ZS, Lin CY, Hsu MC, Urbina AN, Assavalapsakul W, Wang WH, Chen YH, Wang SF. Dengue overview: An updated systemic review. *J Infect Public Health*. 2023 Oct;16(10):1625-1642. doi: 10.1016/j.jiph.2023.08.001.
3. Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J, Lämmle B, Matsumoto M, Pavenski K, Sadler E, Sarode R, Wu H; International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost*. 2017 Feb;15(2):312-322. doi: 10.1111/jth.13571.
4. Lee H, Kang E, Kang HG, Kim YH, Kim JS, Kim HJ, Moon KC, Ban TH, Oh SW, Jo SK, Cho H, Choi BS, Hong J, Cheong HI, Oh D. Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. *Korean J Intern Med*. 2020 Jan;35(1):25-40. doi: 10.3904/kjim.2019.388.
5. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, Rodríguez de Córdoba S. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso.







- Nefrología (Madrid). 2015;35(5):421-447.
6. Zini G, d'Onofrio G, Briggs C, Erber W, Jou JM, Lee SH, McFadden S, Vives-Corrons JL, Yutaka N, Lesesve JF; International Council for Standardization in Haematology (ICSH). ICSH recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes. *Int J Lab Hematol*. 2012 Apr;34(2):107-16. doi: 10.1111/j.1751-553X.2011.01380.x.
 7. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med*. 2002 Aug 22;347(8):589-600. doi: 10.1056/NEJMra020528.
 8. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2020 Oct;18(10):2486-2495. doi: 10.1111/jth.15006. Erratum in: *J Thromb Haemost*. 2021 May;19(5):1381. doi: 10.1111/jth.15304.
 9. Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, Hofmann JC, Klingel R, Onwuemene OA, Patriquin CJ, Pham HP, Sanchez AP, Schneiderman J, Witt V, Zantek ND, Dunbar NM. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue. *J Clin Apher*. 2023 Apr;38(2):77-278. doi: 10.1002/jca.22043.
 10. Coelho Júnior JL, Israel KCP, Machado CEE, Muniz MPR, Gatto GC, Barros FHS, Cunha KA, de Lacerda MVG, Neves PDMM, Silva GEB. Thrombotic microangiopathy associated with arboviral infection: Report of 3 cases. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021 Oct 14;15(10):e0009790. doi: 10.1371/journal.pntd.0009790.
 11. Deepanjali S, Naik RR, Mailankody S, Kalaimani S, Kadhiravan T. Dengue Virus Infection Triggering Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Pregnancy. *Am J Trop Med Hyg*. 2015 Nov;93(5):1028-30. doi: 10.4269/ajtmh.15-0326.
 12. Tan YC, Teo ECY, Ng HJ. A Rare Case of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) Precipitated by Dengue and the Treatment Landscape in Singapore. *Cureus*. 2024 Apr 22;16(4):e58731. doi: 10.7759/cureus.58731.
 13. Bhargava V, Gupta P, Kauntia R, Bajpai G. Dengue Fever-induced Thrombotic Microangiopathy: An Unusual Cause of Renal Failure. *Indian J Nephrol*. 2017 Jul-Aug;27(4):321-323. doi: 10.4103/0971-4065.202837.
 14. Bartholameuz NA, Ratnatilaka A, Jayaratne B. Thrombotic microangiopathy in a patient with primary dengue fever. *Ceylon Med J*. 2016 Mar;61(1):41-2. doi: 10.4038/cmj.v61i1.8262.
 15. Nieto-Ríos JF, Álvarez Barreneche MF, Penagos SC, Bello Márquez DC, Serna-Higuita LM, Ramírez Sánchez IC. Successful treatment of thrombotic microangiopathy associated with dengue infection: A case report and literature review. *Transpl Infect Dis*. 2018 Feb;20(1). doi: 10.1111/tid.12824.
 16. Swisher KK, Doan JT, Vesely SK, Kwaan HC, Kim B, Lämmle B, Kremer Hovinga JA, George JN. Pancreatitis preceding acute episodes of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: report of five patients with a systematic review of published reports. *Haematologica*. 2007 Jul;92(7):936-43. doi: 10.3324/haematol.10963.
 17. https://www.cdc.gov/dengue/training/cme/ccm/Steroids_F.pdf
 18. Bandara SMR, Herath HMMTB. Effectiveness of corticosteroid in the treatment of dengue - A systemic review. *Heliyon*. 2018 Sep 22;4(9):e00816. doi: 10.1016/j.heliyon.2018.e00816.
 19. Comunicado 1983/2023 Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles, Ministerio de Salud de la Nación http://cime.fcq.unc.edu.ar/wp-content/uploads/sites/15/2023/11/VACUNA-DENGUE-27423_231110_085938.pdf.



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 aguda con cambio de linaje: reporte de caso clínico y revisión bibliográfica

Acute leukemia with lineage switch: a clinical case report and comprehensive literature review

Fernández D¹ ; Bandin M¹ ; Oliveira N¹ 
Benegas M² ; Villalba D¹ ; Maymó D¹ .

¹ Servicio Hematología-Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas.

² Servicio Citometría de Flujo-Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas.
Colaboración de Citometría de Flujo: Vázquez M, Verónica.

daianafernandez260@gmail.com

Fecha recepción: 13/11/2024
Fecha aprobación: 12/12/2024



ATENEO
DE LA RESIDENCIA

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 n° 3: 56-60
Septiembre - Diciembre 2024

Palabras claves: cambio de linaje, leucemia aguda, epigenética, mielóide, linfoblástica.

Keywords: lineage switch, acute leukemia, epigenetics, myeloid, lymphoblastic.

Resumen

Las leucemias agudas son enfermedades neoplásicas caracterizadas por la proliferación de blastos en la médula ósea y/o en los órganos linfoides y presentan una mayor frecuencia en la edad pediátrica^(1,2). Aunque el pronóstico de estas patologías ha mejorado en los últimos años gracias a nuevas estrategias terapéuticas, diversos factores pueden afectar la posibilidad de recaída o refractariedad al tratamiento, como es el caso del cambio de linaje⁽³⁾. Éste último, en particular, está asociado con un pronóstico desfavorable. En el presente reporte se describe un caso clínico con transición de leucemia linfoblástica aguda a leucemia mielóide aguda, destacando las implicancias terapéuticas y pronósticas de este fenómeno.

Abstract

Acute leukemias are neoplastic disorders characterized by the proliferation of blasts in the bone marrow and/or lymphoid organs, with a higher incidence in the pediatric population^(1,2). Despite recent advances in therapeutic strategies that have improved the prognosis of these conditions, several factors can adversely affect the likelihood of relapse or treatment resistance, including lineage switch⁽³⁾. This phenomenon, in particular, is associated with a poor prognosis. This report presents a clinical case of lineage switch from acute lymphoblastic leukemia to acute myeloid leukemia, emphasizing the therapeutic and prognostic implications of a lineage switch.

Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en los últimos años se han registrado 18.1 millones de casos nuevos de cáncer, constituyéndose las leucemias como el décimo cáncer más frecuente, con 437 mil casos nuevos y 211 mil muertes a nivel mundial⁽⁴⁾. Las leucemias agudas, según la OMS, se clasifican como neoplasias de tejidos hematopoyéticos y linfoides, y de acuerdo al linaje se corresponden a linfoides o mieloides⁽⁵⁾.

En cuanto a la incidencia y pronóstico, existen diversos factores que pueden considerarse, ya sean inherentes al paciente o relacionados con la enfermedad, tales como el tipo de leucemia, alteraciones moleculares, citogenéticas y la respuesta al tratamiento. Aunque los avances en las estrategias terapéuticas han mejorado el pronóstico, factores como el cambio de linaje, de linfóide a mielóide o viceversa, pueden tener un impacto adverso significativo en el pronóstico, especialmente en términos de recaídas y refractariedad^(6,7). Los mecanismos subyacentes a este fenómeno infrecuente de cambio de linaje son diversos, aún no completamente comprendidos, y están en constante investigación⁽³⁾. En este reporte, presentamos el caso de un paciente que experimentó un cambio de linaje de leucemia linfoblástica aguda (LLA) a leucemia mielóide aguda (LMA).

Presentación de caso clínico

Paciente masculino de 20 años, sin antecedentes previos de relevancia. Ingresó con cuadro de astenia, adinamia; laboratorio que reporta tricitemia. En extendido de sangre periférica y médula ósea se constata 80% de células inmaduras de características linfoides (Figura 1), llegando al diagnóstico mediante citometría de flujo de médula ósea, de leucemia linfoblástica B (LLA B) fenotipo común, con el siguiente inmunofenotipo: 16% células de pequeño tamaño y complejidad citoplasmática: CD45(-), CD19+, CD38-/+, CyCD79a+, CyCD3(-), CD3(-), CyMPO(-), CD7(-), CD34+, CD20(-), CD10+, CD66c/CD123+, CD81++, CD73/CD304(-), CD58++, CD33(-), CD13-/+, CD22+, CD24+, CD9+, nuTDT+, CD15/CD65(-), NG2(-), CD123+v, CyIgM(-), IgM(-), kappa(-), lambda (-). 72% células de mediano a gran tamaño y complejidad citoplasmática: CD45+d, CD19+, CD38+, CyCD79a+, CyCD3(-), CD3(-), CyMPO(-), CD7(-), CD34+, CD20(-), CD10++, CD66c/CD123+, CD81++,

CD73/CD304(-), CD58++, CD33(-), CD13-/+, CD22+, CD24+, CD9+, nuTDT+, CD15/CD65(-), NG2(-), CD123+v, CyIgM(-), IgM(-), kappa(-), lambda (-) (Figura 2). Se realiza cariotipo de médula ósea y biología molecular sin alteraciones en panel linfóide. No se evidencia compromiso de sistema nervioso central. Se inicia esquema GATLA-AYA⁽⁸⁾, fase IA, con enfermedad medible residual (EMR) día +33 negativa. Inicia fase IB, evolucionando con tricitemia persistente, por lo que se realiza punción aspirativa de médula ósea: células patológicas 5% de mediano a gran tamaño CD45++, cyMPO+d, cyCD79a(-), cyCD3(-), CD34+, HLA-DR++, CD117-/+, CD123-/+, CD13++, CD33++, CD15(-), CD16(-), CD11b-/+, CD64(-), CD14(-), CD35+d, CD71-/+, CD56(-), CD7(-), CD36(-), IREM2(-), CD105(-), fenotipo vinculable a blastos mieloides. No se observan blastos linfoides B en 200.000 eventos analizados (muestra de médula ósea hipocelular). (Figura 3). Se reevalúa cariotipo y biología molecular en médula ósea, sin alteraciones en panel mielóide. Se interpreta como cambio de linaje y se decide rotar tratamiento a esquema para LMA: MAE (mitoxantrona/citarabina/etopósido) – HAM (altas dosis citarabina/mitoxantrona) con persistencia de EMR positiva, por lo que se plantea realizar esquema rescate con FLAGIDA + gemtuzumab. Recibe únicamente FLAGIDA por falta de disponibilidad de gemtuzumab, alcanzando EMR negativa. Inicia mantenimiento con azacitidina + venetoclax, a la espera de trasplante alogénico no relacionado, dado que no cuenta con hermanos histocompatibles.

Discusión

Presentamos el caso de un paciente con diagnóstico inicial LLA de tipo B que experimentó un cambio de linaje a LMA, un fenómeno extremadamente infrecuente. Actualmente existe evidencia que documenta cambio de linaje en la evolución de las leucemias agudas. Aunque la patogénesis exacta aún no está completamente esclarecida, se han propuesto varias teorías para explicar la plasticidad y multidireccionalidad de las células leucémicas^(3,7).

Entre estas teorías, se destaca el papel de una red de factores de transcripción que guían la diferenciación celular. En el desarrollo mielóide los factores involucrados incluyen RUNX1, SCL, Ikaros y GFI-1; mientras que el desarrollo linfóide B está regulado por PU.1, E2A, EBF y Pax5. Por otra parte, el desarrollo

Figura 1. Células de tamaño pequeño a mediano, citoplasma escaso, núcleo con cromatina laxa, con presencia de nucléolos (extendido de médula ósea x 100).

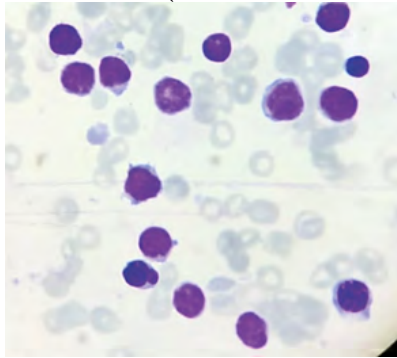


Figura 2. Citometría de flujo de médula ósea, al debut: leucemia linfoblástica B.

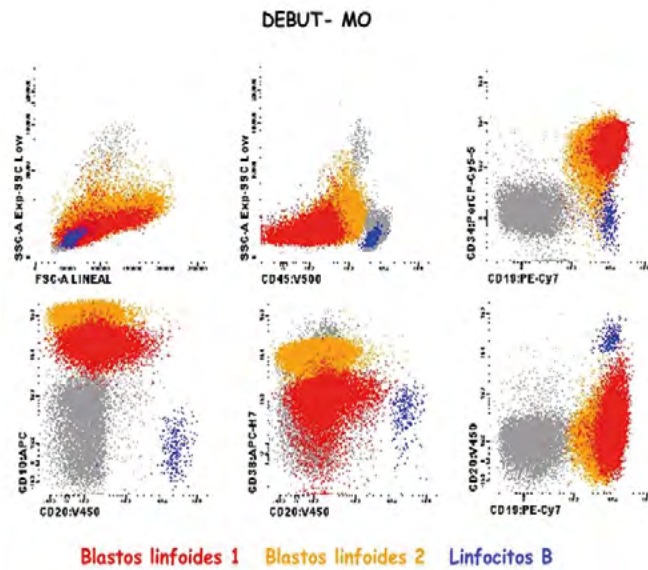
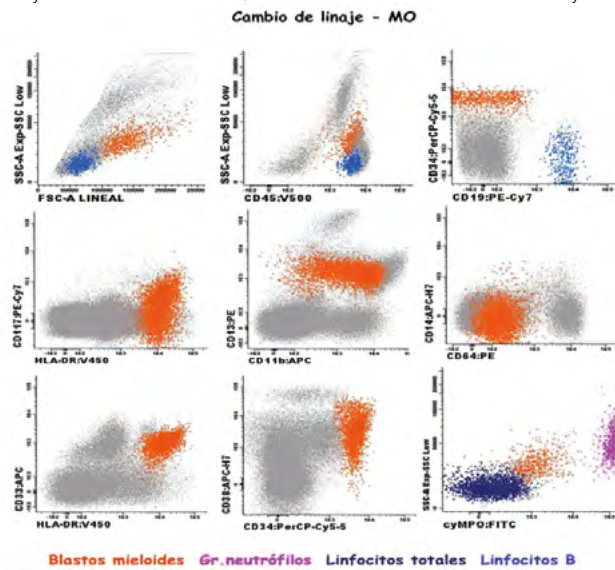


Figura 3. Citometría de flujo de médula ósea, a la recaída: cambio de linaje a leucemia mieloide aguda.



T parece depender del silenciamiento de Pax5 y de la expresión de GATA-3 y Notch^(9,10).

Se ha propuesto que las células progenitoras bipotenciales u oligopotenciales tempranas, con sus variados perfiles de expresión génica, podrían ser el origen de translocaciones leucemogénicas y, por ende, del cambio de linaje⁽¹¹⁾. Los cambios epigenéticos también podrían desempeñar un papel crucial en este fenómeno, ya que activan genes esenciales para la pluripotencialidad y la reprogramación celular. Las modificaciones en la cromatina son fundamentales para la dirección y diferenciación celular⁽¹²⁾.

Rossi y col. destacan la importancia de los genes de fusión MLL en la leucemia aguda, remarcando su asociación con cambios de linaje. Las características biológicas y clínicas distintivas de MLL-AL, incluyendo perfiles de marcadores únicos en casos infantiles como la negatividad para CD10 y la co-expresión de antígenos mieloides (CDw65 y CD15), apoyan aún más el argumento de que las leucemias positivas para MLL representan una entidad distinta. La alta frecuencia de cambios de linaje en leucemias MLL-positivas, en comparación con otras leucemias, sugiere que MLL-AL se origina a partir de un precursor inmaduro⁽¹³⁾. Es importante destacar que nuestro caso no presentaba este perfil de expresión fenotípico mencionado.

Las alteraciones recurrentes en *EZH2* y *KMT2A* subrayan el papel de la disfunción epigenética en el cambio de linaje leucémico. Algunos factores de riesgo para este cambio incluyen pacientes pediátricos, fusiones 11q23/*KMT2A*, LLA B con mutaciones en *EZH2* o *RUNX1* o con otras anomalías genéticas asociadas con neoplasias mieloides. La presencia de estos factores de riesgo requiere una evaluación inmunofenotípica detallada de varios linajes celulares, especialmente tras el tratamiento o en caso de recaída, para detectar de manera oportuna un cambio de linaje⁽¹⁴⁾. Cabe mencionar que en nuestro caso dichas alteraciones no fueron detectadas al debut como tampoco en la recaída con el cambio de linaje, ya que no tenemos disponible la evaluación por NGS (*Next-generation sequencing*).

Además, la selección clonal es otro mecanismo potencialmente implicado en la expansión de subclones leucémicos con fenotipos diferentes en las recaídas. Por ejemplo, en pacientes con un clon preleucémico/leucémico TEL/AML1+, se observa una gran variabilidad en los reordenamientos a lo largo

de la evolución de la leucemia. Esto sugiere que la quimioterapia puede erradicar el clon leucémico inicial, permitiendo la expansión de un subclon con un fenotipo diferente en la recaída. Otra posible explicación fisiopatológica podría ser la “selección” de una población minoritaria de células preexistentes, insensibles a la quimioterapia y de un linaje diferente al de la población mayoritaria al diagnóstico (leucemias bifenotípicas o bilineales), con la consiguiente aparición de un “subclon” resistente que expresa un repertorio diferente de antígenos⁽¹⁵⁾. Este último ejemplo se menciona en reportes de casos de cambio de linaje con el uso de blinatumomab, en los que tras la supresión de CD19, las células pasarían por una reprogramación nuclear, con adquisición de un fenotipo mieloides⁽¹⁶⁾.

Finalmente, las señales en el microambiente medular pueden influir en la determinación del destino celular, dado que existe una relación estrecha entre el desarrollo de la hematopoyesis y el microambiente. Estas señales modificarían la comunicación entre las células madre y su nicho en la médula ósea, lo que podría tener un impacto en el cambio de linaje y la evolución de la leucemia⁽¹⁷⁾.

El cambio de linaje en leucemia aguda conlleva implicancias terapéuticas significativas. La transición de un tipo de leucemia a otro puede alterar el perfil fenotípico y genético de las células neoplásicas. Esta reprogramación puede resultar en una resistencia a los regímenes terapéuticos previamente utilizados, que a menudo están dirigidos a características específicas de un linaje leucémico particular. Como consecuencia, es imperativo ajustar las estrategias terapéuticas en respuesta al nuevo perfil celular, con implementación de esquemas de tratamiento alternativos o terapias dirigidas o trasplante de células madre hematopoyéticas, adaptados al nuevo fenotipo leucémico. Es importante destacar que este fenómeno está asociado con un pronóstico desfavorable, lo que subraya la necesidad de una vigilancia rigurosa de la EMR y un manejo proactivo para controlar las posibles recaídas y la refractariedad al tratamiento.

Conclusión

El presente reporte de caso ilustra las implicancias biológicas y terapéuticas asociadas con el cambio de linaje en leucemias agudas, ejemplificado por la transición de leucemia linfoblástica aguda (LLA) de tipo B a leucemia mieloides aguda (LMA). Este

fenómeno infrecuente puede modificar de manera drástica el perfil fenotípico y genético de las células leucémicas, lo que conlleva consecuencias importantes para el manejo terapéutico. La identificación y abordaje precoz de estos cambios son cruciales para la optimización de las estrategias de tratamiento. Es relevante señalar que el cambio de linaje está asociado con un pronóstico desfavorable, subrayando la necesidad de una vigilancia estricta de enfermedad residual medible y una intervención temprana para

manejar de manera eficaz las recaídas y la refractariedad al tratamiento. La investigación continua de los mecanismos biológicos subyacentes al cambio de linaje es esencial para el desarrollo de estrategias terapéuticas más efectivas y para la mejor supervivencia de los pacientes. Este caso enfatiza la importancia de adoptar un enfoque multidisciplinario con técnicas de citometría de flujo, biología molecular y genética, con el objetivo de facilitar un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado de estos pacientes.

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

Bibliografía

- 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.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Lymphoblastic Leukemia Version 1.2023 NCCN.
- Dorantes E, Pelayo R. Cambio de linaje en leucemias agudas: ¿una consecuencia de la plasticidad de las células madre? *Bone Marrow Research*. 2012.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Últimos datos mundiales sobre el cáncer. <https://www.who.int/cancer/PRGlobocanFinal.pdf> [consultado el 10 de enero de 2020].
- Organización Mundial de la Salud (OMS). CIE-11 para estadísticas de mortalidad y morbilidad. <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/es#460184638>. (Consultado en enero 2024).
- T. Hao, T. Li, MA Buck, A. Buck, W. Chen. Una tendencia emergente es el rápido aumento de la leucemia, pero no de todos los cánceres, en la población que envejece en los Estados Unidos. *Sci Rep*. 2019;9:12070.
- Pandit S, Wasekar N, Badarje G et al. De leucemia linfoblástica aguda a leucemia mieloide aguda: informe de un caso inusual de cambio de linaje. *Asociación Brasileña de Hematología, Hemoterapia y Terapia celular*. 2022;44(1):112-115.
- Guía de tratamiento protocolizada por GATLA 11-LLA Ph(-)-20 AYA, adultos, adultos mayores.
- Baba Y, Pelayo R, Kincade PW. Relaciones entre células madre hematopoyéticas y progenitores de linfocitos. *Tendencias en Inmunología*. 2004; 25(12):645-649.
- Perez-Vera P, Reyes-Leon A, Fuentes-Panana EM. Proteínas de señalización y factores de transcripción en el desarrollo temprano de células B normales y malignas. *Bone Marrow Research*. 2011; 2011 502751.
- Pui CH, Raimondi SC, Behm FG. Cambios en el fenotipo y cariotipo de las células blásticas en la recaída de la leucemia linfoblástica infantil. *Blood*. 1986;68(6):1306-1310.
- Zardo G, Cimino G, Nervi C. Plasticidad epigenética de la cromatina en células madre/progenitoras embrionarias y hematopoyéticas: potencial terapéutico de la reprogramación celular. *Leucemia*. 2008;22(8):1503-1518.
- GJ Ruiz-Delgado, AK Nuñez-Cortez et al. Cambio de linaje de leucemia linfoblástica aguda a leucemia mieloide. *Medicina Universitaria*. 2017;19(74):27-31.
- Zhou T, Curry CV, Khanlari M et al. Genetics and pathologic landscape of lineage switch of acute leukemia during therapy. *Blood Cancer J*. 2024 Jan 25;14(1):19. doi: 10.1038/s41408-024-00983-2..
- Panzer-Grümayer ER, Cazzaniga G, Van Der Velden VHJ et al. Los cambios en el inmunogenotipo prevalecen en las recaídas de niños pequeños con leucemia linfoblástica aguda TEL-AML1-positiva y derivan principalmente de la selección clonal. *Clinical Cancer Research*. 2005;11(21):7720-7727.
- Haddox CL, Mangaonkar AA, Chen D et al. Blinatumomab-induced lineage switch of B-ALL with t(4:11)(q21;q23) KMT2A/AFF1 into an aggressive AML: pre and post-switch phenotypic, cytogenetic and molecular analysis. *Blood Cancer J*. 2017 Sep 15;7(9):e607. doi: 10.1038/bcj.2017.89.
- Purizaca J, Meza I, Pelayo R. Desarrollo linfocitario temprano y señales microambientales en la leucemia linfoblástica aguda de células B. *Archives of Medical Research*. 2012;43(2):89-101.



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.

Enfermedad de von Willebrand tipo 2M-C: un diagnóstico fugitivo. Acerca de un caso

Type 2M-C von Willebrand disease: a fugitive diagnosis. About a case.

Woods AI¹, Alberto MF¹, Castera S¹, Berger CS^{2,3}, Lopez MS^{2,3}, Martinuzzo ME^{2,3}, Guerrero O¹, Blanco AN¹, Sánchez-Luceros A^{1,4}.

¹Departamento de Hemostasia y Trombosis, Instituto de Investigaciones Hematológicas, Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires, CABA, Argentina.

²Laboratorio Central, Sección Hemostasia, Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA, Argentina.

³Departamento de Bioquímica Aplicada, Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA, Argentina

⁴Laboratorio de Hemostasia y Trombosis, Instituto de Medicina Experimental-CO-NICET, Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires, CABA, Argentina.

adrianawoods@gmail.com

Fecha recepción: 16/11/2024

Fecha aprobación: 5/12/2024

PÓSTER CON MENCIÓN ESPECIAL EN MARCO DEL XVI CONGRESO ARGENTINO DE HEMOSTASIA Y TROMBOSIS - (GRUPO CAHT) / VII CURSO EDUCACIONAL DE LA ISTH



CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA

Volumen 28 n° 3: 61-65

Septiembre - Diciembre 2024

Palabras claves: biología molecular, factor von Willebrand, enfermedad de von Willebrand.

Keywords: von Willebrand factor, von Willebrand disease, diagnostic methods; molecular biology.

Resumen

La enfermedad de von Willebrand tipo 2M-C (VWD2M-C) se caracteriza por disminución de VWF:CB pero niveles normales de VWF:Ag y VWF:RCo. Este defecto es causado por variantes genéticas causantes de enfermedad (VGCE) en el dominio A3 del VWF que afectan la unión del VWF al colágeno.

Describimos los hallazgos fenotípicos y genotípicos en un hombre de 60 años con resultados de laboratorio sugestivos de VWD2, con índice de sangrado de 5, según el ISTH-BAT, sin antecedentes familiares de sangrado.

Métodos. Se realizó una evaluación hemostática que incluyó tiempo de cierre (TC) de PFA-200, FVIII, VWF:Ag, VWF:RCo, VWF:GPIbR,

VWF:CB1, VWF:CB3, multímeros del VWF, estudios funcionales plaquetarios (lumi-agregometría, captación de mepacrina) y estudios genéticos de los dominios VWF-A1, A2 y A3.

Resultados. Primer estudio: el paciente presentó el PFA-200CT extremadamente prolongado con el cartucho Col/Epi y ligeramente prolongado con el cartucho Col/ADP con una relación VWF:GPIbR/VWF:Ag anormal. Segundo estudio: se observaron VWF:Ag, VWF:RCo y multímeros del VWF normales, pero niveles bajos de VWF:CB1 y VWF:CB3. Por lumi-agregometría se observaron agregación con ristocetina (RIPA, concentraciones estándar y bajas), ácido araquidónico y colágeno normales, ausencia de la segunda onda y liberación de ATP bajo estimulación con ADP y adrenalina,

con contenido normal de gránulos densos plaquetarios. Por estudios genotípicos, se identificó la VGCE c.5191T>A → p.Ser1731Thr en el exón 30 (dominio A3) en heterocigosis. El paciente se diagnosticó como VWD2M-C.

Conclusión. En nuestro paciente, p.Ser1731Thr pareció ser responsable del PFA-200CT anormal. Dado que VWF:RCo y VWF:GPIbR miden la interacción VWF-plaquetas, y que VWF:CB mide la interacción VWF-colágeno, es de suma importancia realizar ambos ensayos para evitar la posible falta de diagnóstico de VWD2M-C en estos pacientes.

Summary

The type 2M-C von Willebrand disease (VWD2M-C) is characterized by a decreased VWF:CB but normal VWF and VWF:RCo levels. This defect is caused by disease-causing variants (DCVs) at the A3 domain of VWF affecting VWF-collagen binding.

We describe the phenotypic and genotypic findings in a 60-year-old male with laboratory results suggestive of VWD2 presenting an ISTH-BAT of 5, without family bleeding history.

Methods. Hemostatic assessment was performed including PFA-200 closure time (CT), FVIII, VWF:Ag, VWF:RCo, VWF:GPIbR, VWF:CB1, VWF:CB3, VWF multimers, platelet functional studies (lumi-aggregometry, mepacrine uptake), and genetic studies of VWF-A1, A2 and A3-domains.

Results. First study: the patient presented PFA-200CT extremely prolonged with Col/Epi cartridge and slightly prolonged Col/ADP one, and abnormal VWF:GPIbR/VWF:Ag ratio. Second study: the patient showed normal VWF:Ag, VWF:RCo and VWF multimers, but low VWF:CB1 and VWF:CB3 levels. The lumi-aggregometric studies showed normal ristocetin (RIPA, standard and low concentrations), arachidonic acid and collagen induced platelet aggregation; absence of the second wave and ATP release under ADP and epinephrine stimulation, and normal content of platelets' dense granules.

By genetic studies, the missense change c.5191T>A → p.Ser1731Thr in exon 30 (A3-domain) was identified in heterozygous state. The patient was diagnosed as VWD2M-C.

Conclusion. In our patient, p.Ser1731Thr seemed to be responsible for the abnormal PFA-200CT. Since the VWF:RCo and VWF:GPIbR measure the

VWF-platelet interaction, while the VWF:CB, the VWF-collagen interaction, it is of utmost importance to perform both assays types to overcome the potential lack of VWD2M-C patients' diagnosis.

Introducción

La enfermedad de von Willebrand tipo 2M (VWD2M) es causada por variantes genéticas causales de enfermedad (VGCE) con modo de herencia autosómica dominante, localizadas en el dominio A1 o A3 del factor von Willebrand (VWF), sin pérdida de los multímeros de alto peso molecular (HMWM) del mismo. Las VGCEs localizadas en el dominio A1 conducen a un defecto en la unión del VWF a la glicoproteína Iba (GPIba) plaquetaria, con disminución de los cocientes de los ensayos de actividad que miden esta interacción: VWF:RCo/VWF:Ag, VWF:GPIbR/VWF:Ag y VWF:GPIbM/VWF:Ag. Este subtipo se ha denominado VWD2M-P.

Por otro lado, las VGCE localizadas en el dominio A3 afectan la capacidad de unión del VWF al colágeno, cuyo efecto es la disminución de la unión del VWF a los colágenos tipos I y III (VWF:CB1 y VWF:CB3) subendoteliales, sin que se altere la capacidad de unión del VWF a la GPIba plaquetaria. Por lo tanto, los niveles de VWF y VWF:RCo son normales. Este subtipo se denomina actualmente VWD2M-C.

Hay pocos trabajos descriptos que reporten este subtipo. El primer reporte del mismo⁽¹⁾ describe la mutación p.S1731T en el exón 30, en heterocigosis en dos pacientes (madre e hija) con epistaxis, equimosis y menorragia. Posteriormente se han publicado más hallazgos similares, asociados a la presencia de VGCEs en el dominio A3⁽²⁻⁶⁾.

Nuestro objetivo es describir el caso de un varón de 60 años con diagnóstico previo de síndrome metabólico que fue remitido desde otro centro con resultados de laboratorio sugestivos de VWD2, que presentaba ISTH-BAT (*International Society in Thrombosis and Haemostasis-Bleeding Assessment Tool*) de 5, sin antecedentes familiares de sangrado.

Material y métodos

Los métodos utilizados en este paciente fueron:

- Estudios fenotípicos para evaluación hemostática que incluyen: TTPA, FVIII (método de una etapa), VWF:Ag

(ELISA e inmunoturbidimetría), VWF:RCo (agregometría), VWF:GPIbR (inmunoturbidimetría), VWF:CB (ELISA desarrollado) utilizando colágenos tipo I (VWF:CB1) y tipo III (VWF:CB3), perfil multimérico del VWF (electroforesis en gel de agarosa-SDS 1% y 1,7%), recuento de plaquetas en sangre entera (RP). Se calcularon los cocientes VWF:RCo/VWF:Ag, VWF:CB1/VWF:Ag, VWF:CB3/VWF:Ag y VWF:GPIbR/VWF:Ag, considerando normal un cociente >0,7, según las nuevas guías de diagnóstico publicadas recientemente⁽⁷⁾.

• Estudios funcionales plaquetarios:

Tiempo de oclusión (TC) de PFA-200, lumi-agregometría, captación de mepacrina por citometría de flujo, RIPA a concentración estándar (1,2 mg/mL) y baja ($\leq 0,7$ mg/mL) de ristocetina.

El paciente fue estudiado en tres ocasiones para confirmar los hallazgos anormales.

• Estudios genotípicos:

El ADN genómico se extrajo de leucocitos de sangre periférica. Los exones 28 al 31 del gen *VWF* (dominios A1, A2 y A3) se amplificaron mediante tecnología de PCR previamente descrita⁽⁸⁾ y se secuenciaron utilizando metodología de Sanger. Cuando se identifica una VGCE, la cadena complementaria del ADN se secuencia para confirmar su presencia.

Resultados

En un primer estudio realizado en el Hospital Italiano de Buenos Aires se detectó el PFA-200CT extremadamente prolongado con el cartucho Col/Epi y ligeramente prolongado con el cartucho Col/ADP, y una relación VWF:GPIbR/VWF:Ag anormal.

En un segundo estudio realizado en el Departamento de Hemostasia y Trombosis del Instituto de Investigaciones Hematológicas de la Academia Nacional de Medicina se observaron: RIPA normal a concentración estándar y ausente a concentración baja, agregación normal con ácido araquidónico y colágeno; ausencia de la segunda ola y de liberación de ATP bajo estimulación con ADP y adrenalina. El contenido de gránulos densos de las plaquetas se halló normal, como se observó mediante la captación de mepacrina. Los resultados se muestran en la figura 1.

Se realizaron VWF:Ag y VWF:RCo, VWF:CB1 y VWF:CB3 y perfil multimérico del VWF. El paciente mostró niveles normales de VWF:Ag, VWF:RCo, patrón multimérico normal, pero bajos niveles de VWF:CB1 y VWF:CB3, con cocientes VWF:CB/VWF:Ag discordantes (<0,7). Se decidió realizar estudios de biología molecular en el exón 28 del gen *VWF*, no observándose la presencia de VGCEs en dicho exón.

En un tercer estudio se repitieron las determinaciones VWF:Ag, VWF:RCo, que nuevamente se hallaron normales, y VWF:CB1 y VWF:CB3, confirmándose disminuidos. Frente a estos resultados, ante la sospecha de tratarse de VWD2M-C, se decidió realizar la búsqueda de VGCEs en los exones del 29 al 31. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Mediante los estudios de biología molecular se identificó la VGCE c.5191T>A que codifica para p.Ser1731Thr en el exón 30 en heterocigosis.

Los estudios restantes del paciente no revelaron anomalías.

Figura 1. Agregación plaquetaria del paciente con diferentes agonistas

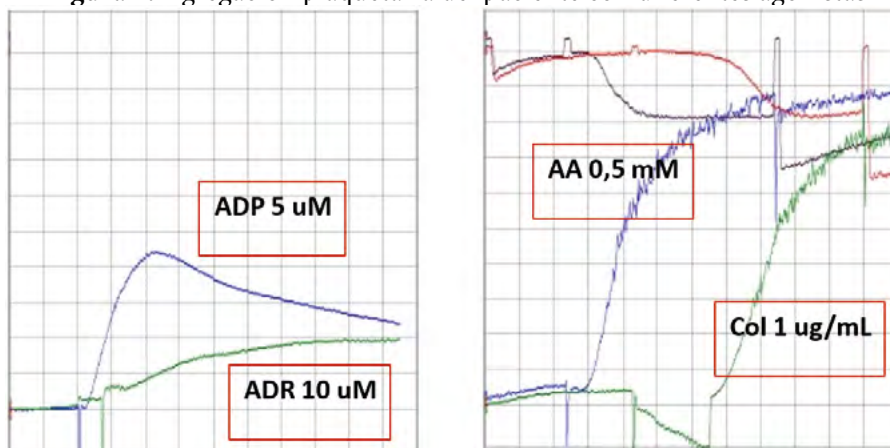


Tabla 1.

Estudios de laboratorio (rango normal)	Hospital Italiano	Dto de Hemostasia y Trombosis, ANM	
	resultados	1° resultados	2° resultados
RP (150-450x10 ⁹ /L)	-	320	311
TC Col/Epi (73-175 seg)	>300	-	-
TC Col/ADP (50-112 seg)	150	-	-
TS (1,5-4,5 min)	-	4,0	-
FVIII (50-150 UI/dL)	117	90	110
VWF:Ag (50-150 UI/dL)	86	69	70
VWF:RCo (50-150 UI/dL)	-	55	60
VWF:RCo/VWF:Ag (≥0,7)	-	0,8	0,9
VWF:GPIbR (50-150 UI/dL)	41	-	-
VWF:GPIbR/VWF:Ag (≥0,7)	0,5	-	-
VWF:CB1 (60-130 UI/dL)	-	15	18
VWF:CB1/VWF:Ag (≥0,7)	-	0,22	0,28
VWF:CB3 (60-160 UI/dL)	-	35	42
VWF:CB3/VWF:Ag (≥0,7)	-	0,5	0,6
RIPA 1,2 mg/mL	-	Normal	Normal
RIPA 0,7 mg/mL	-	Ausente	Ausente
VWF perfil multimérico	-	Normal	-

Conclusión

En nuestro paciente con sintomatología hemorrágica leve-moderada, el hallazgo de los TC prolongados con el PFA-200, VWF:Ag, VWF:RCo normales y VWF:GPIbR ligeramente disminuido pero VWF:CB francamente anormal con ambos colágenos (tipos I y III) despertó la sospecha de VWD2M-C y llevó a la búsqueda de variantes genóticas en el dominio A3 del VWF y el hallazgo de la mutación p.Ser1731Thr. Esta VGCE está descripta asociada con VWD2M-C en personas con sangrado leve-moderado e inclusive asintomáticas. En nuestro paciente, parecería ser responsable, además, del PFA-200CT anormal, y con ambos cartuchos. Este primer hallazgo suscitó

la búsqueda de alteraciones en el dominio A3, con los resultados descriptos.

Sin embargo, no se puede descartar que la alteración de la función plaquetaria con ADP/adrenalina contribuya a la anormalidad del PFA-200CT, particularmente al TC más prolongada con cartucho PFA-COL/Epi que es un patrón más frecuente en las trombocitopatías y en fenotipos con mayor sangrado^(9,10).

Dado que el VWF:RCo y GPIbR miden la interacción VWF-plaquetas, y el VWF:CB la interacción VWF-colágeno, es de suma importancia realizar ambos ensayos para evitar la posible falta de diagnóstico de VWD2M-C en pacientes con VWF:Ag ensayos de unión VWF-plaquetas normales.

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

Bibliografía

1. Ribba AS, Loisel I, Lavergne JM et al. Ser968Thr mutation within the A3 domain of von Willebrand factor (VWF) in two related patients leads to a defective binding of VWF to collagen. *Thromb Haemost.* 2001;86:848-854
2. Riddell AF, Gomez K, Millar CM et al. Characterization of W1745C and S1783A: 2 novel mutations causing defective collagen binding in the A3 domain of von Willebrand factor. *Blood.* 2009;114:3489-3496. doi: 10.1182/blood-2008-10-184317
3. Flood VH, Lederman CA, Wren JS et al. Absent collagen binding in a VWF A3 domain mutant: utility of the VWF:CB in diagnosis of VWD. *J Thromb Haemost.* 2010;8:1431-1433. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03869.x
4. Keeling D, Beavis J, Marr R, Sukhu K, Bignell P. A family with type 2M VWD with normal VWF:R-Co but reduced VWF:CB and a M1761K mutation in the A3 domain. *Haemophilia.* 2012;18:e33. doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02676.x
5. Shigekiyo T, Yagi H, Sekimoto E, Shibata H, Ozaki S, Matsumoto M. Identification of a missense mutation (p.Leu1733Pro) in the A3 domain of von Willebrand factor in a family with type 2M von Willebrand disease. *Int J Hematol.* 2020;111:467-470. doi: 10.1007/s12185-019-02753-4
6. Fels S, Boeckelmann D, Glonnegger H, Büchsel M, Zieger B. Novel likely pathogenic variant in the A3 domain of von Willebrand factor leading to a collagen-binding defect. *Hamostaseologie.* 2023;43:122-125. doi: 10.1055/a-1701-2181
7. James PD, Connell NT, Ameer Bet al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Adv.* 2021;5:280-300. doi:10.1182/bloodadvances.2020003265
8. Woods AI, Sánchez-Luceros A, Kempfer AC, et al. C1272F: a novel type 2A von Willebrand's disease mutation in A1 domain; its clinical significance. *Haemophilia.* 2012;18:112-116. doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02569.x
9. Favalaro EJ. Clinical utility of closure times using the platelet function analyzer-100/200. *Am J Hematol.* 2017;92:398-404. doi:10.1002/ajh.24620
10. Guay J, Faraoni D, Bonhomme Fet al. Ability of hemostatic assessment to detect bleeding disorders and to predict abnormal surgical blood loss in children: a systematic review and metaanalysis. *Paediatr Anaesth.* 2015;25:1216-26. doi:10.1111/pan.12723



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.

Crisis blástica de células dendríticas plasmocitoides y crisis blástica megacarioblástica en dos pacientes con leucemia mieloide crónica: reporte de casos.

Plasmocytoid dendritic cell blast crisis and megakaryoblastic blast crisis in two patients with chronic myeloid leukemia: case report

D'Antuoni, J¹; Tito, L¹; Tellas, M¹; Freilich, F¹; Cortez, J¹; Reina, J¹; Márquez, N¹; Ross, S¹; Torres, A¹; Quispe, D¹; Bertolino, Y¹; Mazzeo, M¹; Rey, I¹.

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

julietadantuoni@gmail.com

Fecha recepción: 23/8/2024
Fecha aprobación: 25/12/2024



CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 n° 3: 66-72
Septiembre - Diciembre 2024

Palabras claves: leucemia mieloide crónica, crisis blástica, células dendríticas plasmocitoides, megacarioblástica.

Keywords: chronic myeloid leukemia, blast crisis, plasmacytoid dendritic cells, megakaryoblastic.

Resumen

La crisis blástica (CB) sigue siendo el principal desafío de la leucemia mieloide crónica (LMC). El tratamiento incluye un inhibidor de tirosina quinasa (ITK) asociado o no a poliquimioterapia, seguido de trasplante de células madre hematopoyéticas (TCPH) en pacientes aptos. El fenotipo leucémico incluye tanto estirpe mieloide como linfoide. La CB mieloide con diferenciación megacarioblástica es infrecuente, mientras que la diferenciación a células dendríticas plasmocitoides es extremadamente rara en la literatura. A continuación, presentamos un paciente con LMC en crisis blástica megacarioblástica (CB-MGK) y un caso de crisis blástica de células dendríticas plasmocitoides (CB-CDP), que recibieron tratamiento combinado de ITK y poliquimioterapia con excelentes resultados pese al mal pronóstico.

Abstract

Blastic crisis (BC) remains the main challenge in chronic myeloid leukemia (CML). Treatment typically involves a tyrosine kinase inhibitor (TKI) alone or in combination with polychemotherapy, followed by hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for eligible patients. The leukemic phenotype includes both myeloid and lymphoid lineages. Myeloid BC with megakaryocytic differentiation is rare, while differentiation to plasmacytoid dendritic cells is extremely uncommon in the literature. We present a patient with CML in megakaryoblastic blast crisis (BC-MGK) and a case of blast crisis with plasmacytoid dendritic cells (BC-PDC), both of whom received combined treatments with TKI and polychemotherapy with excellent outcomes despite the poor prognosis.

Introducción

La LMC pertenece al grupo de las neoplasias mieloproliferativas crónicas, y se caracteriza por la presencia de la translocación recíproca t(9;22)(q34.1;q11.2), que resulta en la formación del cromosoma Filadelfia, el cual contiene el gen de fusión BCR::A-BL1 cuya actividad de tirosina quinasa constitutiva desregula vías de transducción de señales llevando a la proliferación celular sin arresto madurativo⁽¹⁾. Los pacientes pueden presentarse al diagnóstico en tres diferentes fases: fase crónica (FC), fase acelerada (FA) o CB, que representan la evolución natural de la enfermedad⁽¹⁾. Aunque el curso trifásico de la LMC ha sido históricamente bien reconocido en la literatura y la comunidad médica, la definición precisa es aún motivo de discusión y puede variar considerablemente (la OMS ha modificado en su última revisión la definición de fase acelerada)^(1,2). La introducción de los ITK en el año 2001, con la aprobación del imatinib, ha minimizado la posibilidad de progresión de la LMC a CB⁽³⁾. Sin embargo, continúa siendo un desafío terapéutico, con un pronóstico sombrío a corto plazo, siendo una enfermedad rápidamente fatal. Presentamos dos formas infrecuentes de LMC en CB, una con diferenciación megacarioblástica (caso 1) y otra a células dendríticas plasmocitoides (caso 2).

Caso clínico N° 1

Paciente masculino de 44 años, con diagnóstico en diciembre del 2022 en su provincia natal (Chubut, Argentina) de LMC en FC en contexto de astenia, adinamia, pérdida de peso y distensión abdominal, esplenomegalia de 10 cm bajo reborde costal izquierdo, SOKAL alto riesgo y ELTS alto riesgo. Inicia tratamiento con dasatinib 100 mg/día. A los 6 meses presenta respuesta molecular nula (RMN). A la espera de un ITK de segunda línea desarrolla pancitopenia, y suspende tratamiento con dasatinib. Inicia mantenimiento con eritropoyetina (EPO) y factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF) en espera de entrega de ITK. En el mes de noviembre del 2023 evoluciona con un síndrome febril a foco probable en mucosa oral, en contexto de neutropenia febril. Es internado en un hospital zonal de Chubut e inicia tratamiento antibiótico empírico, suspende EPO y G-CSF. Por la presencia en el frotis de sangre periférica de células atípicas mayor al 50% compatibles con

blastos, se solicita derivación a hospital de mayor complejidad por sospecha de progresión a CB. Es admitido en el Servicio de Hematología del Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía, vía derivación por avión sanitario en el mes de diciembre del 2023.

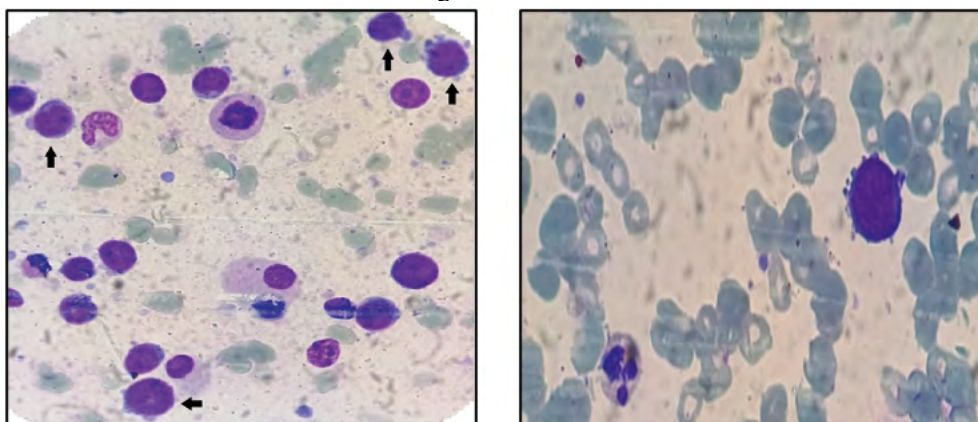
A su ingreso presenta al examen físico petequias en tórax superior, dorso, miembros superiores e inferiores, esplenomegalia infraumbilical mayor a 10 cm, hepatomegalia 8 cm, lesiones tipo vesículas en ramillete en labio inferior y superior y mal estado bucodental. En la tomografía computada se informa: esplenomegalia masiva 350 x 200 mm que desplaza órganos abdominales. Hepatomegalia 250 x 200 mm de diámetro.

Laboratorio de ingreso: Hto 21.8%, Hb 7.1 g/dL, GB 4030/mm³ (neutrófilos 24%, linfocitos: 36%, monocitos: 2%, eosinófilos: 0%; blastos 38%), plaquetas: 14000/mm³, LDH: 644 UI. Función renal y hepática sin alteraciones, sin evidencia de síndrome de lisis tumoral. En el frotis de sangre periférica se observa 38% de células gran tamaño, alta relación núcleo citoplasma, con nucleolos evidentes, prolongaciones citoplasmáticas (*blebs* de membrana y citoplasma basófilo) y ausencia de gránulos (Figura 1, A y B).

Se realiza una punción/biopsia de médula ósea (MO), con evidencia de infiltración de células de gran tamaño, similares a las evidenciadas en el frotis de sangre periférica, que representan el 68% de la celularidad en el extendido de MO (Figura 2, A y B). La citometría de flujo (CMF) informa 56.7 % blastos mieloides con diferenciación a linaje megacariocito: células de gran tamaño, CD45+, CD34++, MPO (-), CD79a (-), CD19(-), CD7++, CD3s(-), CD31c(-), CD117(-), HLA-DR(-), CD16(-), CD13+, CD11b++, CD10(-), CD64(-), CD35+, CD14(-), Irem-2(-), CD36++, CD105+, CD33++, CD71+, CD15(-), CD123(-), CD56-/+ (3%), CD38++, CD61&CD41+, CD25(-), CD9(-), CD203c+. Conclusiones: Presencia de blastos mieloides con signos de diferenciación a linaje megacariocítico en rango leucémico. Hallazgos inmunofenotípicos compatibles con leucemia megacarioblástica aguda.

En la anatomía patológica se describe una ocupación de los espacios medulares en un 100% por celularidad hematopoyética, que desplaza al tejido adiposo obliterando los espacios medulares. Los precursores CD34+ representan un 80% de la celularidad. Conclusión: hallazgos morfológicos compatibles con

Figura 2 A, B.



LMC en CB asociada a fibrosis reticulínica grado 1. Se realiza también el estudio citogenético, que informa 46 XY t (9;22) (q32;q11.2) [20 metafases], biología molecular para BCR::ABL: p210 detectable y mutación T315I: negativa. Se diagnostica LMC en crisis blástica megacarioblástica.

En la valoración integral se considera al paciente apto para poli quimioterapia, e inicia tratamiento con esquema 7+3 (citarabina 100 mg/m² e idarubicina 12 mg/m²) asociado a ponatinib 45 mg/día.

Debido a pancitopenia prolongada por 6 semanas con sostén transfusional con hemoderivados por trombocitopenia grado 4 de difícil manejo con manifestaciones de sangrado mucocutáneo, anemia sintomática y episodios de neutropenia febril, suspende el ITK en múltiples oportunidades realizando un tratamiento intermitente durante las primeras semanas de tratamiento. Por un cuadro clínico de neumonía con compromiso nodular pulmonar bilateral debido a una infección fúngica invasora (IFI) con curva de galactomananos positiva en sangre (probable aspergilosis pulmonar) se realiza un lavado broncoalveolar en Hospital Muñiz (sin aislamiento bacteriano o fúngico) e inicia tratamiento antifúngico durante 3 meses con voriconazol y posterior profilaxis.

Durante el tratamiento conjunto con ponatinib y voriconazol (drogas con potencial interacción) presenta hepatotoxicidad grado 3, que requiere suspensión del ponatinib por dos semanas con descenso de dosis a 15 mg/día. Se cambia tratamiento de voriconazol a posaconazol, sin nuevas complicaciones.

El paciente logra la remisión completa (RC) por CMF a las 6 semanas de iniciado el tratamiento, y se encuentra a la espera de TCPH con donante

histoidéntico no relacionado. En tratamiento con ponatinib 15 mg/día. Presenta EMR negativa, con una respuesta molecular completa (RMC) de 4.5 por el estándar internacional (EI) a los 6 meses de iniciado el ITK.

Caso clínico N° 2

Paciente masculino de 34 años. Inicia en mayo 2022 con dolor en hipocondrio izquierdo, hiporexia no selectiva, pérdida de peso y epistaxis intermitentes autolimitadas. En junio de 2022 evoluciona con registros febriles y tos persistente, por lo que acude al hospital Muñiz. Es valorado en contexto de neumonía de la comunidad, se descarta Covid-19 por PCR e inicia tratamiento antibiótico empírico con buena evolución. Durante valoración clínica se realiza laboratorio, donde se evidencia bicitopenia y leucocitosis: Hto 24.8%, Hb 7.7 g/dL, VCM 94 fl, GB 344070/mm³ y plaquetas 110000/mm³. En el frotis de sangre periférica se destaca la presencia de desviación a la izquierda con 40% de células de alta relación núcleo citoplasma y cromatina laxa, con nucleolos evidentes. Se decide derivación al Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía por sospecha de CB de LMC de novo.

A fines de junio del 2022 se realiza aspiración y biopsia de MO. En el extendido de médula ósea presenta infiltración de células de gran tamaño, con alta relación núcleo citoplasma y 2 a 4 nucleolos evidentes en rango leucémico (Figura 3 A, B.) asociado a hiperplasia de la serie eritroide. La CMF informa el siguiente resultado: población de blastos de mediano tamaño, mediana complejidad interna que representa un 37.9 % del total celular. Esta población presenta el siguiente inmunofenotipo: CD45+, CD34++,

MPO(-), CD79a(-), CD19(-), CD7++, CD3s(-), CD3ic(-), CD117-/+, HLA-DR++, CD16(-), CD13-/+, CD11b-/+, CD10(-), CD64(-), CD35(-), CD14(-), Irem-2(-), CD36-/+, CD105(-), CD33++, CD71+, CD15(-), CD123++, CD56-/+, CD38-/++, CD4-/+, NG2(-), CD304(-), CD2-/+. Nota: Los blastos no presentan una clara comisión de linaje.

Si bien la expresión intensa de CD33 no es habitual en precursores de célula dendrítica, la expresión de los marcadores CD36, CD4 y CD56 (aunque es parcial) junto con la expresión intensa de HLA-DR favorece una diferenciación hacia este linaje celular. Presencia de blastos en rango leucémico (37.9%), hallazgos inmunofenotípicos compatibles con leucemia aguda con diferenciación a células dendríticas plasmocitoides. Se realiza estudio citogenético 46;XY,t(9;22)(q32;q11.2) [20 metafases], biología molecular para BCR::ABL1 p210 detectable. Anatomía patológica de médula ósea: infiltración de médula ósea por leucemia aguda.

Por presentar diferenciación a células dendríticas se realiza valoración del LCR por CMF, y se identifica una población de blastos de tamaño mediano, complejidad interna mediana que representa un 14.5 % del total celular. Esta población presenta un inmunofenotipo similar al evidenciable en MO. Se define diagnóstico de LMC en crisis blástica de células dendríticas plasmocitoides con compromiso del sistema nervioso central.

Por leucocitosis inicia citorreducción con 3 gramos/día de hidroxurea durante 13 días, y luego de una valoración multidisciplinaria se lo considera apto para poliquimioterapia e inicia protocolo HyperCVAD a principios de julio del 2022 + dasatinib 140 mg (por citopenias, se reduce dosis a 100 mg/día).

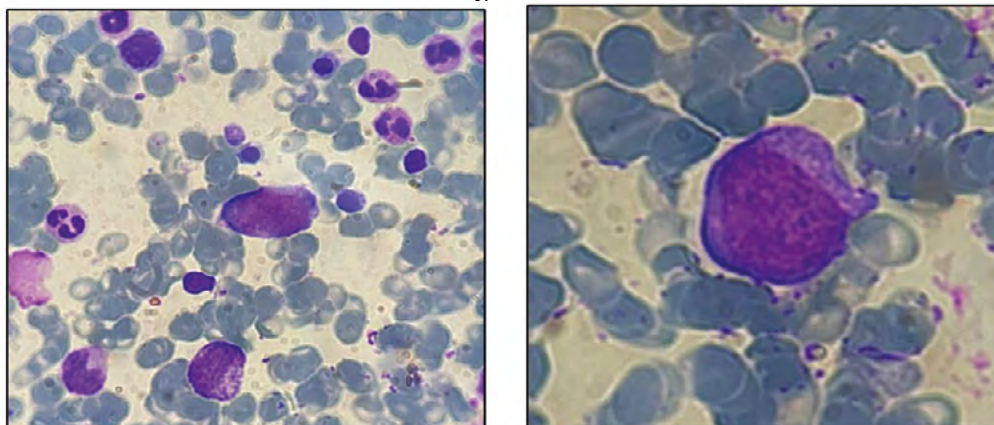
Recibe en total 9 punciones lumbares con quimioterapia intratecal y posterior negativización del compromiso del SNC durante la inducción.

Presenta complicaciones infectológicas asociadas a neutropenia febril con buena evolución clínica luego del tratamiento antibiótico en cada ciclo de quimioterapia. Finalizado el C4 del protocolo HyperCVAD, se realiza valoración de enfermedad de base, constatándose EMR positiva en MO del 0,1% en diciembre del 2022 con SNC negativo. Se decide modificar esquema quimioterápico a FLAGIDA (fludarabina, citarabina e idarrubicina) asociado a ponatinib 45 mg/día y quimioterapia intratecal profiláctica en enero del 2023. Presenta citopenias prolongadas y neutropenia febril con tratamiento antibiótico empírico y buena evolución, presentando al día 35 de quimioterapia en febrero del 2023 nueva valoración de enfermedad con EMR negativa en MO y en SNC, logrando la RC. Mantiene RMC 4.0 a los 6 y 9 meses. Se solicita TCPH, manteniendo tratamiento con ponatinib 45 mg/día, se destacan demoras en realización del TCPH debido a no contar con un donante relacionado y a la baja de un donante internacional israelí. El 06/02/2024, luego de un año de haber logrado RC, se realiza la infusión de CPH en centro de trasplante de la provincia de Buenos Aires con donante no relacionado. Actualmente continua seguimiento post trasplante en buen estado general, con EMR negativa y una RMC 4.5 por el EI a los 6 meses del TCPH.

Discusión

La presencia de más de 20% de blastos en sangre periférica, médula ósea o un *cluster* de blastos en la biopsia de MO o una masa extramedular, en el

Figura 3.



contexto de LMC definen la crisis blástica^(1,4). El fenotipo más comúnmente visto en la crisis blástica es el linaje mielóide (60%) seguido de linfóide y eritroide, mientras que la CB-MGK representa menos del 3% y de la forma CB-CDP sólo existen reportes de casos en la literatura⁽⁴⁾. Ambos inmunofenotipos pueden representar un desafío diagnóstico y terapéutico por la escasa información bibliográfica, en especial en ausencia de diagnóstico previo de LMC en FC.

La leucemia mielóide aguda (LMA) con diferenciación megacariocítica (LMKA) representa menos del 5% de todas las LMA y se define como una leucemia con al menos un 20% de blastos, de los cuales $\geq 50\%$ son de linaje megacariocítico⁽⁵⁾. Esta leucemia tiene una distribución por edad binodal con picos en niños menores de 3 años y en adultos mayores⁽⁶⁾. Muchos casos pediátricos de LMKA están asociados con el síndrome de Down (trisomía 21), que se clasifica como una entidad separada en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS): leucemia mielóide asociada con el síndrome de Down⁽⁴⁾. La fibrosis de médula ósea es un hallazgo muy frecuente y común en los casos conocidos de este tipo de leucemia⁽⁷⁻⁹⁾, coincidente con nuestro caso clínico.

La crisis blástica megacariocítica es extremadamente infrecuente y existe dificultad al momento del diagnóstico para diferenciarla de la LMKA de novo, sobre todo en los pacientes en los que no se dispone de antecedentes de LMC en fase crónica⁽⁸⁾. La característica distintiva entre ambos grupos es la presencia del transcrito BCR/ABL p210 y la expresión de antígenos específicos de plaquetas CD41 y CD61 en la superficie de los blastos en pacientes con LMC⁽⁸⁾. La morfología de los megacarioblastos presenta una alta relación núcleo-citoplasma, núcleo irregular con presencia de 1 a 3 nucléolos, citoplasma basófilo con vacuolas y en algunos casos formación de pseudópodos o prolongaciones citoplasmáticas⁽⁹⁾. En la CMF los blastos muestran positividad para uno o más de los antígenos megacarioblásticos CD41, CD61 o CD42⁽⁹⁾. La presencia de esplenomegalia, basofilia y trombocitosis están relacionados con el antecedente de LMC. El análisis morfológico e inmunofenotípico de nuestro paciente reveló la presencia de una única población de blastos leucémicos megacarioblásticos (LMA M7) asociada con el antecedente de LMC. En la literatura existen reportes de casos de pacientes con LMC en CB-MGK⁽¹⁰⁻¹⁷⁾.

Aunque en términos generales el pronóstico es desfavorable, se pueden observar algunos reportes de casos de paciente que han alcanzado la remisión completa luego de la combinación de poliquimioterapia con ITK, como se observa en los casos publicados por Peloso, Wu y Rashi^(11,12,17).

Las células dendríticas plasmocitoides forman parte del sistema inmune innato, y sus formas malignas son reconocidas como neoplasias de células dendríticas plasmocitoides blásticas por la WHO⁽¹⁾. Las CB-CDP representan el 0.44% de las patologías oncohematológicas, con una edad media de 53 años y un predominio 2-4:1 para los hombres, con dos picos binodales (mayores de 60 años y menores de 20 años)⁽¹⁸⁾. Clínicamente se presenta como una patología agresiva y de difícil manejo. El diagnóstico se suele realizar en contexto clínico de pancitopenia o lesiones sugestivas en piel. Ante la sospecha debe realizarse evaluación dermatológica y biopsia de lesiones en piel (si existiesen), PET TC corporal total (en ausencia de células dendríticas en sangre periférica o médula ósea), biopsia de médula ósea con CMF para determinar fenotipo, estudio citogenético y NGS (si se encuentra disponible)⁽¹⁸⁾. Aquellos pacientes con síntomas neurológicos deben ser evaluados con imágenes y punción lumbar⁽¹⁸⁾. Suele manifestarse con compromiso de piel (80%), médula ósea, órganos linfáticos, SNC y líquido cefalorraquídeo⁽¹⁹⁾. Más de un 60% de los pacientes tiene compromiso de médula ósea al diagnóstico. Habitualmente expresan CD4 y CD56, siendo positivos para al menos uno de los marcadores adicionales de células dendríticas, como son el CD123, TCF4, TCL1, CD304 y CD303⁽¹⁹⁾. Sin embargo, la mayor parte de la información disponible en la bibliografía corresponde a pacientes con CB-CDP, sin relación con LMC. Considerada una patología extremadamente infrecuente, el hallazgo de la translocación t(9;22) (q34;q11.2) y el transcrito BCR::ABL1, en contexto de una CB-CDP sólo presenta reportes de casos en la literatura⁽²⁰⁻²¹⁾. Es infrecuente que esta patología se presente sin lesiones en la piel cuando se presenta como una leucemia de novo⁽¹⁹⁾, en nuestro caso, el paciente no presentaba lesiones dérmicas.

El tratamiento de la LMC-CB, de novo o por progresión de una FC, debe incluir esquemas de poliquimioterapia según el linaje (mielóide, linfóide, ambiguo) y un ITK de segunda o tercera generación, seguido de un trasplante alogénico de médula ósea

con el mejor donante posible⁽²²⁾. En caso de no ser candidato a trasplante de médula ósea, el uso de ITK en monodroga minimizando los efectos adversos de la poliquimioterapia debe ser considerado, como se muestra en el registro del manejo de la fase blástica de la European Leukemia Net (ELN) presentado en el 2024, con 21,1% de pacientes tratados con ITK solo para un n de 240 pacientes, aunque los resultados son considerablemente más pobres⁽²³⁾. La supervivencia global en pacientes con LMC-CB según la ELN es de 23,8 meses. Siempre debe tenerse como opción el ingreso de los pacientes a un ensayo clínico, dado que la supervivencia de aquellos pacientes que no alcanzan el trasplante alogénico de médula ósea es menor a un año. El uso de esquemas de poliquimioterapia con citarabina y antraciclinas +/- fludarabina (esquema 7+3, FLANG, FLAGIDA) asociados a un ITK como dasatinib o ponatinib son los más difundidos en la literatura, con tasas de remisión completa entre un 30 y un 60%⁽²⁴⁾. Dado que tanto la LMC en CB-MGK como en CB-CDP son de estirpe mieloide, la extrapolación de estos esquemas es una opción viable ante la falta de bibliografía, quedando reflejado en los buenos resultados obtenidos con los pacientes presentados.

Conclusión

La progresión a CB continúa siendo un desafío terapéutico en los pacientes con LMC, incluyendo tanto pacientes resistentes al tratamiento con ITK como aquellos diagnosticados en fase blástica *de novo*.

En este caso, presentamos a dos pacientes con dos formas de CB extremadamente infrecuentes, lo cual suma un desafío diagnóstico y terapéutico tanto por la falta de consensos en cuanto al tratamiento óptimo, como por el desconocimiento general de la fisiopatología y las características biológicas de estas dos presentaciones. El diagnóstico correcto debe incluir tanto el aspirado de médula ósea como la biopsia con anatomía patológica de médula ósea, dada la alta incidencia de aspirados secos por la fibrosis medular, que es un factor de pronóstico adverso *per se*. La falta de literatura a nivel mundial dificulta considerablemente la elección adecuada del tratamiento exitoso de pacientes con LMC en CB-MGK y CB-CDP. La utilización de esquemas de poliquimioterapia con citarabina asociados al uso de un ITK de segunda o tercera generación podría tener los mejores resultados. En este reporte presentamos dos pacientes con un tratamiento exitoso de esquemas combinados de poliquimioterapia y ponatinib, incluso con dosis reducidas para evitar la toxicidad hematológica y sistémica por los ITK. El trasplante alogénico de médula ósea sigue siendo la única opción para lograr una supervivencia global prolongada en aquellos pacientes aptos.

Resulta imprescindible dar conocimiento de aquellos casos clínicos que se presenten para enriquecer las estrategias diagnósticas, de seguimiento y de tratamiento para aquellos profesionales que se topan con el reto de lograr un éxito terapéutico en una patología de mal pronóstico.

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

Bibliografía

1. 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 Jul;36(7):1703-1719. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1.
2. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G y col. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122:872-884.
3. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT y col. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020 Apr;34(4):966-984. doi: 10.1038/s41375-020-0776-2.
4. 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.
5. Arber DA, Brunning RD, Orazi A, y col. Acute myeloid leukaemia, NOS. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2017:156-168.

6. Giri S, Pathak R, Prouet P, Li B, Martin MG. Acute megakaryocytic leukemia is associated with worse outcomes than other types of acute myeloid leukemia. *Blood*. 2014;124(25):3833-3834.
7. Teyssier AC, Lapillonne H, Pasquet M y col. Acute megakaryoblastic leukemia (excluding Down syndrome) remains an acute myeloid subgroup with inferior outcome in the French ELAM02 trial. *Pediatr Hematol Oncol*. 2017;34(8):425-427.
8. Pullarkat ST, Vardiman JW, Slovak ML y col. Megakaryocytic blast crisis as a presenting manifestation of chronic myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2008 Nov;32(11):1770-5. doi: 10.1016/j.leukres.2008.02.025.
9. Chisholm KM, Smith J, Heerema-McKenney AE y col. Pathologic, cytogenetic, and molecular features of acute myeloid leukemia with megakaryocytic differentiation: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2023 May;70(5):e30251. doi: 10.1002/pbc.30251.
10. Bryant BJ, Alperin JB, Elghetany MT. Paraplegia as the presenting manifestation of extramedullary megakaryoblastic transformation of previously undiagnosed chronic myelogenous leukemia. *Am J Hematol*. 2007;82:150-4.
11. Pelloso LAF, Baiocchi OCG, Chauffaille MLLF y col. Megakaryocytic blast crisis as a first presentation of chronic myeloid leukemia. *Eur J Haematol*. 2002;69:58-61.
12. Wu CD, Medeiros LJ, Miranda RNY col. Chronic myeloid leukemia manifested during megakaryoblastic crisis. *South Med J*. 1996;89:422-7.
13. Campiotti L, Grandi AM, Biotti MG y col. Megakaryocytic blast crisis as first presentation of chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2007;82:231-3.
14. Pullarkat ST, Vardiman JW, Slovak ML y col. Megakaryocytic blast crisis as a presenting manifestation of chronic myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2008 Nov;32(11):1770-5. doi: 10.1016/j.leukres.2008.02.025.
15. Karkuzhali P, Shanthi V, Usha T. A case of chronic myeloid leukaemia presenting as megakaryocytic blast crisis (AML M7). *Ecancermedicalscience*. 2013 Nov 21;7:375. doi: 10.3332/ecancer.2013.375.
16. Khemka R, Gupta M, Jena NK. CML with Megakaryocytic Blast Crisis: Report of 3 Cases. *Pathol Oncol Res*. 2019 Jul;25(3):1253-1258. doi: 10.1007/s12253-018-0484-7.
17. Kashima E, Nakano E, Watanabe Y y col. Acute Megakaryoblastic Leukemia Harboring a Subclone Expressing BCR-ABL1 Fusion Gene Product. *Intern Med*. 2021 Nov 15;60(22):3609-3614.
18. 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 Feb 9;141(6):567-578. doi: 10.1182/blood.2022017865.
19. Lee YJ, Kim Y, Park SH, Jo JC. Plasmacytoid dendritic cell neoplasms. *Blood Res*. 2023 Apr 30;58(S1):90-95. doi: 10.5045/br.2023.2023052.
20. Adams RL, McCarthy C, Bird RJ. Philadelphia chromosome-positive blastic plasmacytoid dendritic cell leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*. 2009 Dec;195(2):186-8. doi: 10.1016/j.cancergencyto.2009.08.012.
21. Suzuki H, Takeshita M, Hirai R y col. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm Developed in Chronic Myeloid Leukemia in Molecular Remission During a Four-Year Treatment-Free Interval After Six Years of Dasatinib Treatment. *Cureus*. 2024 Jun 8;16(6):e61944. doi: 10.7759/cureus.61944.
22. Shah NP, Bhatia R, Altman JK y col. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024 Feb;22(1):43-69. doi: 10.6004/jnccn.2024.0007.
23. Brioli A, Lomaia E, Fabisch C y col. Management and outcome of patients with chronic myeloid leukemia in blast phase in the tyrosine kinase inhibitor era - analysis of the European LeukemiaNet Blast Phase Registry. *Leukemia*. 2024 May;38(5):1072-1080. doi: 10.1038/s41375-024-02204-y.
24. Copland M. Treatment of blast phase chronic myeloid leukaemia: A rare and challenging entity. *Br J Haematol*. 2022 Dec;199(5):665-678. doi: 10.1111/bjh.18370.



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.

Gustavo Chiappe

gustavochiappe@gmail.com



**CORREO
DE LECTORES**

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 n° 3: 73-74
Septiembre - Diciembre 2024

Sr. Director:

No cabe duda de que la microangiopatía trombótica (MAT) puede ser una complicación de las cobalaminopatías C y G. Sobre un total de más de 500 casos de cobalaminopatía C publicados, Beck y col.⁽¹⁾ señalan que 36 presentaron MAT, con insuficiencia renal en los 36 y proteinuria, hematuria y confirmación histológica renal en todos los casos con reporte de esos datos. Mullikin y col.⁽²⁾ también encuentran evidencia clínica (hipertensión arterial), bioquímica e histológica de compromiso renal microangiopático en 6 pacientes (2 propios) con cobalaminopatía G. En ambos casos hay mucha controversia fisiopatológica respecto a la vinculación entre la cobalaminopatía y la MAT.

Tampoco cabe duda de que la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) es un diagnóstico diferencial no infrecuente de las cobalaminopenias adquiridas, con el dilema urgente de indicar o no plasmaféresis sin poder esperar los resultados de ADAMTS 13. En una revisión bibliográfica de 5 años, Ganipiseti y col.⁽³⁾ encuentran 36 casos de pacientes con cobalaminopenia rotulados, inicial y erróneamente, como PTT, muchos de ellos medicados consecuentemente. Más allá de la presencia de esquistocitos, estos pacientes no tienen ninguna evidencia de PTT ni de MAT.

En un comentario sobre un caso de confusión entre anemia megaloblástica y PTT⁽⁴⁾ (incorrectamente referida como "trombocitopenia microangiopática") Lämmle y col.⁽⁵⁾ sugieren (opinión que no comparto) incluir a la MAT como complicación de las cobalaminopenias adquiridas, tal como ya figuran en las cobalaminopatías C y G. Y Fernández Castañeda y col.⁽⁶⁾ publican en Hematología el caso de 3 pacientes con cobalaminopenia a los que rotulan como portadores de una "seudomicroangiopatía trombótica" por el solo hecho de presentar esquistocitos en el frotis.

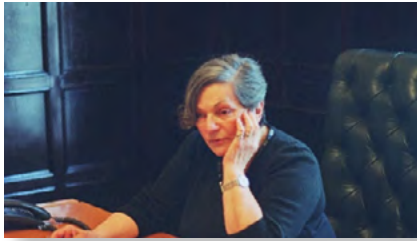
Los hematíes en la circulación se pueden fragmentar por un problema extrínseco (como ocurre, por ejemplo, al quedar enganchados en las redes de fibrina de una MAT) o intrínseco (diversos tipos de eritropatías carenciales o hereditarias). Pero si a todo paciente con esquistocitos en el frotis lo vamos a rotular como "microangiopático trombótico" sin la menor evidencia de microangiopatía ni de trombosis, me parece que estamos en un problema.

Bibliografía

1. Beck BB, van Spronsen F, Diepstra A y col. Renal thrombotic microangiopathy in patients with cblC defect: review of an under-recognized entity. *Pediatr Nephrol.* 2017 May;32(5):733-741. doi: 10.1007/s00467-016-3399-0.
2. Mullikin D, Pillai N, Sanchez R y col. Megaloblastic Anemia Progressing to Severe Thrombotic Microangiopathy in Patients with Disordered Vitamin B12 Metabolism: Case Reports and Literature Review. *J Pediatr.* 2018 Nov;202:315-319.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.06.054.
3. Ganipiseti VM, Maringanti BS, Lingas EC y col. Adult Vitamin B12 Deficiency-Associated Pseudo-Thrombotic Microangiopathy: A Systematic Review of Case Reports. *Cureus.* 2024 Mar 8;16(3):e55784. doi: 10.7759/cureus.55784.
4. Dwyre DM, Reddy J, Fernando LP y col. Microangiopathic thrombocytopenia caused by vitamin B12 deficiency responding to plasma exchange. *Br J Haematol.* 2024 Jul 19. doi: 10.1111/bjh.19625.
5. Lämmle B, Laemmle A. Vitamin B12 deficiency misdiagnosed as TTP: What can we learn from it? *Br J Haematol.* 2024 Aug 11. doi: 10.1111/bjh.19702.
6. Fernández Castañeda, L., & Araúz Valdés, E. (2024). Pseudomicroangiopatía trombótica como presentación infrecuente de deficiencia de vitamina B12. Serie de casos. *Revista Hematología*, 28(2). <https://doi.org/10.48057/hematologia.v28i2.582>



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.



Lucía C. Kordich



IN MEMORIAN

HEMATOLOGÍA

Volumen 28 n° 3: 75-76
Septiembre - Diciembre 2024

El 11 de abril del año 1936 nació la doctora Lucía C. Kordich, reconocida en el año 2002 como Maestra de la Hemostasia en Argentina. Lucía estudió Licenciatura en Ciencias Químicas en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (FCEyN) de la UBA, y en los últimos años de su carrera de grado comenzó a concurrir *ad honorem* al Servicio de Hematología (Sala 18) del Hospital Ramos Mejía, dirigido por el Dr. Kleiman. Fueron épocas de intenso trabajo y de gran aprendizaje. Este grupo de avanzada para la hematología de la época inspiró a la Dra Kordich a investigar y amar con profundidad distintos aspectos de la hemostasia, así como marcó su compromiso permanente con la atención del paciente. Al graduarse como Licenciada en Ciencias Químicas, orientación análisis clínicos, se incorporó a la cátedra de Análisis Biológicos de la FCEyN, UBA. Inicialmente ejerció los cargos de ayudante de primera y jefe de Trabajos Prácticos y, luego de alcanzar el título de Doctora en Ciencias Químicas de la Universidad de Buenos Aires con el tema "Hemostasia en leucemias agudas no tratadas", se desempeñó como Profesora (Adjunta, Asociada y Titular, sucesivamente). Finalmente, recibió el título de Profesora Titular Consulta (cargo reservado para docentes prestigiosos de la alta casa de estudios). Lucía fue la creadora y directora del Laboratorio de Hemostasia y Trombosis, de la FCEyN en el cual nos hemos formado muchos de nosotros. Casi simultáneamente comenzó a dirigir el laboratorio de Hemostasia del Sanatorio Güemes,

donde fue fundamental en la creación de las residencias bioquímicas, formando parte en la dirección y coordinación de éstas. Por aquella época, su vida profesional se repartía entre su tarea asistencial y su actividad académica, lo cual le permitió integrar la investigación clínica con la investigación básica. En ambos ámbitos recibió a becarios, rotantes, residentes, técnicos y estudiantes, acompañándolos en el aprendizaje de la hemostasia, inspirando el amor hacia la especialidad, remarcando la importancia de la interacción entre los profesionales médicos y de laboratorio y dejando una marca indeleble en todos los que tuvimos la suerte de formarnos y trabajar con ella. De Lucía aprendimos desde las técnicas de laboratorio básicas hasta conceptos complejos, pero sobre todo nos enseñó a preguntarnos el porqué de cada resultado y continuar esforzándonos siempre a emprender nuevas experiencias. Con su frase, por todos nosotros recordada "Todo es para vos", indicaba que, cuando un individuo realiza una actividad, es él mismo el que se enriquece. Buscar la excelencia constituía un hábito en su grupo de trabajo. Durante sus años en la FCEyN dictó cursos de postgrado teóricos-prácticos y dirigió 8 tesis doctorales abarcando distintos aspectos de la hemostasia, cuyos resultados originaron más de 50 publicaciones en revistas nacionales e internacionales. Además, formó numerosos profesionales clínicos en el área de hemostasia y trombosis que se han desempeñado en prestigiosas clínicas y hospitales de nuestro país y del extranjero.

Fue Investigadora Clínica *ad honorem* del CONICET, jurado de numerosas tesis doctorales en distintas facultades nacionales, jurado en concursos y subsidios tanto en el ámbito de la UBA como del CONICET. Fue Miembro de la Maestría de Salud Pública de la UBA. Miembro de los Comités Científicos de Congresos del Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT), del Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis (CAHT), de Congresos Bioquímicos Nacionales (CUBRA), del Congreso Argentino de la Calidad (CALILAB) en varias de sus ediciones. Inició, como coordinadora, el subprograma Hemostasia del Programa de Evaluación Externa de la Fundación Bioquímica Argentina.

Participó activamente como miembro titular de la SAH, en la cual fue parte de la subcomisión de hemostasia y fue la primera profesional del área de laboratorio en formar parte de la comisión directiva; contribuyó a la formación de médicos hematólogos, participando como docente en el curso superior durante varios años. También fue miembro fundadora y presidente (1981-1982) del grupo CAHT y miembro fundador del Grupo CLAHT y luego presidente (2005-2009).

En su afán por divulgar la Hemostasia en

Latinoamérica realizó numerosos cursos en países como Perú, Paraguay, Uruguay y en distintas provincias de la Argentina. Más adelante, durante su presidencia del grupo CLAHT, creó las becas de perfeccionamiento, que actualmente siguen vigentes.

Pero todo lo mencionado anteriormente, que sólo permite resaltar su impresionante perfil profesional y científico, no es tan importante como lo que significó para todos nosotros, sus discípulos y sus colaboradores, tanto a nivel profesional como a nivel humano. Una verdadera maestra que ayudó a construir nuestro propio conocimiento, a preguntarnos el porqué de cada cosa, a tener la excelencia como nuestro hábito de trabajo tanto en lo asistencial como en lo académico, alcanzando continuamente un nuevo nivel en nuestra vida profesional.

Además, pero no menos importante, a cada uno nos acompañó a lo largo de nuestra vida personal compartiendo su sentido común, su simpleza, su elegancia, su solidaridad, su don de gente, su afán por la justicia, su inteligencia, su curiosidad, su cultura y sus consejos.

Lucía fue una de las protagonistas esenciales para que la hemostasia llegara al nivel de desarrollo que tiene hoy en nuestro país. En síntesis, una gran maestra que siempre llevaremos en nuestros corazones.

Duboscq Cristina
Forastiero Ricardo
Lauricella Ana M
Martinuzzo Marta
Quintana Irene
Rossi Eleonora

Leucemia aguda de fenotipo mixto

Mixed phenotype acute leukemia (MPAL)

Nocetti, E G; Minissale, C; Gómez, M; Dejesus, J; Malusardi C.

División de Hematología. Hospital de Clínicas José de San Martín. Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

eminocetti@gmail.com

Fecha recepción: 22/12/2024

Fecha aprobación: 30/12/2024



**IMÁGENES
EN HEMATOLOGÍA**

HEMATOLOGÍA

Volumen 28 n° 3: xx-xx

Septiembre - Diciembre 2024

Palabras claves: leucemias agudas de fenotipo mixto, citometría de flujo, transcripto p210. **Keywords:** mixed phenotype acute leukemias, flow cytometry, p210 transcript.

Resumen

Las leucemias agudas de fenotipo mixto (MPAL) son un tipo de leucemias agudas agresivas y poco frecuentes, en las que se observan poblaciones coexistentes de blastos con diferenciación a distintos linajes: mieloide, linfocitoide T y/o B, lo que genera un desafío diagnóstico y terapéutico. Presentamos las imágenes en un paciente masculino de 52 años.

Abstract

Mixed phenotype acute leukemias (MPAL) are a type of aggressive and rare acute leukemias, where coexistent blast populations with myeloid, T and/or B lymphoid differentiation are observed, generating a diagnostic and treatment challenge. We show the images in a 52 years old male patient.

Caso clínico

Varón de 52 años, consulta por síntomas B de un mes de evolución, cefalea holocraneana de intensidad 5/10 intermitente y lesiones cutáneas papulares a predominio de miembros inferiores.

Laboratorio: Hto: 20%, Hb: 8,5 g/dL, VCM: 86 fL, GB: 333.420/ μ L (N: 11%, L: 18%, Mo: 71%), plaquetas: 22.000/ μ L, T.P.: 74%, A.P.T.T.: 31", ac. úrico: 12 mg/dL, urea: 47 mg/dL, creatinina: 1,5 mg/dL, Na+: 130 mEq/L, K+: 2,6 mEq/L, Cl-: 100 mEq/L, Ca++: 8,7 mg/dL, albúmina: 5,2 g/dL. LDH: 3.000 U/L. Serologías virales negativas. *Filmarray* positivo para tuberculosis.

La citometría de flujo (CMF) de médula ósea (Figura 3) mostró un 38,2% de blastos.

Figura 1. Frotis de sangre periférica con tinción de May-Grünwald Giemsa (x 100): se observan blastos de tamaño moderado a grande. Algunos presentan gránulos (flecha roja) compatibles con blastos mieloides y moderada cantidad de citoplasma, mientras que otros poseen nucléolos evidentes y escaso citoplasma (flecha negra) compatibles con blastos linfoides.

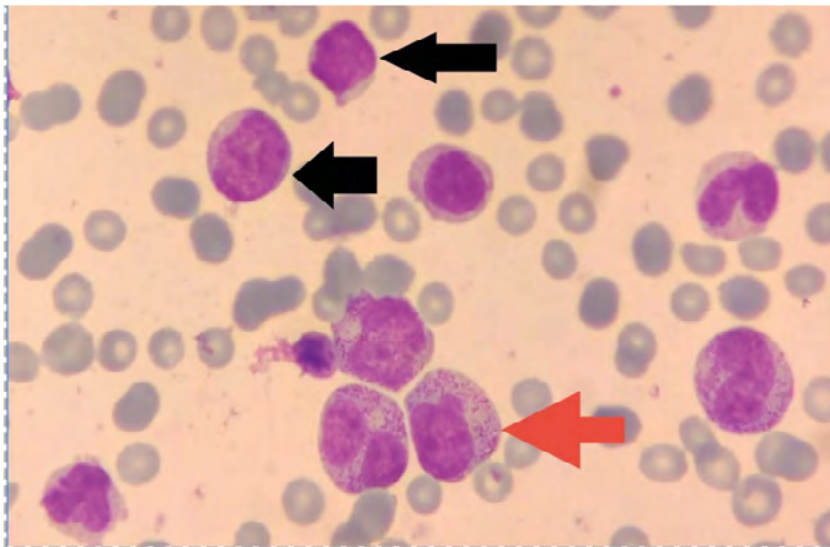
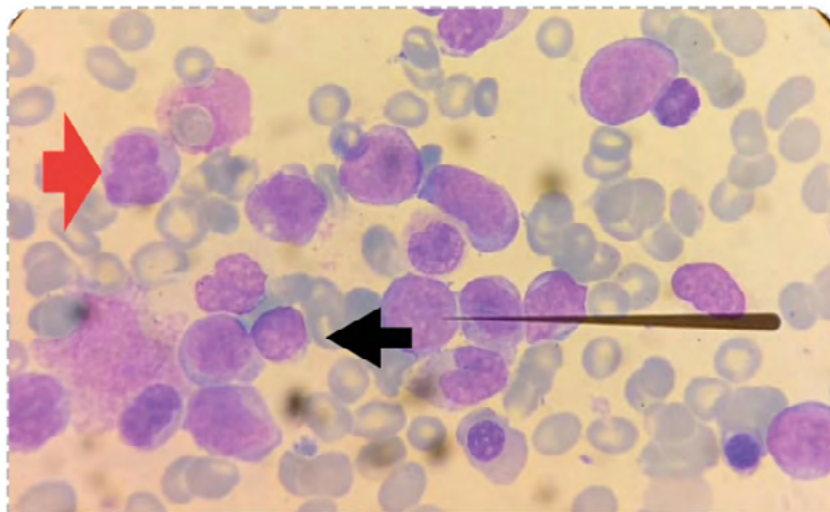


Figura 2. Medulograma con May-Grünwald Giemsa (x 100): infiltración de 40% de blastos de morfología variable, algunos con citoplasma moderado y contornos nucleares heterogéneos o gránulos (flecha roja). Otros con nucléolos prominentes y escaso citoplasma (flecha negra).



La mayoría (31,9%) blastos linfoides B, que expresaban CD45-/d, CD34++, CD19-/+++, HLA-DR+++, CD117(-), CD38-/++v, CD33-/++v, CD64(-), CD35(-), CD7-/++v, CD56(-), CD36(-).

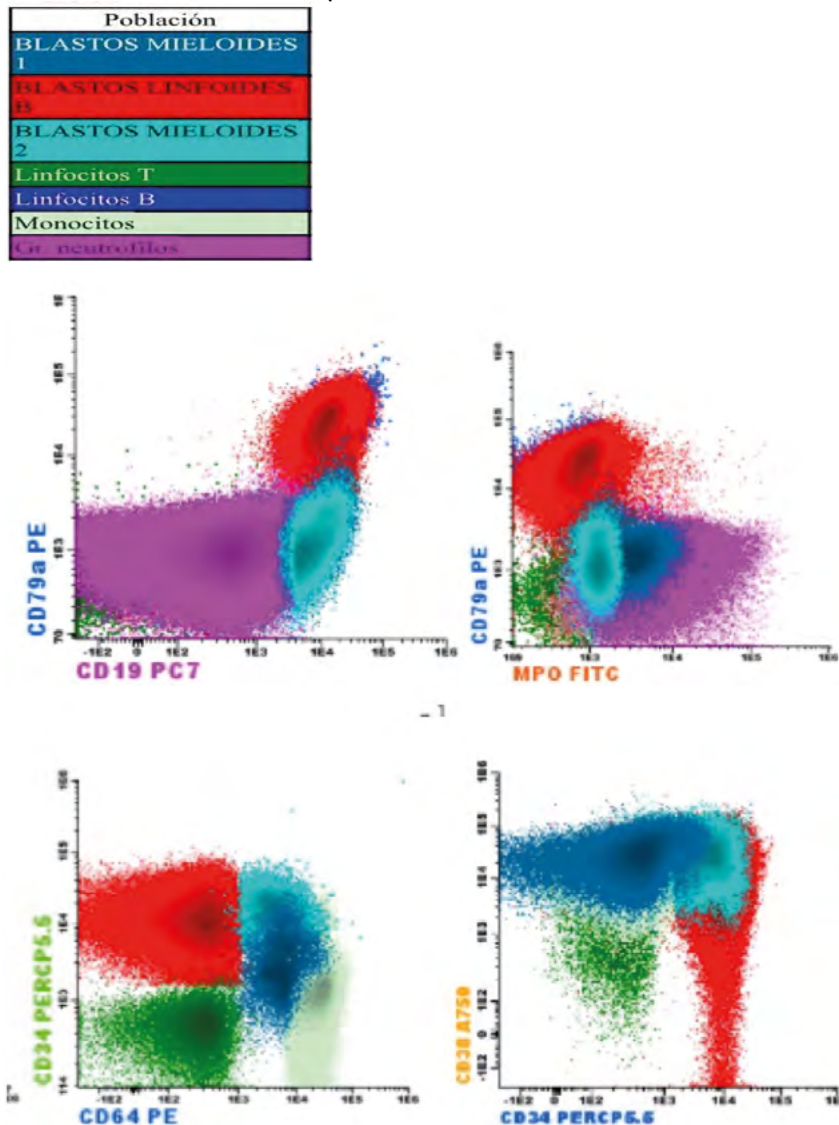
Una segunda población (4,29%) correspondiente a blastos mieloides con CD45+d, **cyMPO**-/++v, cyCD79a(-), cyCD3(-), CD34-/+++, CD19+d, HLADR+++, CD117(-), CD38+/++v, CD13+/++v, CD33++, CD11b-/++v, CD10-/++d, CD64+v, CD35(-), CD7+/++v, CD56(-), CD19+d, CD58+++ , **CD66c**+, TdT(-),

CD24+, CD81+++, CD21(-), CD123-/++v, NG2(-).

Y una tercera población (2,72%) vinculable a blastos mieloides con CD45+d, **cyMPO**(-), cyCD79a(-), cyCD3(-), CD34-/+++, CD19+d, HLADR+/++v, CD117(-), CD38+/++v, CD13+/++v, CD33++, CD11b-/++v, CD10-/++d, CD64+v, CD35(-), CD7-/++v, CD56(-), CD19+d, **CD66c**(-), TdT(-), **CD24**(-), CD81+++, CD21(-), CD123-/++v, NG2(-).

El estudio **citogenético** mostró 2 líneas celulares, una minoritaria con monosomía del cromosoma 7,

Figura 3. CMF de médula ósea. En ambos gráficos se muestra la población total de blastos: en color azul y celeste el linaje mieloide y en color rojo el linaje linfoide. Blastos mieloides que expresan cyMPO. Blastos linfoides que expresan cyCD79a pero no expresan cyMPO. Blastos linfoides marcan tanto CD19 como cyCD79a.



la segunda línea celular con monosomía del cromosoma 7 y una translocación recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22 con puntos de ruptura en q34 y q11 respectivamente.

Por *Fish* se detectó el rearrreglo BCR/ABL en el 98% de células analizadas. El estudio molecular fue positivo para el transcrito p210 del BCR/ABL en un 28,36% de las células.

Por leucostasis + síndrome de lisis tumoral se inició tratamiento con leucoféresis + hidroxiurea. Evolucionó con mejoría clínica, por lo que continuó tratamiento con esquema de quimioterapia Hyper-

cvad + Dasatinib.

Discusión

Las MPAL corresponden al 2-3% de las leucemias agudas y son más frecuentes en hombres. Son consideradas enfermedades de muy mal pronóstico. El 59% de las MPAL presentan fenotipo linfoide B/mieloide, el 35% un fenotipo linfoide T/mieloide, el 4% un fenotipo linfoide B/T y 2% las tres líneas. A nivel de alteraciones genéticas se asocian frecuentemente con t(9;22) -como es el caso de nuestro paciente- o con t(v;11q23).

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

Bibliografía

1. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on di1. Huang J, Zhou J, Xiao M, Mao X, Zhu L, Liu S, Li Q, Wang J, Zhou J, Cai H, Wang G. The association of complex genetic background with the prognosis of acute leukemia with ambiguous lineage. *Sci Rep*. 2021 Dec 21;11(1):24290. doi: 10.1038/s41598-021-03709-7.
2. Patel SS, Weinberg OK. Diagnostic workup of acute leukemias of ambiguous lineage. *Am J Hematol*. 2020 Jun;95(6):718-722. doi: 10.1002/ajh.25771.
3. Hennawi M, Pakasticali N, Tashkandi H, Hussaini M. Genomic Landscape of Mixed-Phenotype Acute Leukemia. *Int J Mol Sci*. 2022 Sep 24;23(19):11259. doi: 10.3390/ijms231911259.
4. Weinberg OK, Arber DA. How I Diagnose Acute Leukemia of Ambiguous Lineage. *Am J Clin Pathol*. 2022 Jul 1;158(1):27-34. doi: 10.1093/ajcp/aqac070.



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



REGLAMENTO DE LA REVISTA HEMATOLOGÍA

HEMATOLOGÍA

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

Los manuscritos deberán ser escritos en formato Word a doble espacio, con letras Times New Roman tamaño 12, con márgenes amplios de 3 cm con un máximo de 4.000 palabras, incluyendo tablas y bibliografía. Todas las ilustraciones, figuras y tablas con su respectiva leyenda deberán ser colocadas en los lugares del texto correspondiente, en vez de al final.

Los trabajos se desarrollarán según el siguiente ordenamiento:

1. a) Portada: incluirá los siguientes elementos:

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

- Autores/as:

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

Ejemplo:

Pérez V1; González C2

1 Servicio Hematología, Hospital Milstein. Buenos Aires, Argentina

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

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

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

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

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

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

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

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

b) **Resumen y palabras clave**

- Resumen:

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

- Palabras clave:

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

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

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

e) **Resultados:** Deberán estar expresados con claridad en forma cuantitativa, utilizando valores numéricos (expresados en las unidades internacionales habituales), tablas y/o gráficos. 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](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 normalizada 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 gráfico de los artículos originales.

3) Los **Ateneos anatómico-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 gráfico 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 gráfico de los artículos originales.

8) La sección **Comunicaciones breves** deberán ser escritas con el formato gráfico 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 gráfico de los artículos originales.

10) La sección **Historia de la Hematología** deberán ser escritas con el formato gráfico 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 gráfico de los artículos originales

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

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

Conflicto de Interés:

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

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

Se reconocen diferentes categorías de conflicto que detallamos:

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

Imágenes:

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

Aviso de derechos de autor/a

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

Declaración de privacidad

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

Código de ética

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

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

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

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

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

Modelos animales

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

Sociedad Argentina de Hematología, Comité Editor de HEMATOLOGÍA

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

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

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

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

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



HEMATOLOGY JOURNAL REGULATIONS

HEMATOLOGÍA

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. All illustrations, figures and tables and their respective legend, should be placed in the appropriate places in the text, instead of at the end.

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 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/10.1555/S0363-5023\(10\)8111-0](https://doi.org/10.1555/S0363-5023(10)8111-0)

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

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

Supporting data

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Conflicts of interest:

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

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

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

- 1) Employee
- 2) Consultant

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

Images:

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

Copyright Notice

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

Privacy Statement

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

Code of Ethics

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

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

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

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

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

Animal models

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

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



REVISTA HEMATOLOGÍA

<http://revistahematologia.com.ar/>

ISSN 0329-0379

Entidad editora SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA

Julián Álvarez 146 - Ciudad Autónoma de Bs As - Argentina

(54-11) 4855-2452 / 2485

www.sah.org.ar - revista@sah.org.ar

REVISTA HEMATOLOGÍA

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

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