

---

---

# SANGRE

Trabajos en Hematología y Terapia Celular

---

---

Volumen 41, Suplemento 1, Octubre 2022

| [www.revistasangre.com](http://www.revistasangre.com)

ISSN: 0036-4355

**LXIV Congreso Nacional de la SEHH**  
**XXXVIII Congreso Nacional de la SETH**  
**38<sup>th</sup> World Congress of the ISH**

Barcelona, 6-8 de octubre, 2022

**PONENCIAS**



Sociedad Española de  
Hematología y Hemoterapia



PERMANER  
[www.permayer.com](http://www.permayer.com)

# Comités

## Comité Organizador

### Presidentes

Josep M.<sup>a</sup> Ribera Santasusana  
Dolors Tàssies Penella

### Vocales SEHH

Isabel Badell Serra  
Rubén Berrueco Moreno  
Francesc Bosch Albareda  
Enric Carreras Pons  
Enric Contreras Barbeta  
Cristina Díaz de Heredia  
Jordi Esteve Reyner  
Evarist Feliu Frasnado  
Anna Ferrer del Álamo  
David Gallardo Giralt  
Ana Marín Niebla  
José Tomás Navarro Ferrando  
Josep Francesc Nomdedeu Guinot  
Sergi Querol Giner  
Susana Rives Sola  
María Rozman Jurado  
Antonio Salar Silvestre  
Juan Manuel Sancho Cía  
Josep Sarra Escarre  
Jorge Sierra Gil  
Anna Sureda Balari  
Álvaro Urbano Ispizua

### Vocales SETH

Pablo García de Frutos  
Germán Las Heras Manso  
Meritxell Nomdedeu Fabrega  
Pavel Olivera Sumire  
Elena Pina Pascual  
Juan Carlos Souto Andrés  
Miguel Ángel Torrente Marchante

## Comité Científico de la SEHH

### Presidenta

Dolores Caballero Barrigón

### Comité

Ana Alfonso Piérola  
Sara Alonso Álvarez  
Valentín García Gutiérrez  
Mercedes Gasior Kabat  
Jorge Gayoso Cruz  
Eva Giné Soca  
Verónica González de la Calle  
Inmaculada Heras Fernando  
Salvador Payán Pernia  
M.<sup>a</sup> Jesús Peñarrubia Ponce  
Manuel Pérez Encinas  
Juan Manuel Sancho Cía  
Josefina Serrano López  
Pilar Solves Alcaina  
David Valcárcel Ferreira (*programa educacional*)

## Comité Científico de la SETH

### Presidenta

Pilar Llamas Sillero

### Comité

Javier Corral de la Calle  
Pere Domènech Santasusana  
M.<sup>a</sup> Fernanda López Fernández  
José Mateo Arranz (*programa educacional*)  
Antonio Moscardó Martínez  
Rosa Vidal Laso

Los trabajos originales deberán ser depositados en su versión electrónica en el siguiente URL:

<https://publisher.revistasangre.permanyer.com>



Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



**PERMANYER**  
www.permanyer.com

**Permanyer**

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España  
permnyer@permnyer.com

ISSN: 0036-4355  
Ref.: 7336AM221



www.permanyer.com

#### Reproducciones con fines comerciales

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo, para fines comerciales.

La revista SANGRE es el órgano oficial de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Es una publicación *open access* con licencia *Creative Commons* CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). Las opiniones, hallazgos y conclusiones son las de los autores. Los editores y el editor no son responsables y no serán responsables por los contenidos publicados en la revista.

© 2022. Publicado por Permanyer.

## Epigenética en hematopoyesis y hemopatías malignas

*Manel Esteller*

*Dirección Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras, Badalona, España*

### Resumen

El objetivo de la charla es destacar los últimos avances en nuestra comprensión de los mecanismos moleculares implicados en la diferenciación hematopoyética y en el desequilibrio de la regulación de su expresión genética que promueve las hemopatías malignas como las leucemias y linfomas, así como discutir de qué manera este conocimiento puede traducirse en un mejor manejo de las enfermedades derivadas. Se hará un especial hincapié en el papel de la epigenética, particularmente la metilación del ADN y la modificación de las histonas en estas patologías, así como de su uso para desarrollar biomarcadores y nuevas dianas terapéuticas.

Disponible en internet: 06-10-2022

Sangre. 2022;41(Supl):1

[www.revistasangre.com](http://www.revistasangre.com)

0036-4355 / © 2022 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Optimización de las terapias emergentes en LAM: ¿A quién y cuándo?

María Luz Amigo Lozano

Servicio de Hematología, Hospital General Universitario José María Morales Meseguer, Murcia, España

### Introducción

Durante más de 40 años el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA) se ha fundamentado en la administración de quimioterapia (QT), basada en citarabina y antraciclicos<sup>1</sup>. El mejor conocimiento de la fisiología de la célula leucémica y el desarrollo de técnicas diagnósticas, como la biología molecular, han permitido el desarrollo de nuevos fármacos con diferentes mecanismos de acción que pueden completar o sustituir a la QT convencional. Aunque respecto a otras neoplasias hematológicas existe un retraso considerable, debido a la heterogeneidad y complejidad clonal de la LMA, en los últimos años hemos asistido a la incorporación de nuevos agentes a nuestro arsenal terapéutico. Su correcto empleo supone una oportunidad y un reto en la lucha frente a esta enfermedad.

A la hora de posicionar y decidir cómo utilizar estas nuevas medicaciones hemos de considerar algunos aspectos:

- Indicaciones aprobadas: basadas en los ensayos clínicos llevados a cabo. Existe la paradoja que con los mismos datos y resultados no hay consenso entre las agencias reguladoras americana y europea, lo que puede conducir a cierta confusión.
- Disponibilidad: en ocasiones nos hallamos ante la circunstancia de que productos con indicación aprobada no están disponibles en nuestro entorno por problemas burocráticos como falta del informe de posicionamiento terapéutico y retraso en la comercialización al no existir precio reembolso. También vamos a encontrar diferencias en las facilidades para su empleo en las diferentes comunidades autónomas.
- Aspectos prácticos: los pacientes a los que nos enfrentamos no reflejan exactamente a los incluidos

en ensayos en los que siempre hay un sesgo de selección.

Existen prometedoras vías de investigación sobre nuevas dianas terapéuticas. Se están desarrollando fármacos que actúan mediante el bloqueo o inhibición de vías celulares alteradas en la LMA y conducen a la muerte de la célula leucémica. Entre ellas se incluyen: nuevos agentes quimioterápicos, terapias dirigidas y la inmunoterapia. Algunos ejemplos se ilustran en la figura 1<sup>2</sup>.

Para abordar el tema desde un punto de vista más práctico vamos a analizar las terapias con indicación aprobada en Europa en la actualidad (Tabla 1). Además de los datos de los estudios que han justificado su indicación se pueden realizar algunas consideraciones fundamentadas en análisis posteriores y estudios de vida real.

### Gemtuzumab ozogamicina

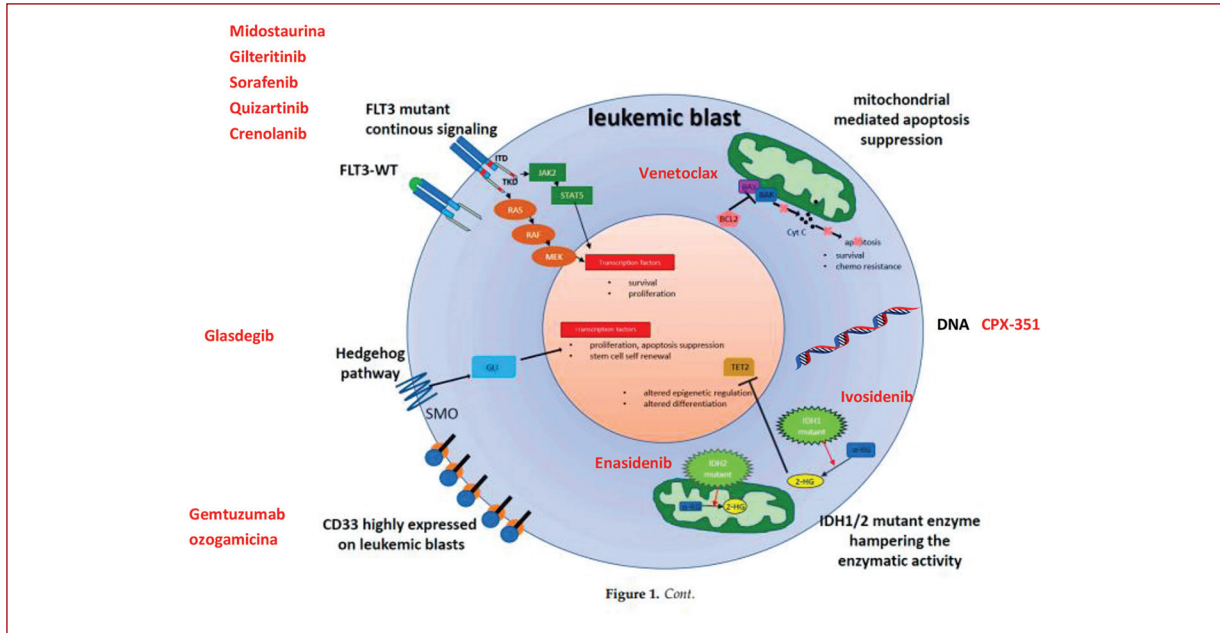
El antígeno CD33 se expresa en la superficie de células mieloides normales y leucémicas, estando presente en el 80% de las células leucémicas de la LAM, pero no en precursores normales hematopoyéticos. El gemtuzumab ozogamicina (GO) es un anticuerpo monoclonal anti-CD33 conjugado con el antibiótico antitumoral caliquemicina. Ejerce su acción mediante la unión a CD33, lo que provoca la internalización del citotóxico que ejerce el efecto antileucémico.

Su aprobación se basa en los resultados del ensayo fase III ALFA-0701<sup>3</sup> en el que se comparó el esquema clásico con daunorubicina y citarabina (3+7) frente a un grupo al que se añadía GO a dosis de 3 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 4 y 7 en inducción y consolidación. Aunque no

Disponible en internet: 06-10-2022

Sangre. 2022;41(Supl):2-7

[www.revistasangre.com](http://www.revistasangre.com)



**Figura 1.** Ejemplos de fármacos con mecanismo de acción en nuevas dianas terapéuticas en leucemia mieloide aguda (adaptada de Bohl et al., 2019<sup>2</sup>).

**Tabla 1.** Fármacos con nueva aprobación por la *European Medicines Agency*

Fármaco	Indicación	Línea de tratamiento
Candidatos a tratamiento intensivo – Midostaurina – CPX351  – Gemtuzumab ozogamicina – CC-486 (azacitidina oral)	LMA-FLT3+ LMA relacionada con terapia Cambios relacionados con mielodisplasia LMA CD33+ Mantenimiento tras RC	Primera Primera  Primera Primera
No candidatos a tratamiento intensivo – Glasdegib – Venetoclax+hipometilante		Primera Primera
Recaída – Gilteritinib	LMA FLT3+	Recaída/refractaria

LMA: leucemia mieloide aguda; RC: remisión completa.

se obtuvieron diferencias en tasa de remisión, sí se observó una disminución en el riesgo de recaída (50,3 vs. 22,7%), lo que se traducía en mejoría de la supervivencia global (SG) (53,2 vs. 41,9% a 2 años).

El GO está indicado en combinación con daunorubicina y citarabina en el tratamiento de pacientes a partir de los 15 años de edad con LMA CD-33 positiva *de novo*, no tratada previamente, excepto la leucemia promielocítica aguda.

En análisis y actualizaciones posteriores<sup>4,5</sup> del ensayo se evidencia que el beneficio es patente en los pacientes con citogenética de bajo riesgo, aunque

menos marcada en los de riesgo intermedio, sin beneficio en los de alto riesgo. Así mismo, este beneficio parece obtenerse en los pacientes pertenecientes a la categoría de riesgo bajo e intermedio según la *European Leukemia Net* (ELN). La principal toxicidad en los que reciben GO es la trombocitopenia y parece existir un riesgo aumentado para desarrollar enfermedad de oclusión sinusoidal.

Por lo tanto parece clara su administración junto con QT intensiva convencional en inducción en los pacientes con LMA pertenecientes a la categoría citogenética y de la ELN de bajo riesgo. Teniendo en cuenta que

en pacientes con riesgo intermedio está indicada la realización de un trasplante de progenitores hematopoyéticos, su administración se puede poner en entredicho por el riesgo de toxicidad hepática. La dosis óptima y su beneficio en consolidación no está definitivamente establecido. Ante una LMA de nuevo diagnóstico candidata a tratamiento intensivo es prioritaria la realización de estudios genéticos y moleculares que nos aporten resultados en el menor tiempo posible.

## Midostaurina

Se trata de un inhibidor tipo I, de primera generación, no específico, que ejerce su acción en varios receptores tirosina cinasa como FLT3, KIT, KDR, PKC y PDGFR. Las mutaciones en FLT3 aparecen hasta en un 30% de las LMA al diagnóstico. Aproximadamente 2/3 presentan el subtipo ITD (*internal tandem duplication mutation*) asociado a un peor pronóstico con alta tasa de recaída. En el ensayo aleatorizado RATIFY<sup>6</sup> se asignó aleatoriamente a los pacientes a recibir midostaurina o placebo en combinación con QT de inducción estándar. Se mostró una mejoría significativa en la SG (74,7 vs. 25,6 meses) y supervivencia libre de evento (SLE) (8,2 vs. 3 meses) en el grupo que recibió midostaurina. Aparecieron efectos adversos (EA) graves en proporción similar en ambos brazos.

Es importante reseñar la disminución en la incidencia de recaída en los pacientes sometidos a trasplante alogénico en primera remisión completa (RC) que recibieron midostaurina<sup>7</sup>.

Indicación en adultos con LMA de nuevo diagnóstico con mutación FLT3 en combinación con QT estándar de inducción (daunorubicina y citarabina) y de consolidación (altas dosis de citarabina) seguido de un tratamiento de mantenimiento en monoterapia con midostaurina en pacientes que hayan alcanzado RC.

Aunque el ensayo se llevó a cabo en pacientes menores de 60 años, las agencias reguladoras lo han aprobado sin límite de edad si pueden recibir QT intensiva. En un ensayo fase II en el que se incluyeron pacientes de hasta 70 años se compararon los resultados con un control histórico y se observó que los pacientes mayores tenían beneficio en SLE y adecuada tolerancia<sup>8</sup>.

Se ha cuestionado la utilidad del mantenimiento por cuestiones metodológicas en el ensayo RATIFY, debido al bajo número de pacientes que lo recibieron y ausencia de aleatorización tras inducción y consolidación. Se requieren más estudios para aclarar su papel.

## CPX-351

Es una formulación liposómica de una combinación fija de daunorubicina y citarabina con relación molar 1:5. Los liposomas tienen una vida media plasmática larga. Se favorece el suministro a la célula leucémica de los dos agentes quimioterápicos para que ejerzan su acción sinérgica durante un tiempo más prolongado.

En el estudio para valorar su eficacia, fase III, abierto, multicéntrico y aleatorizado, se comparaba CPX-351 con daunorubicina y citarabina convencionales (QT 7+3) en pacientes 60-75 años con LMA de nuevo diagnóstico, de alto riesgo: LMA con cambios relacionados con mielodisplasia (LMA<sub>d</sub>) y LMA secundaria a tratamiento (NMRT). Tras una mediana de seguimiento de 20,7 meses, en la rama experimental se comprobó mejoría en SG de 3,6 meses frente al esquema 3+7 (mediana de 9,56 vs. 5,95 meses;  $p = 0,003$ ). La SG estimada a 1 y 2 años fue también superior (41,5 vs. 27,6% y 31,1 vs. 12,3%). Los enfermos con LMA secundaria a síndrome mielodisplásico (SMD) que habían recibido previamente agentes hipometilantes no mostraron beneficio en SG. Se observaron además mayor RC tras la primera inducción con CPX-351 (55,2 vs. 34%)<sup>9</sup>.

Los EA fueron similares en las dos ramas, si bien la experimental tuvo una recuperación hematológica más lenta y una mayor frecuencia de sangrado y erupción cutánea.

En un análisis con mayor seguimiento se mantuvo el beneficio en mejoría de la SG frente a la rama de QT 7+3. La supervivencia estimada a 3 y 5 años fue superior también para esta rama de tratamiento (21 vs. 9% a 3 años y 18 vs. 8% a 5 años), tanto para pacientes más jóvenes como mayores (60-69 años y 70-75 años) y en aquellos que recibían trasplante alogénico<sup>10</sup>.

Los resultados en vida real publicados por diferentes grupos confirman resultados de eficacia y seguridad<sup>11</sup>.

El fármaco está indicado en el tratamiento de pacientes > 60 años, recién diagnosticados de LMA con LMA<sub>d</sub> y NMRT.

Parece razonable considerarlo como opción en menores de 60 años. No parece recomendable en pacientes con SMD previo que han recibido hipometilantes.

## CC-486

Algunos de los genes mutados con más frecuencia en la LMA están implicados en la regulación de la metilación. Los agentes hipometilantes azacitidina y decitabina, utilizados vía parenteral, han demostrado su eficacia clínica en esta entidad y en SMD. Su

empleo en mantenimiento tras la obtención de RC con QT intensiva no ha demostrado prolongar la SG. CC-486 es una formulación oral de azacitidina, con diferente perfil farmacodinámico y farmacocinético. Se han observado respuestas en pacientes refractarios a tratamiento con hipometilantes subcutáneos.

El estudio pivotal QUAZAR AML-001, fase III, aleatorizado y doble ciego, se llevó a cabo en pacientes en RC tras QT intensiva no candidatos a trasplante. Fueron asignados aleatoriamente a recibir mantenimiento con CC-486 o placebo. La SG fue superior con CC-486 que con placebo (24.7 vs. a 14.8 meses;  $p < 0.001$ ) y también la supervivencia libre de recaída (10.2 vs. 4.8 meses)<sup>12</sup>. Este beneficio en supervivencia era independiente de si la enfermedad mínima residual (EMR) era positiva o negativa al inicio del tratamiento. Las principales toxicidades fueron la digestiva y la neutropenia. En los pacientes que durante el mantenimiento presentaban una recaída precoz (blastos  $< 15\%$ ) la escalada de dosis lograba respuestas en casi la cuarta parte de estos. Se han identificado como factores de buen pronóstico la mutación en NPM1 y tener una EMR negativa.

La EMA ha aprobado su empleo como mantenimiento en pacientes con LMA en RC o RC con recuperación hematológica incompleta (RCi) tras tratamiento de inducción, seguido o no de consolidación, que no son candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

## Glasdegib

La vía de señalización HEDGEHOG actúa en la diferenciación celular durante la embriogénesis. Su alteración está implicada en la supervivencia y expansión de las células leucémicas. El glasdegib, inhibidor oral selectivo de la vía Hedgehog, es capaz de eliminar células leucémicas quiescentes, modula su autorrenovación y favorece su sensibilidad a la citarabina.

Su eficacia fue evaluada en un ensayo fase II (BRIGHT AML 1003), aleatorizado, que comparaba su administración diaria junto con citarabina subcutánea durante 10 días, en ciclos de 28 días, frente a citarabina en pacientes  $> 55$  años, no candidatos a terapia intensiva. La SG fue superior para los pacientes que recibieron la combinación, 8,8 vs. 4,9 meses de los pacientes tratados con citarabina en monoterapia ( $p = 0,0004$ ). Alcanzaron RC un 17 y 2,3% respectivamente ( $p < 0,05$ ). Los EA graves más frecuentes fueron la neutropenia febril y neumonía, con frecuencias similares en ambos grupos. Toxicidades características de los inhibidores de HEDGEHOG son alopecia,

disgeusia, calambres musculares y astenia. Datos de seguimiento del ensayo han evidenciado que el beneficio de la asociación de glasdegib con citarabina se observa tanto en los pacientes con LMA *de novo* como en los que padecen LMA secundaria, con mediana de supervivencia de 9,1 meses en este subgrupo<sup>13</sup>.

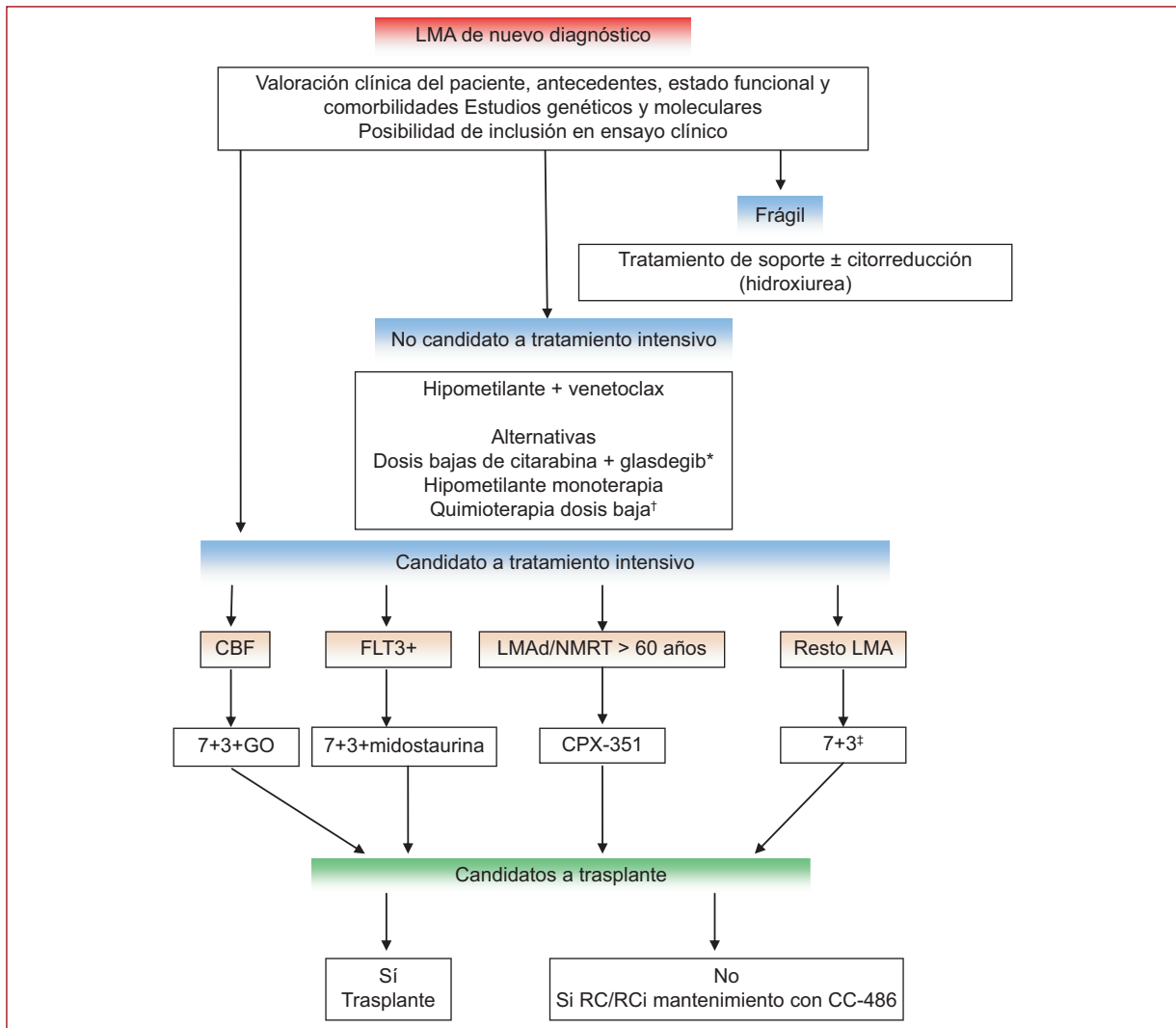
El glasdegib está indicado, en combinación con dosis bajas de citarabina, para el tratamiento de LMA *de novo* o secundaria de nuevo diagnóstico en pacientes adultos no candidatos para inducción estándar.

## Venetoclax

BCL-2 es una proteína antiapoptótica que se encuentra sobreexpresada en la LMA, así como en otras neoplasias hematológicas. El venetoclax es un potente inhibidor oral selectivo de esta proteína. Su unión a BCL-2 permite la acción de las proteínas proapoptóticas de la familia BH3 y la puesta en marcha la cascada de la apoptosis.

Inicialmente se ensayó en monoterapia, pero es en combinación donde ofrece mejores resultados. Varios estudios efectuados en pacientes con LMA de nuevo diagnóstico,  $> 75$  años o no candidatos a tratamiento intensivo, han explorado su combinación con azacitidina, decitabina o dosis bajas de citarabina. Los primeros datos se derivan del estudio fase Ib, de escalada de dosis, en el que los pacientes recibieron venetoclax más azacitidina o decitabina en pauta estándar de 7 y 5 días respectivamente. La respuesta (RC+ RCi) fue del 67% y la mediana de supervivencia de 17,5 meses<sup>14</sup>. En el ensayo fase III VIALE-A se asignó de forma aleatoria a los pacientes a recibir azacitidina durante 7 días junto con venetoclax 400 mg/día durante 28 días/ciclo frente a azacitidina con placebo<sup>15</sup>. Los resultados de la combinación han sido: SG 14,7 vs. 9,6 meses, con una tasa de RC de 36,7 vs. 17,9%; RC + RCi 66,4 vs. 28,3%. La neutropenia febril fue superior en el grupo que recibió venetoclax (42 vs. 19%). Recientemente datos relativos a la administración junto con decitabina durante 10 días sugieren un beneficio de esta pauta frente a la de 5 días, con respuestas globales del 89% en pacientes con LMA sin tratamiento previo<sup>16</sup>. En el estudio aleatorizado, fase III, VIALE-C, los pacientes recibieron citarabina subcutánea 20 mg/m<sup>2</sup> 10 días con venetoclax 600 mg/día o citarabina con placebo. El análisis preliminar no evidenció diferencias en SG. En un seguimiento posterior se ha objetivado una respuesta (RC+RCi) en el 48,3 vs. 13,2% para el tratamiento combinado con mediana de supervivencia de 8,4 vs. 4,1 meses<sup>17</sup>.





**Figura 2.** Tratamiento de primera línea de la leucemia mieloide aguda (LMA) según indicaciones aprobadas (adaptada de Thol, 2021<sup>19</sup>).

GO: gemtuzumab ozogamicina; CBF: *core binding factor*; LMAd/NMRT: LMA con cambios relacionados con mielodisplasia; NMRT: neoplasia mieloide secundaria a tratamiento; RC: remisión completa; RCi: remisión completa con recuperación hematológica incompleta.

\*Valorar tratamiento de elección en LMA secundaria.

†Citarabina subcutánea, tioguanina, mercaptopurina, melfalán, esquemas tipo FLUGA.

‡En LMA de riesgo intermedio valorar 7+3+GO.

Los EA de las combinaciones analizadas son los hematológicos y la neutropenia febril. La combinación venetoclax + azacitidina es superior a azacitidina en pacientes con citogenética adversa. Un estudio de vida real parece confirmar los resultados obtenidos en ensayo clínico.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha autorizado su uso en combinación con un agente hipometilante, en pacientes con LMA de nuevo diagnóstico no candidatos a tratamiento intensivo.

### Gilteritinib

Inhibidor de FLT3 tipo I, de segunda generación. Su eficacia se analizó en el ensayo ADMIRAL, fase III, aleatorizado, que incluyó 371 pacientes con LMA FLT3mut en primera recaída no tratada o refractarios a tratamiento de primera línea con QT intensiva<sup>18</sup>. El gilteritinib en monoterapia se comparó con un brazo control, en el que el investigador elegía entre 4 posibles esquemas (dos intensivos, QT tipo MEC o FLAG-IDA y

dos no intensivos, azacitidina o dosis bajas de citarabina). La SG fue superior para los pacientes tratados con gilteritinib (9,3 vs. 5,6 meses). Respecto a la respuesta, en el grupo de gilteritinib se obtuvo RC en el 21,1 y 10,5% en el grupo control y la respuesta combinada (RC + RCi) fue del 34 y 15,3% respectivamente. Los EA más frecuentes fueron neutropenia febril, anemia y trombocitopenia. En un análisis ajustado a la duración de la terapia los EA se observaron en menor proporción que con QT. Los más frecuentes grado 3: fiebre neutropénica, anemia y trombocitopenia. Este estudio fue llevado a cabo antes de que se generalizara el uso de midostaurina en primera línea y los pacientes no habían recibido inhibidores FLT3 previamente.

Está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con LMA recidivante o refractaria con mutación FLT3.

## Conclusiones

Todos estos tratamientos se están integrando en nuestra práctica asistencial y han modificado el abordaje actual de la LMA tanto en pacientes candidatos a una terapia intensiva como a los subsidiarios de manejo más conservador. Su posicionamiento está recogido por diferentes guías clínicas (*European Society for Medical Oncology* [ESMO], *National Comprehensive Cancer Network* [NCCN]) y recomendaciones de expertos que coinciden en lo fundamental con pequeñas variaciones en función de la disponibilidad y diferencias de criterio de las agencias reguladoras. Una aproximación para pacientes de nuevo diagnóstico puede verse reflejada en la [figura 2](#)<sup>19</sup>. En pacientes en recaída o refractarios la única incorporación en nuestro ámbito ha sido gilteritinib para las LMA FLT3+.

Se hace imprescindible realizar una caracterización integral, genética y molecular, de la LMA a la mayor brevedad tras el diagnóstico que permita establecer el mejor tratamiento en cada caso.

Aunque el escenario es prometedor, nuestras posibilidades de actuación continúan siendo limitadas y los resultados globalmente no satisfactorios. La inclusión en un ensayo clínico continúa siendo la opción que

brinda a los pacientes la oportunidad para mejorar las expectativas y afrontar necesidades no cubiertas.

## Bibliografía

1. Yates JW, Wallace HJ, Ellison RR, Holland JF. Cytosine arabinoside (NSC-63878) and daunorubicin (NSC-83142) therapy in acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Chemother Rep.* 1973; 57(4):485-488.
2. Bohl SR, Bullinger L, Rücker FG. New Targeted Agents in Acute Myeloid Leukemia: New Hope on the Rise. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (1983): 1-19.
3. Castaigne S, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie JN et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2012; 379(9825):1508-1516.
4. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M et al. The Addition of Gemtuzumab Ozogamicin to Induction Chemotherapy in Acute Myeloid Leukaemia: An Individual Patient Data Meta-analysis of Randomised Trials in Adults *Lancet Oncol.* 2014; 15(9): 986-996
5. Lambert J, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Turlure P, Caillot D et al. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. *Haematologica.* 2019; 104(1):113-119
6. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med.* 2017;377:454-464
7. Larson RA, Mandrekar SJ, Huebner LJ, Sanford BL, Laumann K, Geter S et al. Midostaurin reduces relapse in FLT3-mutant acute myeloid leukemia: the Alliance CALGB 10603/RATIFY trial. *Leukemia.* 2021; 35:2539-2551.
8. Schlenk RF, Weber D, Fiedler W, Salih HR, Wulf G, Salwender H et al. Midostaurin added to chemotherapy and continued single-agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with FLT3-ITD. *Blood.* 2019; 133(8): 840-851.
9. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol.* 2018; 36(26):2684-2692.
10. Lin TL, Rizzieri DA, Ryan DH, Schiller GJ, Kolitz JE, Uy GL et al. Older adults with newly diagnosed high-risk/secondary AML who achieved remission with CPX-351: phase 3 post hoc analyses. *Blood Adv.* 2021; 5(6): 1719-1728.
11. Chiche E, Rahmé R, Bertoli S, Dumas PY, Micol JB, Hicheri Y et al. Real-life experience with CPX-351 and impact on the outcome of high-risk AML patients: a multicentric French cohort. *Blood Adv.* 2021; 5(1):176-184.
12. Wei AH, Döhner H, Pocock C, Montesinos P, Afanashev B, Dombret H et al. Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission. *N Engl J Med.* 2020;383:2526-2537.
13. Heuser M, Smith BD, Fiedler W, Sekeres MA, Montesinos P, Leber B et al. Clinical benefit of glasdegib plus low-dose cytarabine in patients with de novo and secondary acute myeloid leukemia: long-term analysis of a phase II randomized trial. *Annals of Hematology.* 2021; 100:1181-1194
14. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, Becker PS et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood.* 2019; 133: 7-17.
15. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2020; 383: 617-629.
16. Pemmaraju N, Naqvi K, Daver NG, Kadia TM, Borthakur G, Ohanian et al. Ten-day Decitabine with Venetoclax in Acute Myeloid Leukemia: A Single-arm Phase 2 Trial. *Lancet Haematol.* 2020; 7(10):724-736
17. Wei AH, Panayiotidis P, Montesinos P, Laribi K, Ivanov V, Kim I et al. 6-month follow-up of VIALE-C demonstrates improved and durable efficacy in patients with untreated AML ineligible for intensive chemotherapy. *Blood Cancer Journal.* 2021; 11:163-170
18. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, Neubauer A, Berman E, Paolini S et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med.* 2019; 381(18): 1728-1740.
19. Thol F. What to use to treat AML: the role of emerging therapies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2021;(1):16-23.

## Biología molecular y NGS en las neoplasias hematológicas con eosinofilia

Mónica López

Sección de Hematopatología, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic, Barcelona

La integración de diferentes tecnologías y áreas de conocimiento tanto del laboratorio como de la clínica es necesaria para que el diagnóstico de las neoplasias hematológicas sea lo más correcto y preciso posible. En los últimos años, el papel de la biología molecular en este diagnóstico integrado ha adquirido una mayor relevancia al diseccionar las bases genéticas de estas entidades, y en este sentido, las neoplasias hematológicas con eosinofilia no se han quedado al margen. Con los estudios de secuenciación masiva (NGS, *next generation sequencing*), el perfil mutacional de estas enfermedades se ha expandido notablemente con la descripción de nuevas alteraciones y genes de fusión recurrentes que nos ha obligado a cambiar su abordaje diagnóstico, ya que las nuevas clasificaciones publicadas integran estos datos moleculares, además de permitir la identificación de aquellos pacientes que pueden beneficiarse de terapias dirigidas<sup>1,2</sup>.

La eosinofilia se observa en una amplia gama de procesos reactivos y clonales y puede asociarse a daño en órganos y tejidos diana como resultado de la infiltración de eosinófilos y la liberación del contenido de sus gránulos. La hipereosinofilia se ha definido históricamente como un recuento persistente de eosinófilos de al menos  $1,5 \times 10^9/l$  en sangre periférica. En los pacientes con hipereosinofilia, el primer paso en el flujo diagnóstico es el de descartar causas reactivas, secundarias a procesos alérgicos, infecciones o neoplasias, entre otras, situaciones donde se pueden detectar un aumento de eosinófilos maduros policlonales. De manera secuencial o en paralelo, debe realizarse un cribado para descartar que la eosinofilia sea clonal, incluyendo toda una serie de análisis clinicopatológicos y moleculares en sangre periférica y médula ósea para poder llegar a identificar la neoplasia específica<sup>3</sup>. La

eosinofilia clonal se caracteriza por la proliferación neoplásica de eosinófilos que generalmente derivan de progenitores hematopoyéticos con alteraciones genéticas específicas. Las neoplasias hematológicas asociadas a eosinofilia se pueden agrupar en tres grupos, que como veremos a lo largo del capítulo van a tener perfiles moleculares característicos:

- Neoplasias mieloides/linfoideas con eosinofilia y genes de fusión con actividad tirosina cinasa (NML-TK).
- Hipereosinofilia asociadas a otras neoplasias mieloides bien definidas en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), como por ejemplo la leucemia mieloide crónica (LMC) o la leucemia mieloide aguda (LMA) con inv(16).
- Leucemia eosinofílica crónica (LEC).

### Neoplasias mieloides/linfoideas con eosinofilia y genes de fusión con actividad tirosina cinasa

En la nueva actualización de la clasificación de la OMS recientemente publicada<sup>1</sup>, se ha renombrado a la familia «Neoplasias mieloides/linfoideas con eosinofilia y reordenamientos de *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* y *PCM1-JAK2*», que ahora pasa a denominarse «Neoplasias mieloides/linfoideas con eosinofilia y genes de fusión con actividad tirosina cinasa». Esta categoría incluye a un grupo heterogéneo de neoplasias hematológicas poco frecuentes caracterizadas por reordenamientos que implican a genes que codifican para proteínas con actividad tirosina cinasa (TK) (Tabla 1). Estas alteraciones conllevan la formación de proteínas quiméricas cuyo dominio cinasa tiene actividad constitutiva, promoviendo la disregulación de vías de señalización celulares implicadas en proliferación y

Disponible en internet: 06-10-2022

Sangre. 2022;41(Supl):8-11

[www.revistasangre.com](http://www.revistasangre.com)

**Tabla 1.** Alteraciones genéticas que definen a las neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y genes de fusión con actividad tirosina cinasa (NML-TK)

Reordenamiento <i>PDGFRA</i>
Reordenamiento <i>PDGFRB</i>
Reordenamiento <i>FGFR1</i>
Reordenamiento <i>JAK2</i>
Reordenamiento <i>FLT3</i>
Gen de fusión <i>ETV6::ABL1</i>
Otros genes de fusión con actividad tirosina cinasa:
<i>ETV6::FGFR2</i> ; <i>ETV6::LYN</i> ; <i>ETV6::NTRK3</i> ; <i>RANBP2::ALK</i> ; <i>BCR::RET</i> ; <i>FGFR10P::RET</i>

Adaptada de Khoury et al., 2022<sup>1</sup>

supervivencia. Se trata de un grupo de neoplasias negativas para *BCR::ABL1* reconocidas como entidad por sus características clinicopatológicas y moleculares distintivas, así como por ser sensibles a inhibidores de tirosina cinasas (ITK). Estas entidades se suelen manifestar como neoplasias mieloides crónicas con eosinofilia, con una clínica e histología que se asemeja a las neoplasias mieloproliferativas, neoplasias mielodisplásicas o neoplasias mieloproliferativas/mielodisplásicas; o bien se pueden presentar como leucemias mieloides agudas, fases blásticas de neoplasias mieloproliferativas, leucemias agudas de fenotipo mixto, y también como leucemias/linfomas linfoblástica/os B y T. La afectación extramedular es frecuente. También hay que tener en cuenta que, aunque la eosinofilia es muy característica, no es un requisito indispensable para su diagnóstico. Las características clínicas y patológicas de estas entidades son muy heterogéneas y van a depender en gran medida de la fusión TK identificada. Por tanto, ante esta gran heterogeneidad fenotípica, la caracterización de estas neoplasias representa todo un reto diagnóstico, donde las técnicas de citogenética y NGS van a jugar un papel determinante.

La alteración genética más frecuente en la familia NML-TK es el reordenamiento del gen *PDGFRA*, siendo la más común la delección críptica de la región 4q12, que resulta en la fusión *FIP1L1::PDGFRA*. El fragmento que se delecciona contiene el gen *CHIC2*, cuyo análisis es la base de la técnica de hibridación fluorescente *in situ* (FISH) que se utiliza para el cribado diagnóstico. Sin embargo, dada la posibilidad de reordenamientos complejos o puntos de rotura variantes, se recomienda utilizar en paralelo técnicas adicionales de reacción en

cadena de la polimerasa (RT-PCR) y de NGS de genes de fusión para la identificación de estas alteraciones (Fig. 1)<sup>4</sup>. Adicionalmente, se han descrito fusiones variantes de *PDGFRA* con otros genes, como *CDK5RAP2*, *STRN*, *KIF5B*, *TNKS2*, *ETV6* o *BCR*, algunas de las cuales son detectables por citogenética convencional. También se han descrito mutaciones puntuales activadoras en *PDGFRA* en pacientes con hipereosinofilia<sup>1,5</sup>.

Los casos con reordenamientos del gen *PDGFRB* se caracterizan por presentar principalmente la t(5;12)(q32;p13.2), que resulta en la fusión *ETV6::PDGFRB*, aunque se han descrito fusiones de *PDGFRB* con más de 30 genes diferentes<sup>4</sup>. Para demostrar la implicación del gen *PDGFRB* y poder llegar a identificar el *partner*, se recomienda la confirmación con técnicas de FISH en combinación con RT-PCR y/o NGS.

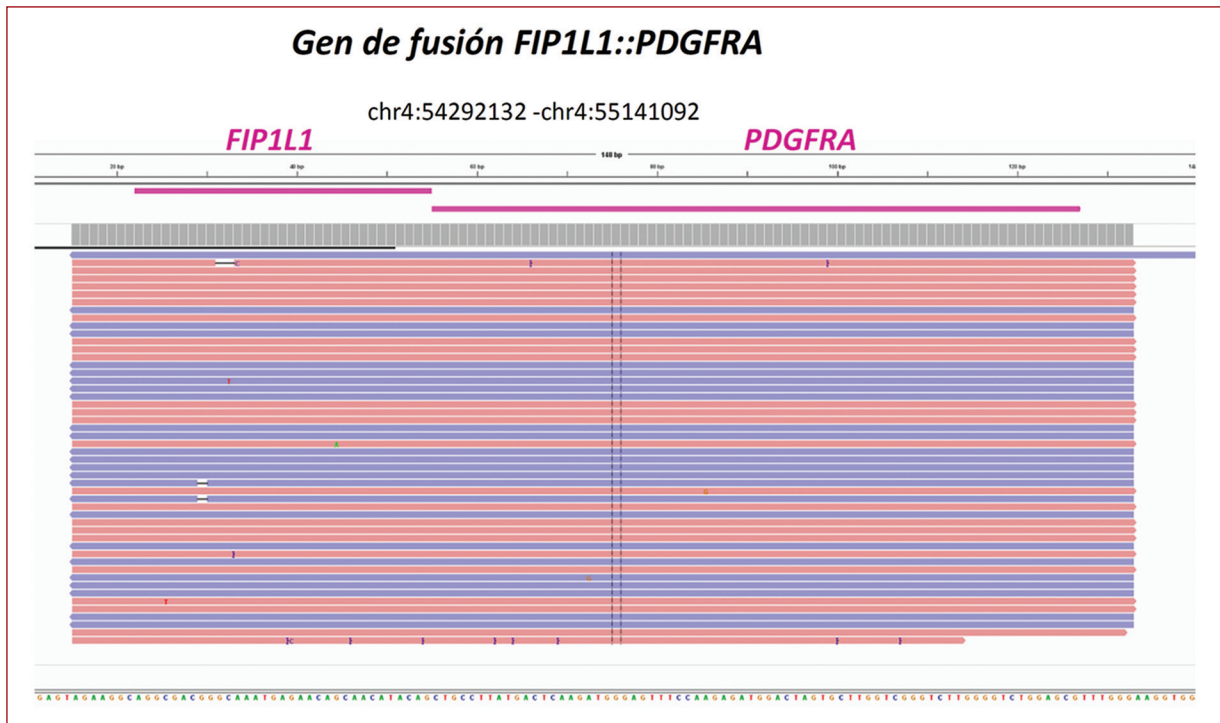
La identificación de los reordenamientos de *PDGFRA* o *PDGFRB* resulta de gran relevancia no solo diagnóstica, sino también terapéutica, ya que estos pacientes se pueden beneficiar del tratamiento con ITK, en particular con imatinib, con el que se consiguen respuestas excelentes<sup>3</sup>.

La alteración típica de los casos con reordenamiento del gen *FGFR1* afecta a la región cromosómica 8p11. La fusión más frecuente es *ZMYM2::FGFR1*, que resulta de la t(8;13)(p11.1;q12.1), pero se han descrito hasta 14 *partners* diferentes, incluyendo al gen *BCR*<sup>4</sup>.

El gen de fusión más común que implica a *JAK2* es *PCM1::JAK2* (t(8;9)(p22;p24.1). Aunque estos casos se habían propuesto como entidad provisional en la revisión de la OMS de 2016, en la última actualización recientemente publicada se han agrupado todos los casos con fusiones de *JAK2*, ya que presentan características clinicopatológicas similares<sup>1</sup>. Además, en las nuevas clasificaciones<sup>1,2</sup> también se han añadido dentro de la familia de NML-TK las entidades con reordenamientos de *FLT3*, que son muy poco frecuentes, implican a la región 13q12.2 y podrían responder a inhibidores de *FLT3*; y los casos con la fusión *ETV6::ABL1*, resultante de la t(9;12)(q34.1;p13.2). También se engloban en la misma familia casos con otras fusiones con actividad TK, recogidas en la tabla 1.

Al contrario de lo que ocurre con las NML-TK con reordenamientos de *PDGFRA* o *PDGFRB*, los pacientes con fusiones de *FGFR1*, *JAK2* y *FLT3* y con la fusión *ETV6::ABL1* presentan respuestas más variables a la terapia dirigida<sup>1</sup>, por lo que la mejor alternativa en estos casos es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

Para el abordaje de todas estas fusiones resultantes de una translocación cromosómica, aunque algunas se



**Figura 1.** Detección del gen de fusión *FIP1L1::PDGFRA* mediante estudio de secuenciación masiva (NGS) en un caso con hipereosinofilia. Visualización del gen de fusión mediante IGV (*Integrative Genomics Viewer*). A la izquierda, las lecturas se alinean con el exón 12 del gen *FIP1L1* y a la derecha con el exón 12 del gen *PDGFRA*.

detecten mediante citogenética convencional, es altamente recomendable la confirmación mediante FISH y/o NGS de genes de fusión. Además, los estudios de NGS mediante paneles dirigidos de ADN, que forman parte de la rutina de muchos laboratorios, también pueden ser útiles para la detección de alteraciones moleculares adicionales en pacientes con NML-TK<sup>4</sup>. Así, un porcentaje de casos además de la fusión TK tienen al menos una mutación adicional en otros genes, la mayoría implicados funcionalmente en metilación del ADN o modificación de la cromatina, siendo esta frecuencia especialmente significativa en los casos con fusiones de *FGFR1*, con una alta incidencia de mutaciones en *RUNX1*<sup>6</sup>. Sin embargo, el impacto de estas alteraciones adicionales todavía no está claro, por lo que son necesarios más estudios al respecto.

### Neoplasias mieloides bien definidas con eosinofilia

Las neoplasias hematológicas bien definidas en la clasificación de la OMS que pueden asociarse con más frecuencia a eosinofilia son la mastocitosis sistémica, la LMC o la LMA, y por tanto deberán ser tenidas en cuenta en el algoritmo de diagnóstico diferencial de las

neoplasias mieloides con eosinofilia<sup>3</sup>. La mastocitosis sistémica se caracteriza por la presencia de la mutación *KIT* D816V y se asocia con frecuencia a eosinofilia, siendo más prevalente en formas avanzadas de la enfermedad<sup>7</sup>. En la LMC con *BCR::ABL1*, los pacientes no suelen tener una eosinofilia muy desproporcionada durante la fase crónica, aunque los eosinófilos sean clonales; sin embargo, la eosinofilia se puede acentuar en la fase de aceleración o de transformación blástica. Por su parte, la LMA con *inv(16)(p13.1q22)/CBFB::MYH11* o con la *t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1* puede asociarse en algunos casos a eosinofilia. Además, la eosinofilia en LMA también puede sugerir la presencia de reordenamientos en *PDGFR* o *ETV6*.

### Leucemia eosinofílica crónica

La LEC es una neoplasia mieloproliferativa caracterizada por la proliferación clonal de eosinófilos morfológicamente atípicos y de precursores eosinofílicos, resultando en una hipereosinofilia persistente tanto en sangre periférica como en médula ósea y en tejidos periféricos. La enfermedad cursa con afectación multi-sistémica y daño de órganos y tejidos debido a la infiltración y a la liberación constitutiva de citocinas y

enzimas. La LEC se considera un diagnóstico de exclusión, al no detectarse alteraciones clonales o moleculares típicas de otras entidades bien definidas, incluyendo los genes de fusión *BCR::ABL1*, *ABL1* con otros genes, *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, *JAK2*, o *FLT3*, ni cumplir criterios diagnósticos de LMA ni de otras neoplasias mieloproliferativas, leucemia mielomonocítica crónica o mastocitosis sistémica<sup>1,2</sup>. La detección de alguna otra alteración clonal puede apoyar el diagnóstico de esta entidad, pero siempre será esencial excluir antes cualquier posible causa de eosinofilia reactiva antes de hacer el diagnóstico, y más teniendo en cuenta la prevalencia de mutaciones en determinados genes asociados a la hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP, *clonal hematopoiesis of indeterminate potential*)<sup>8,9</sup>. A pesar de la ausencia de alteraciones citogenéticas o moleculares específicas, las mutaciones somáticas más frecuentes en la LEC afectan a los genes *ASXL1*, *TET2* y *EZH2*<sup>10</sup>, pero también se han escrito casos ocasionales con mutaciones en *JAK2* y otros con la mutación activadora M541L del gen *KIT*<sup>11</sup>.

### Conclusiones: papel de la NGS en el diagnóstico de las neoplasias hematológicas con eosinofilia

Como hemos ido viendo a lo largo del capítulo, en los últimos años se han ido diseccionando las alteraciones moleculares de las neoplasias hematológicas con eosinofilia, por lo que su caracterización molecular ha adquirido una gran relevancia diagnóstica y terapéutica. Los paneles dirigidos de NGS, que permitan detectar tanto las mutaciones somáticas como los genes de fusión recurrentes en patología mieloides, se consideran hoy en día una herramienta altamente recomendable para incorporar en la rutina diagnóstica de cara a caracterizar de manera óptima cualquier caso de eosinofilia en que se sospeche clonalidad.

Por una parte, la NGS tiene el potencial de identificar nuevas fusiones de TK y reordenamientos crípticos en casos con alta sospecha clinicopatológica, incluso cuando por FISH no se hayan detectado fusiones de *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, *JAK2* o *FLT3*.

Además, las mutaciones descritas mediante paneles de NGS pueden ayudar a la identificación de marcadores clonales en un porcentaje significativo de casos con trastornos eosinofílicos, incluso en aquellos casos

en que no se detecten los genes de fusión TK más comunes (Tabla 1). Entre las mutaciones somáticas más frecuentes, destacan las descritas en los genes *TET2*, *ASXL1*, *EZH2* o *SETBP1* y, recientemente, las mutaciones activadoras *STAT5* N642H<sup>4</sup>. Sin embargo, al igual que ocurre con otras neoplasias mieloides, los resultados de NGS pueden representar un gran desafío diagnóstico a la hora de determinar la patogenicidad y relevancia de la/s variante/s identificada/s en el cuadro clínico con eosinofilia. Además, también hay que tener en cuenta que determinadas variantes habrá que interpretarlas con precaución, ya que pueden ser específicas de CHIP.

En definitiva, la determinación del perfil mutacional de las neoplasias hematológicas con eosinofilia mediante NGS proporciona una información relevante dentro del algoritmo diagnóstico de estas entidades, y debe interpretarse de forma integrada con el resto de hallazgos clínicos y de laboratorio.

### Bibliografía

1. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5<sup>th</sup> edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jun 22. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1
2. Arber DA, Attilio Orazi A, Robert P Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia: Integrating Morphological, Clinical, and Genomic Data. *Blood*. 2022 Jun 29;blood.2022015850. doi: 10.1182/blood.2022015850.
3. Reiter A, Gotlib J. Myeloid neoplasms with eosinophilia. *Blood*. 2017 Feb 9;129(6):704-714. doi: 10.1182/blood-2016-10-695973.
4. Gerdts AT, Gotlib J, Bose P, Deininger MW, Dunbar A, Elshoury A, et al. Myeloid/Lymphoid Neoplasms with Eosinophilia and TK Fusion Genes, Version 3.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020 Sep;18(9):1248-1269. doi: 10.6004/jnccn.2020.0042.
5. Elling C, Erben P, Walz C, Frickenhaus M, Schemionek M, Stehling M, et al. Novel imatinib sensitive PDGFRA-activating point mutations in hypereosinophilic syndrome induce growth factor independence and leukemia-like disease. *Blood*. 2011;117(10):2935-2943.
6. Strati P, Tang G, Duose DY, Mallampati S, Luthra R, Patel KP, et al. Myeloid/lymphoid neoplasms with FGFR1 rearrangement. *Leuk Lymphoma*. 2018 Jul;59(7):1672-1676. doi: 10.1080/10428194.2017.1397663
7. Kluijn-Nelemans HC, Reiter A, Illerhaus A, van Anrooij B, Hartmann K, Lambertus F R Span LFR, et al. Prognostic impact of eosinophils in mastocytosis: analysis of 2350 patients collected in the ECNM Registry. *Leukemia*. 2020 Apr;34(4):1090-1101. doi: 10.1038/s41375-019-0632-4.
8. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, Manning A, Grauman PV, Mar BG, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med*. 2014;371:2488-98.
9. Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, Lindsley RC, Sekeres MA, Hasserjian RP, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2015;126:9-16.
10. Wang SA, Tam W, Tsai AG, Arber DA, Hasserjian RP, Geyer JT et al. Targeted next-generation sequencing identifies a subset of idiopathic hypereosinophilic syndrome with features similar to chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified. *Mod Pathol* 29, 854-864 (2016). <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.75>
11. Iurlo A, Gianelli U, Beghini A, Spinelli O, Orofino N, Lazzaroni F, et al. Identification of kit(M541L) somatic mutation in chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified and its implication in low-dose imatinib response. *Oncotarget*. 2014 Jul 15;5(13):4665-70. doi: 10.18632/oncotarget.1941.

## Introducción al simposio 6

### COVID-19 en hematología

M<sup>a</sup> Jesús Peñarrubia Ponce<sup>1</sup> y Karmele Arribalzaga Juaristi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid; <sup>2</sup>Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid

La COVID-19 fue declarada por la OMS una pandemia en marzo de 2020. Rápidamente se expandió por todo el mundo causando millones de muertos, con el consiguiente desafío para los sistemas de salud y los profesionales sanitarios. En una primera etapa se tuvieron que tomar muchas decisiones con escasa evidencia científica.

A lo largo de estos dos años hemos comprobado que el espectro de severidad de la enfermedad depende de la virulencia de las distintas variantes que han ido sucediéndose, pero especialmente de los factores de riesgo del paciente. Los enfermos hematológicos han sufrido con crudeza los efectos de esta pandemia. La tasa de mortalidad en los pacientes hematológicos durante las primeras olas se ha situado en torno al 30%, siendo superior al 40% en los receptores de terapias CART. Los últimos datos recogidos del registro EPICOVIDEHA siguen mostrando una clara mayor mortalidad de los pacientes hematológicos frente a los inmunocompetentes, incluso con la variante Ómicron.

La vacunación representa la primera línea de prevención de la infección, o al menos y especialmente con la variante Ómicron, de las complicaciones graves, hospitalización y muerte. Sin embargo, es bien conocida la respuesta subóptima que obtienen los pacientes oncohematológicos frente a la población general. Ello viene derivado tanto del estado de inmunosupresión subyacente por la propia patología como por los efectos inmunosupresores de la terapia empleada, especialmente de las terapias dirigidas frente a las células B. No obstante, los estudios realizados hasta el momento nos demuestran tanto el efecto beneficioso de las dosis de refuerzo que mejora las tasas de seroconversión,

como el mantenimiento de una respuesta inmune mediada por células T.

Resulta pues fundamental la utilización de otras estrategias aparte de la vacunación para prevenir el desarrollo de cuadros graves en los pacientes hematológicos tanto pre como post

exposición al SARS-CoV-2. En este sentido, la inmunoterapia pasiva y la terapia antiviral se han posicionado como dos líneas terapéuticas de primer orden.

Dos de las ponencias del Simposio desarrollan con detalle estas líneas de tratamiento. El Dr. Rafael de la Cámara nos ofrece una puesta al día sobre el uso de la inmunoterapia pasiva en sus dos modalidades: el plasma convaleciente, que parece tener su lugar en los pacientes inmunodeprimidos seronegativos con infección por SARS-CoV-2, y los anticuerpos monoclonales, eficaces tanto en profilaxis pre-exposición como en el tratamiento precoz de la infección por SARS-CoV-2, aunque especialmente sensibles a la aparición de las diferentes variantes que van surgiendo.

Existe un papel fundamental de la replicación viral en las primeras fases de la enfermedad. Posteriormente, podemos asistir a una fase de hiperinflamación modelada por la respuesta inmune del huésped. La Dra. Carolina García Vidal nos ofrece una visión sobre el equilibrio en el tratamiento de la replicación y la inflamación, con una actualización sobre los antivirales disponibles, su eficacia y las pautas a seguir, sin olvidar el problema de las sobreinfecciones por otros gémenes en los pacientes hospitalizados.

La tercera ponencia, a cargo del Dr. Páramo, cubre un tema más transversal que aplica a todos los pacientes hospitalizados estén o no inmunodeprimidos, como

Disponible en internet: 06-10-2022

Sangre. 2022;41(Supl):12-13

[www.revistasangre.com](http://www.revistasangre.com)

es el de la Trombosis asociada a COVID-19. Entre otros puntos, se explica la patogenia de la peculiar inmunotrombosis, que en la COVID-19 se localiza característicamente en la microcirculación pulmonar y se considera uno de los principales responsables de la severidad de la enfermedad. Otro punto para destacar es la exposición de los resultados de ensayos clínicos

recientes, y las recomendaciones que se derivan, acerca del efecto que la HBPM terapéutica ejerce sobre el pronóstico de la enfermedad en distintos grupos de pacientes, con independencia del efecto antitrombótico.

Dra. M<sup>a</sup> Jesús Peñarrubia Ponce

Dra. Karnele Arribalzaga Juaristi



## Fenómenos trombóticos en los pacientes con COVID-19. Profilaxis y tratamiento

José A. Páramo y María Marcos-Jubilar

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona

### Introducción

La infección por el coronavirus 2 (SARS-CoV-2), responsable de la mayor pandemia desde hace un siglo, produce un grave síndrome respiratorio, conocido como enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). El espectro de esta enfermedad es muy amplio: desde cuadros asintomáticos o síntomas respiratorios leves hasta una neumonía grave con insuficiencia respiratoria, fracaso multiorgánico y muerte. En los periodos iniciales, las formas graves de la enfermedad se consideraron por los clínicos como una forma de neumonía adquirida asociada a síndrome de distrés respiratorio. Posteriormente se hizo evidente que, además de los pulmones, numerosos órganos podían verse afectados, por lo que se considera como una enfermedad sistémica.

Pronto en el curso de la enfermedad se acumularon evidencias de que la coagulopatía era un fenómeno frecuente en pacientes con COVID-19, la cual se asociaba con una elevada incidencia de manifestaciones trombóticas, preferentemente en pacientes admitidos en unidades de cuidados intensivos (UCI). En respuesta a estos hechos la comunidad científica internacional ha desarrollado guías para el diagnóstico, prevención y tratamiento de la trombosis<sup>1</sup> y, a medida que mejoró el conocimiento de la enfermedad, se reconoció que además de la «clásica» tromboembolia pulmonar (EP) los pacientes presentaban inmunotrombosis *in situ* con afectación primordial a nivel de la microcirculación pulmonar<sup>2</sup>.

### Epidemiología

Si bien la COVID-19 se ha asociado con una elevada incidencia de fenómenos trombóticos en pacientes

hospitalizados, su incidencia varía considerablemente según las diferentes series y con las diferentes olas de la infección. Un metaanálisis de más de 64.000 pacientes describió una prevalencia de trombosis venosa profunda (TVP) del 11,2% y de EP del 7,8% en pacientes hospitalizados, si bien puede alcanzar el 40% en los que se realizó ecografía Doppler de extremidades inferiores. La prevalencia de tromboembolia venosa (TEV) era claramente superior en los pacientes ingresados en UCI (27,9%)<sup>3</sup>. En un estudio multicéntrico en Francia de pacientes en UCI con ventilación mecánica que recibieron profilaxis antitrombótica presentaron una incidencia de EP del 20,6%. En España, Martínez et al. compararon las angiotomografías (angio-TC) en un periodo de 2020 frente al mismo periodo de 2019 y concluyeron que había un 26% de EP en los estudios en pacientes con COVID-19 frente al 16,3% en aquellos sin COVID-19<sup>4</sup>. También se ha observado una mayor incidencia de trombosis arterial durante la hospitalización, con una prevalencia del 3,9% para enfermedad coronaria y del 1,6% para ictus isquémico. La incidencia de TEV tras el alta hospitalaria se sitúa en torno al 2%<sup>5</sup>.

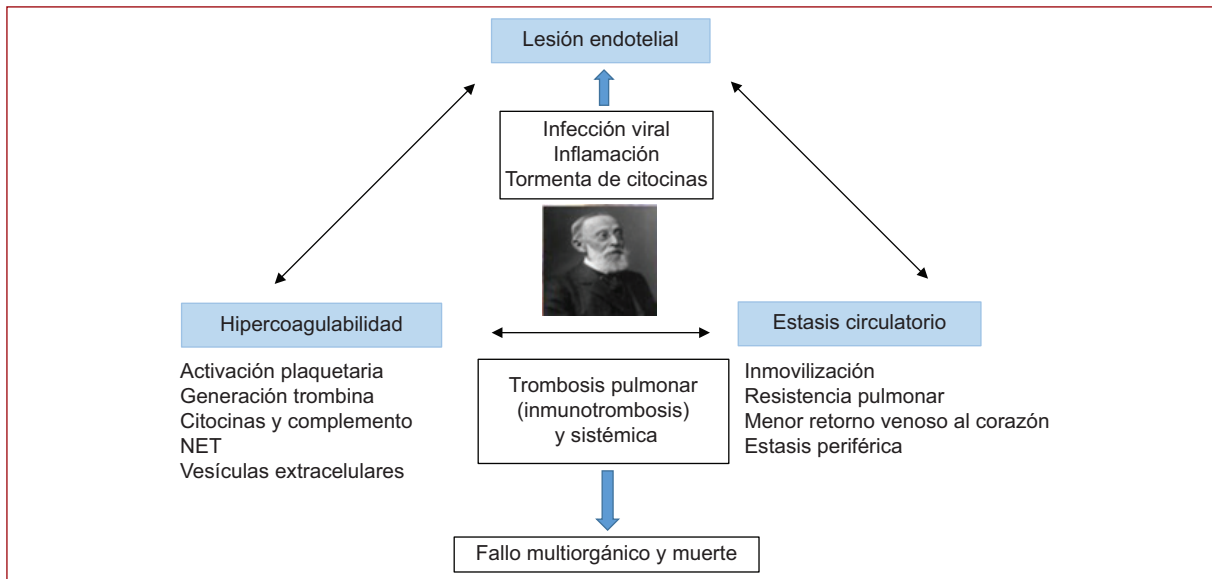
### Fisiopatología de la trombosis y clínica asociada con COVID-19

La COVID-19 induce un estado de hipercoagulabilidad responsable de las manifestaciones trombóticas macrovasculares y microvasculares. Si bien su patogenia no es del todo conocida, la mayoría de los procesos resultan de la combinación de la infección viral y una respuesta inflamatoria inadecuada del huésped, existiendo una relación bidireccional entre inflamación y coagulación (lo que

Disponible en internet: 06-10-2022

Sangre. 2022;41(Supl):14-19

[www.revistasangre.com](http://www.revistasangre.com)



**Figura 1.** Tríada de Virchow en COVID-19.  
 COVID-19: enfermedad por coronavirus 2019; NET: trampas de neutrófilos extracelulares.

se ha denominado tromboinflamación o inmunotrombosis)<sup>6-10</sup>. Como en otras situaciones clínicas relacionadas con trombosis, la tríada de Virchow permite explicar la patogenia de la trombosis en estos pacientes (Fig. 1).

- Lesión endotelial. Entre los mecanismos de disfunción endotelial se incluyen la infección viral de las células endoteliales y la inflamación. El SARS-CoV-2 infecta directamente las células endoteliales, induciendo disfunción, apoptosis, activación del inflammasoma y piroptosis, por medio de la sobreexpresión del receptor ACE en estas células. Por otra parte, como consecuencia de la inflamación se produce una «tormenta de citocinas» que favorecen una mayor permeabilidad y promueven una respuesta protrombótica, con activación de los mecanismos de coagulación. Finalmente, la hipoxia provoca aumento de factor inducible por hipoxia (HIF-1 $\alpha$ ) favoreciendo el daño endotelial. Se ha sugerido que la lesión/disfunción endotelial es uno de los mecanismos patogénicos más importantes favoreciendo la coagulopatía del COVID-19.
- Estado de hipercoagulabilidad, ligado a la tormenta de citocinas que induce la expresión de factores procoagulantes y antifibrinolíticos. El factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), la interleucina (IL) 6 y diversas citocinas proinflamatorias regulan positivamente la expresión de factor tisular por diversos tipos celulares y desencadenan un aumento del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1). Además, se produce marcada hiperreactividad plaquetaria y activación del complemento como mecanismo de defensa innata

contra el virus. Finalmente, los neutrófilos activados generan trampas extracelulares (NET) que contienen elementos (ADN, mieloperoxidasa, histona-3 citrulinada) que favorecen el estado de hipercoagulabilidad.

- Estasis. La inmovilización como consecuencia de la hospitalización y, sobre todo, en el paciente ingresado en UCI, es un factor de riesgo adicional para el desarrollo de trombosis.

En resumen, la coagulopatía asociada a COVID-19 (CAC) representa una respuesta inmunotrombótica exagerada que favorece la macrotrombosis y microtrombosis. La inmunotrombosis ofrece una perspectiva que permite comprender la sinergia de diferentes mecanismos involucrados en la CAC<sup>6</sup>.

A nivel clínico se han descrito tres fases diferenciadas: una primera fase de infección temprana y replicación viral en la que los pacientes están asintomáticos o presentan síntomas leves (fiebre, tos seca, cuadro constitucional, etc.); una fase pulmonar en la que aparecen disnea y taquipnea junto a alteraciones de las pruebas de imagen torácicas; la tercera fase se caracteriza por una hiperrespuesta inflamatoria que conduce a dificultad respiratoria, fracaso multiorgánico, coagulación intravascular diseminada (CID) y muerte<sup>11</sup>.

### Hallazgos de laboratorio en la coagulopatía asociada a COVID-19

No existe una definición consensuada de la CAC, siendo las alteraciones características: a) discreto

alargamiento del tiempo de protrombina con normalidad del tiempo de tromboplastina parcial activado; b) trombocitopenia leve-moderada en la mayoría de los pacientes; c) niveles elevados de fibrinógeno, y d) aumento muy significativo de los niveles de dímero D, un marcador de generación y degradación de la fibrina<sup>12</sup>. En relación con este último parámetro son diversos los estudios que han confirmado su valor pronóstico, ya que se ha observado que pacientes que desarrollan TVP tienen valores significativamente elevados y que el aumento de este biomarcador hemostático se ha asociado con un pronóstico adverso y mayores tasas de mortalidad<sup>13</sup>.

Algunas de las características de la CAC pueden considerarse únicas y diferenciadas de otros cuadros como la CID o las microangiopatías trombóticas<sup>14</sup> (Tabla 1).

### Profilaxis antitrombótica

El aumento de macrotrombosis y microtrombosis, particularmente en pacientes ingresados en UCI, fue el detonante para el empleo de profilaxis antitrombótica en estos pacientes, lo que dio lugar a pautas específicas de anticoagulación, con claro efecto beneficioso, como se demostró en la cohorte inicial de Wuhan, demostrando que la heparina, fundamentalmente de bajo peso molecular (HBPM), reducía significativamente la mortalidad en el subgrupo de pacientes con coagulopatía inducida por sepsis o con dímero D muy elevado (> 3 mg/l)<sup>15</sup>. Posteriormente se fue individualizando la estrategia dependiendo del escenario clínico que se considere<sup>16-18</sup> (Tabla 2).

– Paciente hospitalizado crítico en UCI:

- **Multiplataforma.** Investigadores de tres ensayos (REMAP-CAP, ACTIV-4a y ATTAC) evaluaron el efecto de dosis profilácticas o intermedias en pacientes en UCI. Aunque la anticoagulación terapéutica resultó en una disminución de eventos trombóticos importantes (5,7 vs. 10,3%) no redujo el número de días libres de soporte vital o supervivencia. Se produjo hemorragia mayor en el 3,1% de los pacientes asignados a anticoagulación terapéutica y el 2,4% en el grupo de dosis profilácticas. Estos hallazgos sugieren que la anticoagulación terapéutica en pacientes en UCI no tiene un efecto beneficioso en términos de mortalidad y podría exacerbar las complicaciones hemorrágicas<sup>19</sup>.
- **ACTION.** Este estudio, realizado en Brasil, comparó anticoagulación terapéutica con rivaroxabán o enoxaparina seguida de rivaroxabán hasta el día 30

**Tabla 1.** Similitudes y diferencias entre CAC, CID y MAT

	CAC	CID	MAT
Recuento plaquetas	↓↑	↓↓	↓
TP/TTPA	↔↑	↑↑	↔
Fibrinógeno	↑	↓↑	↔
Dímero D	↑	↑↑	↔↑
Antitrombina	↔	↓	↔
Factor von Willebrand	↑	↑	↑

CAC: coagulopatía asociada a COVID-19; CID: coagulación intravascular diseminada; MAT: microangiopatía trombótica.

frente a dosis profilácticas de enoxaparina o heparina no fraccionada en pacientes hospitalizados con niveles elevados de dímero D. No se observaron diferencias en el objetivo primario de eficacia, necesidad de oxígeno, duración de hospitalización ni mortalidad entre ambos grupos<sup>20</sup>.

- **INSPIRATION.** Se trata de un estudio clínico aleatorizado que evaluó el efecto de dosis intermedias vs. profilácticas de heparina en pacientes ingresados en UCI. No se observaron diferencias en el resultado primario de combinación de trombosis arterial o venosa, ni diferencias en los pacientes que requerían el uso de dispositivos de membrana extracorpórea (ECMO), ni en términos de mortalidad<sup>21</sup>. Metaanálisis recientes indican que, si bien las dosis terapéuticas suponen un beneficio en términos de reducción de TEV, no tienen impacto sobre la mortalidad y conllevan un incremento de complicaciones hemorrágicas, por lo que teniendo en cuenta el balance riesgo/beneficio, su administración será en todo caso individualizada<sup>22</sup>.
- Paciente hospitalizado no crítico. La profilaxis antitrombótica, fundamentalmente con HBPM está indicada en todo paciente hospitalizado, médico, quirúrgico y en pacientes obstétricas, a menos que exista contraindicación para la anticoagulación (p. ej., hemorragia activa) o antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina<sup>23</sup>. La HBPM se ha mostrado eficaz en la reducción de complicaciones trombóticas y otros efectos adversos y posee propiedades antiinflamatorias<sup>24</sup>. La dosis óptima no se ha establecido y ha variado entre profiláctica, intermedia o terapéutica en el curso de la pandemia. Nos referiremos fundamentalmente a estudios aleatorizados en este escenario:
  - **Multiplataforma.** El estudio mencionado anteriormente demostró en este grupo de pacientes que la

**Tabla 2.** Ensayos clínicos en pacientes con COVID-19

Escenario clínico	Prehospitalización	Hospitalizado no crítico	Crítico (UCI)	Alta hospitalaria
Ensayo clínico	ACTIV-4B, C PREVENT-HD	ACTION RAPID HEP-COVID ACTIVE-4a Multiplatform	INSPIRATION HEP-COVID Multiplatform	ACTIV-4 MICHELLE
Recomendación guías	No profilaxis	Dosis profiláctica o terapéutica HBPM	Dosis profiláctica HBPM	Profilaxis antitrombótica solo en pacientes seleccionados

COVID-19: enfermedad por coronavirus 2019; HBPM: heparina de bajo peso molecular.

anticoagulación terapéutica es superior a la dosis profiláctica para reducir la necesidad de soporte vital y la mortalidad (*odds ratio* [OR]: 1,5; IC: 1,1-2,2)<sup>25</sup>.

- RAPID. Estudio aleatorizado en pacientes con COVID y niveles elevados de dímero D para recibir dosis terapéuticas o profilácticas de heparina. No existieron diferencias significativas en el objetivo primario de admisión en UCI o ventilación mecánica, pero la mortalidad fue inferior en el grupo asignado a dosis terapéuticas (1,8%) vs. profilácticas (7,6%) (OR: 0,22; IC: 0,07-0-65)<sup>26</sup>.
- HEP-COVID. Este estudio asignó aleatoriamente a pacientes con niveles elevados de dímero D o coagulopatía asociada a sepsis a recibir dosis profilácticas frente a terapéuticas de heparina. El objetivo final (muerte o TEV o arterial) fue significativamente inferior en el grupo terapéutico (29%) vs. profiláctico (42%) (RR: 68; IC 0,49-0,96), pero este beneficio fue exclusivamente en los pacientes no ingresados en UCI<sup>27</sup>.

Por consiguiente, la decisión de dosis terapéutica de HBPM en pacientes hospitalizados no crítico es compleja, debe ser individualizada y basada en parámetros clínicos y no en los cambios aislados de los valores de dímero D.

- Profilaxis tras alta hospitalaria. No se ha establecido con precisión el tipo de pacientes que debería recibir profilaxis tras el alta hospitalaria, pero teniendo en cuenta las ventajas de la administración oral, el estudio MICHELLE asignó aleatoriamente a pacientes que habían recibido profilaxis antitrombótica durante la hospitalización a recibir dosis bajas de rivaroxabán (10 mg/día) o placebo. Para ello se eligieron aquellos pacientes con dímero D > 500 ng/ml, ingreso previo > 3 días o índice IMPROVE-VTE > 4. El objetivo primario de TEV, trombosis arterial o complicaciones cardiovasculares a día 35 fue significativamente inferior en el grupo de rivaroxabán (riesgo relativo [RR]:

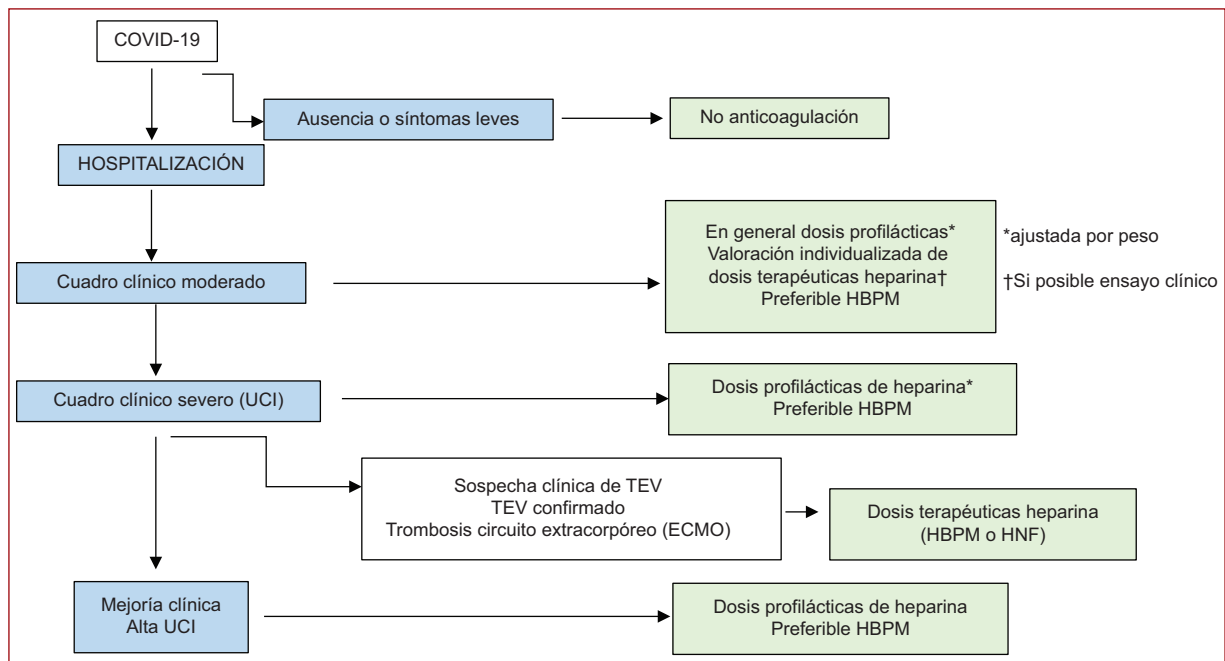
0,33; IC: 0,12-0,90) al igual que la reducción de TEV sintomática y fatal, sin aumento de complicaciones hemorrágicas<sup>28</sup>. Estos resultados son esperanzadores, pero el estudio solo incluyó 320 pacientes, por lo que se precisan series más amplias para extraer conclusiones definitivas sobre profilaxis al alta en pacientes previamente hospitalizados por COVID-19.

- Paciente ambulatorio no hospitalizado. Tampoco en estos pacientes se han establecido recomendaciones generales sobre la idoneidad de la tromboprofilaxis. El estudio más relevante comparó aspirina y apixabán con placebo, sin que la tromboprofilaxis redujera significativamente los objetivos de mortalidad, TEV y arterial, infarto, ictus u hospitalización, debiendo suspenderse prematuramente por el escaso número de eventos trombóticos registrados<sup>29</sup>.

En la **figura 2** se muestra un algoritmo para el empleo de heparina en pacientes hospitalizados con COVID-19.

## Tratamiento antitrombótico

La terapia antitrombótica de pacientes con COVID-19 y TEV no difiere de la de otros escenarios; el tratamiento del episodio agudo se hará con HBPM a dosis terapéuticas, que tiene ventajas sobre los anticoagulantes orales, por ser menores las interacciones farmacológicas. Al considerarse un episodio provocado la duración será de un mínimo de tres meses, al igual que la de pacientes sin COVID-19. Este tratamiento se refiere a la presencia de trombosis macrovascular, ya que no hay un esquema determinado para la trombosis microvascular, si bien los antivirales y corticosteroides parecen ser beneficiosos en términos de reducción de mortalidad y requerimientos de oxígeno. En pacientes con EP acompañado de hipotensión y *shock* estaría indicada la terapia trombolítica. Se están ensayando agentes que interfieran los mecanismos proinflamatorios y procoagulantes mediante inhibición de IL-6 y



**Figura 2.** Algoritmo anticoagulación en COVID-19.

COVID-19: enfermedad por coronavirus 2019; ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; TEV: tromboembolia venosa; UCI: unidad de cuidados intensivos.

complemento, así como nuevas estrategias antiinflamatorias (p. ej., inhibiendo NET)<sup>17,30</sup>.

## Conclusiones

El curso clínico de los pacientes hospitalizados por neumonía asociada a infección por SARS-CoV-2 se ve complicado por la alta incidencia de fenómenos tromboembólicos, fundamentalmente a nivel del territorio venoso y de la circulación pulmonar (inmunotrombosis). Dicho riesgo es el resultado de complejas interacciones entre los mecanismos de inflamación y coagulación y la disfunción/daño endotelial que condicionan un estado de hipercoagulabilidad. Es por ello que todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 requieren profilaxis antitrombótica, a menos que esté contraindicada. La estrategia óptima, así como la intensidad de anticoagulación, son objeto de gran debate en la comunidad científica, pendiente del resultado de estudios aleatorizados en curso. En general se asume que pacientes hospitalizados puede beneficiarse de dosis terapéuticas de HBPM, siempre de manera individualizada, considerando el riesgo/beneficio, mientras que se reservarían las dosis profilácticas para los ingresados en UCI. El tratamiento de la trombosis establecida sigue las recomendaciones de las diferentes sociedades, de

forma similar al de pacientes no COVID-19. La elección del anticoagulante depende de las circunstancias clínicas, con preferencia para el empleo de HBPM. Estudios en curso analizan el posible beneficio de estrategias encaminadas a combatir la inflamación y atenuar la coagulación para disminuir la inmunotrombosis.

## Bibliografía

- Flacyk A, Rosovsky RP, Reed CE, Bankhead-Kendall BK, Bittner EA, Chang MG. Comparison of published guidelines for management of coagulopathy and thrombosis in critically ill patients with COVID-19: implications for clinical practice and future investigations. *Crit Care* 2020;24:559. doi: 10.1186/s13054-020-03273-y.
- Páramo JA. Pulmonary Embolism, Pulmonary Microvascular Thrombosis, or Both in COVID-19?. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020 Jan-Dec;26:1076029620933953.
- Jimenez D, Garcia-Sánchez A, Rali P, Muriel A, Bikdeli B, Ruiz-Artacho P, et al. Incidence of VTE and bleeding among hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2021;159:1182-96.
- Martínez Chamorro P, Díez Tascón A, Ibáñez Sanz L, Ossaba Vélez S, Borrueal Nacenta S. Radiologic diagnosis of patients with COVID-19. *Radiologia (Engl Ed)* 2021;63:56-73.
- Giannis D, Allen SL, Tsang J, Pinhasov T, Williams S, Tan G et al. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE -19 registry. *Blood* 2021;137:2838-47.
- Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020;135:2033-40.
- Thilagar B, Beidou M, Rhoades R, Kaatz S. COVID-19 and thrombosis: searching for evidence. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021;2021:621-27.
- Gerber GF, Chaturverdi S. How to recognize and manage COVID-19-associated coagulopathy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021;2021:614-20.

9. Bonaventura A, Vecchie A, Dagna L, Martinod K, Dixon DL, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nature Rev Immunol* 2021; 21:319-29.
10. Páramo JA. Inflammatory response in relation to COVID-19 and other prothrombotic phenotypes. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2022;18:1-4.
11. Thachil J, Cushman M, Srivastava A. A proposal for staging COVID-19 coagulopathy. *Res Pract Thromb Haemost* 2020;4:731-6.
12. Poudel A, Poudel Y, Adhikari A, Aryal BB, Dangol D, Bajracharya T et al. D-dimer as a biomarker for assessment of COVID-19 prognosis: D-dimer levels on admission and its role in predicting disease outcome in hospitalized patients with COVID-19. *Plos One* 2021;16: e0256744.
13. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:2103-109.
14. Thachil J, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care* 2020;48:1358-64.
15. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020;1094-99.
16. Vincent JL, Levi M, Hunt BJ Prevention and management of thrombosis in hospitalised patients with COVID-19 pneumonia. *Lancet Respir Med*. 2022;10:214-20.
17. Farkhou ME, Stone GW, Lala A, Bagiella E, Moreno PR, Nadkarni GN, et al. Anticoagulation in patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:917-28.
18. Flumignam RLG, Civiell VT, Tinoco JD, Pascoal P, Areias LL, Matar CF, et al. Anticoagulants for people hospitalized with COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;3:CD013739.
19. Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, Lawler PR, Berger JS, Gong MN, et al. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021;385:777-89.
20. Lopes RD, de Barros E, Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer: an open-label, multicenter, randomised, controlled trial. *Lancet* 2021;397:2253-63.
21. Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, Farrokhpour M, et al. Effect of intermediate dose vs. standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: the INSPIRATION randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325:1620-30.
22. Scholzberg M, Da Costa BR, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Kreuziger LB, et al. Randomized trials of therapeutic heparin for COVID-19: a metaanalysis. *Res Pract Thromb Haemost* 2021;5:e12638.
23. Páramo JA, Lozano ML, González Porras JR, Mateo J. Estado actual del diagnóstico y tratamiento de la trombocitopenia inducida por heparina (TIH). *Med Clin (Barc)* 2022;158:82-89.
24. Buijssers B, Yanginlar C, Maciej-Hulme ML, de Mast Q, van der Vlag J. Beneficial non-anticoagulant mechanisms underlying heparin treatment of COVID-19 patients. *Ebiomedicine* 2020;59:102969
25. Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, Neal MD, McVerry BJ, Nicolau JC, et al. Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021;385:790-802.
26. Sholzberg M, Tang GH, Rhhall H, AlHamzah M, Kreuziger LB, Ainie FN, et al. Effectiveness of therapeutic versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with COVID-19 Admitted to hospital: RAPID randomized clinical trial. *BMJ* 2021;375:n2400.
27. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, Diab W, Wang J, Khanijo S. Efficacy and safety of therapeutic-dose heparin vs. standard prophylactic or intermediate-dose heparins for thromboprophylaxis in high risk hospitalized patients with COVID-19: the HEP-COVID randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2021;181:1612-20.
28. Ramacciotti E, Barile Agati L, Calderaro D, Aguiar VCR, Spyropoulos AC, de Oliveira CCC, et al. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicenter controlled trial. *Lancet* 2022;359:50-59.
29. Connors JM, Brooks MM, Scieurba FC, Krishnan JA, Bledsoe JR, Kindzelski A, et al. Effect of antithrombotic therapy on clinical outcomes in outpatients with clinically stable symptomatic COVID-19: the ACTIV-4B randomized clinical trial. *JAMA* 2021;326:1703-12.
30. Talasaz AH, Sadeghipour S, Aghekoudrakzade M, Kakavaud H, Ariannejed H, Connors JM, et al. Use of novel antithrombotic agents for COVID-19: systematic summary of ongoing randomized controlled trials. *J Thromb Haemost* 2021;19:3080-89.

## Manejo transfusional de la anemia hemolítica autoinmune

G. Moreno Jiménez, M.C. Tenorio Núñez y A. Jiménez Martín

Servicio de Hematología-Hemoterapia, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

### Introducción

La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) es una enfermedad autoinmune poco frecuente caracterizada por el aumento de destrucción de hematíes mediado por la presencia de anticuerpos antieritrocitarios que reaccionan contra los hematíes autólogos. En la actualidad la incidencia de la AHAI en adultos es de 1 a 3 casos por cada 100.000/año. Se puede clasificar de acuerdo con las características serológicas o clínicas. Aproximadamente el 65-70% de las AHAI en adultos se producen por autoanticuerpos IgG, con máxima reactividad a 37 °C, por lo que son denominados como «calientes», el resto son por autoanticuerpos de componente IgM o «fríos», aunque también existe un pequeño porcentaje con componente mixto. De forma adicional, la AHAI puede ser primaria o secundaria si se desencadena en el contexto de otra patología<sup>1</sup>.

Los pacientes pueden presentar anemia en diferente rango y aunque con frecuencia el paciente presenta una situación de hemólisis compensada, en ocasiones la anemia puede llegar a ser grave, haciendo necesaria la transfusión urgente. Ante esta situación clínica, se plantean un conjunto de problemas potenciales para el soporte transfusional, siendo muy importante descartar la presencia de un aloanticuerpo clínicamente relevante y subyacente al autoanticuerpo propio de la AHAI, y que pudiera poner en peligro la vida del paciente. Para el manejo óptimo de estos pacientes, los servicios de transfusión deben disponer de unos procedimientos específicos a incluir en las pruebas de compatibilidad. El objetivo es poder proporcionar al paciente unos hematíes lo más seguros posible, lo que sigue siendo un reto para los hematólogos dedicados a la medicina transfusional. La comunicación y

coordinación con los médicos clínicos responsables del paciente debe ser muy estrecha para revisar de forma conjunta la urgencia de la transfusión, guiar de forma precisa los estudios de compatibilidad a realizar y favorecer una mayor eficiencia en el manejo del paciente.

En este texto abordaremos los aspectos más controvertidos de este tema, tanto en la valoración de la indicación como en los procedimientos técnicos a llevar a cabo. Dado que la AHAI por anticuerpos calientes es más frecuente, en el presente resumen solo nos centraremos en este tipo.

### Abordaje en la AHAI por «anticuerpos calientes»

#### Indicación para la transfusión en AHAI. Valoración del contexto clínico

La decisión de transfundir a un paciente con AHAI debe basarse siempre en la clínica, teniendo en cuenta la edad, las comorbilidades y el grado de tolerancia a la anemia, y nunca en la cifra de hemoglobina. Por ello se recomienda comenzar, lo antes posible, el tratamiento de primera línea con corticoides, y evitar la transfusión en la medida de lo posible por la incertidumbre asociada a esta<sup>2</sup>.

El curso de esta patología es muy variable y cuando la hemólisis es grave puede conducir a una anemia rápidamente progresiva. La monitorización de la cifra de hemoglobina y los parámetros de hemólisis se debe realizar de forma estrecha y dinámica, debiendo estar atentos no solo a la anemización, sino también a síntomas atribuibles a hemólisis aguda como la fiebre, el malestar, el dolor de espalda, o a signos biológicos,

Disponible en internet: 06-10-2022

Sangre. 2022;41(Supl):20-24

[www.revistasangre.com](http://www.revistasangre.com)

tales como la hemoglobinuria y la hemoglobinemia. Los datos del laboratorio son complementarios y ayudan a orientar la indicación de transfundir, de manera que por encima de 7 g/dl la transfusión rara vez es necesaria, y por debajo de 5 g/dl la mayoría de los pacientes la precisarán. El juicio clínico es más crítico con niveles entre 7 y 5 g/dl. En general, la transfusión debe llevarse a cabo solo si el síndrome anémico no es bien tolerado o aparecen signos de insuficiencia cardíaca o signos neurológicos de isquemia cerebral.

En esta línea, en un estudio retrospectivo publicado recientemente de 450 pacientes hospitalizados por AHAI, aproximadamente un 37% tenían una hemoglobina menor de 5,9 g/dl. El 59,7% de los pacientes fueron transfundidos con un umbral medio de 5,2 g/dl (+ 0,93), siendo la transfusión efectiva en el 55,8% de los casos<sup>3</sup>.

Antes de indicar la transfusión deben investigarse previamente los antecedentes transfusionales y obstétricos del paciente, para priorizar la identificación de aloanticuerpos enmascarados por el autoanticuerpo, y sobre todo minimizar la posibilidad de presentar una reacción transfusional hemolítica (RTH), que es el riesgo real de la transfusión en este contexto. Uno de los errores más comunes en el manejo de pacientes con AHAI es la renuncia a transfundir debido a las dudas en cuanto a seguridad y eficacia de la transfusión de concentrados de hematíes «incompatibles» por la presencia del autoanticuerpo en el plasma del paciente. La experiencia demuestra que cuando la incompatibilidad es solo fruto de la interferencia del autoanticuerpo, las RTH son muy improbables, y la supervivencia de los hematíes transfundidos es generalmente equivalente a la de los hematíes del propio paciente, por lo que la transfusión puede producir un beneficio temporal significativo, a la espera de que el tratamiento de base sea efectivo.

Además de la existencia de antecedentes transfusionales y obstétricos, la administración de fármacos recientes debe ser comunicada al servicio de transfusión con la mayor brevedad, dado que condiciona también el tipo de estudios que realizar y el grado de dificultad en la selección de los concentrados de hematíes idóneos para el paciente.

### **Pruebas de compatibilidad en la AHAI y estudios complementarios de laboratorio**

Hasta en un 50% de los pacientes con AHAI por IgG, el autoanticuerpo se encuentra libre en el plasma, lo que determina que tanto el escrutinio de anticuerpos

irregulares como la identificación van a dar un resultado positivo con patrón característico de panaglutinina homogénea con autocontrol positivo y pruebas cruzadas incompatibles. Además, en pacientes con antecedentes de gestación o transfusiones se han encontrado aloanticuerpos subyacentes con una frecuencia variable en las series publicadas que oscila entre un 12-40% de los casos. Las especificidades más frecuentes están dirigidas frente a los antígenos de los sistemas eritrocitarios Rh (50%) y Kell (20%), siendo el anti-E el aloanticuerpo más frecuentemente identificado<sup>4,5</sup>. Por este motivo es necesario disponer de técnicas que nos permitan la identificación de aloanticuerpos no detectados y que puede que expliquen el aumento de hemólisis después de la transfusión, que falsamente se haya atribuido a un aumento de la gravedad de la AHAI.

Existen varios enfoques para seleccionar concentrados de hematíes para la transfusión en esta situación, que se exponen a continuación.

### **PROCEDIMIENTOS DE ADSORCIÓN**

Son las pruebas más eficaces. Antes de escoger la técnica, debemos tener en cuenta el grado de anemia del paciente y el tiempo transcurrido desde la última transfusión, si el paciente tiene este antecedente.

– Técnica de autoadsorción en caliente: es la técnica óptima para detectar aloanticuerpos, ya que maximiza la eficiencia con mínimo impacto sobre la sensibilidad. Los hematíes del paciente se incuban a 37 °C con el propio plasma y un medio potenciador para que esos hematíes tratados adsorban el autoanticuerpo del plasma. El plasma adsorbido se analizará posteriormente en búsqueda de aloanticuerpos, ya que estos no habrán sido adsorbidos por los hematíes del propio paciente. Si el Coombs directo (CD) tiene una elevada intensidad, situación frecuente, se deberá realizar una elución previa de una fracción del autoanticuerpo en los hematíes que utilizar, e incluso tratar a los hematíes con enzimas para aumentar la cantidad de autoanticuerpo adsorbido. La modificación de esta técnica utilizando polietilenglicol (PEG) como medio potenciador reduce el tiempo de incubación de cada adsorción a 15 minutos, e incluso permite evitar el tratamiento enzimático previo de los hematíes en los casos en que la intensidad del CD es alta. Para minimizar el riesgo de dilución generado por la adición de PEG en la muestra problema, hay que usar una proporción de volúmenes idénticos de los tres elementos (1:1:1) y realizar la prueba cruzada, con una mayor proporción del plasma adsorbido;



no hay que olvidar que, en este caso, la lectura siempre se realizará con antiglobulina anti-IgG<sup>4</sup>.

Esta técnica se ha ido imponiendo en los servicios de transfusión de nuestro entorno dada su sencillez. Sin embargo, la anemia grave del paciente puede ser una limitación para la obtención de un volumen suficiente de hematíes para llevar a cabo esta técnica. Tampoco es útil en pacientes que han recibido una transfusión en los últimos tres meses porque incluso un pequeño porcentaje de hematíes transfundidos podría adsorber el aloanticuerpo durante el procedimiento, invalidando los resultados.

Si fuera posible, es recomendable conservar los hematíes del paciente obtenidos con ocasión de la primera transfusión, para realizar autoadsorciones en el caso de que en el futuro pudiera volver a necesitar.

- Técnica de adsorción alogénica: se realizará cuando las técnicas de autoadsorción no sean factibles, como hemos comentado, bien por volumen de hematíes insuficiente, transfusión reciente o fallo de la autoadsorción.

En este procedimiento, la adsorción de autoanticuerpos del plasma del paciente se lleva a cabo utilizando dos o tres muestras de hematíes alogénicos con diferente fenotipo en las que de forma complementaria estén representados los antígenos reconocidos por los anticuerpos que pueden producir una reacción transfusional hemolítica clínicamente significativa. Por ejemplo, realizar una adsorción utilizando una célula Kell, frente a un plasma de un paciente que contiene un autoanticuerpo y un anti-Kell, eliminará el autoanticuerpo, pero no el anti-Kell<sup>6</sup>.

### **SELECCIÓN DE CONCENTRADOS DE HEMATÍES FENOTÍPICAMENTE COMPATIBLES**

Cuando se realiza el fenotipo extendido de los hematíes del paciente, es posible determinar qué aloanticuerpos podría desarrollar un paciente como resultado de transfusiones o embarazos previos. Sin embargo, la tipificación debería realizarse sobre numerosos antígenos, y esto resulta técnicamente complicado en la mayoría de los casos, ya que la positividad del CD puede interferir con la tipificación de algunos antígenos, produciendo un falso resultado positivo por la aglutinación espontánea de los hematíes, pero también pueden producirse falsos negativos por el bloqueo del antígeno. No obstante, si no existen transfusiones en los últimos tres meses podemos intentar abordar la tipificación extensiva empleando anticuerpos monoclonales de clase IgM. Existen técnicas serológicas para desprender la inmunoglobulina (autoanticuerpo) adherida a los hematíes, pero son laboriosas y no siempre eficaces.

Cuando la tipificación serológica no es factible, se procede a realizar un análisis del genotipo del paciente. Disponer del perfil antigénico del paciente, realizado en plataformas de tipificación genómica, ofrece más información y disminuye la complejidad del estudio.

Con los avances en la tecnología de genotipado y la reducción de costes en los centros de referencia, la implementación de una política de transfusión en situaciones especiales con concentrados de hematíes fenotipo extendido idéntico, se vuelve cada vez más realista. Esta estrategia en la transfusión de un paciente con AHA1 teóricamente puede proporcionar una medida significativa de seguridad disminuyendo tanto el riesgo de potenciales RTH como de futuras aloinmunizaciones<sup>7</sup>. Hay muchas publicaciones que sugieren esta práctica, aunque el grado de compatibilidad que se alcanza es variable, desde solo Rh-Kell hasta fenotipo extendido incluyendo Jk(a,b), Fy (a,b) y Ss. A pesar de ello, no hay evidencia suficiente en la literatura que demuestre que su implementación es coste-eficaz, ni tampoco esta última podría ser factible en muchos hospitales<sup>8</sup>. No hay que olvidar que si solo realizamos fenotipado parcial (p. ej., solo para antígenos Rh-Kell) solo brindaríamos protección frente a algunos aloanticuerpos y no descartaría la necesidad de estudios de adsorción pretransfusional en transfusiones sucesivas.

### **PRUEBAS CON DILUCIÓN DEL PLASMA DEL PACIENTE**

Si en el plasma del paciente está presente el autoanticuerpo de forma débil (positividades de 1+) y coexiste un aloanticuerpo de mayor intensidad, las diferencias en la reacción frente a las células del panel lo pueden poner de manifiesto. En estos casos se puede llevar a cabo la dilución del plasma del paciente (generalmente a la dilución 1:5) y volver a enfrentarlo a un panel de identificación. Esta técnica es fácil y rápida, pero menos sensible y poco fiable, ya que la reactividad del aloanticuerpo no es siempre superior a la del autoanticuerpo. Por tanto, salvo situaciones de emergencia, no se recomienda utilizarla, y siempre que sea posible deben emplearse procedimientos más efectivos.

### **SELECCIÓN DE LA UNIDAD MENOS INCOMPATIBLE**

No debe considerarse una alternativa aceptable a las técnicas descritas anteriormente, ya que no detectará de forma fiable la presencia de aloanticuerpos, y es inaceptable en la medicina transfusional actual. Es una

práctica que puede ser muy peligrosa y debe abandonarse, salvo en situaciones de extrema urgencia<sup>9</sup>.

### COOMBS DIRECTO Y ESTUDIO DEL ELUIDO

El diagnóstico de AHAI se establece por la concurrencia de anemia, signos biológicos de hemólisis y el CD positivo. Una vez obtenido el resultado positivo con la antiglobulina polivalente, habrá que caracterizar la Ig implicada con la ayuda de las antiglobulinas monovalentes, habitualmente anti-IgG y anti-C3b, d. El CD manual en tubo sigue siendo el *gold standard* y aunque menos sensible, es la más específica (0,43 y 0,87 respectivamente), mientras que con las técnicas de microcolumna y fase sólida aumentamos sensibilidad reduciendo especificidad (0,70 y 0,65). Para una determinación en tubo, un buen reactivo de antiglobulina deber ser capaz de detectar niveles entre 100 y 150 moléculas de IgG por hematíe. Hay que saber que el CD es positivo en el 1-15% de pacientes hospitalizados y en 1 de cada 7.000-14.000 donantes sanos, por lo que el valor predictivo positivo y negativo del CD para determinar si una hemólisis es inmunomediada es del 83 y 99% respectivamente; sin embargo, en ausencia de hemólisis, el valor predictivo cae al 1,4%, por lo que el resultado siempre se debe interpretar en el contexto clínico y de laboratorio del paciente<sup>10,11</sup>. En algunos trabajos una intensidad de CD > 2 se ha correlacionado con la severidad de la AHAI, mientras que en otros no se ha confirmado este dato. Por otro lado, la positividad del CD puede persistir a pesar de que la AHAI esté en remisión. Además, en algunos pacientes que presentan características clínicas y biológicas propias de la AHAI «caliente», el CD puede resultar negativo. En estos casos, el empleo de técnicas más sensibles en laboratorios de referencia, como el estudio del CD mediante citometría de flujo, el CD-MD o CD dual, pueden ser de utilidad para demostrar la presencia del autoanticuerpo fijado a los hematíes del paciente.

Con el estudio del eluido en este ámbito confirmaremos la naturaleza autoinmune de las Ig adheridas a la membrana del hematíe, y veremos si el autoanticuerpo muestra una especificidad relativa contra algún antígeno, también es de gran utilidad para realizar el diagnóstico diferencial con una reacción hemolítica posttransfusional; no obstante, esta técnica no es imprescindible para la transfusión.

### Cuando la transfusión en la AHAI es urgente

El estudio de compatibilidad contemplando la realización de las pruebas pertinentes para poder disponer de concentrados de hematíes óptimos para el paciente puede suponer un tiempo entre 4-6 horas dependiendo de la dificultad del caso. El médico responsable del paciente debe balancear el riesgo de demorar esa transfusión con el beneficio de la seguridad adicional que proporciona disponer de concentrados de hematíes compatibles

En esta situación es importante realizar las siguientes consideraciones:

La probabilidad de que existan aloanticuerpos en una persona sin antecedente de gestación o transfusión es muy baja, por lo que si la anemia está comprometiendo la vida del paciente, es menos arriesgado llevar a cabo la transfusión sin haber completado los estudios pertinentes de compatibilidad. En este caso, aunque la indicación sea extremadamente urgente, podemos intentar seleccionar unos hematíes de fenotipo lo más parecido posible al del paciente<sup>12</sup>.

Si se dispone de algo más de tiempo, se podría realizar la técnica de la autoadsorción en caliente con PEG, ya que, como expusimos previamente, es muy eficaz para la detección de aloanticuerpos.

El procedimiento más largo es el adsorbido alogénico, en parte por el tiempo que se consume en la búsqueda de los hematíes óptimos, por lo que se recomienda disponer siempre de muestras de hematíes alogénicos con fenotipo rr, R1R1 y R2R2, una de ellas homocigota para Jk(a) y Fy(a) y otra homocigota para Jk(b) y Fy(b). Idealmente, una célula debería ser homocigota para S y otra para s. Esta estrategia es muy útil para agilizar la realización de este estudio en caso necesario.

La determinación de la especificidad del autoanticuerpo mediante el estudio del eluido no debe aplazar la transfusión.

A la unidad clínica y previo al acto transfusional debemos recordar que, especialmente en estos casos, la transfusión tiene que ser lenta y con vigilancia estrecha, también se puede considerar la transfusión de la unidad en pequeños volúmenes y fraccionar las unidades compatibles en caso necesario.

La frecuencia de repetición de las pruebas de compatibilidad debe ser la misma que para el resto de los pacientes, y por tanto, cada tres días habrá que investigar otra vez la posible presencia de nuevos aloanticuerpos ocultos en caso de necesidad de nueva transfusión.

La administración de corticosteroides antes de la transfusión es también un aspecto controvertido del manejo, y aunque es una práctica común, no va a prevenir reacciones transfusionales producidas por incompatibilidad, pero como es parte de la propia estrategia terapéutica de esta patología, tampoco está contraindicado.

Por último, cuando las transfusiones son necesarias de forma recurrente, puede ser de utilidad la administración de eritropoyetina, habiéndose comunicado una eficacia en hasta el 70% de los casos con un aumento medio de 2,4 g/dl en la hemoglobina, independientemente del tipo de AHAI y líneas terapéuticas recibidas.

### **Comunicación entre clínicos y servicio de transfusión**

Tras la valoración del paciente, el médico clínico responsable debe ponerse en contacto con el hematólogo del servicio de transfusión e indicarle la urgencia de la transfusión para que pueda priorizar las técnicas a realizar de acuerdo con la situación. Aunque en ocasiones el hallazgo se produce en el propio servicio de transfusión por los resultados del estudio pretransfusional.

Esta comunicación es también fundamental para que el médico clínico comprenda bien los principios de las pruebas de compatibilidad y el alcance y eficacia de los procedimientos necesarios que se deben realizar para transfundir con seguridad al paciente en caso de que verdaderamente así lo requiera, y decidir conjuntamente el riesgo-beneficio de la transfusión en un paciente con AHAI<sup>12</sup>. Tampoco debemos olvidar la importancia de comunicar esta información y la situación al paciente y su familia.

### **Consideraciones finales**

La transfusión en la AHAI no debe ser el tratamiento de elección y solo debe plantearse en el paciente sintomático, pero cuando esta sea necesaria no debe demorarse. Por este motivo, los servicios de

transfusión deben disponer de protocolos para resolver a la mayor brevedad la incompatibilidad de los estudios pretransfusionales. En la actualidad, la implementación de una estrategia que combine la realización de autoadsorciones con la selección de concentrados de hematíes idénticos al fenotipo/genotipo del paciente puede garantizar la máxima seguridad transfusional para el paciente.

### **Agradecimientos**

Agradecer al Dr. Eduardo Muñoz Díaz sus correcciones y comentarios al texto. En un año tan especial para él, creo necesario reconocer en este simposio su contribución a la inmunohematología y la medicina transfusional con su conocimiento, profesionalidad, rigor y entusiasmo durante toda su trayectoria, siendo referente para todos los que nos dedicamos a este ámbito de la especialidad.

### **Bibliografía**

1. Berentsen S et al. Autoimmune Hemolytic Anemia N Engl J Med 2021; 385:1407-19.
2. Brodsky RA et al. Warm Autoimmune Hemolytic Anemia. N Engl J Med 2019; 381:647.
3. Chen Ch et al. Autoimmune hemolytic anemia in hospitalized patients. Medicine 2020; 99: 1-6
4. Muñoz-Díaz E y Canals Suris C. Anemia Hemolítica Autoimmune. Inmunohematología básica y aplicada. ISBN: 978-958-46-4106-9. 2014: 273-292.
5. M. Raos. The role of serological and molecular testing in the diagnostics and transfusion treatment of autoimmune haemolytic anaemia. Blood Transfus 2022; 20: 319-328.
6. Zimman A et al. Warm-reactive autoantibodies and laboratory testing best practice: review of the literature and survey of current practice. Transfusion 2017; 57: 463-477.
7. Pagano MB et al. Current advances in transfusion medicine: a 2019 review of selected topics from the AABB Clinical Transfusion Medicine Committee. Transfusion 2020; 60: 1614-1623.
8. Delancy M et al. Red-blood-cell alloimmunization and prophylactic antigen matching for transfusion in patients with warm autoantibodies. Vox Sanguinis 2020; 115: 515-524.
9. Ness PM. How do I encourage clinicians to transfuse mismatched blood to patients with autoimmune hemolytic anemia in urgent situations? Transfusion 2006; 46: 1859.
10. Lomas-Francis C et al. Red cell antigens and antibodies. Hematol Oncol Clin N Am 2022; 36: 283-291.
11. Tristán FP et al. New developments in the understanding and treatment of autoimmune hemolytic anemia: Traditional and novel test. Hematol Oncol Clin N Am 2022; 36: 293-305.
12. Petz LD. A physician's guide to transfusion in autoimmune haemolytic anaemia. British Journal of Hematology 2004; 124, 712-716.

## Indicaciones de la transfusión en la drepanocitosis

Javier Anguita Velasco<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Transfusión, Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto De Investigación Sanitaria Gregorio Marañón; <sup>2</sup>Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Madrid, España

### Introducción

Está plenamente establecido que la transfusión de hematíes supone un beneficio para los pacientes diagnosticados de drepanocitosis, pudiendo en algunos casos salvar la vida de los pacientes. El empeoramiento brusco de su anemia basal, una crisis vaso-oclusiva grave, un accidente cerebrovascular agudo o un fallo multiorgánico son un ejemplo de este tipo de situaciones clínicas.

No obstante, esta misma transfusión no está exenta de posibles complicaciones adicionales en estos pacientes, como puede ser el incremento de la aloinmunización, las crisis hemolíticas agudas, retardadas e hiperhemolíticas, y la sobrecarga férrica.

### Conceptos generales y fisiopatología

Entendemos como drepanocitosis a los trastornos hereditarios que producen la falciformación en los hematíes, causada por la mutación homocigota para la hemoglobina S (HbSS) o cualquiera de las dobles heterocigotas de la HbS con otra alteración como la HbC (HbSC) o la beta-talasemia (HbS<sup>0</sup>)

Tipos de transfusión:

- Simple o *top up*: transfusión de concentrado de hematíes (CH) sin retirada de sangre del paciente.
- Exanguinotransfusión (manual o automática mediante eritroaféresis): comprende la retirada de la sangre del paciente junto con la transfusión de hematíes.

La transfusión en un paciente diagnosticado de drepanocitosis puede ser dependiendo del contexto clínico:

– Terapéutica en las complicaciones de la anemia drepanocítica.

– Profiláctica para disminuir la aparición de las complicaciones.

En ambos casos no solo sirve para mejorar el nivel de Hb, sino también para:

– Disminuir el nivel de HbS.

– Incrementar la saturación de O<sub>2</sub> de la Hb.

Mecanismo fisiopatológico del beneficio de la transfusión<sup>1</sup>:

– Dilución con HbA de la HbS.

– Supresión de la eritropoyetina, por lo que se produce menos HbS.

– Disminución del porcentaje de HbS por mayor persistencia de la HbA transfundida.

– Incremento de los niveles de saturación de O<sub>2</sub> de la Hb en un 1-6%<sup>2</sup>.

Como consecuencia de estos beneficios podemos considerar que<sup>3</sup>:

La transfusión profiláctica típicamente practicada para reducir el porcentaje de HbS por debajo del 30% ha demostrado reducir la incidencia de crisis de dolor vaso-oclusivas y síndromes torácicos agudos.

Las transfusiones simples (para subir la Hb a 10 g/dl) en pacientes con crisis de dolor vaso-oclusivas no complicadas no han demostrado una mejora de la recuperación, sin embargo elevan el riesgo de complicaciones (aloimmunización<sup>4</sup>, reacciones transfusionales, sobrecarga férrica).

Las transfusiones incrementan la oxigenación de los tejidos al producir una desviación de la curva de la Hb hacia la derecha.

Disponible en internet: 06-10-2022

Sangre. 2022;41(Supl):25-31

[www.revistasangre.com](http://www.revistasangre.com)

En el contexto prequirúrgico, las transfusiones simples para alcanzar una Hb de 10 g/dl se asocian con una disminución de las crisis vaso-oclusivas.

### Situaciones clínicas en las que está indicada la transfusión

La transfusión con CH en la anemia drepanocítica puede estar indicada en numerosas situaciones clínicas, tanto de forma aguda como de forma profiláctica, en su forma de transfusión simple o como exanguinotransfusión (actualmente de forma automática) (Tabla 1).

#### Transfusión en anemia severa o sintomática

Los pacientes con drepanocitosis presentan un cierto grado de anemia compensada.

Los síntomas aparecen cuando fracasa la producción medular (aplasia) o cuando se incrementa la demanda (secuestros, sangrado, hemólisis).

Ante una anemia sintomática debemos evaluar los niveles basales de Hb y reticulocitos, estando indicada la transfusión en aquellos casos con caída > 2 puntos de Hb sobre la basal y nueva sintomatología (taquicardia, hipotensión ortostática, mareo, confusión, disnea, ICC, trabajo respiratorio para mantener saturación de  $O_2 > 92\%$ )<sup>5</sup>.

Dadas las potenciales complicaciones cerebrales (isquemia silente) en los pacientes muy anémicos que se han objetivado en estudios aleatorizados se recomienda transfundir con Hb por debajo de 6 g/dl en niños<sup>6</sup>.

El volumen que se recomienda transfundir con carácter general es de dos CH en adultos o volumen ajustado al peso en los niños.

#### Aplasia de células rojas

Se debe sospechar una aplasia de células rojas en aquellos pacientes con empeoramiento de la anemia crónica sin compensación de reticulocitos.

Característicamente se relaciona con la infección por parvovirus B-19 y esta puede asociarse a las crisis de dolor vaso-oclusivo, el síndrome torácico agudo, el secuestro esplénico, los infartos silentes, y la enfermedad renal aguda<sup>7</sup>.

Siempre que se objetive una caída de la Hb sin respuesta reticulocitaria se debe sospechar infección por parvovirus. Se debe tener en cuenta que no existen reinfecciones por este virus.

**Tabla 1.** Situaciones clínicas en las que está indicada la transfusión con concentrado de hematíes (CH) en la drepanocitosis

Situaciones clínicas en las que está indicada la transfusión con CH en la drepanocitosis
Transfusión en anemia severa sintomática
Aplasia de células rojas
Secuestro esplénico o hepático
Hemorragia aguda
Cuadros hemolíticos agudos
Fallo multiorgánico
Profilaxis primaria y secundaria del ACVA
Tratamiento y profilaxis del síndrome torácico agudo
Transfusión profiláctica prequirúrgica
Transfusión profiláctica crónica

ACVA: accidente cerebrovascular agudo.

#### Secuestro esplénico o hepático. Sangrado

En los casos en que exista un secuestro esplénico o hepático, un volumen sanguíneo importante se retiene en estos órganos, pudiendo llegar a producir un *shock* hipovolémico que requiere transfusión para mantener un nivel de Hb próximo a 10 g/dl<sup>3</sup>.

#### Sangrado agudo

Existen algunas situaciones clínicas muy concretas en las que se puede producir un sangrado agudo en este tipo de pacientes, como podría ser en un contexto traumático o quirúrgico más o menos complicado.

En este escenario es importante realizar el diagnóstico diferencial con una crisis dolorosa vaso-oclusiva posquirúrgica (el incremento rápido de la frecuencia cardiaca orienta a una hemorragia aguda más que a una crisis dolorosa), en la que tendríamos que añadir un tratamiento de soporte con hidratación y analgesia además de la transfusión simple<sup>3</sup>.

Recordemos siempre que no debemos retrasar la transfusión por motivos de diagnóstico o laboratorio.

#### Cuadro hemolítico agudo

Los pacientes con drepanocitosis pueden presentar en algún momento de su evolución una hemólisis acelerada. En estos casos se debe sospechar siempre un

caso de reacción hemolítica diferida (RHD) asociada a la transfusión. Estos casos de anemia hemolítica diferida presentan un cuadro clínico característico (Tabla 2).

Los casos de RHD se pueden manejar de forma conservadora si los reticulocitos se mantienen elevados. Los casos sintomáticos precisarán transfusión (cuidado especial con el fenotipo). Especial atención se debe hacer en los casos de crisis hiperhemolíticas, cuadros en los que típicamente cae la HB por debajo del nivel previo a la transfusión (hemólisis de los hematíes propios del paciente) y existe reticulocitopenia. Esta complicación grave precisa un tratamiento específico, basado en evitar la transfusión, la administración de eritropoyetina, inmunoglobulinas poliespecíficas e incluso inmunosupresores, incluyendo el rituximab. Los casos más severos pueden requerir recambio plasmático e inhibidores del complemento como eculizumab<sup>8</sup>.

### Fallo multiorgánico

Complicación infrecuente y de mecanismo fisiopatológico desconocido descrito en casos severos de crisis de dolor vaso-oclusivo.

La transfusión de CH se ha mostrado como un tratamiento eficaz<sup>9</sup>, sin embargo no existen estudios comparativos aleatorizados que demuestren que la exanguinotransfusión es superior a la transfusión simple. En este sentido, en las guías de la *American Society for Apheresis* (ASFA) se considera de categoría III<sup>10</sup>.

Las decisiones serán individualizadas, pero las recomendaciones de expertos se inclinan por la exanguinotransfusión (manual o automática) en aquellos casos que sea posible.

Para los casos más severos se han publicado dos casos refractarios al tratamiento estándar con exanguinotransfusión en los que se ha objetivado respuesta añadiendo el recambio plasmático.

### Profilaxis primaria y secundaria de los accidentes cerebrovasculares agudos

Teniendo en cuenta que los accidentes cerebrovasculares agudos (ACVA) son la primera causa de muerte en la anemia drepanocítica, la profilaxis de estos es el objetivo principal en el manejo de estos pacientes.

En la profilaxis primaria se emplea el cribado del flujo circulatorio arterial cerebral mediante Doppler transcraneal, indicando en aquellos que muestran unos parámetros patológicos la transfusión de

**Tabla 2.** Características clínicas de un cuadro hemolítico agudo

Características clínicas de un cuadro hemolítico agudo
Caída de la Hb en los 21 días de la transfusión, sin otras causas
Incremento acelerado de la HbS con una caída simultánea de la HbA postransfusión
Anemia acompañada de datos bioquímicos de hemólisis: incremento de los niveles basales de la bilirrubina indirecta, elevación de la LDH y aparición de hemoglobinuria

Hb: hemoglobina; LDH: lactato deshidrogenasa.

hematíes periódica cada 3 o 4 semanas, manteniendo una Hb > 9 g/dl<sup>11</sup>.

En la profilaxis secundaria también está indicada la transfusión periódica en su forma de transfusión simple o mediante exanguinotransfusión<sup>3</sup>.

### Tratamiento del síndrome torácico agudo

El adecuado abordaje de este cuadro es muy importante, ya que es la segunda causa de mortalidad en adultos con anemia drepanocítica.

La exanguinotransfusión está indicada para los casos más graves. Los datos clínicos sugestivos de la necesidad de realizar este procedimiento son:

- Un rápido incremento de los requerimientos de O<sub>2</sub>.
- Un rápido incremento del trabajo respiratorio.
- La progresión de los infiltrados pulmonares en la radiología de tórax.
- Una desaturación progresiva.

Es posible que sea necesaria la transfusión simple de CH para alcanzar y mantener unos niveles de Hb > 9 g/dl hasta poder realizar el procedimiento de exanguinotransfusión. No obstante, como ocurre en otras situaciones clínicas de este tipo de pacientes la evidencia clínica está muy limitada de cara a conocer qué procedimiento de transfusión puede ser superior a otro<sup>3,5</sup>.

### Situaciones clínicas en las que está indicada la transfusión profiláctica

#### Profilaxis del síndrome torácico agudo

El análisis secundario del estudio SWITCH<sup>12</sup> avaló el uso de la hidroxiurea como tratamiento de primera línea para la profilaxis de los síndromes torácicos agudos, no obstante, los análisis subsecuentes de dos estudios aleatorizados para la prevención de la

enfermedad isquémica cerebral demostraron el beneficio de la transfusión crónica, disminuyendo la incidencia de eventos adversos en el estudio SIT<sup>13</sup> (1,3% en los pacientes con transfusión vs. 14,4% en los pacientes en observación) y la tasa de hospitalización en el estudio STOP<sup>14</sup> (4,8 % para los pacientes en programa de transfusión vs. 15,7 % para el brazo control) (Fig. 1).

En los casos de recurrencia bajo el tratamiento de primera línea podemos hacer las siguientes consideraciones:

- Será preciso controlar la patología respiratoria si existe (p. ej., asma).
- La transfusión periódica (normalmente mediante eritroaféresis) está indicada en aquellos pacientes bajo tratamiento con hidroxiurea y que continúan sufriendo de síndromes torácicos agudos graves.
- En algunos casos particulares, sobre todo en la edad infantil, se puede realizar por periodos cortos (6 meses) un programa de una transfusión basada en eritroaféresis. Pensaremos en aquellos pacientes con antecedentes de asma, frecuentes infecciones respiratorias invernales, y en los casos en los que se está realizando en cambio de tratamiento hacia la administración de hidroxiurea.
- En los pacientes adultos que están en tratamiento con hidroxiurea está indicada la transfusión crónica periódica, normalmente mediante eritroaféresis si se dan dos o más crisis graves en dos años.

El procedimiento de elección para realizar la transfusión de hematíes es realizar un proceso de eritroaféresis cada 3-6 semanas para mantener unos niveles de HbS < 30%<sup>3</sup>.

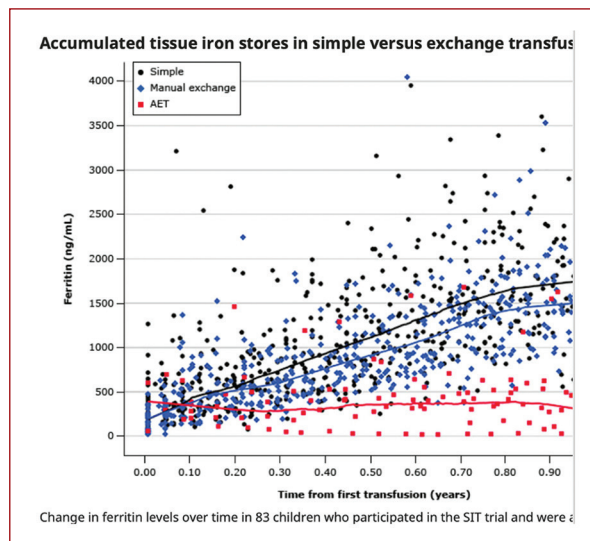
Se recomienda reevaluar la indicación en dos años: tendremos en cuenta el riesgo-beneficio, la posible sobrecarga férrica, la existencia de aloinmunización y la propia evolución clínica.

### **Transfusión profiláctica prequirúrgica. Indicaciones**

Varios estudios han descrito que los procedimientos quirúrgicos en los pacientes con anemia drepanocítica se asocian con un incremento de las complicaciones perquirúrgicas.

La transfusión de hematíes previa en las intervenciones distintas de las de bajo riesgo ha demostrado una disminución de estas complicaciones asociadas a los pacientes con esta enfermedad<sup>15,16</sup>.

Con carácter general se considera que los niños y adultos con intervenciones de mayores de 30-60 minutos precisarán transfusión prequirúrgica para evitar el incremento de complicaciones asociadas a esta enfermedad.



**Figura 1.** Transfusión simple vs. exanguinotransfusión (eritroaféresis). Sobrecarga férrica medida por los niveles de ferritina sérica desde la primera transfusión (datos modificados tomados sin petición de autorización del estudio SIT<sup>13</sup>).

En general se consideran intervenciones o procedimientos invasivos de bajo riesgo a:

- Pruebas de imagen con contraste.
- Biopsias cutáneas.
- Miringotomías.

En estos casos no estaría indicada la transfusión.

En los casos de intervenciones, incluyendo las de bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo, estaría indicada la transfusión de hematíes en su modalidad de transfusión simple (Tabla 3) con los principales tipos de intervención y su clasificación del riesgo.

Además de la transfusión se recomienda cuidar otras medidas que también pueden ayudar a reducir las complicaciones perquirúrgicas de este tipo de paciente:

- Mantener una adecuada hidratación.
- Espirometría incentivada precoz.
- Tratamiento anticipado de las complicaciones respiratorias.
- Adecuada oxigenación durante la sedación y anestesia.

### **Transfusión profiláctica prequirúrgica. Procedimiento**

Para niños y adultos con HbSS y HbS-beta-talasemia programados para cirugía se recomienda transfundir para alcanzar una Hb de 10 g/dl.

**Tabla 3.** Indicaciones de la transfusión simple con concentrado de hematíes (CH) antes de la cirugía

Indicaciones de la transfusión simple con CH antes de la cirugía
Niños y adultos con intervenciones > 30-60 minutos
La mayoría de las cirugías de: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Bajo riesgo: hernias inguinales, reparación estrabismo</li> <li>– Riesgo intermedio: colecistectomía, cirugía torácica, cirugía de retina y vítreo</li> <li>– Alto riesgo: neurocirugía, cirugía intracraneal y cirugía cardíaca</li> </ul>

Con carácter general, está indicada la transfusión simple sobre la eritroaféresis, ya que la exanguinotransfusión automática para alcanzar una HbS menor del 30% no ha mostrado mejores resultados y sí mayores complicaciones relacionadas con la transfusión. En un estudio con 604 pacientes se observó una tasa de complicaciones similar entre el grupo con abordaje agresivo (eritroaféresis HbS < 30) vs. el de manejo conservador con transfusión simple hasta Hb total de 10 g/dl: 31 vs. 35% respectivamente<sup>16</sup>. La tasa de complicaciones relacionadas con la transfusión fue de 14 vs. 7% respectivamente.

En los casos que la Hb basal sea 9-10 g/dl la exanguinotransfusión mediante eritroaféresis estaría indicada para no incurrir en un incremento peligroso de la viscosidad.

En aquellos centros donde no exista disponibilidad de poder realizar una eritroaféresis se puede hacer una sangría de 10 ml/kg y transfundir una cantidad equivalente de hematíes (5 ml/kg).

Los casos de HbSC pueden presentar un perfil de menor severidad en las complicaciones de la drepanocitosis, incluyendo las pericirugía, por lo que se puede plantear solo realizarla eritroaféresis en aquellos casos que tengan antecedentes de complicaciones graves.

### **Transfusión de hematíes crónica periódica para la prevención de complicaciones**

En la **tabla 4** se presentan las indicaciones más frecuentes de la transfusión crónica periódica de los pacientes con drepanocitosis.

Se debe tener en cuenta que la transfusión crónica periódica presenta mayores complicaciones que el tratamiento con hidroxiurea<sup>12</sup>, pero se debe valorar la situación clínica del paciente y la urgencia del tratamiento de cada caso (p. ej., la exanguinotransfusión produce el efecto más rápidamente).

**Tabla 4.** Indicaciones de transfusión crónica periódica para la prevención de complicaciones de la drepanocitosis

Indicaciones de transfusión crónica periódica para la prevención de complicaciones de la drepanocitosis
Recurrencia de los ACVA (profilaxis secundaria)
Profilaxis de la isquemia cerebral silente objetivada por eco transcraneal
Recurrencia de los síndromes torácicos agudos a pesar del tratamiento con hidroxiurea
Crisis dolorosas vaso-oclusivas severas, frecuentes y que no responden a las dosis máximas de hidroxiurea
Priapismo recurrente
Hipertensión pulmonar con sintomatología progresiva o medición elevada progresiva Pacientes que no se controlan con hidroxiurea o no son candidatos para tomarla
Embarazo cuando desciende la Hb basal, o cuando existen antecedentes de complicaciones severas de la anemia drepanocítica antes del embarazo o durante la misma gestación

ACVA: accidente cerebrovascular agudo; Hb: hemoglobina.

### **Transfusión profiláctica crónica periódica para la prevención de las complicaciones. Procedimiento**

#### **ASPECTOS METODOLÓGICOS DE LA TRANSFUSIÓN CRÓNICA**

Según las últimas guías americanas para el abordaje transfusional de los pacientes diagnosticados de drepanocitosis, se considera que para la mayoría de los casos en transfusión crónica periódica profiláctica se indica la eritroaféresis sobre la transfusión simple debido a la menor sobrecarga férrica que se produce con el procedimiento automático<sup>3</sup>.

Con carácter general, el objetivo es mantener una HbS menor del 30% y un valor Hb total próximo a 9 g/dl. En determinadas circunstancias se puede considerar bajar el valor de HbS por debajo del 15%, como puede ser el caso de complicaciones graves o rápidamente progresivas<sup>3</sup>.

Para los procedimientos de eritroaféresis se debe medir la Hb total, el porcentaje de HbS y los reticulocitos. Se recomienda medir la ferritina cada 1-3 meses.

#### **SITUACIONES EN LAS QUE SE PUEDE SUSPENDER LA TRANSFUSIÓN CRÓNICA**

Para la prevención primaria o secundaria de los ACVA la indicación es indefinida, excepto si no existe



vasculopatía severa o progresiva. Apoyados en el estudio TWITCH<sup>17</sup>, se puede individualizar para introducir el tratamiento con hidroxiurea, siempre que se haya mantenido un periodo mínimo de un año de transfusión. En caso de utilizar la transfusión de hematíes para la prevención de las crisis dolorosas vaso-oclusivas o los síndromes torácicos agudos de repetición se puede valorar la suspensión entre los 6 a 24 meses siempre que el paciente se mantenga estable y sin datos de recidiva<sup>3,5,18</sup>.

## Compatibilidad de los hematíes transfundidos

Las tasas de aloinmunización en los pacientes con drepanocitosis son más elevadas que en la población general. Este incremento es variable en función de la disparidad genética entre los donantes y los receptores. De esta forma en regiones como Brasil se da una tasa de aloinmunización baja en torno a un 3% frente a la que se puede dar en EE.UU. o Europa, donde la diferencia es mayor y puede llegar a un 8-10%<sup>19,20</sup>. Es por ello por lo que las guías recomiendan, con carácter general, que se realice un fenotipo extendido o incluso un genotipo al inicio, transfundiéndose unidades que deben ser de fenotipo compatible con el paciente para el Rh y el Kell en ausencia de anticuerpos y/o de que se trate de un caso de evento agudo proinflamatorio (incremento del riesgo de aloinmunización)<sup>4</sup>.

Las unidades deben ser de fenotipo compatible con el paciente para el Rh, Kell, Fya/Fyb, Jka/Jkb, S/s para los casos aloinmunizados, con historia de reacciones hemolíticas, o hiperhemólisis<sup>19</sup>. Esta práctica se asocia a un descenso en el porcentaje de aloinmunización del 0,5 al 3% y de las reacciones hemolíticas del 0,1 al 1%<sup>3,4</sup>.

Actualmente existen evidencias en relación con la determinación del genotipo frente al fenotipo serológico de estos pacientes. En la **tabla 5** se presentan las ventajas del estudio genotipo sobre el estudio del fenotipo eritrocitario<sup>3,4,19</sup>.

## Transfusión simple vs. exanguinotransfusión (eritroaféresis)

- Indicaríamos la transfusión simple en los casos de<sup>3</sup>:
- Caída de la Hb produciendo síntomas: taquicardia, hipotensión, dificultad respiratoria.
  - Hb < 5 g/dl en un paciente crítico, hasta alcanzar una Hb 10 g/dl.
  - Preparación quirúrgica si Hb basal es < 9-10 g/dl.

**Tabla 5.** Ventajas de la determinación del genotipo sobre el fenotipo eritrocitario

Ventajas de la determinación del genotipo sobre el fenotipo eritrocitario
Una mayor seguridad al disminuir los posibles errores y las posibles interferencias por las transfusiones precedentes
Evitar discrepancias de los antígenos Rh, Fy, Jk, MNS
Pueden existir antígenos para los que no esté fácilmente disponible el reactivo serológico
Se pueden identificar las variantes de determinados grupos
Interferencias en pacientes con autoanticuerpos
Puede detectar polimorfismos en el Rh

La transfusión simple en pacientes con Hb basal 7-9 g/dl puede no ser adecuada, ya que no reducirá rápidamente la Hb S y puede causar hiperviscosidad:

- Evitar transfusión simple en Hb > 10 g/dl con Hb S > 50%.
- En pacientes con Hb > 12 g/dl y Hb S > 50% hacer sangrías.

La exanguinotransfusión por eritroaféresis es preferida (menor sobrecarga férrica<sup>3,13</sup>, mayor rapidez) sobre la exanguinotransfusión manual<sup>3</sup>.

- Situaciones agudas: fallo multiorgánico, ictus, compromiso respiratorio, síndrome torácico agudo.
- Situaciones transfusión crónica: prevención de ictus, síndrome torácico y recurrencia de crisis dolorosas vaso-oclusivas graves.

## Bibliografía

1. Davies SC, Roberts-Harewood M. Blood transfusion in sickle cell disease. *Blood Rev.* 1997;11:57-71.
2. Nifong TP, Domen RE. Oxygen Saturation and Hemoglobin A Content in Patients with Sickle Cell Disease Undergoing Erythrocytapheresis. *Ther Apher.* octubre de 2002;6(5):390-3.
3. Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, Field JJ, Hendrickson JE, Howard J, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. *Blood Adv.* 28 de enero de 2020;4(2):327-55.
4. Fasano RM, Booth GS, Miles M, Du L, Koyama T, Meier ER, et al. Red blood cell alloimmunization is influenced by recipient inflammatory state at time of transfusion in patients with sickle cell disease. *Br J Haematol.* enero de 2015;168(2):291-300.
5. NIH. The Management of Sickle Cell Disease | NHLBI, NIH [Internet]. 2002 [citado 23 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/resources/management-sickle-cell-disease>
6. Dowling MM, Quinn CT, Plumb P, Rogers ZR, Rollins NK, Koral K, et al. Acute silent cerebral ischemia and infarction during acute anemia in children with and without sickle cell disease. *Blood.* 8 de noviembre de 2012;120(19):3891-7.
7. Smith-Whitley K, Zhao H, Hodinka RL, Kwiatkowski J, Cecil R, Cecil T, et al. Epidemiology of human parvovirus B19 in children with sickle cell disease. *Blood.* 15 de enero de 2004;103(2):422-7.
8. Hendrickson JE, Fasano RM. Management of hemolytic transfusion reactions. *Hematology.* 10 de diciembre de 2021;2021(1):704-9.
9. Hassell KL, Eckman JR, Lane PA. Acute multiorgan failure syndrome: a potentially catastrophic complication of severe sickle cell pain episodes. *Am J Med.* febrero de 1994;96(2):155-62.

10. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apheresis*. junio de 2019;34(3):171-354.
11. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med*. 2 de julio de 1998;339(1):5-11.
12. Alvarez O, Yovetich NA, Scott JP, Owen W, Miller ST, Schultz W, et al. Pain and other non-neurological adverse events in children with sickle cell anemia and previous stroke who received hydroxyurea and phlebotomy or chronic transfusions and chelation: Results from the SWITCH clinical trial. *Am J Hematol*. noviembre de 2013;88(11):932-8.
13. DeBaun MR, Gordon M, McKinstry RC, Noetzel MJ, White DA, Sarnaik SA, et al. Controlled Trial of Transfusions for Silent Cerebral Infarcts in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med*. 21 de agosto de 2014;371(8):699-710.
14. Miller ST, Wright E, Abboud M, Berman B, Files B, Scher CD, et al. Impact of chronic transfusion on incidence of pain and acute chest syndrome during the Stroke Prevention Trial (STOP) in sickle-cell anemia. *J Pediatr*. diciembre de 2001;139(6):785-9.
15. Howard J, Malfroy M, Llewelyn C, Choo L, Hodge R, Johnson T, et al. The Transfusion Alternatives Preoperatively in Sickle Cell Disease (TAPS) study: a randomised, controlled, multicentre clinical trial. *The Lancet*. marzo de 2013;381(9870):930-8.
16. Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L, Earles AN, Black D, Koshy M, et al. A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease. The Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group. *N Engl J Med*. 27 de julio de 1995;333(4):206-13.
17. Ware RE, Davis BR, Schultz WH, Brown RC, Aygun B, Sarnaik S, et al. Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia—TCD With Transfusions Changing to Hydroxyurea (TWITCH): a multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet*. febrero de 2016;387(10019):661-70.
18. Brandow AM, Carroll CP, Creary S, Edwards-Elliott R, Glassberg J, Hurley RW, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: management of acute and chronic pain. *Blood Adv*. 23 de junio de 2020;4(12):2656-701.
19. Yazer MH, Lozano M, Crighton G, Greenway A, Comande M, Savoia H, et al. Transfusion service management of sickle-cell disease patients. *Vox Sang*. abril de 2016;110(3):288-94.
20. Regalado-Artamendi I, Pérez-Corral AM, García-Morín M, Cela E, Beléndez C, Bardón-Cancho EJ, et al. Complete RH and Kell matching related to low alloimmunisation risk in sickle cell disease: prevalence and risk factors of alloimmunisation in a Spanish Tertiary Care National Reference Centre. *Blood Transfus Trasfus Sanguie*. julio de 2021;19(4):292-9.

## Mecanismos de daño renal de la hemoglobina

Juan Antonio Moreno

Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología de la Universidad de Córdoba, Grupo GE-06, Instituto Maimónides de Investigaciones Biomédicas de Córdoba, Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, Córdoba

Las enfermedades renales constituyen un importante problema de salud ya que presentan una elevada prevalencia y morbi-mortalidad y suponen un elevado coste socioeconómico. Estas patologías afectan a más del 10% de la población de la UE, con 1 de cada 3 personas en riesgo de desarrollarla. A medida que la enfermedad progresa, los pacientes necesitan un trasplante renal y, en su defecto, reciben tratamiento de diálisis (64% de los pacientes de la UE), lo que supone un coste anual de 15.000 millones de euros. En España, la prevalencia de la enfermedad renal ha crecido un 20% en la última década debido a hábitos de vida poco saludables y al envejecimiento de la población (22% de los mayores de 64 años la padecen). A pesar del mejor control de los factores de riesgo y el desarrollo de nuevos fármacos, no ha disminuido su incidencia (que sigue incrementándose anualmente) y sigue siendo necesario mejorar el pronóstico de estos enfermos. Uno de los mecanismos implicados en la pérdida de función renal es la acumulación masiva de hemoglobina (Hb) en este órgano. La Hb puede llegar al riñón por dos mecanismos diferentes: a) ruptura de hematíes que atraviesan la membrana de filtración glomerular, como sucede en pacientes con enfermedades glomerulares asociadas a hematuria y b) hemólisis intravascular de glóbulos rojos, la cual produce hemoglobinuria.

La hematuria, en ausencia de proteinuria o hipertensión, ha sido tradicionalmente considerada como un marcador de buen pronóstico. Sin embargo, recientes evidencias muestran que la hematuria podría contribuir al desarrollo de enfermedad renal crónica. En esta línea, hemos demostrado que la hematuria acelera la progresión de la enfermedad renal (PLoS One

2015;10:e0128575) y empeora el pronóstico de aquellos pacientes con Nefropatía IgA (NlgA) que tienen proteinuria (J Am Soc Nephrol 2017;28(10):3089-3099). Estos hallazgos resultan preocupantes por la elevada prevalencia de hematuria en enfermedades glomerulares. El fracaso renal agudo (FRA) secundario a un brote de hematuria macroscópica (BHM) es una complicación común en la NlgA. Estos pacientes precisan de tratamiento con diálisis ante la severidad del FRA, con la consiguiente comorbilidad añadida. Datos de nuestro grupo muestran que un 33% de estos enfermos no recupera la función renal que tenían antes del BHM, especialmente si el brote se prolonga en el tiempo, indicando efectos negativos a largo plazo (Pediatr Nephrol 2016;31(4):523-33. Sin embargo, se desconocen los mecanismos patológicos que conducen a esta pérdida crónica de la función renal. Por tanto, la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas dirigidas a disminuir las secuelas crónicas de estos brotes sería de gran interés.

La hemólisis intravascular puede provocar sobrecarga renal de Hb, llegando a provocar FRA y enfermedad renal crónica (ERC), sobre todo cuando la exposición a Hb libre es recurrente. Entre las principales causas etiológicas de la hemoglobinuria destacan desórdenes del complemento (síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) y hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)) o anemia falciforme (AF). En enfermos con AF se ha descrito que la hemoglobinuria es un factor de riesgo independiente para la aparición y progresión hacia ERC. Algo parecido ocurre en la HPN, donde la prevalencia de ERC es del 65%. En ausencia de tratamiento, el pronóstico del SHUa es malo, con una mortalidad durante el brote del 8-12% y progresión

Disponible en internet: 06-10-2022

Sangre. 2022;41(Supl):32-34

[www.revistasangre.com](http://www.revistasangre.com)

0036-4355 / © 2022 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

hacia ERC en más de la mitad de los pacientes durante el año siguiente al diagnóstico. Debido a la exposición masiva y periódica de Hb libre, estos pacientes desarrollan proteinuria, pérdida crónica del filtrado glomerular y glomerulosclerosis, lo que indica una relación directa entre la hemólisis intravascular y la disfunción glomerular.

La acumulación renal de Hb resulta tóxica, independientemente de la causa que origine el proceso (hematuria o hemoglobinuria) (Nefrología 2018;38(1):13-26). En condiciones normales, la Hb plasmática se une a la haptoglobina para degradarse posteriormente en bazo, médula ósea e hígado. Sin embargo, la liberación masiva de Hb en condiciones de hemólisis intravascular, provoca el consumo de haptoglobina, permitiendo que la Hb se filtre por el glomérulo. Una vez en la luz del túbulo, la Hb se puede capturar por los túbulos proximales o bien degradarse liberando el grupo hemo y hierro libre, los cuales promueven vasoconstricción e isquemia. En el caso de la hematuria, se ha observado la presencia de eritrocitos dismórficos en el sedimento urinario, indicando que el paso de estas células a través de la membrana de filtración glomerular podría alterar su integridad celular e inducir su ruptura, liberando Hb. Una vez en el interior de la célula tubular, la Hb induce estrés oxidativo, daño mitocondrial, activación de caspasas y apoptosis, promueve la producción de citoquinas inflamatorias (CCL2 y CCL5) y fibrosis (TGF- $\beta$ ) (Nefrología 2018;38(1):13-26).

Las células tubulares han sido tradicionalmente consideradas como la única diana celular de los efectos adversos de la Hb. en el riñón. Sin embargo, datos de nuestro grupo muestran que los podocitos, las células que mantienen la permeabilidad glomerular, son capaces de captar Hb, lo que altera su viabilidad y funcionalidad. Así, la Hb incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) e induce apoptosis en podocitos, tal y como hemos observado en células en cultivo y modelos experimentales de hemólisis intravascular (J Pathol 2018;244:296-310). Además, hemos descrito la presencia de podocitos cargados de Hb en biopsias de pacientes con hemólisis severas, como SHUa, HPN o, rechazos transfusionales. Los podocitos son unas células altamente diferenciadas que mantienen la estructura y función de la barrera de filtración glomerular. El daño o pérdida de podocitos induce proteinuria, glomerulosclerosis y deterioro progresivo de la función renal. Numerosas patologías renales, incluyendo enfermedades hemolíticas, presentan un número reducido de podocitos. Por tanto, nuestros resultados sugieren que el daño podocitario

mediado por Hb podría estar implicado, al menos en parte, en la pérdida de función renal y glomerulosclerosis que presentan estos pacientes.

Por otro lado, hemos observado que los efectos adversos de la Hb sobre podocitos disminuyeron al activar Nrf2, un factor de transcripción que regula positivamente genes con actividad antioxidante y anti-inflamatoria y que protege de la enfermedad renal. Así, los ratones deficientes en Nrf2 mostraron un mayor daño renal y una menor expresión de enzimas antioxidantes, incluidas HO-1 y ferritina. Por el contrario, la activación de Nrf2 con sulforafano disminuía la toxicidad mediada por hemoproteínas en ratones y podocitos en cultivo (J Pathol 2018;244:296-310). Por tanto, Nrf2 podría ser una diana terapéutica para disminuir el daño podocitario por Hb en pacientes con hemoglobinuria.

En condiciones de daño tisular se liberan moléculas DAMPs (Damage-Associated Molecular Pattern Molecules), tales como Hb, histonas, ADN y ATP, y que son detectadas por los receptores TLRs (Toll like receptors). La activación de los TLRs induce una cascada de señalización intracelular que activan al factor de transcripción NF- $\kappa$ B, el cual induce la producción de citoquinas (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) y quimioquinas pro-inflamatorias (CCL2) que promueven el reclutamiento de macrófagos al foco del daño renal. La expresión de estos receptores TLRs se encuentra incrementada en modelos de daño renal, existiendo una relación entre su expresión y el pronóstico renal. TLR4 juega un importante papel en la patología renal (Int J Mol Sci. 2021 Jan 15;22(2):816). La Hb y sus derivados inducen efectos inflamatorios a partir de la activación de TLR4. Para estudiar el papel de TLR4 en el daño renal inducido por hemólisis realizamos un modelo experimental en ratones TLR4 $^{-/-}$  y TLR4 $^{+/+}$ . La inducción de hemólisis provocaba un aumento de la respuesta inflamatoria sistémica, con aumento de la concentración plasmática de monocitos, linfocitos y neutrófilos, aunque este efecto era menor en los ratones deficientes para TLR4. Los ratones TLR4 *knockout* presentaban menor daño renal y menor expresión de citoquinas inflamatorias con respecto a los ratones TLR4 $^{+/+}$ . A diferencia del riñón, TLR4 no juega un papel tan importante en otros órganos implicados en la degradación del hierro, como hígado y bazo. Así, no encontramos diferencias significativas en la respuesta inflamatoria en función del genotipo de TLR4 en hígado y bazo, un efecto que puede estar relacionado con la inducción de la expresión de TLR4 tras la hemólisis (riñón> hígado>bazo) y la intensidad de los depósitos de hierro (bazo>hígado>riñón) (J Pathology 2022 Jul 28. doi: 10.1002/path.5995). Por

último, observamos que la inhibición farmacológica de TLR4 con el compuesto TAK-242 redujo el daño renal y la inflamación en condiciones de hemólisis. Por tanto, estos resultados indican que la inhibición de TLR4 puede ser un enfoque terapéutico potencial para prevenir el daño renal en pacientes que sufren de hemólisis.

En resumen, nuestros resultados indican la acumulación de Hb resulta tóxica para el riñón, tanto por

hematuria como hemoglobinuria. Además de las células tubulares, los podocitos son capaces de captar Hb, lo que afecta la viabilidad de este tipo celular. Hemos descrito la importancia de Nrf2, HO-1 y TLR4 en el desarrollo de daño renal por hemólisis intravascular. Por tanto, abordajes terapéuticos basados en la regulación de estas vías moleculares podrían disminuir el daño tisular agudo y las consecuencias crónicas asociadas a la acumulación de Hb en el riñón.

## Estado del arte en el tratamiento y seguimiento de la púrpura trombótica trombocitopénica

Javier de la Rubia<sup>1,2</sup> e Inés Gómez-Seguí<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitari i Politècnic La Fe; <sup>2</sup>Facultad de Medicina, Universidad Católica de Valencia. Valencia

### Introducción

En los últimos años se han logrado importantes avances en el campo de la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) derivados de un mejor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad y del aumento del arsenal terapéutico disponible. La PTT se define ya inequívocamente por el déficit severo de actividad de la enzima ADAMTS13 (< 10%), encargada de escindir los multímeros de factor von Willebrand (FvW)<sup>1</sup>. Este déficit es debido en la mayoría de casos a la aparición de un autoanticuerpo inhibitor de esta enzima, por lo que el término que mejor define actualmente esta enfermedad es el de PTT inmune (PTTi). El aumento progresivo de la disponibilidad de técnicas que permiten una rápida determinación de la actividad de ADAMTS13 ha permitido mejorar no solo el diagnóstico de la PTTi, sino también el seguimiento de estos pacientes, pudiendo ofrecer ya tratamiento anticipado a la recaída hematológica en casos seleccionados. Por otro lado, después de casi tres décadas desde el establecimiento de los corticosteroides y el recambio plasmático (RP) como base del tratamiento de la PTTi, la llegada de nuevas terapias ha motivado la revisión de los criterios de respuesta, así como la actualización de guías de diagnóstico y tratamiento.

Esta revisión pretende actualizar al lector en el manejo terapéutico y el seguimiento evolutivo de los pacientes con PTTi de acuerdo con los conocimientos actuales y la accesibilidad de estas novedades diagnósticas y terapéuticas en nuestro entorno.

### Tratamiento actual de la púrpura trombótica trombocitopénica inmune

El tratamiento de la PTTi se basa en dos pilares fundamentales: a) el control de la microtrombosis responsable del daño orgánico y b) la erradicación del anticuerpo inhibitor, como garantía de normalización de la actividad enzimática de ADAMTS13 y de la obtención de una remisión estable.

### Recambios plasmáticos

Como ya se ha comentado, los RP diarios junto a la administración de corticosteroides han sido los componentes esenciales del manejo de los pacientes con PTTi durante muchos años. Esta combinación permitió disminuir la mortalidad natural de esta enfermedad del 90% a aproximadamente al 10%<sup>2,3</sup>. El RP aborda de hecho tres aspectos importantes en el manejo del episodio agudo de la PTTi. Por un lado elimina el autoanticuerpo inhibitor y los multímeros de alto peso molecular de FvW del plasma del paciente y al mismo tiempo aporta grandes cantidades de plasma que permiten reponer, de forma tolerable, los niveles de la enzima deficitaria. El RP debe instaurarse de forma precoz, ya que el retraso en su inicio (> 24 h) se asocia con un aumento en la mortalidad<sup>4,5</sup>. Habitualmente, se indica el primer RP de forma urgente (< 4-8 h) tras la sospecha diagnóstica, y posteriormente se valorará su continuidad o no en

Disponible en internet: 06-10-2022

Sangre. 2022;41(Supl):35-39

[www.revistasangre.com](http://www.revistasangre.com)

función de la confirmación diagnóstica, basada fundamentalmente en la determinación de la actividad ADAMTS13 en el plasma del paciente<sup>1</sup>. El esquema empleado es el intercambio de 1-1,5 volúmenes plasmáticos en cada sesión utilizando plasma fresco congelado como fluido de reposición, siendo menos relevante el tipo de plasma utilizado (cuarentenado, crioprecipitado, inactivado con azul de metileno o con psoralenos, etc.).

Clásicamente, la realización de RP conllevaba la colocación de un catéter venoso central (CVC) para facilitar la realización del procedimiento diario durante varios días o semanas. Sin embargo, el uso de CVC se asocia inevitablemente a un aumento del riesgo de infecciones y de trombosis, por lo que actualmente las unidades de aféresis tienen como un indicador de calidad un bajo uso de CVC (5.ª edición de los estándares CAT para las unidades de aféresis terapéutica), priorizándose el uso del acceso venoso periférico con flujos medios-bajos (30-50 ml/h) si fuera necesario. Además, como se verá más adelante, la disponibilidad de nuevos tratamientos como caplacizumab permite una reducción del número de RP necesarios para controlar la enfermedad. Es por ello que la necesidad de colocar un CVC en un paciente con PTTi debería valorarse hoy en día de forma individualizada. En caso de precisarlo, uno de los aspectos más controvertidos es la transfusión de plaquetas previo a su colocación. La transfusión profiláctica de plaquetas en pacientes con PTTi sin clínica hemorrágica debe evitarse, ya que su beneficio es incierto y algunas publicaciones la han asociado a un empeoramiento de la sintomatología trombótica<sup>6,7</sup>. Sí se utiliza en ocasiones ante sintomatología hemorrágica o necesidad de maniobras invasivas. Para la colocación de un CVC su uso es controvertido, ya que un estudio reciente sugiere que el riesgo hemorrágico de esta maniobra está más relacionado con la pericia del médico que coloca el dispositivo que con el recuento plaquetario<sup>8</sup>.

Finalmente, la frecuencia de realización de los RP deberá ser diaria hasta alcanzar respuesta clínica. Prácticas como la retirada progresiva del RP o la intensificación de tratamiento con RP cada 12 h no han demostrado mejoría en los resultados y sí un aumento en las complicaciones trombóticas por el uso prolongado del CVC<sup>9</sup>. Además, con los nuevos tratamientos actualmente disponibles no estarían justificadas, dada la reducción del riesgo de exacerbaciones y casos refractarios<sup>10,11</sup>.

## **Terapia inmunosupresora**

La terapia inmunosupresora es otro pilar fundamental del tratamiento de estos pacientes y los corticosteroides son los fármacos de elección para la terapia de primera línea de un episodio de PTTi. Su administración permite una más rápida desaparición del inhibidor y, consecuentemente, una recuperación acelerada de la actividad de ADAMTS13 en el paciente<sup>12</sup>, habiéndose demostrado su beneficio incluso en ausencia de RP<sup>3</sup>. Finalmente, otro dato que apoya su uso es el hecho de que mayores dosis consigan mayor tasa de respuestas<sup>13</sup>. Uno de los puntos, sin embargo, donde no hay un consenso definitivo es cuál es el esquema óptimo de tratamiento, oscilando desde las dosis más estándar de 1 mg/kg/día de prednisona o metilprednisolona hasta la megadosis de 10 mg/kg/día o 1 g/día durante 3 días, seguida de 2,5 mg/kg/día hasta alcanzar respuesta clínica o hasta completar 2-3 semanas de tratamiento. Por último, tampoco está definida la interrupción del tratamiento esteroideo, habiéndose sugerido tanto un descenso progresivo como la finalización súbita<sup>14</sup>.

Aunque la combinación de RP y corticosteroides abordaba los dos puntos clave del tratamiento de la PTTi, existía todavía un porcentaje importante de pacientes que presentaban exacerbación, refractariedad o cambiar por “recaída” de la enfermedad, así como una elevada incidencia de complicaciones tromboembólicas con potenciales secuelas orgánicas con estas terapias, por lo que existía margen de mejora.

## **Anticuerpo monoclonal anti-CD20**

El uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 en el tratamiento de pacientes con PTTi se ha venido realizando desde hace ya dos décadas. Inicialmente su uso se centró en el manejo de pacientes en recaída o con respuesta inicial «subóptima» (refractariedad, exacerbación), consiguiendo tasas de respuesta en torno al 85-100%, muy superiores a los controles históricos que oscilaban entre el 50 y el 75%<sup>15</sup>. Dados estos buenos resultados, el siguiente paso fue planear su uso en primera línea, junto al tratamiento con corticosteroides y RP. El beneficio de esta intensificación del tratamiento inmunosupresor de un primer episodio de PTTi se evaluó en el estudio multicéntrico aleatorizado STAR (NCT00799773), pero su cierre prematuro por futilidad tras solo tres pacientes reclutados en un año desveló las enormes dificultades de realizar ensayos clínicos en esta enfermedad rara con necesidad urgente de tratamiento. Los resultados de un

metaanálisis reciente sobre el uso de rituximab en el tratamiento de primera línea de los pacientes con PTTi demostraron una reducción del riesgo relativo de recaída y muerte del 0,40 y 0,41, respectivamente<sup>16</sup>. No obstante, hay que recordar que estos estudios no están exentos de sesgos, como un mayor tiempo de seguimiento en la cohorte histórica (y por tanto mayor probabilidad de diagnosticar la recaída) y una sobre-representación de los casos refractarios y en recaída (casos más proclives a beneficiarse del uso de rituximab). Además, el rituximab no parece tener un papel importante en la resolución del episodio agudo, ya que no acorta la duración de la hospitalización ni el número de RP necesarios para alcanzar respuesta clínica<sup>17</sup>, aunque sí parecía tener un impacto favorable en la reducción del riesgo de recaída<sup>18,19</sup>.

Sin embargo, no todos los pacientes recaerán. En el ensayo clínico fase III HERCULES solo el 17% de los pacientes incluidos en la rama tratada con caplacizumab recibió rituximab y la tasa de recaídas fue del 8%<sup>11</sup>. Es por ello que las actuales guías de tratamiento de la PTTi de la *International Society for Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) otorgan una recomendación condicional a su uso en primera línea<sup>20</sup> porque reconocen el riesgo de sobretratar a muchos pacientes, aunque el balance riesgo/beneficio de esta intervención se considera asumible dado el buen perfil de toxicidad del fármaco y el análisis favorable de coste-efectividad. En este sentido, el escenario ideal sería el uso selectivo de rituximab en aquellos pacientes con riesgo de refractariedad y de exacerbación o recaída. Algunos marcadores clínicos y biológicos al diagnóstico han sido propuestos como predictores de mortalidad precoz (edad, presencia de coma o estupor, título alto de inhibidor, entre otros), pero hasta la fecha ninguno ha sido validado para tal fin<sup>21</sup>. Por último, hay que destacar que el uso de rituximab para pacientes con PTTi sigue estando fuera de indicación, por lo que requiere de autorización y consentimiento específico para su administración.

Finalmente, su uso preventivo sí ha demostrado una reducción muy significativa del riesgo de recaída, especialmente en pacientes con PTTi en remisión pero con niveles persistentemente disminuidos de ADAMTS1319.

### **Caplacizumab**

El avance más relevante logrado en los últimos años en el tratamiento de pacientes con PTTi es, sin duda,

la disponibilidad de caplacizumab. Se trata de un nanoanticuerpo bivalente diseñado para bloquear la unión del FvW al receptor plaquetario y por tanto prevenir la formación de microtrombos en la PTT. Este fármaco ha sido probado en dos ensayos clínicos controlados y aleatorizados en pacientes adultos con un episodio agudo de PTTi, mostrando una reducción significativa de la mortalidad (4 vs. 0%), de la refractariedad (7 vs. 0%) y las exacerbaciones intratratamiento (35 vs. 6%) con respecto al grupo placebo, además de reducir el número de RP necesarios para alcanzar respuesta clínica<sup>10,11</sup>. Estos resultados han sido confirmados en estudios de vida real publicados posteriormente<sup>22,23</sup>, y han hecho que actualmente el caplacizumab sea el primer y único fármaco indicado y aprobado para el tratamiento de la PTTi. Su administración, junto a los RP y al tratamiento inmunosupresor, deber iniciarse de forma urgente desde el momento de una sospecha diagnóstica de PTTi, incluso antes de tener la confirmación diagnóstica. La posología recomendada es una dosis inicial de 10 mg por vía intravenosa antes de iniciar los RP, seguida de dosis similares subcutáneas diarias tras el RP. Las guías ISTH recomiendan iniciarlo siempre que la sospecha de PTTi sea alta y se vaya a disponer del resultado de ADAMTS13, ya que el mantenimiento de su administración irá ligado a este resultado<sup>1,19</sup>. El mayor beneficio de caplacizumab se obtiene con su uso en las primeras 24 horas tras la aparición de los síntomas, tal y como se utilizó en los ensayos clínicos<sup>10,11,22,23</sup> y como se recomienda en las guías de la ISTH<sup>20</sup>. Una vez iniciado, el caplacizumab debe mantenerse hasta 30 días tras alcanzar respuesta clínica o hasta conseguir remisión ADAMTS13. El principal efecto adverso del caplacizumab es el aumento de los eventos hemorrágicos, que aparecen hasta en el 50% de los pacientes tratados, si bien la mayoría (> 90%) son mucocutáneos, de intensidad leve-moderada y no requieren intervención médica para su resolución<sup>10,11,22,23</sup>.

### **Criterios de respuesta y seguimiento de la púrpura trombótica trombocitopénica inmune**

Los criterios de respuesta de la PTTi han sido redefinidos fundamentalmente por la interferencia del caplacizumab en los conceptos de exacerbación y recaída, así como de la posibilidad de monitorizar la actividad de ADAMTS13<sup>24</sup>. Cabe destacar que estos nuevos criterios definen la remisión clínica como el mantenimiento estable de respuesta clínica (30 días



o más sin caplacizumab ni RP), además de poder especificar si se acompaña de remisión ADAMTS13 parcial (> 20% de actividad) o completa (normalización). Del mismo modo, se introduce el concepto de recaída ADAMTS13, definido como el descenso de la actividad enzimática (< 20%) en ausencia de recaída clínica.

El seguimiento de los pacientes PTTi debe realizarse actualmente de forma indefinida y con monitorización regular de la actividad de ADAMTS13. Si bien la periodicidad de estas determinaciones no está establecida, una aproximación podría ser semanal el primer mes, mensual el primer trimestre, trimestral el primer año y cada 6-12 meses posteriormente<sup>25</sup>. Esta monitorización permite entender mejor la evolución biológica de la enfermedad y es un excelente marcador predictor de exacerbación y recaída, de tal manera que haber normalizado la actividad de ADAMTS13 permite la retirada del caplacizumab sin riesgo de exacerbación<sup>11</sup>, y el tratamiento profiláctico con rituximab de la recaída de ADAMTS13 evita las recaídas clínicas y la ocurrencia de eventos trombóticos<sup>19</sup>.

Además de la monitorización biológica, en los pacientes con PTTi debe realizarse búsqueda intencionada de posibles secuelas del episodio agudo, como la hipertensión arterial, la depresión o la persistencia de microalbuminuria, así como cribado de otras enfermedades autoinmunes, que se presentarán hasta en el 30% de los pacientes durante el seguimiento<sup>1,19,25</sup>. Por último, toda mujer en edad fértil con antecedentes de algún episodio de PTTi debe recibir información sobre el riesgo de recidiva de la enfermedad en caso de embarazo y cómo prevenirlo. Si bien hoy en día no se contraindica el embarazo en estas pacientes, sí es necesario aconsejar la planificación de la gestación una vez alcanzada y mantenida la remisión de ADAMTS13 y realizar seguimiento de las gestaciones en unidades especializadas para gestaciones de riesgo<sup>19,25</sup>.

En los próximos años es esperable que se perfilen con mayor exactitud factores predictores de respuesta a tratamiento que permitan una personalización de los tratamientos administrados, como por ejemplo el uso de caplacizumab guiado biológicamente, el tratamiento de la PTTi sin RP o el uso escalado de inmunosupresión. Además, existen nuevas opciones terapéuticas en el horizonte, siendo la más prometedora el ADAMTS13 recombinante, que ya ha sido testado en PTTi en un ensayo clínico aleatorizado fase II (NCT03922308) cuyos resultados están en fase de análisis y pendientes de ser publicados próximamente.

## Conclusiones

La disponibilidad actual de caplacizumab y rituximab para el tratamiento de los pacientes con PTTi ha supuesto una mejoría muy relevante del pronóstico de esta enfermedad, ofreciendo solución a problemas urgentes como la mortalidad precoz, el daño orgánico y el riesgo de exacerbación o recaída. Además, la disponibilidad de monitorización biológica con actividad de ADAMTS13 nos permite adecuar las terapias necesarias en cada momento para cada paciente, si bien existen todavía áreas de mejora que permitan personalizar el tratamiento correctamente.

## Bibliografía

- Zheng X, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost. JTH.* 2020;18(10), 2486–2495.
- Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Canadian Apheresis Study Group. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1991;325(6):393-97.
- Bell WR, Braine HG, Ness PM, et al. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med.* 1991;325(6):398-403.
- Pereira A, Mazzara R, Monteagudo J, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma exchange. *Annals of Hematology.* 1995;70: 319–23.
- Sawler D, Parker A, Britto J, et al. Time from suspected thrombotic thrombocytopenic purpura to initiation of plasma exchange and impact on survival: A 10-year provincial retrospective cohort study. *Thromb Res.* 2020;193:53-59.
- Swisher KK, Terrell DR, Vesely SK, et al. Clinical outcomes after platelet transfusions in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion.* 2009;49:873-887.
- Benhamou Y, Baudel JL, Wynckel A, et al. Are platelet transfusions harmful in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura at the acute phase? Experience of the French thrombotic microangiopathies reference center. *Am J Hematol.* 2015;90:e127-e129.
- Haque W, Alvarenga M, Vuppala S, et al. Retrospective analysis of bleeding events after central venous catheter placement in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfus Apher Sci.* 2021;13:103120.
- Benhamou Y, Sauvêtre G, Grangé S, et al. Venous thrombo-embolism during immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura is prevalent in patients with a prolonged treatment with therapeutic plasma exchange. *Rev Med Interne.* 2020;41(12):809-813.
- Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. TITAN Investigators. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 2016;374(6):511-22.
- Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al. HERCULES Investigators. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 2019;380(4):335-46.
- Cataland SR, Kourlas PJ, Yang S, et al. Cyclosporine or steroids as an adjunct to plasma exchange in the treatment of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv.* 2017;1(23):2075-2082.
- Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M, et al. Italian TTP Study Group. High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study. *Ann Hematol.* 2010;89(6):591-6.
- Gómez-Seguí I, Pascual Izquierdo C, de la Rubia Comos J. Best practices and recommendations for drug regimens and plasma exchange for immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Exp Rev Hematol.* 2021;14(8), 707–719.
- Froissart A, Buffet M, Veyradier A, et al. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med.* 2012;40(1):104-111.
- Owattanapanich W, Wongprasert C, Rotchanapanya W, et al. Comparison of the Long-Term Remission of Rituximab and Conventional Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019 Jan-Dec;25:1076029618825309.

17. Scully M, Cohen H, Cavenagh J, et al. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br J Haematol.* 2007;136(3):451-61.
18. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, et al. Rituximab reduces risk for relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2016;127(24):3092-3094.
19. Jestin M, Benhamou Y, Schelpe AS, et al. Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2018;132(20):2143-2153.
20. Zheng X L, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, et al. (2020). ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost. JTH.* 2020; 18(10), 2496–2502.
21. Del Río-Garma J, Bobillo S, de la Rubia J, et al. Mortality in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in the pre-caplacizumab era. *Ann Hematol.* 2022;101(1), 59–67.
22. Coppo P, Bubenheim M, Azoulay E, et al. A regimen with caplacizumab, immunosuppression, and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. *Blood.* 2021;137(6):733-742.
23. Völker LA, Kaufeld J, Miesbach W, et al. ADAMTS13 and VWF activities guide individualized caplacizumab treatment in patients with aTTP. *Blood Adv.* 2020;4(13):3093-3101.
24. Cuker A, Cataland SR, Coppo P, et al. Redefining outcomes in immune TTP: an international working group consensus report. *Blood.* 2021; 137(14):1855-61.
25. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. Good practice statements (GPS) for the clinical care of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost. JTH.* 2020;18(10), 2503–2512.

## Hombre de 45 años con eosinofilia y episodios de diplopía

Ana Pimentel Feliciano<sup>1</sup>, Victoria Dourdil Sahún<sup>1</sup>, Irene Amarilla Lanzas<sup>1</sup>, Mar García García<sup>2</sup>,  
María Teresa Olave Rubio<sup>1</sup> y Gemma Azaceta Reinares<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia; <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

### Motivo de consulta

Se trata de un varón de 45 años remitido por su médico de atención primaria por un aumento progresivo de la cifra de eosinófilos de seis meses de evolución.

### Historia clínica

Como antecedentes patológicos destacaba una psoriasis y una hepatitis B crónica, ambas tratadas y controladas, así como alergias al polen y al kiwi. El paciente no presentaba hábitos tóxicos, salvo el tabáquico. Negaba contacto con animales, relaciones sexuales de riesgo y/o viajes recientes al extranjero. No toma medicación de forma habitual.

Clínicamente refería episodios de diplopía binocular de algunas semanas de evolución, en estudio por neurología sin un claro origen filiado.

### Exploración física

Estado general conservado con puntuación *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0. No se palparon adenopatías ni visceromegalias.

### Pruebas complementarias

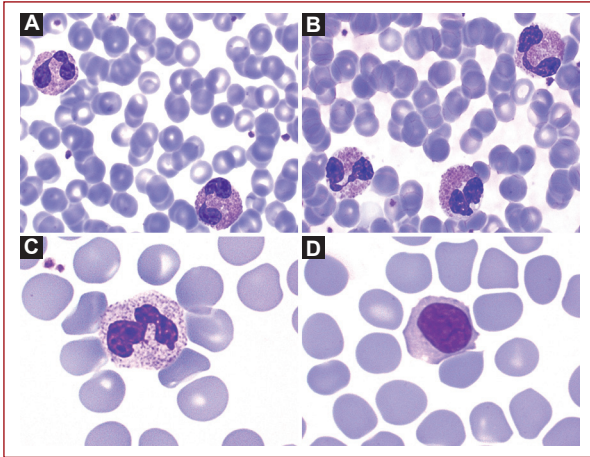
- Hemograma: hemoglobina (Hb) de 15,3 g/dl, volumen medio corpuscular (VCM) de 96 fl, leucocitos  $9,6 \times 10^9/l$  (neutrófilos  $4,2 \times 10^9/l$ , linfocitos  $1,21 \times 10^9/l$ , eosinófilos  $2,9 \times 10^9/l$ ), plaquetas  $211 \times 10^9/l$ .
- Bioquímica: función renal y hepática sin alteraciones, proteína C reactiva, lactato deshidrogenasa (LDH) y  $\beta 2$ -microglobulina en rango normal.

- Factores madurativos: metabolismo del hierro, vitamina B12 y ácido fólico normales.
- Serologías: hepatitis B crónica ya conocida (anti-VHB (+) con prueba de reacción en cadena de la polimerasa [PCR] VHB (-)) con resto de serologías negativas (leishmania IgG, hidatidosis IgG, toxoplasma IgM, *Treponema pallidum* IgG+IgM, leptospirosis IgM+IgG, *Entamoeba histolytica* IgG, *Trypanosoma cruzi* + africanos IgG, *Schistosoma* IgG, *Trichinella spiralis* IgG, Rosa de Bengala, virus de Epstein-Barr (VEB) IgM, citomegalovirus IgM, virus del herpes simple IgM, virus de la varicela-zóster IgM, cribado VIH y virus de la hepatitis C).
- Microbiología: coprocultivo, prueba de GRAHAM (nematodos), investigación de parásitos/*Cryptosporidium*/*Cyclospora*/*Isospora*/*Giardia lamblia* negativos.
- Inmunología: proteinograma, triptasa e inmunoglobulinas normales salvo IgE 2.060 UI/ml. Perfil autoinmunidad negativo (anticuerpos antinucleares, anti-ADN, anticuerpos antimitochondriales, anticuerpos antimúsculo liso, peroxidasa tiroidea, cANCA, pANCA (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos), anti-TgAb, anti-reticulina IgA, anti-PGD IgA+IgG, anti-TTG IgA, anti-aCL IgM+IgG, anti-FI).
- Pruebas de imagen: la ecografía abdominal mostraba unas mínimas adenopatías retroperitoneales inespecíficas que se confirmaron posteriormente mediante tomografía computarizada.
- Frotis de sangre periférica (Fig. 1): eosinofilia del 39% con una morfología madura típica. No datos de displasia en ninguna de las tres series hematopoyéticas. No se observaban blastos ni cuadro leucoeritroblástico.

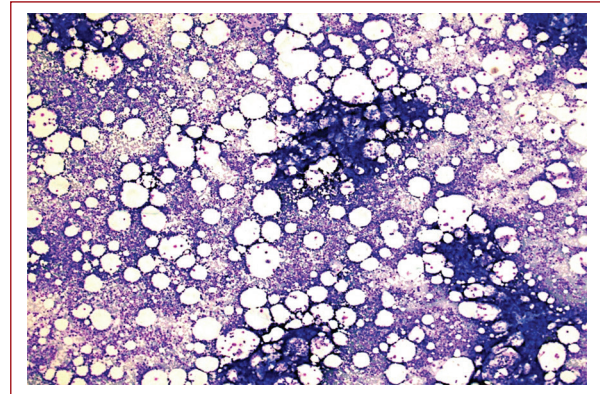
Disponible en internet: 06-10-2022

Sangre. 2022;41(Supl):40-44

[www.revistasangre.com](http://www.revistasangre.com)

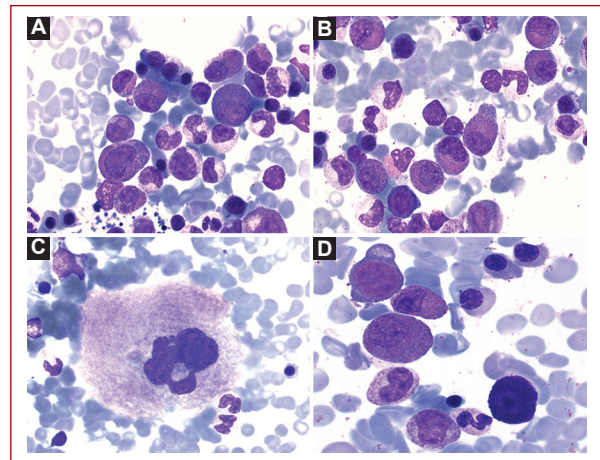


**Figura 1.** Frotis de sangre periférica. **A y B:** may-Grünwald Giemsa x100; **C y D:** may-Grünwald Giemsa x1.000. Eosinofilia confirmada sin signos de displasia, blastos circulantes ni cuadro leucoeritroblástico.



**Figura 2.** Aspirado de médula ósea. May-Grünwald Giemsa x1.000. Médula ósea normocelular con una correcta representación de las series nobles hematopoyéticas.

- Medulograma (Figs. 2 y 3): normocelular con una correcta representación de las series nobles hematopoyéticas y con un tejido graso conservado. Relación mieloeritroide sin alteraciones. La serie granulocítica representaba el 60% de la celularidad total, sin datos displásicos ni paro madurativo. Se observaba una eosinofilia de morfología típica y que suponía el 18,3% de la celularidad global y el 11% de la serie granulocítica. La serie eritroide representaba el 29% de la celularidad total, presente en todos sus estadios madurativos y sin signos displásicos significativos. La serie megacariocítica también estaba conservada a nivel porcentual y citomorfológico, así como la mínima población de células cebadas que se podía observar (< 1% de la celularidad global).
- Citoquímica (Fig. 4): eosinofilia con un comportamiento citoquímico típico, siendo la reacción naptol-AS-D-cloro-acetato esterasa positiva intergranular en formas semimaduras y negativa en formas maduras.
- Biopsia de médula ósea: normocelular y con un patrón estructural conservado. Se confirmaba la eosinofilia, siendo las poblaciones CD34, linfocitarias y mastocitarias normales.
- Citometría de flujo sangre periférica: se detectaba un 1,3% de linfocitos T patológicos CD5+, CD4+, CD3- con un fenotipo compatible con células T memoria (CD45RA -, CD28 +, CD45RO +, cyPerforina -, cyGranzima +/-). La eosinofilia suponía el 40,1% de la celularidad leucocitaria y no presentaba anomalías de expresión (CD45++, CD11b++, CD13+).



**Figura 3.** Aspirado de médula ósea. May-Grünwald Giemsa x1.000. **A y B:** eosinofilia en todos sus estadios madurativos. **C y D:** megacariocito y serie eritroide sin signos displásicos.

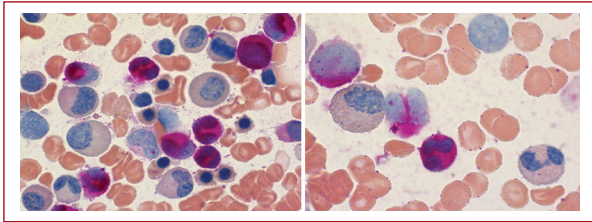
- Estudios citogenéticos y de biología molecular: cariotipo en médula ósea 46,XY[20]. Reacción en cadena de la polimerasa de PDGFR  $\alpha$ , PDGFR  $\beta$ , FGFR1 en médula ósea y de BCR-ABL, JAK-2 y reordenamiento del receptor de célula T (TCR) en sangre periférica negativas.

## Diagnóstico

Síndrome hipereosinofílico variante linfocítica.

## Evolución

Con este diagnóstico y ante la sospecha de que los episodios de diplopía estuviesen relacionados con su



**Figura 4.** Aspirado de médula ósea. Reacción naftol-AS-D-cloro-acetato-esterasa x1.000. Positividad intergranular en formas semimaduras y negatividad en formas maduras.

enfermedad hematológica, se decide iniciar glucocorticoides a dosis altas. Al mes del inicio de tratamiento, el paciente se encontraba asintomático y con una cifra de eosinófilos normal, observándose un ligero empeoramiento analítico con los intentos de descenso de dosis. La citometría de flujo al año del diagnóstico seguía siendo similar (1,3% de linfocitos CD3<sup>-</sup>, CD4<sup>+</sup>). Durante el seguimiento, y a pesar del buen control de la eosinofilia, el paciente presentó una complicación tromboembólica grave en forma de trombosis venosa profunda proximal, tromboembolia bilateral e infarto pulmonar. Después de un año con unas cifras de eosinófilos completamente normales y de seis meses asintomático, se decide suspender definitivamente el tratamiento glucocorticoideo. El paciente se mantuvo estable clínica y analíticamente hasta tres años después del diagnóstico inicial, cuando se detectó de nuevo hipereosinofilia asociada a un aumento de la clona T patológica que había pasado del 1,3 al 6,5%. Los estudios citogenéticos y de biología molecular en médula ósea volvieron a ser normales, a excepción del reordenamiento TCR que en esta ocasión resultó ser positivo. En las pruebas de imagen se objetivaron múltiples lesiones hipermetabólicas supradiaphragmáticas e infradiaphragmáticas, siendo la biopsia ganglionar compatible con un linfoma T angioinmunoblástico. Tras una respuesta metabólica en inicial, se objetivó progresión/refractariedad tras seis ciclos de CHOEP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, etopósido y prednisona). Dicha respuesta se mantuvo a pesar del tratamiento de rescate con tres ciclos de gemcitabina-oxaliplatino-dexametasona y bendamustina en monoterapia. Por ello, 11 meses después del diagnóstico inicial del linfoma T angioinmunoblástico, se decide realizar una nueva biopsia ganglionar que fue compatible con un Linfoma B difuso de células grandes (LBDCG). Con este nuevo diagnóstico, se inició nuevo esquema terapéutico, lográndose una respuesta metabólica casi

completa que permitió la realización del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. A los siete meses del procedimiento, se confirma por biopsia ganglionar la recaída de su LBDCG y a pesar del inicio de segunda línea de tratamiento, el paciente es *exitus* tras el primer ciclo.

## Discusión

La hipereosinofilia se define como una cifra de eosinófilos superior a  $1,5 \times 10^9/l$  que puede asociar disfunción orgánica por la desgranulación y/o infiltración eosinófila, así como por la liberación de citocinas proinflamatorias (síndrome hipereosinofílico, SHE)<sup>1,2</sup>. Puede ser el primer signo de una enfermedad hematológica, aunque es fundamental excluir de forma exhaustiva las numerosas posibles etiologías de eosinofilia secundaria, mucho más frecuentes en la práctica asistencial<sup>1-4</sup>.

Una vez descartadas las causas secundarias, el abordaje diagnóstico debe incluir una valoración conjunta citomorfológica, inmunofenotípica e histológica, así como la realización de estudios citogenéticos/biomoleculares. Dentro de las patologías hematológicas el diagnóstico diferencial debe incluir la mastocitosis sistémica, leucemias agudas, síndromes mielodisplásicos y patologías mieloproliferativas o linfoproliferativas crónicas<sup>1-4</sup>.

El síndrome hipereosinofílico variante linfocítica es otra entidad que debe ser incluida en el diagnóstico diferencial<sup>1-4</sup>, aunque actualmente no se considera una categoría independiente en la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud<sup>1,2</sup>. Fue descrita por primera vez en 1994 por Cogan<sup>5</sup> y se trata de una enfermedad muy poco frecuente que representa el 10-15% de todos los SHE<sup>4,6</sup>. Afecta homogéneamente a ambos sexos, siendo la edad de presentación típica entre los 40-50 años. Su diagnóstico requiere la presencia de una población T inmunofenotípicamente aberrante (habitualmente CD3-CD4<sup>+</sup>, CD3+CD4+CD7<sup>-</sup> o CD3+CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup> TCR $\alpha\beta$ +) que puede ser clonal o no<sup>1,2,4-9</sup>, y que es la responsable de estimular la eosinofilopoyesis debido a la producción de interleucinas. La etiopatogenia sigue siendo desconocida, aunque parecen estar implicadas las vías de señalización STAT3<sup>10</sup>. Las manifestaciones clínicas son derivadas de la hipereosinofilia secundaria y la mayoría son inespecíficas de origen dermatológico y/o gastrointestinal, aunque algunas pueden ser potencialmente fatales, como los eventos tromboembólicos<sup>2-9</sup>. Existe cierta correlación entre la cifra de eosinófilos y el potencial riesgo de daño orgánico, especialmente cardíaco y

neurrológico, aunque no constituye por sí mismo un criterio de tratamiento. Los glucocorticoides son la primera opción terapéutica y están indicados en caso de síntomas severos y/o incapacitantes o en pacientes asintomáticos pero con datos de disfunción orgánica<sup>2,3</sup>. Se trata de una enfermedad con un curso indolente y pronóstico generalmente favorable<sup>2-9</sup>, aunque se conoce que < 10% de los pacientes puede evolucionar a un síndrome linfoproliferativo T de alto grado. Los pocos casos publicados reportan evoluciones a linfoma T angioinmunoblástico o T periférico NOS, con periodos ventana muy variables<sup>6-9,11</sup>. Actualmente no se conocen marcadores predictores de dicha evolución, pero existen datos que parecen asociar un mayor riesgo a la presencia de la delección 6q<sup>12</sup>.

El caso clínico aquí recogido presenta una hipereosinofilia mantenida sin causa aparentemente justificable, asociada a episodios de diplopía binocular de origen no filiado. La ausencia de alteraciones citomorfológicas significativas, infiltrado blástico, linfoide o mastocitario aberrante, así como la normalidad de los estudios genéticos permitió descartar algunas de las enfermedades hematológicas que pueden presentar un SHE. La citometría de flujo resultó ser fundamental para llegar al diagnóstico definitivo, al constatar la presencia de una clona linfoide T CD3-, CD4+. Lo destacable de nuestro caso no es solamente la inusualidad del diagnóstico, sino también su atípica evolución. A pesar de la escasa cuantía de la población T aberrante y de la normalización de la cifra de eosinófilos con el tratamiento glucocorticoideo, el paciente llega a presentar una complicación tromboembólica grave y potencialmente fatal. Tras cinco años del diagnóstico inicial y pese a los pocos casos descritos en este contexto, el paciente termina evolucionando a un linfoma T angioinmunoblástico. Tras una respuesta metabólica inicial, se objetiva progresión/refractariedad, siendo la rebiopsia ganglionar compatible con un linfoma B difuso de células grandes. Esta evolución es excepcional, lo que hace este caso todavía más peculiar. La mayoría de los casos están asociados a la latencia antigénica de los inmunoblastos VEB positivos presentes ya en el diagnóstico inicial del linfoma de estirpe T. Actualmente se conoce que el estado de inmunosupresión producido por el propio microambiente tumoral y los tratamientos quimioterápicos favorecen la proliferación de estos inmunoblastos VEB positivos y su posterior escape tumoral<sup>13,14</sup>.

Por todo lo anterior, consideramos que este caso clínico es un ejemplo de evolución clonal que demuestra la importancia de la plasticidad del sistema

hematopoyético y del dinamismo mutacional para el desarrollo de las enfermedades oncohematológicas. Asimismo, ejemplifica la complejidad diagnóstica necesaria en el estudio de las eosinofilias.

## Para recordar

- La eosinofilia puede ser el primer signo de una enfermedad hematológica (mastocitosis sistémica, leucemias agudas, síndromes mielodisplásicos y patologías mieloproliferativas o linfoproliferativas crónicas), aunque es fundamental excluir las numerosas causas de eosinofilia secundaria, mucho más frecuentes.
- Las manifestaciones clínicas son derivadas de la infiltración/desgranulación de los eosinófilos, así como de la liberación de citocinas.
  - La mayoría son inespecíficas de origen dermatológico y/o gastrointestinal, aunque algunas pueden ser potencialmente fatales.
  - Existe cierta correlación entre la cifra de eosinófilos y el potencial riesgo de daño orgánico, especialmente cardiaco, aunque no constituye por sí mismo un criterio de tratamiento.
- El SHE variante linfocítica es poco frecuente. La hipereosinofilia se produce por la liberación de citocinas por parte de linfocitos T inmunofenotípicamente aberrantes que pueden evolucionar a LNH-T (10-15% de los casos).
- La transformación LNH-T a LNH-B es rara. La inmunosupresión producida por el propio microambiente tumoral favorece la proliferación de los inmunoblastos VEB positivos y el desarrollo de la enfermedad.
- La plasticidad del sistema hematopoyético, así como el dinamismo mutacional, permiten el escape tumoral y son claves para entender la evolución clonal de las enfermedades oncohematológicas.

## Bibliografía

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. World Health Organization Classification of Tumours. Revised 4<sup>th</sup> ed. Lyon, France: IARC; 2017.
2. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2019;94(10):1149-1167. doi: 10.1002/ajh.25617. PMID: 31423623.
3. Butt NM, Lambert J, Ali S, Beer PA, Cross NC, Duncombe A, et al. British Committee for Standards in Haematology. Guideline for the investigation and management of eosinophilia. *Br J Haematol.* 2017;176(4):553-572. doi: 10.1111/bjh.14488. PMID: 28112388.
4. Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes. *Blood.* 2015;126(9):1069-1077. doi:10.1182/blood-2014-11-551614
5. Cogan E, Schandené L, Crusiaux A, Cochaux P, Velu T, Goldman M. Brief report: clonal proliferation of type 2 helper T cells in a man with the hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med.* 1994;330(8):535-8. doi: 10.1056/NEJM199402243300804. PMID: 8302319.
6. Roufosse F, Cogan E, Goldman M. Lymphocytic variant hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2007;27(3):389-413. doi: 10.1016/j.jiac.2007.07.002. PMID: 17868856.

7. Lefèvre G, Copin MC, Staumont-Sallé D, Avenel-Audran M, Aubert H, Taieb A, et al. The lymphoid variant of hypereosinophilic syndrome: study of 21 patients with CD3-CD4+ aberrant T-cell phenotype. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(17):255-266. doi:10.1097/MD.0000000000000088
8. Lefèvre G, Copin MC, Roumier C, Aubert H, Avenel-Audran M, Grardel N, et al. CD3-CD4+ lymphoid variant of hypereosinophilic syndrome: nodal and extranodal histopathological and immunophenotypic features of a peripheral indolent clonal T-cell lymphoproliferative disorder. *Haematologica*. 2015;100(8):1086-95. doi: 10.3324/haematol.2014.118042.
9. Carpentier C, Verbanck S, Schandené L, Heimann P, Trépant AL, Cogan E, et al. Eosinophilia Associated With CD3-CD4+ T Cells: Characterization and Outcome of a Single-Center Cohort of 26 Patients. *Front Immunol*. 2020;11:1765. doi: 10.3389/fimmu.2020.01765. PMID: 32849632; PMCID: PMC7432433.
10. Walker S, Wang C, Walradt T, Hong BS, Tanner JR, Levinsohn JL, et al. Identification of a gain-of-function STAT3 mutation (p.Y640F) in lymphocytic variant hypereosinophilic syndrome. *Blood*. 2016;127(7):948-951. doi:10.1182/blood-2015-06-654277
11. Attygalle AD, Kyriakou C, Dupuis J, Grogg KL, Diss TC, Wotherspoon AC, et al. Histologic evolution of angioimmunoblastic T-cell lymphoma in consecutive biopsies: clinical correlation and insights into natural history and disease progression. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(7):1077-88. doi: 10.1097/PAS.0b013e31802d68e9. PMID: 17592275.
12. Ravoet M, Sibille C, Roufosse F, Duveillier H, Sotiriou C, Schandené L, et al. 6q- is an early and persistent chromosomal aberration in CD3-CD4+ T-cell clones associated with the lymphocytic variant of hypereosinophilic syndrome. *Haematologica*. 2005;90(6):753-65. PMID: 15951288.
13. Huang J, Zhang PH, Gao YH, Qiu LG. Sequential development of diffuse large B-cell lymphoma in a patient with angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Diagn Cytopathol*. 2012;40(4):346-51. doi: 10.1002/dc.21641. Epub 2011 Apr 6. PMID: 21472868.
14. Zettl A, Lee SS, Rüdiger T, Starostik P, Marino M, Kirchner T, et al. Epstein-Barr Virus-Associated B-Cell Lymphoproliferative Disorders in Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma and Peripheral T-Cell Lymphoma, Unspecified. *Am J Clin Pathol*. 2002;117(3):368-79. doi: 10.1309/6UTX-GVC0-12ND-JJEU. PMID: 11888076.

## Paciente de 65 años con pancitopenia y policondritis recidivante

Marta Ganet, Teresa Villalobos Prego, Marta Santaliestra Tomàs, Miquel Díaz Valls, Meritxell López de la Fuente, Ana Muntañola Prat, Ferran Vall-Ilovera Calmet, Josep M. Martí Tutusaus Carles Tolosa Ridao y Laura Camila Valencia Becerra

Servicio de Hematología, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Terrassa, España

### Resumen

#### Motivo de consulta

Hombre de 65 años derivado a consultas externas de hematología en marzo de 2018 por pancitopenia.

#### Historia clínica

Refiere episodios recurrentes de policondritis e infecciones de repetición.

Antecedentes patológicos:

- Sin alergias medicamentosas conocidas. Enolismo moderado.
- Hipertensión arterial en tratamiento médico.
- Dislipemia en tratamiento médico.
- Diabetes *mellitus* tipo 2 en tratamiento con antidiabéticos orales.
- Neoplasia prostática tratada con radioterapia y cirugía en mayo de 2017. Actualmente en respuesta completa.
- Policondritis recidivante diagnosticada en 2015. Inició con condritis de pabellones auriculares, oligoartritis y eritema nodoso en extremidades inferiores. Presentó buena respuesta inicial a glucocorticoides, pero se inició metotrexato por episodios recurrentes de condritis auricular.
- Síndrome de apnea-hipoapnea del sueño. Portador de presión positiva continua de las vías respiratorias nocturna.

#### Exploración física

Presenta signos de condritis bilateral en pabellón auricular. Auscultación cardiopulmonar sin hallazgos

destacables. No se palpan adenopatías. No presenta signos de diátesis hemorrágica mucocutánea. Abdomen blando, no doloroso a la palpación, no se palpan masas ni hepato-esplenomegalia.

#### Pruebas complementarias

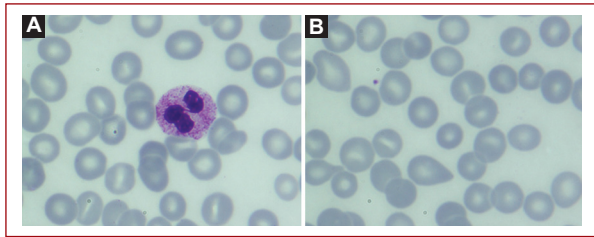
- Hemograma: hemoglobina 8,1 g/dl (13-17), hematocrito 24,3% (40-50), volumen corpuscular medio (VCM) 98,7 fl (83-101), plaquetas  $130 \times 10^9/l$  (150-410), leucocitos  $2,9 \times 10^9/l$  (4-10), neutrófilos 51% (40-80), linfocitos 42,1% (20-40), monocitos 5,9% (2-10), eosinófilos 0,3% (1-6), basófilos 0,7% (0,2-2), reticulocitos  $78,4 \times 10^9/l$  (50-100), velocidad de sedimentación globular (VSG) 100 mm/h (0-10).
- Bioquímica: función renal, ionograma y perfil hepático sin alteraciones. Lactato deshidrogenasa (LDH), folato, vitamina B12, metabolismo del hierro, T4 y hormona estimulante de la tiroides (TSH) normales.
- Coombs directo negativo.
- Coagulación básica sin alteraciones.
- Frotis de sangre periférica y aspirado de médula ósea (Figs. 1-3): este último mostró una celularidad aumentada, con presencia de todos los elementos de las líneas hematopoyéticas. Relación mielóide/eritroide correcta (3:1). Se observa un 1% de blastos. No se observan rasgos de dishemopoyesis superiores al 10%. Destaca la presencia de alteraciones tóxico-degenerativas en forma de vacuolización en la serie granulopoyética y eritropoyética.
- Citogenética: 46,XY[20].

Disponible en internet: 06-10-2022

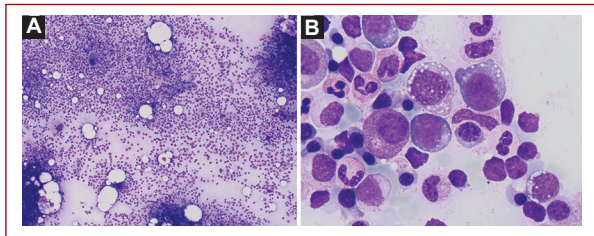
Sangre. 2022;41(Supl):45-48

[www.revistasangre.com](http://www.revistasangre.com)

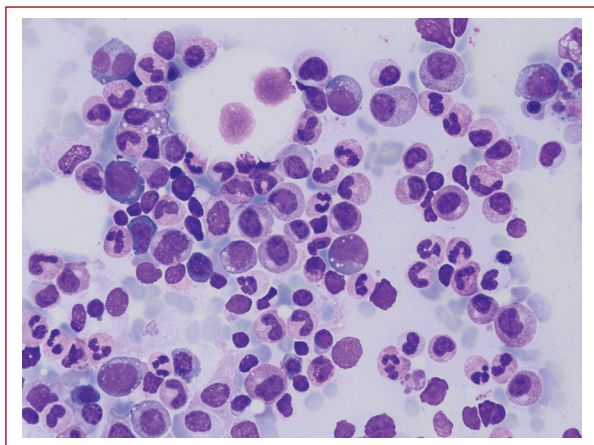




**Figura 1.** Frotis de sangre periférica (May Grünwald-Giemsa  $\times 1.000$ ). **A:** neutrófilo hiposegmentado. **B:** anisocitosis con presencia de estomatocitos, macrovalocitos y algún dacriocito.



**Figura 2.** Aspirado de médula ósea (May Grünwald-Giemsa). **A:** hipercelular. **B:** sin rasgos marcados de dishemopoyesis. Vacuolas en la serie granulopoyética y eritropoyética.



**Figura 3.** Aspirado de médula ósea (May Grünwald-Giemsa). Celularidad aumentada, sin rasgos de dishemopoyesis.

### Orientación diagnóstica inicial y evolución

Se descarta la presencia de síndrome mielodisplásico y la pancitopenia se atribuye a los probables efectos del metotrexato. Se inicia eritropoyetina a dosis de 10.000 U semanales, con lo que la hemoglobina mejora hasta 12,7 g/dl.

Posteriormente, aparece conjuntivitis y una lesión indurada en brazo, compatible con vasculitis profunda. Se aumenta la dosis de metotrexato y se realiza una tomografía por emisión de positrones que descarta vasculitis de gran vaso.

En junio de 2018 ingresa por neumonía sin aislamiento microbiológico. Se repite el aspirado de médula ósea en abril de 2019, que no muestra cambios respecto al mielograma previo. En noviembre de 2020 presenta un episodio de queratitis herpética. En diciembre de 2020 presenta lesiones pustulosas generalizadas compatibles con síndrome de Sweet.

En enero de 2021 presenta un episodio de trombosis venosa profunda. Se inicia anticoagulación con acenocumarol. En ese momento a nivel analítico presenta hemoglobina 11,2 g/dl (13-17), hematocrito 36,1% (40-50), VCM 106,8 fl (83-101), plaquetas  $149 \times 10^9/l$  (150-410), leucocitos  $5,05 \times 10^9/l$  (4-10), cayados 3%, neutrófilos 37% (40-80), linfocitos 55% (20-40), monocitos 2% (2-10), mielocitos 2%, metamielocitos 1%, VSG 88 mm/h (0-10). Bioquímica con función renal, ionograma y perfil hepático sin alteraciones. LDH, TSH, folato y vitamina B12 normales.

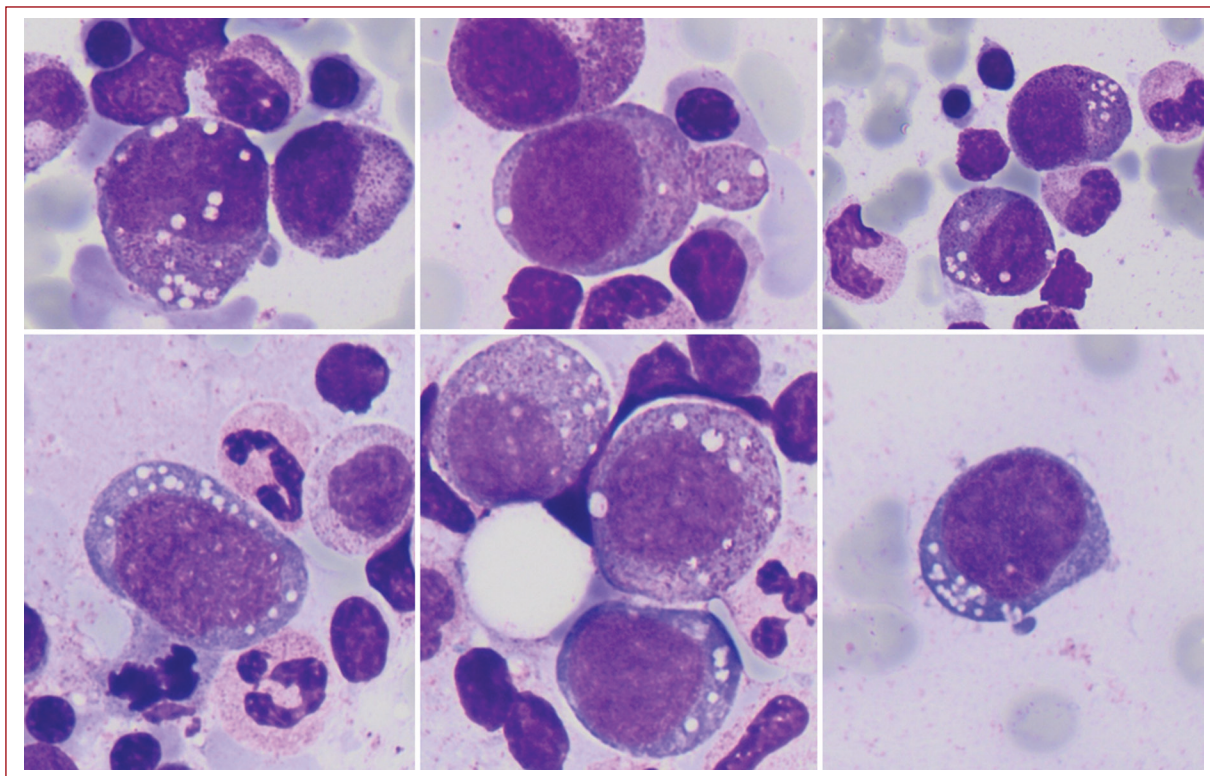
Se repite el aspirado de médula ósea que muestra una celularidad aumentada con presencia de todos los elementos de las líneas hematopoyéticas. Relación mielóide/eritroide conservada. Se observa un 2% de blastos. Rasgos de diseritropoyesis y disgranulopoyesis leves. Destaca la persistencia de vacuolas en las series granulopoyética y eritropoyética (Fig. 4). El cariotipo no muestra ninguna alteración.

Se completa el estudio con un panel mielóide de *next generation sequencing* (NGS) y se detectan las siguientes mutaciones:

- MPL: c.1771T>G p.Tyr591Asp con una frecuencia del 24,24%.
- ASXL1: c.1900\_1922delAGAGAGGCGGCCACCACTGCAT p.Glu635ArgfsTer15 con una frecuencia del 37,31%.
- U2AF1: c.470<sup>a</sup>>G p.Gln157Arg con una frecuencia del 31,11%.

### Discusión y diagnóstico

En diciembre de 2020 se publica el artículo «Somatic mutations in UBA1 and severe adult-onset autoinflammatory disease» en *The New England Journal of Medicine*<sup>1</sup>. En este artículo se secuencian exomas de los genes implicados en la ubiquitilación, vía conocida como la causante de enfermedades autoinmunes, con el objetivo de describir nuevas entidades. Se identifican 25



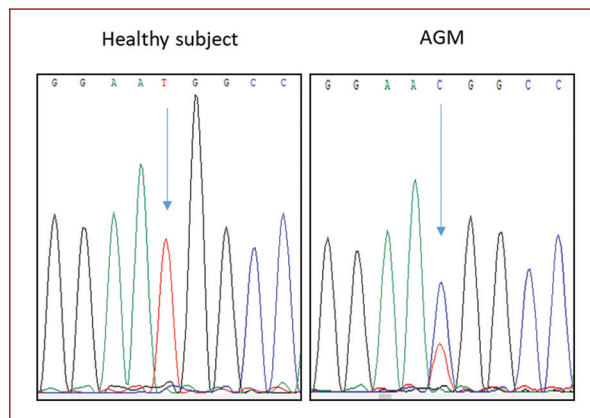
**Figura 4.** Aspirado de médula ósea (May Grünwald-Giemsa). Vacuolas en la serie granulopoyética y eritropoyética.

hombres con mutaciones somáticas que afectan a la metionina-41 (p.Met41) en el gen *UBA1*, que codifica la enzima E1, que inicia la ubiquitilación. Este gen se encuentra en el cromosoma X. Se detectan tres variantes como patógenas: p.Met41Thr (c.122T→C), p.Met41Val (c.121A→G) y p.Met41Leu (c.121A→C)<sup>11</sup>. Estas mutaciones se detectan en más de la mitad de las células madre hematopoyéticas, pero no en linfocitos ni en fibroblastos. También se observa que estos pacientes presentan características fenotípicas similares y que cumplen criterios clínicos de síndrome inflamatorio. Además, se objetiva una mayor frecuencia de eventos trombóticos, fiebre, dermatitis neutrofílica y vasculitis<sup>7,13,16</sup>.

A nivel hematológico, destaca la asociación con neoplasias hematológicas (síndromes mielodisplásicos o mieloma múltiple) y la presencia de citopenias, displasia<sup>3-5</sup> y vacuolas en las células precursoras mieloides y eritroides<sup>9,10,12</sup>.

A raíz de este estudio se identifica una nueva entidad que se denomina síndrome de Vexas (*vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic mutations*). Tras esta publicación, nos planteamos descartar esta entidad en nuestro paciente.

Se realiza el estudio genético y se detecta la variante p.(Met41Thr) en el exón 3 del gen *UBA1* (Fig. 5).



**Figura 5.** En el análisis del gen *UBA1* se detecta la variante p.(Met41Thr) en el exón 3 de dicho gen y en la forma de mosaicismo. De acuerdo con las recomendaciones del *American College of Medical Genetics and Genomics*, esta variante se clasifica como variante patológica.

## Tratamiento y evolución

Se han publicado diversos estudios sobre el manejo de los pacientes con síndrome de Vexas<sup>5,8,18</sup>. El tratamiento curativo se basa en la erradicación de las

células madre hematopoyéticas, donde se detecta la mutación de *UBA1*. Bajo esta premisa, se sugiere que el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos es la única opción curativa<sup>17</sup>. Sin embargo, dada la elevada morbimortalidad de este procedimiento y la gran comorbilidad de estos pacientes por afectación multiorgánica, se deben considerar otras alternativas terapéuticas.

Se han valorado distintos fármacos anticitocinas inflamatorias, como los inhibidores de factor de crecimiento transformante alfa, interleucina (IL) 1, IL-6 e IL-17<sup>18</sup>. La mayoría de los fármacos no han demostrado una mejoría significativa ni sostenida de los síntomas inflamatorios.

Por otro lado, se han propuesto otras alternativas terapéuticas con la intención de reducir la carga clonal de la hematopoyesis *UBA1* mutada. Los agentes hipometilantes han demostrado su eficacia en síndromes mielodisplásicos (SMD), incluso en pacientes con manifestaciones inflamatorias asociadas. Se han utilizado en los pacientes con síndrome de Vexas y síndrome mielodisplásico. Un estudio reciente del grupo francés de síndromes mielodisplásicos recoge los datos de eficacia y seguridad del tratamiento con azacitidina en 11 pacientes con VEXAS con SMD<sup>19</sup>. Se objetivan respuestas hasta en un 46% de los casos.

Debido a que nuestro paciente presenta un ECOG de 2 y un índice de Sorrow elevado, no se considera tributario a trasplante alogénico inicialmente. Se inicia tratamiento con azacitidina 75 mg/m<sup>2</sup>, del que recibe un ciclo. Finalmente, el paciente es *exitus* en julio de 2021 por *shock* séptico de foco respiratorio<sup>2</sup>.

## Para recordar

- El síndrome de VEXAS (vacuolas, enzima E1, ligado al cromosoma X, autoinflamatorio, mutaciones somáticas) es causado por mutaciones somáticas en el gen *UBA1*, presente en las células madre hematopoyéticas.
- Los pacientes cursan con síntomas autoinflamatorios, son refractarios al tratamiento inmunosupresor y pueden presentar hemopatías asociadas.

- Es importante diagnosticar a estos pacientes de manera rápida para evitar el deterioro del estado general y poder valorar un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

## Bibliografía

1. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, et al. Somatic Mutations in *UBA1* and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. *N Engl J Med*. 2020; 383: 2628-2638.
2. Kleiger G, Mayor T. Perilous journey: a tour of the ubiquitin-proteasome system. *Trends Cell Biol*. 2014; 24: 352-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4037451>
3. Obiorah IE, Patel BA, Groarke EM, Wang W, Trick M, Ombrello AK, et al. Benign and malignant hematologic manifestations in patients with VEXAS syndrome due to somatic mutations in *UBA1*. *Blood Adv*. 2021; 5: 3203-3215.
4. Levy-Lahad E, King MC. Hiding in Plain Sight - Somatic Mutation in Human Disease. *N Engl J Med*. 2020; 383: 2680-2682.
5. Mekinian A, Grignano E, Braun T, et al. Systemic inflammatory and autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia: a French multicentre retrospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55: 291-300.
6. Lee SJ, Park JK, Lee EY, et al. Certain Autoimmune Manifestations Are Associated With Distinctive Karyotypes and Outcomes in Patients With Myelodysplastic Syndrome: A Retrospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95: e3091.
7. Ferrada MA, Sikora KA, Luo Y, et al. Somatic Mutations in *UBA1* Define a Distinct Subset of Relapsing Polychondritis Patients with VEXAS Syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2021; 73: 1886-1895.
8. Bourbon E, Heiblig M, Gerfaud-Valentin M, et al. Therapeutic options in Vexas syndrome: insights from a retrospective series. *Blood*. 2021; 137: 3682-3684.
9. Gumari C, Pagliuca S, Durkin L, et al. Vacuolization of hematopoietic precursors: an enigma with multiple etiologies. *Blood*. 2021; 137: 3685-3689.
10. Lytle L, Bagg A. VEXAS: A Vivid New Syndrome Associated with Vacuoles in Various Hematopoietic Cells. *Blood*. 2021; 137: 3690.
11. Poulter JA, Collins JC, Cargo C, et al. Novel somatic mutations in *UBA1* as a cause of VEXAS syndrome. *Blood*. 2021; 137: 3676-3681.
12. Fan BE, Cao L, Gallardo CA, Lee SMS, Koh LW, Goh LL, et al. Myeloid and lymphoid vacuolation in VEXAS syndrome. *Am J Hematol*. 2021; 96: 1056-1057.
13. Grayson PC, Patel BA, Young NS. VEXAS syndrome. *Blood*. 2021; 137: 3591-3594.
14. Oo TM, Koay JTJ, Lee SF, Lee SMS, Lim XR, Fan BE. Thrombosis in VEXAS syndrome. *J Thromb Thrombolysis*. 2021: 1-6. Online ahead of print.
15. Koster MJ, Kourelis T, Reichard KK, Kermani TA, Beck DB, Cardona DO, et al. Clinical Heterogeneity of the VEXAS Syndrome: A Case Series. *Mayo Clin Proc*. 2021; 96: 2653-2659.
16. Muratore F, Marvisi C, Castrignanò P, Nicoli D, Farnetti E, Bonanno O, et al. VEXAS syndrome: a case series from a single-center cohort of Italian patients with vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2022; 74: 665-670.
17. Diarra A, Duployez N, Fournier E, Preudhomme C, Coiteux V, Magro L, et al. Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with VEXAS syndrome: a two center experience. *Blood Adv*. 2022; 6: 998-1003.
18. Heiblig M, Patel BA, Groarke EM, Bourbon E, Sujbert P. Toward a pathophysiology inspired treatment of VEXAS syndrome. *Semin Hematol*. 2021; 58: 239-246.
19. Comont T, Heiblig M, Rivière E, Terriou L, Rossignol J, Bouscary D, et al; French VEXAS study group, Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) and MedecineInterne, HEMato et ONco (MINHEMON) group. Azacitidine for patients with Vacuoles, E1 Enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic syndrome (VEXAS) and myelodysplastic syndrome: data from the French VEXAS registry. *Br J Haematol*. 2022; 196: 969-974.

## Mujer de 63 años con pancitopenia y blastos con granulación

Alba Mesa Tudel, Elisa Orna Montero, Isabel Granada Font, Lurdes Zamora Plana, Marc Sorigué Tomàs, Anna Torrent Catarineu y José Tomás Navarro Ferrando

Servicio de Hematología, Institut Català d'Oncologia - Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras, Badalona, España

### Historia clínica

Mujer de 63 años. Fumadora de 20 cigarrillos al día. Como único antecedente patológico, refería un adenoma tubular en colon sigmoideo con displasia epitelial de bajo grado que fue resecado en agosto de 2021. No tomaba ningún tratamiento de manera habitual.

### Motivo de consulta

Consultó a su centro de atención primaria por astenia de una semana de evolución sin otra sintomatología asociada. Se realizó un hemograma en el que se detectó anemia, trombocitopenia y leucocitosis. En el frotis de sangre periférica se observaron blastos, motivo por el cual se trasladó a nuestro centro.

### Exploración física

ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 1. Buen estado general. Palidez cutáneo-mucosa. Auscultación cardiaca y respiratoria normal. Abdomen blando, no doloroso a la palpación, sin masas ni visceromegalias. Extremidades inferiores sin edemas ni signos de trombosis venosa profunda. No se palpaban adenopatías periféricas.

### Exploraciones complementarias

#### Estudio de sangre

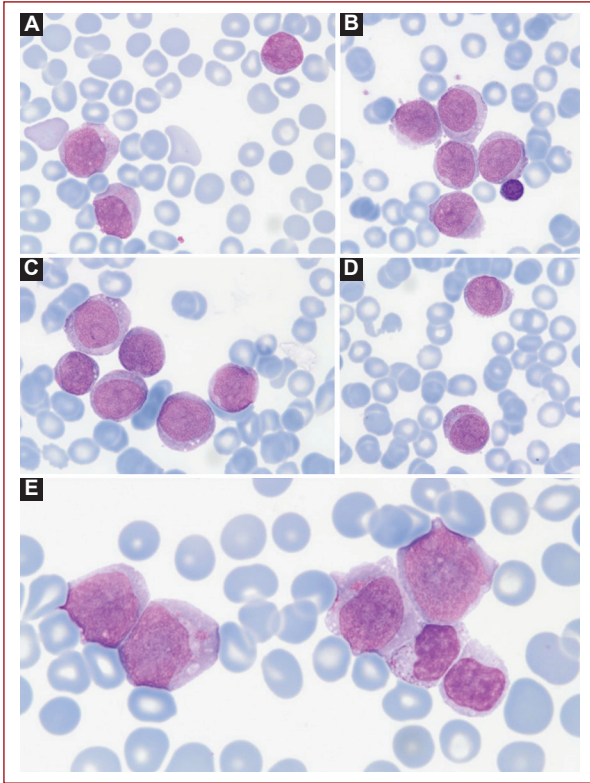
– Hemograma: leucocitos  $42,6 \times 10^9/l$  (3% neutrófilos, 25% linfocitos, 72% blastos), hemoglobina 69 g/l, volumen corpuscular medio 100 fl, plaquetas  $48 \times 10^9/l$ .

- Frotis: presencia de blastos de tamaño y aspecto heterogéneo. Unos de mediano tamaño, relación núcleo/citoplasma elevada, núcleo de cromatina laxa con presencia de uno o más nucléolos y citoplasma escaso. Otros de mayor tamaño, relación núcleo/citoplasma menor, núcleo de cromatina laxa con presencia de uno o más nucléolos y citoplasma amplio y basófilo. Algunos con vacuolas citoplasmáticas y muchos con granulación (Fig. 1).
- Hemostasia: ratio de tiempo de protrombina 1,1 (normal: 0,7-1,29), ratio de tiempo de tromboplastina parcial activado 0,81 (normal: 0,7-1,29), fibrinógeno 573 (normal: 150-450) mg/dl.
- Bioquímica: urea 35,3 (normal: 17-43) mg/dl, creatinina 0,91 (normal: 0,55-1,02) mg/dl, ácido úrico 8,8 (normal: 2,6-6) mg/dl, sodio 138 (normal: 136-146) mmol/l, potasio 3,8 (normal: 3,5-5,1) mmol/l, bilirrubina total 0,33 (normal: 0,3-1,2) mg/dl, fosfatasa alcalina 52 (normal: 30-120) U/l, aspartato aminotransferasa 31 (normal: 3-35) U/l, alanina aminotransferasa 14 (normal: 3-35) U/l, gamma-glutamil transpeptidasa 21 (normal: 0-38) U/l, lactato deshidrogenasa 1234 (normal: 135-247) U/l, proteína C reactiva 14,4 (normal: 0-5) mg/l.
- Eritropatología: reticulocitos  $16 \times 10^9/l$  (normal: 40-85), ferritina 640 (normal: 30-400) ng/ml, cobalamina 533 (normal: 187-883) pg/ml, ácido fólico 5,2 (normal: > 5,3) ng/ml.

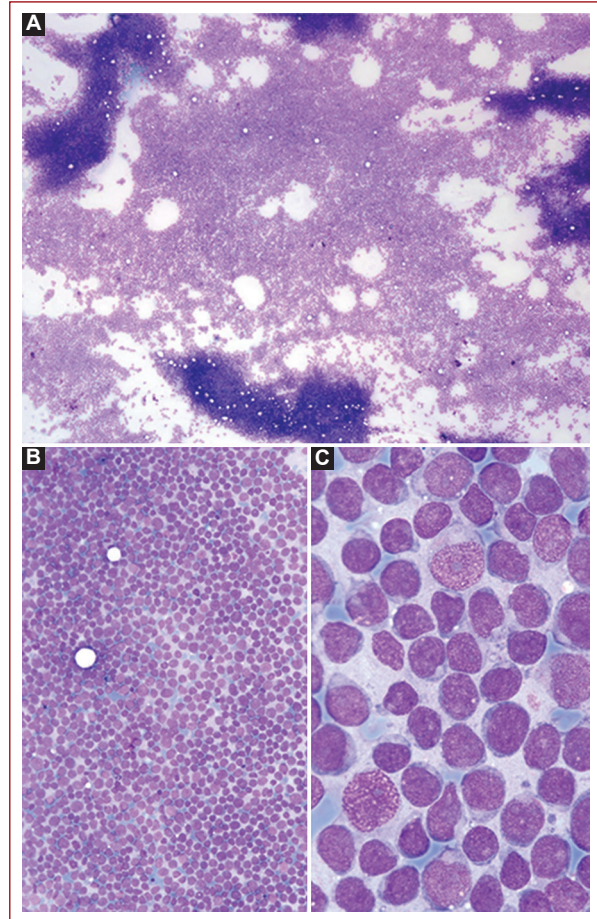
#### Estudio de médula ósea

– Mielograma: celularidad abundante con grasa muy disminuida. Infiltración masiva por blastos (98%) de las mismas características que los observados en la

Disponible en internet:  
Sangre. 2022;41(Supl):49-56  
[www.revistasangre.com](http://www.revistasangre.com)



**Figura 1.** Frotis de sangre periférica. May Grünwald-Giemsa. En las imágenes puede observarse la heterogeneidad de la población blástica, con elementos de tamaño y relación núcleo/citoplasma variable. Así mismo, se puede ver la granulación y la vacuolización citoplasmática.



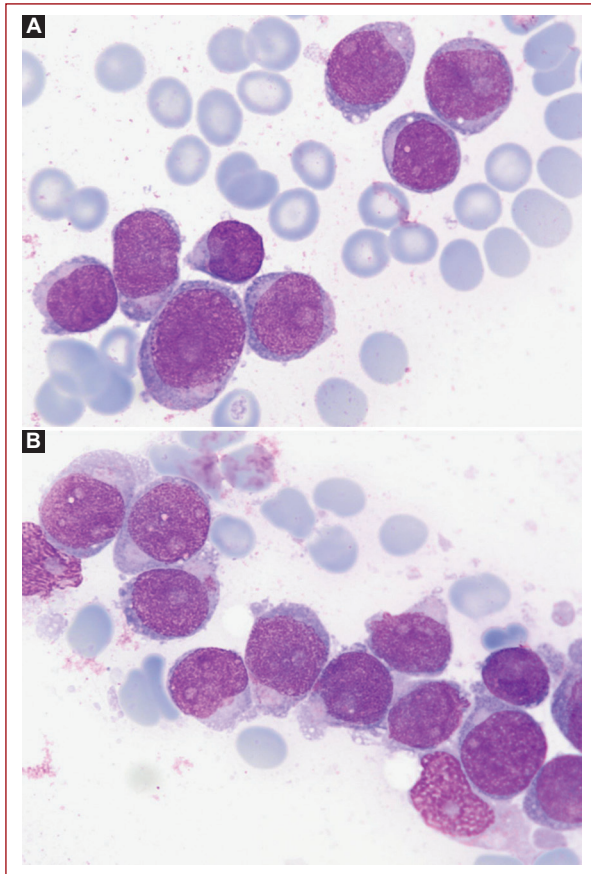
**Figura 2.** Médula ósea. May Grünwald-Giemsa. Médula ósea hiper celular con grasa muy disminuida. Infiltración masiva por blastos.

sangre periférica. Series eritroide, granulopoyética y megacariocítica prácticamente ausentes (Figs. 2 y 3). Mieloperoxidasa negativa. Alfa-naftil butirato esterasa negativa. Alfa-naftil acetato esterasa positiva en un 8% de los blastos y negativa tras inhibición con fluoruro de sodio (Fig. 4).

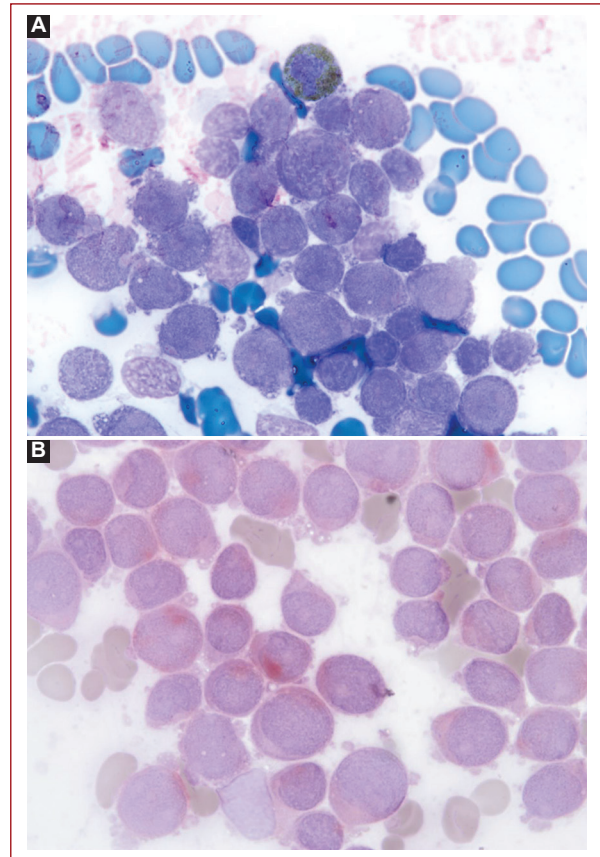
- Citometría de flujo: se detectó un 94,5% de células inmaduras (CD34+, CD45+débil, nTdT++), que expresaban marcadores característicos de línea B (CD19+, cyCD79a+) en ausencia de marcadores de línea T (CD2, CD3, CD7), y mostraban expresión para CD13 de forma débil, CD15 y CD65 de forma parcial y CD33 de forma intensa. Estas células mostraban expresión heterogénea para CD10 en ausencia de inmunoglobulinas en la membrana y en el citoplasma. Los blastos expresaban de manera aberrante CD73 y CD304 y no expresaban CD14, CD64 ni CD11c. El fenotipo era de leucemia aguda linfoblástica (LAL) B común (BII) con expresión de marcadores mieloides CD33, CD13 de forma débil y CD15 y CD65 de forma parcial (Fig. 5).

- Citogenética: se analizaron 20 metafases. Todas ellas mostraban un clon alterado con un cariotipo de 46 cromosomas con las siguientes anomalías: monosomías de los cromosomas 7 (pérdida de *IKZF1*) y 20, trisomías de los cromosomas 8 y 21 más una deleción de 9p en 7 metafases (pérdida de *JAK2*, *CDKN2A/B* y *PAX5*) (Figs. 6 y 7).

- Cariotipo: 46,XX,-7,+8,del(9)(p12)[7],-20,+21[cp20].
- FISH: no se observó el reordenamiento de los genes *KMT2A* (11q23), *JAK2* (9p24), *CRLF2* (Xp22.3/Yp11.3), *ABL1* (9q34), *ZNF384* (12p13.31) ni *PAX5* (p12).
- SNP-array genómico: se detectaron cinco deleciones patogénicas que afectaban al cromosoma 9, entre las que destacaban: 9p21.3 (microdeleción homocigota de 550Kb que produce la pérdida bialélica de *CDKN2A/2B*), 9p24.1p21.2 (deleción de 21.1Mb en mosaico de un 40% que afecta al gen



**Figura 3.** Médula ósea. May Grünwald-Giemsa. Blastos a mayor aumento.



**Figura 4.** Médula ósea. **A:** mieloperoxidasa negativa. **B:** alfa-naftil acetato esterasa positiva de forma difusa y en algunos en mazacote.

*JAK2*) y 9p13.3p13.2 (delección de 4.2Mb en mosaico de un 40% que afecta al gen *PAX5*). También se detectaron las monosomías de los cromosomas 7 (pérdida de *IKZF1*) y 20 más las trisomías 8 y 21.

– Biología molecular:

- RT-PCR: no se observó el gen de fusión *BCR-ABL1*. No se detectaron las duplicaciones en tándem del dominio JM del gen *FLT3*. Se detectaron dos mutaciones del dominio tirosina cinasa (TKD) del gen *FLT3* (codones 835 y 842). No se detectaron mutaciones de los genes *NPM1*, *IDH1* e *IDH2*.
- Panel dirigido de NGS (*Next Generation Sequencing*) (76 genes): se detectaron dos mutaciones patogénicas en los genes *DNMT3A* (VAF 45.92%) y *FLT3* (VAF16.71%) y una mutación probablemente patogénica en el gen *FLT3* (VAF 5.53%). Además, se observó una alteración en el número de copias (CNV) compatible con las alteraciones descritas por cariotipo (-7, +8, del(9p), -20 y +21) (Figs. 8 y 9).

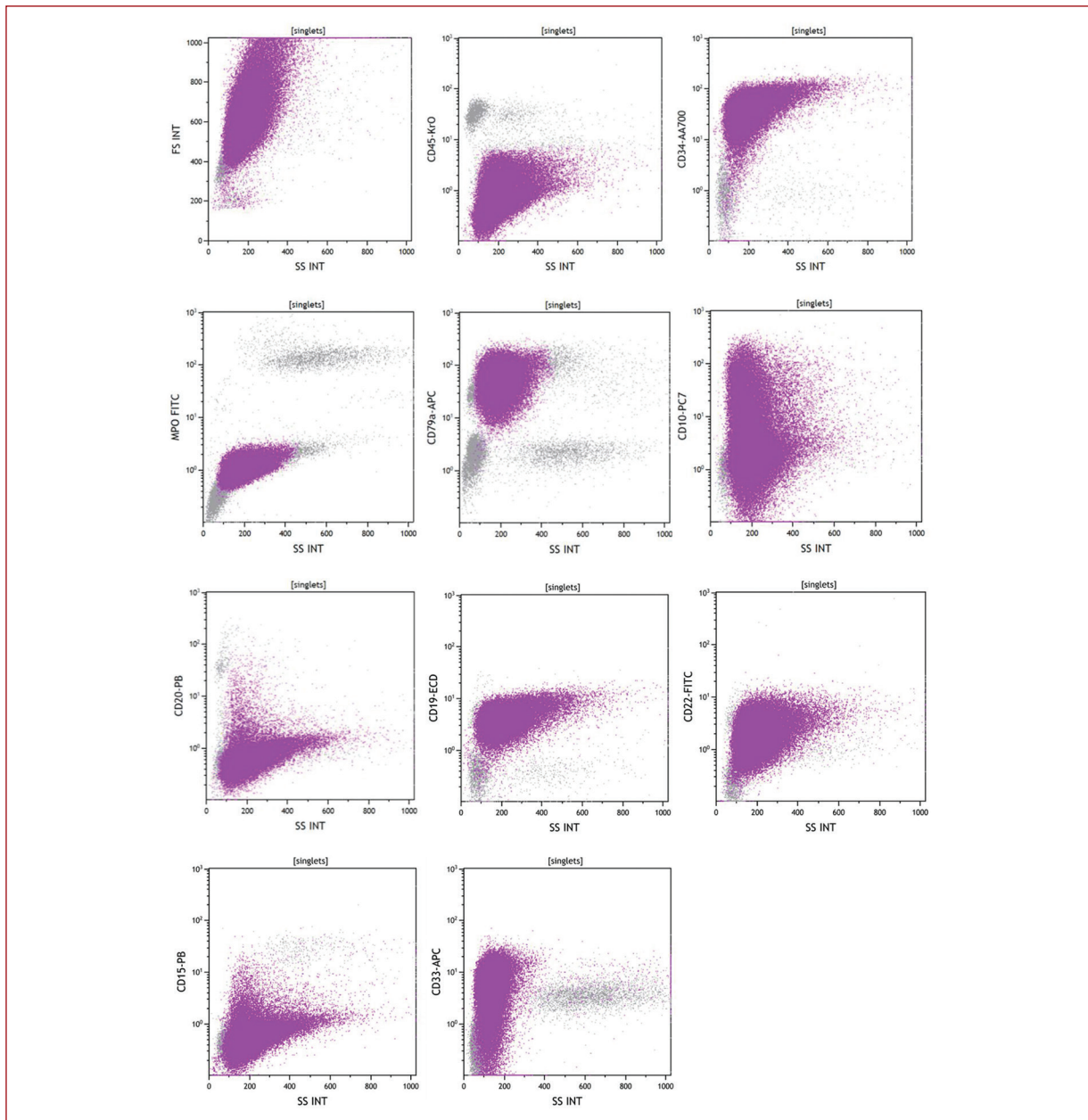
- Panel de expresión de 40 genes en clúster jerarquizado mediante la técnica de ARN-Seq por NGS dirigido a *BCR-ABL-like*: patrón de expresión no compatible.

## Diagnóstico

Leucemia aguda linfoblástica B (LAL-B) no especificada en otra categoría.

## Tratamiento y evolución

La paciente inició tratamiento según el protocolo PETHEMA LAL -2019 con prednisona, daunorubicina, l-asparaginasa y vincristina. En la reevaluación posterior a la inducción presentó una remisión citológica completa con una enfermedad mínima medible por inmunofenotipo negativa y un cariotipo normal. Realizó posteriormente una primera consolidación con prednisona, metotrexato, l-asparaginasa y vincristina y una

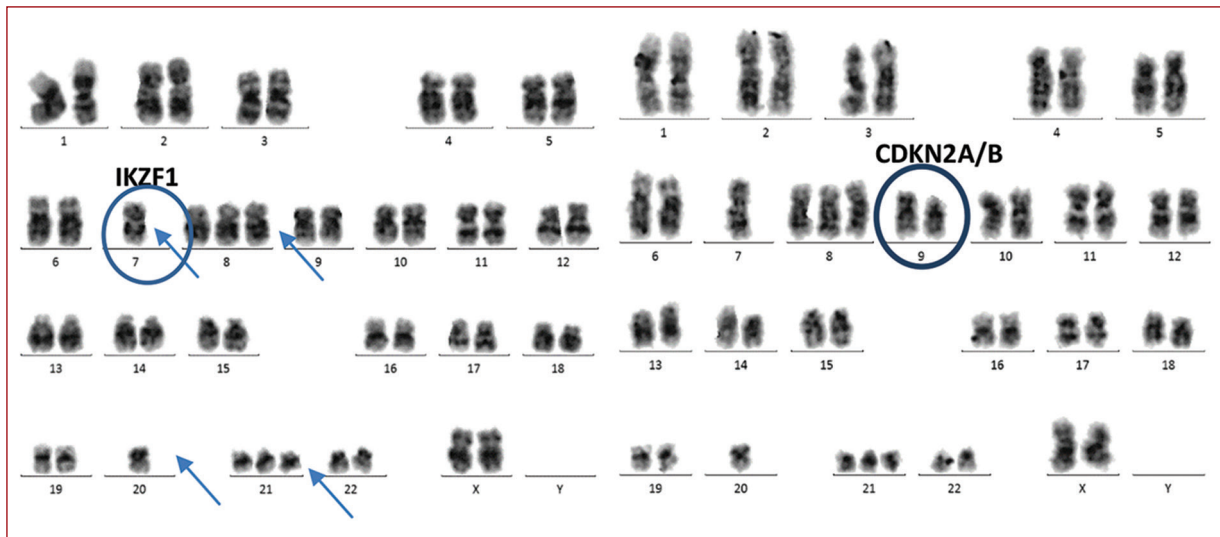


**Figura 5.** Imágenes de citometría de flujo.

segunda consolidación con citarabina, l-asparaginasa, dexametasona y triple terapia intratecal, manteniendo la respuesta. Actualmente está en curso de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de donante no emparentado con compatibilidad 10/10 acondicionado con fludarabina y melfalán y profilaxis de la enfermedad de injerto contra receptor con ciclofosfamida, tacrolimus y micofenolato de mofetilo.

## Discusión

La granulación citoplasmática se considera uno de los rasgos citológicos distintivos del mieloblasto y cuando se observa debe sospecharse que las células que tenemos frente al objetivo de nuestro microscopio son de línea mielóide. Si además, como en el caso previamente descrito, la morfología y la citoquímica de los blastos son sugestivos de esta línea celular, la



**Figura 6.** Cariotipo, patr3n de bandas G: 46,XX,-7,+8,del(9)(p12)[7],-20,+21[cp20].

detecci3n de marcadores fenot3picos de l3nea linfoide B es inesperada y sorprendente. Sin embargo, aunque es una rareza, la granulaci3n citoplasm3tica puede verse tambi3n en linfoblastos<sup>1</sup>. Estos casos se clasifican dentro de un subgrupo citol3gico denominado LAL granular.

La LAL granular es un subtipo poco frecuente que representa entre un 2-7% de las LAL en poblaci3n pedi3trica<sup>2</sup> y es muy rara en pacientes de edad adulta, habiendo un total de 30 casos descritos en la literatura<sup>3-14</sup>. La mayor3a de ellos son LAL-B con alg3n caso de LAL-T. Parece estar asociada a un peor pron3stico tanto en poblaci3n pedi3trica como adulta, pero hay pocos estudios al respecto y con resultados controvertidos<sup>2,3</sup>.

La definici3n de LAL granular requiere de la presencia de m3s de un 1% de blastos con granulaci3n, aunque en la realidad, la mayor3a de ellas presentan m3s de un 5%<sup>15</sup>. Se cree que estos gr3nulos son el resultado de una alteraci3n en la formaci3n, fusi3n o destrucci3n de las organelas celulares<sup>2,12,13</sup>. En todos los casos descritos, la granulaci3n es negativa para mieloperoxidasa y puede ser positiva para otras t3cnicas citoqu3micas como PAS (3cido pery3dico de Schiff), fosfatasa 3cida, negro Sud3n y esterazas, presentado estas 3ltimas un grado de inhibici3n con fluoruro de sodio (NaF) variable. En nuestra paciente, los blastos fueron negativos para mieloperoxidasa, alfa-naftil butirato esterasa y positivos para alfa-naftil acetato esterasa, que se inhibi3 con NaF.

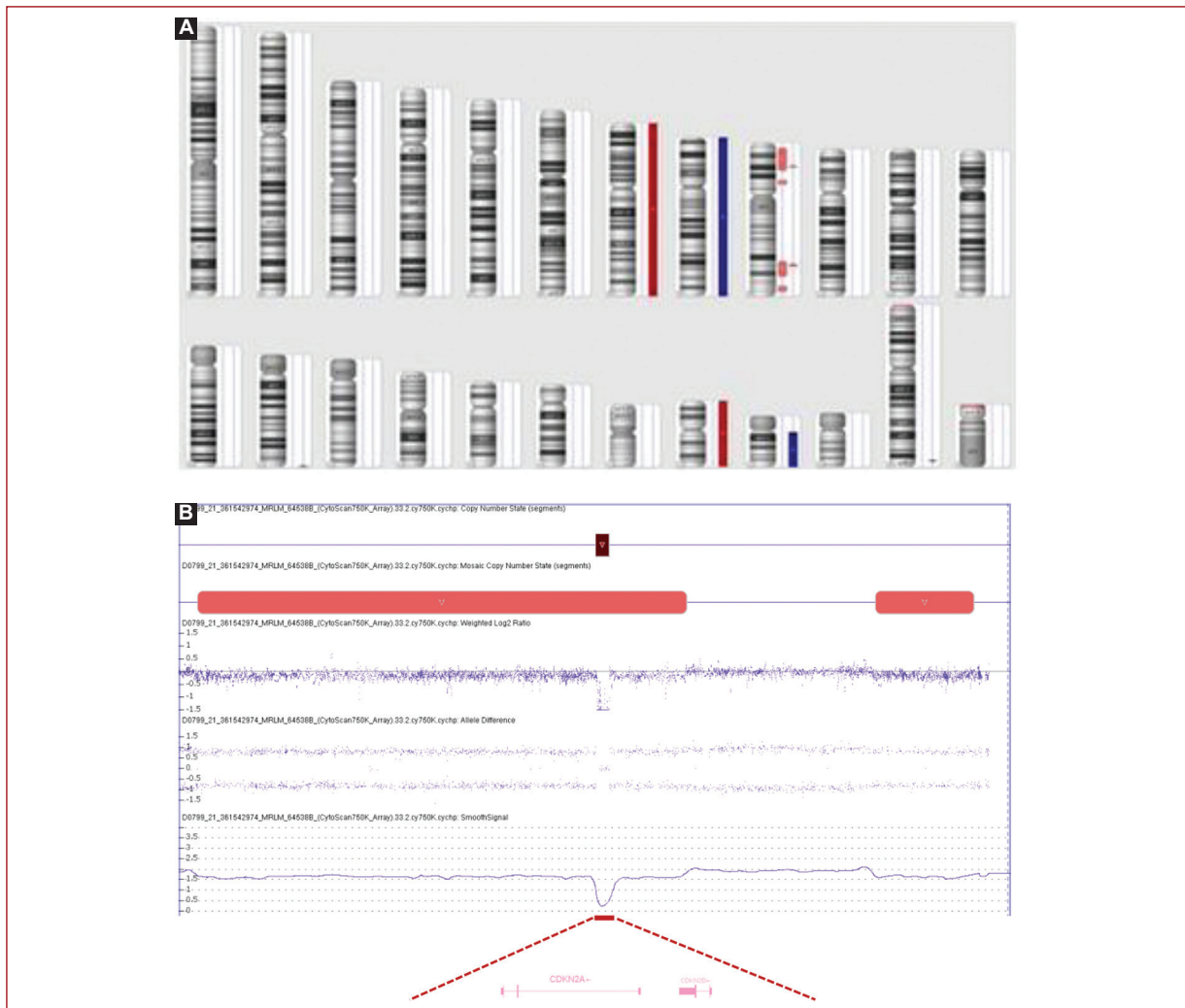
La morfolog3a celular es variable, con casos en los que los blastos tienen un aspecto claramente mieloides, con un mayor tama3o y un citoplasma amplio, mientras que otros tienen aspecto de linfoblasto, con menor tama3o y citoplasma m3s escaso. Tambi3n hay casos donde conviven ambas morfolog3as.

En cuanto a la citometr3a de flujo, la mayor3a de los casos se corresponden con LAL-B con maduraci3n y es com3n en ellas la expresi3n de CD10. En algunos se ha descrito, al igual que en el nuestro, la expresi3n aberrante de marcadores de l3nea mieloides como CD13 o CD33<sup>13</sup>. Debido a la expresi3n de esterazas y con el objetivo de descartar que se tratase de una leucemia aguda de linaje ambiguo, se estudiaron marcadores monoc3ticos, que resultaron negativos.

Las caracter3sticas gen3ticas de los casos descritos en la literatura de LAL granular son muy escasos y no se realizaron en la mayor3a de ellos.

El estudio citogen3tico de nuestra paciente, que incluy3 el cariotipo convencional, la FISH (hibridaci3n fluorescente *in situ*) y el estudio de SNP-arrays no permiti3 clasificarla en ninguna de las entidades con alteraciones citogen3ticas recurrentes descritas por la Organizaci3n Mundial de la Salud (OMS) 2017, por lo que quedar3a incluida dentro de la categor3a de LAL NOS (*not otherwise specified*). Debido al perfil inmunofenot3pico que presentaba, se descart3 tambi3n el reordenamiento o p3rdida del gen ZNF384, recientemente descrito en casos de LAL-B con expresi3n de CD13 y CD33<sup>16</sup>. Por otro lado, las alteraciones citogen3ticas detectadas est3n descritas en LAL-B. La





**Figura 7.** Resultado SNP-array. **A:** imagen del cariotipo. Las barras azules indican ganancia (trisomía de los cromosomas 8 y 21) y las barras rojas indican pérdida (monosomía de los cromosomas 7 y 20). **B:** imagen de la microdelección homocigota de 9p21.3 (pérdida bialélica de CDKN2A/2B).

presencia de la monosomía del cromosoma 7 y de la deleción de 9p, implicando las pérdidas de los genes *IKZF1* y *CDK2A/B*, se consideran de alto riesgo. Estas alteraciones le confieren un mal pronóstico y por tanto requiere un tratamiento de consolidación con trasplante alogénico.

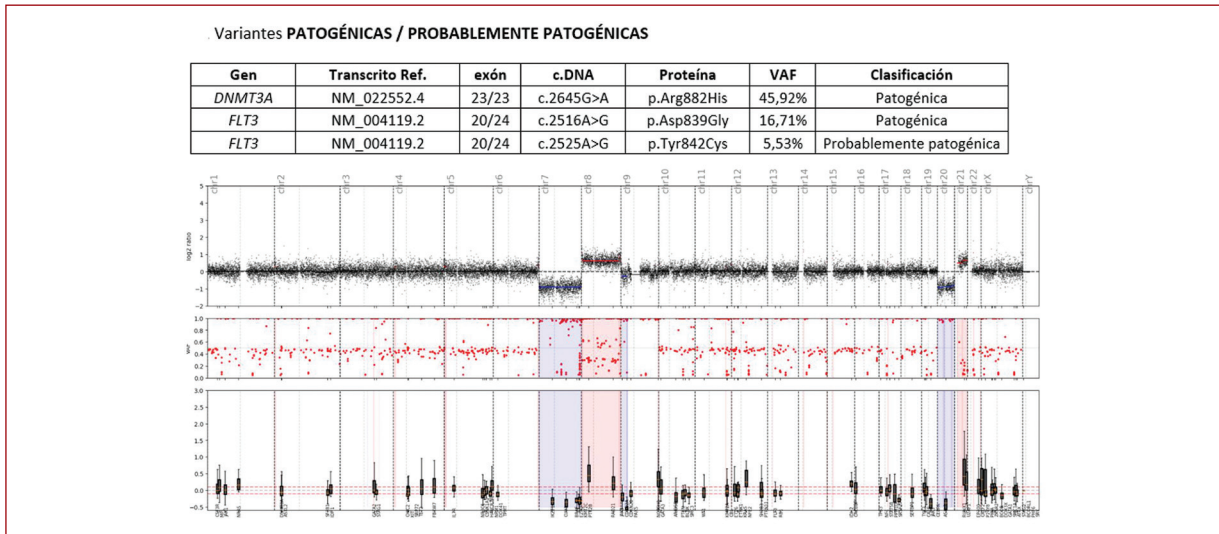
El estudio molecular mostró una mutación patogénica y una probablemente patogénica en el dominio tirosina cinasa del gen *FLT3*. Las mutaciones en este gen están ampliamente descritas en leucemia aguda mieloide (LAM), mientras que son mucho menos frecuentes en LAL. Tanto las mutaciones de tipo ITD como TKD están descritas en LAL de población pediátrica y recientemente se ha descrito su asociación con reordenamientos del gen *KMT2A* e hiperdiploidía<sup>17,18</sup>.

Se han hallado también mutaciones de *FLT3* en algunos casos catalogados como LAL *BCR-ABL-like*, entidad provisional establecida en la clasificación de la OMS 2017<sup>19</sup>. En nuestra paciente se han descartado, entre otros, el reordenamiento de *KMT2A* y la hiperdiploidía. Se ha descartado también que se trate de un caso tipo *BCR-ABL-like* con la realización de un panel de expresión génica que incluye 40 genes relacionados con esta entidad<sup>20</sup>.

Por otro lado, se detectó también una mutación patogénica del gen *DNMT3A*, la cual se encuentra de manera relativamente frecuente en neoplasias mieloides y en algunos casos de LAL-T, pero no hemos encontrado ningún caso en la literatura de LAL-B con mutación en este gen.

Panel NGS	Haematology OncoKitDx
<b>Listado de genes estudiados</b>	
Secuenciación de regiones exónicas completas de 78 genes: <i>ARID5B, ASXL1, ASXL2, ATRX, BCOR, BCORL1, BLNK, BRAF, CALR, CBL, CDKN2A, CDKN2B, CEBPA, CHIC2, CREBBP, CRLF2, CSF3R, CSNK1A1, CUX1, DDX3X, DDX41, DNMT3A, EP300, ETNK1, ETV6, EZH2, FBXW7, FLT3, GATA1, GATA2 (e intrón 4), GATA3, HAVCR2, IDH1, IDH2, IKZF1, IL7R, JAK1, JAK2, JAK3, KIT, KMT2A, KMT2C, KRAS, MPL, NFI, NFE2, NOTCH1, NPM1, NR3C1, NRAS, P2RY8, PAX5, PHF6, PIGA, PPM1D, PTEN, PTK2B, PTPN11, RAD21, RBL1, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SH2B3, SMC1A, SMC3, SRP72, SRSF2, STAG1, STAG2, STAT5B, TET2, TP53, TPMT, TYK2, UZF1, WT1, ZRSR2</i>	
Captura de 27 genes de fusión con cualquiera de sus reordenamientos posibles: <i>ABL1</i> (región 5'UTR, intrones 1, 2 y 3), <i>ABL2</i> (intrones 3, 4 y 5), <i>BCR</i> (intrones 6, 13, 14, 15 y 19), <i>CBFA2T3</i> (intrones 10 y 11 y región 3'UTR), <i>CBFB</i> (intrón 5), <i>CSF1R</i> (intrón 11 y 13), <i>EPOR</i> (intrón 7 y CDS exón 8), <i>ETV6</i> (intrones 2, 3, 4 y 5), <i>FGFR1</i> (intrones 7, 8, 9 y 10), <i>FUS</i> (intrones 5, 6, 7, 8, 9, 11 y 14), <i>JAK2</i> (intrones 8, 9, 10, 11, 15, 16, 17, 18 y 19), <i>KMT2A</i> (intrones 6, 7, 8, 9, 10, 11, 15, 22 y 29), <i>MEF2D</i> (intrones 5 y 6), <i>MXI1</i> (intrones 1 y 2), <i>MYH11</i> (intrón 7), <i>NPM1</i> (intrón 4), <i>NUP214</i> (intrones 1, 9, 16 y 17), <i>NUP98</i> (intrones 10, 11, 12, 13 y 14), <i>PDGFRA</i> (intrones 11 y 12), <i>PDGFRB</i> (intrones 9, 10, 11 y 12), <i>RARA</i> (intrón 2), <i>RBM15</i> (intrón 1), <i>RUNX1</i> (intrón 6), <i>SET</i> (intrón 7), <i>STIL</i> (región 5'UTR), <i>TAL1</i> (intrón 3) y <i>TCF3</i> (intrones 13, 14, 15, 16 y 17).	

**Figura 8.** Genes incluidos en el panel NGS (*Next Generation Sequencing*).



**Figura 9.** Resultado NGS (*Next Generation Sequencing*) (detección de variantes y alteración en el número de copias [CNV]: pérdidas en azul y ganancias en rojo).

En cuanto al tratamiento, hasta el momento se aplican los protocolos habituales de cada centro para LAL-B. Existen varios ensayos clínicos en población pediátrica que añaden a este tratamiento estándar, fármacos inhibidores de *FLT3* como midostaurina, quizartinib o sorafenib, entre otros.

En resumen, estamos ante un caso de LAL-B con varios rasgos característicos de línea mieloide que van desde la morfología de los blastos hasta características fenotípicas y moleculares. ¿Podría esto significar que la mutación originaria de esta leucemia está en una célula pluripotencial muy indiferenciada? ¿Representará esto un subtipo distinto de leucemia con un pronóstico diferente? Por el momento sabemos muy poco al respecto y esto es solo una hipótesis que no podemos demostrar. Pero sí nos gustaría destacar con este caso la importancia del estudio integrado en hematología con el objetivo de conseguir un diagnóstico completo y fiable. También se pone de manifiesto la necesidad de disponer de más

estudios que permitan estratificar mejor los diferentes subtipos de leucemias y permitir realizar el mejor tratamiento disponible para cada paciente.

### Para recordar

- La presencia de granulación en los blastos, así como la positividad para esterasas, no son siempre características definitorias de mieloblastos y pueden verse en linfoblastos.
- La LAL granular es un subtipo poco frecuente, sobre todo en adultos, y su pronóstico es incierto.
- La mayoría de las LAL granulares son de tipo B con expresión de CD10 y sus características citogenéticas y moleculares no están definidas.

### Agradecimientos

Agradecemos a todos los miembros del grupo biológico del protocolo LAL-19 de PETHEMA por la

información complementaria aportada al caso. Un agradecimiento especial al Dr. Ricardo Sánchez (Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario 12 de Octubre) por el estudio del perfil de expresión mediante la técnica de ARN-Seq y a la Dra. Susana Barrena (Servicio de Citometría, Universidad de Salamanca) por el análisis citométrico.

## Bibliografía

- Hay CR, Barnett D, James V, Woodcock BW, Brown MJ, Lawrence AC. Granular common acute lymphoblastic leukaemia in adults: a morphological study. *Eur J Haematol* 1987;39(4):299–305.
- Cerezo, L., Shuster, J. J., Pullen, D. J., Brock, B., Borowitz, M. J., Falletta, J. M., Crist, W. M., & Head, D. R. Laboratory correlates and prognostic significance of granular acute lymphoblastic leukemia in children. A Pediatric Oncology Group study. *American Journal of Clinical Pathology* 1991; 95(4): 526–531.
- Jia S, Jae J, Hsia CC. Case report of granular acute lymphoblastic leukemia and review of the literature. *Clin Case Rep* 2019;7(1):123–7.
- Derrieux C, Tarfi S. Azurophilic granular blasts are not always part of myeloid lineage: an atypical case of BCP acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2019;133(17):1919.
- Zhang J, Li M, He Y. Granular B-lineage acute lymphoblastic leukaemia mimicking acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2019;184(6):894.
- Wu H, Liu B, Li B, Wang Y, Wang H, Medeiros LJ, et al. Granular B-acute lymphoblastic leukemia: Ultrastructural characterization of cytoplasmic granules. *Leuk Res* 2018;73:105–7.
- Fradera, J., Velez-Garcia, E., & White, J. G. Acute lymphoblastic leukemia with unusual cytoplasmic granulation: a morphologic, cytochemical, and ultrastructural study. *Blood* 1986;68(2):406–411.
- Al-Gwaiz LA, Al-Nasser AA, Khalil S, Harakati MS, El-Solh H. Granular acute lymphoblastic leukemia: Report of two cases and review of the literature. *Ann Saudi Med* 1996;16(5):573–6.
- Rosen NR, DiFino S, Nelson DA. Acute leukemia with unusual cytoplasmic inclusions: a cytochemical and ultrastructural study. *Cancer* 1979;43(6):2405–9.
- Grogan TM, Insalaco SJ, Savage RA, Vail ML. Acute lymphocytic leukemia with prominent azurophilic granulation and punctate acidic nonspecific esterase and phosphatase activity. *Am J Clin Pathol* 1981;75(5):716–22.
- Shaw MT, Ishmael DR. Acute lymphocytic leukemia with atypical cytochemical features. *Am J Clin Pathol* 1975;63(3):415–20.
- Stein P, Peiper S, Butler D, Melvin S, Williams D. Granular acute lymphoblastic leukemia. *Am J Clin Pathol* 1983;79(4):426–30.
- Cantù-Rajnoldi A, Invernizzi R, Biondi A, Banfi P, Zoia A, De Fazio P, et al. Biological and clinical features of acute lymphoblastic leukaemia with cytoplasmic granules or inclusions: description of eight cases. *Br J Haematol* 1989;73(3):309–14.
- Pitman SD, Huang Q. Granular acute lymphoblastic leukemia: a case report and literature review. *Am J Hematol* 2007;82(9):834–7.
- Invernizzi, R., Rosanda, C., Basso, G., Conter, V., di Cataldo, A., Fenu, S., Forni, M., Frappampina, V., Granchi, D., & Locatelli, F. Granular acute lymphoblastic leukemia in children. "Aieop Cooperative Group for Cytology of Acute Leukemias". *Haematologica* 1992;77(1):30–34.
- Hirabayashi S, Ohki K, Nakabayashi K, Ichikawa H, Momozawa Y, Okamura K, et al. ZNF384-related fusion genes define a subgroup of childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with a characteristic immunotype. *Haematologica* 2017;102(1):118–29.
- Taketani T, Taki T, Sugita K, Furuichi Y, Ishii E, Hanada R, et al. FLT3 mutations in the activation loop of tyrosine kinase domain are frequently found in infant ALL with MLL rearrangements and pediatric ALL with hyperdiploidy. *Blood* 2004;103(3):1085–8.
- Torelli GF, Guarini A, Porzia A, Chiaretti S, Tatarelli C, Diverio D, et al. FLT3 inhibition in t(4;11)+ adult acute lymphoid leukaemia. *Br J Haematol* 2005;130(1):43–50.
- Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, Harvey RC, Yang Y-L, Pei D, et al. Targetable kinase-activating lesions in ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2014;371(11):1005–15.
- Sánchez R, Ribera J, Morgades M, Ayala R, Onecha E, Ruiz-Heredia Y, et al. A novel targeted RNA-Seq panel identifies a subset of adult patients with acute lymphoblastic leukemia with BCR-ABL1-like characteristics. *Blood Cancer J* 2020;10(4):43.

## Paciente con artritis y lesiones cutáneas

Enric Gamundí Grimalt<sup>1</sup>, Gabriela Sanz Linares<sup>2</sup>, Fina Climent Esteller<sup>3</sup>, Clara Montané Carbó<sup>4</sup>, Carolina Arévalo León<sup>4</sup>, Iago Arribas Castro<sup>4</sup>, Lourdes Zamora Plana<sup>5</sup>, Isabel Granada Font<sup>6</sup>, Esmeralda de la Banda Ledrado<sup>1</sup>, Helena Pomares Marín<sup>2</sup>, Montserrat Arnan Sangerman<sup>2</sup>, Mònica Fernández Benages<sup>1</sup>, Andrea Espasa Pérez<sup>1</sup> y María Esther Alonso Sanz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Citología hematológica, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat; <sup>2</sup>Hematología Clínica, Hospital Duran i Reynals, L'Hospitalet de Llobregat; <sup>3</sup>Anatomía patológica, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat; <sup>4</sup>Hematología clínica, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat; <sup>5</sup>Biología molecular, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona; <sup>6</sup>Citogenética, Hospital Germans Trias i Pujol; Badalona. España

### Motivo de consulta

Fiebre y lesiones cutáneas.

### Historia clínica

Hombre de 43 años, con historia de tabaquismo de 11 paquetes-año, hábito enólico 4-5 UBE/día y dislipidemia sin tratamiento farmacológico.

Inicia enfermedad actual en enero de 2019, caracterizada por fiebre de una semana de evolución, con tiritona y un episodio puntual de diarrea sin productos patológicos. De forma concomitante, poliartritis de predominio en articulaciones metacarpo-falángicas bilaterales, codos y rodillas. Niega pérdida ponderal. Es derivado a nuestro centro desde su hospital de referencia para estudio.

### Exploración física

ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0. Piel con lesiones eritematosas/violáceas de 1 cm de diámetro, predominando en región proximal de extremidades inferiores (Fig. 1). Cavidad oral sin lesiones. Aumento de volumen y dolor a la movilización pasiva de articulaciones metacarpofalángicas bilaterales e interfalángicas proximales, con signos de derrame articular en codos y rodillas (Fig. 2).

### Pruebas complementarias

#### Bioquímica

Urea 3 mmol/l (3,6-8,6), creatinina 52  $\mu$ mol/l (59-104), sodio 135 mmol/l (135-147), potasio (interferencia por hemólisis, IH), glucosa 4,8 mmol/l (4,1-6,1), creatinina cinasa 1,19  $\mu$ kat/l ( $\leq$  1,5), LDH (IH), aspartato aminotransferasa (IH), alanina aminotransferasa 0,65  $\mu$ kat/l ( $\leq$  0,73), bilirrubina (IH), gamma-glutamil transpeptidasa 1,73  $\mu$ kat/l ( $\leq$  1,11), fosfatasa alcalina 1,10  $\mu$ kat/l ( $\leq$  1,74).

#### Hemograma

Hemoglobina 105 g/l; hematocrito 29,3%; volumen corpuscular medio fl; plaquetas  $91 \times 10^9/l$ ; leucocitos  $25,1 \times 10^9/l$ .

Morfología de sangre periférica: 58% de células atípicas, de difícil caracterización, de hábito monocitoide, tamaño mediano, con núcleos maduros y otras con núcleos semimaduros, con nucléolos. Neutrófilos hipogranulados y algún pseudopelger. Blastos 5% (Figs. 3 y 4).

#### Aspirado de médula ósea

– Mielograma: serie eritroide casi ausente. Serie granulocítica disminuida. Disgranulopoyesis en el 100% de elementos. Serie megacariocítica con morfología

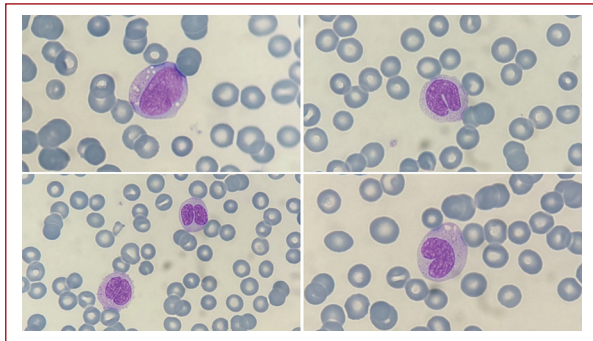
Disponible en internet:  
Sangre. 2022;41(Supl):57-64  
[www.revistasangre.com](http://www.revistasangre.com)



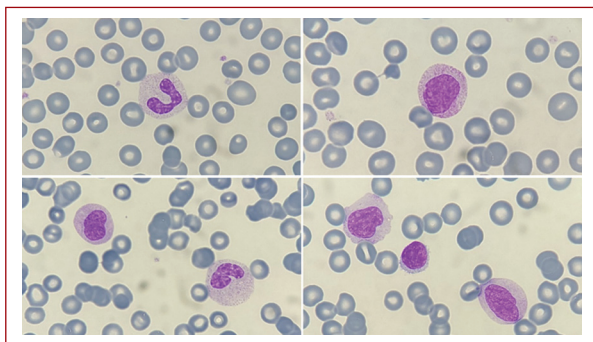
**Figura 1.** Lesiones cutáneas.



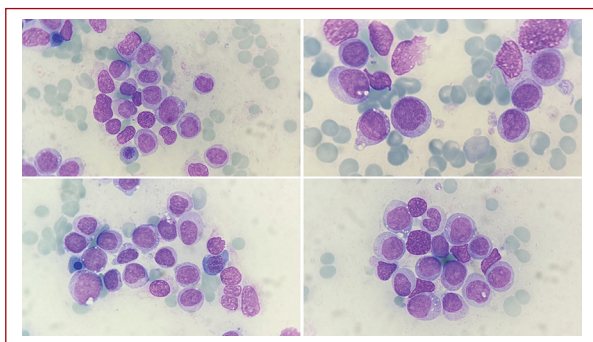
**Figura 2.** Lesiones articulares.



**Figura 3.** Frotis de sangre periférica (May Grünwald-Giemsa, x100).



**Figura 4.** Frotis de sangre periférica (May Grünwald-Giemsa, x100).



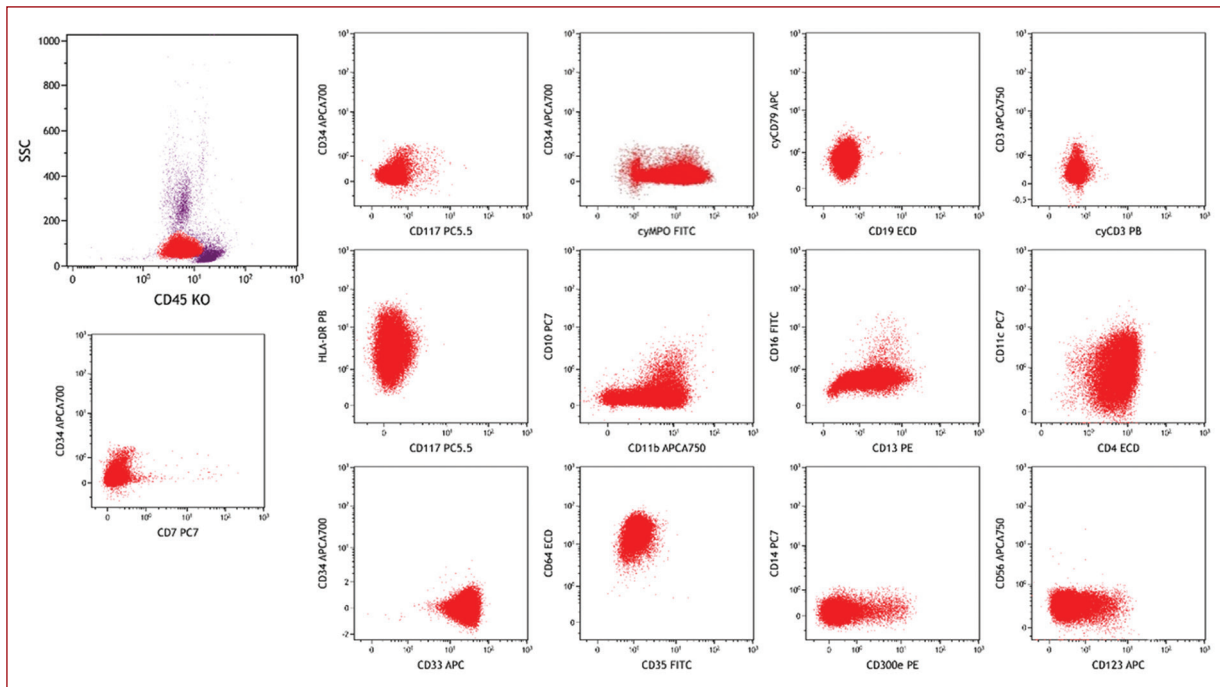
**Figura 5.** Frotis de médula ósea (May Grünwald-Giemsa, x100).

conservada. Infiltración por un 86% de células atípicas de hábito monocitoide, la mayoría de aspecto monoblástico con granulación fina citoplasmática y nucléolo evidente. Aumento de mitosis (Fig. 5).

- Citoquímica: mieloperoxidasa positiva 98% (sobre células atípicas);  $\alpha$ -naftil-acetato-esterasa negativa 0% (sobre células atípicas);  $\alpha$ -naftil-butirato-esterasa negativa 0% (sobre células atípicas).
- Citometría de flujo: 91% de células mieloides con expresión de cyMPO sin CD34 ni CD117. Expresan intensamente CD64/CD33 y presentan un perfil

antigénico característico de línea monocítica (CD4+, CD11c+, HLADR+), aunque sin expresión de CD35, CD14 o CD300e (Fig. 6).

- Citogenética: 46,XY,add(12)(q15),del(16)(p11.2),-del(17)(p11)[cp16]/46,XY[4].
- 16 metafases presentan un cariotipo diploide, con tres anomalías: material adherido en el 12q15,



**Figura 6.** Inmunofenotipo sangre periférica (NAVIOS EX, Kaluza v2.1).

deleción del 16p11 y deleción del 17p11 (TP53) que se confirma mediante hibridación fluorescente *in situ*.

### **Biología molecular**

- Duplicación en tándem del dominio JM del gen *FLT3*: no se detecta.
- Mutaciones TKD (codones 835 a 842) del gen *FLT3*: no se detectan.
- Mutaciones en el exón 12 del gen *NPM1*: no se detectan.
- Duplicación en tándem del gen *MLL* (CETLAM): no se detecta.
- Reordenamiento CBF:: MYH11 (CETLAM): no se detecta.
- Reordenamiento AML1:ETO (CETLAM): no se detecta.
- Mutaciones de los genes *CEBPA*, *IDH1* e *IDH2* (CETLAM): no se detectan.
- Panel mielóide (Tabla 1).

### **Otras pruebas**

- Biopsia cutánea: infiltración por células hematológicas aberrantes que expresan CD68 y MPO.
- Líquido sinovial: infiltración por células monocitoides aberrantes.

- Citoquímica: mieloperoxidasa positiva 35%.
- Citometría de flujo: 37% de células monocitoides aberrantes con el mismo perfil fenotípico que en médula ósea, excepto por la ganancia de CD300e.
- Citogenética (FISH): Deleción del 17p11 (TP53) positiva 30%.

### **Diagnóstico**

Leucemia mielóide aguda con cambios relacionados con mielodisplasia (criterios citogenéticos, según Organización Mundial de la Salud 2017).

### **Tratamiento y evolución**

#### **Tratamiento inicial**

Tratamiento de primera línea según protocolo CETLAM 2012 para menores de 70 años. Realiza inducción y consolidación 1. Respuesta morfológica y citogenética completa en aspirado de médula ósea de revaloración (abril 2019). Trasplante haploidéntico de progenitores hematopoyéticos con acondicionamiento mieloablativo (tiotepa, busulfano y fludarabina) el 18/4/2019.

**Tabla 1.** Panel mioelode (NGS CETLAM)

Gen	REFSEQ	Cambio NT	Cambio prot	VAF (%)	Clasificación
TP53	NM_000546	c. 996_997insTTTACCC	p.L332fs*6	74,2	Clase 1
ASXL1	NM_015338	c. 2292_2293insCGAGGAC	p.L764fs*11	36,2	Clase 1
EZH2	NM_004456	c. 2051G>A	p.R684H	51,6	Clase 2
EZH2	NM_004456	c. 1910_1917delinsGGG	p.V637fs*2	26,7	Clase 2
PHF6	NM_001015877	c. 953C>G	p.S318*	77,6	Clase 2

### Recaída

Recaída a +3 meses del trasplante (julio 2019) con evidencia de lesiones papulares en tórax anterior y en extremidades.

### Analítica

Hemoglobina 139 g/l, plaquetas  $158 \times 10^9/l$ ; leucocitos  $9,5 \times 10^9/l$ , neutrófilos  $4,1 \times 10^9/l$ . Sin evidencia de blastos.

### Mielograma

Infiltración del 35% por células monocitoides como las iniciales, con el mismo fenotipo.

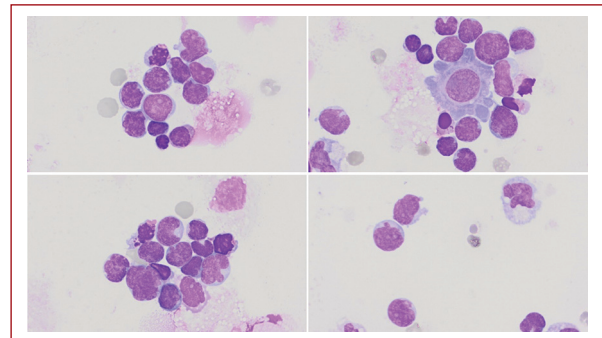
- Citogenética: 46,XY,t(5;6)(q13;p23),del(16)(p11.2)[5/46,XY,t(1;19)(q21;q13.4),del(16)(p11.2)]3/46,XY[12]. Se observan alteraciones acompañantes a la anomalía principal del diagnóstico (deleción 16p), distintas a las iniciales. La clona con la deleción de 17p ha desaparecido.
- Biología molecular:
  - Duplicación en tándem del dominio JM del gen *FLT3*: no se detecta.
  - Mutaciones TKD (codones 835 a 842) del gen *FLT3*: no se detectan.
  - Mutaciones en el exón 12 del gen *NPM1*: no se detectan.

### Biopsia cutánea

Infiltración dérmica por las mismas células del diagnóstico.

### Tomografía por emisión de positrones/ tomografía computarizada

Lesiones cutáneas hipermetabólicas. Adenopatías hipermetabólicas en espacios laterocervicales, axilares e inguinales.



**Figura 7.** Frotis de líquido pleural (citocentrífuga, May Grünwald-Giemsa, x100).

### Evolución

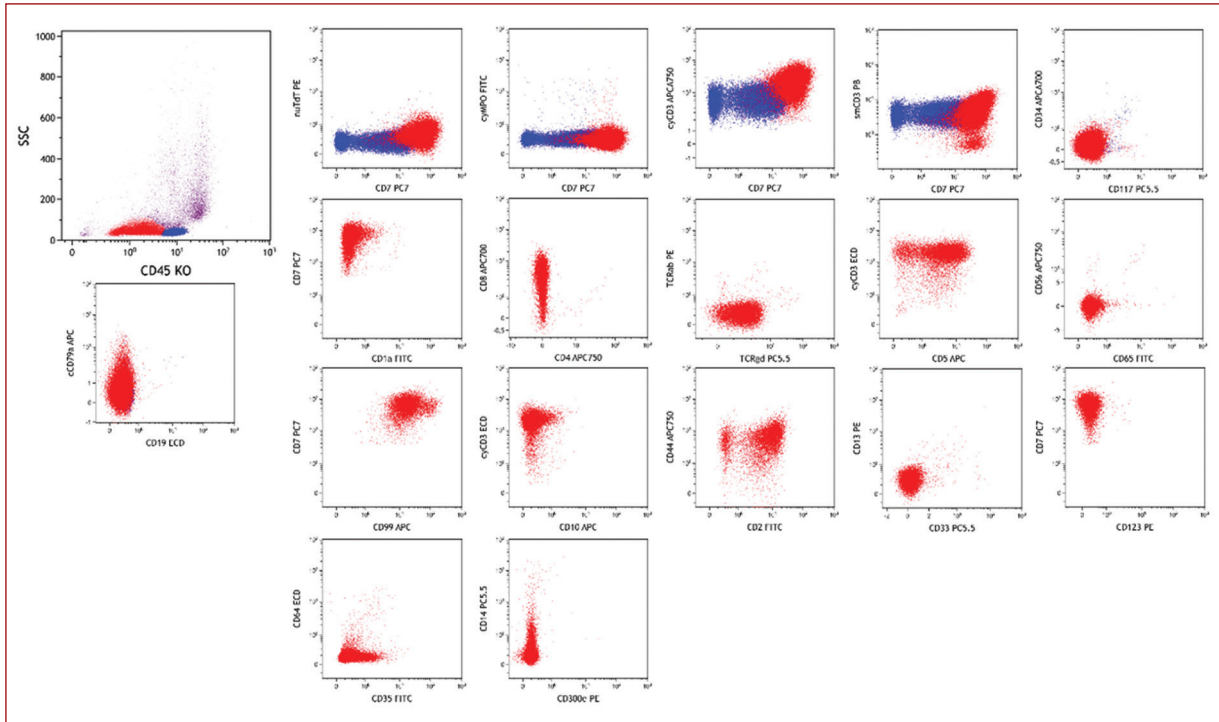
Se decide segunda línea de tratamiento con azacitidina + venetoclax. A la revaloración posterior al primer ciclo presenta clínicamente resolución de las lesiones cutáneas. Mielograma en remisión morfológica y cariotipo normal.

Debido a varias complicaciones infecciosas (neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, reactivación de herpes zóster) y a citopenias prolongadas, el tratamiento se mantiene con altibajos y con reducción de dosis. Finalmente, completa 28 ciclos.

En octubre de 2021, ingresa en unidad de cuidados intensivos por una masa mediastínica voluminosa que provoca taponamiento cardíaco extrínseco, derrame pericárdico y derrame pleural con importante afectación respiratoria.

### Líquido pleural

- Citología. Presencia de un 35% de células inmaduras atípicas, algunas de gran tamaño, de aspecto linfocítico con el núcleo irregular (Fig. 7).



**Figura 8.** Inmunofenotipo líquido pleural. A efectos comparativos, en rojo, población patológica; en azul, linfocitos T normales (NAVIDS EX, Kaluza v2.1).

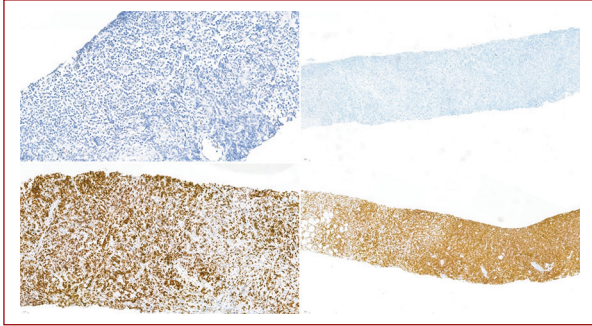
**Tabla 2.** Biología molecular (Next generation sequencing, NGS)

GEN	REFSEQ	Cambio NT	Cambio prot	VAF (%)	Clasificación
TP53	NM_000546.5	c. 310C>T	p.Gln104*	27,75	Clase 1
ASXL1	NM_015338.5	c. 2293_2294insGAGGACC	p.Leu764Argfs*11	23,63	Clase 1
EZH2	NM_004456.4	c. 2051G>A	p.Arg684His	16,86	Clase 2
EZH2	NM_004456.4	c. 1914_1918del	p.Lis639*	14	Clase 2
EZH2	NM_004456.4	c. 1910T>G	p.Val637Gly	10,89	Clase 2
PHF6	NM_032458.2	c. 953C>G	p.Ser318*	31,78	Clase 2
KMT2C	NM_170606.2	c. 7033C>T	p.Gln2345*	6,77	Clase 2
NOTCH1	NM_17617.3	c. 4793G>C	p.Arg1598Pro	3,76	Clase 2
PTEN	NM_000314.4	c. 737C>T	p.Pro246Leu	23,41	Clase 2
JAK3	NM_000215.3	c. 1533G>A	p.Met511Ile	24,59	Clase 2

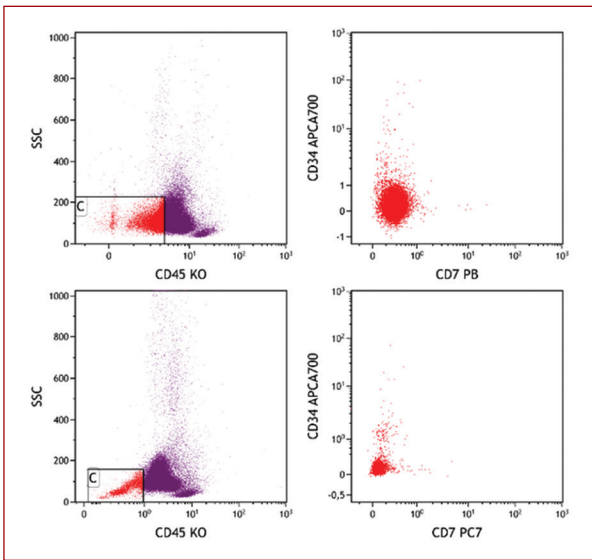
Pérdida de material en 16p y 17p por alteración en el análisis del número de copias.

- Citometría de flujo. Infiltración pleural por un 30% de células T inmaduras CD8<sup>+</sup> y CD45 negativas, con expresión de smCD3, cyCD3, CD99 y TCRγδ, sin CD34 ni nuTdT. Fenotipo compatible con linfoma/leucemia linfoblástico T (subtipo T4 medular de la clasificación EGIL) (Fig. 8).
- Biología molecular (Next generation sequencing, NGS) (Tabla 2)





**Figura 9.** Inmunohistoquímica de biopsia de masa mediastínica (de izquierda a derecha, y de arriba a abajo: mieloperoxidasa, CD20, Ki67, CD3).



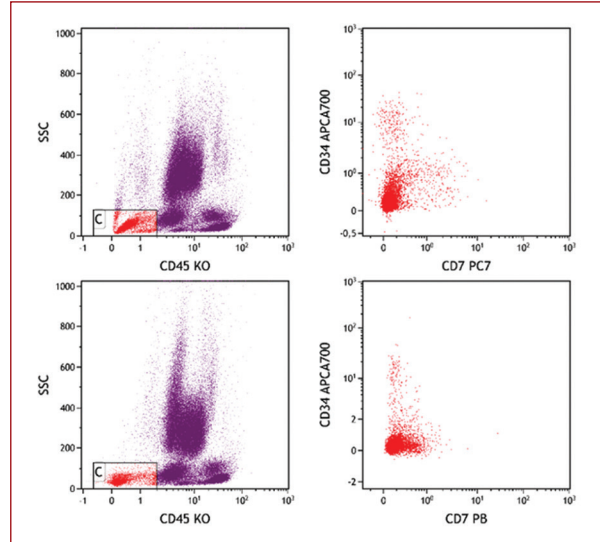
**Figura 10.** Inmunofenotipo, rastreo de células T anómalas. Muestra al diagnóstico (NAVIOS EX, Kaluza v2.1).

### **Biopsia de la masa mediastínica**

Proliferación difusa, infiltrando tejido adiposo y conectivo, de células de tamaño intermedio y aspecto blastoide. Se observan focos de necrosis. Las células son intensamente positivas a CD3, CD8, CD7, CD99 y TCR $\delta$ . Negativas para marcadores de línea B, mieloides. No se observa sobreexpresión de p53. El estudio molecular del TCR $\beta$  resultó monoclonal (Fig. 9).

### **Aspirado de médula ósea**

No se observa infiltración por células mieloides atípicas ni por blastos linfoides T atípicos. Por citometría



**Figura 11.** Inmunofenotipo, rastreo de células T anómalas. Muestra en la recaída postrasplante (NAVIOS EX, Kaluza v2.1).

no se detectan células T anómalas. Persiste en remisión morfológica.

### **Tomografía por emisión de positrones/ tomografía computarizada**

Voluminosa masa hipermetabólica que ocupa el mediastino anterior, desplazando en sentido posterior a las estructuras mediastínicas, la cual se asocia a adenopatías supraclaviculares izquierdas y mediastínicas, así como posibles implantes en espacios pleural y pericárdico.

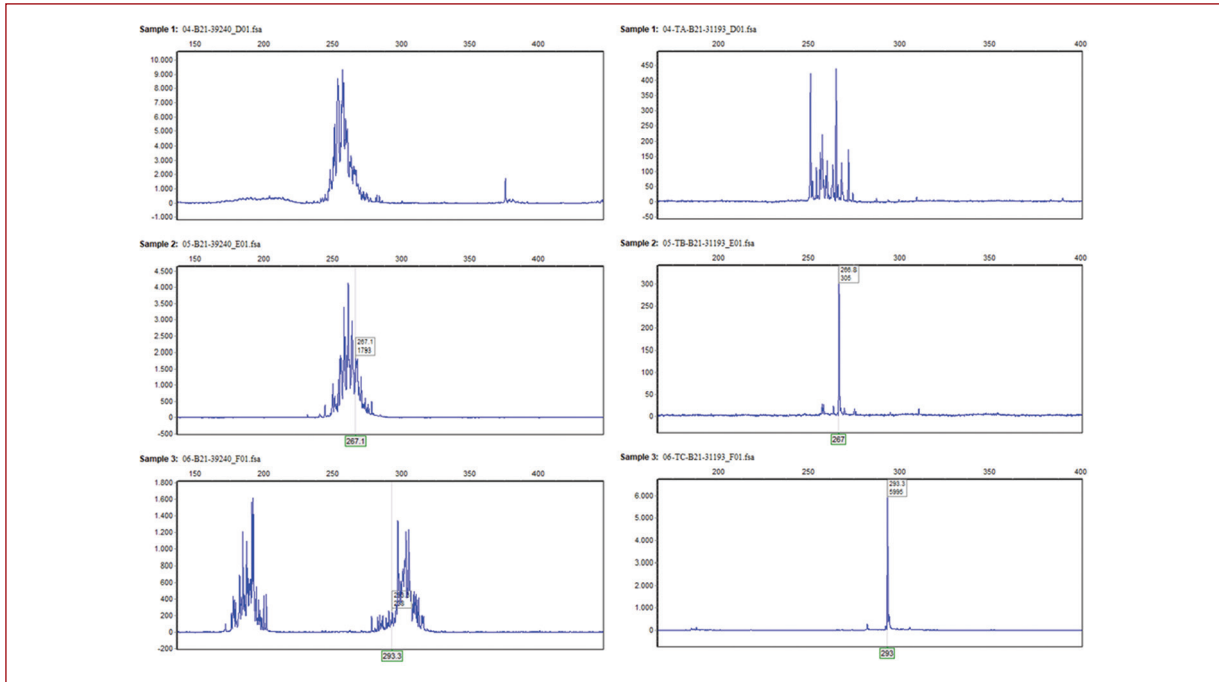
### **Tratamiento de rescate**

Se inicia tratamiento quimioterápico con esquema Hyper-CVAD, del cual se administra un solo ciclo, sin objetivarse respuesta, ni clínica ni radiológica.

Valorado como no respuesta a tratamiento, se decide administrar otra línea de tratamiento quimioterápico intensivo según esquema FLAG-IDA, actualmente pendiente de revalorar.

### **Discusión**

Las conversiones de linaje celular en las leucemias agudas (linfoides o mieloides) durante el curso de la enfermedad se han publicado en la literatura únicamente de forma excepcional, siendo las conversiones de línea B a mieloides las más frecuentes, sobre todo



**Figura 12.** Estudio comparativo de clonalidad del TCR $\beta$ . A la izquierda, muestra al diagnóstico; a la derecha, muestra de la masa mediastínica (protocolo estandarizado BIOMED-2).

en edad pediátrica<sup>1</sup>. Normalmente, el fenotipo de las células blásticas suele superponerse bien con el del diagnóstico a pesar de algunos cambios menores en algunos marcadores. Sin embargo, la conversión completa de linaje también puede ocurrir, lo que plantea una cuestión muy importante: si estas leucemias son realmente una conversión de línea respecto a la inicial, o por el contrario se trata de neoplasias secundarias relacionadas con el tratamiento.

Hay diferentes hipótesis que tratan de explicar el cambio verdadero de linaje de una clona leucémica, pero el mecanismo involucrado en el proceso permanece oscuro<sup>2</sup>:

- Algunos estudios hablan de la plasticidad multidireccional de los progenitores hematopoyéticos, en la que entran en juego señales intracelulares (algunos genes de fusión específicos) y extracelulares (microambiente celular)<sup>3</sup>.
- Otra posible explicación sería la de la «selección» de una subclona leucémica preexistente y quimiorresistente en el momento del diagnóstico (estaríamos hablando de leucemias bilineales o bifenotípicas)<sup>4</sup>.
- Otra posibilidad sería la reprogramación de un precursor común bipotente mieloide-T maligno, o bien la reconversión de un precursor mieloide hacia línea T mediante transdiferenciación, o indirectamente

mediante desdiferenciación y posteriormente rediferenciación<sup>5</sup>.

En nuestro caso, pudimos revisar las imágenes obtenidas por citometría para intentar detectar pequeñas clonas anómalas de células T, tanto al diagnóstico como en la recaída postrasplante (Figs. 10 y 11). También efectuamos un estudio de clonalidad en muestra de ADN estabilizado del diagnóstico para comparar con el estudio molecular del material obtenido de la masa mediastínica (Fig. 12). En ambos casos no se pudieron detectar células T anómalas ni picos clonales en el TCR $\beta$ , lo que supone un dato a favor de la conversión de linaje leucémico mediante alguno de los mecanismos descritos en párrafos anteriores.

El correcto diagnóstico de estos raros casos depende de los hallazgos documentados en las pruebas de citogenética y de biología molecular, a pesar de los cambios antigénicos fenotípicos, para distinguir entre cambios de linaje y leucemias secundarias<sup>6</sup>.

El hecho de que en este caso exista una reconversión de linaje entre mieloide y linfoide T acentúa la idea de que las mutaciones oncogénicas malignas son adquiridas por un precursor común mieloide-linfoide T, el cual sabemos que existe en tejido tímico<sup>5</sup>. El cambio de linaje desde mieloide-monocitoide a linfoide T es

aún más excepcional y raro que los cambios a mieloides desde linaje linfocítico<sup>7,8</sup>.

El caso clínico expuesto presenta muchos indicios de que se trata de una reconversión de linaje desde línea mieloides-monocitoide a línea linfocítica T: al inicio se diagnóstica de una leucemia mieloides de fenotipo monocitoide, con un marcador citogenético principal (deleción de 16p) y varias mutaciones en genes muy relacionados con leucemias mieloides (ASXL1 y EZH2)<sup>9,10</sup>. Cuando se diagnóstica de linfoma linfoblástico T, no hay evidencia de la existencia de blastos de fenotipo mieloides-monocitoide, y sin embargo el análisis molecular revela las mismas mutaciones presentes al diagnóstico, además de otras nuevas claramente relacionadas con línea linfocítica T (NOTCH1)<sup>11,12</sup>, así como el análisis en el número de copias es compatible con pérdida de material genético en 16p (alteración citogenética principal inicial).

También cabe comentar el papel que puede haber tenido el gen *PHF6* en la patogénesis de la enfermedad. Sabemos que las mutaciones en este gen se relacionan más frecuentemente con leucemias linfoblásticas T que con leucemias mieloides, pero no es un hallazgo raro en estas últimas<sup>13,14</sup>. Sin embargo, en las leucemias linfoblásticas T es frecuente su asociación con mutaciones del gen *JAK3*, de tal forma que el déficit de función de *PHF6*, activa *JAK3* mediante una ruta de señales intracelular que involucra a MDM2. Un tratamiento combinado con inhibidores de *JAK3* (tofacitinib) y de MDM2 (idasanutlin) podría aumentar potencialmente la respuesta a la quimioterapia en estos pacientes<sup>15</sup>.

## Para recordar

- Algunas leucemias mieloides agudas pueden presentarse clínicamente de forma atípica, en forma de leucemia *cutis* o con sinovitis leucémica, aún más rara.
- Las conversiones de linaje leucémico existen, aunque son muy infrecuentes, siendo las más comunes en pediatría entre linaje linfocítico B y mieloides.

- Para poder distinguir un cambio de linaje de una leucemia secundaria a tratamiento, es importante una buena caracterización citogenética y molecular que permita identificar aquellos marcadores principales de enfermedad que se mantienen en ambas leucemias.

## Bibliografía

1. Gerr H, Zimmermann M, Schrappe M, Dworzak M, Ludwig WD, Bradtke J, et al. Acute leukaemias of ambiguous lineage in children: characterization, prognosis and therapy recommendations. *Br J Haematol*. 2010 Mar; 149(1): 84-92.
2. Germano G, Pigazzi M, del Giudice L, Campo dell'Orto M, Spinelli M, Zangrando A, et al. Two consecutive immunophenotypic switches in a child with MLL-rearranged acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2006 May; 91(5 suppl): 29-31.
3. Dorantes-Acosta E, Pelayo R. Lineage Switching in Acute Leukemias: A Consequence of Stem Cell Plasticity? *Bone Marrow Res*. 2012 May; 406796.
4. Jiang JG, Roman E, Nandula SV, Murty VV, Bhagat G, Alobeid B. Congenital MLL-positive B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) switched lineage at relapse to acute myelocytic leukemia (AML) with persistent t(4;11) and t(1;6) translocations and JH gene rearrangement. *Leuk Lymphoma*. 2005 Feb; 46(8): 1223-1227.
5. Weerkamp F, Baert MR, Brugman MH, Dik WA, de Haas EF, Visser TP, et al. Human thymus contains multipotent progenitors with T/B lymphoid, myeloid, and erythroid lineage potential. *Blood*. 2006 Apr; 107(8): 3131-3137.
6. Szczepański T, Willemse MJ, Kamps WA, van Wering ER, Langerak AW, van Dongen JJ. Molecular discrimination between relapsed and secondary acute lymphoblastic leukemia: Proposal for an easy strategy. *Med Pediatr Oncol*. 2001 Feb; 36(3): 352-358.
7. Shimizu H, Culbert SJ, Cork A, Iacouone JJ. A lineage switch in acute monocytic leukemia. A case report. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1989 Summer; 11(2): 162-6.
8. Krawczuk-Rybak M, Zak J, Jaworowska B. A lineage switch from AML to ALL with persistent translocation t(4;11) in congenital leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 2003 Jul; 41(1): 95-6.
9. Pratorcora M, Abbas S, Sanders MA, Koenders JE, Kavelaars FG, Erpelinck-Verscheuren CA, et al. Acquired mutations in ASXL1 in acute myeloid leukemia: prevalence and prognostic value. *Haematol*. 2012 Mar; 97(3): 388-392.
10. Rinke J, Chase A, Cross NC, Hochhaus A, Ernst T. EZH2 in Myeloid Malignancies. *Cells*. 2020 Jul; 9(7): 1639.
11. Zhu YM, Zhao WL, Fu JF, Shi JY, Pan Q, Hu J, et al. NOTCH1 mutations in T-cell acute lymphoblastic leukemia: prognostic significance and implication in multifactorial leukemogenesis. *Clin Cancer Res*. 2006 May; 12(10): 3043-9.
12. Sánchez-Martín M, Ferrando A. The NOTCH1-MYC highway toward T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2017 Mar; 129(9): 1124-1133.
13. Kurzer JH, Weinberg OK. PHF6 Mutations in Hematologic Malignancies. *Front Oncol*. 2021 Jul; 11: 704471.
14. Vlierberghe PV, Patel J, Abdel-Wahab O, Lobry C, Hedvat CV, Balbin M, et al. PHF6 mutations in adult acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2011 Jan; 25(1): 130-4.
15. Yuan S, Wang X, Hou S, Guo T, Lan Y, Yang S, et al. PHF6 and JAK3 mutations cooperate to drive T-cell acute lymphoblastic leukemia progression. *Leukemia*. 2021 Aug; 36(2): 370-382.

## Una neoplasia hematológica con dos caras

Carlos Jiménez-Vicente<sup>1</sup>, Marta Garrote<sup>2</sup>, Francesca Guijarro<sup>2</sup>, Mònica López-Guerra<sup>2</sup>, Olga Balaguer<sup>3</sup>, Eva Villamón Ribate<sup>4</sup> y María Rozman<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servei d'Hematologia, ICMHO, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona; <sup>2</sup>Secció d'Hematopatologia, Servei d'Anatomia Patològica, CDB, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona; <sup>3</sup>Servei d'Anatomia Patològica, CDB, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona; <sup>4</sup>Laboratorio de Citogenética, Hospital Clínic Universitario de Valencia, Valencia. España

### Resumen

#### Motivo de consulta

Disnea y adenopatías laterocervicales bilaterales.

#### Historia clínica

Varón de 55 años con antecedentes de malaria por *Plasmodium falciparum* y tuberculosis resueltas y psoriasis activa en el momento del diagnóstico que presentó inicialmente una lesión impetiginosa en mejilla derecha junto a adenopatías laterocervicales. Se administró tratamiento antibiótico oral sin disminución del tamaño de las adenopatías, a lo que se asocia disnea, motivo por el que consultó.

Como parte del estudio, se realizó la exéresis de una de estas adenopatías (primera biopsia), donde se observó una infiltración monomorfa por blastos linfoides con desaparición de la arquitectura nodal normal. La inmunohistoquímica mostró que los blastos eran de estirpe linfocito T (positividad para CD2, CD3, CD7, TdT, CD99), siendo negativos para CD34 y con un índice de proliferación por Ki67 elevado (80-90%). Además, se realizó una tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-TC) inicial en el que destacaba la captación patológica de adenopatías a ambos lados del diafragma, sin apreciarse masa mediastínica, compatible con afectación por su enfermedad, y un aspirado de médula ósea donde se descartó afectación a este nivel.

Con estos hallazgos, se diagnosticó de un linfoma linfoblástico T, por lo que inició tratamiento de inducción bajo el protocolo PETHEMA-LAL-19 para leucemia linfoblástica aguda/linfoma linfoblástico (vincristina, daunorubicina, PEG-asparaginasa y dexametasona en inducción, y combinación de estos fármacos con citarabina a altas dosis), alcanzando una respuesta completa. Seis meses después de iniciar el protocolo, habiendo mantenido la respuesta, presentó una primera recaída clínica con reaparición de adenopatías.

#### Exploración física

Adenopatías laterocervicales bilaterales e inguinales de 5 cm de diámetro máximo sin otros hallazgos de interés

#### Hemograma

Presentaba hemograma con las tres series en rango, destacando un 3% de blastos de aspecto mielocítico en sangre periférica.

#### Biopsia de ganglio linfático (segunda)

Se observó una infiltración monomorfa por blastos linfocitos con desaparición de la arquitectura nodal normal. La inmunohistoquímica mostró, de nuevo, positividad para CD2, CD3, CD7, TdT, CD99, negatividad para CD34 y con índice de proliferación por Ki67

Disponible en internet:  
Sangre. 2022;41(Supl):65-68  
[www.revistasangre.com](http://www.revistasangre.com)

elevado (80-90%). Estos hallazgos fueron compatibles con una recaída a nivel adenopático de linfoma linfoblástico-T. Pero además, por citometría de flujo se observó además una pequeña población (2% de la celularidad total) con un inmunofenotipo diferente: CD34+, CD33+.

### Mielograma

Presencia de las tres series hematopoyéticas con displasia megacariocítica (25% de megacariocitos con morfología típica de neoplasia mieloproliferativa). Infiltración por un 18% de blastos con relación núcleo/citoplasma aumentada, abundante citoplasma basófilo, presencia de nucleolos y granulación. Junto a estos hallazgos, destacaba la presencia de eosinofilia.

– Inmunofenotipo: 5% blastos mieloides con el inmunofenotipo: CD33 ++, CD64+ (40%), CD14–, HLA-DR+, CD7 +/-.

Ante la sospecha de una neoplasia mieloide/linfoide con eosinofilia y reordenamiento de genes se realizaron pruebas citogenéticas y moleculares específicas.

– Citogenética: cariotipo *G-banding*: ISCN: 49,XY,+8,+12,+19[15]/46,XY[5]. Hibridación fluorescente *in situ* (FISH): sondas *break apart* específicas tras la primera recaída para las regiones codificantes de los genes *ETV6* y *FGFR1* confirmando el gen de fusión *ETV6/FGFR1* con reordenamiento entre los cromosomas 8p y 12p.

– Biología molecular: panel de secuenciación masiva génica *Oncomine Myeloid Research Assay (Thermo-Fisher Scientific)* (NGS) para neoplasias mieloides realizado tras la primera recaída en médula ósea: reordenamiento *ETV6/FGFR1* (*chr12:12022903 - chr8:38275891*) en análisis de ARN y dos variantes de *STAG2* (c.328C>T; p.Arg110Ter con una frecuencia alélica del 3,21%, c.2464C>T; p.Gln822Ter con una frecuencia alélica del 8,21%)

### PET-TC

Afectación adenopática a ambos lados del diafragma, similar al diagnóstico inicial de linfoma linfoblástico T, confirmada como recaída de su enfermedad.

### Diagnóstico

Neoplasia mieloide/linfoide con reordenamiento de *FGFR1* (reordenamiento *ETV6/FGFR1* no descrito previamente).

### Evolución

Tras confirmarse el diagnóstico de una neoplasia mieloide/linfoide con reordenamiento de *FGFR1*, con un fenotipo de linfoma linfoblástico T/leucemia mieloide aguda, el paciente recibió terapia de rescate con un régimen IDA-FLAG (idaunorubicina, fludarabina, citarabina y factor estimulante de colonias granulocíticas), logrando una respuesta completa con enfermedad mínima residual (EMR) positiva para el componente mieloide tras la recuperación hemoperiférica.

Tras un ciclo de consolidación, basado en citarabina a dosis altas y ponatinib, presentó fiebre y nueva recidiva morfológica en sangre periférica. Esta nueva recidiva mostró en médula ósea un 25% de blastos de fenotipo mieloide con el mismo inmunofenotipo asociado, persistiendo la respuesta del componente linfoblástico.

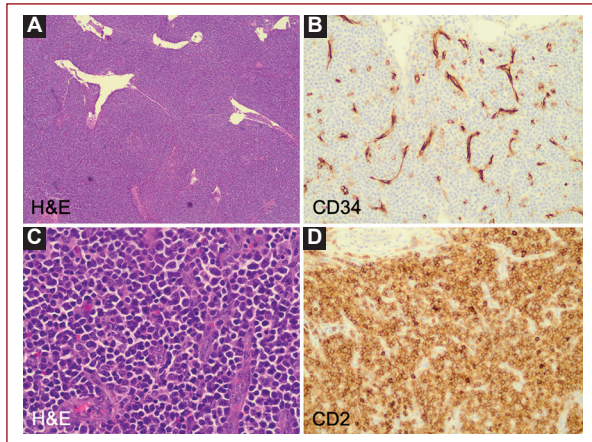
Dada la falta de alternativas terapéuticas y la refractariedad a quimioterapia de la enfermedad, el paciente fue incluido en el ensayo clínico de fase II FIGHT-203 con pemigatinib, un inhibidor selectivo de *FGFR1-2-3*, obteniendo una respuesta completa con EMR medible negativa. La respuesta se mantuvo, a pesar de que interrumpió el tratamiento debido a una necrólisis epidérmica tóxica grado IV relacionada con el tratamiento.

Como tratamiento de consolidación, se realizó un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de donante emparentado HLA idéntico, con acondicionamiento de intensidad reducida (fludarabina e irradiación corporal total 8 grays) en junio de 2021, manteniendo su respuesta hasta el momento de esta redacción del caso.

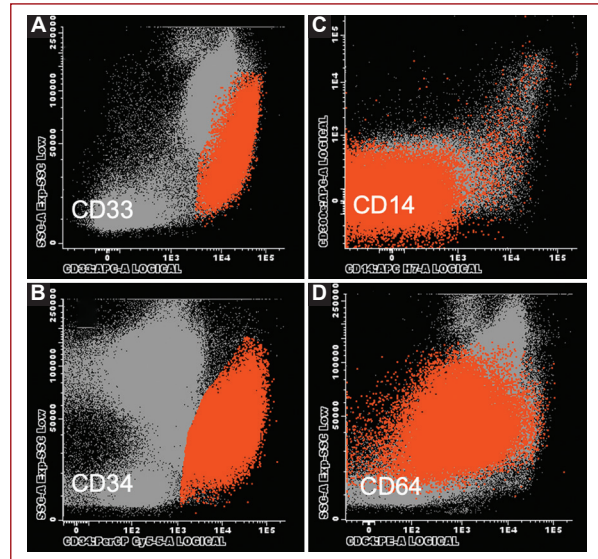
### Discusión

Las neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y reordenamiento de genes son entidades raras, con manifestaciones clínicas muy diversas entre sí en el momento del diagnóstico, y que además pueden presentar fenotipos diferentes durante su evolución, como podemos observar en nuestro caso<sup>1</sup>.

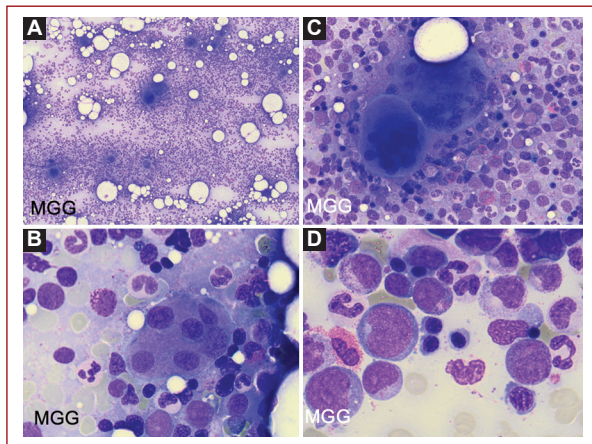
Pese a la gran variabilidad genética y clínica, hay dos características que comparten los pacientes diagnosticados de esta entidad con el reordenamiento de *FGFR1*. La primera característica común es la resistencia a imatinib<sup>2</sup>, inhibidor de tirosina cinasa efectivo en otras entidades de la familia de las neoplasias mieloides/linfoides, y la segunda, la elevada agresividad clínica del cuadro, con bajas tasas de respuesta al



**Figura 1.** Morfología e inmunohistoquímica del ganglio linfático. **A y B:** tinción ganglionar H&E (**A:** lente objetivo 4x, **B:** lente objetivo 50x) con proliferación linfoblástica homogénea y borramiento de la arquitectura ganglionar normal. **C y D:** inmunohistoquímica del ganglio linfático negativo para CD34 (**C**) y positivo para CD2 (**D**).



**Figura 3.** A-D: inmunofenotipo del componente mieloide. Analizado por citometría de flujo siguiendo los paneles de anticuerpos estandarizados de Euroflow. Muestra un 15% de blastos con el siguiente fenotipo: CD34+, CD33++, CD64+ (40%), CD14-.



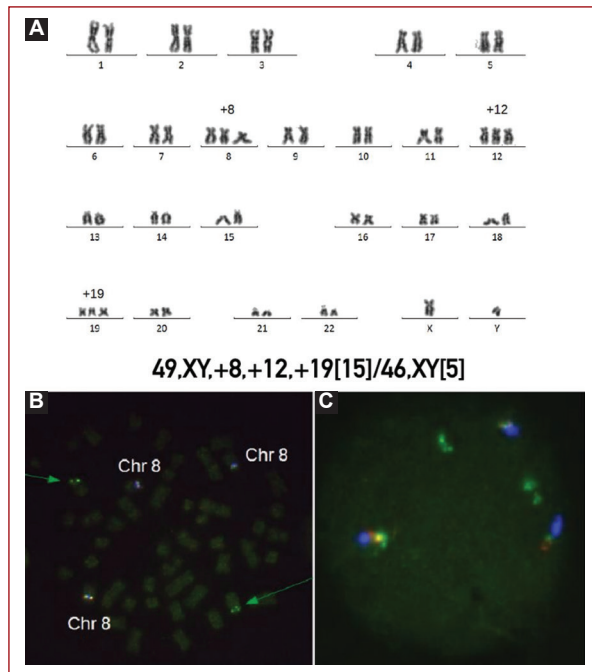
**Figura 2.** Aspirado de médula ósea con eosinofilia, displasia megacariocítica e infiltración blástica. Tinción de May Grünwald-Giemsa, objetivo 4x (**A**), objetivo 100x (**B-D**) en el que destaca la presencia de displasia megacariocítica hasta en un 25% de la serie (**B**: megacariocitos con núcleo disperso similares a los presentes en un síndrome mielodisplásico, **C**: megacariocitos hipersegmentados, similares a los presentes en neoplasias mieloproliferativas crónicas), un 18% de blastos mieloides con citoplasma basófilo de gran tamaño, presencia de nucleolos y granulación y eosinofilia.

tratamiento estándar o progresión rápida tras esta. En un caso publicado se había obtenido respuesta a quimioterapia asociada a ponatinib<sup>3</sup>, motivo por el que se intentó este esquema terapéutico de rescate en el

paciente. Por esta refractariedad al tratamiento, se recomienda realizar un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en primera respuesta completa morfológica<sup>4</sup> en estos pacientes.

Por otro lado, las fusiones del gen *ETV6* son una alteración frecuente tanto en neoplasias mieloides como en neoplasias de precursores linfoides<sup>5</sup>. Dentro de la familia *FGFR*, se han descrito genes de fusión *ETV6/FGFR3* en un paciente con presentación de linfoma T periférico<sup>6</sup> y más recientemente de *ETV6/FGFR2*, en un paciente diagnosticado de leucemia de fenotipo mixto T-mieloide/linfoide<sup>7</sup>, con una presentación clínica agresiva y una mala respuesta a los esquemas terapéuticos administrados.

Por las características propias de la enfermedad, el diagnóstico de las neoplasias mieloides/linfoides supone un reto, especialmente en el momento de la presentación inicial por la variabilidad fenotípica. Se requiere un alto índice de sospecha para poder llegar a un diagnóstico adecuado. Además, tanto *FGFR1* como *ETV6* son genes promiscuos con un número elevado de reordenamientos conocidos previamente. Hasta el momento no se había descrito en la bibliografía el reordenamiento que involucre a ambos genes en este tipo de neoplasias, por lo que para poder realizar un diagnóstico preciso resulta fundamental la integración conjunta de las características clínicas, morfológicas y moleculares de la enfermedad.



**Figura 4.** Cariotipo e hibridación por hibridación fluorescente *in situ* (FISH) mostrando el reordenamiento entre los genes *ETV6:FGFR1*. **A:** el cariotipo por G-banding muestra trisomía 8, 12 y 19 en 15 de 20 metafases (ISCN: 49,XY,+8,+12,+19[15]/46,XY[5]). **B y C:** FISH realizado con sondas *break apart* específica realizada sobre el cariotipo confirma la translocación del brazo corto del cromosoma 8 (región del gen *FGFR1*) en la porción distal del brazo corto del cromosoma 12 (der(12)) (las flechas verdes apuntan a 12p donde ahora se encuentra 8p, con CEP8 utilizado como gen de control en esta sonda).

Este gen de fusión fue hallado mediante NGS de ARN y, posteriormente, confirmado por FISH. Este nuevo reordenamiento pudo ser detectado al disponer de otros genes de fusión que incluyen *ETV6* y *FGFR1* incluidos en el panel de NGS que usamos en nuestro centro. La baja carga alélica presentada podría explicarse también por este hecho, dado que no eran sondas específicas para este reordenamiento y esto puede interferir con la técnica realizada. La confirmación mediante sondas específicas de FISH del reordenamiento y la integración con la evolución clínica y morfológica son, por tanto, necesarias para el diagnóstico final. Este diagnóstico, además, es clave en la evolución del paciente, dado que el paciente pudo recibir

tratamiento específico<sup>8</sup>, alcanzando una respuesta completa con EMR negativa tras este, lo que permitió la consolidación con un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, que ha mantenido posteriormente.

### Para recordar

- Las neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y reordenamiento de genes son entidades raras con una presentación heterogénea. La presentación clínica está relacionada en la mayoría de las ocasiones con el gen *partner* reordenado con el gen que forma la entidad.
- Las neoplasias mieloides/linfoides con reordenamiento de *FGFR1* constituyen la entidad más diversa dentro de esta familia y en la que más frecuentemente no se observa eosinofilia.
- Un elevado índice de sospecha es necesario para el diagnóstico, y la integración de los hallazgos clínicos, morfológicos y moleculares resulta esencial para diagnosticar estas entidades raras y poder conocer nuevos reordenamientos no descritos previamente.
- Si bien los inhibidores de tirosina cinasa son altamente efectivos para otras entidades de la familia (*PDGFRA/B*), su papel en el reordenamiento de *FGFR1* es limitado, por lo que siempre se debe considerar la consolidación de la respuesta con un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

### Bibliografía

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. (IARC, 2017).
2. Reiter, A. & Gotlib, J. Myeloid neoplasms with eosinophilia. *Blood* 2017; 129: 704–714.
3. Reiter, A., Cross, N. C. P. & Gotlib, J. Myeloid/Lymphoid Neoplasms with Eosinophilia and TKI Fusion Genes: Treatment. *Clin. Lymphoma, Myeloma Leuk* 2021; 21: S66–S68.
4. Khodadoust, M. S. et al. Clinical activity of ponatinib in a patient with *FGFR1*-rearranged mixed-phenotype acute leukemia. *Leukemia* 2016; 30: 947–950.
5. Feurstein, S. & Godley, L. A. Germline *ETV6* mutations and predisposition to hematological malignancies. *Int. J. Hematol* 2017; 106: 189–195.
6. Yagasaki, F. et al. Fusion of *ETV6* to fibroblast growth factor receptor 3 in peripheral T-cell lymphoma with a t(4;12)(p16;p13) chromosomal translocation. *Cancer Res* 2001; 61: 8371–8374.
7. Carll, T. et al. Diagnosis and treatment of mixed phenotype (T-myeloid/lymphoid) acute leukemia with novel *ETV6-FGFR2* rearrangement. *Blood Adv* 2020; 4: 4924–4928.
8. Gotlib, J. et al. A Phase 2 Study of Pemigatinib (FIGHT-203; INCB054828) in Patients with Myeloid/Lymphoid Neoplasms (MLNs) with Fibroblast Growth Factor Receptor 1 (*FGFR1*) Rearrangement (MLN *FGFR1*). *Blood* 2021; 138: 385.

## Hombre de 45 años con adenopatías

Javier Arzuaga Méndez<sup>1</sup>, Verónica Roldán<sup>2</sup>, Elena Landeta<sup>2</sup>, Idoia Ancín<sup>2</sup>, Paula Arana<sup>3</sup> y Laura Zaldumbide<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Grupo de Cáncer Hematológico, Biocruces Bizkaia Health Research Institute; <sup>2</sup>Servicio de Hematología; <sup>3</sup>Servicio de Inmunología; <sup>4</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, España

### Resumen

#### Motivo de consulta

Hombre de 45 años que ingresó en medicina interna por adenopatías cervicales dolorosas, edema facial y cefalea.

#### Historia clínica y exploración

Paciente afebril. En la exploración física se palpaban múltiples adenopatías cervicales y axilares bilaterales y esplenomegalia (reborde esplénico unos 4 cm bajo reborde costal en inspiración). Sin lesiones cutáneas.

#### Pruebas complementarias

- Hemograma: hemoglobina 102 g/l, volumen corpuscular medio (VCM) 107 fl, plaquetas  $37 \times 10^9/l$ , leucocitos  $5,70 \times 10^9/l$ . Fórmula manual (%): neutrófilos 86, cayados 1, linfocitos 11, monocitos 2. Sin alteraciones morfológicas en sangre periférica.
- Bioquímica en sangre: perfil renal y hepático normales. Proteína C reactiva 22,86 mg/l (0,1-11), lactato deshidrogenasa (LDH) 1.007 U/l (< 245).
- Pruebas de imagen: En la tomografía computarizada toracoabdominopélvica se observan adenopatías de localización supradiaphragmáticas e infradiaphragmáticas de tamaño patológico. En la tomografía por emisión de positrones (PET-TC) se confirma que dichas adenopatías son hipercaptantes y, además, se observa hipercaptación en la médula ósea y glándulas lacrimales (Fig. 1).

- Biopsia de adenopatía cervical: se observa una sábana de células monótonas de tamaño intermedio de morfología blástica con citoplasmas no evidentes y núcleos ovoides con uno o varios nucléolos visibles, con alta actividad mitótica. Inmunohistoquímica: marcadores positivos CD45, CD123, CD4, BCL2, CMYC y FOXP1; negativos: CD20, CD19, CD79A, PAX5, CD3, CD2, CD5, CD7, CD38, CD10, BCL6, MUM1, EBER, CD30 y TdT. Índice proliferativo: Ki67 90% (Fig. 2).

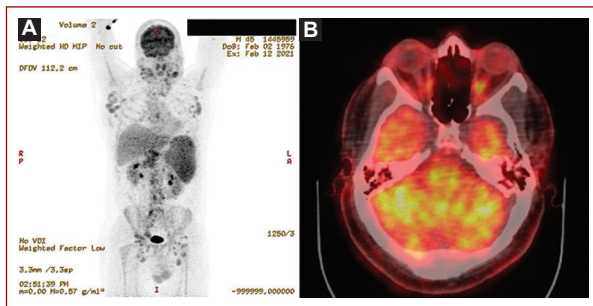
#### Estudio medular

Se realiza aspirado de médula ósea con obtención de muestras para estudio morfológico, citometría de flujo y genética.

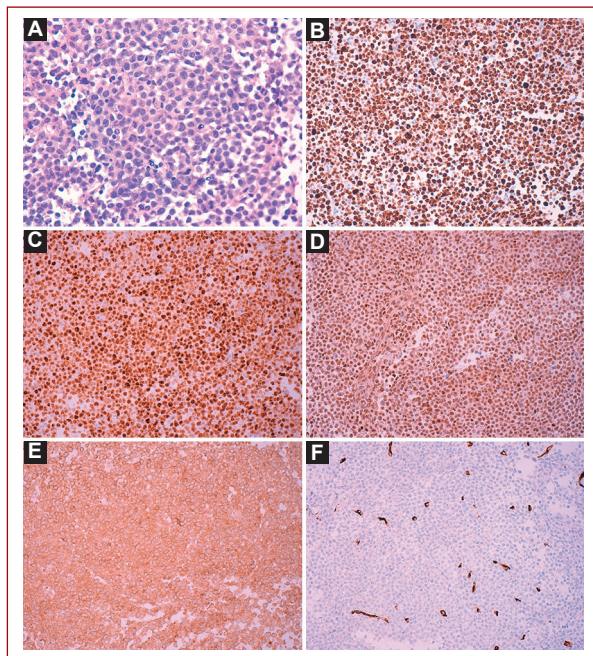
- Morfología: destaca una población blástica que representa el 32,3% de las células nucleadas. Es de tamaño grande con moderada relación núcleo: citoplasma, con núcleo mayoritariamente redondeado con uno o varios nucléolos grandes y con citoplasma agranular de contorno altamente basófilo con un halo más claro perinuclear. Algunos blastos presentan mamelones y otros una única prolongación citoplasmática en un polo. Aumento de macrófagos con abundante granulación siderótica y varios con imágenes de eritrofagocitosis (Fig. 3). Estas células eran negativas para las tinciones citoquímicas de mieloperoxidasa, ácido peryódico de Schiff y alfa-naftil-acetato esterasa.
- Inmunofenotipo: se observa un 38% de células CD45+, HLADR+, CD123+, CD4+, CD38++, CD56+,

Disponible en internet:  
Sangre. 2022;41(Supl):69-74  
[www.revistasangre.com](http://www.revistasangre.com)





**Figura 1.** A: tomografía por emisión de positrones (PET) mostrando adenopatías hipercaptantes supradiafragmáticas e infra diafragmáticas e hipercaptación de la médula ósea. B: PET-TC mostrando hipercaptación en la glándula lacrimal izquierda.



**Figura 2.** Estudio anatomopatológico de biopsia ganglionar. A: hematoxilina-eosina. B: CD123. C: CD4. D: FOXP1. E: CMYC. F: CD34.

CD36+, CD13-, compatibles con células dendríticas plasmocitoides blásticas (Fig. 4).

- Genética: el cariotipo fue complejo, con delección del brazo corto del cromosoma 4, pérdida de un cromosoma 12, translocación t(11;19)(q23;p13), y presencia de un cromosoma marcador en todas las metafases estudiadas. Por FISH se observó ausencia de reordenamiento del gen *KMT2A*. Además se observó la presencia de reordenamiento de *MYC* en el 11% de los núcleos, que no se trataba de la translocación típica t(8;14) que reordena IGH con *MYC*.

## Diagnóstico

Leucemia de células dendríticas plasmocitoides blásticas.

## Evolución

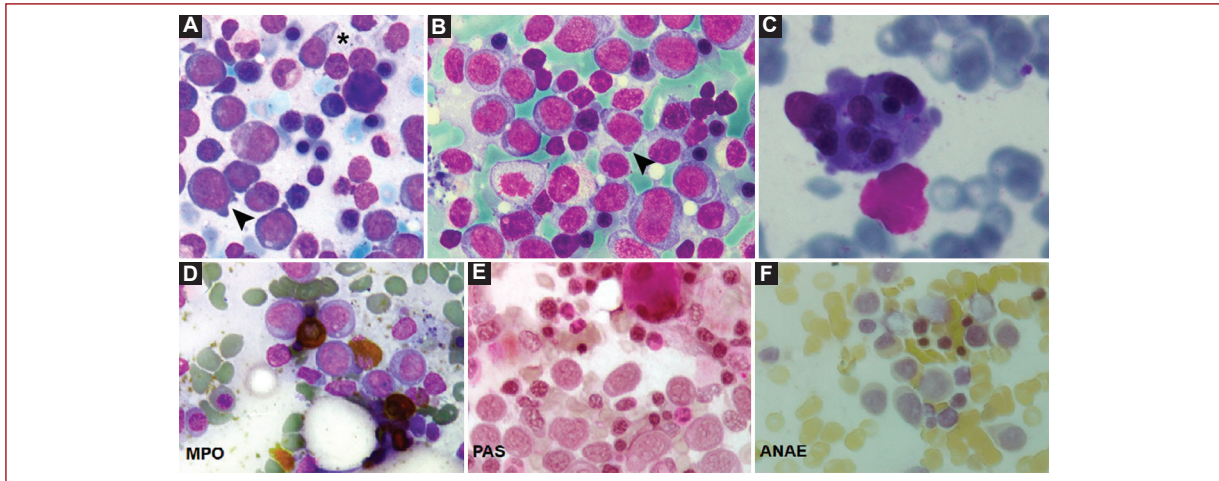
Se decide solicitar tratamiento de primera con tagraxofusp y posterior trasplante alogénico de su hermano idéntico. Se iniciaron las gestiones para obtener el fármaco, pero seis días después de establecer el diagnóstico, el paciente comenzó con un rápido deterioro del estado general, fiebres de hasta 39 °C y aparición de lesiones cutáneas y tumoraciones visibles en los lacrimales (Fig. 5).

En esta situación de rápida progresión de la enfermedad, se optó por iniciar de forma inmediata quimioterapia intensiva tipo leucemia aguda linfoblástica, ya que consideramos que no era posible obtener tagraxofusp a tiempo. Recibió un ciclo de idarubicina, metotrexato y asparaginasa.

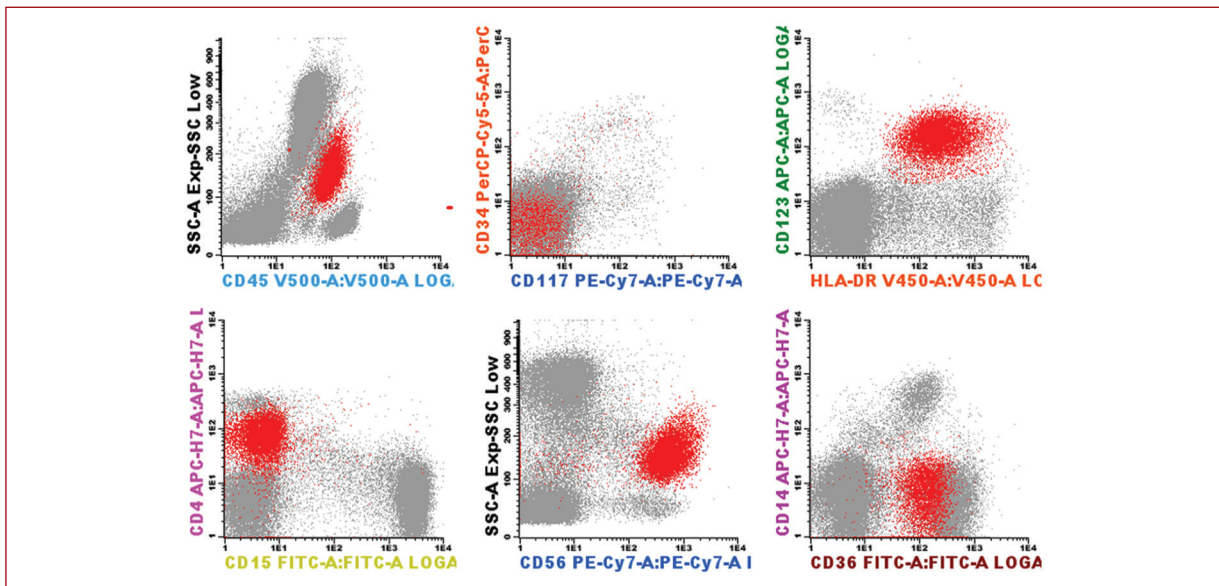
En la reevaluación tras el primer ciclo se observa una médula hipocelular con un 4,6% de células blásticas con morfología similar al diagnóstico. Sin embargo, por citometría de flujo se observa una enfermedad mínima residual del 0,51% y en el cariotipo se observaban las mismas alteraciones que al diagnóstico en todas las metafases.

Mientras esperaba al ingreso para el segundo ciclo acudió a urgencias por fiebre vespertina de hasta 39 °C, bien tolerada y sin clínica sugestiva de foco infeccioso. En la analítica se observa: hemoglobina 120 g/l, VCM 107.8 fl, plaquetas  $18 \times 10^9/l$ , leucocitos  $14 \times 10^9/l$ . Morfología leucocitaria: neutrófilos 63, cayados 12, metamielocitos 1, mielocitos 9, promielocitos 1, linfocitos 11, monocitos 6 y un 5% de células de aspecto blástico de tamaño grande con moderada relación núcleo: citoplasma, citoplasma basófilo y agranular. En la bioquímica presenta nuevamente elevación de LDH (2160 U/l).

Con sospecha de progresión se realiza un nuevo aspirado de médula ósea en el que se observa una infiltración de un 65,2% (mayor al diagnóstico) por blastos de tamaño medio y grande con moderada relación núcleo: citoplasma y citoplasma basófilo agranular, que en algunos casos presenta una pequeña prolongación. Estas células presentan un núcleo redondeado o arriñonado, de cromatina laxa con un nucléolo poco prominente. Destaca la presencia de abundantes células en mitosis, entre una y dos por campo de gran aumento (Fig. 6). La citometría de flujo demuestra que se trata de células dendríticas plasmocitoides blásticas con el mismo fenotipo que al diagnóstico.



**Figura 3.** Aspirado de médula ósea. **A-C:** May-Grünwald Giemsa 1.000x, infiltración por células dendríticas plasmocitoides blásticas con prolongaciones citoplasmáticas tipo pseudópodo (asterisco) y mamelones (flechas). **C:** imagen de hemofagocitosis. **D-F:** citoquímica: mieloperoxidasa (**D**), ácido peryódico-Schiff (**E**), alfa-naftil-acetato esterasa (**F**), todas ellas negativas.

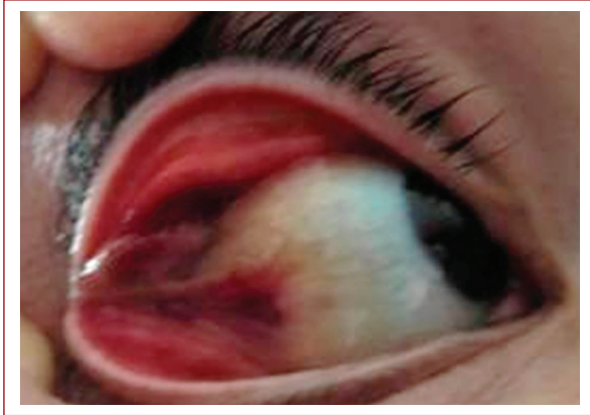


**Figura 4.** Citometría de flujo de médula ósea. Población blástica marcada en rojo.

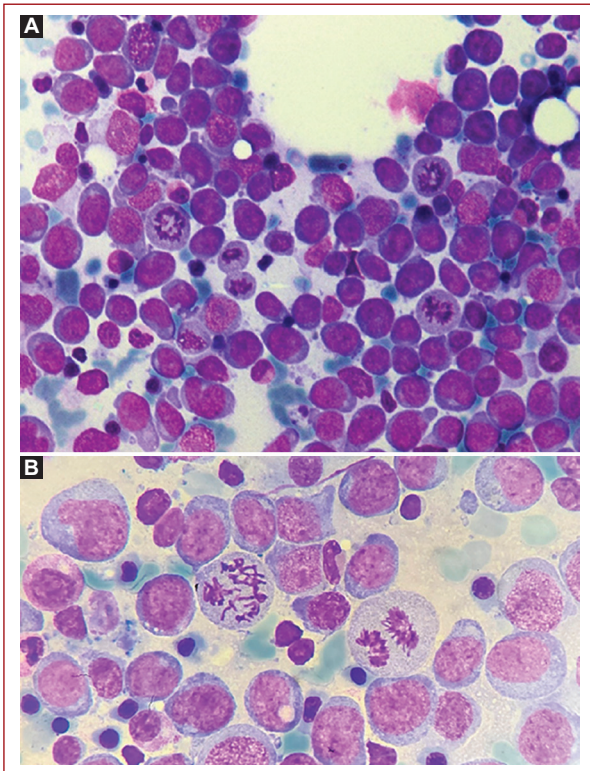
Se repitió el estudio genético. El cariotipo mostraba las mismas alteraciones que al diagnóstico y, nuevamente, por FISH se observó un reordenamiento de MYC. Para intentar determinar cuál es el *partner* de MYC, realizamos FISH sobre metafases y encontramos dos metafases con la translocación. Se aprecia que MYC se ha translocado a la zona distal de brazo largo de un cromosoma del grupo C (medianos submetacéntricos), lo cual explica que no se distinguiese por cariotipo convencional). Por tamaño pensamos en una

translocación t(8;9), por lo que realizamos un segundo FISH sobre metafases con sonda de pintado cromosómico para el 8 y 9, que confirmó la presencia de una translocación en la zona distal del brazo largo de ambos cromosomas, por lo que concluimos que se trata de una t(8;9)(q24;q34), previamente no descrita en la literatura (Fig. 7).

Para intentar determinar los genes implicados en dicha translocación, se realizó un estudio de ARNseq del transcriptoma completo. Este estudio puso de manifiesto

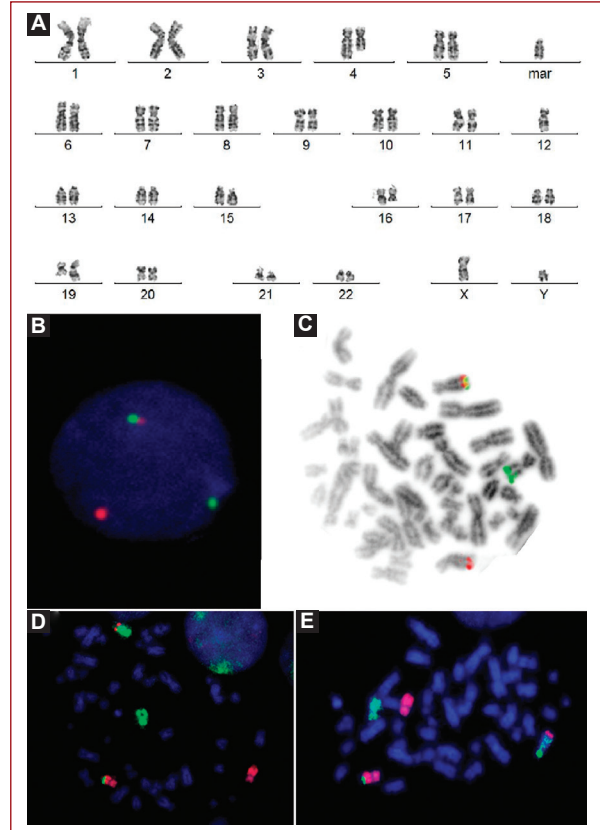


**Figura 5.** Ojo derecho, se observa una tumoración rojiza violácea bajo la conjuntiva del párpado superior, adherida al lateral externo del globo ocular.



**Figura 6.** Morfología de médula ósea en la recaída. May-Grünwald Giemsa, 500x (A) y 1.000x (B).

la presencia de múltiples fusiones intracromosómicas por deleciones e inversiones de pequeño tamaño. Sin embargo, este estudio no puso de manifiesto la presencia de ninguna translocación afectando a los cromosomas 8 y 9 en las regiones observadas por FISH, pero sí que se observaba una alta expresión del gen *MYC*.



**Figura 7.** Estudio citogenético en la recaída. **A:** cariotipo bandas G. **B:** hibridación fluorescente *in situ* (FISH) en interfase con sonda *MYC break-apart* que muestra reordenamiento del gen *MYC*. **C:** FISH en metafase con sonda *MYC break-apart*, muestra una translocación del locus de *MYC* con la zona distal del brazo largo del cromosoma 9. **D y E:** FISH de pintado cromosómico para los cromosomas 8 (rojo) y 9 (verde), que muestra la translocación  $t(8;9)(q24;q34)$ .

## Discusión

La neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas (NCDPB) es una neoplasia hematológica infrecuente, de comportamiento muy agresivo, que suele presentarse con afectación cutánea y de médula ósea. Entre el 10 y 20% de los casos de NCDPB se acompañan de una segunda neoplasia mieloide, principalmente leucemia mielomonocítica crónica, síndrome mielodisplásico o leucemia aguda mieloide<sup>1</sup>.

Morfológicamente se caracteriza por la presencia de células blásticas de mediano tamaño con núcleo ligeramente irregular de cromatina muy fina con nucléolos poco prominentes. Presentan un citoplasma agranular, moderadamente basófilo, que puede tener un único pseudópodo. Es frecuente también observar mitosis. En el caso de nuestro paciente, en el momento de la

primera recaída se observaron múltiples mitosis en todas sus fases, alrededor de 1-2 por cada campo de gran aumento (1.000x), lo que sugiere una alta proliferación y explica la clínica de aparición brusca de fiebre elevada, síndrome general y lisis tumoral espontánea previa al inicio del tratamiento de rescate.

Inmunofenotípicamente las células tumorales expresan CD45, CD56, CD4, CD43, así como marcadores de células dendríticas plasmocitoides como CD123, CD303 y TCL1.

Desde el punto de vista citogenético, el 60% de los casos presentan alteraciones en el cariotipo, principalmente cariotipos complejos, y no se ha observado ninguna alteración citogenética recurrente.

El gen *MYC* es un protooncogén que actúa como factor transcripción activador uniéndose a las secuencias E-box de los promotores de genes implicados en la proliferación celular. *MYC* se encuentra sobreexpresado en múltiples cánceres por diversos mecanismos, como variación del número de copias, mutaciones en el promotor de *MYC* y translocaciones que colocan *MYC* cerca de un promotor muy activo, entre otras<sup>2</sup>.

Recientemente se ha descrito que hasta un 30% de las NCDPB pueden tener translocaciones de *MYC* que no se tratan de la translocación típica con IGH o IGL o IGK. La translocación más frecuente es la t(6;8)(p21;q24) que yuxtapone *MYC* con *RUNX2* y provoca sobreexpresión de *MYC*<sup>3-5</sup>.

En el caso de nuestro paciente observamos un reordenamiento de *MYC*, que al diagnóstico se encontraba en el 11% de los núcleos y en la primera recaída en el 30% de estos. Mediante FISH en metafase, primero con una sonda *MYC break-apart* y posteriormente con pintado cromosómico 8 y 9, determinamos que se trata de una t(8;9)(q24,q34). La localización distal en el brazo corto de ambos cromosomas explica que no se hubiera detectado la translocación por cariotipo convencional.

Para intentar determinar el segundo gen implicado en la translocación de *MYC* con el cromosoma 9 realizamos una secuenciación del transcriptoma completo (ARNseq) y análisis en busca de transcritos de fusión. En este estudio no observamos ninguna translocación afectando a *MYC*. Es posible que este hecho se deba a que las translocaciones de *MYC* no siempre generan transcritos de fusión, sino que el gen *MYC* entero se transloca cerca del promotor de otro gen, de forma que se desregula su expresión. Dependiendo de donde se encuentre el punto de rotura, este puede quedar fuera de la zona transcrita y, por lo tanto, no ser detectable mediante secuenciación del transcriptoma. Por

ejemplo, las translocaciones de *MYC* con IGH en linfomas de alto grado *dobles-hit* detectables por FISH no son siempre detectables mediante secuenciación de ARN<sup>6</sup>.

El pronóstico de las translocaciones de *MYC* en la NCDPB no ha sido estudiado en profundidad, pero un estudio retrospectivo sugiere que podrían presentar un curso clínico más agresivo y un peor pronóstico. Es posible que el curso clínico tan agresivo que mostró la enfermedad en nuestro paciente estuviera debido en parte a la presencia de la translocación afectando a *MYC*.

El tratamiento de las NCDPB no está claramente establecido. Suele tratarse con esquemas de quimioterapia intensiva tipo LLA o LMA, con resultados ligeramente superiores con los primeros. Recientemente ha sido aprobado por la *European Medicines Agency* el tagraxofusp, que se trata de una proteína de fusión formada por la fusión de IL3 recombinante (cuyo receptor es CD123) y toxina diftérica. Este fármaco produce respuestas globales del 90% en primera línea (completas del 54 al 72%), superiores a las reportadas para quimioterapia intensiva, aunque aún no está comercializado en España. Como principal efecto adverso presenta síndrome de fuga capilar (*capillary-leak*)<sup>7</sup>. Estaría indicado realizar trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en todos los pacientes candidatos al mismo en la primera remisión completa<sup>8</sup>.

## Para recordar

- La NCDPB es una neoplasia hematológica infrecuente y muy agresiva.
- Puede estar asociada a otras neoplasias mieloides.
- El diagnóstico se basa en la presencia de una población morfológicamente blástica que expresa marcadores de célula dendrítica inmadura: CD4, CD123, HLA-DR, CD56.
- La genética de esta entidad no se conoce bien, pero las translocaciones de *MYC* pueden tener un papel en un porcentaje de los pacientes.
- Se debe tratar con protocolos de quimioterapia intensiva o tagraxofusp, si está disponible, con intención de llevar al paciente a trasplante alogénico en la primera respuesta completa.

## Bibliografía

1. Board WC of TE, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised edition. Lyon: World Health Organization; 2017. 585 p.
2. Meyer N, Penn LZ. Reflecting on 25 years with *MYC*. *Nat Rev Cancer*. Dic 2008;8(12):976-90.

3. Sakamoto K, Takeuchi K. Cytogenetics of Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm: Chromosomal Rearrangements and DNA Copy-Number Alterations. *Hematol Oncol Clin North Am.* Jun de 2020;34(3):523-38.
4. Sakamoto K, Katayama R, Asaka R, Sakata S, Baba S, Nakasone H, et al. Recurrent 8q24 rearrangement in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: association with immunoblastoid cytomorphology, MYC expression, and drug response. *Leukemia.* Dic 2018;32(12):2590-603.
5. Boddu PC, Wang SA, Pemmaraju N, Tang Z, Hu S, Li S, et al. 8q24/MYC rearrangement is a recurrent cytogenetic abnormality in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms. *Leuk Res.* Mar 2018;66:73-8.
6. Wang X, Johnson V, Johnson L, Cook JR. RNA-Based next generation sequencing complements but does not replace fluorescence in situ hybridization studies for the classification of aggressive B-Cell lymphomas. *Cancer Genet. Abr* 2021;252-253:43-7.
7. Pemmaraju N, Lane AA, Sweet KL, Stein AS, Vasu S, Blum W, et al. Tagraxofusp in Blastic Plasmacytoid Dendritic-Cell Neoplasm. *N Engl J Med.* Abr 2019;380(17):1628-37.
8. Garnache-Ottou F, Vidal C, Biichlé S, Renosi F, Poret E, Pagadoy M, et al. How should we diagnose and treat blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm patients? *Blood Advances.* Dic 2019;3(24):4238-51.

## Diagnóstico temprano de las neoplasias mieloproliferativas

Ruth Stuckey

Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

### Introducción

Las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMP) filadelfia (Ph) negativas son un grupo de enfermedades clonales de las células progenitoras hematopoyéticas (HSC) caracterizadas por la proliferación anómala de una o más líneas mieloides. Las NMP clásicas (policitemia vera [PV], trombocitemia esencial [TE] y mielofibrosis [MF]) tienen una patogénesis común, la activación de la vía JAK/STAT, que regula la proliferación celular, diferenciación y apoptosis. El mecanismo activante de la vía JAK/STAT más común en las NMP es la mutación puntual del gen *JAK2*. La variante V617F aparece en el 97% de los pacientes con PV, en el 50-60% de los TE y en el 55-60% de los MF<sup>1</sup>. Se ha demostrado que la mutación *JAK2* V617F es clonal<sup>2-4</sup> y está presente en las HSC<sup>5</sup>. Desde el año 2016, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la presencia de mutaciones en los genes driver, *JAK2*, *CALR* y *MPL* es un criterio diagnóstico mayor en MFP y TE, al igual que la detección de *JAK2* V617F o las mutaciones en el exón 12 de *JAK2* en PV<sup>6,7</sup>.

El concepto de diagnóstico temprano se centra en detectar una enfermedad en su fase inicial para así prevenir el desarrollo de complicaciones. En el caso de las NMP «clásicas», las complicaciones comunes son de trombosis (arterial, venosa y de la microcirculación) y hemorragia. De hecho, los eventos vasculares representan la causa mayoritaria de morbilidad y mortalidad en pacientes con NMP. Con frecuencia, los eventos trombóticos ocurren al diagnóstico o varios años antes de este<sup>8</sup>, incluso pueden darse en pacientes jóvenes<sup>9</sup>.

A primera vista el planteamiento para el diagnóstico temprano de NMP podría parecer sencillo: la detección precoz de *JAK2* V617F en personas sin otros signos de la enfermedad. Se podría realizar un cribado en la población general que permitiera la identificación de alteraciones en *JAK2* con baja frecuencia alélica (VAF), incluso antes de la aparición de cambios en el hemograma. Sin embargo, el diagnóstico molecular basado en la detección de *JAK2* V617F no es específica de las NMP Ph-negativas; también se detecta en pacientes con leucemia mieloide aguda, neoplasias mielodisplásicas, leucemia mielomonocítica crónica y mastocitosis sistémica<sup>10,11</sup>. Es más, en el año 2006 se identificó por primera vez la variante en 5/52 individuos sanos, aunque con frecuencia alélica baja<sup>12</sup>.

### La hematopoyesis clonal de potencial indeterminado

A lo largo de la vida, nuestras células van acumulando mutaciones o alteraciones en cada ciclo celular, con tasas estimadas de  $0,05 \times 10^{-9}$  mutaciones por nucleótido por división celular<sup>13</sup>. Estas mutaciones pueden ser perjudiciales y provocar la muerte celular o conceder una ventaja competitiva a la célula y resultar en la expansión de la nueva clona, un concepto denominado *fitness*. De esta manera, si las alteraciones afectan a genes importantes para la hematopoyesis, pueden aportar una ventaja selectiva que conduzca a una hematopoyesis clonal. La variante *JAK2* V617F y otras variantes de ganancia de función que causan la activación constitutiva de la cinasa *JAK2* confieren a las HSC una ventaja de supervivencia<sup>14</sup>.

Disponible en internet:  
Sangre. 2022;41(Supl):75-80  
[www.revistasangre.com](http://www.revistasangre.com)

La hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP) es una afección en la que se detectan mutaciones somáticas asociadas con neoplasias hematológicas en la sangre de individuos sin anomalías hematológicas reconocidas ni citopenias. En el caso de las HSC de la médula ósea que se dividen cada 2 a 20 meses, las estimaciones varían desde tan solo 1-2 mutaciones por división celular hasta las 14 mutaciones por año<sup>15,16</sup>. Además de mutaciones somáticas, la CHIP puede ser el resultado de translocaciones y alteraciones en el número de copias (CNA), por ejemplo, pérdida del cromosoma Y o deleciones en los cromosomas 20q y 13q<sup>17</sup>. Recientemente, Niroula et al. han descrito la existencia de CHIP mieloide (M-CHIP) y CHIP linfóide (L-CHIP) en individuos sanos, los cuales se asocia a neoplasias de las líneas mieloide y linfóide, respectivamente<sup>18</sup>.

En estudios iniciales se ha demostrado que la prevalencia de CHIP aumenta con la edad, con una prevalencia de M-CHIP del 1% en los menores de 50 años, llegando a ser del 10 al 15% en los mayores de 70 años, y con una prevalencia de L-CHIP algo menor<sup>18</sup>. La detección de CHIP (tanto de mutaciones somáticas como de alteraciones cromosómicas) puede ser importante porque se ha asociado con un mayor riesgo del desarrollo de neoplasias de las líneas mieloide y linfóide<sup>18</sup>. De hecho, se ha incluido la M-CHIP en la nueva clasificación de la OMS por ser considerada una entidad precursora de neoplasia mieloide<sup>7</sup>.

Aproximadamente la mitad de los pacientes con NMP presentan mutaciones en los genes CHIP *TET2*, *DNMT3A* y *ASXL1*<sup>19-21</sup>. Además, la ocurrencia de mutaciones CHIP en *JAK2* en la población normal, incluyendo la variante *JAK2* V617F, es bastante frecuente. Por ejemplo, en un estudio de 2007 se detectó *JAK2* V617F en el 0,94% (37/3.935) de las muestras de sangre periférica (SP) analizadas aleatoriamente en un laboratorio de rutina<sup>22</sup>. En otro estudio del 2019, utilizando PCR digital en una cohorte danesa de población sana encontraron mutaciones en *JAK2* y en *CALR* en el 3,1% (613/19.958) y en el 0,16% (32/19.958) de las muestras respectivamente<sup>23</sup>.

Pero ¿es suficiente la adquisición de la variante *JAK2* V617F para el desarrollo de una NMP? Experimentos en ratones transducidos con un retrovirus que expresaba *JAK2* V617F demostraron que la expresión de la variante era suficiente para dar lugar al desarrollo de un fenotipo NMP<sup>24,25</sup>. No obstante, la NMP en estos ratones fue de origen policlonal, no monoclonal como la que desarrollan los pacientes con NMP. Lundberg et al. demostraron que se podría iniciar el fenotipo de NMP en algunos ratones con el trasplante

de una célula única con la variante *JAK2* V617F pero no en todos los ratones<sup>26</sup>. De manera similar, en la cohorte danesa de población sana se confirmó el desarrollo de NMP en tan solo 14/613 (2,3%) de los *JAK2* y 2/32 (6,3%) de los *CALR* mutados<sup>23</sup>. En conjunto, estos experimentos sugieren que solo una proporción menor de pacientes con mutaciones en *JAK2* desarrollarán NMP. Entonces, ¿qué determina la evolución o progresión a una NMP tras la adquisición de una mutación en *JAK2*?

## Expansión clonal

En pacientes con un diagnóstico confirmado de NMP se ha llegado a detectar la variante *JAK2* V617F en SP borrar “en” con una VAF del 1%<sup>27</sup>, o por debajo por qPCR<sup>28-30</sup>, y con un límite de detección > 0.01% por PCR digital<sup>23,31</sup>. La cuantificación de la VAF no es obligatoria para el diagnóstico o seguimiento de pacientes con NMP según la OMS pero varios estudios han asociado una VAF de *JAK2* V617F más alta con una mayor carga sintomática<sup>32-35</sup>, y un mayor riesgo de trombosis<sup>36,37</sup> y progresión fibrótica<sup>33,38,39</sup>.

En muchos individuos con NMP, *JAK2* V617F es la única mutación somática detectada<sup>26,40</sup>. Experimentos de transcripción (ARNseq) de célula única han demostrado que la fracción de HSC *JAK2* mutada es variable entre los pacientes, así como la afección de los progenitores, siendo los progenitores megacariocíticos y eritrocíticos los de mayor y los linfoides los de menor VAF<sup>41,42</sup>. Se ha visto que a mayor tamaño de la clona (representado por la VAF), mayor riesgo del desarrollo de una neoplasia hematológica. Por ejemplo, Jaiswal et al. estimaron que la presencia de CHIP se trasladó a un riesgo de neoplasia hematológica del 0,5% por año, pero subió al 1% por año en el caso de tener una VAF > 10%<sup>20</sup>, mientras Cordua et al. reportaron un aumento en el riesgo de NMP del 14% por cada porcentaje adicional de VAF<sup>23</sup>. Aunque en algunos pacientes la VAF de *JAK2* se mantiene estable durante varios años<sup>43</sup>, se sabe que tanto el tamaño de la clona como el número de mutaciones aumenta con la edad. Por lo tanto, queda claro que otros factores biológicos deben influir en la expansión clonal y en la transformación de una clona de *JAK2* V617F CHIP a una clona de NMP sintomática.

## Otras mutaciones

Un factor parece ser la tasa mutacional, clonas con un mayor número de mutaciones tienen mayor riesgo de transformación a una neoplasia hematológica. Además,

se ha visto que mutaciones en diferentes genes provocan una tasa de crecimiento o expansión diferente en los clones. En un estudio del 2017 en el que analizaron 9 pacientes con NMP con mutación *JAK2* V617F que habían donado sangre en años anteriores observaron una alta variación en la tasa de crecimiento clonal, con un rango del 0,36 al 6,2% por año, resultando en una latencia (definido como el tiempo desde detección de la variante hasta el diagnóstico de NMP) de 4,6 a 15,2 años<sup>44</sup>. Se observó que, aunque había mucha variabilidad entre los individuos cuyas clonas únicamente llevaban *JAK2* V617F, la presencia de mutaciones adicionales, como *SRSF2* P95R, podía acelerar la tasa de expansión clonal<sup>44</sup>. Este fenómeno se investigó con más detalle en un estudio reciente en el que se realizó un seguimiento de 697 clonas de CHIP de 385 individuos a lo largo de una mediana de 13 años. Observaron que la gran mayoría de las clonas se expandieron con una tasa exponencial estable, pero que diferentes mutaciones afectaron a la tasa de crecimiento, desde el 5% para mutaciones en *DNMT3A* y *TP53*, hasta el 50% por año en el caso de *SRSF2* P95R, asociado a su vez con mayor riesgo de progresión a neoplasia<sup>45</sup>.

Un estudio seminal observó que no solo el gen afectado sino el orden de la adquisición de mutaciones en diferentes genes también afectaba la edad de manifestación de la NMP<sup>46</sup>. Específicamente, en pacientes NMP con mutaciones en *JAK2* y *TET2*, la adquisición de *TET2* primero disminuyó el efecto proliferativo de *JAK2* V617F, resultando en una manifestación más temprana en aquellos pacientes en los que la mutación en *JAK2* ocurría primero<sup>46</sup>.

Se saben que en individuos con un familiar de primer grado afecto de NMP, el riesgo de desarrollar una NMP resultó ser 5-7 veces superior<sup>47</sup> y se ha descrito variantes germinales y polimorfismos que predisponen al desarrollo de una NMP<sup>48-50</sup>. Por ello, no es sorprendente suponer que las variaciones genómicas entre individuos también determinan el efecto de la mutación *driver*, así se han descrito variantes asociados con la expansión clonal<sup>51-53</sup>.

## Latencia

Los estudios de latencia en pacientes con NMP presentan varias dificultades como es la falta de muestras seriadas a lo largo de varias décadas y la heterogeneidad clonal, es decir, la existencia de múltiples clones con diferente *fitness* que son indistinguibles por secuenciación de SP o médula ósea total. Sin embargo, en los últimos años, las técnicas de secuenciación de

células únicas han permitido el estudio de la evolución clonal por medio de la construcción de árboles filogenéticos de clonas tumorales mediante la extrapolación retrógrada<sup>41,53,54</sup>.

Estos árboles filogenéticos se aplican a las clonas de la neoplasia para identificar su mutación precursora y seguir la evolución de diferentes clonas, de manera similar a como se utilizan para demostrar relaciones evolutivas entre diferentes especies. Además, con muestras seriales del mismo paciente se puede determinar la trayectoria de expansión clonal y estimar la latencia entre la adquisición de la mutación y su detección en la clínica.

Aplicando estas técnicas, estudios pioneros han demostrado que se puede adquirir *JAK2* V617F varias décadas antes del diagnóstico de NMP<sup>41,54</sup>. Por ejemplo, un estudio mostró que cuando *JAK2* V617F era la única mutación *driver*, la latencia promedio (entre adquisición de la mutación y la manifestación de la NMP) fue de 34 años<sup>54</sup>.

Otras técnicas para estimar la latencia incluyen la nueva herramienta de *Passenger-approximated clonal expansion rate* (PACER). Con PACER se puede predecir la tasa de expansión clonal a partir de datos de una única muestra, empleando el número total de mutaciones *passenger* y ajustando por la VAF y la edad del individuo<sup>55</sup>. Con esta técnica se identificó una variante en el promotor del gen *TCL1A* que se asoció con una expansión clonal de CHIP más lento.

Los resultados de estudios de extrapolación retrógrada también han predicho la adquisición de mutaciones somáticas en una etapa de desarrollo muy temprana, incluso *in utero*. Por ejemplo, se observó la misma mutación en *SRSF2* o *DNMT3A* en dos pares de gemelos con NMP<sup>56,57</sup>, mientras un artículo publicado en 2022 en *Nature Medicine* reportó una mutación de *CALR* confirmada como somática en dos gemelos que presentaron MF a los 37 y 38 años de edad que ocurrió en una HSC *in utero* por transmisión transplacentaria a los dos gemelos. En este mismo trabajo, también se demostró, en un paciente diagnosticado de PV a los 34 años de edad, el origen *in utero* de la variante *JAK2* V617F detectada con una VAF del 1% en una gota de sangre recogida al nacer durante cribado neonatal<sup>57</sup>.

La adquisición tan temprana de mutaciones CHIP y/o *drivers* de NMP, como *CALR*, sugeriría que podrían estar presentes varias décadas antes de la manifestación de una NMP sin conferir una ventaja clonal en comparación con otra HSC, hasta que se suma otro factor que aumenta su *fitness*<sup>41,54</sup>, como podría ser otra mutación, por ejemplo *DNMT3A*, exposición a un agente genotóxico u otros factores intrínsecos a la



célula como la inflamación o la edad. Se sabe que hay cambios bioquímicos y funcionales que se desarrollan con la edad que afectan a las HSC<sup>58,59</sup>.

## Inflamación

Existe cada vez más evidencia del importante papel que desempeña la inflamación crónica en la patogénesis de NMP, mediante la activación de las vías inflamatorias que producen un aumento de citocinas que a su vez confiere una ventaja competitiva a la clona<sup>60-62</sup>. En un estudio poblacional de 11.039 NMP y 43.550 controles, se demostró mayor riesgo de NMP en pacientes con un historial de enfermedad autoinmune, incluyendo los síndromes de Reiter y Crohn<sup>63</sup>. Además, parte del efecto perjudicial de inflamación crónica resulta de la inestabilidad genómica causado por especies reactivas de oxígeno (ROS).

Se ha reportado que los monocitos de pacientes con NMP pierden la sensibilidad a la citocina antiinflamatoria interleucina [IL] 10 resultando en una producción persistente de factor de necrosis tumoral<sup>64</sup>. Se ha propuesto que este estímulo inflamatorio puede dar una ventaja competitiva a las células *JAK2 V617F*. En este sentido, el genoma de cada individuo puede influir a la predisposición a inflamación<sup>65</sup>. De hecho, los autores del estudio anterior encontraron la misma reducción de señalización por IL-10R en el gemelo del paciente, aunque no estaba afectado por NMP, lo que sugiere que se adquirió antes del desarrollo de NMP.

El tratamiento con interferón alfa puede reducir el tamaño de la clona *JAK2 V617F* en pacientes con NMP<sup>66-68</sup>. Hay en marcha varios estudios con el propósito de reducir dicha inflamación, incluyendo tratamiento con antioxidantes. Por ejemplo, se ha observado que el tratamiento con el antioxidante *N*-acetilcisteína en ratones con injerto en médula ósea de células *JAK2 V617F* resultó en reducción de nivel de daño en el ADN, menor esplenomegalia<sup>69</sup>, además de menos complicaciones trombóticas<sup>70</sup>. Así mismo, el suministro en pacientes con NMP de un suplemento dietético de *N*-acetilcisteína mejoró la carga sintomática<sup>71</sup>. Otros estudios incluyen el análisis del microbioma del intestino<sup>72</sup> y el ensayo NUTRIENT (NCT03907436), que está probando la viabilidad de una dieta antiinflamatoria<sup>73</sup>.

## ¿Se puede realizar un diagnóstico temprano en la clínica?

La esperanza del diagnóstico temprano se basa en la detección precoz de la mutación en *JAK2* en su fase

inicial, por ejemplo, cuando tenga la VAF baja y sea CHIP asintomática, para así prevenir el desarrollo de la enfermedad y/o complicaciones trombóticas.

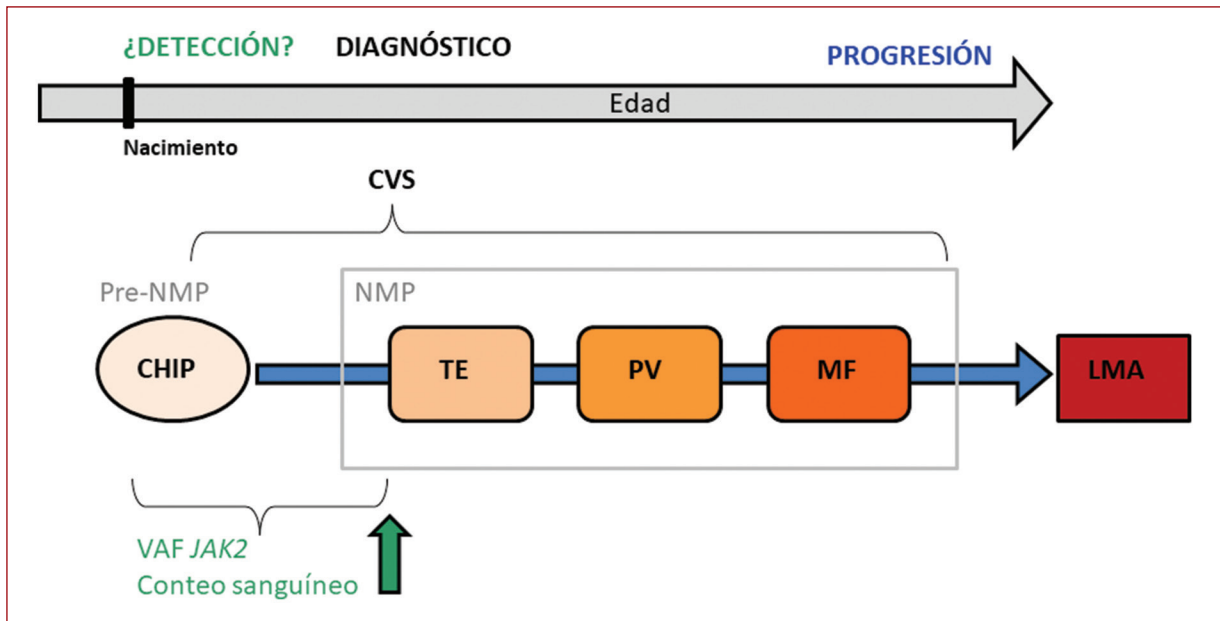
Dos estudios han intentado evaluar la viabilidad de un cribado de individuos sanos. En el primero se desarrolló un algoritmo de dos pasos para el cribado de individuos con una posible PV<sup>74</sup>. De 15.366 muestras de SP, analizaron *JAK2 V617F* en los individuos con niveles elevados de hemoglobina o hematocrito según los criterios de la OMS<sup>75</sup>. De 996 individuos que cumplieron los criterios, 8 (0,8%) fueron positivos para *JAK2 V617F* (VAF > 0,71%). Observaron que los pacientes con *JAK2 V617F* tenían niveles más altos de neutrófilos y plaquetas, y establecieron umbrales de  $6 \times 10^9/l$  y  $250 \times 10^9/l$ , respectivamente. Aplicando el algoritmo en la cohorte independiente de validación, detectaron *JAK2 V617F* en el 1,2% de los individuos<sup>74</sup>.

En el segundo realizaron un cribado de mutaciones *JAK2 V617F* y *CALR* (VAF > 1%) por PCR digital en una población sana o en individuos con elevados recuentos de hemoglobina, hematocrito, leucocitos o plaquetas en dos hemogramas consecutivos<sup>76</sup>. De los 373 individuos con recuentos elevados, 32 fueron positivos para la mutación *JAK2/CALR*, con una VAF promedio del 1,3%. Así mismo, 25 individuos sanos fueron positivos, con una VAF promedio del 2,4%. De ellos, 12 y 10 individuos respectivamente tenían una médula compatible con NMP. Aunque 3/25 (12%) también presentaron recuentos elevados consecutivos, los autores sugirieron que el cribado mutacional es más sensible, dado que no se habrían detectado 5/12 (42%) de los NMP en fase inicial por el método de recuentos elevados consecutivos<sup>76</sup>. No obstante, otros investigadores observaron que recuentos anormales estaban asociados con un mayor riesgo de desarrollar una neoplasia mielóide incluso sin alteraciones genéticas<sup>18</sup>.

## Conclusiones y perspectivas futuras

Con las tecnologías actuales disponibles en los laboratorios de hematología (como PCR cuantitativa o PCR digital), es posible detectar mutaciones *driver* (y/o de CHIP) con una VAF baja en la fase inicial de la enfermedad, incluso varias décadas antes de la manifestación de la NMP. De hecho, en algunos individuos, estas mutaciones se adquirieron en la infancia siendo detectadas en muestras de cribado neonatal guardadas hace décadas.

Aunque la presencia de mutaciones en *JAK2* en la población «sana» complica la interpretación, los dos estudios previamente mencionados han demostrado la viabilidad de la identificación de pacientes con NMP



**Figura 1.** El *continuum* biológico desde el desarrollo de hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP) o pre-neoplasia mieloproliferativa crónica (NMP) hasta la manifestación de una NMP abre oportunidades para el diagnóstico temprano. La fase inicial asintomática puede durar varias décadas, durante las cuales está detectable la variante *JAK2* V617F, incluso desde el nacimiento en algunos casos. LMA: leucemia mieloide aguda; CVS: eventos cardiovasculares; MF: mielofibrosis; PV: policitemia vera; TE: trombocitemia esencial.

por medio de la detección de *JAK2* V617F en individuos asintomáticos, incluso antes de que se produjeran cambios en el recuento sanguíneo<sup>74,76</sup>. Quizás sea el momento de cambiar nuestra definición de individuo «sano» a «pre-NMP» si estamos ante un caso de *JAK2* V617F de baja VAF<sup>23</sup> (Fig. 1).

La detección precoz de *JAK2* V617F podrían servir como un método factible para el diagnóstico temprano de las NMP. Quedaría por determinar el valor de repetir la cuantificación en individuos con una VAF por debajo del umbral y con qué frecuencia hacerlo. Además, individuos con una VAF mayor de *JAK2* V617F y/o con otras mutaciones, como *SRSF2* P95R se podrían beneficiar de un seguimiento más estrecho.

Para que la implementación del cribado de mutaciones en *JAK2* sea rentable en coste, sería necesario introducir plataformas de detección de *JAK2* V617F a gran escala<sup>74</sup>. Una alternativa podría ser la detección de *JAK2* V617F en individuos con alto riesgo de desarrollar una NMP, como podrían ser los familiares de un paciente con un diagnóstico confirmado de NMP<sup>47</sup>, fumadores<sup>77,78</sup> o pacientes con enfermedades autoinmunes<sup>63</sup>.

Una estrategia preventiva podría ser incorporar la realización de un hemograma anual en individuos con una VAF > 1% (u otro umbral definido). Igualmente, un

cribado para la identificación de M-CHIP podría resultar interesante en términos preventivos para los sistemas de salud, dado que está asociado con enfermedad cardiovascular, peor mortalidad y mayor riesgo de desarrollar una neoplasia mieloide<sup>79</sup>. En el estudio de cribado realizado por Piris et al., un tercio de los pacientes con *JAK2* V617F ya había sufrido un evento cardiovascular<sup>74</sup>. Teniendo en cuenta el envejecimiento paulatino de la población, esta consideración gana importancia porque se estima que la incidencia de las NMP (y de CHIP) presenta una tendencia ascendente.

Hay varias preguntas aún por responder, como ¿por qué hay tanta variabilidad en la latencia del desarrollo de una NMP entre individuos con la misma mutación *driver*? En este sentido, aunque diversos estudios sobre la secuencia de eventos moleculares están ayudando a elucidar factores asociados con la expansión clonal, quedan por determinar el resto de los factores biológicos necesarios por la transformación de una clona *JAK2* V617F asintomática a una NMP. La identificación de otros biomarcadores asociados con las NMP también ayudaría a su detección en la fase inicial y a una intervención precoz, siendo la naturaleza de las intervenciones también un área de estudios futuros. La intervención ideal debería frenar la expansión clonal

y así retrasar o prevenir la manifestación de la NMP. Una posibilidad podría ser suplementos dietéticos de antioxidantes o un tratamiento precoz con inmunomoduladores, como el interferón<sup>76</sup>.

## Bibliografía

- Langabeer SE, et al. *Eur J Haematol*. 2015;95(4): 270-279.
- Kralovics R, et al. *N Engl J Med*. 2005;352(17): 1779-1790.
- Levine RL, et al. *Cancer Cell*. 2005;7(4): 387-397.
- Kralovics R, Guan Y, Prchal JT. *Exp Hematol*. 2002;30(3): 229-236.
- Jamieson CH, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(16): 6224-6229.
- Swerdlow SH, (editor). WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4<sup>th</sup> edn. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2017.
- Khoury JD, et al. *Leukemia*. 2022. doi:10.1038/s41375-022-0.
- Enblom A, et al. *Eur J Intern Med*. 2015;26: 344-347.
- Hultcrantz M, et al. *Ann Intern Med*. 2018;168: 317-325.
- Jelinek J, et al. *Blood*. 2005;106(10): 3370-3373.
- Levine RL, et al. *Blood*. 2005;106(10): 3377-3379.
- Sidon P, El Housni H, Dessars B, Heimann P. *Leukemia*. 2006;20(9): 1622.
- Lynch M. *Trends Genet*. 2010;26: 345-352.
- Mead AJ, Mullally A. *Blood*. 2017;129: 1607-1616.
- Osorio FG, et al. *Cell Rep*. 2018;25(9): 2308.
- Lee-Six H, et al. *Nature*. 2018;561(7724): 473-478.
- Kralovics R. *Leukemia*. 2008;22: 1841-1848.
- Niroula A, et al. *Nat Med*. doi:10.1038/s41591-021-01521-4.
- Segura-Díaz A, et al. *Cancers (Basel)*. 2020;12(4): 934.
- Jaiswal S, et al. *N Engl J Med*. 2014;371(26): 2488-2498.
- Barbui T, et al. *Blood*. 2012; 120: 5128-5133.
- Xu X, et al. *Blood*. 2007;109(1): 339-342.
- Cordua S, et al. *Blood*. 2019;134(5): 469-479.
- Wernig G, et al. *Blood*. 2006;107(11): 4274-4281.
- Lacout C, et al. *Blood*. 2006;108(5): 1652-1660.
- Lundberg P, et al. *J Exp Med*. 2014;211(11): 2213-2230.
- Jovanovic JV, et al. *Leukemia*. 2012;27(10):2032-2039.
- Lippert E, et al. *Haematologica*. 2009;94(1): 38-45.
- Lippert E, et al. *Haematologica*. 2014;99(7): e98-e101.
- Perricone M, et al. *Oncotarget*. 2017;8(23): 37239-37249.
- Link-Lenczowska D, et al. *Ann Hematol*. 2018;97(12): 2299-2308.
- Passamonti F, Rumi E. *Haematologica*. 2009;94(1): 7-10.
- Vannucchi AM, et al. *Blood*. 2007;110(3): 840-846.
- Vannucchi AM, et al. *Leukemia*. 2007;21(9): 1952-1959.
- Kirschner MM, et al. *PLoS One*. 2015;10(4): e0123476.
- Vannucchi AM, et al. *Leukemia*. 2008;22(7): 1299-1307.
- Vannucchi AM, et al. *Blood*. 2006;108(11): 664.
- Passamonti F, et al. *Leukemia*. 2010;24(9): 1574-1579.
- Malak S, et al. *Blood Cells Mol Dis*. 2012;49(3-4): 170-176.
- Grinfeld J, et al. *N Engl J Med*. 2018;379(15): 1416-1430.
- Van Egeren D, et al. *Cell Stem Cell*. 2021;28(3): 514-523.e9.
- Abu-Zeinah G, et al. *Blood*. 2021;138(Suppl.1): 627.
- Gale RE, et al. *Blood*. 2007;109(3): 1241-1243.
- McKerrell T, et al. *Blood Adv*. 2017;1(14): 968-971.
- Fabre MA, et al. *Nature*. 2022;606(7913): 335-342.
- Ortmann CA, et al. *N Engl J Med*. 2015;7(372): 601-612.
- Landgren O, et al. *Blood*. 2008;112(6): 2199-2204.
- Oddsson A, et al. *Leukemia*. 2014;28(6): 1371-1374.
- Harutyunyan AS, et al. *Blood*. 2016;127(3): 362-365.
- Hinds DA, et al. *Blood*. 2016;128(8): 1121-1128.
- Loh PR, et al. *Nature*. 2018;559(7714): 350-355.
- Bao EL, et al. *Nature*. 2020;586(7831): 769-775.
- Nangalia J, Mitchell E, Green AR. *Blood*. 2019;133(13): 1436-1445.
- Williams N, et al. *Nature*. 2022;60(7895): 162-168.
- Weinstock JS, et al. *bioRxiv*. 2021. doi: 10.1101/2021.12.10.471810.
- Hansen JW, et al. *Blood*. 2020;136(15): 1795.
- Sousos N, et al. *Nat Med*. 2022;28(6): 1207-1211.
- Latchney SE, Calvi LM. *Semin Hematol*. 2017;54(1): 25-32.
- Pang WW, Schrier SL, Weissman IL. *Semin Hematol*. 2017;54(1): 39-42.
- Coussens LM, Werb Z. *Nature*. 2002;420(6917): 860-867.
- Fleischman AG, et al. *Blood*. 2011;118(24): 6392-6398.
- Hasselbalch HC. *Blood*. 2012;119(14): 3219-3224.
- Kristinsson SY, et al. *Haematologica*. 2010;95(7): 1216-1220.
- Lai HY, et al. *Blood Adv*. 2019;3(2): 122-131.
- Masselli E, et al. *Leukemia*. 2018;32(10): 2266-2270.
- Kiladjian JJ, et al. *Blood*. 2008;112: 3065-3072.
- Kiladjian JJ. *Lancet Haematol*. 2017;4(4): e150-e151.
- Rao TN, et al. *Blood*. 2021;137(16): 2139-2151.
- Marty C, et al. *Leukemia*. 2013;27(11): 2187-2195.
- Craver BM, et al. *Blood Adv*. 2020;4(2): 312-321.
- Scherber RM, et al. *Blood*. 2017;130(Suppl. 1): 2193.
- Oliver A, et al. *Microbiol Spectr*. 2022;10(3): e0003222.
- Mendez LF, et al. *Blood*. 2019;134(Suppl. 1): 5380.
- Piris-Villaespesa M, et al. *Sci Rep*. 2021;11(1): 209.
- Arber DA, et al. *Blood*. 2016;127(20): 2391-2405.
- Cordua S, et al. *Leukemia*. 2021;35(9): 2706-2709.
- Hasselbalch HC. *Leuk Res*. 2015;S0145-2126(15): 30373-30378.
- Pedersen KM, et al. *Cancer Med*. 2018;7(11): 5796-5802.
- Jaiswal S, et al. *N Engl J Med*. 2017;377(2): 111-121.

## Gestión, calidad y docencia. Experiencia de una unidad clínico-experimental de hematología y hemoterapia

*María L. Lozano y Vicente Vicente*

*Hospital General Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, CB15/00055-CIBERER, Murcia, España*

El impulso continuo que está recibiendo en las últimas décadas la medicina en general y sus especialidades en particular es abrumador. La especialidad de Hematología y Hemoterapia es una especialidad de Medicina Interna pero firmemente cimentada en la biología. Ese binomio sin duda hace que sea una de las especialidades de la medicina en la que más y mejor se aúna el conocimiento básico, por medio de los aspectos relacionados con el laboratorio, con el manejo clínico de los pacientes. El desarrollo de aspectos diagnósticos, especialmente con todo lo que lleva la incorporación de la medicina «ómica», así como el impulso terapéutico, donde ya es una realidad la terapia celular específica, nos pone en situación de un futuro de enorme interés que estará regido por la que ha sido denominada medicina de precisión o medicina personalizada.

Lo que acabamos de comentar debe ser motivo de reflexión y sin duda nos debe ayudar a tomar impulso para abordar nuevas tareas que debemos acometer, que en definitiva deben seguir buscando el prestar una atención médica integral, personalizada y eficiente. Para ello, los profesionales de los servicios de hematología-hemoterapia debemos incrementar nuestro esfuerzo para buscar la mejora y adaptación a los nuevos tiempos y reflexionar en posibilidades de perfeccionar la formación de los hematólogos que deberán llevar adelante esa tarea.

Es importante trasladar a los más jóvenes el rico contenido de la especialidad de Hematología y

Hemoterapia, que integra aspectos clínicos, de diagnóstico biológico, así como avances terapéuticos. Para que la coordinación y sintonía entre estas actividades puedan desarrollarse armónicamente, los servicios de hematología-hemoterapia deben esforzarse en contar con herramientas y estrategias de gestión que eviten el peligro de la desintegración y de pérdida de visión de nuestras fortalezas.

Las herramientas a las que haremos referencia y que pensamos que son llaves maestras para el impulso de nuestra especialidad son amplias y requieren más exigencias que la de transmitir una buena formación estrictamente práctica para realizar un adecuado diagnóstico y tratamiento de los pacientes. Indudablemente esto es la base, pero el progreso de nuestra especialidad requiere esfuerzos adicionales más generalizados. Nos referimos a impulsar la investigación, docencia y la adopción de compromisos en la implantación de sistemas de gestión de calidad que garanticen la idoneidad y seguimiento de buenas prácticas asistenciales. Incrementar el interés y esfuerzo por generar conocimiento, es decir la investigación clínica, garantiza el desarrollo continuo y avance de la especialidad, y la actividad docente consideramos que también es primordial para asegurar nuestro futuro. Es indudable que las situaciones de los servicios de hematología-hemoterapia en los distintos hospitales de nuestro país tienen divergencias relevantes, dependiendo de las características, funciones y desarrollo de estos, pero ello no invalida el que intentemos esforzarnos y adaptarnos para la mejora de nuestra especialidad.

Disponible en internet:  
Sangre. 2022;41(Supl):81-86  
[www.revistasangre.com](http://www.revistasangre.com)

Iniciaremos nuestra reflexión haciendo referencia a nuestro servicio, no porque sea modelo de nada, sino por el conocimiento de primera mano que tenemos de lo que ha sucedido desde sus primeros pasos, hace ahora 30 años, que en definitiva pensamos que puede ser muestra de lo importante que es ser diligente en aceptar el reto de oportunidades que pueden surgir en momentos ocasionales y puntuales.

### **Experiencia de una unidad clínico-experimental de hematología y hemoterapia: aprovechar oportunidades**

Nuestro Servicio de Hematología-Hemoterapia tuvo su punto de arranque en los inicios de 1991 y su puesta en marcha estuvo condicionada por la confluencia de unas necesidades que permitieron su inicio y desarrollo. La Universidad de Murcia acababa de cubrir una cátedra de Hematología y la Consejería de Sanidad necesitaba abrir el Centro Regional de Hemodonación. Teniendo en cuenta la oportunidad que se ofrecía de entrelazar la implantación y desarrollo del Centro Regional de Hemodonación con la creación de un Servicio de Hematología-Hemoterapia, se ofreció evaluar esa circunstancia compartiendo recursos. Además, se planteó la oportunidad de establecer una vinculación universitaria de la nueva unidad. Así se planteó a la Consejería de Sanidad de la Región de Murcia y fue aceptado, creándose la Unidad de Hematología-Hemoterapia oficialmente vinculada a la Universidad de Murcia. De esta forma desde su inicio la Unidad de Hematología-Hemoterapia estableció una amalgama de intereses entrecruzados de la Consejería de Sanidad (Centro Regional de Hemodonación, Servicio de Hematología-Hemoterapia) y la propia Universidad de Murcia (Cátedra de Hematología), que ha sido el vector conductor durante los 30 años transcurridos. En el acuerdo alcanzado, la Unidad de Hematología-Hemoterapia, además de cumplir las funciones asistenciales estipuladas, debía esforzarse en facilitar a la sociedad medidas terapéuticas de vanguardia, e impulsar nueva tecnología como biología molecular, citometría de flujo y poner en marcha el programa de trasplante de progenitores hematopoyéticos de la Región de Murcia. Para ello, todo el personal facultativo adscrito al Servicio de Hematología-Hemoterapia o al Centro Regional de Hemodonación pasarían a formar parte de la Unidad de Hematología-Hemoterapia de la Consejería de Sanidad, y sus funciones asistenciales, docentes e investigadoras serían realizadas bajo la coordinación del Jefe de Servicio de forma indistinta

en ambos centros. Más adelante, el traslado del servicio al Hospital Universitario Morales Meseguer propició una nueva oportunidad para aumentar la actividad asistencial de tres áreas de salud, atendiendo en la actualidad a unos 550.000 habitantes.

A nuestro entender estas fueron unas magníficas oportunidades que fueron promovidas y resueltas sin antecedentes previos de referencia, pero que sin duda son ejemplos claros de que antes de descartar situaciones, hay que valorar sus significados como oportunidades. La vinculación de la unidad a la Universidad de Murcia facilitó el objetivo siempre presente y la firme decisión de iniciar y dar un impulso mantenido y constante a la investigación de nuestra especialidad. Todo llevó su tiempo, pero prácticamente desde el inicio nos esforzamos y pudimos contar también con personal no médico, pero con formación más básica, como biólogos, bioquímicos, farmacéuticos, etc., que han sido y son piezas claves para realizar una investigación traslacional de calidad. Creamos el Grupo de investigación de Hematología y Oncología-Clinico Experimental de la Universidad de Murcia, que a lo largo de los años ha aportado un alto rendimiento investigador siendo un grupo destacado por su actividad científica ([www.hematoncologia.com](http://www.hematoncologia.com)).

Abrir las perspectivas docentes tiene que ser un objetivo claro de nuestros servicios, pues la mejor garantía de aprendizaje y evitar el acomodamiento es tener el compromiso continuo de enseñar. El servicio realizó el esfuerzo de poner en marcha el Máster Universitario de Hematología y Oncología Clínico-Experimental, aprobado por la Agencia Nacional de Evaluación de la Calidad y Acreditación (ANECA) en 2008, y ello propicia que desde entonces nuestros residentes adquieran un contacto directo con la investigación traslacional, puedan plantearse la realización de su tesis doctoral, y experimentar la experiencia enriquecedora de coincidir con cuatro alumnos no médicos y de formación básica, también elegidos para realizar el máster en su vertiente experimental. A los no médicos se ofrece el poder adentrarse en aspectos de interés de investigación de hematología-hemoterapia. Es satisfactorio haber podido comprobar que varios de ellos han continuado su carrera investigadora vinculada a nuestra disciplina. Involucrarse en la actividad docente de posgrado, incluyendo graduados no médicos interesados en investigación, es otra oportunidad que hay que buscar.

El ser un servicio vinculado a la universidad, y por tanto aportar cercanía al mundo académico en la docencia de pregrado y posgrado, y en el interés por

la investigación, es un factor facilitador para que surjan vocaciones universitarias vinculadas a la hematología-hemoterapia. En nuestra experiencia, plazas convocadas para premiar actividad docente/investigadora han sido la puerta para entrar en el servicio de profesores titulares de hematología-hemoterapia y de hematología experimental. La búsqueda e interacción con la vida académica es sin duda una oportunidad que también tenemos que buscar, pese a las dificultades existentes en determinados lugares y de las que no somos ajenos.

Un servicio de hematología-hemoterapia, además de una integración armónica de los aspectos asistenciales, investigadores y docentes, debe disponer de la posibilidad y capacidad de formación para una adecuada gestión de calidad, que ayude a alcanzar la excelencia asistencial<sup>1</sup>. La gestión de calidad es un argumento *a priori* poco atractivo para los hematólogos, pero es evidente, y nuestra experiencia así lo ratifica, que la existencia de mecanismos de control de calidad incrementa la probabilidad de alcanzar resultados sanitarios deseados y se ajusta a conocimientos profesionales basados en datos probatorios. Implantar y mantener sistemas de calidad requiere esfuerzo y constancia, como hemos experimentado para conseguir acreditaciones y mantenerlas de forma continuadas. Las posibilidades de implantar acreditaciones de calidad en nuestros servicios se van incrementando, pero es ya una realidad desde hace años, contando con acreditaciones de programas como el JACIE, CAT, Laboratorio de Genómica, etc. Podemos indicar sin ninguna duda, que implantar y mantener sistemas de calidad son oportunidades, no exentas de esfuerzo, que hay que abordar en los servicios de hematología-hemoterapia.

En definitiva, mantenemos que los servicios de hematología-hemoterapia que buscan la excelencia deben impulsar la asistencia, investigación y docencia, así como esforzarse en la implantación adecuada de los sistemas de calidad disponibles en las diferentes facetas de la especialidad. Es obvio que la asistencia debe guiar las acciones que se desarrollan en un servicio hospitalario, pero hay factores que la mejoran claramente, como la investigación y docencia, complementada por una adecuada gestión, pues está claro que todo ello redundará en una mejor actividad asistencial. La hipertrofia incontrolada de cualquier de esos elementos puede resultar en perjuicio del resto. Una asistencia de calidad abre y genera nuevos campos de investigación y a su vez la investigación de calidad repercutirá en una mejor actividad clínica. Se debe llevar a cabo el esfuerzo en facilitar la generación de

conocimiento, y a pesar del tiempo y dedicación que esto exige, la contrapartida de comprobar la satisfacción de contribuir a innovar y mejorar la vida de los enfermos lo llena de valor.

Lo que venimos indicando no es una declaración de principios más o menos utópicos y muy difíciles de alcanzar. Pensamos que en gran medida se ha conseguido en nuestro medio, de ahí el análisis que realizamos con el conocimiento estrecho y aprovechamiento de las oportunidades que se nos plantearon y decidimos no dejar pasar.

### **Retos, peligros y oportunidades que debemos abordar**

La medicina en general se viene enfrentando a grandes cambios a medida que se van incorporando rápidamente procedimientos y herramientas diagnósticas, así como según los tratamientos aumentan su complejidad. Ejemplos en nuestra especialidad son la incorporación efectiva de las herramientas ómicas (genómica, proteómica, transcriptómica, metabolómica, etc.) y su necesaria interpretación con metodología bioinformática, la presumible llegada de la nanotecnología, y las nuevas terapias avanzadas (CAR-T, otras modalidades de terapia celular en desarrollo o terapia génica). Por otra parte, la incorporación de procedimientos cada vez más exigentes hacen conveniente que se incorporen eficientes sistemas de calidad. Hay que tener presente que la sociedad, como debe ser, exige cada vez más responsabilidad, transparencia, rentabilidad y calidad de la asistencia. Todas estas exigencias conllevan nuevas responsabilidades para todos, pero especialmente para las nuevas generaciones de hematólogos<sup>2</sup>. Esta situación debe ser materia de reflexión en los servicios de hematología-hemoterapia y que seamos conscientes de la necesidad de incorporar iniciativas que busquen la mejora de la calidad y gestión, la docencia y la investigación en la formación de posgrado, pues sin duda ello redundará en una mejor formación profesional<sup>3</sup>.

El reto que tenemos delante es complejo, pero poco a poco y sin desánimo deberíamos ir creando iniciativas para que veamos dentro de unos años que las medidas adoptadas han merecido la pena. Mencionaremos algunos de estos retos y peligros reales que sin duda dificultan conseguir los logros que perseguimos, pero no son excusas para no abordarlos.

## **Nuevo plan de formación MIR**

Es de esperar que el nuevo plan de formación MIR contemple, además de la estricta formación profesional, la valoración de una adecuada introducción a la investigación clínica/traslacional y en gestión de sistemas de calidad. Para ello es fundamental poder contar al menos con un año adicional de formación del periodo MIR, pasando de cuatro a cinco años.

## **Contenido de la especialidad**

Los responsables de los servicios de hematología-hemoterapia deben tener muy claro el contenido de la especialidad. Es crucial mantener una especialidad integrada, con actividades bien definidas en su contenido desde el diagnóstico de enfermedades hematológicas neoplásicas y no neoplásicas, trastornos de la coagulación y su control terapéutico, los amplios y distintos aspectos de la hemoterapia, los aspectos que nos incumben de terapia celular y por supuesto del tratamiento que necesitan nuestros enfermos. A ello hay que añadir la importante actuación que como servicio central del hospital debe llevar adelante junto al laboratorio de bioquímica/análisis clínicos, etc. En ciertas circunstancias, generalmente presentes en servicio pequeños o por peculiaridades locales, las perspectivas que perseguimos pueden ser difíciles de alcanzar; ello no es impedimento para empujar y establecer las colaboraciones necesarias para conseguir este objetivo, con otros servicios de hematología-hemoterapia de otros hospitales o con otras especialidades hospitalarias.

## **Fomento a la formación en investigación clínica y traslacional**

Fomento a la formación en investigación clínica y traslacional. La medicina es una disciplina científica, y como tal debemos utilizar el método científico para su crecimiento. La investigación es el aspecto nuclear que garantiza ese crecimiento. En España se demostró el impacto del análisis de la investigación realizada en 189 hospitales públicos entre 1996 y 2009 y se pudo concluir que el aumento de investigación contribuye significativamente a la reducción de la estancia media hospitalaria<sup>4</sup>. La legislación que regula la formación de MIR desde hace años contempla la formación en investigación, incluso cuantificando actividades concretas que realizar (comunicaciones a congresos, publicaciones, etc.). Sin embargo, ese aspecto no ha sido hasta

ahora mínimamente considerado. Promover la investigación de los hematólogos durante sus últimos años de formación MIR y facilitar la continuidad de esta actividad una vez que hayan terminado el periodo de formación sanitaria especializada acercará y mejorará la investigación biomédica a la práctica clínica en el Sistema Nacional de Salud.

Previamente hemos explicado que nuestro servicio se aprovechó de unas «oportunidades temporales» únicas que se presentaron y que no se dan habitualmente. Eso es cierto, pero sucedió hace tiempo, ahora nos encontramos como el resto de centros, con oportunidades externas similares, pero afortunadamente con la idea muy clara de no perder lo conseguido. Entonces, respecto a lo que estamos tratando, ¿cómo puede un residente articular su formación investigadora como profesional de la salud a la luz de las acciones que se presentan? Idealmente, debería iniciar su etapa predoctoral de aproximadamente cuatro años durante los dos últimos años de su residencia y si su intención es conseguir complementar su formación clínico/investigadora, tras conseguir el título de especialista, se debe plantear solicitar un contrato Río Hortega del ISCIII de dos años de duración. Con ello profundizará en su formación en investigación clínica, debiendo elegir un lugar adecuado que le pueda ofrecer garantías formativas. Si su objetivo es exclusivamente prolongar su periodo de contratación, y su interés por la investigación es menor, debe abstenerse de solicitarlo, pues ahorrará tiempo y energías y evitará frustraciones personales y del centro que lo acoge. Ese periodo le posibilitará alcanzar un grado de formación básico en investigación clínica y le ayudará a tener ya cerrado o muy avanzado su trabajo doctoral. Una vez finalizado, si quiere persistir en la formación clínico/investigadora, puede solicitar un contrato Juan Rodés, también del ISCIII, de cuatro años de duración, que además le permite una estancia complementaria en un centro de excelencia extranjero. Este tipo de contratos tiene como objeto, al finalizar el programa, incorporar personal facultativo con experiencia en investigación en ciencias y tecnologías de la salud, en los centros asistenciales públicos, favoreciendo así la investigación orientada al paciente y a la población por medio de actividades de transferencia, y a su vez, contribuyendo a la consolidación del componente investigador en la carrera profesional del personal del Sistema Nacional de Salud.

Obviamente la vía indicada es limitada, pero para aquellos hematólogos que optan y consiguen su plaza asistencial estabilizada en un servicio de

hematología-hemoterapia al finalizar su residencia, hay varios caminos que se ofrecen y que se deben buscar e iniciar. Urge buscar la colaboración multidisciplinaria, que facilitará mucho la investigación traslacional, donde la hematología-hemoterapia, dada a su cercanía al laboratorio, ocupa un lugar privilegiado para poder participar en ella. Desde hace algunos años contamos con institutos de investigación del Instituto Carlos III, creados en el entorno hospitalario y abiertos a la interacción con los grupos de investigación de las universidades, con la intención de acercar e integrar la investigación más básica con la clínica. Hay que intentar por todos los medios formar parte de esos institutos, bien como unidades de investigación de pleno derecho o bien asociándonos a grupos de investigación solventes. Por otra parte, existen diferentes estructuras que facilitan y propician la investigación clínica y básica, como son los CIBER. Hay varios que están relacionados directamente con aspectos de nuestra especialidad: CIBERONC, CIBERCV, CIBERER, etc. Otro aspecto, tal vez más asequible y conocido, aunque menos exigente pero no por ello poco importante, es la participación activa en algunos de los diferentes grupos de trabajo de la SEHH, SETH, SETS, etc., que son elementos clave del desarrollo terapéutico de diferentes enfermedades.

No finalizaremos este apartado sin hacer referencia a un aspecto crucial para los que quieran seguir el camino que estamos comentando: nos referimos a completar su formación en centros de excelencia extranjeros. Sin duda es un aspecto muy relevante, pues además de abrir mentes, aprender metodología para abordar estudios básicos y clínicos e incrementar el espíritu crítico, sin duda es un medio de iniciar colaboraciones de trabajo que pueden perdurar durante mucho tiempo.

### **Gestión y sistemas de calidad**

Como venimos repitiendo, los profesionales de plantilla de los servicios de hematología-hemoterapia debemos esforzarnos en transmitir a los futuros hematólogos la relevancia de contar con sistemas de calidad, y que estos sean conscientes de su relevancia en el desarrollo de su actividad profesional futura. Es obvia la importancia que ya tiene, o debería tener, implantar y mantener sistemas de calidad como el JACIE, CAT, etc. Los tutores debemos hacer hincapié y estimular a los residentes a que empiecen a hacerse cargo de

cuestiones de específicas relacionadas con la gestión de la calidad de cualquier proceso.

### **Aspectos docentes**

Sin duda, el tener que transmitir conocimiento obliga previamente a adquirirlo. La obligación de la docencia MIR por los servicios con acreditación docente la tenemos desde hace años, y no nos referiremos a ella específicamente, pues va inherente con los aspectos que hemos comentado previamente. Haremos especial mención a la búsqueda de oportunidades en docencia universitaria, con sus problemas y dificultades de las que no somos ajenos. El déficit de profesorado en las facultades de medicina vinculado a los centros sanitarios es especialmente grave en los últimos años. Es de esperar que este problema se aborde y se busque la solución de forma adecuada. Afortunadamente durante las últimas décadas la hematología-hemoterapia está presente en la universidad española en forma de cátedras y titularidades de universidad, además de profesorado asociado. Durante el periodo de formación sanitaria especializada, muchos residentes tienen la oportunidad de iniciar la carrera docente colaborando en la formación práctica de estudiantes de medicina e incorporándose a una línea de investigación que le permita desarrollar un programa de doctorado. Ese trabajo, aunque no está retribuido, consideramos que tiene valor formativo y es una oportunidad que no se debe dejar pasar. Esa situación puede permitir al futuro hematólogo continuar con tareas docentes, como profesor honorario o, con mayor dificultad, como profesor asociado de ciencias de la salud. No somos ajenos a la incertidumbre y falta de definición del camino que seguir para llevar adelante una trayectoria docente que habitualmente tiene la universidad española. Pese a ello, pensamos que es una oportunidad que hay que aprovechar, pues precisamente por la falta de previsión pueden aparecer circunstancias favorables puntuales que hay que aprovechar, y también puede facilitar la interacción con compañeros y propiciar la incorporación a proyectos y líneas de investigación. En la próxima década se jubilará un 55% del profesorado vinculado de áreas clínicas, por lo que el déficit de profesorado numerario puede poner en riesgo la docencia para las nuevas generaciones de profesionales médicos. Sin duda es una oportunidad para estar preparado.

Es importante que aquellos médicos jóvenes que tienen el título de doctor y un *curriculum* docente-investigador destacado consigan la acreditación por



ANECA a la figura de profesor contratado doctor (PCD), y de esta forma poder iniciar la carrera académica como profesor permanente manteniendo la triple función: asistencial, docente e investigadora.

### **Peligros y riesgos permanentes**

Como bien sabemos, todo lo que venimos proponiendo no deja ni dejará de tener dificultades con características muy distintas. Hay muchas cuestiones que podríamos aportar, pero indicamos a continuación las que consideramos más relevantes.

Aquí abordaremos algunas concretas y las más habituales:

- Decisión personal de llevar adelante el itinerario elegido, que sin duda conlleva un mayor esfuerzo y dedicación, que en definitiva es disponibilidad y trabajo. Hacer y relacionarse con grupos de investigación, preparar convocatorias públicas competitivas, conseguir publicaciones de calidad, preparar presentaciones y todo ello realizado para mejorar nuestra actividad profesional asistencial no deja de ser un reto que debe ser aceptado individualmente. En definitiva, esfuerzo, constancia y determinación por conseguir un objetivo que mejora nuestra actividad profesional.
- Habitualmente el medio que nos rodea no va dirigido a evaluar la calidad y esfuerzo del trabajo. Podemos tener la sensación en muchos servicios de que el rendimiento académico/científico no es considerado adecuadamente. Esa visión la compartimos, pero ello no nos exime de saber que es una situación con la que debemos convivir y que no debe afectarnos en la consecución de nuestro objetivo.
- La existencia de bolsas de trabajo, donde prima la antigüedad a la formación y méritos académico/científicos.
- La resistencia, posiblemente motivado por los puntos anteriores, de los jóvenes especialistas en completar su formación con estancias en centros de excelencia internacionales.
- La cerrazón propiciada en numerosas ocasiones por nosotros mismos de «parcelar» nuestra especialidad, con definiciones inexistentes de «yo soy» «hematólogo clínico», «hematólogo de laboratorio», «hematólogo de banco de sangre», «hematólogo de trasplante». El hematólogo ha debido recibir una formación en hematología-hemoterapia completa, y no fraccionada. El dedicar su actividad a una parcela de la hematología-hemoterapia tendrá unos

condicionantes locales, temporales, en definitiva coyunturales, pero eso no debe hacer perder la visión de nuestra especialidad y transmitir a nuestro entorno una visión distorsionada.

- Pensar que implantar y mantener sistemas de calidad es un trabajo ajeno a nuestra tarea. Es una gran equivocación.
- Plantear, como por desgracia todavía se puede escuchar, que el que lleva adelante tarea investigadora es en detrimento de la actividad asistencial. Otro claro error. En experiencia de muchos, el que hace tarea investigadora mantiene e incluso aumenta su compromiso asistencial.
- Cuesta iniciar actividades de colaboración tanto de carácter interdisciplinario como multidisciplinario. Hemos de ser conscientes de que esas iniciativas serán cada vez más relevantes e importantes en nuestra actividad profesional.
- Trabajar como un auténtico grupo, ayudando en la consecución de objetivos y facilitando el trabajo al resto de compañeros es una tarea que a veces no se respeta.

### **Conclusiones**

A los 10 años de que se publicara el *Libro Blanco de la Especialidad de Hematología y Hemoterapia*, la formación sanitaria especializada en nuestro país sigue centrada fundamentalmente en tareas asistenciales. Los tiempos que ya estamos viviendo y que se avecinan nos muestran cambios muy importantes, y para saber abordarlos adecuadamente, la formación en hematología-hemoterapia debe experimentar una mayor exigencia, profundizando junto a la formación profesional en actividad investigadora, tareas docentes, de gestión y de sistemas de calidad. Un aspecto fundamental y común independientemente de la situación de cada servicio es estar atento y aceptar, sin dejar pasar, las oportunidades que puedan surgir.

### **Bibliografía**

1. Libro Blanco de la Hematología y Hemoterapia en España. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Editores Médicos, EDIMSA. ISBN-13: 978-84-7714-376-5. Depósito legal: M-8332-2012
2. Perri G, d'Angelo M, Smaniotto C, Del Pin M, Ruscio E, Londero C, Brunelli L, Castriotta L, Brusaferrò S. Do medical students and residents impact the quality of patient care? An assessment from different stakeholders in an Italian academic hospital, 2019. PLoS One. 2021;16:e0258633
3. Voogt JJ, van Rensen ELJ, van der Schaaf MF, Noordgraaf M, Schneider MM. Building bridges: engaging medical residents in quality improvement and medical leadership. Int J Qual Health Care. 2016;28:665-674
4. García-Romero A, Escribano A, Tribó JA. The impact of health research on length of stay in Spanish public hospitals. Research Policy 2017; 46:591-604

## Papel del trasplante en linfoma en la era CAR-T

Mariana Bastos Oreiro

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

### Linfoma B agresivo

Actualmente en los linfomas B agresivos, como el B difuso de células grandes y los linfomas B de alto grado, un 35-40% de los pacientes necesitarán tratamiento de rescate<sup>1</sup>. El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (auto-TPH) es la terapia de elección en aquellos pacientes que por sus comorbilidades y su edad puedan tolerarlo, que son en torno al 50%. Sin embargo, solo en el 40% habrá al menos una respuesta parcial como para poder finalmente realizar el trasplante, y posterior a este la mitad recaerán. Por tanto, con esta estrategia solo conseguimos curar un 10% de los pacientes recaídos/refractarios<sup>2</sup>. La supervivencia en no candidatos o en recaídos tras auto-TPH era nefasta<sup>3,4</sup>. La terapia CAR-T (*chimeric antigen receptor T cell*) anti-CD19 ha cambiado el paradigma de tratamiento de este grupo de pacientes, consiguiendo en 3.ª línea remisiones duraderas en cerca del 40% de los pacientes<sup>5-7</sup>. Tres CAR-T están aprobados en EE.UU.: axicabtagene-ciloleucel (axi-cel), tisagenlecleucel (tisa-cel) y lisocabtagene-maraleucel (liso-cel), los dos primeros también en Europa. Con este antecedente, se ha buscado anticipar la utilización de esta terapia a la primera recaída comparándola contra el auto-TPH. Recientemente se han comunicado tres estudios fase III que buscan este objetivo, con diferencias en sus diseños (Tabla 1) y en sus resultados (Tabla 2). En el ensayo Zuma-7<sup>8</sup> se comparó axi-cel (180 pacientes) vs. auto-TPH (179 pacientes), obteniendo mayor tasa de respuesta completa (65 vs. 32%) y mayor supervivencia libre de evento (SLE) para la rama CAR-T (*hazard ratio* [HR] para evento o muerte:

0,40;  $p < 0,001$ ). Asimismo, el estudio Transform<sup>9</sup> evaluó liso-cel (92) vs. auto-TPH (92), resultando el primero también en mejores tasas de respuesta completa (66 vs. 39%) y mejor SLE (HR para evento o muerte: 0,34;  $p < 0,001$ ). Sin embargo, el estudio BELINDA<sup>10</sup> comparó tisa-cel (162 pacientes) con auto-TPH (160 pacientes), sin observarse diferencias significativas en las tasas de respuesta o supervivencia global (SG) (HR de evento o muerte: 1,07;  $p = 0,69$ ).

Es difícil a primera vista entender por qué tres estudios con diseño tan similar pueden tener resultados tan dispares, y es que, si analizamos en detalle, hay importantes diferencias entre ellos que pueden justificarlo. En este sentido, mientras el estudio Belinda permitía el uso de múltiples esquemas diferentes de terapias puentes, el Transform solo permitía una opción de terapia puente y en el Zuma-7 estaba prohibida, siendo solo posible la administración de esteroides. La prohibición de la terapia puente pudo contribuir a seleccionar un mejor perfil de pacientes, ya que conocemos de estudios previos que la necesidad de terapia puente se asocia con un detrimento para la supervivencia, aunque también sabemos que si responden positivamente a la terapia, la eficacia del CAR-T será significativamente mejor<sup>11-13</sup>. Pero es una realidad que el paciente con una enfermedad rápidamente progresiva, al que no es posible contener sin terapia puente, no está incluido en este estudio. Por otra parte, la logística también pudo haber jugado un papel fundamental, con medianas de tiempo entre aféresis e infusión que se duplican en el Belinda respecto al Zuma-7. Así, mientras que la mediana de tiempo desde la leucoaféresis

Disponible en internet:  
Sangre. 2022;41(Supl):87-91  
[www.revistasangre.com](http://www.revistasangre.com)

**Tabla 1.** Características de los ensayos clínicos fase III en primera recaída de linfoma B difuso de célula grande

	ZUMA-7	BELINDA	TRANSFORM
	Kite	Novartis	BMS
<b>Pacientes</b>	359	355	175
<b>Histologías incluidas</b>	LBDCG, LFT, LAG,	LBDCG, LFT, LZMT, LAG, LF 3B, LBMP	DLBCL, LFT, LZMT, Ritche, LAG, LF 3B, LBMP
<b>Estratificación</b>	Respuesta a 1era línea aalPI	Duración respuesta a 1era línea, IPI, región geográfica	-----
<b>Terapia Puente</b>	Esteroides	Si permitida	Si permitida
<b>Cruce permitido</b>	No permitido	Si permitido	Si permitido
<b>Afectación SNC</b>	No	Historia previa	Activa
<b>Objetivo 1ario</b>	SLE (al evento mas temprano)	SLE a las 12 semanas	SLE a las 9 semanas
<b>Evento</b>	muerte por cualquier causa, primera fecha de EP o inicio de una nueva terapia antineoplásica, lo que ocurra primero. EE como mejor respuesta 150 días desde la aleatorización.	enfermedad estable o progresiva en la evaluación de la semana 12, o muerte en cualquier momento.	muerte por cualquier causa, EP, imposibilidad de lograr RC o PR a las 9 semanas o inicio de una nueva terapia antineoplásica, lo que ocurra primero.
<b>Objetivo 2dario</b>	RG, SG, SLP, DoR	SG, RG, DoR, TTR	RC, SLP, SG, RG, DoR

LBDCG: linfoma B difuso de células grandes; FLT: linfoma folicular transformado; LZMT: linfoma de la zona marginal transformado; LAG: linfoma de alto grado; LF3B: linfoma folicular 3B; LBPM: linfoma B primario mediastínico; aalPI: índice pronóstico internacional ajustado a la edad; SLE: supervivencia libre de evento; EE: enfermedad estable; EP: enfermedad progresiva; RC: respuesta completa; RG: respuesta global; DoR: duración de la respuesta; SG: supervivencia global.

hasta la liberación de células T fue de 13 días, y 29 días desde la aleatorización a la infusión para el Zuma-7, en el Belinda se tardaron 23 y 41 días respectivamente para Norteamérica, y 28 y 51 días para Europa, de donde provenían el 70% de los pacientes<sup>14</sup>. También importante es tener en cuenta la definición de evento. El estudio Zuma-7 definió evento como la muerte por cualquier causa, primera fecha de enfermedad progresiva o inicio de una nueva terapia antineoplásica, lo que ocurra primero. En contraste, el Belinda lo definió como enfermedad estable o progresiva en la evaluación de la semana 12, o muerte en cualquier momento. Teniendo en cuenta que el estudio Belinda permitió dos diferentes regímenes de inducción previo al auto-TPH, sucediendo esto en uno de cada tres pacientes, aquí encontramos una notable diferencia, siendo que para el Zuma-7 esto se hubiera considerado evento<sup>8,10</sup>.

Nos preguntamos entonces cuál será el estándar de tratamiento para nuestros pacientes en la primera recaída. Si al paciente quimiosensible a la segunda línea es mejor llevarlo a terapia CAR-T o a auto-TPH es una pregunta que no responden ninguno de estos tres ensayos, dado que la quimiosensibilidad no se consideró para seleccionar al paciente candidato a trasplante, como sí se hace en vida real, sino que la comparación parte desde un punto previo. Sin embargo, datos retrospectivos recientes parecen mostrar que en este contexto de quimiosensibilidad el trasplante sigue teniendo su papel<sup>15</sup>. Asimismo, es importante tener en cuenta que los pacientes recaídos tras el año de la

**Tabla 2.** Resultados de los ensayos clínicos fase III en primera recaída, para el linfoma B difuso de célula grande

	ZUMA-7	BELINDA	TRANSFORM
	Kite	Novartis	BMS
<b>COO CG/ABC %</b>	61/9	32.1/28.4	-----
<b>Linfomas de alto grado DH/TH</b>	17%	19.8%	24%
<b>Primarios refractarios</b>	74%	66%	74%
<b>Reciben el auto-TPH</b>	36%	33%	47%
<b>Reciben el CAR-T</b>	94.4%	96%	98%
<b>Terapia puente</b>	Esteroides 36%	83.5% recibieron, 47.5% 2 ciclos	67% recibieron
<b>Tiempo aféresis hasta liberación del producto</b>	13 días	23 días USA, 28 días UE (70%)	-----
<b>SLE (CART vs auto-TPH)</b>	8.2 vs 2 meses	3 vs 3 meses	10.1 vs 2.3 meses
<b>% RC (CART vs auto-TPH)</b>	65 vs 32	28 vs 28	66 vs 39
<b>CRS ≥ 3</b>	6%	5%	1%
<b>ICANS ≥ 3</b>	21%	3%	4%

COO: célula de origen; CG: centrogerminal; ABC: fenotipo B activado; DH/TH: doble triple hit; auto-TPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; SLE: supervivencia libre de evento; RC: respuesta completa; CRS: síndrome de liberación de citocinas; ICANS: síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias.

inducción tampoco han sido evaluados en estos estudios, y por tanto quedan fuera del alcance de estas estrategias, al menos con los datos actuales. Ahora sí, en el linfoma refractario o que recae precozmente, la superioridad del CAR-T parece clara, y es aquí donde adelantar esta terapia parece traer un claro beneficio a nuestros pacientes. El coste de estas nuevas estrategias entrará indudablemente en la ecuación, cuando se vaya a definir el perfil del candidato a terapia CAR-T en 1.ª recaída en España.

El trasplante alogénico es una opción curativa para el linfoma B agresivo<sup>16,17</sup>. Sin embargo, esta opción no es ni mucho menos para todos los pacientes, sino para un grupo reducido, con una enfermedad quimiosensible y una situación clínica óptima<sup>18</sup>. Es indudable que la introducción de la terapia CAR-T como tratamiento de tercera línea ha descendido notablemente el número de alo-trasplantes que se realizan<sup>19</sup>, y esto tiene que ver con una menor mortalidad tóxica, incluso en pacientes mayores con comorbilidades<sup>12</sup> y con la posibilidad de obtener actividad antitumoral incluso ante una enfermedad refractaria. Sin embargo, no hay que olvidar que en pacientes quimiosensibles, el alo-trasplante puede ofrecer una supervivencia libre de progresión (SLP) superior al 50% al año, y con evidencia de control de la enfermedad con muy largo seguimiento<sup>20</sup>. Que pasará al adelantarse el CAR-T a la primera recaída, qué tipo de trasplante deberíamos utilizar en un paciente que progrese o recaiga a esta terapia si es que debemos usar alguno, y cómo funcionarán estas

estrategias en este contexto son cuestiones que aún no tienen respuesta. Algunos algoritmos recientes ni siquiera los incluyen entre las opciones de terceras líneas o posteriores, donde otras nuevas terapias parecen desplazarlo<sup>21</sup> y es real que de momento carecemos de evidencia que demuestre su eficacia tras la terapia CAR-T.

## Linfoma folicular

Considerado aún como una entidad incurable, el linfoma folicular (LF) es una enfermedad crónica con una mediana de SG que se suele medir en décadas. Esta larga historia natural obliga a considerar el balance riesgo-beneficio a la hora de decidir una conducta terapéutica, tendiendo a asumirse una menor toxicidad especialmente al principio del curso del tratamiento, en comparación con los linfomas agresivos. En este sentido, en el LF el posicionamiento del auto-TPH es diferente. No hay un algoritmo tan claro para su utilización en primera recaída, salvo para la población minoritaria del pacientes que progresan precozmente durante los dos años desde el inicio de la primera línea (POD24)<sup>22</sup>, reconocida por su mal pronóstico y su supervivencia recortada, donde el auto-TPH tiene un claro papel y es el estándar de tratamiento<sup>23-25</sup>. Para este grupo, cuando se compara la consolidación con trasplante tras la 2.ª línea vs. el tratamiento con inmuno-quimioterapia estándar, las tasas de SG a 5 años fueron superiores al 70% para el grupo POD24, frente a menos del 60% para el grupo control<sup>26,27</sup>. No existen disponibles ahora mismo datos de terapia CAR-T para linfoma folicular en 1.ª recaída, sin embargo los tendremos en el medio plazo cuando se obtengan resultados de ensayos clínicos actualmente en marcha (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05371093>).

La terapia CAR-T en linfoma folicular ha demostrado su eficacia en dos estudios fase II, que le han concedido la valoración favorable de la agencia Europea del medicamento (EMA) para su utilización a partir de la segunda recaída, los estudios Elara y Zuma-5<sup>28,29</sup>. Los resultados de ambos estudios se resumen en la **tabla 3**, observándose respuestas profundas y duraderas (aunque con un seguimiento aún corto para este tipo de linfoma), con un perfil de seguridad superponibles a los ya descritos para el linfoma B agresivo. Cómo se posicionará la terapia CAR-T en el contexto de las nuevas estrategias terapéuticas que están evaluándose hoy en día en el linfoma folicular en el medio plazo, es una cuestión difícil de predecir. En especial, el papel de los anticuerpos biespecíficos anti-CD3/

CD20 es destacable, teniendo en cuenta que el mosunetuzumab<sup>30</sup> también tiene ya la valoración favorable de la EMA.

Y en este complejo escenario, nos toca articular el papel del trasplante alogénico. El alo-trasplante para linfoma folicular es una estrategia efectiva, consolidada tras años de experiencia<sup>31,32</sup>, aunque con una toxicidad relacionada con el procedimiento muy elevada, con especial riesgo para aquellos pacientes de más de 60 años y más de tres líneas de tratamiento<sup>33</sup>. Sin embargo, en pacientes seleccionados (jóvenes, con buena situación basal, en respuesta y con no más de tres líneas de tratamiento) es una opción curativa que hoy en día no podemos aún desestimar, a la espera de más seguimiento con nuevas las terapias.

## Linfoma de células del manto

El linfoma de células del manto (LCM) es un trastorno linfoproliferativo poco común considerado como incurable. El papel del auto-TPH en esta enfermedad tiene un posicionamiento sólido, al ser el estándar de tratamiento como consolidación de la primera línea tras un esquema de inducción basado en R-CHOP combinado con altas dosis de citarabina, en pacientes candidatos a trasplante<sup>34</sup>. Sin embargo, la incorporación de los inhibidores de tirosina cinasa de Bruton (iBTK) a la primera línea podría cambiar este paradigma, y esta es la respuesta que nos pretende dar el estudio Triangle actualmente en desarrollo (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02858258).

En lo que respecta al alo-TPH, el trasplante alogénico se ha postulado en las últimas décadas como la única opción capaz de asegurar remisiones prolongadas y posiblemente la cura en esta entidad. Como ya hemos visto en otros tipos de linfoma, a pesar de su eficacia, su aplicación se ha visto limitada por una toxicidad sustancial, particularmente en pacientes mayores, y su uso queda restringido a cerca de un 20% de los pacientes con LCM r/r<sup>35</sup>. La mortalidad tóxica reportada para el alo-TPH en LCM está entre el 20-40%<sup>36-39</sup>, con una SG a los 5 años, y la SLP oscila entre el 40 y el 60% y entre el 30 y el 50%<sup>37-39</sup>, respectivamente, con curvas de supervivencia que muestran el tan aclamado *plateau* que deseamos ver en esta enfermedad. Especialmente importante es tener en cuenta esta opción para los pacientes de muy alto riesgo, para los cuales incluso se ha planteado la consolidación con esta modalidad de trasplante tras primera remisión<sup>40</sup>. Sin embargo, la llegada de la terapia CAR-T en LCM ha revolucionado estas circunstancias, siendo una estrategia que permite

**Tabla 3.**

	<b>Tisa-cel (Fowler NH. Nat Med. 2022;28:325-32)</b>	<b>Axi-cel (Jacobson CA. Lancet Oncol. 2022;23:91-103)</b>
Criterios de inclusión	Edad ≥ 18 r/r FL 1-3. <sup>a</sup> Se debía cumplir con uno de los siguientes criterios: 1) refractario a una segunda línea o posterior de terapia sistémica o recidivante dentro de los 6 meses posteriores a la finalización de una segunda línea o posterior de terapia sistémica; 2) recaída durante el mantenimiento con anticuerpos anti-CD20 (después de al menos dos líneas de terapias como se indicó anteriormente) o dentro de los 6 meses posteriores a la finalización del mantenimiento, y 3) recaída después de HSCT autólogo	Edad ≥ 18 r/r FL 1-3. <sup>a*</sup>
Objetivo primario	Tasa de RC	Tasa de RG
Tasa RG	86,2%	92%
Tasa RC	69,1%	74%
Seguimiento (mediana)	16,59 meses	17,5 meses
SLP a 1 año	67%	65% <sup>†</sup>
SG a 1 año	≈ 95%	87% <sup>†</sup>
CRS ≥ 3	0%	7%
ICANS ≥ 3	3%	19%

R/r: recaída/refractario; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; RG: respuestas globales; RC: respuesta completa; CRS: síndrome de liberación de citocinas; ICANS: síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias.

**Tabla 4.**

Estudio	n	Tipo	Edad media	Líneas	iBTK previo	RG/RC%	MT 1 año	SLP 1 año	SG 1 año	mSeg meses
Hamadani et al.	74	MAC	54 (27-69)	3 (2-5)	0	-	43	31	33	35
Hamadani et al.	128	RIC	59 (42-75)	4 (1-4)	0	-	38	38	46	43
Cook et al.	70	RIC	52 (34-68)	2 (1-6)	0	51/48	18	50	75	37
Le Gouill et al.	25	RIC	56 (33-67)	2 (1-5)	0	94/89	20	-	60	24
Dreger et al. <sup>16</sup>	22	RIC (73%)	59 (49-69)	1.5 (1-4)	100%	-	5	76	83	13
Wang et al.	68	CAR T	65 (38-79)	3 (1-5)	100%	85/59	3	61	83	12,3*

\*Mediana de seguimiento reportada en el último congreso americano de oncología: 35,6 meses.

MAC: acondicionamiento mieloablativo; RIC: acondicionamiento de intensidad recidivada; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; MT: mortalidad tóxica; RG: respuesta global; RC: respuesta completa; mSeg: mediana de seguimiento.

obtener altísimas tasas de respuesta en esta población r/r, con significativamente menor mortalidad tóxica<sup>41</sup> (Tabla 4). En su última actualización en el Congreso Americano de Oncología, hemos visto como con una mediana de seguimiento de 35,6 meses, la mediana de SLP y SG fueron de 25,8 meses (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 9,6-47,6) y 46,6 meses (IC 95%: 24,9-no estimable), respectivamente<sup>42</sup>. Nuevos ensayos clínicos buscarán próximamente incluso adelantar esta terapia a la primera línea en LCM de alto riesgo.

## Bibliografía

- Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 4 de marzo de 2021;384(9):842-58.
- Gisselbrecht C, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol. 20 de septiembre de 2010;28(27):4184-90.
- Crump M, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood. 19 de octubre de 2017;130(16):1800-8.
- Glass B, et al. Refractory or relapsed aggressive B-cell lymphoma failing (R)-CHOP: an analysis of patients treated on the RICOVER-60 trial. Annals of Oncology. diciembre de 2017;28(12):3058-64.
- Neelapu SS, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 28 de diciembre de 2017;377(26):2531-44.

6. Schuster SJ, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 3 de enero de 2019;380(1):45-56.
7. Abramson JS, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multi-centre seamless design study. *Lancet.* 19 de septiembre de 2020;396(10254):839-52.
8. Locke FL, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 11 de diciembre de 2021;
9. Kamdar M, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial *Lancet.* 2022 Jun 18;399(10343):2294-2308. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00662-6
10. Bishop MR, Det al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 14 de diciembre de 2021;
11. Bethge WA, et al. GLA/DRST real-world outcome analysis of CAR-T cell therapies for large B-cell lymphoma in Germany. *Blood.* 22 de marzo de 2022;blood.2021015209.
12. Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel in the Non-Trial Setting: Outcomes and Correlates of Response, Resistance, and Toxicity. *J Clin Oncol.* 20 de septiembre de 2020;38(27):3095-106.
13. Nastoupil LJ, et al. Standard-of-Care Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. *J Clin Oncol.* 20 de septiembre de 2020;38(27):3119-28.
14. Roschewski M, et al. CAR T-Cell Therapy for Large B-Cell Lymphoma - Who, When, and How? *N Engl J Med.* 17 de febrero de 2022;386(7):692-6.
15. Shadman M, et al. Autologous Transplant versus Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy for Relapsed DLBCL in Partial Remission. *Blood.* 27 de septiembre de 2021;blood.2021013289.
16. Dreger P, et al. PTCy-based haploidentical vs. matched related or unrelated donor reduced-intensity conditioning transplant for DLBCL. *Blood Adv.* 12 de febrero de 2019;3(3):360-9.
17. Fenske TS, et al. Allogeneic transplantation provides durable remission in a subset of DLBCL patients relapsing after autologous transplantation. *Br J Haematol.* julio de 2016;174(2):235-48.
18. Bento L, et al. Allogeneic stem cell transplantation as a curative option in relapse/refractory diffuse large B cell lymphoma: Spanish multicenter GETH/GELTAMO study. *Bone Marrow Transplant.* agosto de 2021;56(8):1919-28.
19. Shah NN, Hamadani M. Is There Still a Role for Allogeneic Transplantation in the Management of Lymphoma? *J Clin Oncol.* 10 de febrero de 2021;39(5):487-98.
20. Hamadani M, et al. Allogeneic transplant and CAR-T therapy after autologous transplant failure in DLBCL: a noncomparative cohort analysis. *Blood Adv.* 18 de enero de 2022;6(2):486-94.
21. Westin J, Sehn LH. CAR T cells as a second-line therapy for large B-cell lymphoma: a paradigm shift? *Blood.* 5 de mayo de 2022;139(18):2737-46.
22. Casulo C, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol.* 10 de agosto de 2015;33(23):2516-22.
23. Casulo C, Barr PM. How I treat early-relapsing follicular lymphoma. *Blood.* 4 de abril de 2019;133(14):1540-7.
24. Pettengell R, et al. Durable benefit of rituximab maintenance post-autograft in patients with relapsed follicular lymphoma: 12-year follow-up of the EBMT lymphoma working party Lym1 trial. *Bone Marrow Transplant.* junio de 2021;56(6):1413-21.
25. Jiménez-Ubieto A, et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Follicular Lymphoma: Favorable Long-Term Survival Irrespective of Pretransplantation Rituximab Exposure. *Biol Blood Marrow Transplant.* octubre de 2017;23(10):1631-40.
26. Jurinovic V, et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Early Progression of Follicular Lymphoma: A Follow-Up Study of 2 Randomized Trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant.* junio de 2018;24(6):1172-9.
27. Casulo C, et al. Autologous Transplantation in Follicular Lymphoma with Early Therapy Failure: A NLCS and CIBMTR Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant.* junio de 2018;24(6):1163-71.
28. Fowler NH, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med.* febrero de 2022;28(2):325-32.
29. Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* enero de 2022;23(1):91-103.
30. Budde LE, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 5 de julio de 2022;S1470-2045(22)00335-7.
31. Khouri IF, et al. Nine-Year Follow-up of Patients with Relapsed Follicular Lymphoma after Nonmyeloablative Allogeneic Stem Cell Transplant and Autologous Transplant. *Clin Cancer Res.* 1 de noviembre de 2021;27(21):5847-56.
32. Montoro J, et al. Risk factors and outcomes of follicular lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-matched sibling, unrelated, and haploidentical-related donors. *Bone Marrow Transplant.* abril de 2021;56(4):992-6.
33. Evens AM, et al. Stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsed/refractory after prior rituximab: a comprehensive analysis from the NCCN lymphoma outcomes project. *Cancer.* 15 de octubre de 2013;119(20):3662-71.
34. Hermine O, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet.* 6 de agosto de 2016;388(10044):565-75.
35. Leux C, et al. Mantle cell lymphoma epidemiology: a population-based study in France. *Ann Hematol.* agosto de 2014;93(8):1327-33.
36. Sandoval-Sus JD, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation is potentially curative in mantle cell lymphoma: results from a single institution study. *Leuk Lymphoma.* febrero de 2019;60(2):309-16.
37. Robinson SP, et al. Long-term outcome analysis of reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma: a retrospective study from the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant.* mayo de 2018;53(5):617-24.
38. Gutierrez A, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation in Mantle Cell Lymphoma; Insights into Its Potential Role in the Era of New Immunotherapeutic and Targeted Therapies: The GETH/GELTAMO Experience. *Cancers (Basel).* 27 de mayo de 2022;14(11):2673.
39. Vaughn JE, et al. Long-term sustained disease control in patients with mantle cell lymphoma with or without active disease after treatment with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *Cancer.* 15 de octubre de 2015;121(20):3709-16.
40. Fenske TS, et al. Autologous or reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for chemotherapy-sensitive mantle-cell lymphoma: analysis of transplantation timing and modality. *J Clin Oncol.* 1 de febrero de 2014;32(4):273-81.
41. Wang M, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2 de abril de 2020;382(14):1331-42.
42. Wang M, et al. Three-Year Follow-Up of KTE-X19 in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Including High-Risk Subgroups, in the ZUMA-2 Study. *J Clin Oncol.* 4 de junio de 2022;JCO2102370.

## La formación a la práctica clínica: gestión calidad y aspectos docentes. Novedades de la formación MIR en hematología y hemoterapia

### *Training for clinical practice: Quality management and teaching aspects. News of the MIR training in hematology and hemotherapy*

Lourdes Vázquez<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca; <sup>2</sup>Vicepresidencia de la Comisión Nacional de Hematología, Santa Marta de Tormes. Salamanca

La hematología y hemoterapia (H-H) es una especialidad médica que incluye en su *corpus* doctrinal el diagnóstico biológico especializado, la atención clínica de pacientes con hemopatías benignas, malignas y con trastornos de la hemostasia, así como el uso terapéutico de la sangre, los hemoderivados, el trasplante hematopoyético y otras formas de inmunoterapia y terapia celular.

La esencia de la hematología y hemoterapia como especialidad es el «bilingüismo», es decir, el funcionamiento integrado e indisoluble de la clínica con el laboratorio.

El hematólogo ha de tener una buena formación clínica y de laboratorio, esta última que incluya la citomorfología, la tipificación inmunitaria de las células medulares y sanguíneas y el diagnóstico genético y molecular para identificar las alteraciones biológicas de las enfermedades hematológicas. Pero, además, su formación ha de incluir los aspectos de hemoterapia, tanto organizativos como de seguridad, de indicaciones y de hemovigilancia; así como la capacitación en trasplante hematopoyético, otras formas de inmunoterapia y el abordaje de sus complicaciones derivadas de todos estos procesos. En los últimos años han ocurrido importantes avances en el campo de la ciencia en general, y en la hematología en particular, que se han incorporado a su *corpus* de conocimiento y que han expandido los límites de la especialidad. Por este

motivo, la Comisión nacional de la especialidad y la Sociedad Española de Hematología ha considerado necesario actualizar el documento elaborado en 2006 sobre la formación de la especialidad de hematología y hemoterapia en nuestro país y su relación con especialidades cuyos campos de acción muestran aspectos parcialmente coincidentes con la hematología. Además, en este propósito se ha intentado llevar el programa y la nueva formación del hematólogo a nivel europeo para estar equiparado con el resto de Europa.

En esta actualización se incluye el programa formativo de la especialidad definido por competencias (transversales y específicas), que ha sido elaborado y propuesto por la Comisión Nacional de la Especialidad y la SEHH, para un periodo de formación de 5 años, que es el tiempo mínimo requerido para dar cabida a todas las competencias de la especialidad, y además está de acuerdo con la duración establecida en el currículum europeo. Se hace un análisis de los puntos de convergencia y/o divergencia de la especialidad de hematología y hemoterapia con otras especialidades (análisis clínicos y bioquímica clínica, inmunología, oncología médica, medicina familiar y comunitaria, medicina interna, cardiología, etc.). Se analizan las causas de algunos de los problemas de la especialidad actualmente y las propuestas de actuación para resolverlos. Finalmente, se presentan algunas

Disponible en internet:  
Sangre. 2022;41(Supl):92-96  
[www.revistasangre.com](http://www.revistasangre.com)

conclusiones, todas relacionadas con nuestra convicción de que la medicina moderna no se concibe sin un enfoque multidisciplinario del paciente, pero que este enfoque no es contrario a que las especialidades concreten su campo de acción a lo que tienen definido en sus competencias. En ese sentido, hemos de poner énfasis en las ventajas del abordaje integral de las enfermedades propias de nuestra área de conocimiento, que solo el hematólogo puede garantizar. Como hematólogos tenemos la obligación de confirmar la rica identidad de la hematología en todas sus vertientes y de difundir el contenido de la especialidad y nuestro campo de acción a todas las instancias: administración, universidades, institutos de investigación, otras especialidades, hospitales, asociaciones de pacientes, entre otros, y para ello consideramos que este documento ha de ser de gran utilidad.

A la espera de la aprobación del nuevo programa de formación en hematología, elaborado desde julio de 2015, y con diversas modificaciones posteriores, la especialidad de hematología y hemoterapia se define todavía según el BOE N.º 252 del 21 de octubre de 2006 como la parte de la medicina que se ocupa de la fisiología de la sangre y órganos hematopoyéticos.

El estudio clínico-biológico de las enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos, y de todos los aspectos relacionados con su tratamiento, incluyendo las diátesis hemorrágicas y alteraciones trombóticas.

La realización e interpretación de las pruebas analíticas derivadas de dichas enfermedades o de las patologías de otros tipos que por diferentes mecanismos provoquen discrasias sanguíneas, así como de aquellas pruebas analíticas de tipo hematológico que sean necesarias para el estudio, diagnóstico y valoración de procesos que afecten a cualquier órgano o sistema.

Todos los aspectos relacionados con la medicina transfusional, como la obtención y control de la sangre y hemoderivados, incluyendo los progenitores hematopoyéticos y los procesos de aféresis, así como el uso terapéutico de ambos.

La actualización llevada a cabo por la Comisión Nacional de la Especialidad y por la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia defiende que para la adquisición del título de especialista en hematología y hemoterapia se deberá cursar un periodo de formación nuclear de 1 año y un periodo específico de la especialidad propiamente dicha de

4 años. Por tanto, la duración del proceso formativo ha de ser de 5 años.

Durante el primer año, el residente debe lograr una formación científica en medicina clínica y especialidades, así como en la sistemática de la organización del trabajo clínico-asistencial en el medio hospitalario y atención primaria. Durante este primer año se integrará en los programas de atención continuada, incluyendo guardias del centro docente, para adquirir una buena formación en las urgencias de medicina.

Durante el periodo de formación específica en hematología y hemoterapia (años segundo, tercero, cuarto y quinto) el residente debe adquirir una responsabilidad progresiva y directa, tutelada y compartida con el hematólogo, sobre la atención especializada a los pacientes hematológicos ingresados y ambulatorios, tanto primeras visitas como sucesivas, y rotar por todas las unidades funcionales del servicio. Debe colaborar en el desarrollo de proyectos de investigación y conocer su metodología de trabajo. A partir del tercer año debe hacer atención continuada, incluyendo guardias de hematología y hemoterapia como parte de su programa docente. A lo largo de los dos periodos, debe adquirir y desarrollar las competencias genéricas o transversales comunes a todas las especialidades de ciencias de la salud.

Para ello la formación MIR incluirá aprendizaje por competencias (**Tablas 1 y 2**):

- Competencias genéricas o transversales:
  - Compromiso con los principios y valores de las especialidades en ciencias de la salud.
  - Principios de bioética.
  - Principios legales aplicables al ejercicio de las especialidades en ciencias de la salud.
  - Comunicación clínica.
  - Trabajo de equipo.
  - Habilidades clínicas generales.
  - Manejo de fármacos y otros recursos terapéuticos.
  - Determinantes de salud y enfermedad.
  - Prevención y promoción de la salud.
  - Manejo de la información en ciencias de la salud.
  - Investigación.
  - Docencia y formación.
  - Gestión clínica y de calidad.
- Competencias específicas. Estas competencias las debe adquirir el residente durante los 3 años de formación en la especialidad de hematología y hemoterapia. Se agrupan en 9 dominios o bloques:
  - Dominio 1. Principios básicos de manejo del paciente con hemopatía.
  - Dominio 2. Hematología clínica no neoplásica.



**Tabla 1.** Correlación entre el programa vigente el futuro y el europeo

PROGRAMA 2006	PROPUESTA PROGRAMA 2022	PROGRAMA EUROPEO
Contenidos teóricos ciencias básicas: AP Bioquímica Inmunología Genética BM Estadística y epidemiología Medicina basada en la evidencia Metodología de la información científica	Competencias transversales de las especialidades en Ciencias de la Salud y criterios de evaluación: Principios y valores del SNS Bioética Equidad Medicina basada en la evidencia Seguridad de los pacientes y los profesionales Comunicación clínica Trabajo en equipo Metodología de la investigación Uso racional de los recursos diagnósticos y terapéuticos Competencias comunes con otras especialidades en Ciencias de Salud y criterios de evaluación: Enfermedades cardiovasculares. Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas Enfermedades renales y de las vías urinarias Enfermedades del aparato digestivo Enfermedades infecciosas Enfermedades del aparato locomotor y autoinmunes sistémicas Enfermedades del sistema nervioso Enfermedades otorrinolaringológicas Enfermedades oculares Patología neoplásica Enfermedades de la piel Enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos Enfermedades respiratorias Salud mental Geriatria Cuidados paliativos Enfermedades alérgicas Atención al paciente crítico y situaciones de urgencia	Igual
Conocimientos teóricos propios de la especialidad: 1. Evaluación clínica del paciente hematológico 2. Técnicas especializadas de laboratorio 3. Hematología molecular y celular 4. Principios terapéuticos generales 5. Fisiología y patología de la serie roja 6. Fisiología y patología de los leucocitos 7. Patología del tejido hematopoyético 8. Hemostasia y trombosis 9. Medicina transfusional	Competencias específicas de la especialidad hematología y hemoterapia y criterios de evaluación: 1. Principios básicos del diagnóstico y tratamiento del paciente con enfermedad del sistema hematopoyético 2. Hematología clínica: patología no neoplásica 3. Hematología clínica: neoplasias mieloides 4. Hematología clínica: neoplasias linfoides y de células plasmáticas 5. Hematología clínica: patología neoplásica, estrategias terapéuticas, complicaciones infecciosas y urgencias 6. Hematología clínica: trasplante de progenitores hematopoyéticos y terapia celular y génica 7. Diagnóstico biológico de las enfermedades hematológicas y laboratorio central de hematología 8. Hemostasia y trombosis 9. Medicina transfusional	Igual

- Dominio 3. Hematología clínica: neoplasias mieloides.
- Dominio 4. Hematología clínica: neoplasias linfoides y de células plasmáticas.
- Dominio 5. Hematología clínica: procedimientos terapéuticos generales en el paciente hematológico.
- Dominio 6. Hematología clínica: trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y terapia celular.
- Dominio 7. Diagnóstico de las enfermedades hematológicas y laboratorio central de hematología.
- Dominio 8. Hemostasia y trombosis.
- Dominio 9. Medicina transfusional.

**Tabla 2.** Cronograma de rotaciones

	Programa 2006	Programa 2022
Duración de la especialidad	44 Meses	55 Meses
Rotaciones no hematología	11 meses	11 meses
Hematología clínica	11 meses al menos 2 trasplante	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Principios básicos del diagnóstico y tratamiento del paciente con enfermedad del sistema hematopoyético: 3 meses</li> <li>– Hematología clínica: patología no neoplásica: 3 meses</li> <li>– Hematología clínica: neoplasias mieloides, neoplasias linfoides y de células plasmáticas: 5 meses</li> <li>– Hematología clínica: patología neoplásica y sus estrategias terapéuticas, complicaciones infecciosas y urgencias: 5 meses</li> <li>– Hematología clínica: trasplante de progenitores hematopoyéticos y terapia celular y génica: 5 meses</li> </ul>
Citomorfoloía y biología hematológica	13 meses	Diagnostico biológico de las enfermedades hematológicas y laboratorio central de hematología: 10 meses
Hemostasia y trombosis	4 meses	Hemostasia y trombosis: 6 meses
Banco de sangre	5 meses al menos 1 en CHR	Medicina transfusional: 7 meses

### ¿Estamos preparados los hematólogos para la transformación digital?

Todo esto unido a que nuevos residentes tienen que estar actualizados en transformación digital, este nuevo paradigma conlleva también nuevos retos para todos los agentes de salud, entre los que se encuentran la generación de evidencia científica y la creación de un marco legal que avale las intervenciones en salud digital.

Se ha hecho evidente en los últimos años una brecha entre las competencias digitales necesarias para el aprovechamiento de los avances tecnológicos y las que realmente tenemos como ciudadanos y profesionales sanitarios.

### ¿Cuáles son las competencias clave que necesitan los profesionales sanitarios en este nuevo paradigma digital?

Alfabetización en salud digital:

- «Conocimiento del ecosistema digital y obtención de la habilidad básica para utilizar de forma apropiada y segura los diferentes dispositivos y aplicaciones digitales con fines sanitarios».
- Gestión eficaz de la información científico-sanitaria.
- Comunicación sanitaria.
- Creación de contenido digital científico-sanitario.
- Trabajo colaborativo en red con equipos de salud.
- Análisis y manejo de datos.

### ¿Estamos preparados los hematólogos para la calidad y la gestión?

#### ¿Qué es la calidad sanitaria?

La calidad de los servicios sanitarios será el resultado de las políticas sanitarias, de hacer bien lo correcto, de la imagen de la organización que perciben los prestadores y receptores de los cuidados, de la definición del servicio atendiendo al cliente interno y externo y de la adecuada interacción entre ambos.

#### ¿Qué es la gestión sanitaria?

La gestión sanitaria integra los conceptos vinculados a la gestión de organizaciones de salud para promover la toma de decisiones acertadas con una visión estratégica, promoviendo de esta forma una mejora en la entrega de servicios de calidad a los usuarios.

### Conclusiones

Todos estos puntos estratégicos son los que harán que la formación de especialistas en hematología y hemoterapia esté a la altura de las circunstancias europeas para dar:

- Calidad asistencial a nuestros pacientes.
- Evolución científica a la especialidad.
- Aportación investigadora en los profesionales.

## **Bibliografía**

BOE Sábado 21 octubre 2006. BOE núm. 252. Pág. 36888.  
Montero Delgado JA, Merino Alonso FJ, Monte Boquet E, et al. Competencias digitales clave de los profesionales sanitarios. Educ Med. 2020;21(5):338-44.  
EHA-CV-Passport-2018.

## Nuevas estrategias para mejorar la valoración de la calidad en el trasplante hematopoyético ('benchmarking')

Carlos Solano Vercet

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Clínico Universitario, Universidad de Valencia, Valencia

### Resumen

*El benchmarking o evaluación comparativa, un método de gestión para implementar las mejores prácticas al menor coste, es un concepto relativamente reciente en el contexto de los sistemas de salud. El objetivo de esta revisión es comprender mejor el concepto y su aplicación en sanidad, específicamente en el área de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) y terapia celular (TC) por parte del Grupo Europeo de Trasplante Hematopoyético (EBMT).*

*Con frecuencia se considera que el benchmarking consiste simplemente en comparar indicadores, pero no se percibe en su totalidad, es decir, como una herramienta basada en la colaboración voluntaria y activa entre varias organizaciones para desarrollar una mentalidad de competencia con el fin de identificar y aplicar las mejores prácticas para conseguir los mejores resultados. La característica clave del benchmarking es su integración dentro de una política integral y participativa de mejora continua de la calidad (MCC). Los requisitos para que un benchmarking tenga éxito incluyen una preparación cuidadosa del proceso eligiendo de indicadores de calidad, realizar un correcto seguimiento, la implicación de las partes y la posibilidad de realizar visitas/monitorización intercentro.*

*El benchmarking tiene características específicas que constituyen una innovación en el área de la salud. En muchos entornos sanitarios, la evaluación comparativa de procedimientos complejos se ha convertido en un requisito obligatorio por parte de las autoridades sanitarias, reguladores, pagadores y pacientes con el fin de garantizar los mejores resultados clínicos y la seguridad del paciente. Varios países dentro y fuera de Europa, han establecido sistemas de evaluación comparativa para TPH.*

*El EBMT ha desarrollado un modelo de benchmarking ajustado al riesgo del paciente/enfermedad/TPH que se encuentra operativo en la actualidad. Ha superado la fase inicial de implantación y comunicado resultados de primer análisis/corte de datos. Se trata de una nueva estrategia para mejorar la calidad en el trasplante hematopoyético y su evaluación, como herramienta para una mejora continua en el área de la salud.*

Disponible en internet:  
Sangre. 2022;41(Supl):97-100  
[www.revistasangre.com](http://www.revistasangre.com)

## Introducción

Generalmente se considera que el *benchmarking* es un proceso de búsqueda e implementación de las mejores prácticas al mejor coste. Esta búsqueda del rendimiento se basa en la colaboración entre varias organizaciones. El principio básico del benchmarking consiste de identificar un comparador, llamado punto de referencia, frente al cual todos los demás pueden ser comparados.

Este método fue introducido por la empresa Xerox en la década de 1980, en un esfuerzo por reducir sus costes de producción y se extendió en todo el sector industrial<sup>1,2</sup>. Aunque utilizado inicialmente como un método para comparar exclusivamente costes de producción, posteriormente la evaluación comparativa se ha utilizado como método para la mejora continua de la calidad (MCC) en cualquier sector.

Desde hace más de 20 años, los sistemas de salud necesitan establecer el rendimiento de la organización (el propio SNS, instituciones o centros sanitarios) debido a diversos motivos, incluyendo la necesidad de controlar los costes de la atención médica, la necesidad de estructurar la gestión del riesgo y de la calidad de la atención; y la necesidad de satisfacer expectativas de los pacientes. Estas demandas han estimulado el desarrollo de muchas iniciativas nacionales y proyectos internacionales para el desarrollo y comparación de indicadores. El término evaluación comparativa surgió en el contexto de este proceso de comparación. Posteriormente, el concepto de evaluación comparativa se definió como una referencia al análisis de procesos y de factores de éxito para producir mejores resultados. Finalmente, el *benchmarking* se ha dirigido a la búsqueda de las mejores prácticas para satisfacer las necesidades de los pacientes<sup>3</sup>.

Por tanto, el benchmarking no se debe limitar a una simple comparación de resultados, sino que debe ser una herramienta para promover de discusión entre profesionales sobre las prácticas en cada centro y estimular la cultura del cambio y la mejora continua dentro de las organizaciones que se comparan.

## Benchmarking en el sector industrial

A principios de la década de 1990, el *benchmarking* se refería principalmente al análisis competitivo o análisis industrial, comparando productos, servicios y métodos con las de las mejores organizaciones del sector. De hecho, Rank Xerox, pionera en este campo, lo definió como “el proceso continuo de medir

productos, servicios y prácticas frente a los competidores más duros o aquellas empresas reconocidas como líderes de la industria”<sup>1</sup>. Estos métodos todavía se consideran *benchmarking*, pero se han añadido otros elementos.

En 1992, por primera vez, se utilizó la evaluación comparativa como una estrategia de mejora continua del cambio<sup>4</sup>. Yendo más allá de la simple recopilación de información y comparaciones con competidores, se basó en un intercambio de información que permitió a las organizaciones comprender cómo adaptar las mejoras a sus propias prácticas. Esto amplió los objetivos de la evaluación comparativa incluyendo la estandarización de los procesos clave y la comparación de la propia organización no sólo frente a los competidores directos, sino también frente a empresas no competidoras reconocidas como “best in class” (BIC)<sup>4,5</sup>.

## Benchmarking en el área de salud

El benchmarking se utilizó por primera vez en el área de salud en 1990 por los requerimientos o estándares de la Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO) en Estados Unidos, que lo definió como una herramienta de medida para monitorizar el impacto de la gobernabilidad, gestión y funciones clínicas y logísticas de la organización<sup>6</sup>.

Pocas definiciones se han adaptado al sector de la salud. Entre ellas, la de Ellis y cols<sup>3</sup> que consideran el benchmarking en salud como un proceso de evaluación comparativa e identificación de las causas que consiguen los mejores resultados (mejor rendimiento), que deben responder a las expectativas de los pacientes. Implica un esfuerzo sostenido para medir resultados, comparar estos resultados frente a los de otras organizaciones para aprender cómo se han conseguido esos resultados, y aplicar los nuevos conocimientos para mejorar.

Para implementar el *benchmarking*, todos los investigadores destacan la necesidad de disponer de la información clínica relevante y actualizada que se considera que impacta en los resultados<sup>3</sup>. Este proceso continuo de gestión de la información se denomina vigilancia. Esta vigilancia de la información es el primer requisito del benchmarking que debe ser seguido por la adopción de las mejores prácticas para modificar el rendimiento.

En la práctica, el benchmarking también incluye:

- comparar periódicamente los indicadores (estructura, actividades, procesos y resultados) con las mejores organizaciones

- identificar las diferencias en los resultados en visitas/monitorizaciones entre las instituciones
- buscar nuevos enfoques para realizar mejoras que tengan el mayor impacto en los resultados;
- establecer indicadores de seguimiento.

Como todos los métodos de mejora continua, el benchmarking forma parte del concepto de mejora continua de la calidad de Deming<sup>3,7</sup>.

## **Benchmarking en TPH**

Dado que el *benchmarking* se ha integrado en los estándares FACT-JACIE, el EBMT y JACIE crearon el Grupo de Resultados Clínicos (COG) para desarrollar e introducir un sistema accesible para todos los miembros del EBMT<sup>8</sup>.

Los sistemas establecidos en varios países europeos (Reino Unido, Italia, Bélgica, Francia, Alemania, España, Suiza), EEUU y Australia muestran similitudes, pero también amplias diferencias en los criterios de selección de pacientes, variables a analizar y métodos estadísticos<sup>9,10,11</sup>. El COG ha desarrollado la primera fase de la implantación de un modelo de evaluación comparativa internacional de la supervivencia a un año adaptada al riesgo después de TPH alogénico y autólogo basado en el conjunto de datos básicos disponibles en el registro EBMT. También se ha evaluado el grado de cumplimentación de las variables requeridas en el registro ya que tiene un impacto crítico en la validez de las comparaciones entre centros. Su desarrollo incluirá una mayor validación científica del modelo y la incorporación de variables adicionales con el objetivo de maximizar la aceptación de esta herramienta por parte de profesionales, centros, pagadores y pacientes en todo el territorio de Unión Europea y el EBMT.

La primera fase de su aplicación han puesto en evidencia una gran disparidad entre centros en cuanto a la el correcto registro de las variables críticas y también el correcto registro del seguimiento a medio y largo plazo<sup>10</sup>. Para la comparación de centros es necesario establecer el grado de complejidad de cada paciente y del conjunto de pacientes del centro (case-mix). Para ello se han seleccionado las siguientes variables del paciente, enfermedad y tipo de TPH: sexo, edad al TPH, diagnóstico y estado de enfermedad (DRI con o sin datos citogenéticos), serología CMV, Karnofsky, comorbilidades, TPH autólogo previo (en caso de TPH alogénico), tipo de TPH, año del TPH, tiempo entre diagnóstico y TPH. Variables del donante (TPH alogénico): sexo, edad, serología CMV

y tipo donante (Familiar HLA id, DNE, Haplo). Cuando faltan datos registrados en variables del case-mix se utiliza el valor mediano observado en pacientes EBMT con resultados favorables, lo cuál puede condicionar un resultado desfavorable en pacientes con datos incompletos<sup>10</sup>.

Debido a la gran variabilidad en el reporte de seguimiento, se decidió realizar primero *benchmark* de los centros en cuanto a la calidad de sus registros de seguimiento y en una 2ª Fase, se ha analizado la supervivencia a 1 año<sup>10</sup>.

Es importante destacar que la pérdida de seguimiento de pacientes puede dificultar el análisis *benchmarking* de mortalidad, por lo que solo el 50% de los centros, con un mejor seguimiento (en el periodo 2013-2016), se incluyeron para ajustar los modelos de mortalidad. Se realizó la primera extracción de datos en Junio 2019 con resultados difundidos en 2021 y una segunda extracción en Junio 2021 con resultados pendientes de ser difundidos<sup>10</sup>.

## **Conclusiones**

La evaluación comparativa de centros TPH y/o Terapia Celular EBMT utilizando datos de Registro en la plataforma Promise-Castor, permite llevar a cabo una valoración de resultados clínicos requerida en estándares JACIE de forma más objetiva, con valoración externa y comparación con otros centros del entorno.

El Grupo de Resultados Clínicos (COG) de EBMT ha desarrollado un modelo de *benchmarking* ajustado al riesgo del paciente que se encuentra operativo en la actualidad. Ha superado la fase inicial de implantación y comunicado resultados de primer análisis/corte de datos.

El *benchmarking* es una estrategia de potencial interés para pacientes, autoridades sanitarias y otras partes interesadas (promotores de ensayos clínicos, organismos financiadores de investigación, otros).

Se debe resaltar la importancia de registrar de forma completa los datos de paciente/donante en Registro EBMT y realizar y registrar un correcto seguimiento periódico para la asegurar la equidad en la valoración de centros y la confianza en esta herramienta.

## **Referencias**

1. Camp, R.C. 1989. Benchmarking: The Search for Industry Best Practices That Lead to Superior Performance. Milwaukee: American Society for Quality Control Quality Press. ISBN-13: 978-1563273520
2. Fedor D, Parsons C, Shalley C. Organizational Comparison Processes: Investigating the Adoption and Impact of Benchmarking-Related Activities." Journal of Quality Management 1996;1(2): 161-92.

3. Ellis, J. All Inclusive Benchmarking. *Journal of Nursing Management* 2006. 14(5): 377–83.
4. Balm, G.J. 1992. *Benchmarking: A Practitioner's Guide for Becoming and Staying Best of the Best*. Schaumburg, IL: QPMA Press.
5. Pitarelli, E. and E. Monnier. 2000. "Benchmarking: The Missing Link Between Evaluation and Management?" Geneva: University of Geneva and Centre for European Expertise and Evaluation. Acceso: [https://www.evaluationcanada.ca/distribution/20001012\\_pitarelli\\_emilio\\_monnier\\_eric.pdf](https://www.evaluationcanada.ca/distribution/20001012_pitarelli_emilio_monnier_eric.pdf)
6. Braillon, A., F. Chaine and M. Gignon. Le Benchmarking, une histoire exemplaire pour la qualité des soins. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation* 2008;27: 467–69.
7. Reintjes R et al. Infectious Diseases – Benchmarking National Surveillance Systems: A New Tool for the Comparison of Communicable Disease Surveillance and Control in Europe. *European Journal of Public Health* 2006;17(4): 375–80.
8. MacGrath E. Benchmarking project - outcome report. <https://www.ebmt.org/ebmt/news/benchmarking-project-outcome-report>
9. Dodd T, et al. How Sarah Cannon Blood Cancer Network (SCBCN) Uses Historical Data to Benchmark Survival, Transplant Related Mortality, Engraftment and GVHD for Performance Improvement. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25 S419.
10. Snowden JA et al Benchmarking of survival outcomes following haematopoietic stem cell transplantation: A review of existing processes and the introduction of an international system from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Bone Marrow Transplant* 2020;55(4):681-694.
11. CIBMTR Report of Survival Statistics for Blood and Marrow Transplantation <https://www.cibmtr.org/ReferenceCenter/SlidesReports/StatReport/Pages/index.aspx>

## Gestión, calidad y docencia: Experiencia de una unidad clínico experimental de Hematología y Hemoterapia

*María L. Lozano y Vicente Vicente*

*Hospital General Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Arixaca, Murcia*

El impulso continuo que está recibiendo en las últimas décadas la medicina en general y sus especialidades en particular es abrumador. La especialidad de Hematología y hemoterapia es una especialidad de Medicina interna pero firmemente cimentada en la biología. Ese binomio sin duda hace que sea una de las especialidades de la medicina en la que más y mejor se aúna el conocimiento básico, por medio de los aspectos relacionados con el laboratorio, con el manejo clínico de los pacientes. El desarrollo de aspectos diagnósticos, especialmente con todo lo que lleva la incorporación de la medicina «ómica», así como el impulso terapéutico, donde ya es una realidad la terapia celular específica, nos pone en situación de un futuro de enorme interés que estará regido por la que ha sido denominada medicina de precisión o medicina personalizada.

Lo que acabamos de comentar debe ser motivo de reflexión y sin duda nos debe ayudar a tomar impulso para abordar nuevas tareas que debemos acometer, que en definitiva deben seguir buscando el prestar una atención médica integral, personalizada y eficiente. Para ello, los profesionales de los servicios de hematología-hemoterapia debemos incrementar nuestro esfuerzo para buscar la mejora y adaptación a los nuevos tiempos y reflexionar en posibilidades de perfeccionar la formación de los hematólogos que deberán llevar adelante esa tarea.

Es importante trasladar a los más jóvenes el rico contenido de la especialidad de Hematología-hemoterapia, que integra aspectos clínicos, de

diagnóstico biológico, así como avances terapéuticos. Para que la coordinación y sintonía entre estas actividades puedan desarrollarse armónicamente, los servicios de hematología-hemoterapia deben esforzarse en contar con herramientas y estrategias de gestión que eviten el peligro de la desintegración y de pérdida de visión de nuestras fortalezas.

Las herramientas a las que haremos referencia y que pensamos que son llaves maestras para el impulso de nuestra especialidad son amplias y requieren más exigencias que la de transmitir una buena formación estrictamente práctica para realizar un adecuado diagnóstico y tratamiento de los pacientes. Indudablemente esto es la base, pero el progreso de nuestra especialidad requiere esfuerzos adicionales más generalizados. Nos referimos a impulsar la investigación, docencia y la adopción de compromisos en la implantación de sistemas de gestión de calidad que garanticen la idoneidad y seguimiento de buenas prácticas asistenciales. Incrementar el interés y esfuerzo por generar conocimiento, es decir investigación clínica, garantiza el desarrollo continuo y avance de la especialidad, y la actividad docente consideramos que también es primordial para asegurar nuestro futuro. Es indudable que las situaciones de los servicios de hematología-hemoterapia en los distintos hospitales de nuestro país tienen divergencias relevantes, dependiendo de las características, funciones y desarrollo de estos, pero ello no invalida el que intentemos esforzarnos y adaptarnos para la mejora de nuestra especialidad.

Disponible en internet:  
Sangre. 2022;41(Supl):101-106  
[www.revistasangre.com](http://www.revistasangre.com)



Iniciaremos nuestra reflexión haciendo referencia a nuestro servicio, no porque sea modelo de nada, sino por el conocimiento de primera mano que tenemos de lo que ha sucedido desde sus primeros pasos, hace ahora 30 años, que en definitiva pensamos que puede ser muestra de lo importante que es ser diligente en aceptar el reto de oportunidades que pueden surgir en momentos ocasionales y puntuales.

### **Experiencia de una unidad clínico experimental de hematología y hemoterapia: aprovechar oportunidades**

Nuestro servicio de hematología-hemoterapia tuvo su punto de arranque en los inicios de 1991 y su puesta en marcha estuvo condicionada por la confluencia de unas necesidades que permitieron su inicio y desarrollo. La Universidad de Murcia acababa de cubrir una cátedra de Hematología y la Consejería de Sanidad necesitaba abrir el Centro Regional de Hemodonación. Teniendo en cuenta la oportunidad que se ofrecía de entrelazar la implantación y desarrollo del Centro Regional de Hemodonación con la creación de un servicio de hematología-hemoterapia, se ofreció evaluar esa circunstancia compartiendo recursos. Además, se planteó la oportunidad de establecer una vinculación universitaria de la nueva unidad. Así se planteó a la Consejería de Sanidad de la Región de Murcia, lo que fue aceptado, creándose la Unidad de Hematología-Hemoterapia oficialmente vinculada a la Universidad de Murcia. De esta forma desde su inicio la Unidad de Hematología-Hemoterapia estableció una amalgama de intereses entrecruzados de la Consejería de Sanidad (Centro Regional de Hemodonación, Servicio de Hematología-Hemoterapia) y la propia Universidad de Murcia (Cátedra de Hematología), que ha sido el vector conductor durante los 30 años transcurridos. En el acuerdo alcanzado, la unidad de hematología-hemoterapia, además de cumplir las funciones asistenciales estipuladas, debía esforzarse en facilitar a la sociedad medidas terapéuticas de vanguardia, e impulsar nuevas tecnologías, como biología molecular y citometría de flujo, y poner en marcha el programa de trasplante de progenitores hematopoyéticos de la Región de Murcia. Para ello, todo el personal facultativo adscrito al servicio de hematología-hemoterapia o al centro regional de hemodonación pasarían a formar parte de la Unidad de Hematología-Hemoterapia de la Consejería de Sanidad, y sus funciones asistenciales, docentes e investigadoras serían realizadas bajo la coordinación del Jefe de Servicio de

forma indistinta en ambos centros. Más adelante, el traslado del servicio al Hospital Universitario Morales Meseguer propició una nueva oportunidad para aumentar la actividad asistencial de tres áreas de salud, atendiendo en la actualidad a unos 550.000 habitantes.

A nuestro entender estas fueron unas magníficas oportunidades que fueron promovidas y resueltas sin antecedentes previos de referencia, pero que sin duda son ejemplos claros de que antes de descartar situaciones hay que valorar sus significados como oportunidades. La vinculación de la unidad a la Universidad de Murcia facilitó el objetivo siempre presente y la firme decisión de iniciar y dar un impulso mantenido y constante a la investigación de nuestra especialidad. Todo llevó su tiempo, pero prácticamente desde el inicio nos esforzamos y pudimos contar también personal no médico, pero con formación más básica, como biólogos, bioquímicos, farmacéuticos, etc., que han sido y son piezas claves para realizar una investigación traslacional de calidad. Creamos el Grupo de Investigación de Hematología y Oncología-Clinico Experimental de la Universidad de Murcia, que a lo largo de los años ha aportado un alto rendimiento investigador, siendo un grupo destacado por su actividad científica ([www.hematoncologia.com](http://www.hematoncologia.com)).

Abrir las perspectivas docentes tiene que ser un objetivo claro de nuestros servicios, pues la mejor garantía de aprendizaje y evitar el acomodamiento es tener el compromiso continuo de enseñar. El servicio realizó el esfuerzo de poner en marcha el Máster Universitario de «Hematología y Oncología Clínico-Experimental», aprobado por ANECA en 2008, y ello propicia que desde entonces nuestros residentes adquieran un contacto directo con la investigación traslacional, puedan plantearse la realización de su tesis doctoral, y experimentar la experiencia enriquecedora de coincidir con cuatro alumnos no médicos y de formación básica, también elegidos para realizar el máster en su vertiente experimental. A los no médicos se ofrece el poder adentrarse en aspectos de interés de investigación de hematología-hemoterapia. Es satisfactorio haber podido comprobar que varios de ellos han continuado su carrera investigadora vinculada a nuestra disciplina. Involucrarse en la actividad docente de posgrado, incluyendo graduados no médicos interesados en investigación, es otra oportunidad que hay que buscar.

El ser un servicio vinculado a la universidad, y por tanto que aporta cercanía al mundo académico en la docencia de pregrado y posgrado, y en el interés por la investigación, es un factor facilitador para que surjan

vocaciones universitarias vinculadas a la hematología-hemoterapia. En nuestra experiencia, plazas convocadas para premiar actividad docente/investigadora han sido la puerta para entrar en el servicio de profesores titulares de Hematología-Hemoterapia y de Hematología Experimental. La búsqueda e interacción con la vida académica es sin duda una oportunidad que también tenemos que buscar, pese a las dificultades existentes en determinados lugares y de las que no somos ajenos.

Un servicio de hematología-hemoterapia, además de una integración armónica de los aspectos asistenciales, investigadores y docentes, debe disponer de la posibilidad y capacidad de formación para una adecuada gestión de calidad, que ayude a alcanzar la excelencia asistencial. La gestión de calidad es un argumento *a priori* poco atractivo para los hematólogos, pero es evidente, y nuestra experiencia así lo ratifica, que la existencia de mecanismos de control de calidad incrementa la probabilidad de alcanzar resultados sanitarios deseados y se ajusta a conocimientos profesionales basados en datos probatorios. Implantar y mantener sistemas de calidad requiere esfuerzo y constancia, como hemos experimentado para conseguir acreditaciones y mantenerlas de forma continuadas. Las posibilidades de implantar acreditaciones de calidad en nuestros servicios se van incrementando, pero es ya una realidad desde hace años, contando con acreditaciones de programas como el JACIE, CAT, Laboratorio de Genómica, etc. Podemos indicar sin ninguna duda que implantar y mantener sistemas de calidad son oportunidades, no exentas de esfuerzo, que hay que abordar en los servicios de hematología-hemoterapia.

En definitiva, mantenemos que los servicios de hematología-hemoterapia que buscan la excelencia deben impulsar la asistencia, investigación y docencia, así como esforzarse en la implantación adecuada de los sistemas de calidad disponibles en las diferentes facetas de la especialidad. Es obvio que la asistencia debe guiar las acciones que se desarrollan en un servicio hospitalario, pero hay factores que la mejoran claramente, como la investigación y docencia, complementada por una adecuada gestión, pues está claro que todo ello redundará en una mejor actividad asistencial. La hipertrofia incontrolada de cualquier de esos elementos puede resultar en perjuicio del resto. Una asistencia de calidad abre y genera nuevos campos de investigación y a su vez la investigación de calidad repercutirá en una mejor actividad clínica. Se debe llevar a cabo el esfuerzo en facilitar la generación de

conocimiento, y a pesar del tiempo y dedicación que esto exige, la contrapartida de comprobar la satisfacción de contribuir a innovar y mejorar la vida de los enfermos lo llena de valor.

Lo que venimos indicando no es una declaración de principios más o menos utópicos y muy difíciles de alcanzar. Pensamos que en gran medida se ha conseguido en nuestro medio, de ahí el análisis que realizamos con el conocimiento estrecho y aprovechamiento de las oportunidades que se nos plantearon y decidimos no dejar pasar.

### **Retos, peligros y oportunidades que debemos abordar**

La medicina en general se viene enfrentando a grandes cambios a medida que se van incorporando rápidamente procedimientos y herramientas diagnósticas, así como según los tratamientos aumentan su complejidad. Ejemplos en nuestra especialidad son la incorporación efectiva de las herramientas ómicas (genómica, proteómica, transcriptómica, metabolómica, etc.) y su necesaria interpretación con metodología bioinformática, la presumible llegada de la nanotecnología y las nuevas terapias avanzadas (CAR-T, otras modalidades de terapia celular en desarrollo o terapia génica). Por otra parte, la incorporación de procedimientos cada vez más exigentes hacen conveniente que se incorporen eficientes sistemas de calidad. Hay que tener presente que la sociedad, como debe ser, exige cada vez más responsabilidad, transparencia, rentabilidad y calidad de la asistencia. Todas estas exigencias conllevan nuevas responsabilidades para todos, pero especialmente para las nuevas generaciones de hematólogos. Esta situación debe ser materia de reflexión en los servicios de hematología-hemoterapia y que seamos conscientes de la necesidad de incorporar iniciativas que busquen la mejora de la calidad y gestión, la docencia y la investigación en la formación de posgrado, pues sin duda ello redundará en una mejor formación profesional.

El reto que tenemos delante es complejo, pero poco a poco y sin desánimo deberíamos ir creando iniciativas para que veamos dentro de unos años que las medidas adoptadas han merecido la pena. Mencionaremos algunos de estos retos y peligros reales que sin duda dificultan conseguir los logros que perseguimos, pero no son excusas para no abordarlos:

– Es de esperar que el nuevo plan de formación de los MIR contemple además de la estricta formación

profesional, la valoración de una adecuada introducción a la investigación clínica/traslacional y en gestión de sistemas de calidad. Para ello es fundamental poder contar al menos con un año adicional de formación del periodo MIR, pasando de cuatro a cinco años.

- Los responsables de los servicios de hematología-hemoterapia deben tener muy claro el contenido de la especialidad. Es crucial mantener una especialidad integrada, con actividades bien definidas en su contenido desde el diagnóstico de enfermedades hematológicas neoplásicas y no neoplásicas, trastornos de la coagulación y su control terapéutico, los amplios y distintos aspectos de la hemoterapia, los aspectos que nos incumben de terapia celular y por supuesto del tratamiento que necesitan nuestros enfermos. A ello hay que añadir la importante actuación que como servicio central del hospital debe llevar adelante junto al laboratorio de bioquímica/análisis clínicos, etc. En ciertas circunstancias, generalmente presentes en servicio pequeños o por peculiaridades locales, las perspectivas que perseguimos pueden ser difíciles de alcanzar, ello no es impedimento para empujar y establecer las colaboraciones necesarias para conseguir este objetivo, bien con otros servicios de hematología-hemoterapia de otros hospitales, bien con otras especialidades hospitalarias.
- Fomento a la formación en investigación clínica y traslacional. La medicina es una disciplina científica, y como tal debemos utilizar el método científico para su crecimiento. La investigación es el aspecto nuclear que garantiza ese crecimiento. En España se demostró el impacto del análisis de la investigación realizada en 189 hospitales públicos entre 1996 y 2009 y se pudo concluir que el aumento de investigación contribuye significativamente a la reducción de la estancia media hospitalaria. La legislación que regula la formación del MIR desde hace años contempla la formación en investigación, incluso cuantificando actividades concretas a realizar (comunicaciones a congresos, publicaciones, etc.). Sin embargo, ese aspecto no ha sido hasta ahora mínimamente considerado. Promover la investigación de los hematólogos durante sus últimos años de formación MIR y facilitar la continuidad de esta actividad una vez que hayan terminado el periodo de formación sanitaria especializada acercará y mejorará la investigación biomédica a la práctica clínica en el Sistema Nacional de Salud.

Previamente hemos explicado que nuestro servicio se aprovechó de unas «oportunidades temporales»

únicas que se presentaron, y que no se dan habitualmente. Eso es cierto, pero sucedió hace tiempo, ahora nos encontramos como el resto de centros, con oportunidades externas similares, pero afortunadamente con la idea muy clara de no perder lo conseguido. Entonces, respecto a lo que estamos tratando, ¿cómo puede un residente articular su formación investigadora como profesional de la salud a la luz de las acciones que se presentan? Idealmente, debería iniciar su etapa predoctoral de aproximadamente cuatro años durante los dos últimos años de su la residencia y si su intención es conseguir complementar su formación clínico/investigadora, tras conseguir el título de especialista, se debe plantear solicitar un contrato Río Hortega del ISCIII de dos años de duración. Con ello profundizará en su formación en investigación clínica, debiendo elegir un lugar adecuado que le pueda ofrecer garantías formativas. Si su objetivo es exclusivamente de prolongar su periodo de contratación, y su interés por la investigación es menor, debe abstenerse de solicitarlo, pues ahorrará tiempo y energías y evitará frustraciones personales y del centro que lo acoge. Ese periodo le posibilitará alcanzar un grado de formación básico en investigación clínica y le ayudará a tener ya cerrado o muy avanzado su trabajo doctoral. Una vez finalizado, si quiere persistir en la formación clínico/investigadora, puede solicitar un contrato Juan Rodés, también del ISCIII, de cuatro años de duración, que además le permite una estancia complementaria en un centro de excelencia extranjero. Este tipo de contratos tienen como objeto, al finalizar el programa, incorporar personal facultativo con experiencia en investigación en ciencias y tecnologías de la salud en los centros asistenciales públicos, favoreciendo así la investigación orientada al paciente y a la población por medio de actividades de transferencia, y a su vez, contribuyendo a la consolidación del componente investigador en la carrera profesional del personal del Sistema Nacional de Salud.

Obviamente la vía indicada es limitada, pero para aquellos hematólogos que optan y consiguen su plaza asistencial estabilizada en un servicio de hematología-hemoterapia al finalizar su residencia, hay varios caminos que se ofrecen y que se deben buscar e iniciar. Urge buscar la colaboración multidisciplinaria, que facilitará mucho la investigación traslacional, donde la hematología-hemoterapia, dada a su cercanía al laboratorio, ocupa un lugar privilegiado para poder participar en ella. Desde hace algunos años contamos con institutos de investigación del Instituto Carlos III, creados en el entorno hospitalario y abierto a la interacción

con los grupos de investigación de las universidades, con la intención de acercar e integrar la investigación más básica con la clínica. Hay que intentar por todos los medios formar parte de esos institutos, bien como unidades de investigación de pleno derecho o bien asociándonos a grupos de investigación solventes. Por otra parte, existen diferentes estructuras que facilitan y propician la investigación clínica y básica, como son los CIBER. Hay varios que están relacionados directamente con aspectos de nuestra especialidad; CIBERONC, CIBERCV, CIBERER, etc. Otro aspecto, tal vez más asequible y conocido, aunque menos exigente pero no por ello poco importante, es la participación activa en algunos de los diferentes grupos de trabajo de la SEHH, SETH, SETS, etc., que son elementos clave del desarrollo terapéutico de diferentes enfermedades.

No finalizaremos este apartado sin hacer referencia a un aspecto crucial para los que quieran seguir el camino que estamos comentando, nos referimos a completar su formación en centros de excelencia extranjeros. Sin duda es un aspecto muy relevante, pues además de abrir mentes, aprender metodología para abordar estudios básicos y clínicos e incrementar el espíritu crítico, es un medio de iniciar colaboraciones de trabajo que pueden perdurar durante mucho tiempo.

- Gestión y sistemas de calidad. Como venimos repitiendo, los profesionales de plantilla de los servicios de hematología-hemoterapia debemos esforzarnos en transmitir a los futuros hematólogos la relevancia de contar con sistemas de calidad, y que estos sean conscientes de su relevancia en el desarrollo de su actividad profesional futura. Es obvia la importancia que ya tiene, o debería tener, implantar y mantener sistemas de calidad como JACIE, CAT, etc. Los tutores debemos hacer hincapié y estimular a los residentes a que empiecen a hacerse cargo de cuestiones de específicas relacionadas con la gestión de la calidad de cualquier proceso.
- Aspectos docentes. Sin duda, el tener que transmitir conocimiento obliga previamente a adquirirlo. La obligación de la docencia MIR por los servicios con acreditación docente la tenemos desde hace años, y no nos referiremos a ella específicamente, pues va inherente con los aspectos que hemos comentado previamente. Haremos una especial mención a la búsqueda de oportunidades en docencia universitaria, con sus problemas y dificultades de las que no somos ajenos. El déficit de profesorado en las facultades de medicina vinculado a los centros sanitarios es especialmente grave en los últimos años. Es de

esperar que este problema se aborde y se busque la solución de forma adecuada. Afortunadamente durante las últimas décadas la Hematología-Hemoterapia está presente en la universidad española en forma de cátedras y titularidades de universidad, además de profesorado asociado. Durante el periodo de formación sanitaria especializada, muchos residentes tienen la oportunidad de iniciar la carrera docente colaborando en la formación práctica de estudiantes de medicina e incorporándose a una línea de investigación que le permita desarrollar un programa de doctorado. Ese trabajo, aunque no está retribuido, consideramos que tiene valor formativo y es una oportunidad que no se debe dejar pasar. Esa situación le puede permitir al futuro hematólogo continuar con tareas docentes, como profesor honorario o, con mayor dificultad, como profesor asociado de ciencias de la salud. No somos ajenos a la incertidumbre y falta definición del camino que seguir para llevar adelante una trayectoria docente que habitualmente tiene la universidad española. Pese a ello, pensamos que es una oportunidad que hay que aprovechar, pues precisamente por la falta de previsión pueden aparecer circunstancias favorables puntuales que hay que aprovechar, y también puede facilitar la interacción con compañeros y propiciar la incorporación a proyectos y líneas de investigación. En la próxima década se jubilará un 55% del profesorado vinculado de áreas clínicas, por lo que el déficit de profesorado numerario puede poner en riesgo la docencia para las nuevas generaciones de profesionales médicos. Sin duda es una oportunidad para estar preparado.

Es importante que aquellos médicos jóvenes que tienen el título de doctor y un *currículum* docente-investigador destacado consigan la acreditación por ANECA a la figura de profesor contratado doctor (PCD), y de esta forma poder iniciar la carrera académica como profesor permanente manteniendo la triple función: asistencial, docente e investigadora.

- Peligros y riesgos permanentes.

Como bien sabemos todos lo que venimos proponiendo no deja, ni dejará de tener unas dificultades con características muy distintas. Hay muchas cuestiones que podríamos aportar, pero indicamos a continuación las que consideramos más relevantes.

Aquí abordaremos algunas concretas y las más habituales:

- Decisión personal de llevar adelante el itinerario elegido, que sin duda conlleva un mayor esfuerzo y dedicación, que en definitiva es disponibilidad y trabajo.

Hacer y relacionarse con grupos de investigación, preparar convocatorias públicas competitivas, conseguir publicaciones de calidad, preparar presentaciones y todo ello realizado para mejorar nuestra actividad profesional asistencial no deja de ser un reto que debe ser aceptado individualmente. En definitiva, esfuerzo, constancia y determinación por conseguir un objetivo que mejora nuestra actividad profesional.

- Habitualmente el medio que nos rodea no va dirigido a evaluar la calidad y esfuerzo del trabajo. Podemos tener la sensación en muchos servicios de que el rendimiento académico/científico no es considerado adecuadamente. Esa visión la compartimos, pero ello no nos exime de saber que es una situación con la que debemos convivir y que no debe afectarnos en la consecución de nuestro objetivo.
- La existencia de bolsas de trabajo, donde prima la antigüedad a la formación y méritos académico/científicos.
- La resistencia, posiblemente motivado por los puntos anteriores, de los jóvenes especialistas en completar su formación con estancias en centros de excelencia internacionales.
- La cerrazón propiciada en numerosas ocasiones por nosotros mismos de «parcelar» nuestra especialidad, con definiciones inexistentes de «yo soy» «hematólogo clínico», «hematólogo de laboratorio», «hematólogo de banco de sangre», «hematólogo de trasplante»... El hematólogo ha debido recibir una formación en hematología-hemoterapia completa, y no fraccionada. El dedicar su actividad a una parcela de la hematología-hemoterapia tendrá unos condicionantes locales, temporales, en definitiva coyunturales, pero eso no debe hacer perder la visión de nuestra especialidad y transmitir a nuestro entorno una visión distorsionada.
- Pensar que implantar y mantener sistemas de calidad es un trabajo ajeno a nuestra tarea es una gran equivocación.
- Plantear, como por desgracia todavía se puede escuchar, que el que lleva adelante tarea investigadora

es en detrimento de la actividad asistencial. Otro claro error. En experiencia de muchos, el que hace tarea investigadora mantiene e incluso aumenta su compromiso asistencial.

- Cuesta iniciar actividades de colaboración tanto de carácter interdisciplinario como multidisciplinario. Hemos de ser conscientes que esas iniciativas serán cada vez más relevantes e importantes en nuestra actividad profesional.
- Trabajar como un auténtico grupo, ayudando en la consecución de objetivos y facilitando el trabajo al resto de compañeros es una tarea que a veces no se respeta.

## Conclusiones

A los 10 años de que se publicara el Libro Blanco de la Especialidad de Hematología y Hemoterapia, la formación sanitaria especializada en nuestro país sigue centrada fundamentalmente en tareas asistenciales. Los tiempos que ya estamos viviendo y que se avecinan nos muestran cambios muy importantes, y para saber abordarlos adecuadamente, la formación en hematología-hemoterapia debe experimentar una mayor exigencia, profundizando junto a la formación profesional, en actividad investigadora, tareas docentes, de gestión y de sistemas de calidad. Un aspecto fundamental y común independientemente de la situación de cada servicio es estar atento y aceptar, sin dejar pasar las oportunidades que puedan surgir.

## Bibliografía

- García-Romero A, Escribano A, Tribó JA. The impact of health research on length of stay in Spanish public hospitals. *Research Policy*. 2017; 46: 591-604.
- Perri G, d'Angelo M, Smaniotto C, et al. Do medical students and residents impact the quality of patient care? An assessment from different stakeholders in an Italian academic hospital, 2019. *PLoS One*. 2021;16:e0258633.
- Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Libro Blanco de la Hematología y Hemoterapia en España. Editores Médicos, 2012.
- Voogt JJ, van Rensen ELJ, van der Schaaf MF, et al. Building bridges: engaging medical residents in quality improvement and medical leadership. *Int J Qual Health Care*. 2016;28:665-74.

## Amiloidosis AL: actualización en el diagnóstico y tratamiento

### AL amyloidosis: update on diagnosis and treatment

M<sup>a</sup> Teresa Cibeira

Unitat de Mieloma i Amiloidosi (UDAM), Servei d'Hematologia, ICMHO, Hospital Clínic de Barcelona e Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona

#### Introducción

Las amiloidosis son un grupo de enfermedades caracterizadas por el depósito en diversos tejidos y órganos de una sustancia aparentemente amorfa que se tiñe con el rojo Congo. Se diferencian entre sí por el tipo de proteína precursora de la sustancia amiloide. La amiloidosis de cadenas ligeras (AL) es la forma más común en nuestro medio, con una incidencia anual de 0,9 nuevos casos por 100.000 de habitantes<sup>1</sup>.

#### Concepto y manifestaciones clínicas

En la amiloidosis AL existe una población clonal de células plasmáticas que produce una cadena ligera monoclonal de inmunoglobulina, más frecuentemente lambda (70-80% de casos), cuya porción variable constituye la proteína precursora de las fibrillas amiloides. Dichas fibrillas pueden depositarse en cualquier órgano o tejido del organismo excepto el sistema nervioso central, dando lugar a las manifestaciones clínicas propias de la enfermedad debidas a la disfunción orgánica provocada por el depósito o, en algunos casos, por la toxicidad directa producida por sus precursores circulantes<sup>2</sup>.

La edad mediana de presentación es de 65 años. Astenia y pérdida de peso constituyen síntomas muy habituales de la amiloidosis AL. Los órganos afectados con mayor frecuencia son riñón y corazón (70-80% en ambos). La afección renal se manifiesta típicamente como una proteinuria glomerular que puede alcanzar

rango nefrótico con hipoalbuminemia grave y edemas periféricos secundarios, siendo menos frecuente la insuficiencia renal progresiva. La afección cardíaca puede manifestarse como insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias o episodios sincopales. El electrocardiograma muestra con frecuencia voltajes bajos y, a veces, un patrón que remeda un infarto anteroseptal en ausencia de enfermedad coronaria. El ecocardiograma suele mostrar un patrón restrictivo con hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo y un aumento del grosor del tabique interventricular ( $\geq 12$  mm), con fracción de eyección preservada hasta fases avanzadas de la enfermedad. La afección hepática (25% de casos) suele manifestarse en forma de hepatomegalia palpable y elevación de la fosfatasa alcalina, mientras que la aparición de ictericia colostática es infrecuente y comporta un pronóstico ominoso. Aunque los depósitos de material amiloide en el tracto gastrointestinal son prácticamente constantes, las manifestaciones clínicas son infrecuentes y pueden dar lugar a gastroparesia, malabsorción o hemorragia digestiva. La afección del sistema nervioso autónomo puede también causar diarrea y típicamente hipotensión ortostática (15-20%), que puede llegar a ser lo suficientemente intensa como para impedir la deambulaci3n. Por otro lado, alrededor del 15% de pacientes presentan neuropatía periférica por degeneraci3n axonal, que generalmente afecta a extremidades inferiores y es distal, simétrica, progresiva y más sensitiva que motora. Otras manifestaciones muy típicas en esta enfermedad son el síndrome

Disponible en internet:  
Sangre. 2022;41(Supl):107-111  
[www.revistasangre.com](http://www.revistasangre.com)

del túnel carpiano (25%), la púrpura periorbitaria (15%), el déficit de factor X de la coagulación (10-15%), macroglosia (10%), sequedad de boca, disfonía o claudicación intermitente mandibular. Por último, el material amiloide también puede depositarse en piel o estructuras periarticulares y, de forma excepcional, puede formar tumores amiloides (amiloidomas) a nivel subcutáneo, óseo (posibles lesiones osteolíticas e incluso fracturas patológicas), masas mediastínicas o retroperitoneales<sup>3</sup>.

## Diagnóstico

La posibilidad de una amiloidosis AL se debe considerar en todo paciente que presente alguna de las manifestaciones propias de la enfermedad y una gammapatía monoclonal subyacente. En la **tabla 1** se resumen las exploraciones que se deben efectuar en un paciente con sospecha clínica de amiloidosis AL. La determinación de cadenas ligeras libres en suero (CLL), junto con las inmunofijaciones sérica y urinaria, y el estudio medular mediante morfología y citometría de flujo permiten demostrar clonalidad en prácticamente la totalidad de los casos. La población clonal de células plasmáticas en médula ósea suele ser pequeña (mediana alrededor del 5-7%); sin embargo, la presencia de una mayor infiltración medular no excluye el diagnóstico de amiloidosis, pero obliga a descartar la presencia de criterios CRAB (infrecuente en pacientes con afección orgánica amiloide al debut de la enfermedad). El patrón fenotípico de las células plasmáticas es similar al observado en el mieloma, pero su complejidad mutacional es menor (más similar al de la gammapatía monoclonal de significado incierto) y el papel de ciclina D1 más relevante<sup>4</sup>. Así, la alteración citogenética más frecuente en la amiloidosis AL es la t(11;14), presente en 40-60% de los casos<sup>5</sup>.

La completa caracterización de la gammapatía monoclonal se debe realizar en paralelo a la demostración del depósito tisular de sustancia amiloide, necesaria para confirmar el diagnóstico de amiloidosis. Para ello la prueba de *screening* más accesible e inocua es la punción-aspiración con aguja fina de grasa subcutánea periumbilical<sup>6</sup>, pudiendo demostrarse también el depósito en médula ósea, mucosa rectal, glándula salival o directamente mediante biopsia del órgano presumiblemente afecto. Tras demostrar el depósito de sustancia amiloide mediante tinción rojo Congo, es mandatorio tipificarla mediante estudio inmunohistoquímico utilizando anticuerpos frente a las cadenas ligeras kappa y lambda, proteína A y transtirretina, con el fin de

**Tabla 1.** Pruebas que realizar en los pacientes con sospecha de amiloidosis de cadenas ligeras

1. Historia clínica y exploración física completas, con especial atención a síndromes asociados
2. Parámetros analíticos:
  - Analítica básica, con hemograma, creatinina, calcemia, albúmina, bilirrubina, fosfatasa alcalina, LDH,  $\beta$ 2-microglobulina, vitamina B12 y factor X
  - Estudio proteico en suero: proteínas totales, proteinograma, inmunofijación y dosificación de inmunoglobulinas (nefelometría)
  - Determinación de cadenas ligeras libres en suero (*free-light chain*)
  - Estudio proteico en orina: proteinuria de 24 horas, uroproteinograma e inmunofijación
  - Determinación de troponinas (cTnT o cTnI) y péptido natriurético cerebral (BNP o su fragmento aminoterminal NT-proBNP)
3. Demostración del depósito de sustancia amiloide (tinción de rojo Congo) y caracterización inmunohistoquímica:
  - Punción aspiración con aguja fina o biopsia de grasa subcutánea (positiva en el 80%)
  - Si esta es negativa, biopsia rectal (positiva en el 70%)
  - Si son negativas, biopsia del órgano afecto
  - Tipificación inmunohistoquímica del depósito tisular (cadenas ligeras kappa y lambda, transtirretina, proteína A)
4. Estudio de extensión:
  - Radiografía de tórax
  - Electrocardiograma, ecocardiograma y Holter (este último si clínicamente indicado)
  - Mielograma (estudio morfológico, inmunofenotípico y citogenético/FISH)
  - Seriada esquelética (si dolor óseo)
  - Electromiograma (si sospecha de polineuropatía)
  - Endoscopia digestiva con biopsia (si clínicamente indicado)
  - Estudio molecular de la transtirretina (si sospecha de amiloidosis familiar)

realizar el diagnóstico diferencial con otras formas de amiloidosis prevalentes. Señalar que la microdissección con láser y espectrometría de masas constituye la mejor técnica para identificar el tipo de sustancia amiloide y por ello se ha postulado como técnica *gold standard* de tipificación amiloide, si bien su disponibilidad es aún limitada<sup>7</sup>.

Una vez se ha establecido el diagnóstico de amiloidosis AL, debe determinarse la extensión de la afección orgánica (**Tabla 1**). En este sentido, es crucial la anamnesis dirigida al paciente, la exploración física cuidadosa, determinar la excreción de proteínas en orina 24 horas (incluyendo el uroproteinograma) y una evaluación cardiaca completa, empezando por la determinación de troponina I o T y del péptido natriurético cerebral (BNP) o su fragmento aminoterminal (NT-proBNP). Así mismo es mandatoria la realización de electrocardiograma y ecocardiograma, incluyendo técnicas de ecocardiografía avanzada como el *speckel tracking*, que permite detectar alteraciones en el

acortamiento longitudinal de los segmentos basales y mediales ventriculares, respetando los segmentos apicales, algo muy característico de la amiloidosis AL y diferencial respecto a otras causas de hipertrofia ventricular<sup>8</sup>. La resonancia magnética cardíaca proporciona una detallada evaluación morfológica, mostrando una alteración típica de la cinética del gadolinio (patrón de realce tardío), prolongación del tiempo de T1 nativo y aumento del volumen extracelular secundario al depósito<sup>8</sup>. La realización de un Holter puede ser muy útil en pacientes con sospecha de arritmia. Por último, si existen dudas sobre la naturaleza del depósito amiloide, particularmente en pacientes sin posibilidad de demostrar dicho depósito, la gammagrafía ósea con bisfosfonatos (<sup>99m</sup>Tc-DPD/<sup>99m</sup>Tc-PYP/<sup>99m</sup>Tc-HMDP) muestra una captación miocárdica leve o ausente en pacientes con amiloidosis AL a diferencia de la captación intensa (grado 2-3 de Perugini) observada en la amiloidosis cardíaca asociada a transtiretina<sup>9</sup>.

## Pronóstico

Los avances terapéuticos introducidos en la última década han permitido mejorar la supervivencia global de los pacientes con amiloidosis AL; sin embargo, continúa existiendo una elevada mortalidad precoz de causa fundamentalmente cardíaca<sup>10</sup>. En este sentido, estudios realizados en series amplias de pacientes han dado lugar a modelos pronósticos basados en dos factores fundamentales en esta enfermedad (Tabla 2): la carga tumoral (representada por la cuantía de CLL involucrada y por el grado de infiltración medular por células plasmáticas) y el tipo/grado de afección orgánica, particularmente cardíaca (valorada mediante los niveles séricos de troponinas y del factor natriurético cerebral)<sup>11,12</sup>. Dichos modelos permiten identificar pacientes con pronóstico muy desfavorable a causa de su afección cardíaca avanzada (estadio Mayo revisado IV y estadio Mayo IIIb según la modificación del grupo europeo). Por otro lado, los grupos italiano y alemán establecieron en 2014 un modelo pronóstico para estimar el riesgo de progresión a diálisis en pacientes con afección renal (Tabla 2)<sup>13</sup>.

## Tratamiento de primera línea

El tratamiento de la amiloidosis AL tiene por objetivo eliminar la población clonal de células plasmáticas que produce la proteína amiloidogénica. Dicho tratamiento tendrá que adaptarse al paciente (edad y comorbilidad) y a su afección orgánica (tipo y grado, particularmente

**Tabla 2.** Modelos pronósticos en amiloidosis de cadenas ligeras

Modelo pronóstico revisado ( <i>Revised Mayo Stage</i> ) <sup>11</sup>	
Variables desfavorables: – NT-proBNP $\geq$ 1800 pg/ml* – Troponina T $\geq$ 0,025 ng/ml – Diferencia de cadenas ligeras libres en suero (involucrada-no involucrada) $\geq$ 180 mg/l	Mediana de supervivencia desde el diagnóstico – Estadio I ( <i>score</i> 0): 94 meses – Estadio II ( <i>score</i> 1): 40 meses – Estadio III ( <i>score</i> 2): 14 meses – Estadio IV ( <i>score</i> 3): 6 meses
Estadio renal <sup>13</sup>	
Variables desfavorables: – Proteinuria $>$ 5 g/24 h – Tasa de filtrado glomerular estimado $<$ 50 ml/min por 1,73 m <sup>2</sup>	Riesgo de progresión a diálisis a los 3 años del diagnóstico (cohorte test/cohorte validación): – Estadio I ( <i>score</i> 0): 0/4% – Estadio II ( <i>score</i> 1): 7/30% – Estadio III ( <i>score</i> 2): 60/85%

\*Niveles de NT-proBNP  $>$  8.500 identifican una población de especial mal pronóstico<sup>12</sup>. NT-proBNP: fragmento aminoterminal del péptido natriurético cerebral.

cardíaca), llevarse a cabo preferiblemente en un centro con experiencia y, siempre que sea posible, dentro de un ensayo clínico. Con base en estos condicionantes, la primera cuestión a plantearse es si el paciente es candidato a recibir altas dosis de melfalán (200 mg/m<sup>2</sup>). Se han publicado diversas series de pacientes con amiloidosis AL tratados con trasplante autólogo desde la década de los años 90, siendo los grupos de Boston y de la Clínica Mayo los que tienen mayor experiencia, con tasas de respuesta completa hematológica (RCh) alrededor del 35-40%, alcanzando estos pacientes casi un 80% de respuestas orgánicas y supervivencias prolongadas<sup>14,15</sup>. Estos resultados podrían mejorar con la incorporación de nuevos regímenes terapéuticos basados en bortezomib e incluso daratumumab como inducción pretrasplante, recomendado en pacientes con plasmocitosis superior al 10%<sup>16</sup>. Su principal limitación es la elevada mortalidad relacionada con el trasplante, que llegó a ser hasta del 30-40% en algunas series, pero se ha reducido por debajo del 5% en los últimos años gracias a una cuidadosa selección de pacientes y su manejo multidisciplinario<sup>17</sup>. La disminución de la dosis de melfalán (140 mg/m<sup>2</sup>) permitiría extender esta opción terapéutica a un mayor número de pacientes, aunque a costa de disminuir su eficacia, por lo que se recomienda solo si existe una función renal alterada<sup>16</sup>.

Con todo, alrededor de un 70-80% de pacientes de nuevo diagnóstico no serán candidatos a recibir un



autotrasplante, ya sea por su edad (> 65-70 años), comorbilidad, estado general afectado (ECOG > 2), afección cardíaca grave definida de forma variable (NYHA III-IV, FEVI < 50%, NT-proBNP > 5.000 pg/ml o BNP > 400 pg/ml, troponina T > 60 ng/l o troponina I > 0,10 ng/m), arritmia grave, derrame pleural recurrente, afección digestiva extensa con riesgo de sangrado, disfunción pulmonar o renal<sup>16</sup>. En estos casos, el tratamiento estándar fue hasta hace poco la asociación de melfalán oral y dexametasona (MDex). Sin embargo, la combinación de MDex con bortezomib (BMDex) demostró ser superior en un estudio aleatorizado en pacientes de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante y con estadio Mayo I-IIIa, alcanzando respuesta hematológica el 81% de pacientes (57% con MDex) y una mayor supervivencia<sup>18</sup>. Otro régimen triple, en este caso utilizando ciclofosfamida como agente alquilante asociado a bortezomib y dexametasona (CyBorD), se ha adoptado ampliamente en pacientes previamente no tratados, tanto candidatos como no candidatos a trasplante, gracias a su mejor perfil de seguridad (menor mielotoxicidad y sin necesidad de ajuste de dosis por función renal a diferencia de melfalán) y a pesar de no haberse comparado ambos esquemas en un ensayo clínico controlado. En un estudio con 230 pacientes tratados con CyBorD en primera línea, el 60% alcanzaron una respuesta hematológica, incluyendo un 23% de RCh, pero sin lograr mejorar el pronóstico de aquellos pacientes con estadio IIIb<sup>19</sup>. Con el fin de mejorar estos resultados, el estudio ANDROMEDA asoció daratumumab subcutáneo con CyBorD (Dara-CyBorD, 6 ciclos) seguido de mantenimiento con daratumumab mensual hasta completar 2 años y lo comparó con CyBorD (6 ciclos) en pacientes de nuevo diagnóstico con estadio Mayo I-IIIa. Los resultados de este estudio se han publicado recientemente y demuestran la superioridad de Dara-CyBorD, con una mayor tasa de RCh (53 frente a 18%), mayor tasa de respuestas cardíacas y renales a los 6 meses (42 vs. 22% y 53 vs. 24%, respectivamente), y supervivencia libre de progresión hematológica o deterioro orgánico mayor más prolongada<sup>20</sup>. A pesar de no haber analizado aún la supervivencia global, estos datos han convertido Dara-CyBorD en el nuevo estándar como tratamiento de primera línea en amiloidosis AL. Para aquellos pacientes con estadio IIIb (no representados en el estudio ANDROMEDA) pero potencialmente candidatos a recibir un autotrasplante, se recomienda Dara-CyBorD con dosis ajustadas de bortezomib y dexametasona, o bien daratumumab en monoterapia (existe un estudio fase II de la *European*

*Myeloma Network* que está evaluando su eficacia en este contexto), con el fin de reconsiderar la opción del trasplante en función de la evolución clínica<sup>16</sup>. No existen datos que apoyen la terapia de consolidación o mantenimiento en esta enfermedad.

## Tratamiento de la recaída/progresión

Decidir cuándo iniciar tratamiento de rescate en un paciente con amiloidosis AL no resulta fácil. La edad y fragilidad del paciente, la presencia de afección cardíaca u otra afección orgánica clínicamente «agresiva» al diagnóstico, el valor del diferencial de CLL al diagnóstico y la cinética del incremento en el momento de la recaída (más que un valor concreto), los tratamientos previos recibidos, así como la respuesta obtenida y la tolerancia a estos, y la disponibilidad de ensayos clínicos, constituyen factores fundamentales en la toma de esta decisión. En ausencia de ensayo clínico disponible, si la duración de la respuesta al tratamiento previo fue superior a 2 años (3 años si dicho tratamiento fue un trasplante autólogo) y la toxicidad aceptable, se debe considerar la opción del retratamiento. Descartada esta opción, se deben tener en cuenta las diferentes familias terapéuticas<sup>21</sup>: anticuerpos monoclonales como daratumumab (en monoterapia constituye la primera opción en pacientes tratados con CyBorD o BMDex), combinaciones basadas en bortezomib u otros inhibidores del proteasoma (como carfilzomib, a evitar en pacientes con afección cardíaca, o ixazomib), combinaciones basadas en lenalidomida (dosis máxima de 15 mg/día) u otros agentes inmunomoduladores (resultados prometedores con pomalidomida), inhibidores de BCL2 como venetoclax (especialmente en pacientes con la translocación t(11;14)) o bendamustina. Se encuentran aún en fase de investigación preliminar tratamientos dirigidos al antígeno de maduración de células B (BCMA), como el anticuerpo conjugado belantamab mafodotin, la terapia con células T con receptor quimérico de antígenos (CART) o los anticuerpos biespecíficos (*bispecific T-cell engagers*, BITE); la menor carga tumoral en la amiloidosis AL respecto al mieloma podría favorecer su eficacia. Por último, en pacientes sin alternativas terapéuticas se debe considerar el tratamiento paliativo con ciclofosfamida y prednisona, sin olvidar el tratamiento de soporte.

## Situaciones especiales

En los pacientes con insuficiencia renal avanzada, el tratamiento sustitutivo con diálisis constituye una

excelente medida paliativa. Debe plantearse la posibilidad de un trasplante renal en pacientes seleccionados que hayan alcanzado una RC hematológica estable. Por otro lado, en aquellos pacientes con afección cardíaca grave aislada o sin afección extracardiaca significativa se debe considerar la opción de un trasplante cardíaco, sin que ello retrase el tratamiento dirigido a la población de células plasmáticas e idealmente consolidar esta respuesta en un segundo tiempo con un autotrasplante (entre 3 y 6 meses tras el trasplante cardíaco).

## Terapia antiamiloides

Los fármacos dirigidos frente a las fibrillas amiloides tienen por objetivo favorecer la disrupción o absorción de estas, acelerando con ello la obtención de la respuesta orgánica, por lo que idealmente deben administrarse en combinación con la terapia dirigida a la población de células plasmáticas clonales. Actualmente se encuentran en fase de investigación dos anticuerpos monoclonales en ensayos clínicos dirigidos a pacientes con afección cardíaca avanzada: birtamimab y CAEL-101. Otros fármacos con potencial efecto antiamiloides como doxiciclina o el anticuerpo monoclonal anti-SAP no han podido demostrar su beneficio.

## Conclusiones

En la amiloidosis AL es esencial el diagnóstico precoz, antes de que el daño orgánico ya se haya establecido. El tratamiento debe ser individualizado, en función de la edad y el grado y tipo de afectación orgánica, favoreciendo la inclusión de pacientes en ensayos clínicos. La respuesta orgánica al tratamiento suele ser tardía, generalmente entre 6 y 12 meses tras la obtención de la respuesta hematológica, por lo que en estos pacientes son fundamentales el tratamiento de soporte y el manejo multidisciplinario con la colaboración de otros especialistas, en especial en pacientes con afectación renal o cardíaca.

## Bibliografía

1. Kyle RA, Linos A, Beard CM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmstead County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood*. 1992;79(7):1817-22.
2. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med*. 2003;349(6):583-96.
3. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol*. 1995;32(1):45-59.
4. Paiva B, Martínez-López J, Corchete LA, et al. Phenotypic, transcriptomic and genomic features of clonal plasma cells in light-chain amyloidosis. *Blood*. 2016;127(24):3035-9.
5. Hayman SR, Bailey RJ, Jalal SM, et al. Translocations involving the immunoglobulin heavy-chain locus are possible early genetic events in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood*. 2001;98(7):2266-8.
6. van Gameren II, Hazenberg BP, Bijzet J, et al. Diagnostic accuracy of subcutaneous abdominal fat tissue aspiration for detecting systemic amyloidosis and its utility in clinical practice. *Arthritis Rheum*. 2006;54(6):2015-21.
7. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, et al. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood*. 2009;114(24):4957-59.
8. Razvi Y, Patel RK, Fontana M, et al. Cardiac amyloidosis: A review of current imaging techniques. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:751293.
9. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *Am Coll Cardiol*. 2005;46(6):1076-84.
10. Staron A, Zheng L, Doros G, et al. Marked progress in AL amyloidosis survival: a 40-year longitudinal natural history. *Blood Cancer J*. 2021;11(8):139.
11. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):989-95.
12. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastiris E, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood*. 2013;121(17):3420-7.
13. Palladini G, Hegenbart U, Milani P, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood*. 2014;124(15):2325-32.
14. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Autologous stem cell transplant for immunoglobulin light chain amyloidosis: a status report. *Leuk Lymphoma*. 2010;51(12):2181-7.
15. Cibeira MT, Santhorawala V, Seldin DC, et al. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: long-term results in a series of 421 patients. *Blood*. 2011;118(16):4346-52.
16. Santhorawala V, Boccadoro M, Gertz M, et al. Guidelines for high dose chemotherapy and stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group guidelines. *Amyloid*. 2022;29(1):1-7.
17. Sidiqi MH, Aljama MA, Buadi FK, et al. Stem cell transplantation for light chain amyloidosis: decreased early mortality over time. *J Clin Oncol*. 2018;36(13):1323-9.
18. Kastiris E, Leleu X, Arnulf B, et al. Bortezomib, melphalan and dexamethasone for light chain amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2020;38(28):3252-60.
19. Palladini G, Sachchithanatham S, Milani P, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood*. 2015;126(5):612-5.
20. Kastiris E, Palladini G, Minnema MC, et al.; ANDROMEDA Trial Investigators. Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. *N Engl J Med*. 2021;385(1):46-58.
21. Wechalekar AD, Cibeira MT, Gibbs SD, et al. Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group. *Amyloid*. 2022 Jul 15:1-15. Online ahead of print.

## Nuevas técnicas genómicas en la práctica clínica diaria. *Single cell*, WGS, ¿dónde estamos y qué esta por llegar?

Carolina Martínez Laperche<sup>1,2\*</sup>, María Chicano Lavilla<sup>1,2</sup>, Julia Suárez González<sup>2,3</sup> e Ismael Buño Borde<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario Gregorio Marañón; <sup>2</sup>Oncología traslacional, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón; <sup>3</sup>Unidad de Genómica, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón; <sup>4</sup>Departamento de Biología Celular, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Madrid

### Introducción

El cáncer es una enfermedad genética, ya que se produce por la adquisición de variables genómicas que confieren a la célula tumoral ventajas respecto al resto de las células. Las variantes suelen afectar a determinados genes pertenecientes a rutas metabólicas implicadas en proliferación, diferenciación, apoptosis y otros procesos importantes para la célula. Por este motivo, el estudio de las alteraciones genéticas es crucial para un manejo clínico adecuado de los pacientes afectados. En concreto, la identificación de alteraciones genéticas está estrechamente implicada en el diagnóstico y en la estratificación de riesgo (de la cual depende el tratamiento administrado), en el seguimiento de la enfermedad (que puede realizarse mediante marcadores genéticos) y en el desarrollo de tratamientos específicos, como son los fármacos anti-diana, diseñados para actuar contra determinadas dianas moleculares.

Desde el descubrimiento de la estructura del ADN en 1962<sup>1</sup> se han ido incorporando a los laboratorios de genética diferentes tecnologías para el estudio de las alteraciones del genoma. A medida que la tecnología ha ido evolucionando, el número de alteraciones genéticas identificadas ha ido aumentando de forma exponencial, por lo tanto del número de biomarcadores genómicos que se utilizan en las clasificaciones o guías de manejo de neoplasias hematológicas es cada vez mayor.

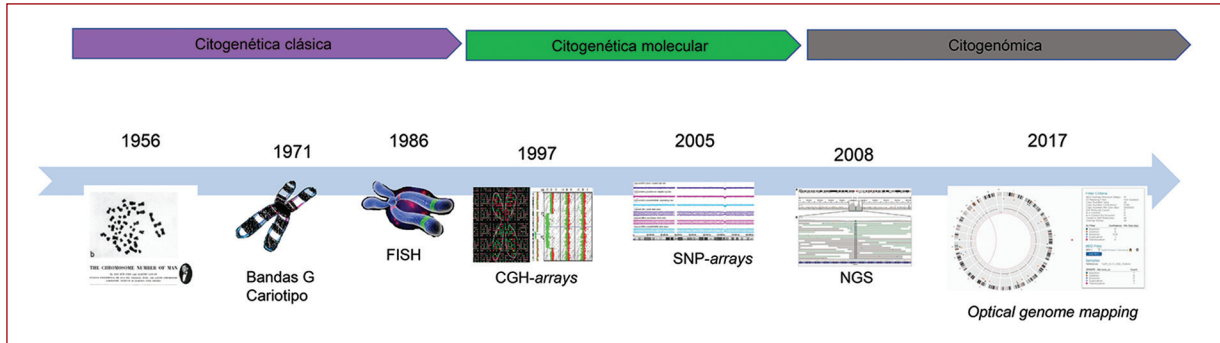
En las **figuras 1 y 2** se muestran los descubrimientos técnicos más relevantes en el campo de la genética

que han hecho que se vayan incorporando continuamente nuevos biomarcadores genómicos al manejo de los pacientes con neoplasias hematológicas.

### Evolución de las técnicas citogenéticas

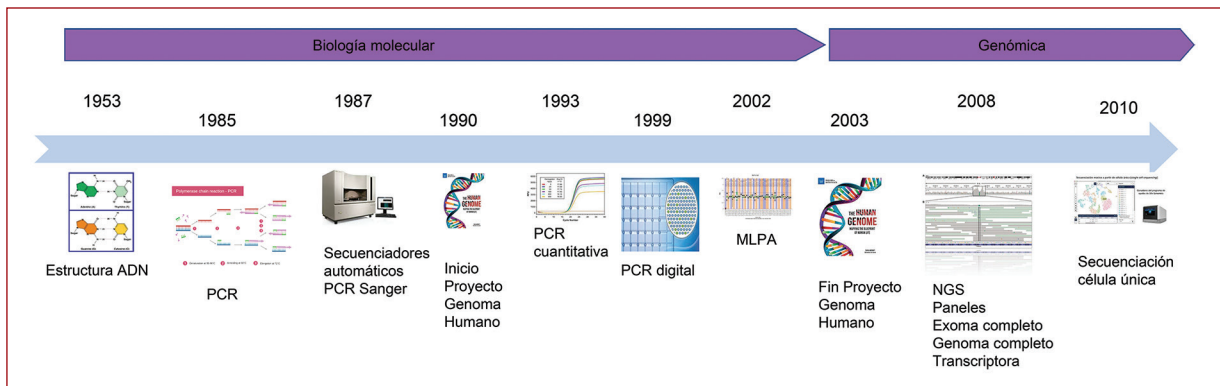
En la **figura 1** se muestra la evolución de las técnicas dirigidas a la detección de alteraciones estructurales o numéricas (inversiones, deleciones, inserciones, translocaciones cromosómicas). La primera técnica que se implementó en los laboratorios fue el cariotipo. Los estudios iniciales se realizaron a partir de 1965, cuando se empezaron a detectar genes de fusión característicos de algunas neoplasias hematológicas<sup>2-4</sup> como es la t(9;22)(p24;q11.2) en la leucemia mieloide crónica o la t(15;17)(q22;q12) en la leucemia mieloide aguda (LMA) promielocítica. El cariotipo presenta la gran ventaja de estudiar el genoma completo pero a baja resolución (7-10Mb). Complementaria al cariotipo se incorporó a finales de los años 80 la hibridación *in situ* fluorescente (FISH)<sup>5,6</sup>, para la detección de alteraciones crípticas mediante cariotipo, ya que la resolución es algo mayor (100 Kb- Mb) o cuando no se podían obtener metafases. En los años 90 aparecieron los primeros *arrays* (*comparative genome hybridization* [CGH]-hibridación genómica comparada y *single nucleotide polymorphism* [SNP]), que también eran capaces de estudiar todo el genoma con mejor resolución que el cariotipo, pero presentaban algunos inconvenientes, lo que hizo que no se incorporaran a la rutina asistencial de la mayor parte de los laboratorios, principalmente porque no se podían detectar

Disponible en internet:  
Sangre. 2022;41(Supl):112-116  
[www.revistasangre.com](http://www.revistasangre.com)



**Figura 1.** De la citogenética a la citogenómica. Evolución de las técnicas con capacidad para la detección de alteraciones numéricas y estructurales.

CGH: hibridación genómica comparada; FISH: hibridación fluorescente *in situ*; NGS: *next generating sequencing*; SNP: *single nucleotide polymorphism*.



**Figura 2.** De la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a la secuenciación masiva. Evolución de las técnicas moleculares.

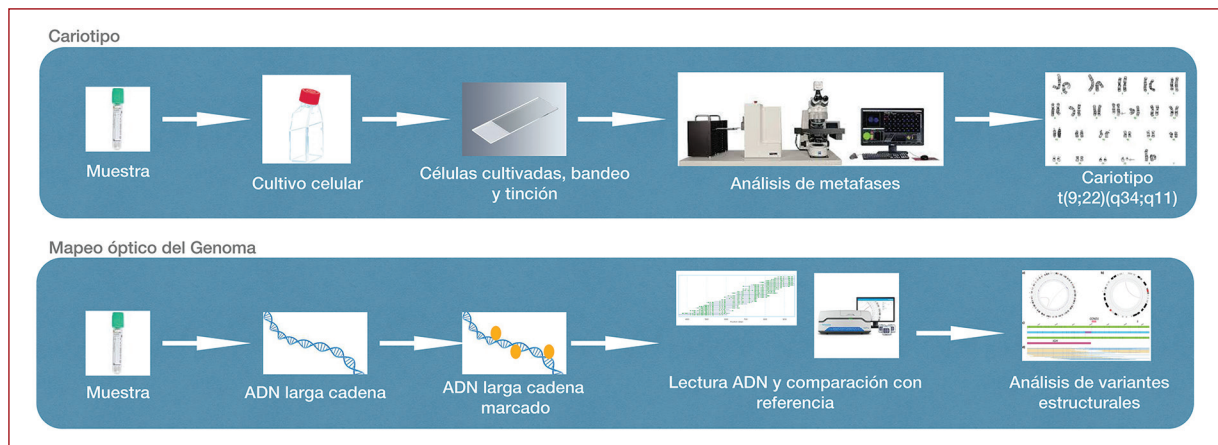
MLPA: *multiplex ligation-dependent probe amplification*; NGS: *next generating sequencing*.

translocaciones, por su modesta sensibilidad (20%) y elevado coste. Posteriormente aparece la secuenciación masiva (NGS, *next generating sequencing*) como técnica disruptiva de los laboratorios de genética, ya que presenta la capacidad técnica de detectar todo tipo de alteraciones (numéricas, estructurales, puntuales) con una resolución de 1 pb. El problema principal es que si queremos abarcar el estudio genómico global el coste es muy elevado, por lo que en cáncer se suele trabajar con paneles dirigidos a las alteraciones conocidas. Recientemente, se ha publicado un artículo<sup>7</sup> donde se propone el estudio de genoma completo como una alternativa al cariotipo/FISH para el estudio de las alteraciones numéricas y estructurales. En este trabajo se detectó el 100% de las alteraciones que se habían detectado mediante citogenética convencional y

además se obtuvieron nuevas alteraciones no detectadas previamente.

Pese a los avances tecnológicos de las últimas décadas, en estos momentos, para la detección de las alteraciones estructurales, seguimos trabajando con el cariotipo y la FISH en los laboratorios de diagnóstico hematológico, principalmente debido a que hasta el momento no ha aparecido una técnica capaz de detectar todo tipo de alteraciones, con buena resolución, con un coste moderado y un tiempo de respuesta adecuado.

Por último, en estos últimos años aparece una tecnología muy interesante llamada mapeo óptico del genoma (*optical genome mapping*, OGM)<sup>8,9</sup>, que por primera vez parece que puede sustituir a las técnicas citogenéticas convencionales y que en estos momentos se está incorporando de forma rápida a los laboratorios de diagnóstico genético. Esta técnica requiere de la extracción de



**Figura 3.** Flujo de trabajo del cariotipo en comparación con el mapeo óptico del genoma.

ADN con alto peso molecular, se puede partir de todo tipo de muestras frescas o congeladas pero no de tejido parafinado. Estas largas moléculas de ADN se etiquetan con moléculas de colorante en más de medio millón de posiciones diferentes en todo el genoma humano y luego se mueven a través de nanocanales ultrafinos en un chip especial. A medida que las moléculas de ADN se desplazan por los nanocanales, se utiliza un láser para hacerlas visibles. A continuación, las imágenes de todo el genoma se analizan mediante análisis bioinformáticos. En la **figura 3** se compara el flujo de trabajo del cariotipo y el OGM. Las limitaciones más importantes de esta tecnología son que no detecta reordenamientos donde están involucrados los centrómeros o telómeros. Según las últimas publicaciones presenta una aplicación clínica directa en LMA, síndrome mielodisplásico y leucemia linfocítica aguda<sup>10</sup>.

En la **tabla 1** se muestran las ventajas y desventajas de cada una de las técnicas comentadas previamente.

### Evolución de las técnicas moleculares

Por otro lado, en la **figura 2** se muestra la evolución de las técnicas moleculares, más concretamente las utilizadas en el manejo de pacientes con neoplasias hematológicas. La primera técnica que permite analizar pequeñas alteraciones puntuales es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), descubierta por Kary Banks Mullis en 1983<sup>11</sup>, es la herramienta que usamos para poder estudiar las variantes en el ADN o ADNc, ya que podemos obtener un gran número de copias de un fragmento de ADN en particular. La técnica de la PCR también ha ido evolucionando a lo largo del tiempo (PCR fragmentos, PCR cuantitativa en tiempo

real, PCR *melting*, PCR *nested*, MLPA [*multiplex ligation probe amplification*], PCR digital...) cada una de estas variaciones nos permite detectar un tipo de variantes y con sensibilidades diferentes.

En los últimos años lo que está cambiando la forma de trabajar en los laboratorios de diagnóstico genético es la evolución técnica de la secuenciación. En 1975, Sanger y Coulson publicaron el método clásico (convencional) más utilizado para secuenciar ADN<sup>12</sup>. Una década más tarde aparecieron los primeros secuenciadores automáticos. En el año 1990 se inicia el Proyecto Genoma Humano, proyecto internacional de investigación científica que tiene el objetivo fundamental de determinar la secuencia de pares de bases químicas que componen el ADN e identificar y cartografiar todos los genes de un genoma humano promedio desde un punto de vista físico y funcional, incluyendo tanto los genes que codifican proteínas como los que no. En el año 2003 se completó la secuencia del genoma humano y se publicó en *Science* y *Nature*<sup>13,14</sup>. El proyecto, dotado con 3.000 millones de dólares por el Departamento de Energía y Nacional de la Salud de los Estados Unidos, estuvo dirigido por el doctor Francis Collins, quien lideraba el grupo de investigación público, conformado por múltiples científicos de diferentes países. Posteriormente se unió Craig Venter, líder del consorcio privado. La secuenciación del genoma humano en 2003 fue un hito, pero en ese momento la tecnología existente era extremadamente cara y el tiempo para llevarlo a cabo muy largo, por lo que durante los siguientes años se invirtió en nuevas tecnologías de secuenciación. Así, en el año 2007 aparecen los primeros secuenciadores masivos. Desde ese momento hasta ahora el coste ha ido reduciéndose

**Tabla 1.** Características de las principales citogenéticas-citogenómicas

	Región de análisis	Detección CNV	Detección traslocaciones/ inversiones	Detección LOH	Resolución	Sensibilidad (%)	Coste	Tiempo respuesta (días)
Cariotipo	Genoma completo	Sí	Sí	No	7-10 Mb	5-10	120	3-7
FISH	Dirigido a región interés	Sí	Sí	No	100Kb-1Mb	1-7	80	7-14
CGH-Arrays	Genoma completo	Sí	No	No	50-100Kb	20	700	7-14
SNP-Array	Genoma completo	Sí	No	Sí	5 Kb	20	700	7-14
NGS paneles	Dirigido a región interés	Sí	Sí	Sí	1 pb	5-10	500	14-21
NGS genoma	Genoma completo	Sí	Sí	Sí	1 pb	20	2500	14-21
OGM	Genoma completo	Sí	Sí	Sí	500 pb	5-10	500	7-14

CGH: *comparative genome hybridization*; OGM: *optical genome mapping*; NGS: *next generating sequencing*; FISH: *hibridación fluorescente in situ*; CNV: *variación del número de copias*; LOH: *pérdida de la heterocigosidad*.

**Tabla 2.** Características de las diferentes aplicaciones de la secuenciación masiva

	Aplicación principal	Región análisis	Cobertura	Profundidad	Sensibilidad	Detección CNVs	Detección fusiones	Detección variantes puntuales	Coste
Paneles genes	Cáncer	Dirigido	Variable	1.000-2.000X	1-5%	Sí	Si	Sí	500
Exoma clínico	Enfermedad base genética	4.000-5.000 genes relacionados con enfermedades conocidas	12 Mb	100X	20-30%	Sí	No	Sí	600
Exoma completo	Enfermedad base genética	19.000 genes	50 Mb	50X	20-30%	Sí	No	Sí	700
Transcriptoma	Múltiples aplicaciones	19.000 genes (expresión)	50 Mb			No	Sí	No	600
Genoma completo	Múltiples aplicaciones	ADN completo	3.234 Mb	20-60X	20-30%	Sí	Sí	Sí	2,500

enormemente, lo que ha permitido la aplicación de esta tecnología en el manejo asistencial cotidiano de múltiples enfermedades<sup>15,16</sup>. En el caso de las neoplasias hematológicas se utiliza de forma sistemática para determinar el diagnóstico y pronóstico de muchos pacientes. La secuenciación masiva maneja dos términos importantes que son la cobertura (número de regiones que estudiar) y la profundidad (número de veces que se lee una región, lo que determina la

sensibilidad). Habitualmente en cáncer buscamos alta profundidad, por lo que la cobertura es menor y se suele trabajar con paneles dirigidos a regiones de interés. En la **tabla 2** se muestran las características del uso de diferentes métodos de NGS.

En la última década aparecen los secuenciadores de célula única, tanto para ADN como para ARN, que permiten estudiar el genoma o transcriptoma de una células única y no del conjunto de células. De esta manera se

pueden estudiar poblaciones raras o minoritarias en gran detalle. Esta tecnología está teniendo un gran impacto en el campo del cáncer y la inmunología. Habitualmente el estudio genómico en cáncer se realiza en el total del ADN y se infieren las poblaciones clonales mediante la frecuencia alélica de la variante (VAF), pero desconocemos cuántos clones o variantes existen en cada célula. Por lo tanto, con la genómica de célula única podemos tener información de la arquitectura clonal con mucho más detalle, detectar nuevos clones minoritarios, mutaciones *driver*, respuesta a fármacos, evolución clonal<sup>17,18</sup>. El transcriptoma de célula única se ha usado para el estudio de células madre tumorales, metástasis, resistencia a fármacos y respuesta inmunitaria en cáncer.

Una vez descifrado el genoma, se habla de la era posgenómica, donde se plantea una visión global de los procesos biológicos en un intento de comprender en profundidad un sistema complejo al considerarlo como un todo (genómica, epigenómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica). La cantidad de información que se genera con estas herramientas es tal que sobrepasa el discernimiento humano, por ello van a ser necesarias potentes técnicas estadísticas e informáticas que nos ayuden a interpretar los datos obtenidos, es decir, la bioinformática se convierte en imprescindible detrás del desarrollo de cualquier ciencia ómica y necesaria para la integración de esta. Existen algunas publicaciones donde se utilizan las ómicas para descifrar respuesta a fármacos en leucemia aguda linfoblástica<sup>19</sup> o la mejor comprensión de la LMA de alto riesgo<sup>20</sup>.

Los costes que suponen estos estudios, además del personal especializado necesario, hacen que haya que seleccionar muy bien qué casos se van a beneficiar de qué estudios y establecer protocolos bien definidos para realizar este tipo de estudios complejos.

## Conclusiones

- En los últimos años, la evolución de las técnicas genéticas está haciendo que se incorporen a los laboratorios de diagnóstico genético nuevas aproximaciones.
- El OGM (citogenómica) puede llegar a sustituir a las técnicas convencionales (cariotipo y FISH) para el estudio de variantes estructurales.
- La incorporación del estudio de paneles de genes mediante NGS a los laboratorios supone un cambio disruptivo, ya que es capaz de detectar varios tipos de alteraciones al mismo tiempo, con buena resolución y sensibilidad y a bajo coste.
- La secuenciación de célula única o los estudios multiómicos suponen un reto futuro interesante para los

laboratorios de diagnóstico asistencial, pero el alto coste y la necesidad de personal especializado hace que haya que seleccionar los casos que se van a beneficiar del uso de estas tecnologías.

## Bibliografía

1. Watson JD, Crick FH. The structure of DNA. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 1953;18:123-31.
2. Tough IM, Court Brown WM, Baikie AG, Buckton KE, Harnden DG, Jacobs PA, King MJ, McBride JA. Cytogenetic studies in chronic myeloid leukaemia and acute leukaemia associated with monogolism. *Lancet.* 1961 Feb 25;1(7174):411-7.
3. Ngel E, McGee BJ, Hartmann RC, Montmollin ME. Two leukemic peripheral blood stemlines during acute transformation of chronic myelogenous leukemia in a D/D translocation carrier. *Cytogenetics.* 1965;4:157-70.
4. Rowley JD, Golomb HM, Dougherty C. 15/17 translocation, a consistent chromosomal change in acute promyelocytic leukaemia. *Lancet.* 1977 Mar 5;1(8010):549-50.
5. Pérez Losada A, Woessner S, Solé F, Caballín MR, Florensa L. "Pintado" selectivo de cromosomas mediante hibridación "in situ" [Selective chromosome painting using in situ hybridization]. *Sangre (Barc).* 1993 Apr;38(2):151-4.
6. Buño I, Nava P, Alvarez-Doval A, Alvarez-Rodríguez F, Díez-Martín JL, Menárguez J. Lymphoma associated chromosomal abnormalities can easily be detected by FISH on tissue imprints. An underused diagnostic alternative. *J Clin Pathol.* 2005 Jun;58(6):629-33.
7. Duncavage EJ, Schroeder MC, O'Laughlin M, Wilson R, MacMillan S, Bohannon A, Kruchowski S, Garza J, Du F, Hughes AEO, Robinson J, Hughes E, Heath SE, Baty JD, Neidich J, Christopher MJ, Jacoby MA, Uy GL, Fulton RS, Miller CA, Payton JE, Link DC, Walter MJ, Westervelt P, DiPersio JF, Ley TJ, Spencer DH. Genome Sequencing as an Alternative to Cytogenetic Analysis in Myeloid Cancers. *N Engl J Med.* 2021 Mar 11;384(10):924-935.
8. Yuan Y, Bayer PE, Batley J, Edwards D. Improvements in Genomic Technologies: Application to Crop Genomics. *Trends Biotechnol.* 2017 Jun;35(6):547-558.
9. Müller V, Westerlund F. Optical DNA mapping in nanofluidic devices: principles and applications. *Lab Chip.* 2017 Feb 14;17(4):579-590.
10. Smith AC, Neveling K, Kanagal-Shamanna R. Optical genome mapping for structural variation analysis in hematologic malignancies. *Am J Hematol.* 2022 Jul;97(7):975-982.
11. Mullis KB, Faloona FA. Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. *Methods Enzymol.* 1987;155:335-50.
12. Sanger F, Coulson AR. A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. *J Mol Biol.* 1975 May 25;94(3):441-8.
13. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW et al. The sequence of the human genome. *Science.* 2001 Feb 16;291(5507):1304-51.
14. Lander ES, Linton LM, Birren B et al; International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature.* 2001 Feb 15;409(6822):860-921.
15. Chicano M, Carbonell D, Suárez-González J, Lois S, Ballesteros-Culebras M, Andrés-Zayas C, Muñiz P, Rodríguez-Macias G, Bastos-Oreiro M, Font P, Ballesteros M, Kwon M, Anguita J, Díez-Martín JL, Buño I, Martínez-Laperche C. Next Generation Cytogenetics in Myeloid Hematologic Neoplasms: Detection of CNVs and Translocations. *Cancers (Basel).* 2021 Jun 15;13(12):3001.
16. Carbonell D, Suárez-González J, Chicano M, Andrés-Zayas C, Triviño JC, Rodríguez-Macias G, Bastos-Oreiro M, Font P, Ballesteros M, Muñiz P, Balsalobre P, Kwon M, Anguita J, Díez-Martín JL, Buño I, Martínez-Laperche C. Next-Generation Sequencing Improves Diagnosis, Prognosis and Clinical Management of Myeloid Neoplasms. *Cancers (Basel).* 2019 Sep 13;11(9):1364.
17. Miles LA, Bowman RL, Merlinsky TR, Csete IS, Ooi AT, Durruthy-Durruthy R, Bowman M, Famulare C, Patel MA, Mendez P, Ainali C, Demaree B, Delley CL, Abate AR, Manivannan M, Sahu S, Goldberg AD, Bolton KL, Zehir A, Rampal R, Carroll MP, Meyer SE, Viny AD, Levine RL. Single-cell mutation analysis of clonal evolution in myeloid malignancies. *Nature.* 2020 Nov;587(7834):477-482.
18. Alberti-Servera L, Demeyer S, Govaerts I, Swings T, De Bie J, Gielen O, Brociner M, Michaux L, Maertens J, Uytendaele A, De Keersmaecker K, Boeckx N, Segers H, Cools J. Single-cell DNA amplicon sequencing reveals clonal heterogeneity and evolution in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2021 Feb 11;137(6):801-811.
19. Leo IR, Aswad L, Stahl M, Kunold E, Post F, Erkers T, Struyf N, Mermelkas G, Joshi RN, Gracia-Villacampa E, Östling P, Kallioniemi OP, Tamm KP, Siavelis I, Lehtiö J, Vesterlund M, Jafari R. Integrative multi-omics and drug response profiling of childhood acute lymphoblastic leukemia cell lines. *Nat Commun.* 2022 Mar 30;13(1):1691.
20. Nguyen T, Pepper JW, Nguyen C, Fan Y, Hu Y, Chen Q, Yan C, Meerzaman D. Molecular Characterization of the Highest Risk Adult Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) Through Multi-Omics Clustering. *Front Genet.* 2021 Oct 29;12:777094.

## Impacto de las nuevas técnicas en el diagnóstico/pronóstico de los síndromes mielodisplásicos: hacia el diagnóstico integrado

Félix López Cadenas

Servicio de Hematología clínica, Hospital del Mar, Barcelona, España

### Introducción

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) constituyen un conjunto heterogéneo de neoplasias de la célula *stem* hematopoyética. La fisiopatología de los SMD es compleja, reconociéndose desde fenómenos de desregulación epigenética, alteraciones inflamatorias en el seno del nicho medular, hasta profundas alteraciones moleculares de la hematopoyesis patológica. Aunque la expresión clínica fruto de esta compleja fisiopatología es variable, los pacientes con SMD comparten una serie de características clínicas ampliamente reconocibles: presencia de citopenias, rasgos displásicos en al menos una de las series mieloides y un incremento del riesgo a transformarse a leucemia mieloide aguda. En ocasiones, el diagnóstico de esta hemopatía es complejo y requiere un adecuado diagnóstico diferencial que excluya otras causas clonales y no clonales de citopenias y/o displasia. Máxime teniendo en cuenta que es una entidad típica de pacientes de edad avanzada (mediana de presentación de 70 años, y un 25% de los pacientes diagnosticados con más de 80 años)<sup>1</sup> donde otras comorbilidades, terapias o situaciones carenciales podrían justificar la presencia de citopenias e incluso de rasgos displásicos. Para ello es necesario establecer un adecuado algoritmo diagnóstico que debe comenzar con una adecuada historia clínica. La evaluación morfológica de los rasgos displásicos y la cuantificación óptica del porcentaje de blastos sigue siendo una técnica esencial e insustituible en el proceso diagnóstico junto con la evaluación citogenética

convencional (cariotipo), si bien en los últimos años el avance exponencial en el conocimiento de la fisiopatología molecular de los SMD nos ha puesto sobre la mesa la existencia de otras técnicas moleculares complejas (NGS, *next generation sequencing*) que juegan un papel cada vez más relevante en el diagnóstico y especialmente en el pronóstico de estas neoplasias.

### Técnicas diagnósticas clásicas

Hasta el momento actual, las técnicas diagnósticas imprescindibles ante la sospecha de SMD eran la citomorfología y la citogenética convencional.

- Citomorfología. Sigue siendo esencial a la hora de valorar la presencia de displasia, lo cual es un hallazgo invariable (como su propio nombre indica) en todos los casos de SMD y cuantificar el porcentaje de blastos (técnica de elección). Se considera que una línea es displásica cuando el 10% o más de sus elementos son dismórficos. Además de la tinción panóptica, es imprescindible la realización de la tinción de Perls, que nos permitirá valorar el hierro medular y la presencia de sideroblastos en anillo. La citometría de flujo no es una técnica esencial, pero puede complementar a la citomorfología en aquellos casos dudosos o para el seguimiento inmunofenotípico de los blastos tras el inicio de tratamiento.
- Citogenética convencional. Sigue siendo imprescindible en el estudio inicial de los SMD y en las diferentes evaluaciones durante el seguimiento. Las

Disponible en internet:  
Sangre. 2022;41(Supl):117-122  
[www.revistasangre.com](http://www.revistasangre.com)

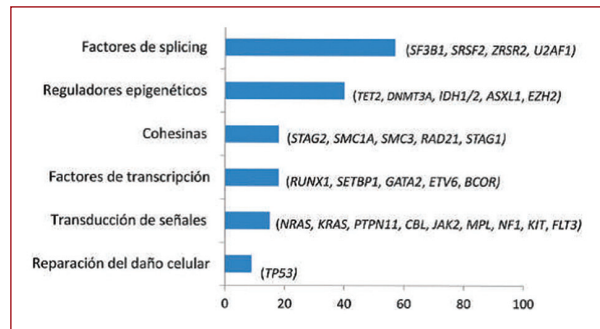


alteraciones citogenéticas están presentes hasta en el 50% de los SMD de nuevo diagnóstico. Se deben evaluar como mínimo 20 metafases, aunque el análisis de un número inferior se considera informativo si se detecta una anomalía clonal. Se podría complementar con la realización de hibridación *in situ* fluorescente (FISH) y/o SNP-arrays en los casos sin metafases suficientes o que tengan cariotipo normal, pero con menos de 20 metafases analizables.

### Incorporación de la información molecular en el diagnóstico de los síndromes mielodisplásicos

Hasta principios de la década de los 2000, solo se conocía el papel en la fisiopatología de los SMD de un pequeño número de genes como *NRAS*, *TP53*, *RUNX1* y *ATRX*. Sin embargo, durante la última década es cuando el conocimiento molecular de la fisiopatología en los SMD se ha incrementado de forma exponencial gracias al uso y difusión de las tecnologías de secuenciación avanzadas (NGS), que permiten el análisis en un mismo tiempo de numerosos genes potencialmente involucrados en la fisiopatología de los SMD y otras neoplasias hematológicas. Este importante avance en el conocimiento en profundidad de la fisiopatología ha llevado a intentar utilizar la presencia de mutaciones somáticas en diferentes genes relacionados con patología mielode, como herramienta diagnóstica y pronóstica.

Se han identificado mutaciones en más de 40 genes, aunque ninguna se ha demostrado específica de estas neoplasias. Estos genes pueden agruparse en diferentes categorías funcionales según el proceso celular en el que se encuentran involucrados: factores de *splicing* (el grupo más frecuente), reguladores epigenéticos, componentes de cohesinas, factores de transcripción, reguladores de la respuesta a las lesiones provocadas en el ADN y moléculas implicadas en la transducción de señales, entre otros<sup>2</sup> (Fig. 1). En un estudio en el que participaron más de 700 pacientes con SMD o SMD/SMP<sup>3</sup> se identificaron mutaciones somáticas en el 80% de los casos, siendo los genes más frecuentemente mutados *SF3B1*, *TET2*, *SRSF2* y *ASXL1* (en > 10% de los pacientes) seguidos por *DNMT3A* y *RUNX1*. De forma similar, en otro estudio<sup>4</sup> en el que participaron 944 pacientes con SMD y en el que se estudiaron 104 genes se identificó al menos una mutación en el 90% de los pacientes con una mediana de tres mutaciones por paciente. Los genes mutados en > 10% de los pacientes fueron, de una forma similar al



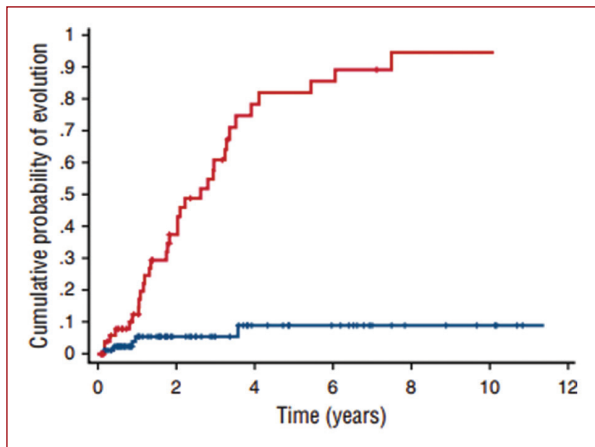
**Figura 1.** Distribución de los genes más frecuentemente mutados en los pacientes con síndromes mielodisplásicos (SMD) y leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) con base en su categoría funcional, recogida en la Guía de aplicación clínica de la NGS en SMD/LMMC publicada por el Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD) en 2017 (modificada de Kennedy et al., 2017<sup>2</sup>).

estudio anterior, *TET2*, *SF3B1*, *ASXL1*, *SRSF2*, *DNMT3A* y *RUNX1*.

Aunque la presencia de mutaciones somáticas en los SMD es mayoritaria, la ausencia de mutaciones no excluye el diagnóstico de SMD y, así mismo, la identificación de una o varias mutaciones no sirve *per se* para confirmarlo. Esto es así, porque como hemos visto previamente, las mutaciones somáticas en el contexto de los SMD no son exclusivas de esta entidad (pueden aparecer en otras neoplasias hematológicas) y sobre todo porque también se pueden identificar en personas sanas, lo que se conoce como CHIP (hematopoyesis clonal de significado incierto).

### Nuevos tiempos, nuevas entidades: CHIP, ICUS, CCUS

La NGS nos ha aportado información sobre la fisiopatología de los SMD, pero también en otras circunstancias clínicas. Así, se ha demostrado la presencia de mutaciones somáticas que se relacionan con patología mielode en sujetos sanos. Son raras en personas menores de 40 años, pero se identifican en aproximadamente el 10% de las personas de más de 70 años, porcentaje que asciende a casi el 20% en las mayores de 90 años<sup>5</sup> sin que presenten ninguna alteración hematológica. Esta situación se denomina CHIP y se ha relacionado con incremento del riesgo de neoplasia mielode (SMD/LMA) del 0,5-1% anual y de mayor morbimortalidad cardiovascular. Los genes mutados identificados con más frecuencia en



**Figura 2.** Probabilidad acumulada de progresión a neoplasia mielóide según el estado de la mutación. La curva roja representa la probabilidad de progresión de los pacientes con citopenias idiopáticas de significado incierto (ICUS) portadores de una o más mutaciones en el conjunto de genes analizados (CCUS), mientras que la curva azul informa de la probabilidad de progresión de los pacientes con ICUS sin evidencia de hematopoyesis clonal (*adaptada de Malcovati et al., 2017<sup>6</sup>*).

esta situación son *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*, *SRSF2* y *TP53*. En la mayoría de los casos la frecuencia alélica de la variante (VAF) con la que se presentan es < 10% y habitualmente una única mutación somática por caso.

En el proceso diagnóstico de una citopenia, máxime con la información molecular proporcionada por la NGS, hay que tener presente las siguientes entidades en el diagnóstico diferencial: las citopenias idiopáticas de significado incierto (ICUS) son aquellas citopenias en las que se han excluido causas secundarias y el estudio hematológico no es concluyente con ninguna hemopatía, tampoco mielodisplasia; si en alguna de estas situaciones patológicas catalogada como ICUS se detecta alguna mutación somática (CHIP) el escenario clínico pasaría a denominarse CCUS (citopenia clonal de significado incierto). Identificar mutaciones somáticas en el contexto de pacientes con citopenias de origen incierto tiene un importante valor pronóstico. Así, hay diferentes estudios<sup>6</sup> que sugieren que el riesgo de desarrollar una hemopatía mielóide (SMD/LMA) puede aumentar considerablemente en presencia de una mutación clonal del 9 al 82% a los cinco años, especialmente en presencia de patrones de mutación altamente predictivos (Fig. 2). En la tabla 1 se recogen las principales diferencias entre las cuatro entidades.

**Tabla 1.** Diagnóstico diferencial entre hematopoyesis clonal de significado incierto (CHIP), citopenia idiopática de significado incierto (ICUS), citopenia clonal de significado incierto (CCUS) y síndrome mielodisplásico (SMD)

	CHIP	ICUS	CCUS	SMD
Citopenias	No	Sí	Sí	Sí
Displasia	No	No	No	Sí
Clonalidad	Sí	No	Sí	Sí
Riesgo de evolución a hemopatía mielóide	+	++	+++	NA

### **Incorporación de la información molecular en la estrategia diagnóstica actual**

A pesar de que, como hemos dicho, las mutaciones somáticas son inespecíficas de los SMD e incluso pueden aparecer en personas sin alteraciones hematológicas, su identificación es de utilidad en el algoritmo diagnóstico. Así, la presencia de una mutación somática con una VAF > 10% y/o la presencia de dos o más mutaciones somáticas, aun en ausencia de hallazgos morfológicos diagnósticos de SMD son altamente sugerentes de hemopatía mielóide en el contexto clínico adecuado. Además, cabe destacar el papel de *SF3B1* como la primera mutación somática incorporada a la clasificación diagnóstica de los SMD de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su edición publicada<sup>7</sup> en 2017. En ella, la presencia de ≥ 5% de sideroblastos en anillo es suficiente para categorizar al paciente en las categorías sideroblásticas (si carece de del(5q) o exceso de blastos) si se confirma la presencia de *SF3B1<sup>mut</sup>*. Esto se debe a la marcada correlación fenotipo-genotipo entre la presencia de mutación *SF3B1* y la presencia de sideroblastos en anillo y a que diferentes estudios han demostrado un curso clínico-pronóstico similar entre los pacientes con *SF3B1<sup>mut</sup>* y los pacientes de las categorías sideroblásticas morfológicas<sup>8,9</sup>.

### **Clasificación de los síndromes mielodisplásicos: de la OMS 2017 a la OMS 2022**

El hecho de que los SMD sean neoplasias marcadamente heterogéneas implica la necesidad de una adecuada subclasificación en diferentes entidades que agrupen a pacientes con características clínicas y biológicas

similares. Para ello es necesario aunar la información diagnóstica proporcionada por las diferentes técnicas disponibles en un auténtico ejercicio de diagnóstico integrado. Hasta la clasificación de la OMS 2008 tan solo era necesaria la morfología (descripción de número de líneas con displasia, contaje de porcentaje de blastos, cuantificación de sideroblastos en anillo) y la citogenética convencional (detección del(5q) aislado como grupo diagnóstico independiente). Si bien en la OMS 2017 se incorpora como novedad la necesidad de determinar *SF3B1* en aquellos pacientes con 5-15% de sideroblastos en anillo y se recomienda activamente la detección de *TP53* en los casos con SMD del(5q), donde se permite, además, otra alteración citogenética añadida que no sea -7/del(7q). Con ello se amplían las técnicas diagnósticas que practicar a la hora de un adecuado diagnóstico. En junio de este año se publica quinta edición de la clasificación OMS<sup>10</sup> que está llamada a sustituir a la previa (OMS 2017). Esta nueva clasificación incorpora importantísimos cambios (Tabla 2). En cuanto a la nomenclatura, se sustituye «síndrome mielodisplásico» por «neoplasia mielodisplásica», similar a lo que pasó con las neoplasias mieloproliferativas. Así mismo, los pacientes con < 5% de blastos pasan a llamarse «SMD con pocos blastos». Además, se divide a los SMD en dos grandes grupos: SMD definidos por alteraciones genéticas y SMD definidos por hallazgos morfológicos. Dentro de los primeros habría tres entidades: SMD con pocos blastos y delección aislada de 5q, SMD con pocos blastos y mutación *SF3B1* (se permite la presencia de > 15% de sideroblastos en anillo en ausencia de *SF3B1*) y una entidad completamente nueva, SMD con inactivación bialélica de TP53. Por otro lado, dentro de los SMD definidos por morfología estarían los SMD con pocos blastos, SMD-hipoplásico (de nuevo una nueva entidad) y los SMD con incremento de blastos (que mantienen los porcentajes de blastos para diferenciarlos entre SMD con incremento de blastos tipo 1 y tipo 2 de las clasificaciones anteriores).

### Papel de la NGS en el pronóstico

Uno de los puntos claves en el manejo clínico de los SMD es establecer una adecuada estratificación pronóstica, pues de ello va a depender la actitud terapéutica en esta enfermedad. Parece lógico pensar que la información molecular aportada por la NGS y el resto de técnicas de estudio molecular avanzado jugarán un papel clave en la estratificación pronóstica de nuestros pacientes. Han sido innumerables los estudios que han intentado demostrar el potencial pronóstico de las mutaciones somáticas y a pesar de la heterogeneidad de estos, prácticamente de forma unánime se describe<sup>4,11</sup>

que las mutaciones que afectan a *RUNX1*, *TP53* o *EZH2*, entre otras, aportan un pronóstico adverso. Por el contrario, *SF3B1* ha sido la única mutación somática que se ha relacionado con un pronóstico favorable<sup>8,9</sup>.

Aunque es indudable su papel en el pronóstico, es necesario apuntar alguna de las limitaciones que podría tener la información aportada por la NGS en este contexto: todavía no existe un consenso global sobre las técnicas de secuenciación que utilizar y el análisis de datos entre laboratorios. El impacto clínico de algunas variantes en el pronóstico evolutivo sigue siendo desconocido y, lo que es más importante, las diferencias biológicas en las características de las mutaciones, como el VAF, el tipo (*missense* vs. *truncante*) y la localización (dominio funcional vs. otras posiciones en el gen) todavía no se consideran de forma homogénea. Es por ello que la incorporación de la información molecular mediante NGS es compleja y todavía no se ha implementado de una forma general en el manejo clínico de los pacientes con SMD a pesar de que ha pasado más de una década desde su expansión como técnica de estudio molecular.

### IPSS-mol

En junio de 2022 se publica el IPSS-mol<sup>12</sup>, llamado a sustituir a los *scores* pronósticos internacionales previos. Para desarrollar este *score* se evaluaron muestras de 2.957 pacientes con SMD (incluyéndose SMD secundarios y SMD/SMP) y se recogió información clínica, hematológica, citogenética y molecular (152 genes) en muestras al diagnóstico y/o previas al inicio de tratamiento. Se observó que un 94% de los pacientes presentaban alguna alteración genética (molecular y/o citogenética). Tras el análisis de los datos, se incluyeron en el modelo cuatro categorías de hallazgos al diagnóstico: clínicas (cifra de Hb/cifra de plaquetas/porcentaje de blastos), citogenéticas (siguiendo la clasificación del IPSS-R), 17 características binarias (mutado sí/no) de 16 genes pronósticos (*ASXL1*, *CBL*, *DNMT3A*, *ETV6*, *EZH2*, *FLT3*, *IDH2*, *KRAS*, *MLL<sup>PTD</sup>*, *NPM1*, *NRAS*, *RUNX1*, *SF3B1<sup>5q</sup>*, *SF3B1<sup>a</sup>*, *SRSF2*, *TP53<sup>multihit</sup>* y *U2AF1*); y una categoría que representa el número de genes mutados de un grupo residual de otros 15 genes. Tras la aplicación de esta información se pudo dividir a los pacientes en seis categorías de riesgo (muy bajo, bajo, moderado-bajo, moderado-alto, alto y muy alto). Se comprobó que el IPSS-mol discriminaba mejor que el IPSS-R para los *endpoints* pronósticos habituales y, además, tras su aplicación reestratificaba al 46% de los pacientes (el 74% de ellos acababan en un estrato pronóstico peor, mientras que el 26% caían en un estrato pronóstico más

**Tabla 2.** Propuesta de la clasificación diagnóstica quinta edición de la Organización Mundial de la Salud para síndrome mielodisplásico (SMD) (*modificado de Khoury et al., 2022<sup>10</sup>*)

	Blastos	Citogenética	Mutaciones
<b>SMD definidos por alteraciones genéticas</b>			
SMD con pocos blastos y del (5q) (MDS-5q)	< 5% MO y < 2% SP	Deleción 5q aislada o en combinación con otra alteración diferente a -7/del (7q)	
SMD con pocos blastos y SF3B1 <sup>mut</sup> (SMD-SF3B1)*			SF3B1
SMD con inactivación bialélica de TP53 (MDS-biTP53)	< 20% MO y SP	Habitualmente complejo	2 o más TP53 <sup>mut</sup> o 1 mutación con pérdida TP53 en el otro alelo
<b>SMD definidos por morfología</b>			
SMD con pocos blastos (SMD-LB)	< 5% MO y < 2% SP		
SMD hipoplásico (SMD-h)†			
SMD con incremento de blastos (SMD-IB) – SMD-IB1 – SMD-IB2 – SMD con fibrosis (SMD-f)	5-9% MO o 2-4% SP 10-19% MO o 5-19% SP o BA 5-19% MO; 2-19% SP		

\*La detección de  $\geq 15\%$  de sideroblastos en anillo puede sustituir a la mutación SF3B1. Terminología relacionada aceptable: SMD con bajos blastos y sideroblastos en anillo.  
†Por definición,  $\leq 25\%$  de celularidad de la médula ósea, ajustada por edad.  
BA: bastones de Auer; MO: médula ósea; SP: sangre periférica.

favorable). A destacar: se consideraba TP53<sup>multihit</sup> aquellos casos con más de una mutación somática en TP53 y/o mutación somática y pérdida de heterocigosidad. Además, en este trabajo se refleja que el papel pronóstico de SF3B1 sigue siendo mayoritariamente favorable, salvo en los casos en los que aparece en el contexto de SMD del(5q) (SF3B1<sup>5q</sup>) y en los que aparece comutado con otras mutaciones somáticas concretas (BCOR, BCORL1, NRAS, RUNX1, SRSF2 y STAG2).

## Conclusiones

Durante la última década se ha producido un importantísimo avance en el conocimiento de la fisiopatología de los SMD, en gran parte gracias al desarrollo de las técnicas modernas de NGS. El conocimiento sobre la biología molecular y el estatus mutacional de diferentes genes mieloides se está incorporando a los algoritmos diagnósticos más modernos, sin que suplanten la importante información derivada de las técnicas diagnósticas clásicas (citomorfología, citogenética). Además, ha servido para definir nuevas entidades que no cumplen criterios diagnósticos de SMD como la CCUS o CHIP. Si la información que aporta en el ámbito del diagnóstico ha sido de relevancia, aún lo es más en el campo pronóstico. El número de mutaciones somáticas y las que

afectan a algunos genes concretos como ASXL1, CBL, DNMT3A, ETV6, EZH2, FLT3, IDH2, KRAS, MLLPTD, NPM1, NRAS, RUNX1, SRSF2 y TP53 entre otras, se han relacionado con un pronóstico adverso independiente. El conocimiento molecular y su integración en otros datos clínicos, hematológicos y citogenéticos ha permitido el desarrollo del IPSS-mol que está llamado a sustituir a los scores pronósticos tradicionales previos (IPSS-R, IPSS) estratificando el riesgo de los pacientes de una forma más precisa. Aunque la información científica de la que disponemos en la actualidad es inapreciable, las implicaciones moleculares en el diagnóstico y pronóstico todavía no se conocen en su totalidad y su utilidad en el seguimiento y respuesta a diferentes estrategias terapéuticas siguen pendientes de explorar en profundidad. Además, nuevas técnicas de diagnóstico molecular posterior a la NGS se están abriendo paso, ofreciendo opciones de diagnóstico molecular/genético combinado que probablemente mejoren la eficiencia de las técnicas diagnósticas genéticas actuales.

## Bibliografía

1. Germing U, Strupp C, Kundgen A, Bowen D, Aul C, Haas R, et al. No increase in age-specific incidence of myelodysplastic syndromes. Haematologica. 2004;89:905-10.
2. Kennedy JA, Ebert BL. Clinical Implications of Genetic Mutations in Myelodysplastic syndrome. J Clin Oncol. 2017 Mar 20;35(9):968-974.

3. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2013; 122:3616.
4. Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2014; 28:241.
5. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med* 2014; 371:2488.
6. Malcovati L, Galli A, Travaglino E, et al. Clinical significance of somatic mutation in unexplained blood cytopenia. *Blood*. 2017;129 (25):3371-3378.
7. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., et. al.: The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127: pp. 2391-2405
8. Papaemmanuil E, Cazzola M, Boultonwood J, Malcovati L, Vyas P, Bowen D et al; Chronic Myeloid Disorders Working Group of the International Cancer Genome Consortium. Somatic SF3B1 mutation in myelodysplasia with ring sideroblasts. *N Engl J Med*. 2011 Oct 13;365(15):1384-95.
9. Luca Malcovati, Mohsen Karimi, Elli Papaemmanuil, Ilaria Ambaglio, Martin Jädersten, Monika Jansson, Chiara Elena, et al; SF3B1 mutation identifies a distinct subset of myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts. *Blood* 2015; 126 (2): 233–241
10. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley J et al. The 5<sup>th</sup> edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jun 22. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1. Epub ahead of print. PMID: 35732831.
11. Bejar R, Stevenson KE, Caughey BA, et al. Validation of a prognostic model and the impact of mutations in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2012;30(27):3376-3382
12. Elsa Bernard, Heinz Tuechler, Peter L. Greenberg, Robert P. Hasserjian, Juan E. Arango Ossa, Sean M. Devlin et al. Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *NEJM Evid* 2022; 1 (7)

## Impacto del tratamiento en la calidad de vida de los pacientes con neoplasias mielodisplásica de bajo riesgo

Antonieta Molero Yordi

Servicio de Hematología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Vall d'Hebron Instituto Oncológico, Barcelona, España

### Consideraciones generales

Las neoplasias mielodisplásicas (SMD) son un grupo heterogéneo de enfermedades clonales de la médula ósea, caracterizadas por una hematopoyesis ineficaz que resulta en citopenias, dishemopoyesis y un riesgo variable de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA). Las SMD son frecuentes en personas de edad avanzada, con una mediana de edad al diagnóstico de 70 años y con un 25% de los pacientes con más de 80 años, al momento del diagnóstico. En este contexto es frecuente que los pacientes presenten comorbilidades que, junto con la edad avanzada, repercuten en una peor tolerancia al tratamiento, a las citopenias, y por lo tanto, en una peor calidad de vida<sup>1,2</sup>.

La clasificación de las SMD se realiza según la organización mundial de la salud (OMS). En junio 2022 se propuso la nueva clasificación de las SMD, que se categorizan atendiendo a las alteraciones genéticas (p. ej., *-5q*, *SF3B1*, *TP53* bialélico) y al porcentaje de blastos en sangre periférica (SP) y médula ósea (MO), además se incorporan las SMD hipoplásicas y con fibrosis<sup>3</sup>. El pronóstico de las SMD se basa en el porcentaje de blastos, el número y profundidad de las citopenias y las alteraciones citogenéticas. Aunque identifica cinco grupos pronóstico se suelen agrupar en la práctica clínica en dos grandes grupos de riesgo, alto y bajo, con el punto de corte más comúnmente aceptado de 3,5 puntos<sup>4</sup>. Recientemente se ha propuesto una nueva clasificación pronóstica, el IPSS-M,

que combina el perfil genómico con los factores pronósticos clásicos, mejorando la estratificación de los pacientes<sup>5</sup>. No obstante, la práctica diaria seguirá por el momento diferenciando dos grandes grupos de pacientes: por un lado, aquellos pacientes con factores de mal pronóstico y elevado riesgo de transformación a leucemia mieloblástica, además de un marcado acortamiento de su supervivencia. Un segundo grupo, más numeroso, en el que el principal problema es la anemia y el deterioro de la calidad de vida asociado.

### Síntomas y su relación con la calidad de vida

El objetivo principal del tratamiento en el grupo de SMD de bajo riesgo será, por lo tanto, mejorar las citopenias y con esto la calidad de vida. Es importante subrayar que alrededor del 60% de los pacientes de este grupo necesitan transfusiones de hematíes durante la evolución de su enfermedad. La anemia está presente en un 85% de los pacientes en el momento del diagnóstico, aproximadamente un 60% presentan una hemoglobina (Hb) por debajo de 10 g/dl y un 27% inferior a 8 g/dl y, consecuentemente, la astenia es el síntoma más frecuente de las SMD<sup>6,7</sup>. En diversos estudios se ha observado la disminución de la calidad de vida de las SMD en comparación con la población general en el mismo rango de edad, encontrando cambios a nivel físico y psicosocial. En este sentido, se ha reportado la asociación de anemia (Hb

Disponible en internet:  
Sangre. 2022;41(Supl):123-128  
[www.revistasangre.com](http://www.revistasangre.com)

< 10 g/dl) con una peor puntuación en las escalas de calidad de vida, que resulta especialmente significativa con valores de Hb < 8 g/dl. Se conoce que la dependencia transfusional afecta a la calidad de vida, pero la manera en que impacta en ella no está del todo esclarecida. Probablemente, esto se justifica porque estos pacientes presentan una enfermedad más avanzada con niveles de Hb más bajos, mayor número de visitas al hospital y dependencia de este, así como necesidad de cuidadores. Finalmente, también presentan mayor sobrecarga férrica y una mayor incidencia de infecciones<sup>8-10</sup>.

### Escalas de evaluación de la calidad de vida

Existen diferentes escalas que miden varios parámetros de calidad de vida desde la perspectiva del paciente, la mayoría de ellas dirigidas de manera general a enfermedades neoplásicas. Se usan al diagnóstico y durante la evolución de la enfermedad, y tienen como objetivo valorar la evolución de la calidad de vida en respuesta a los tratamientos. Son de amplio uso a nivel de investigación clínica, formando parte de los objetivos en el desarrollo de nuevas terapias. Estas encuestas reflejan la percepción subjetiva del paciente de su condición de salud, enfocadas al estado general y específicamente a la astenia, como *Quality of Life E* (QOL-E) y *Quality of Life in Myelodysplasia Scale* (QUALMS), dirigidas más específicamente a las SMD (Tabla 1).

### Tratamientos en las SMD de bajo riesgo

El único tratamiento curativo sigue siendo, hasta el día de hoy, el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; sin embargo, la mayoría de los pacientes con SMD de bajo riesgo no son considerados candidatos a esta terapia debido a la edad y la presencia de comorbilidades, y solo en ocasiones especiales como es la presencia de soporte transfusional refractario o alteraciones genéticas de mal pronóstico se plantea esta alternativa. Por lo tanto, en la mayoría de los pacientes, el tratamiento de basará en la mejoría de las citopenias y los síntomas asociados.

### Tratamiento de la anemia

Los agentes estimulantes de eritropoyesis (AEE) continúan siendo el tratamiento de primera línea para los pacientes con SMD de bajo riesgo con Hb ≤ 10 g/dl. Existen diferentes tipos de AEE disponibles

y todos han demostrado beneficio en estos pacientes. La respuesta a los AEE es variable, entre un 30-60% de reducción de las transfusiones. Existen diferentes parámetros que indican la probabilidad de respuesta como son el número de concentrados de hematíes transfundidos (< 2CH en 8 semanas) y los niveles de eritropoyetina en suero basales (< 500 ul/). La duración de la respuesta es también muy variable, con una mediana estimada en alrededor de 40 semanas<sup>11</sup>. En los diferentes estudios realizados, los resultados del beneficio de los AEE en la calidad de vida son variables. La mayoría describen mejor puntuación de las escalas en aquellos pacientes respondedores a AEE. En el estudio de Platzbecker et al. (2017), que comparaba darbopoetina-alfa vs. placebo, utilizaron las escalas EuroQoL-5D y FACT-Fatigue y se observó una mejoría en comparación al valor basal en ambas escalas en el grupo que recibió darbopoetina en comparación con el grupo placebo tanto a las 24 como a las 48 semanas. Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, probablemente debido a que en la rama control los pacientes reciben transfusiones, que mejoran los síntomas. Fenaux et al. (2018) comparó la respuesta de epoetina-alfa vs. placebo y evaluó la calidad de vida mediante las escalas FACT-An y EQ-5D-3L. Observó mejoría significativa en la puntuación de las escalas en la semana 24, en los pacientes respondedores, aunque la implicación clínica de estos resultados no queda bien reflejada.

Cuando la probabilidad de respuesta a los AEE es baja o bien se pierde la respuesta, las opciones terapéuticas son escasas. La lenalidomida es un agente inmunomodulador aprobado para el tratamiento de las SMD del(5q) aislado y dependencia transfusional. A dosis de 10 mg/d consigue una mejoría de la dependencia transfusional en un 83% de los pacientes e independencia transfusional hasta un 43-56%. Además, no solo consigue respuestas eritroides, sino también citogenéticas<sup>12</sup>. Es importante recordar que alrededor de un 20% de los pacientes con del (5q) presentan mutación del gen *TP53*, esta anomalía se asocia a una menor duración de la respuesta y peor pronóstico global. La mutación de *TP53* debe conocerse al inicio del tratamiento y el seguimiento de los pacientes que la presenten debe ser estrecho, identificando de manera temprana la progresión o refractariedad<sup>13</sup>.

En la reunión de la Sociedad Americana de Hematología del año 2020, el ensayo clínico SintraREV que compara lenalidomida vs. placebo (5 mg al día continuo) en pacientes de bajo riesgo con SMD del(5q) con anemia y sin dependencia transfusional,

**Tabla 1.** Escalas de evaluación de la calidad de vida

Escalas de evaluación de la calidad de vida		
Cáncer general EORTC QLQ-C30	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Funcionalidad</li> <li>– Síntomas</li> </ul>	Aaronson et al., 1993
FACT-an	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Calidad global</li> <li>– Estado general funcional, físico, social y emocional</li> <li>– Fatiga</li> <li>– Síntomas relacionados con anemia, no fatiga</li> </ul>	Cella et al., 1997
Generales neoplasias hematológicas HM-PRO	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Impacto físico, social, emocional y alimentación</li> <li>– Síntomas y signos</li> </ul>	Goswami et al., 2019
Generales SF-36	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Funcionamiento físico, social, rol y emocional</li> <li>– Vitalidad</li> </ul>	Ware Jr et al., 1992
EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Dolor</li> <li>– Movilidad y autocuidado</li> <li>– Dolor y ansiedad</li> </ul>	EuroQol Group, 1990
SMD específicas QUALMS	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Físico y emocional</li> <li>– Familiar, económico</li> <li>– Sangrados</li> <li>– Futuro</li> </ul>	Abel et al., 2016
QOL-E	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Percepción física, emocional, social, sexual y general comparando un mes previo</li> <li>– Fatiga</li> <li>– Dependencia de otros, estrés</li> <li>– Eventos adversos de los tratamientos</li> </ul>	Oliva et al., 2013
Síntomas específicos Fatiga	<ul style="list-style-type: none"> <li>– FACIT-Fatigue</li> <li>– <i>Multidimensional Fatigue Inventory</i></li> <li>– <i>Brief Fatigue Inventory</i></li> <li>– <i>Fatigue Symptom Inventory</i></li> <li>– EORTC QLQ FA-R15</li> </ul>	Yellen et al., 1997 Smets et al., 1995 Mendoza et al., 1999 Hann et al., 1998 Weis et al., 2007

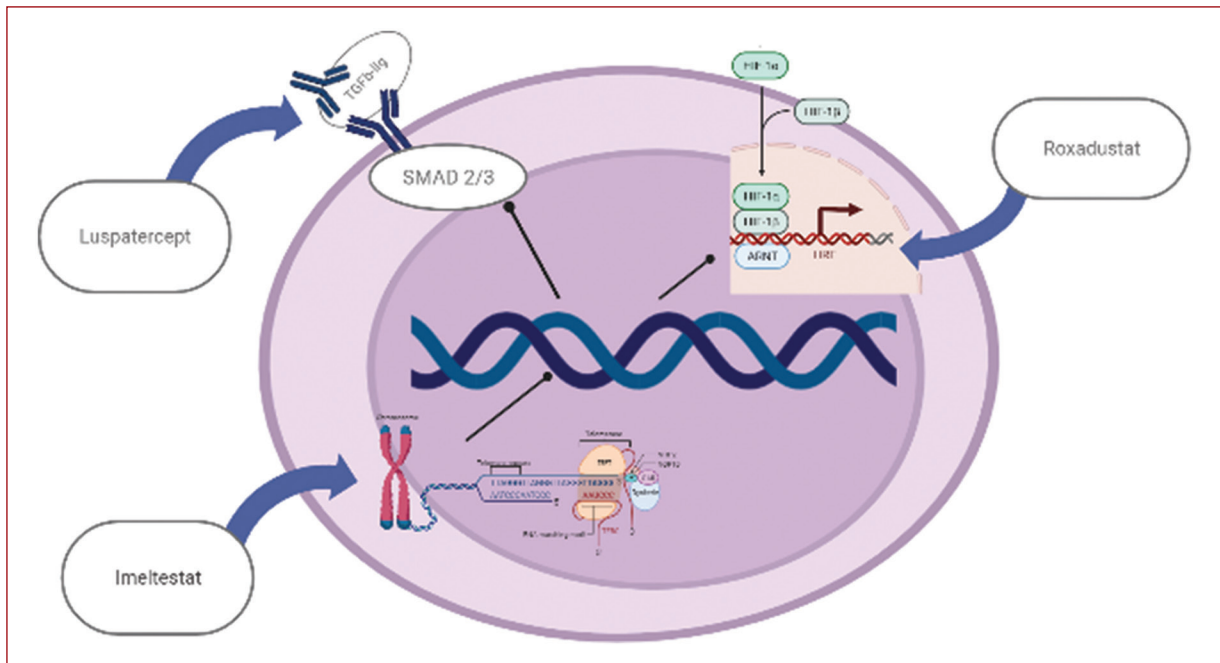
SMD: neoplasias mielodisplásicas.

mostró que dosis bajas de lenalidomida se asocian a una prolongación del tiempo sin transfusión (76 meses vs. 26 meses en el brazo control). Así mismo, consiguió un 73% de respuestas eritroides y 70% de respuestas citogenéticas. En cuanto a las SMD sin del(5q) y el tratamiento con lenalidomida, existen datos de respuesta alrededor de un 30% en aquellos refractarios o recaídos, sobre todo con niveles de eritropoyetina baja<sup>14</sup>, pero su indicación no está aprobada en Europa.

En los últimos años han sido aprobados o están en estudio diferentes fármacos para el tratamiento de las SMD de bajo riesgo con dependencia transfusional refractarios o recaídos a AEE, entre ellos, el luspatercept que consiguió la aprobación con el ensayo clínico MEDALIST, un estudio doble ciego y aleatorizado con placebo que incluyó 229 pacientes con SMD de bajo riesgo y SA (SMD SA) con dependencia transfusional y recaído/refractario o intolerante a AEE. En las primeras 24 semanas del ensayo, la independencia

transfusional mayor a ocho semanas se observó en el 38% de los pacientes en el grupo de luspatercept y solo en el 13% del grupo control. También en el grupo de luspatercept un 28% obtuvo independencia transfusional mayor a 12 semanas con respecto a un 8% en el grupo control. Esta respuesta de independencia transfusional mayor a ocho semanas duró 30 semanas en el grupo de luspatercept, en comparación a 13 semanas del grupo control. Oliva et al. (2022) publicaron los datos de calidad de vida del ensayo clínico MEDALIST. Utilizaron las escalas EORTC QLQ-C30 (v3.0), específicamente las variables relacionadas con estatus general, fatiga, estado físico y emocional y disnea. También utilizaron la escala QOL-E (v3.0) más específica para SMD, durante las primeras 25 semanas de tratamiento. No hubo diferencias clínicamente significativas desde el inicio hasta la semana 25 entre los grupos de luspatercept vs. placebo, en ninguna variable del EORTC QLQ-C30 ni QOL-E. La única variable





**Figura 1.** Nuevas terapias en las neoplasias mielodisplásicas (SMD) de bajo riesgo: imetelstat, inhibidor directo de la telomerasa; luspatercept, previene la activación del TGF- $\beta$  y disminuye la señalización de SMAD2/3; roxadustat, inhibe HIF-PH, disminuyendo la degradación de HIF- $\alpha$ , aumentando su señal.

que evidenció una mejoría en la escala QOL-E fue el impacto en el día a día de la dependencia transfusional, que fue superior en la rama de luspatercept. Actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico que compara luspatercept vs. AEE incluyendo pacientes con SMD sin SA y en el que será importante ver los datos relacionados con calidad de vida. Existen otros fármacos en estudio para el tratamiento de las SMD de bajo riesgo refractarios o recaídos a AEE como son el imetelstat y el roxadustat (Fig. 1)<sup>15,16</sup>.

Independientemente del tratamiento, en todos los pacientes de bajo riesgo con una supervivencia esperada superior a un año, se recomiendan iniciar tratamiento quelante para evitar la sobrecarga férrica y las complicaciones que esta conlleva. Así mismo, el tratamiento quelante también está aprobado en pacientes candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos. El estudio TELESTO demostró beneficio del tratamiento quelante en comparación con placebo, con reducción de un 34% de eventos graves y aumento de la supervivencia. Los nuevos tratamientos quelantes mejoran la adherencia al tratamiento y por tanto la sobrecarga férrica, lo que podría ser beneficioso en la calidad de vida de los pacientes<sup>17</sup>.

Los agentes hipometilantes en las SMD de bajo riesgo no están aprobados en Europa, pero aquellos pacientes que sean refractarios a otras terapias podrían

beneficiarse de ellos. Debido a su toxicidad se han estudiado con ajustes de dosis (p. ej., azacitidina a 75 mg/m<sup>2</sup>/día por 3 días o decitabina 20 mg/m<sup>2</sup>/3 días) con respuestas globales de un 49% e independencia transfusional de un 16 y 67%, respectivamente, sobre todo en aquellos pacientes con algunas características propias de pacientes de alto riesgo. Los hipometilantes orales también han sido estudiados y la decitabina/cedazuridina (C-DEC) ha sido autorizada por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 2020, para todos los tipos de SMD a dosis ajustadas, con unas tasas de respuestas globales alrededor del 60% (NCT02103478, NCT03306264). Actualmente ASTX727 continúa en estudio fase I/II con diferentes dosis, evaluando seguridad, farmacodinámica y farmacocinética, así como respuestas hematológicas en las SMD de bajo riesgo (Tabla 2)<sup>18</sup>.

### **Tratamiento de la trombocitopenia y neutropenia**

Aunque menos frecuentes que la anemia, las otras citopenias, la neutropenia y especialmente la trombocitopenia también pueden tener un impacto importante en la calidad de vida de los pacientes.

Los análogos de trombopoyetina no están aprobados hoy en día para el uso de las trombocitopenias severas

**Tabla 2.** Ensayos clínicos en las neoplasias mielodisplásicas (SMD) de bajo riesgo

Droga	Ensayo clínico	Población	Tratamiento	Estado
Luspatercept	NCT03682536	SMD bajo riesgo con y sin SA, dependencia transfusional	Luspatercept vs. AEE	Reclutando
Imetelstat	NCT02598661	SMD bajo riesgo, dependencia transfusional, refractario AEE	Imetelstat/placebo	Cerrado
Roxadustat	NCT03263091	SMD bajo riesgo, dependencia transfusional baja	Roxadustat/placebo	Reclutando
ASTX727	NCT03502668	SMD bajo riesgo	ASTX727 diferentes dosis	Reclutando

AEE: agentes estimulantes de eritropoyesis.

en las SMD de bajo riesgo. Ambos, eltrombopag y romiplostim han sido estudiados en esta población, y han evidenciado respuestas de la trombocitopenias graves y disminución de sangrados. En general, su uso parece ser eficaz y seguro en SMD de bajo riesgo, podrían tener un papel importante en la calidad de vida, sobre todo en aquellos pacientes con trombocitopenias como citopenia única y sangrados, reduciendo estos y consiguiendo mejoría en la calidad de vida. Su uso hoy en día está solamente en el marco de los ensayos clínicos.

La neutropenia grave es la menos frecuente de las citopenias y no suele ser frecuente en las SMD de bajo riesgo. El tratamiento de esta citopenia en general se reserva a aquellos pacientes que presentan infecciones de repetición y el uso de factores de crecimiento no está indicado en el tratamiento de la neutropenia asintomática<sup>19</sup>.

### Cómo afectan los tratamientos la calidad de vida

La evaluación de la salud general y la calidad de vida es subjetiva y variable. Generalmente no es el objetivo primario de los ensayos clínicos y las escalas utilizadas son múltiples y no van dirigidas únicamente los síntomas asociados a las SMD. La reciente inclusión de escalas como QUALMS y QOL-E, ambas escalas de calidad de vida validadas, dirigidas a pacientes con SMD, compuesta por variables que describen el bienestar físico y funcional, social y familiar, así como variables relacionadas con la enfermedad, como la fatiga y los sangrados, es prometedora, ya que ofrece una herramienta que se pueda utilizar de manera homogénea en todos los estudios.

Sin embargo, la aplicación e interpretación de estas escalas no es sencilla, especialmente en una población de edad avanzada y con otras comorbilidades, ya que la cumplimentación de estas escalas

es laboriosa y en ocasiones requieren ayuda para completarlas, lo que dificulta la interpretación de los datos. La presencia de múltiples comorbilidades, cuyos síntomas pueden confluir con los derivados de las SMD suponen también una dificultad añadida para la interpretación de estas escalas y de su variación en el tiempo. Así mismo, la mayoría de los pacientes en brazos controles reciben soporte transfusional, que, aunque sea de manera variable y limitada, mejorará la calidad de vida. La lenalidomida mejora la calidad de vida en los diferentes estudios realizados, a diferencia de los AEE e hipometilantes, cuya influencia en esta es más controvertida. Estudios de luspatercept han observado un impacto positivo en la calidad de vida, por la disminución de las transfusiones y cómo estas afectan el día a día en los pacientes.

En resumen, los resultados del impacto en calidad de vida de los diferentes estudios son variables y controvertidos. Solo una minoría de estudios muestran cierto impacto en la calidad de vida de los pacientes, y este suele ser únicamente en algunos parámetros. Por otra parte, no se disponía de herramientas para medir la calidad de vida, específicas para las SMD. Aspectos que han mejorado en los últimos años, mejorando la recogida de los datos, para una mayor fiabilidad de estos<sup>20</sup>.

### Bibliografía

- Goldberg SL, Chen E, Corral M, Guo A, Mody-Patel N, Pecora AL, et al. Incidence and clinical complications of myelodysplastic syndromes among United States Medicare beneficiaries. *J Clin Oncol.* 2010; 28:2847-52.
- Nomdedeu M, Pereira A, Ramos F, Valcárcel D, Costa D, Arnán M, et al. Excess mortality in the myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol.* 2017; 92:149-54.
- Khoury, J. D., Solary, E., Abla, O., Akkari, Y., Alaggio, R., Apperley, J. F., Hochhaus, A. (2022). The 5<sup>th</sup> edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*.<https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>
- Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, García-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2012; 120:2454-65

5. Bernard E, Heinz T, Greenberg PL, Hasserjian RP, Arango JE, Nannaya Y et al. Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *NEJM* 2022; 10.1056/EVIDoa2200008
6. Steensma, D. P., Heptinstall, K. V., Johnson, V. M., Novotny, P. J., Sloan, J. A., Camoriano, J. K., Mesa, R. A. (2008). Common troublesome symptoms and their impact on quality of life in patients with myelodysplastic syndromes (MDS): Results of a large internet-based survey. *Leukemia Research*, 32(5), 691–698.
7. Balducci, L. (2006, May 15). Transfusion independence in patients with myelodysplastic syndromes: Impact on outcomes and quality of life. *Cancer*. <https://doi.org/10.1002/cncr.21860>
8. Stauder, R., Yu, G., Koinig, K.A. et al. Health-related quality of life in lower-risk MDS patients compared with age- and sex-matched reference populations: a European LeukemiaNet study. *Leukemia* 32, 1380–1392 (2018)
9. Abel GA, Efficace F, Buckstein RJ, Tinsley S, Jurcic JG, Martins Y, et al. Prospective international validation of the Quality of Life in Myelodysplasia Scale (QUALMS). *Haematologica* 2016; 101:781–8
10. Oliva EN, Finelli C, Santini V, Poloni A, Liso V, Cilloni D, et al. Quality of life and physicians' perception in myelodysplastic syndromes. *Am J Blood Res* 2012;2: 136–47.
11. Sophie Park, Charikleia Kelaidi, Rosa Sapena, Dominique Vassilief, Odile Beyne-Rauzy, Valérie Coiteux. Early introduction of ESA in low risk MDS patients may delay the need for RBC transfusion: A retrospective analysis on 112 patients. *Leukemia Research*, Volume 34, Issue 11, 2010, 1430-1436
12. P. Fenaux, V. Santini, M.Spiriti, A. Giagounidis, R. Schlag, A. Radinof et al. A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin- $\alpha$  in anemic patients with low-risk MDS. *Leukemia* (2018) 32:2648–2658
13. Fenaux, P.; Giagounidis, A.; Selleslag, D.; Beyne-Rauzy, O.; Mufti, G.; Mittleman, M.; Muus, P.; te Boekhorst, P.; Sanz, G.; del Canizo, C.; et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood* 2011, 118, 3765–3776
14. Santini, V.; Almeida, A.; Giagounidis, A.; Gropper, S.; Jonasova, A.; Vey, N.; Mufti, G.J.; Buckstein, R.; Mittleman, M.; Platzbecker, U.; et al. Randomized Phase III Study of Lenalidomide Versus Placebo in RBC Transfusion-Dependent Patients with Lower-Risk Non-del(5q) Myelodysplastic Syndromes and Ineligible for or Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agents. *J. Clin. Oncol.* 2016, 34, 2988–2996.
15. Palacios-Berraquero, M.L.; Alfonso-Piñero, A. Current Therapy of the Patients with MDS: Walking towards Personalized Therapy. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 2107
16. Fenaux, P., Platzbecker, U., Mufti, G. J., Garcia-Manero, G., Buckstein, R., Santini, V., List, A. F. (2020). Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *New England Journal of Medicine*, 382(2)
17. Angelucci, E.; Li, J.; Greenberg, P.; Wu, D.; Hou, M.; Figueroa, E.H.M.; Guadalupe Rodriguez, M.; Dong, X.; Ghosh, J.; Izquiero, M.; et al. TELESTO Study Investigators Iron Chelation in Transfusion-Dependent Patients with Low- to Intermediate-1- Risk Myelodysplastic Syndromes: A Randomized Trial. *Ann. Intern. Med.* 2020, 172, 513–522
18. Gyan, E.; Andrieu, V.; Sanna, A.; Caille, A.; Schemenau, J.; Sudaka, I.; Siguret, V.; Malet, M.; Park, S.; Bordessoule, D.; et al. Myelodysplastic syndromes with single neutropenia or thrombocytopenia are rarely refractory cytopenias with unilineage dysplasia by World Health Organization 2008 criteria and have favorable prognosis. *Br. J. Haematol.* 2016, 175, 975–979.
19. Santini, V. Treatment of Lower Risk Myelodysplastic Syndromes. *Hemato* 2022, 3, 153–162
20. Oliva, E. N., Platzbecker, U., Fenaux, P., Garcia-Manero, G., LeBlanc, T. W., Patel, B. J., Sekeres, M. A. (2021, November 1). Targeting health-related quality of life in patients with myelodysplastic syndromes – Current knowledge and lessons to be learned. *Blood Reviews*. Churchill Livingstone

## Análogos de la eritropoyetina: ¿qué, cuándo y cómo?

Ángel F. Remacha Sevilla<sup>1,2</sup>, Pilar Leoz Allegretti<sup>1,2</sup> y Marta Serra Ferrer<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Hospital de Sant Pau; <sup>2</sup>Grupo CSUR-Eritropatología Hereditaria, Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona, España

### Eritropoyesis y su regulación

Se denomina eritropoyesis al proceso de formación de los hematíes, que está regulado por señales positivas y negativas (retroalimentación negativa).

La hipoxia tisular genera un estímulo de la eritropoyesis que compensará dicha hipoxia con un aumento de la producción de eritrocitos. Este mecanismo de respuesta a la hipoxia permite afrontar situaciones fisiológicas como la adaptación a la altura<sup>1</sup>. Un mecanismo complementario es la readaptación cuando desaparece la hipoxia, este proceso se denomina neocitólisis. La neocitólisis es la respuesta evolutiva frente a una rápida adaptación a la hipoxia, como sucede en el periodo neonatal o en las alturas. Los recién nacidos nacen con eritrocitosis, lo mismo sucede al regresar al nivel del mar después de un periodo en altura. La disminución de la eritropoyetina (Epo) precipitaría la neocitólisis<sup>2</sup>.

### La eritropoyetina y su control por el sensor de oxígeno (sensor de la hipoxia)<sup>1,3-5</sup>

El riñón es la principal fuente de Epo en adultos, sintetizada por los fibroblastos perivasculares y los pericitos. En la enfermedad renal crónica (ERC), las células intersticiales perivasculares y los pericitos se transforman en miofibroblastos, que provocan una fibrosis colágena y progresión de la ERC. La expresión de ARNm de Epo renal y niveles de Epo en plasma se correlacionan directamente con el número de células productoras de Epo (EPC) en el riñón. Las EPC renales son exquisitos sensores de O<sub>2</sub>. Así, responden a pequeños cambios en la pO<sub>2</sub> tisular con estabilización del factor de transcripción inducido por la hipoxia (HIF- $\alpha$ )

y aumento de la transcripción de la Epo. El HIF también controla la síntesis de Epo en los hepatocitos, que son la principal fuente de producción de Epo durante desarrollo embrionario. En el escenario de la etapa final de la ERC una fracción significativa de Epo se produce en el hígado.

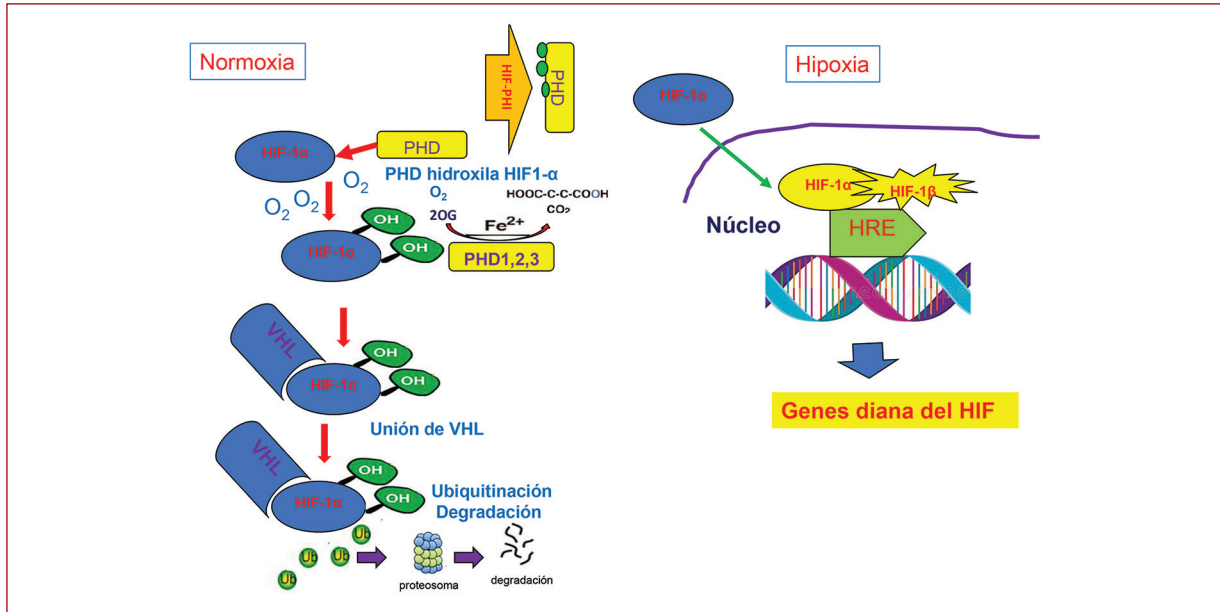
La Epo es una glucoproteína esencial para una eritropoyesis adecuada. La Epo se une a su receptor (Epo-R). Este receptor comienza a expresarse en las células progenitoras eritroides tempranas y alcanza su máxima expresión en progenitores eritroides tardíos y en los proeritroblastos. La Epo actúa como un factor antiapoptótico y, en su ausencia, gran parte de los precursores entran en apoptosis. En los adultos es producida fundamentalmente en el riñón. El gen de la Epo pertenece a una gran familia de genes que responden a la hipoxia. Este gen se encuentra en el cromosoma 7 y presenta en su región 3' un elemento de respuesta a la hipoxia (HRE). En situación de hipoxia, este elemento es ocupado por el HIF, activándose su transcripción.

El HIF es un heterodímero constituido por una subunidad  $\alpha$  y una  $\beta$ . Mientras que la subunidad  $\beta$  (HIF- $\beta$ ) se expresa constitutivamente, independientemente del O<sub>2</sub>, la subunidad  $\alpha$  (HIF- $\alpha$ ) solo se detecta en condiciones de hipoxia, debido a que en presencia de una oxigenación adecuada es rápidamente degradada (Fig. 1).

En condiciones hipóxicas, el HIF- $\alpha$  no se degrada, los niveles citoplasmáticos de HIF- $\alpha$  se acumulan y el HIF- $\alpha$  se transloca al núcleo, donde forma un heterodímero con HIF- $\beta$ , que se une a las regiones HRE de múltiples genes, incluido el gen *Epo*.

Se han descrito tres isoformas de HIF- $\alpha$  que comparan la hidroxilación dependiente de O<sub>2</sub>: HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$  y HIF-3 $\alpha$ . Todos ellos pueden unirse a la subunidad HIF- $\beta$ .

Disponible en internet:  
Sangre. 2022;41(Supl):129-137  
[www.revistasangre.com](http://www.revistasangre.com)



**Figura 1.** Resumen de la vía PHD (prolil hidroxilasa dioxigenasa)/factor inducible por la hipoxia (HIF). La subunidad HIF- $\alpha$  sintetiza constitutivamente y es sensible al oxígeno. El HIF- $\alpha$  se degrada rápidamente en condiciones normóxicas. En condiciones hipóxicas, el HIF- $\alpha$  no se degrada, los niveles citoplasmáticos de HIF- $\alpha$  se acumulan y se transloca al núcleo, donde forma un heterodímero con HIF- $\beta$  e induce un aumento de la transcripción de genes diana regulados por HIF. La degradación del HIF- $\alpha$  es vía proteosoma, mediada por el complejo pVHL-E3-ubiquitina ligasa y requiere prolil-4-hidroxilación (Pro 402 y 564) del HIF- $\alpha$ . La hidroxilación es mediada por las PHD dioxigenasas (PHD1-3) dependientes de oxígeno y de Fe. La descarboxilación de 2-oxoglutarato (2-OG, también conocido como  $\alpha$ -ketoglutarato) produce HIF- $\alpha$  hidroxilado, succinato y  $\text{CO}_2$ . La PHD2 es el principal regulador de la actividad del HIF en la mayoría de las células. Las prolinas hidroxiladas son reconocidas por la proteína VHL, un componente del complejo de ubiquitina ligasa y, por lo tanto, dirigen al HIF- $\alpha$  hidroxilado a su degradación. HIF-PHI: HIF-PHD inhibidores.

Sin embargo, hay diferencias entre ellos: se requiere HIF-2 $\alpha$  para la producción renal y hepática de Epo.

La degradación HIF- $\alpha$  se hace vía proteosoma, mediada por el complejo pVHL-E3-ubiquitina ligasa y requiere hidroxilación de las prolinas 402 y 564 del HIF- $\alpha$ . Hidroxilación mediada por una prolil hidrolasa dioxigenasa (PHD). Las PHD1, PHD2 y PHD3 son dioxigenasas que utilizan  $\text{O}_2$ , Fe y 2-oxoglutarato (2-OG, también conocido como  $\alpha$ -ketoglutarato) dependientes. La descarboxilación de 2-OG produce HIF- $\alpha$  hidroxilado, succinato y  $\text{CO}_2$ . La PHD2 es el principal regulador de la actividad de HIF en la mayoría de las células. Las prolinas hidroxiladas son reconocidas por la proteína VHL, un componente del complejo de ubiquitina ligasa y, por lo tanto, dirigen al HIF- $\alpha$  hidroxilado a su degradación.

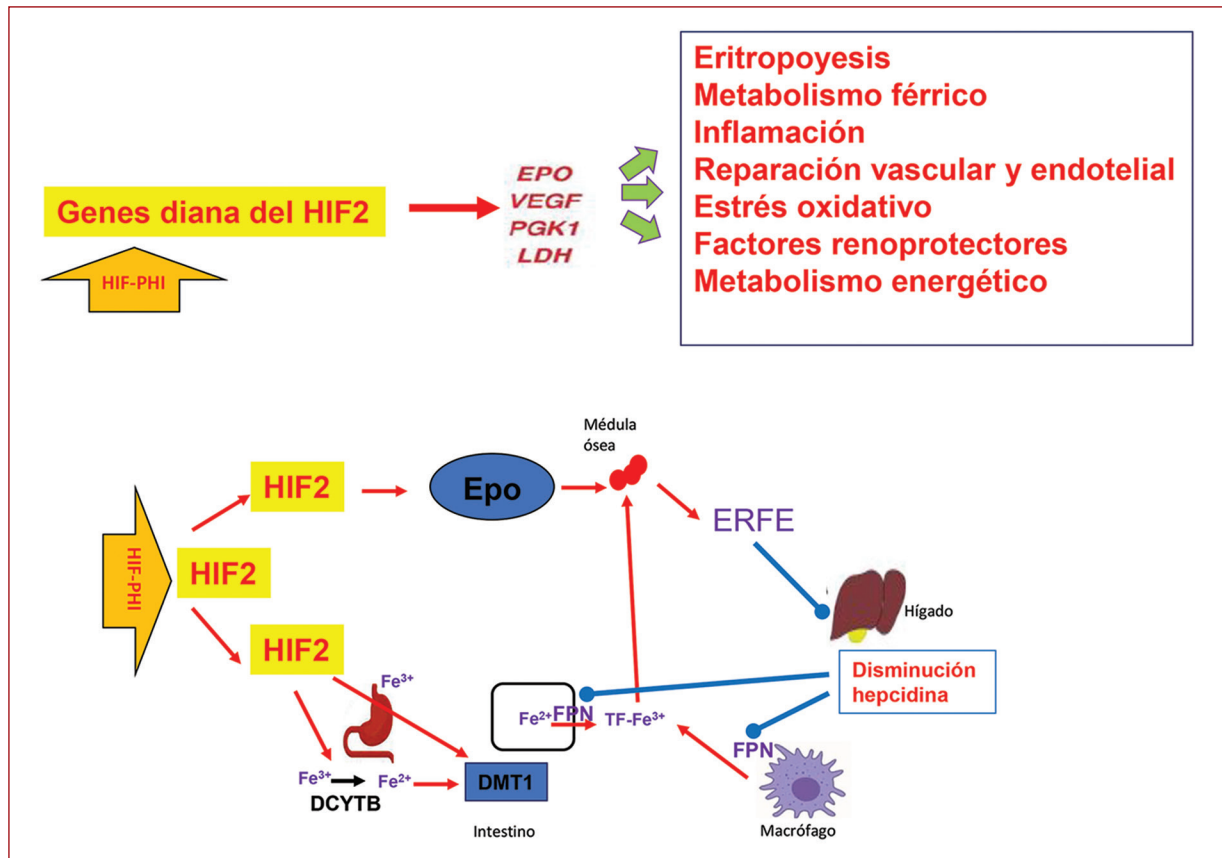
Una reducción en la actividad catalítica de la PHD, ya sea bajo hipoxia o como resultado de la inhibición farmacológica (inhibidor de HIF-PHD [HIF-PHI], -dustat)<sup>3-7</sup> (Fig. 2) da como resultado la no degradación del HIF- $\alpha$ , su translocación nuclear y aumento de la transcripción

de genes regulados por HIF como Epo, el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), la fosfoglicerato cinasa 1 (PGK1), la lactato deshidrogenasa (LDH) y otros. Estos genes regulan el metabolismo celular y la función mitocondrial, la inflamación, la función vascular, el estrés oxidativo y otras respuestas.

Es decir, la inhibición de la PHD (o de la proteína von Hippel-Lindau) induce un aumento de la transcripción de genes diana regulados por HIF. Mutaciones de los componentes de esta vía del sensor de oxígeno (VHL, PHD2 y HIF-2 $\alpha$ ) pueden alterar el control de la síntesis de Epo, originando eritrocitosis con niveles de EPO elevados<sup>1</sup>.

### **El factor de transcripción inducido por la hipoxia coordina la eritropoyesis con el metabolismo férrico<sup>1,3-7</sup>**

La estimulación de la actividad eritropoyética inducida por Epo aumenta la demanda de hierro. Para cumplir con estas demandas, la absorción y utilización



**Figura 2.** Modelo integrado del tratamiento con inhibidores de HIF-PHD (HIF-PHI, dustat). La reducción en la actividad de la PHD, ya sea bajo hipoxia o como resultado de la inhibición farmacológica (inhibidores de HIF-PHD [HIF-PHI, dustat]) da como resultado la activación de genes diana regulados por HIF, como el factor de crecimiento vasculoendotelial (VEGF), la eritropoyetina (Epo), la fosfoglicerato cinasa 1 (PGK1), la lactato deshidrogenasa (LDH) y otros muchos genes implicados en respuestas a la hipoxia. Estos genes diana regulan el metabolismo celular y la función mitocondrial, la inflamación, la función vascular, el estrés oxidativo y otras respuestas. Además, el HIF modula el metabolismo férrico favoreciendo una mayor disponibilidad de Fe, ya que estimula su absorción intestinal de forma directa (DCYTB y DMT1 son factores dependientes del HIF). La Epo, al estimular la eritropoyesis, aumenta factores inhibidores de la hepcidina, como ERFE, lo que también aumenta la liberación de Fe desde los macrófagos y a nivel intestinal. Un inhibidor de HIF-PHD será capaz de estimular eficazmente la producción de Epo endógena en pacientes en hemodiálisis. Una característica común de HIF-PHI es la presencia de una cadena lateral de carbonilglicina, que es estructuralmente análoga a 2-OG (daprodustat, roxadustat y vadadustat). El molidustat es estructuralmente diferente y no contiene una cadena lateral de carbonilglicina. Con respecto a la especificidad, los HIF-PHI parecen dirigirse selectivamente a las PHD y no sobre HIF. HIF: factor inducible por hipoxia; Fe: hierro; HIF-PHI: hipoxia inducible inhibidor del factor proil hidroxilasa; EPO: eritropoyetina; Tf: transferrina; DCYTB: citocromo B duodenal; DMT1: transportador de metal divalente 1; MO: médula ósea; FPN: ferroportina; ERFE: eritroferrona.

de hierro deben ser ajustadas (Fig. 2). El HIF aumenta directamente a nivel duodenal la transcripción del transportador de metal divalente 1 (DMT1) y del citocromo B duodenal (DCYTB) y, por lo tanto, promueve la absorción de hierro. Además, el HIF regula la transcripción de transferrina, el receptor de la transferrina tipo 1, ceruloplasmina, hemooxigenasa 1 y ferroportina (FPN), el único exportador de hierro celular conocido.

La hepcidina induce la degradación de la FPN, lo que se asocia con reducción de la absorción

intestinal de hierro y alteración de su liberación desde los depósitos macrófagos. En pacientes con ERC avanzada los niveles de hepcidina están frecuentemente elevados y contribuyen a la patogenia de la anemia renal.

La activación del HIF suprime de modo indirecto, mediante la Epo, la producción de hepcidina en el hígado mejorando la captación y movilización de hierro.

La relación entre el HIF y el metabolismo del Fe es bidireccional, ya que el propio Fe modula la activación

de HIF. El gen que codifica el HIF- $\alpha$  contiene un elemento de respuesta al Fe (IRE), que se une a las proteínas reguladoras del hierro (IRP). Al igual que en la ferritina, en presencia de Fe bajo intracelular, la unión de IRP al IRE del HIF inhibe la traducción de HIF y por lo tanto disminuye los niveles de la proteína HIF.

Esto refleja el interés terapéutico en modular esta vía metabólica del HIF-PHD estimulándola para tratar anemias<sup>3-7</sup> y otras patologías con hipoxia<sup>4</sup> o inhibiéndola en patologías con eritrocitosis<sup>6,8</sup>.

### Clasificación fisiopatológica de la anemia

La Epo sérica permite evaluar el estímulo eritropoyético. Según el grado de anemia, se producirá Epo que estimulará la eritropoyesis para compensar la anemia<sup>9</sup>.

En la anemia, la Epo no debe valorarse en términos absolutos, los niveles de Epo deben expresarse en relación con la Hb. Por ello se debe determinar la curva de regresión de la Epo sérica vs. la Hb en una anemia de referencia (en este caso la anemia ferropénica sin inflamación). Después se definirá los límites de confianza del 95% en cada punto. En la práctica clínica, esta respuesta se puede evaluar fácilmente por medio de los niveles de Epo observados con los previstos para la cifra de Hb (ratio O/P). La relación O/P promediada es de  $1,00 \pm 0,11$  en pacientes con la anemia de referencia (intervalo de confianza del 95%: 0,80-1,19): valores inferiores a 0,80 indican una respuesta Epo inadecuada para la anemia. Así, la ratio O/P de la Epo será adecuada en las anemias hemolíticas y muy disminuida en la anemia por ERC. La producción de Epo suele estar bloqueada (se produce, pero en concentraciones insuficientes) en la anemia de tipo crónico (ATC) o inflamatoria (neoplasias sólidas, linfomas, mieloma). Por último, la ratio O/P está aumentada en pacientes con niveles bajos de actividad eritroide, como ocurre en la anemia aplásica o la eritroblastopenia. Es decir, el segundo determinante principal de la Epo es la masa de precursores eritroides, que podemos medir con el receptor soluble de la transferrina (RsTF) (masa eritroblástica). Usando el RsTF y la Epo se han descrito cuatro patrones principales de eritropoyesis: normal, hiperdestrucción (con variantes de hemólisis o eritropoyesis ineficaz, para ello hay que usar los reticulocitos), hipoproliferación medular y producción bloqueada de la Epo (Tabla 1)<sup>9</sup>.

La importancia de los niveles de Epo radica en que puede servir como guía del tratamiento con Epo<sup>10-13</sup>. Así, cuando la ratio O/P es baja, sugiere que el tratamiento con Epo podrá mejorar la anemia. En cambio, cuando está elevada el beneficio esperable es muy escaso o

nulo. Además, puede sugerir la dosis de Epo para tratar la anemia<sup>12</sup>. Este concepto ha sido ampliamente utilizado en diferentes tipos de anemia, en las ATC<sup>13</sup>, en especial en síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo (SMD-BR) las guías recomiendan su uso<sup>14-17</sup>.

### Fármacos antianémicos

Un fármaco antianémico dependerá del tipo de anemia. La administración de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE), es el tratamiento estándar actual para los pacientes con anemia renal y otras anemias (SMD-BR, ATC)<sup>1,3,4,7,13,15-18</sup>. Entre los AEE están las preparaciones de Epo humana recombinante de primera generación (rhEpo) epoetina alfa y epoetina beta, y las epoetinas de segunda generación, darbepoetina alfa y epoetina beta pegol (metoxi polietilenglicol-epoetina  $\beta$ ), con una vida media prolongada. Más recientemente, se han introducido en el mercado biosimilares de la epoetina original<sup>1,3,4,7,15-18</sup>.

### La anemia en la enfermedad renal crónica

Es multifactorial, pero los niveles bajos de Epo endógena se considera el principal factor. El tratamiento de la anemia de la ERC ha mejorado sustancialmente con la aparición de los AEE y el uso generalizado de hierro intravenoso<sup>1,3-7</sup>. Existe controversia sobre los objetivos óptimos de Hb y hierro, la evidencia actual demuestra un claro beneficio de los AEE si los niveles de Hb están por encima de 10 g/dl, pero también un mayor riesgo si la Hb supera los 13 g/dl. El objetivo de Hb está entre 10 y 12 g/dl. En los casos con Hb > 13,5 g/dl se observó un mayor riesgo de muerte, infarto de miocardio, hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva y accidente cerebrovascular, sin mejora en la calidad de vida<sup>3-7</sup>.

### En los síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo

También se usan los AEE (con/sin CSF-G) con niveles séricos de Epo < 500 U/l. Utilizando el sistema de puntuación nórdico, los pacientes con SMD-BR con Epo sérica < 100 U/l y un requerimiento de transfusión de < 2 u/mes tienen una probabilidad > 70% de respuesta<sup>14-18</sup>.

### En la anemia de tipo crónico

Sobre todo, en la asociada al cáncer los AEE con/sin hierro suelen ser efectivos en su tratamiento, pero

**Tabla 1.** Clasificación fisiopatológica de las anemias y tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE)

Patrón de respuesta*	Ratio O/P Epo	Producción Epo	Dosis inicial AEE	Patologías
Fisiológica	Normal (0,8-1,2)	Adecuada	Ep: 450-900 u/kg/s DA: 2,25-4,5 mcg/kg/s	Anemias hemolíticas
ATC	Disminuida (entre 0,4 y 0,8)	Bloqueada	Ep: 300-450 u/kg/s DA: 1,5-2,25 mcg/kg/s	Neoplasia Linfomas Mieloma
ERC	Disminuida (< 0,4)	Ausente	Ep: 150-300 u/kg/s DA: 0,75-1,5 mcg/kg/s	Anemia renal en diálisis o no
SMD/NMP	Variable	Variable	Ep: 450-900 u/kg/s DA: 2,25-4,5 mcg/kg/s	Aplicar <i>score</i> escandinavo en SMD Si Epo > 500 u/l no dar AEE
MO† Hipoproliferativa	Elevada (> 1,2)	Aumentada	No dar	Anemia aplásica Eritroblastopenia

\*Las anemias pueden presentar varios mecanismos a la vez, entonces los patrones pueden aparecer superpuestos. Por ejemplo, SMD y ERC, ERC y ATC, etc., La ratio O/P de la Epo nos ayudará a dirigir la terapia con AEE.

†El receptor soluble de la transferrina estará disminuido.

Epo: eritropoyetina; Ep: epoetinas alfa y beta en u/kg/s (unidades por kg semanales); DA: darbepoetina en mcg/kg/s (milicentigramos por kg semanales); ATC: anemia de tipo crónico; ERC: enfermedad renal crónica; SMD: síndrome mielodisplásico; NMP: neoplasia mieloproliferativa; MO: médula ósea.

su uso viene matizado por el mayor riesgo tromboembólico y de progresión de las neoplasias<sup>13</sup>.

### **Nuevas terapias antianémicas**

La anemia asociada con la ERC y los SMD-BR son áreas importantes para el desarrollo de nuevas terapias para mejorar las disponibles (AEE y/o los preparados de hierro). Idealmente, un nuevo fármaco antianémico debe tener un precio razonable, riesgo mínimo de efectos adversos y una dosificación y administración claras y oral. Una opción futurista sería poder tratar la anemia renal y la deficiencia concomitante de hierro con un único fármaco.

Se han propuesto varios candidatos a agentes antianémicos (alternativas a los AEE) (Tabla 2). Algunos candidatos presentan resultados muy prometedores, entre ellos los fármacos que estabilizan el HIF inhibiendo las PHD (inhibidores de HIF-PHD o HIF-PHI o -dustats)<sup>1,3-7</sup>.

### **INHIBIDORES DE HIF-PHD O HIF-PHI O -DUSTATS (TABLAS 2 Y 3)**

Los HIF-PHI son una nueva clase de medicamentos para el tratamiento de la anemia. Las PHD pertenecen a una gran familia de dioxigenasas con más de 60 miembros. Estas dioxigenasas son dependientes de 2-OG ( $\alpha$ -ketoglutarato), de O<sub>2</sub> y de Fe. La inhibición de las PHD puede realizarse mediante compuestos que

desplazan el Fe, quelantes de Fe, miméticos de 2-OG y competidores de HIF.

- El primer grupo lo constituyen compuestos que desplazan el Fe del centro activo de las PHD, su sustitución conduce a su inactivación. Este grupo incluye iones metálicos como manganeso, zinc, níquel y cobalto.
  - El segundo grupo incluye quelantes de Fe. La deferoxamina estabiliza HIF.
  - El tercer grupo de inhibidores explota el hecho de que la HIF-PHD pertenece a la familia de dioxigenasas dependientes de 2-OG. Los análogos estructurales del 2-OG inhibirán las enzimas. Esta forma de inhibir HIF-PHD es más específica que la sustitución de hierro o la quelación, ya que el hierro está involucrado en muchos procesos celulares. Los representantes más estudiados de este grupo de inhibidores son la dimetiloxalilglicina (DMOG) y los HIF-PHI.
  - Por último, el cuarto grupo está representado por derivados de 8-oxiquinolina que se unen al Fe en el centro activo de HIF-PHD y no en otras enzimas conocidas de esta familia. La adaptaquina y su análogo neuradapt exhiben una actividad en la estabilización de HIF. Ambos se encuentran en la etapa de investigación preclínica y, por lo tanto, demasiado lejos de los ensayos clínicos<sup>3-7</sup>.
- Actualmente hay varios HIF-PHI que han completado varios ensayos clínicos en fase III o están en vías de hacerlo: roxadustat, daprodustat, vadadustat, molidustat, desidustat o enarodustat<sup>3-7</sup>.



**Tabla 2.** Candidatos a agentes antianémicos (alternativas a los agentes estimulantes de la eritropoyesis, AEE)

Tipo	Fármacos	Patologías
Biosimilares de la Epo	Epoetin-alfa HX575(Binocrit), Epoetin-alfa epbx (Retacrit), Epoetin kappa	Similares a AEE
Epo híbridos	EPO-hFc, EPO-hyFc, GC-1113	ERC
Péptidos Epo-miméticos (EMP)	Peginesatide* <i>Erythropoietin mimetic compound</i> (AGEM400(HES)). EMP <i>antibody fusion proteins (erythropoietin mimetic antibody fusion CNTO 528, Epo receptor agonist CNTO 530).</i>	ERC
Terapia génica	<i>Pegolsihematide Epo gene therapy</i> (Medgenics.com TARGTEPO™)	ERC
Moduladores de la eritropoyesis Inhibidores de HIF-PHD (estabilizadores del HIF) -dustats	Roxadustat, vadadustat, daprodustat, molidustat, enarodustat	ERC, SMD
Moduladores de la eritropoyesis Moduladores de la hepcidina	Antagonistas hepcidina Inhibidores de la producción de hepcidina Inhibidores del receptor de BMP Anticuerpos antihepcidina	ERC, SMD, ATC
Moduladores de la eritropoyesis Inhibidores de la telomerasa	Imetelstat	SMD
Moduladores de la eritropoyesis Inmunomoduladores	Lenalidomida	SMD
Moduladores de la eritropoyesis Erythropoiesis maturation agents (EMA)	TGF- $\beta$ <i>ligand traps</i> . Luspatercept, sotatercept	SMD, talasemias
Moduladores de la eritropoyesis Estimuladores de la PK	Mitapivat, etapivat	PK, talasemias, ECF, SMD, ERC

\*Retirado después de su aprobación por reacciones anafilácticas mortales.

Epo: eritropoyetina; ERC: enfermedad renal crónica; HIF-PHD: factor inhibidor de la hipoxia, prolil-hidrolasas; SMD: síndrome mielodisplásico; ATC: anemia de tipo crónico; PK: piruvato cinasa; ECF: enfermedad de células falciformes.

### Características de los HIF-PHI<sup>3-7</sup>

Todos los HIF-PHD actuales, administrados por vía oral, son capaces de estimular eficazmente la producción de Epo endógena en la ERC, incluso en hemodiálisis. Los niveles circulantes de Epo aumentan, pero de forma moderada (a diferencia de los AEE). Todos ellos afectan al metabolismo férrico en el sentido de mejorar la disponibilidad de Fe para la eritropoyesis. Así, disminuyen la hepcidina y la ferritina y aumenta la transferrina.

Una característica común de HIF-PHI es la presencia de una cadena lateral de carbonilglicina, que es estructuralmente análoga a 2-OG (daprodustat, roxadustat y vadadustat). El molidustat es estructuralmente diferente y no contiene una cadena lateral de carbonilglicina. Los HIF-PHI son específicos de las PHD y no de los HIF.

Tienen diferencias en la farmacodinámica y la farmacocinética, lo que probablemente determina diferencias en su interacción con el sistema HIF y, por lo tanto, conduce a algunas diferencias en los perfiles de

eficacia y seguridad (Tabla 3). En un metaanálisis<sup>18</sup> de cinco de estos inhibidores de la PHD todos son eficaces para aumentar y mantener los niveles de Hb tanto en pacientes con anemia por ERC con/sin diálisis con un perfil de seguridad satisfactorio a corto plazo. Como se suponía, se observó una mejor disponibilidad de Fe, como lo demuestra la disminución de la hepcidina y de la ferritina con aumento de la transferrina.

Coherentemente con el conocimiento de que la vía HIF regula la inflamación, la terapia con HIF-PHI está menos influenciada por la inflamación en comparación con la terapia con AEE<sup>5</sup>.

El sistema HIF controla una amplia gama de vías, algunas de ellas apenas conocidas. Esto puede representar nuevos efectos positivos, pero también eventos adversos no deseados. El más preocupante es el aumento del VEGF, que puede suponer un mayor riesgo de cáncer y empeoramiento de la retinopatía diabética, aunque por ahora no se observado. Otras posibles complicaciones incluyen hipertensión pulmonar y

**Tabla 3.** Características de los fármacos inhibidores de la vía factor inhibidor de la hipoxia- proil hidrolasas (HIF-PHD)

	<b>Ruxodustat (Evrenzo™)</b>	<b>Vadadustat (Vafseo™)</b>	<b>Daprodustat (Duvroq™)</b>	<b>Enarodustat (Enaroy™)</b>	<b>Molidustat</b>
Administración	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral
Vida media (h)	8-12	4,5	4	8,7	
PHD/HIF	PHD 1,2,3 HIF-1 $\alpha$ y 2 $\alpha$	PHD 3 > 2 HIF-2 $\alpha$ > 1 $\alpha$	PHD 2,3 HIF-1 $\alpha$ y 2 $\alpha$	PHD 2	PHD 2 > 1 y 3 HIF-1 $\alpha$ y 2 $\alpha$
Patologías	ERC (fase III) SMD-BR (fase II, fase III en marcha) EBP por AEE No anemia	ERC (fase III)	ERC (fase III)	ERC (fase III)	ERC (fase II)
Resultados	En ERC Aumenta Hb Disminuye transfusiones Mejora metabolismo férrico Mejora colesterol No efecto de la inflamación En SMD-BR IT: 37,5% Reducción: 58,3%	Aumenta Hb Disminuye transfusiones Mejora metabolismo férrico	Aumenta Hb Disminuye transfusiones Mejora metabolismo férrico Mejora colesterol	Aumenta Hb Disminuye transfusiones Mejora metabolismo férrico	Aumenta Hb Mejora metabolismo férrico
Efectos adversos	TE HTA HiperK ¿Neoplasias?	TE HTA	TE HTA	TE HTA	¿?
Licencia	Varios países, EMEA, No FDA	Varios países, EMEA, No FDA	Varios países, EMEA, FDA en proceso	Japón	

ERC: enfermedad renal crónica; Hb: hemoglobina; SMD-BR: síndrome mielodisplásico de bajo riesgo; EBP: eritroblastopenia; AEE: agentes estimulantes eritropoyéticos; IT: independencia transfusional; Reducción: reducción igual o mayor al 50% en la carga transfusional previa; TE: enfermedad tromboembólica; HTA: hipertensión arterial; HiperK: hiperpotasemia; EMA: Agencia Europea del Medicamento; FDA: *Food and Drug Administration*.

crecimiento de quistes en pacientes con poliquistosis renal<sup>3-6</sup>.

### **Roxadustat<sup>3-7,18</sup>**

Es el HIF-PHI con estudios clínicos más avanzados.

#### **Estudios en la anemia de la enfermedad renal crónica**

Un estudio por metaanálisis de sus estudios aleatorizados (fase III)<sup>18</sup>, que incluyen varios miles de pacientes, reportó que se elevó la Hb frente a placebo y no fue inferior a la Hb conseguida con los AEE (epoetinas y darbepoetina) en la anemia de la ERC tanto en diálisis como no en diálisis. Además, se elevó la transferrina y la capacidad total de transporte de Fe. Al mismo tiempo disminuyó la hepcidina y la ferritina. Los pacientes que reciben roxadustat redujeron las necesidades de Fe. Los que tomaban roxadustat y tenían la proteína C reactiva también aumentaron la Hb. El roxadustat indujo la disminución temprana y sostenida de colesterol total,

LDL-colesterol y de los triglicéridos como efecto pleiotrópico. Este efecto se observa en algunos, pero no todos los inhibidores. Se desconoce si estos cambios se traducen en beneficios cardiovasculares<sup>18</sup>.

Los efectos adversos que llevaron a la suspensión del tratamiento fueron más frecuentes en el grupo de roxadustat<sup>3</sup>. Se ha demostrado una mayor frecuencia de hiperpotasemia leve y acidosis metabólica que con los AEE, la primera como probable consecuencia de la segunda<sup>19</sup>.

El roxadustat ha sido efectivo en el tratamiento de casos aislados de aplasia pura de serie roja en paciente con ERC tratados con AEE<sup>20</sup>.

#### **Estudios en los síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo**

El roxadustat se está evaluando en este contexto. El estudio MATTERHORN<sup>21</sup> es un estudio de fase II/III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en la anemia del SMD-BR. En esta fase II (fase abierta de

selección de dosis), los pacientes recibieron 1,5, 2,0 y 2,5 mg/kg. Se valoró como variable principal de eficacia la independencia transfusional (IT). Además, como variables secundarias de eficacia se estudió la proporción de pacientes con una reducción  $\geq 50\%$  en las transfusiones. De los 24 pacientes tratados, la IT se logró en 9 pacientes (37,5%); 7 de estos pacientes recibieron una dosis de 2,5 mg/kg. Se logró una reducción  $\geq 50\%$  en las transfusiones de hemáties en el 54,2 y el 58,3% de los pacientes a las 28 y 52 semanas, respectivamente. El roxadustat oral dosificado tres veces por semana fue bien tolerado. No hubo muertes ni progresión a leucemia mieloide aguda. Con base en estos resultados, 2,5 mg/kg tres veces por semana ha sido la dosis inicial elegida para el estudio fase III en curso.

El roxadustat es una opción oral atractiva para controlar la anemia si se confirman las tasas de respuesta preliminares. Sin embargo, debe compararse directamente con la terapia con AEE en SMD-BR para determinar si estas tasas de respuesta persisten. Dado su mecanismo de acción mediado por Epo, la eficacia del roxadustat después del fallo de AEE no está clara<sup>21</sup>.

El roxadustat (EVRENZO™) fue aprobado, como primer fármaco de una nueva clase terapéutica, en China, Japón, Chile, Corea del Sur, Reino Unido y por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento de la anemia de la ERC en pacientes adultos<sup>3-7</sup>. Sin embargo, no ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) pues al reanalizar los datos presentados para su autorización por los miembros de la FDA encontraron que los pacientes con roxadustat presentaron una relación dependiente de la dosis con los eventos tromboembólicos superior que con otros AEE. Por lo tanto, algunos miembros del comité de la FDA cuestionaron su eficacia y seguridad e instaron a obtener más evidencia clínica antes de la aprobación<sup>22</sup>.

Dado que se ha identificado al factor HIF-1 $\alpha$  como regulador positivo de la expresión de HbF *in vitro*, el tratamiento de eritroblastos derivados de donantes sanos con el inhibidor de roxadustat hizo que la HbF aumentara con un efecto aditivo a la hidroxiurea. La regulación del gen de la globina por el O<sub>2</sub> proporciona un mecanismo para la inducción de HbF durante la eritropoyesis de estrés y un nuevo enfoque terapéutico novedoso para las hemoglobinopatías<sup>23</sup>.

### Vadadustat<sup>3-7,20</sup>

El vadadustat en la anemia asociada a ERC con/sin diálisis comparado con placebo aumentó la tasa de respuesta de la Hb y no fue inferior con los AEE. En comparación con placebo o AEE, el vadadustat disminuyó la

hepcidina y la ferritina y aumentó la transferrina y la capacidad total de transporte de Fe. En comparación con placebo o darbepoetina alfa, el vadadustat aumentó significativamente el riesgo de efectos adversos digestivos, pero no aumentó significativamente el riesgo de eventos adversos graves, especialmente la mortalidad por eventos cardiacos y accidente cerebrovascular no fatal.

El vadadustat (VAFSEO™) ha sido aprobado en varios países, también por la EMA, pero ha sido rechazado por la FDA, por los mismos argumentos que el roxadustat<sup>3-7</sup>.

### Daprodustat<sup>3-7,20</sup>

Los resultados en varios estudios aleatorizados comparando daprodustat con placebo o AEE, en ERC dependientes o no de diálisis, son similares a otros inhibidores. El daprodustat no presentó mayor riesgo de efectos adversos. El daprodustat (DUVROQ™) ha sido aprobado en varios países, también por la EMA. La FDA admitió su aplicación y está considerando su autorización.

### Enarodustat<sup>3-7,20</sup>

Se han realizado algunos estudios aleatorizados en población japonesa con anemia por ERC, con resultados similares a otros inhibidores. El enarodustat (ENAROY™) ha sido autorizado en Japón.

### Molidustat y desidustat<sup>3-7,20</sup>

Ambos fármacos están en fases tempranas de desarrollo. Se han efectuado varios estudios aleatorizados en población japonesa con anemia por ERC, con resultados similares a otros fármacos inhibidores.

### Aplicaciones potenciales de los HIF-PHI en otras enfermedades<sup>3-7</sup>

Como el HIF está involucrado en muchas condiciones fisiológicas y patológicas, se han realizado esfuerzos para extender el uso potencial de HIF-PHI más allá de la anemia. Hay alguna evidencia científica de que podrían ser útiles en:

- Protección de la lesión renal aguda (IRA) y crónica. Dado que la isquemia es un factor patológico importante, la evidencia acumulada demuestra que el roxadustat aumenta la expresión de HIF en modelos de IRA inducida por isquemia, hipoxia o intoxicación y puede activar múltiples genes diana para desempeñar un papel protector renal.
- Prevención de la retinopatía del prematuro, desprendimiento de retina y disfunción de las glándulas de

Meibomio. En los bebés prematuros, la suplementación con oxígeno induce toxicidad en el desarrollo de la retina y su consecuencia es nuevos casos de ceguera infantil cada año. La activación farmacológica del HIF por roxadustat puede prevenir la retinopatía experimental inducida por oxígeno y, por lo tanto, tiene el potencial de prevenir la ceguera en los niños. En el desprendimiento de retina se activa un gen diana específico de la vía HIF-PHD, *BNIP3*, para proteger a la célula de la muerte celular. La inyección retroorbital de roxadustat mejora la protección selectiva en modelos experimentales. La disfunción de las glándulas de Meibomio ha mejorado en modelos de laboratorio con roxadustat. Estos resultados han de verificarse *in vivo* en la enfermedad del ojo seco.

- Regeneración de huesos y tendones. Casi el 10% de las fracturas presentan problemas de curación, se debe a una reducción del flujo vascular y de nutrientes en el sitio de la lesión. La activación de la vía HIF por deferroxamina (DFO) aumenta la expresión de VEGF y estimula la angiogénesis en un modelo murino. El roxadustat mejoró la condrogénesis y la diferenciación de varias células en tenocitos.
- Enfermedades cardiovasculares. Un pretratamiento con roxadustat, lo mismo que sucede con los AEE, produce tolerancia isquémica, con reducción del área de infarto. roxadustat y molidustat tienen este efecto protector en modelos de cardiopatía isquémica. El roxadustat protege contra la aterosclerosis en modelos murinos con inactivación de apolipoproteína E (ApoE<sup>-/-</sup>).
- Efecto neuroprotector. El tratamiento preisquémico con HIF-PHI disminuye el infarto en modelos de isquemia cerebral focal en roedores. También el roxadustat protege la médula espinal. Este hallazgo de neuroprotección se ha aplicado a la enfermedad de Parkinson, donde se ha comunicado un efecto neuroprotector del roxadustat.
- Cicatrización de heridas y el trasplante de tejidos. La estabilización del HIF-1 $\alpha$  es un factor en la mejora de la cicatrización de heridas. Se ha comunicado mejoría en la cicatrización de heridas en voluntarios sanos con daprodustat tópico. También en pacientes con úlcera de pie diabético.

La estabilización farmacéutica del HIF-1 $\alpha$  con roxadustat en donantes cardíacos y renales mejora la lesión histológica en modelo de animales.

En conclusión, el pretratamiento breve con HIF-PHI puede ser de ayuda en la práctica para evitar daños de la quimiorradioterapia, en donantes y receptores de órganos para optimizar su conservación, en la

regeneración de huesos y tendones. La administración local de HIF-PHI en algunas alteraciones oculares. En la cardiopatía isquémica, la isquemia cerebral focal y la lesión de la médula espinal queda por demostrar si los HIF-PHI aún pueden desempeñar los roles protectores cuando se aplican después de la lesión<sup>4</sup>.

## Bibliografía

1. Schmid H, Jelkmann W. Investigational therapies for renal disease-induced anemia. *Expert Opin Investig Drugs*. 2016;25(8):901-16.
2. Rizzo A, Ciana A, Achilli C, Antonutto G, Minetti G. Neocytolysis: none, one or many? A reappraisal and future perspectives. *Front Physiol*. 2014;5:54.
3. Portolés J, Martín L, Broseta JJ, Cases A. Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:642296.
4. Miao M, Wu M, Li Y, et al. Clinical Potential of Hypoxia Inducible Factors Prolyl Hydroxylase Inhibitors in Treating Nonanemic Diseases. *Front Pharmacol*. 2022;13:837249.
5. Del Vecchio L, Minutolo R. ESA, Iron Therapy and New Drugs: Are There New Perspectives in the Treatment of Anaemia? *J Clin Med*. 2021;10(4):839.
6. Ghosh MC, Zhang DL, Ollivierre WH, et al. Therapeutic inhibition of HIF-2 $\alpha$  reverses polycythemia and pulmonary hypertension in murine models of human diseases. *Blood*. 2021;137(18):2509-2519.
7. Haase VH. HIF-prolyl hydroxylases as therapeutic targets in erythropoiesis and iron metabolism. *Hemodial Int*. 2017; Suppl 1:S110-S124.
8. Ghosh MC, Zhang DL, Ollivierre WH, et al. Therapeutic inhibition of HIF-2 $\alpha$  reverses polycythemia and pulmonary hypertension in murine models of human diseases. *Blood*. 2021;137(18):2509-2519.
9. Fillet G, Beguin Y. Monitoring of erythropoiesis by the serum transferrin receptor and erythropoietin. *Acta Clin Belg*. 2001;56(3):146-54.
10. Cazzola M, Beguin Y, Kloczko J, Spicka I, Coiffier B. Once-weekly epoetin beta is highly effective in treating anaemic patients with lymphoproliferative malignancy and defective endogenous erythropoietin production. *Br J Haematol*. 2003;122(3):386-93.
11. Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2005;26(21):2232-7.
12. Fattizzo B, Michel M, Zaninoni A, et al. Efficacy of recombinant erythropoietin in autoimmune hemolytic anemia: a multicenter international study. *Haematologica*. 2021;106(2):622-625.
13. Gilreath JA, Rodgers GM. How I treat cancer-associated anemia. *Blood*. 2020;136(7):801-813.
14. Cazzola M. Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1358-1374.
15. Killick SB, Ingram W, Culligan D, et al. British Society for Haematology guidelines for the management of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2021;194(2):267-281.
16. Schwind S, Jentzsch M, Kubasch AS, Metzeler KH, Platzbecker U. Myelodysplastic syndromes: Biological and therapeutic consequences of the evolving molecular aberrations landscape. *Neoplasia*. 2021;23(11):1101-1109.
17. Saygin C, Carraway HE. Current and emerging strategies for management of myelodysplastic syndromes. *Blood Rev*. 2021;48:100791.
18. Zheng Q, Yang H, Sun L, et al. Efficacy and safety of HIF prolyl-hydroxylase inhibitor vs epoetin and darbepoetin for anemia in chronic kidney disease patients not undergoing dialysis: A network meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2020;159:105020.
19. Zheng L, Tian J, Liu D, et al. Efficacy and safety of roxadustat for anaemia in dialysis-dependent and non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(3):919-932.
20. Cai KD, Zhu BX, Lin HX, Luo Q. Successful application of roxadustat in the treatment of patients with anti-erythropoietin antibody-mediated renal anaemia: a case report and literature review. *J Int Med Res*. 2021;49(4):3000605211005984.
21. Henry DH, Glaspy J, Harrup R, et al. Roxadustat for the treatment of anemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome: Open-label, dose-selection, lead-in stage of a phase 3 study. *Am J Hematol*. 2022;97(2):174-184.
22. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research Final Summary Minutes of the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee Meeting July 15, 2021. <https://www.fda.gov/media/151422/download>.
23. Feng R, Mayuranathan T, Huang P, et al. Regulation of Fetal Hemoglobin Expression By the VHL-HIF1 $\alpha$  Oxygen Sensing System. *Blood* 2021; 138 (Supplement 1): 574.

## Role of PIEZO1 in iron metabolism

Immacolata Andolfo<sup>1,2</sup>, Barbara Eleni Rosato<sup>1,2</sup>, and Roberta Russo<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli "Federico II"; <sup>2</sup>CEINGE Biotecnologie Avanzate, Napoli, Italy

In 2010, Patapoutian et al. reported their discovery of the ion channels PIEZO1 and PIEZO2 (after *πίεσι*, Greek for "pressure"), using a novel cellular screen for mechanosensitive elevations in intracellular calcium (Coste et al., 2010). PIEZO1 and PIEZO2 are mechanoreceptors, plasma membrane ion channels susceptible to activation by lateral stretch of the lipid bilayer membrane. Particularly, PIEZO1 is a mechanosensitive cation membrane channel expressed in a variety of tissues, where it plays a crucial role in several physiological processes ranging from erythrocyte volume homeostasis to lymphatic vessel formation and bone homeostasis (Murthy et al., 2017; Lai et al., 2021). In the red blood cell (RBC), it is involved in the regulation of hydration and cellular volume. Indeed, gain of function mutations (GoF) in PIEZO1 cause dehydrated hereditary stomatocytosis, a hemolytic anemia characterized by abnormal RBC volume and dehydration (Zarychanski et al., 2012; Andolfo et al., 2013; Andolfo et al., 2018a). GoF mutations in PIEZO1 cause delayed inactivation of the channel that favors influx of calcium ions that subsequently activate Gárdos channels and calcium-activated potassium channels (Ma et al., 2015). The phenotype of patients with DHS ranges from asymptomatic to severe, with massive hemolysis. In general, these patients show well-compensated macrocytic hemolytic anemia, with high reticulocyte counts and mild jaundice (Andolfo et al., 2018b; Picard et al., 2019).

Due to the significant contribution to the recognition of PIEZO ion channels for sensing mechanical stress, Ardem Patapoutian received the 2021 Nobel Prize in Physiology or Medicine (jointly) (Andolfo et al., 2021).

Patients with DHS frequently suffer from iron overload, regardless of their transfusion regimen, degree of anemia, and splenectomy (Andolfo et al., 2018b; Picard et al., 2019). Considering the high expression levels of PIEZO1 in the human fetal liver and in mouse liver at birth that we reported in a previous study (Andolfo et al., 2013), we speculated that PIEZO1 has a direct role in the liver. Moreover, DHS patients can exhibit hyperferritinemia (and even hemosiderosis) accompanied by very low values of plasma hepcidin. Overexpression and chemical activation in hepatoma cell lines of the R2456H and R2488Q PIEZO1 GoF mutants induced stronger Ca<sup>2+</sup> influx than in cells expressing WT PIEZO1. The increased Ca<sup>2+</sup> signal was associated with ERK phosphorylation, inhibition of the BMP/SMADs pathway, and decreased expression of *HAMP*, encoding hepcidin (Andolfo et al., 2020). PIEZO1 involvement in iron metabolism was further confirmed in constitutive and in macrophage-specific transgenic PIEZO1 GoF mice. By 1 year of age, these mice develop severe hepatic hemosiderosis with elevated serum ferritin and transferrin saturation, accompanied by increased erythrophagocytosis, erythropoiesis, and erythroferrone (Ma et al., 2021). Increased serum ferritin and transferrin saturation were also observed in the over-40 age subgroup of African Americans carrying the E756del variant in PIEZO1 that confers malaria resistance (Ma et al., 2018).

Precisely, how PIEZO1 regulates iron metabolism is under evaluation. The *in vitro* pharmacological rescue provides valuable clues that might be therapeutically exploitable.

Available online:  
Sangre. 2022;41(Supl):138-139  
[www.revistasangre.com](http://www.revistasangre.com)

0036-4355 / © 2022 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

The new findings suggest that assessing patients with clinically relevant iron accumulation of unknown or uncertain cause for PIEZO1 GOF variants are relevant. The development of new drugs modulating PIEZO1 function is very promising considering that treatment of chronic iron overload remains challenging and patients require life-long phlebotomy, with only a few oral chelation drugs available.

## References

1. Andolfo I, Alper SL, De Franceschi L, Auriemma C, Russo R, De Falco L, et al. Multiple clinical forms of dehydrated hereditary stomatocytosis arise from mutations in PIEZO1. *Blood*. 2013;121:3925-35.
2. Andolfo I, Alper SL, Iolascon A. Nobel prize in physiology or medicine 2021, receptors for temperature and touch: implications for hematology. *Am J Hematol*. 2022;97:168-70.
3. Andolfo I, Rosato BE, Manna F, De Rosa G, Marra R, Gambale A, et al. Gain-of-function mutations in PIEZO1 directly impair hepatic iron metabolism via the inhibition of the BMP/SMADs pathway. *Am J Hematol*. 2020;95:188-97.
4. Andolfo I, Russo R, Gambale A, Iolascon A. Hereditary stomatocytosis: an underdiagnosed condition. *Am J Hematol*. 2018b;93:107-21.
5. Andolfo I, Russo R, Rosato BE, Manna F, Gambale A, Brugnara C, et al. Genotype-phenotype correlation and risk stratification in a cohort of 123 hereditary stomatocytosis patients. *Am J Hematol*. 2018a;93:1509-17.
6. Coste B, Mathur J, Schmidt M, Earley TJ, Ranade S, Petrus MJ, et al. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science*. 2010;330:55-60.
7. Lai A, Cox CD, Sekar NC, Thurgood P, Jaworowski A, Peter K, et al. Mechanosensing by piezo1 and its implications for physiology and various pathologies. *Biol Rev*. 2021;97:604-14.
8. Ma S, Cahalan S, LaMonte G, Grubaugh ND, Zeng W, Murthy SE, et al. Common PIEZO1 allele in African populations causes RBC dehydration and attenuates *Plasmodium* infection. *Cell*. 2018;173:443-55.e12.
9. Ma S, Dubin AE, Zhang Y, Mousavi SA, Wang Y, Coombs AM, et al. A role of PIEZO1 in iron metabolism in mice and humans. *Cell*. 2021;184:969-82.
10. Murthy SE, Dubin AE, Patapoutian A. Piezos thrive under pressure: mechanically activated ion channels in health and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2017;18:771-83.
11. Picard V, Guitton C, Thuret I, Rose C, Bendelac L, Ghazal K, et al. Clinical and biological features in PIEZO1-hereditary xerocytosis and gardos-channelopathy: a retrospective series of 126 patients. *Haematologica*. 2019;104:1554-64.
12. Zarychanski R, Schulz VP, Houston BL, Maksimova Y, Houston DS, Smith B, et al. Mutations in the mechanotransduction protein PIEZO1 are associated with hereditary xerocytosis. *Blood*. 2012;120:1908-15.

## Citogenética en la era de la leucemia mieloide crónica

Teresa González Martínez

Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca, Salamanca, España

Las primeras descripciones de leucemia mieloide crónica (LMC), o como se le llamó en un principio, leucemia granulocítica crónica, se remontan a 1845. Dos patólogos independientes, John Bennett y Rudolf Virchow, documentaron pacientes con esplenomegalia, agrandamiento del hígado y leucocitosis<sup>1</sup>. Fue Virchow quien primero acuñó el término *Leukämie*, que significa «sangre blanca»<sup>1</sup>. En 1960, Peter Nowell y David Hungerford describieron un «cromosoma diminuto» anormal en pacientes con leucemia granulocítica crónica<sup>2</sup>, lo que representó la primera enfermedad que vinculaba una alteración cromosómica y el cáncer. Este cromosoma más tarde se conoció como el cromosoma Filadelfia (Ph). En 1973, Janet Rowley, mediante métodos de tinción cromosómica como las bandas de Giemsa, observó que el diminuto cromosoma era el resultado de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 (t(9;22))<sup>3</sup>. Esta fue la primera demostración de que una translocación cromosómica es causante de un cáncer.

Además, se identificó una pequeña región de hasta 5,8 kb en el cromosoma 22, dentro de la cual ocurrían todos los puntos de ruptura de la translocación y que se denominó región del grupo de puntos de ruptura (BCR). Posteriormente, BCR se convirtió en la denominación del gen del cromosoma 22 que se fusiona con ABL1. En resumen, BCR::ABL1 es el actor central en la patogenia de la LMC, y la expresión de su oncoproteína conduce a la expansión clonal de las células hematopoyéticas que albergan este gen de fusión. La LMC y sus descubrimientos asociados han actuado como paradigma para muchos tipos de cáncer.

### Características de la leucemia mieloide crónica

La LMC pertenece al grupo de neoplasias mieloproliferativas (MPN) caracterizadas por el crecimiento descontrolado de células mieloideas en diferentes etapas de maduración. Los pacientes pueden presentar dos/tres fases de la enfermedad: fase crónica (CP), fase acelerada (AP) y fase blástica (BP) o crisis blástica (BC), que se caracteriza por un porcentaje creciente de blastos de linaje mieloide, linfoide o mixto/indiferenciado. La mayoría de los pacientes presentan CP, pero si no se tratan progresarán a AP y luego a BC. Una pequeña fracción de pacientes puede evolucionar directamente a BC. Los síntomas de LMC son inespecíficos y pueden incluir fiebre, fatiga y pérdida de peso, a menudo como resultado de anemia y esplenomegalia. Con la progresión a BC, los síntomas pueden volverse más severos y pueden incluir dolor óseo y sangrado. Sin embargo, la mitad de los pacientes con LMC en PC no tienen síntomas y es posible que solo se les diagnostique después de un análisis de sangre ordinario<sup>4</sup>.

### Citogenética convencional y molecular (FISH) en la detección de la t(9;22) (q34;q11)

Los estudios de diagnóstico para nuevos pacientes con LMC se basan en las pruebas estándar de citogenética, hibridación fluorescente *in situ* (FISH) y reacción en cadena de la polimerasa transcripción inversa (RT-PCR). Los tres tipos detectan específicamente el cromosoma Ph y el gen de fusión BCR::ABL.

Disponible en internet:  
Sangre. 2022;41(Supl):140-143  
[www.revistasangre.com](http://www.revistasangre.com)

### **Citogenética convencional**

La citogenética es el estándar para detectar el cromosoma Ph y monitorizar la respuesta citogenética. Los resultados del cariotipo informan del número de metafases Ph-positivo de al menos 20 metafases (Baccarani et al., 2009). Además, es importante para detectar alteraciones adicionales, especialmente en el caso de evolución clonal en los clones Ph negativos/positivos (durante la terapia), que en casos raros pueden progresar a síndrome mielodisplásico o incluso a la leucemia mieloide aguda<sup>4</sup>.

### **Cariotipo Ph negativo en leucemia mieloide crónica**

Alrededor del 5 al 10% de los pacientes con LMC carecen de evidencia citogenética del cromosoma Ph. Estos reordenamientos crípticos de BCR::ABL1 pueden encontrarse en casos con un cariotipo normal y en casos con cariotipo complejo en los que no se detecta la t(9;22) por análisis citogenéticos convencionales. Tales reordenamientos pueden ser revelados por FISH. La ubicación más frecuente del gen de fusión BCR::ABL en reordenamientos cromosómicos complejos es en 22q11.2 pero también en 9q34, y en raras variantes BCR::ABL1 se transloca a cromosomas distintos. El pronóstico de los pacientes Ph negativos, BCR::ABL1 positivos, no es diferente de los que son Ph positivos, y por lo tanto, el tratamiento sigue siendo similar<sup>4</sup>.

### **Anomalías cromosómicas adicionales en leucemia mieloide crónica Ph positivo**

La mayoría de los pacientes con LMC muestran cambios solo en el cromosoma Ph a lo largo de la fase crónica. A medida que la LMC progresa a las fases avanzadas, las células positivas para el cromosoma Ph pueden adquirir nuevas anomalías cromosómicas adicionales (ACA), con mayor frecuencia una segunda copia del cromosoma Ph, i(17q), y trisomía 8 y 19. El aumento de la inestabilidad genética del clon de la leucemia Ph-positiva facilita la aparición de subclones con fenotipos más agresivos<sup>4</sup>.

### **Anomalías cromosómicas adicionales en leucemia mieloide crónica Ph negativo**

Entre el 4 y el 15% de los pacientes presentan anomalías cromosómicas en el clon Ph negativo durante el tratamiento de la LMC, como la trisomía 8, monosomía

7, nulisomía Y y otras aberraciones estructurales. La mayoría de los pacientes con tales anomalías tienen un curso benigno de la enfermedad, sin embargo, algunos casos se transforman a una fase más agresiva. Aunque estas anomalías son con frecuencia similares a aquellas comúnmente asociadas con el síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide, la ocurrencia de segundas leucemias es rara<sup>4</sup>.

No importa si las anomalías provienen de anteriores tratamientos, terapia con inhibidores de la tirosina cinasa (TKI), de la inestabilidad innata o la interacción de estas causas, en la mayoría de los pacientes no se observa un efecto sobre pronóstico.

### **FISH**

La FISH se utiliza para detectar el transcrito BCR: ABL para el diagnóstico, especialmente cuando la citogenética es negativa o cuando no se han obtenido células en metafase. Al combinar los estudios FISH con la citogenética de rutina se puede obtener mucha información, ya que se detecta el gen de fusión BCR::ABL1, las deleciones, las traslocaciones crípticas y traslocaciones variantes complejas. Sin embargo, la capacidad de la citogenética para monitorizar la evolución clonal en la enfermedad en fase avanzada no puede ser igualada por FISH. La RQ-PCR sigue siendo el estándar para la evaluación de enfermedad mínima residual antes y durante la discontinuación, una serie de los estudios en curso están investigando si un enfoque basado en PCR digital podría estratificar mejor a los respondedores profundos y si esto puede contribuir a aumentar las tasas de remisión libre de tratamiento<sup>4</sup>.

### **Definición de respuesta**

La asociación entre la respuesta citogenética (CyR) y la supervivencia convirtió a la respuesta citogenética en un estándar de la terapia para la LMC. La respuesta citogenética completa (CCyR) se definió como 0% de metafases Ph+, respuesta citogenética parcial (PCyR) como 1-35% de metafases Ph+, respuesta citogenética menor (MCyR) como 36-65% metafases Ph+, respuesta citogenética mínima (min CyR) como 66-95% metafases Ph+ y sin respuesta (NR) como > 95 de metafases Ph+<sup>5</sup>. La citogenética debe realizarse a los 3, 6 y 12 meses hasta que se logre un CCyR<sup>5</sup>.

Actualmente, la respuesta al tratamiento de primera línea es independiente del TKI que se utilice<sup>6</sup>. Las respuestas se definen como «óptimas», «advertencia» o «fallo». La respuesta óptima se asocia con una



duración de vida comparable con la de la población general, indicando que no hay indicación para un cambio en ese tratamiento. El fracaso significa que el paciente debe recibir un tratamiento diferente para limitar el riesgo de progresión y muerte<sup>6</sup>.

La respuesta molecular se monitoriza cada tres meses hasta una respuesta molecular mayor y luego cada seis meses. Niveles de transcripción de BCR::ABL1  $\leq$  10% a los tres meses,  $<$  1% a los seis meses y  $\leq$  0,1% a partir de los 12 meses definen la respuesta óptima, mientras que  $>$  10% a los seis meses y  $>$  1% a partir de los 12 meses definen fallo al tratamiento. Del mismo modo, PCyR a los tres meses y CCyR a partir de los seis meses en adelante definen la respuesta óptima, mientras que sin CyR a los tres meses, menos que PCyR a los seis meses, y menor que CCyR a partir de los 12 meses definir el fracaso.

La alta letalidad de los pacientes con LMC en BP requiere la identificación de pacientes de alto riesgo (HR) para prevenir la aparición de la BP. En general, la mediana de supervivencia en pacientes con LMC-BP suele ser  $<$  1 año, incluso en la era de los TKI.

Teniendo en cuenta la falta de un tratamiento eficaz de la PA, una clave para mejorar la supervivencia del paciente reside en prevenir la aparición de la PA. El desafío es identificar de manera temprana a los pacientes que tienen un alto riesgo de desarrollo de BP para que se pueda ofrecer un tratamiento alternativo antes del inicio de la BP.

### **Predicción del riesgo de transformación a fase blástica basado en la citogenética en la era de la terapia TKI**

Gong et al., en 2017<sup>7</sup>, investigaron el riesgo de transformación a BP basado en el perfil de ACA en una cohorte de 2.326 pacientes con LMC tratados con TKI. Examinaron los intervalos de tiempo desde el diagnóstico inicial hasta la aparición de ACA (intervalo 1), desde la aparición de ACA al inicio de la PA (intervalo 2) y la supervivencia después del inicio de la PA (intervalo 3). Basado en el riesgo de BP asociado con cada ACA, los pacientes se estratificaron en cuatro grupos de riesgo: estándar, intermedio 1, intermedio 2 y HR. Pacientes sin ACA forman el grupo de riesgo estándar, pacientes con 3q26, -7/7q, o i(17q10) aisladas y pacientes con ACA complejas de alto riesgo forman el grupo de HR. Pacientes con +8, +Ph, otros ACA simples forman el grupo de riesgo intermedio 1 y

pacientes con otros ACA complejos forman el grupo de riesgo intermedio 2.

No hubo diferencia en la duración de los intervalos 1 o 3 entre los grupos, y el intervalo 2 fue determinante del riesgo de PA. Al prolongar la duración del intervalo 2, la terapia con TKI mitiga el riesgo de PA asociado con ACA de bajo riesgo o sin ACA, pero no altera el curso natural de la LMC con ACA de HR reordenamiento 3q26.2, -7/7q2 o i(17q).

Según su frecuencia, las ACA han sido estratificadas en ACA de la ruta mayor (trisomía 8, i(17q), trisomía 19 y una copia adicional de Ph) y ACA de rutas secundarias. Actualmente, las ACA de ruta mayor en el diagnóstico inicial y cualquier ACA en células Ph+ adquiridas durante la terapia se consideran criterios para definir AP. Sin embargo, esta estratificación basada en la frecuencia de las ACA en rutas principales y secundarias no reflejan la biología subyacente o su impacto sobre la progresión de la enfermedad. Además, no todas las ACA adquiridas durante la terapia tienen el mismo impacto en el pronóstico.

La aparición del reordenamiento 3q26.2, -7/7q- o i(17q), ya sea como un ACA único aislado o como un componente de ACA complejos, predice una rápida transformación blástica y supervivencia corta y, por lo tanto, los pacientes con estas ACA pertenecen a la HR grupo. Lo mismo ocurre con los reordenamientos 11q23 que tienen un mayor riesgo de transformación blástica y una pobre supervivencia.

Las ACA «otras simples» y «otras complejas» son bastante heterogéneas. La mayoría son anomalías numéricas que implican pérdida o ganancia de un cromosoma completo o alteraciones desequilibradas que carecen de patrón obvio. Estas «otras» translocaciones recíprocas incluyen inv(16)(p13q22), t(9;11)(p21;q23), t(8;21)(q22;q22) y t(15;17)(q24;q21).

### **Concepto de fase acelerada revisado**

El impacto cambiante de los parámetros clínicos debido a cambios de terapia y la heterogeneidad de ACA sugiere que el concepto de AP necesita ser revisado. La identificación de nuevos factores de riesgo, como la mutación ABL1, ha resultado en algunos pacientes previamente considerado en CP ser reclasificado en AP utilizando criterios provisionales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2017.

La estratificación de los pacientes en cuatro grupos de riesgo citogenético diferentes proporciona una alternativa valiosa a la clasificación binaria actual CP vs. AP. Con base en los ACA se puede predecir el riesgo

de transformación blástica e identificar un grupo de pacientes de HR que se benefician de tratamientos alternativos, como alo-HSCT, antes de que se desarrolle BP.

Por último reseñar que en la recién publicada clasificación de la OMS 2022<sup>8</sup> la designación de AP se ha vuelto menos relevante, la resistencia derivada de mutaciones de la cinasa ABL1 y/o ACA y el desarrollo de BP representan atributos clave de la enfermedad. En consecuencia, la AP se omite en la clasificación actual a favor de un énfasis en las características de alto riesgo asociadas con la progresión de la PC y la resistencia a los TKI. Los criterios para BP incluyen: 1)  $\geq 20\%$  de blastos mieloides en la sangre o la médula ósea; o 2) la presencia de una proliferación extramedular de blastos; o 3) la presencia de linfoblastos aumentados en sangre periférica o médula ósea.

## Bibliografía

1. Bennett, J., 1845. Case of hypertrophy of the spleen and liver in which death took place from suppuration of the blood. *Edinb. Med. Surg. J.* 64, 413–423.
2. Nowell, P.C., Hungerford, D.A., 1960. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 132, 1497.
3. Rowley, J.D., 1973. Letter: a new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 243, 290–293.
4. Ayda Bennour \*, Ali Saad, Halima Sennana, 2016. Chronic myeloid leukemia: Relevance of cytogenetic and molecular assays. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 97, 263–274.
5. Baccarani, M., Cortes, J., Pane, F., et al., 2009. European LeukemiaNet: Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J. Clin. Oncol.* 27 (35), 6041–6051.
6. Baccarani, M., Deininger, M.W., Rosti, G., et al., 2013. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 122, 872–884.
7. Zimu Gong, L. Jeffrey Medeiros, Jorge E. Cortes, Zi Chen, Lan Zheng, Yan Li, Shi Bai et al. 2017. Cytogenetics-based risk prediction of blastic transformation of chronic myeloid leukemia in the era of TKI therapy. *Blood Adv.* 1, NUMBER 26, 2541-2552.
8. Joseph D. Khoury, Eric Solary, Oussama Abl, Yasmine Akkari, Rita Alaggio, Jane F. Apperley et. al. The 5<sup>th</sup> edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. 2022. *Leukemia*: <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>

## Nuevos inhibidores y nuevas dianas en la leucemia mieloide crónica

Luis Felipe Casado Montero

Servicio de Hematología, Hospital General Universitario de Toledo, Toledo, España

### Introducción

La leucemia mieloide crónica (OMC) es el resultado de la translocación recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22. La translocación t(9;22)(q34;q11.2) se denomina cromosoma Filadelfia y da lugar al gen de fusión *BCR::ABL1* (reciente recomendación del Comité de Nomenclatura Genética de HUGO). El gen de fusión codifica una oncoproteína, *BCR::ABL1*, que es una tirosina cinasa activa constitutivamente que juega el papel patogénico clave de la enfermedad al provocar la autofosforilación y la activación continua de una red de vías descendentes que conducen a la leucemogénesis. Los inhibidores de la tirosina cinasa (ITK), dirigidos a la proteína de fusión *BCR::ABL1*, son actualmente el pilar del tratamiento de la LMC<sup>1</sup>. Los ITK bloquean el sitio de unión al ATP del dominio cinasa de *ABL1*, lo que inhibe la fosforilación, bloquea la proliferación celular y provoca la muerte celular. Los ITK han sido un logro espectacular en el campo de la LMC al mejorar la supervivencia de los pacientes con LMC en fase crónica (LMC-FC), especialmente en los que se adhieren correctamente al tratamiento y logran respuestas óptimas en tiempos concretos<sup>2</sup>. Actualmente los pacientes con LMC suele tener una supervivencia similar a la de los controles emparejados por edad y sexo. No obstante, los ITK carecen de especificidad y, por tanto, tienen actividades fuera de diana que provocan efectos adversos (EA) e intolerancia. Alrededor de un 20% de los pacientes tiene que discontinuar el tratamiento por estos EA y muchos de ellos presentan intolerancia cruzada a todos ellos, lo que los lleva a continuos cambios de tratamiento. El uso secuencial de ITK está asociado a una

disminución de la probabilidad de respuesta, de supervivencia y a la aparición de nuevas mutaciones. Aunque la mayoría de los pacientes con LMC-FC evolucionan bien con el tratamiento de 1.<sup>a</sup> línea con ITK, ya sea con imatinib o con ITK de 2.<sup>a</sup> generación (bosutinib, dasatinib, nilotinib), hasta un tercio de los pacientes presentan resistencias al tratamiento. Estas se producen por aparición de mutaciones que llevan a la reaparición de la enfermedad y/o por ausencia de respuestas óptimas que llevan a la progresión. Además, no todos los pacientes consiguen respuestas profundas que permitan la discontinuación y los que lo hacen tardan muchos años en conseguirlo. Necesitamos por tanto mejores opciones para ese tercio de los pacientes que experimentan un fracaso terapéutico debido a cualquiera de las dos grandes categorías, resistencia al tratamiento o intolerancia al tratamiento (aunque a menudo existe un solapamiento significativo entre ellas). La causa mejor documentada de la resistencia a los ITK son las mutaciones del dominio de la cinasa en su sitio de unión al ATP. Se han observado más de 50 de estas mutaciones puntuales. Este problema se ha superado parcialmente mediante el diseño racional de nuevos fármacos y la introducción de inhibidores de *BCR::ABL* cada vez más potentes. Sin embargo, las mutaciones más resistentes, como la mutación T315I y las mutaciones compuestas como la combinación E255K/T315I, confiere resistencia incluso al más potente de ellos, como es el ponatinib. Otro aspecto para tener en cuenta es el impacto adverso en la calidad de vida de los pacientes con toxicidad mantenida. El perfil de EA de los ITK más utilizados es relativamente bien conocido: irritación gastrointestinal con náuseas y diarrea y calambres musculares

Disponible en internet:  
Sangre. 2022;41(Supl):144-150  
[www.revistasangre.com](http://www.revistasangre.com)

0036-4355 / © 2022 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

y edemas para imatinib, derrame pleural para dasatinib y lo que puede ser más preocupante, el riesgo de enfermedad oclusiva arterial asociado a nilotinib y ponatinib. Por todas estas razones debemos continuar explorando nuevas terapias para aumentar las opciones de tratamiento para los pacientes con LMC<sup>6</sup>, y no solo mejorando las que van dirigidas frente a BCR::ABL1 (Tabla 1), sino haciéndolo también contra la célula madre leucémica o luchando en otras vías de ataque independientes de la proteína de fusión.

### **Nuevas formas de mejorar el tratamiento actual**

#### **Mejorando mediante la optimización de la dosis**

Múltiples estudios se han desarrollado en los últimos años con los ITK tradicionales para mejorar las respuestas disminuyendo además los EA.<sup>3</sup> Ejemplos de ellos son la adaptación de la dosis a la respuesta (estudio Optic para ponatinib), realización de tratamientos intermitentes (INTERIM para imatinib) o con vacaciones del fármaco (estudio Dasahit para dasatinib), alternando diferentes ITK (TIPI imatinib después de ponatinib).

#### **Añadiendo un segundo fármaco que aumente o profundice la respuesta**

Ejemplos de ellos son el interferón alfa (estudios BOSUPEG o TIGER), venetoclax, agentes hipometilantes, inhibidores de JAK2, inhibidores de mTOR, inhibidores de inmuno-*checkpoint* (nivolumab, atezolizumab o avelumab), antioxidantes, virus oncolíticos o activadores de gamma-PPAR (glitazonas). Muchos de estos estudios se están realizando en la actualidad y disponemos de pocos resultados publicados, aunque pueden ser prometedores.<sup>4</sup>

#### **Realizando estudios de intensificación previo a discontinuación**

Múltiples estudios se están desarrollando para profundizar la respuesta previa a un primer intento e incluso a un segundo intento de suspensión del tratamiento (con ponatinib estudios Restop y Ponazero).

#### **Realizando estudios de desescalada previa a discontinuación**

Disminuir la dosis de ITK a niveles subterapéuticos previo a suspensión (estudio británico DESTINITY).

### **Atacando la célula madre leucémica**

Estos nuevos enfoques terapéuticos tienen como objetivo erradicar las células madre leucémicas (SCL)<sup>5</sup> de la LMC mediante la caracterización de alteraciones genéticas y de vías moleculares que intervienen en la supervivencia dentro del microambiente leucémico que favorece la resistencia a la apoptosis. En otras palabras, desarrollar una terapia combinada de ITK con fármacos dirigidos a genes o moléculas más específicos, que son necesarios para la supervivencia de las SCL de la LMC, al tiempo que se preservan las células madre (SC) normales. De momento esto no ha sido posible.

### **Nuevos fármacos contra el BCR::ABL1**

A pesar de los intentos anteriores de incrementar las respuestas parece que la mayoría de las mejoras proceden del desarrollo de fármacos mejorados que continúan atacando la oncoproteína BCR::ABL1<sup>6</sup>.

#### **HQP1351 (olverembatinib)**

El olverembatinib (HQP1351) es un nuevo inhibidor oral de BCR::ABL1 de 3.<sup>a</sup> generación desarrollado por Ascentage Pharma para el tratamiento de la LMC<sup>7</sup>. El olverembatinib es un inhibidor clásico del punto de unión del ATP a la cinasa BCR::ABL1 de tipo salvaje y de un amplio espectro de mutaciones de BCR::ABL1, incluida la mutación T315I. En noviembre de 2021, el olverembatinib recibió su primera aprobación en China para el tratamiento de pacientes adultos con LMC-FC o LMC en fase acelerada (LMC-FA) resistentes a otros ITK o que presenten la mutación T315I. Se están realizando estudios clínicos en EE.UU. y en China para la LMC, la leucemia aguda linfoblástica (LAL) Ph<sup>1</sup> y los tumores sólidos, tipo GIST. El olverembatinib se diferencia de otros ITK al no formar un enlace de hidrógeno con el grupo hidroxilo del residuo de T315 en BCR::ABL1. Esto permite que el olverembatinib se una a las mutaciones T315I y sea eficaz en su inhibición. En comparación con ponatinib, el olverembatinib mostró una actividad antiproliferativa más potente o equivalente en líneas celulares GIST resistentes al imatinib, y mostró una actividad antitumoral ligeramente mejor en modelos de xenoinjerto. Además, ha mostrado efecto sinérgico con otros fármacos como asciminib o con inhibidores de bcl-2. Hasta ahora solo se han publicado resúmenes en congresos (Tabla 1). En el reciente congreso de ASH 2021 se presentó una actualización del estudio fase I donde se trataron 101 pacientes (86 en FC y 15 en FA)<sup>8</sup>.

**Tabla 1.** Resumen de los resultado de los nuevos ITK en el tratamiento de la LMC

Fármaco	Características	Resultado de los estudios
Asciminib (ABL001)	STAMP, se une al bolsillo miristoilo de ABL1	<ul style="list-style-type: none"> <li>En el ensayo fase I de 113 pacientes con LMC-FC sin T315I la tasa de RMM que se alcanzó o se mantuvo a los 12 meses en el 48% de los pacientes<sup>13</sup></li> <li>En un ensayo fase I en 32 pacientes con mutaciones T315I que recibieron una dosis diaria de 200 mg diaria de asciminib dos veces al día<sup>14</sup>. Tasas de repuesta: alcanzaron RMM 28%</li> <li>En un ensayo de fase I pacientes con LMC (en FC o FA) en el que se administró asciminib en combinación con imatinib, 8/19 de los pacientes que no tenían RMM al inicio lograron RMM y 3/20 de los pacientes lograron RM 4,5 a las 48 semanas</li> <li>En un estudio fase I, 34 pacientes recibieron asciminib con ITK de 2.<sup>a</sup> generación (dasatinib o nilotinib), y entre los pacientes sin RMM al inicio, 4/13 (31%) y 5/14 (36%) pacientes con asciminib más nilotinib o dasatinib alcanzaron la RMM, respectivamente</li> <li>En el ensayo ASCSEMBL, 233 pacientes con LMC-CP tratados con asciminib 40 mg BID o bosutinib 500 mg QD. El asciminib tuvo una tasa de RMM del 25,5%, mientras que fue del 13,2% para bosutinib</li> <li>En un análisis retrospectivo del GELMC 31 pacientes con LMC-FC, las tasas de respuesta fueron RHC 100%, RCyC 66% y RMM 41%<sup>18</sup></li> </ul>
Olverembatinib (HQP1351)	ITK de 3. <sup>a</sup> generación. No forma un enlace de hidrógeno con el grupo hidroxilo del residuo T315 de BCR-ABL1 residuo, HQP1351 se une al bolsillo del ATP en la presencia de mutaciones T315I	<ul style="list-style-type: none"> <li>En el estudio fase I se trataron 101 pacientes (86 en FC y 15 en FA)<sup>8</sup>. Un 83% fueron tratados con 2 o más ITK previos y un 63% presentaron la mutación T315I. Las tasas de respuestas: 66% RCyC y un 53% RMM (71% en el grupo T315I).</li> <li>En el estudio fase II a dosis de 40 mg en días alternos en 41 pacientes con la mutación T315I tratados la mayoría con más de 2 ITK<sup>9</sup>. Tasa de respuestas: 68% de RCyC y 56% de RMM</li> </ul>
Vodobatinib (K0706)	ITK de 3. <sup>a</sup> generación. Actividad <i>in vitro</i> contra la mayoría de las mutaciones de BCR-ABL1, pero no T315I	<ul style="list-style-type: none"> <li>En el estudio fase I se trataron 52 pacientes (32 en FC, 41 en escalada de dosis y 11 en expansión)<sup>10</sup>. De los 17 en FC tratados con ponatinib previamente: RCyM 11(85%) y RMM 8(47%). De los 15 pacientes sin ponatinib previo RCyM: 10 (66%) y RMM 7 (47%)</li> </ul>
PF-114	ITK de 4. <sup>a</sup> generación eficaz contra el tipo salvaje BCR::ABL1 y T315I Debilita las interacciones entre el inhibidor y las proteínas cinasa fuera de diana	<ul style="list-style-type: none"> <li>En el estudio de fase I/II 51 pacientes con LMC-CP, FA y CB resistentes a 2 o más ITK y que tenían la mutación T315I<sup>11</sup>. Pacientes con dosis a 300 mg una vez al día tasas de respuesta: RCyM 6 de 11 y RMM de 11. Pacientes con T315I, RHC 3 de 12 y RCyM 4 de 12</li> </ul>
Flumatinib	Derivado del imatinib	<ul style="list-style-type: none"> <li>400 pacientes con LMC-FC en 1.<sup>a</sup> línea se demostró que el flumatinib es comparable a imatinib en cuanto a su seguridad y superior en cuanto a su eficacia a los 3, 6 y 12 meses</li> <li>En el estudio aleatorizado de fase III: 394 pacientes con LMC-FC 1.<sup>a</sup> línea recibieron 600 mg de flumatinib o 400 mg de imatinib una vez al día<sup>12</sup>. Los resultados sugieren que el flumatinib es comparable al imatinib en cuanto a seguridad, pero es superior en cuanto a su eficacia (RMM a los 3, 6 y 12 meses)</li> </ul>

FA: fase acelerada; FC: fase crónica; ITK: inhibidores de tirosina cinasas; LMC: leucemia mieloide crónica; LMC-CP: leucemia mieloide crónica; LMC-FC: leucemia mieloide crónica-fase crónica; RCyC: respuesta citogenética completa; RCyM: respuesta citogenética mayor; RMM: respuesta molecular mayor.

Un 83% fueron tratados con 2 o más ITK previos y un 63% presentaron la mutación T315I. Los EA más comunes fueron trombocitopenia (77%), hipertrigliceridemia (11%), proteinuria (5%) e hiperpigmentación de la piel (86%). Las respuestas obtenidas se situaron en torno a un 66% de respuesta citogenética completa (RCyC) y un 53% de respuesta molecular mayor (RMM) (más altas en el grupo mutado con T315I, 71%). En el estudio fase II se administró a dosis de 40 mg en días alternos durante ciclos de 28 días, en 41 pacientes con la mutación T315I

tratados la mayoría con más de 2 ITK (32 completaron 12 meses de tratamiento)<sup>9</sup>. La tasa de respuestas se situó en un 68% de RCyC y un 56% de RMM, con la trombocitopenia y la hiperpigmentación como EA más frecuentes.

### **Vodobatinib (K0706)**

El vodobatinib es otro ITK de 3.<sup>a</sup> generación que es eficaz contra la mayoría de las mutaciones de

BCR::ABL1, pero no contra la T315I (Tabla 1). En el estudio fase I presentado en ASH 2021, se evaluó vodobatinib administrado una vez al día (rango de dosis: 12 a 240 mg) en 52 pacientes (32 en FC, 41 en escalada de dosis y 11 en expansión)<sup>10</sup>. De los 17 en FC tratados con ponatinib previamente, 11 (85%) obtuvieron una respuesta citogenética mayor (RCyM) y 8 (47%) una RMM. De los 15 pacientes sin ponatinib previo: 10 (66%) tuvieron RCyM (7 lograron RCyM, 3 la mantuvieron) y 7 (47%) alcanzaron RMM (6 lograron, 1 mantuvieron). En los pacientes tratados con vodobatinib, la trombocitopenia (33%), la tos (19%), la anemia y la diarrea (17% cada una) fueron los EA más comunes. Un 19% de los pacientes presentaron eventos cardiovasculares. A pesar de los pocos resultados presentados, el vodobatinib se asocia a un perfil de seguridad y eficacia favorables a largo plazo, lo que ofrece nuevas oportunidades a pacientes con LMC fuertemente tratada ( $\geq 3$  ITK previos, incluido ponatinib) aunque no para los de la mutación T315I. Está en curso un estudio de fase II que evalúa vodobatinib en pacientes con fallo al menos a tres líneas de tratamiento previas, incluido ponatinib.

### **PF-114**

El PF-114 es un ITK competitivo por ATP de 4.<sup>a</sup> generación que es eficaz contra el BCR::ABL1 de tipo salvaje y contra la mutación T315I (Tabla 1). El PF-114 inhibe la autofosforilación de BCR::ABL1 y suprime el crecimiento de líneas celulares Ph<sup>1</sup>. Además, es un ITK muy potente en ensayos celulares e *in vivo*, con un muy buen perfil de toxicidad al tener pocos efectos fuera de diana. Más concretamente, la fracción de triazolopiridina del PF-114 impide la formación de enlaces de hidrógeno entre el inhibidor y otras cinasas, lo que le hace más selectivo. El fármaco es estructuralmente comparable al ponatinib, sin embargo, a diferencia de este evita la inhibición del factor de crecimiento endotelial, lo que teóricamente minimiza la toxicidad cardiovascular. En un estudio de fase I/II de búsqueda de dosis en 51 pacientes con LMC-CP, FA y CB resistentes a dos o más ITK y que tenían la mutación T315I, 17 pacientes tuvieron un seguimiento  $\geq 6$  meses<sup>11</sup>. Entre los pacientes que recibieron el fármaco a 300 mg una vez al día, 6 de 11 pacientes tuvieron RCyM y 4 pacientes tuvieron RMM. Además, de los 12 pacientes que albergaban mutaciones T315I, tres pacientes tuvieron RHC y 4 pacientes tuvieron RCyM. Algunos pacientes que recibieron el fármaco a una dosis diaria de  $\geq 400$  mg presentaban toxicidad cutánea tipo psoriasis

grado 3 inducida por el fármaco. No se comunicó aumento de EA vasculares.

### **Flumatinib**

El flumatinib es un ITK contra BCR::ABL1 derivado de la molécula de imatinib (Tabla 1). Se ha comunicado un estudio aleatorizado de fase III, donde 394 pacientes con LMC-FC recién diagnosticados recibieron 600 mg de flumatinib o 400 mg de imatinib una vez al día<sup>12</sup>. Los resultados sugieren que el flumatinib es comparable a imatinib en cuanto a seguridad, pero es superior en cuanto a su eficacia (RMM a los 3, 6 y 12 meses). A los 12 meses, más pacientes que tomaban flumatinib alcanzaron una respuesta molecular completa. Además, el flumatinib tuvo menos efectos secundarios no hematológicos y hematológicos, como erupción cutánea, neutropenia y anemia en comparación con imatinib. El flumatinib se comercializa actualmente en China. La mayoría de los EA de flumatinib fueron manejables con reducciones de la dosis o terapia de apoyo. Además, ningún paciente que recibiera flumatinib experimentó prolongación del QTcF, pero serán necesarios más estudios para validar su seguridad cardiovascular a largo plazo. En general, el flumatinib es una posible opción de tratamiento de 1.<sup>a</sup> línea para pacientes con LMC-CP recién diagnosticada con base en su perfil de seguridad.

### **Asciminib (ABL001)**

El asciminib es el primero de una nueva clase de inhibidores alostéricos de la actividad de la cinasa BCR::ABL1, que posee unas características particulares que le hacen un nuevo candidato ideal para tratar pacientes con LMC en todas sus fases. Estas son su alta especificidad jamás vista y su gran potencia contra BCR::ABL1. Además, actúa contra la mayoría de las mutaciones del dominio cinasa y puede combinarse con ITK competitivos con el ATP. Este fármaco, conocido anteriormente como ABL001 en su programa de desarrollo, actúa uniéndose al bolsillo de miristoilo de la proteína BCR::ABL1. El grupo de miristoilo del extremo N de ABL1, codificado por el exón 1, se une en la proteína salvaje en este bolsillo permitiendo su autoinhibición. Sin embargo, esta autorregulación se pierde con la formación del BCR::ABL1 y la proteína se encuentra continuamente activa, lo que lleva a la patogénesis de la LMC. El asciminib imita la interacción del bolsillo de miristoilo e inhibe la actividad de BCR::ABL1 y es, por tanto, independiente del bolsillo de unión al

ATP al que se unen todos los ITK disponibles en la actualidad. Debido a su mecanismo particular de acción, Novartis ha acuñado el término STAMP (*Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket*) para diferenciarlo del resto de ITK. El análisis estructural sugiere que esta unión, relativamente específica del fármaco a BCR::ABL1, tiene muy pocos efectos fuera de diana al carecer la mayoría de las cinasas de bolsillos de miristoilo. Los estudios farmacocinéticos tras una dosis única de 40 mg sugieren que no se ve afectado de forma significativa por la disfunción renal o hepática, aunque los datos publicados actualmente se limitan a una dosis única de 40 mg, y se espera más experiencia clínica.

El asciminib comenzó su desarrollo clínico en el estudio de fase I CABL001X2101, en el que se trataron pacientes con LMC con resistencia o intolerancia a dos o más ITK previos<sup>13</sup>. Los pacientes fueron tratados con asciminib en monoterapia o en combinación con imatinib 400 mg al día, nilotinib 300 mg dos veces al día o dasatinib 100 mg diarios (asciminib en dosis de 40 mg dos veces al día a 80 mg diarios). Los primeros 150 pacientes tratados con monoterapia toleraron muy bien el tratamiento. A pesar de que las dosis de asciminib iban de 10 a 200 mg dos veces al día, la mayoría de los EA notificados fueron de grado 1 o 2, sin que se alcanzara una dosis máxima tolerada. Las elevaciones asintomáticas de lipasa o amilasa, la erupción cutánea y los síntomas constitucionales fueron los EA más frecuentes. Incluso en este grupo relativamente muy pretratado (el 85% había fracasado previamente con tres o más ITK), la eficacia temprana fue evidente, con una tasa de RMM que se alcanzó o se mantuvo a los 12 meses en el 48% de los pacientes. Este estudio también incluyó una cohorte ampliada de pacientes con la mutación T315I, tratados con una dosis más alta de asciminib de 200 mg dos veces al día<sup>14</sup>. Los resultados de los 52 pacientes con la mutación T315I mostraron como un 41% de los pacientes habían alcanzado la RMM después de 24 semanas. Es de destacar que se observó actividad en los pacientes tras el fracaso de ponatinib, con una tasa de RMM a las 24 semanas del 29% (en comparación con el 57% en los pacientes sin tratamiento con ponatinib).

Los alentadores datos de la fase I fueron seguidos por el estudio ASCSEMBL, que incluyó a 233 pacientes previamente tratados con dos o más ITK, y los aleatorizó en una proporción 2:1 a asciminib 40 mg dos veces al día frente a bosutinib 500 mg diarios<sup>15</sup>. El criterio de valoración principal (la RMM a las 24 semanas) se alcanzó en un 25% (intervalo de confianza del 95%

[IC 95%]: 19-33%) en el brazo de asciminib, frente al 13% (IC 95%: 6,5-23%; p = 0,029) en el brazo de bosutinib. Es importante destacar que el tratamiento se interrumpió en el 71% de los pacientes asignados a bosutinib en la semana 48, en su mayoría debido a EA (21%) o a la falta de eficacia (31,6%). En comparación, un 37,6% de los pacientes asignados a asciminib discontinuaron también (debido a EA un 5% o a la falta de eficacia un 21%). Esto sugiere que el asciminib se tolera relativamente bien y es eficaz incluso en este grupo tan pretratado. Desde el punto de vista farmacocinético, la dosis única diaria recomendada actualmente de 80 mg equivale en gran medida a 40 mg dos veces al día. La dosis recomendada para los pacientes con la mutación T315I sigue siendo de 200 mg dos veces al día.

Recientemente se han actualizado los resultados del estudio a 96 semanas de seguimiento<sup>16</sup>. El tratamiento se interrumpió en el 80% de los pacientes en la rama de bosutinib (35% por falta de eficacia y 25% por EA) mientras solo discontinuaron el 45,9% en la rama de asciminib (debido a EA el 7% o a la falta de eficacia el 24,2%). En los análisis de subgrupos hubo una tendencia favorable al tratamiento con asciminib en los pacientes con independencia de todas las variables demográficas y de todos los subgrupos pronósticos. El asciminib fue superior en los pacientes que interrumpieron su último ITK por falta de eficacia. Los resultados de eficacia actualizados muestran que la diferencia entre asciminib y bosutinib continúa incrementándose al alcanzar un 37,6% de RMM en la rama de asciminib y solo un 15,8% en la de bosutinib (diferencia del 21,7%, mayor que el 16% alcanzada en la semana 48 y del 12,2% en la semana 24). La incidencia acumulada de RMM a las 96 semanas fue del 41,2% para asciminib y del 22,6% para bosutinib. El tiempo medio de exposición a asciminib fue de 23,7 meses y de 7 para bosutinib. La seguridad y la tolerabilidad continúa siendo mejor para asciminib que para bosutinib, siendo las principales causas de discontinuación la trombocitopenia (3,2%) y la neutropenia (2,8%) para asciminib y el incremento de ALT (3,2%) y la neutropenia (3,9%) para bosutinib. No se ha visto un incremento de efectos vasculares adversos y la mayoría de los pacientes con eventos tenían tratamientos previos con nilotinib o ponatinib.

### ¿CÓMO INTEGRAR EL ASCIMINIB EN LA PRÁCTICA CLÍNICA?

En octubre de 2021, la *Food and Drug Administration* (FDA) de EE.UU. concedió la aprobación acelerada de

asciminib para el tratamiento de pacientes con LMC-FC con resistencia o intolerancia a dos líneas anteriores de tratamiento con ITK y para pacientes con la mutación T315I. Actualmente se están presentando solicitudes similares ante las agencias reguladoras del resto del mundo. Recientemente el asciminib ha recibido la opinión positiva por parte del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la *European Medicines Agency* (EMA) para el tratamiento de pacientes con LMC-FC previamente tratados con dos o más ITK con base en los resultados obtenidos en el ensayo pivotal ASCSEMBL. La aprobación de asciminib abrirá una opción adicional al ponatinib en pacientes con LMC-FC en 3.<sup>a</sup> línea o en cualquier paciente con T315I. No existen datos actuales para comparar directamente la seguridad o la eficacia de los dos fármacos, por lo que la mejor opción para cada paciente vendrá de una decisión individualizada basada en el juicio clínico y la preferencia del paciente. Ponatinib y asciminib a dosis altas parecen ser igualmente eficaces en el contexto de la mutación T315I. Aunque se carece de información detallada, la elección entre los dos agentes puede asignarse por la presencia de mutaciones individuales que le den ventaja a uno por delante del otro. Algunas mutaciones compuestas probablemente conferirán resistencia a ambos fármacos. En ausencia de una mutación del dominio de la cinasa, los datos actuales y la mayor experiencia clínica favorecerían a ponatinib en el contexto de una resistencia franca. El ponatinib también ha demostrado su eficacia en la LMC en fase avanzada y en la LAL Ph<sup>1</sup>. El asciminib puede ser preferible en pacientes con factores de riesgo vascular significativos o con antecedentes de enfermedad cardiovascular o en pacientes con toxicidades previamente documentadas y que se espera aparezcan con los ITK competitivos con ATP. El asciminib también puede ser la opción preferida en pacientes que no han logrado alcanzar objetivos moleculares profundos en el tiempo, pero que parecen responder a los ITK. Teniendo en cuenta la tasa de interrupción en el estudio ASCSEMBL, el asciminib puede ser mejor tolerado en pacientes con EA que provoquen interrupciones o reducciones de la dosis, permitiendo a los pacientes reanudar con la intensidad de la dosis completa.

Actualmente se están realizando ensayos clínicos para explorar otras indicaciones de asciminib<sup>17</sup>. En el estudio de fase III ASC4FIRST se asigna aleatoriamente a los pacientes con LMC-FC recién diagnosticados a 80 mg diarios de asciminib frente a un ITK seleccionado a discreción del investigador (NCT04971226). La combinación de un ITK de unión al ATP con un STAMP es también una estrategia muy atractiva, aunque el estudio

de fase I CABL001X2101 mostró solo una eficacia prometedora cuando asciminib se combina con imatinib, nilotinib o dasatinib. Se necesitan datos confirmatorios con estudios bien diseñados para determinar cuáles son las combinaciones óptimas y determinar especialmente la dosis adecuadas de cada fármaco. Existen datos *in vitro* que sugieren que el asciminib, a concentraciones nanomolares, restaurara la sensibilidad a ponatinib en un mutante compuesto. Los datos de cristalografía demostraron que el acoplamiento de ponatinib en el bolsillo ATP y de asciminib en el bolsillo de miristoilo se estabilizan mutuamente. La traducción clínica de esta sinergia es la posible desescalada de dosis en pacientes que se prevé que presenten toxicidad relacionada con el ponatinib. Las combinaciones de ITK y asciminib también se están probando como terapia de consolidación previo a la remisión libre de tratamiento (NCT04838041). Con más experiencia clínica conoceremos mejor la probabilidad de respuesta y los modos de fallo a asciminib muy poco conocidos en el momento actual. Ya se prevén varios mecanismos de resistencia como son la sobreexpresión de los mecanismos de flujo de fármacos que disminuyen la concentración intracelular o las mutaciones del bolsillo de miristoilo (se han notificado clínicamente A337T, P465S, V468F). Con el tiempo, sin lugar a duda aprenderemos a utilizar este nuevo y prometedor fármaco en todo su potencial. A corto plazo, corresponde a los clínicos actuales que tratan LMC considerar cuidadosamente las ventajas de asciminib y ponatinib en los casos más difíciles.

## Conclusión

El tratamiento de la LMC ha progresado significativamente en los últimos años, en particular desde la aparición de los nuevos ITK, que se muestran como opciones terapéuticas prometedoras y eficaces para los pacientes resistentes o intolerantes a los tratamientos actuales. Parece que el asciminib se sitúa en cabeza para la comercialización en el ámbito de la 3.<sup>a</sup> línea. No obstante, el flumatinib puede ser un tratamiento eficaz en 1.<sup>a</sup> línea para la LMC-FC quedando los demás ITK nuevos más retrasados en su desarrollo clínico. En la elección entre los ITK disponibles del más adecuado para cada paciente debemos seguir teniendo en cuenta todos los factores relacionados con la edad, la fragilidad y las comorbilidades del paciente, así como los relacionados con la enfermedad, como fase, resistencias, tratamientos previos, mutaciones o anomalías genéticas adicionales. Pero a pesar de que disponemos de un gran arsenal, debemos seguir investigando nuevos fármacos, solos o



en combinación, para ampliar las opciones de tratamiento disponibles para los pacientes con LMC y garantizar la curación del 100% de ellos.

## Bibliografía

- Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. abril de 2020;34(4):966-84.
- Jabbour E, Kantarjian H. Chronic Myeloid Leukemia: 2022 Update on Diagnosis, Therapy and Monitoring. *American Journal of Hematology* [Internet]. [citado 27 de junio de 2022];n/a(n/a). Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajh.26642>
- Breccia M, Scalzulli E, Pepe S, Colafigli G, Martelli M. Future Management Of Chronic Myeloid Leukemia: From Dose Optimization To New Agents. *Curr Cancer Drug Targets*. 13 de junio de 2022;
- Andretta E, Costa C, Longobardi C, Damiano S, Giordano A, Pagnini F, et al. Potential Approaches Versus Approved or Developing Chronic Myeloid Leukemia Therapy. *Front Oncol*. 15 de diciembre de 2021;11:801779.
- Mojtahedi H, Yazdanpanah N, Rezaei N. Chronic myeloid leukemia stem cells: targeting therapeutic implications. *Stem Cell Res Ther*. 18 de diciembre de 2021;12(1):603.
- Malik S, Hassan S, Eszkazan AE. Novel BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Expert Review of Hematology*. 2 de noviembre de 2021;14(11):975-8.
- Dhillon S. Olverembatinib: First Approval. *Drugs*. 1 de marzo de 2022;82(4):469-75.
- Qian J, Shi D, Li Z, Qin Y, Zhao T, Liu B, et al. Updated Safety and Efficacy Results of Phase 1 Study of Olverembatinib (HQP1351), a Novel Third-Generation BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI), in Patients with TKI-Resistant Chronic Myeloid Leukemia (CML). *Blood*. 5 de noviembre de 2021;138(Supplement 1):311.
- Qian J, Shi D, Li Z, Hou Y, Hu Y, Li W, et al. Updated Results of Pivotal Phase 2 Trials of Olverembatinib (HQP1351) in Patients (Pts) with Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI)-Resistant BCR-ABL1 T3151-Mutated Chronic- and Accelerated-Phase Chronic Myeloid Leukemia (CML-CP and CML-AP). *Blood*. 23 de noviembre de 2021;138:3598.
- Cortes JE, Saikia T, Kim DW, Alvarado Y, Nicolini FE, Rathnam K, et al. An Update of Safety and Efficacy Results from Phase 1 Dose-Escalation and Expansion Study of Vodobatinib, a Novel Oral BCR-ABL1 Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI), in Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML) and Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL) Failing Prior TKI Therapies. *Blood*. 5 de noviembre de 2021;138(Supplement 1):309.
- Turkina AG, Vinogradova O, Lomaia E, Shatokhina E, Shukhov OA, Zaritskey A, et al. PF-114 in Patients Failing Prior Tyrosine Kinase-Inhibitor Therapy Including BCR::ABL1T315I. *Blood*. 5 de noviembre de 2021;138(Supplement 1):1482.
- Zhang L, Meng L, Liu B, Zhang Y, Zhu H, Cui J, et al. Flumatinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia: A Phase III, Randomized, Open-label, Multi-center FES2nd Study. *Clinical Cancer Research*. 4 de enero de 2021;27(1):70-7.
- Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, Minami H, Rea D, DeAngelo DJ, et al. Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia after ABL Kinase Inhibitor Failure. *N Engl J Med*. 12 de 2019;381(24):2315-26.
- Rea D, Lang F, Kim DW, Cortes JE, Hughes TP, Minami H, et al. Asciminib, a Specific Allosteric BCR-ABL1 Inhibitor, in Patients with Chronic Myeloid Leukemia Carrying the T315I Mutation in a Phase 1 Trial. *Blood*. 29 de noviembre de 2018;132(Supplement 1):792-792.
- Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C, Minami Y, Lomaia E, Voloshin S, et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood*. 25 de noviembre de 2021;138(21):2031-41.
- Réa D, Hochhaus A, Mauro MJ, Lomaia E, Minami Y, Voloshin S, et al. Efficacy and safety results from ASCEMBL, a phase 3 study of asciminib vs bosutinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after ≥2 prior tyrosine kinase inhibitors: wk 96 update. *EHA 2022*. Disponible en: <https://library.ehaweb.org/eha/2022/eha2022-congress/357019/delphine.rea.efficacy.and.safety.results.from.ascembla.phase.3.study.of.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Aorderby%3D2%2Aspeaker%3D653648%2Asearch%3Ds155>
- Shanmuganathan N, Hughes TP. Asciminib for chronic myeloid leukemia: Next questions. *Br J Haematol*. 21 de junio de 2022;
- García-Gutiérrez V, Luna A, Alonso-Dominguez JM, Estrada N, Boque C, Xicoy B, et al. Safety and efficacy of asciminib treatment in chronic myeloid leukemia patients in real-life clinical practice. *Blood Cancer J*. 9 de febrero de 2021;11(2):16.

## Circulating tumor DNA in follicular lymphoma

Ana Jiménez Ubieto<sup>1</sup>, Alejandro Martín<sup>2</sup>, María Poza<sup>1</sup>, and Santiago Barrio<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Hematology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas12), CNIO, CIBERONC, Madrid, Spain; <sup>2</sup>Altum Sequencing SL., Madrid

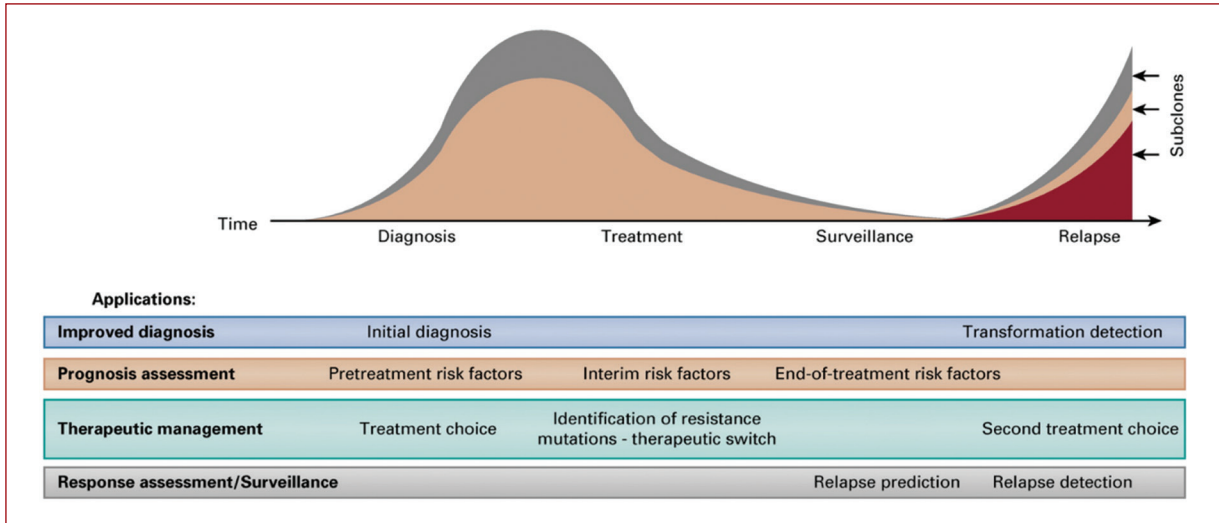
Follicular lymphoma (FL) is the second most common non-Hodgkin lymphoma in developed countries. It is genetically characterized by an upregulation of BCL2 of the originated B cell, which develops through the t (14:18) translocation to a proliferating clone. It is considered an indolent disorder with a relatively favorable course. With modern day treatments, long remissions are often achieved with median survival rates approaching 20 years today<sup>1,2</sup>. However, 15-20% of patients who are refractory or progress during first 2 years (POD 24) after first-line immunochemotherapy have a bad outcome, showing 5-year OS probabilities between 38% and 50%<sup>3,4</sup>. Moreover, the clinical course is characterized by a remitting, relapsing clinical course with the occurrence of high-grade transformation to a more aggressive lymphoma in around 3% of patients per year that leads to a decrease in survival. On the other hand, refractoriness has also been associated with a greater probability of histological transformation and a greater failure to rescue treatment. In this field, recent genome-wide studies have contributed to expanding our knowledge on the breadth of genetic alterations that are associated with transformation and progression<sup>5-7</sup>.

Identifying patients with high risk FL upfront are a global research effort aimed at minimizing risk of death, histologic transformation, and optimizing duration of treatment response to ease suffering and morbidity from this disease. There are currently a multitude of clinical, molecular, clinic, pathologic and imaging biomarkers<sup>8,9</sup> that can group patients with FL into several risk categories at the time of diagnosis. These tools do not yet inform on how best to treat patients, which remains a significant limitation to day to day practical implementation.

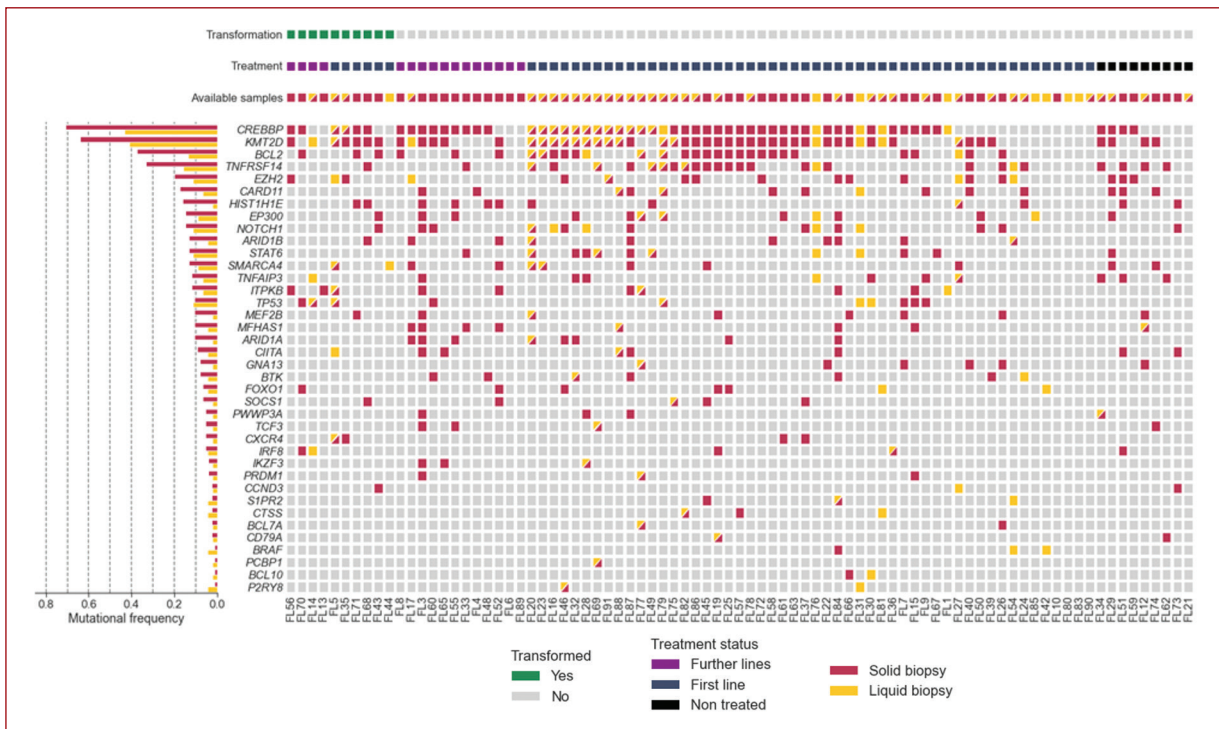
Different options to evaluate response in FL are available. At molecular level, post-treatment MRD-negative patients by the detection of the translocation t (14:18) affecting the genes IGH and BCL2, despite not applicable to all patients, have a longer PFS than MRD-positive patients at different time points<sup>10</sup>. By the imaging point of view, it is well established that attainment of complete metabolic response by PET/TC on a five point scale is highly prognostic of outcome, regardless of treatment used<sup>11</sup>. Nevertheless, the use PET/CT alone is hampered by its limited sensitivity and specificity and with interpretation of the results being highly dependent on the evaluating radiologist.

Circulating tumor DNA analysis in patient derived plasma is a novel and emerging quick, noninvasively, radiation-free technique that is believed to better reflect intra-patient tumoral heterogeneity can be used as tumor marker for genotyping purpose and to MRD monitoring<sup>12</sup> (Fig. 1). The characterization of circulating tumor-derived DNA (ctDNA) has recently emerged in the field of oncology as a powerful method to identify tumor-specific genetic aberrations or IGH requirements using peripheral blood testing. Several technical precautions are needed at the pre-analytic stage (given the short half-life of free nucleic acids in plasma), and numerous techniques — with different sensitivities — are available to identify these molecular aberrations, ranging from the detection of single point mutations to extended genetic screening panels. Although a “liquid biopsy” cannot be substituted for the pathological examination of tissue specimens for diagnostic purposes, it can sometimes complement pathology results or serve as a proxy approach for particular lymphoma presentations where biopsies are sometimes difficult to

Available online:  
Sangre. 2022;41(Supl):151-155  
[www.revistasangre.com](http://www.revistasangre.com)



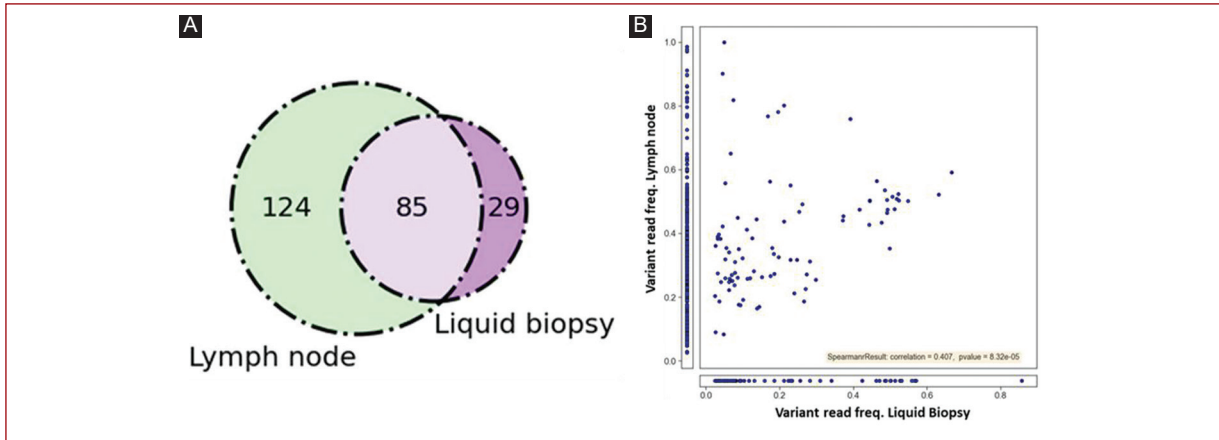
**Figure 1.** Applications of liquid biopsies for patient management. The detection of lymphoma-specific genomic features (mutations, translocations, V[D]rearrangement) might be performed at different times in the disease progression and could improve diagnosis and prognosis assessment, guide the therapeutic strategy, and allow early detection of treatment resistance or disease relapse (Huet S, et al. 2020)<sup>12</sup>.



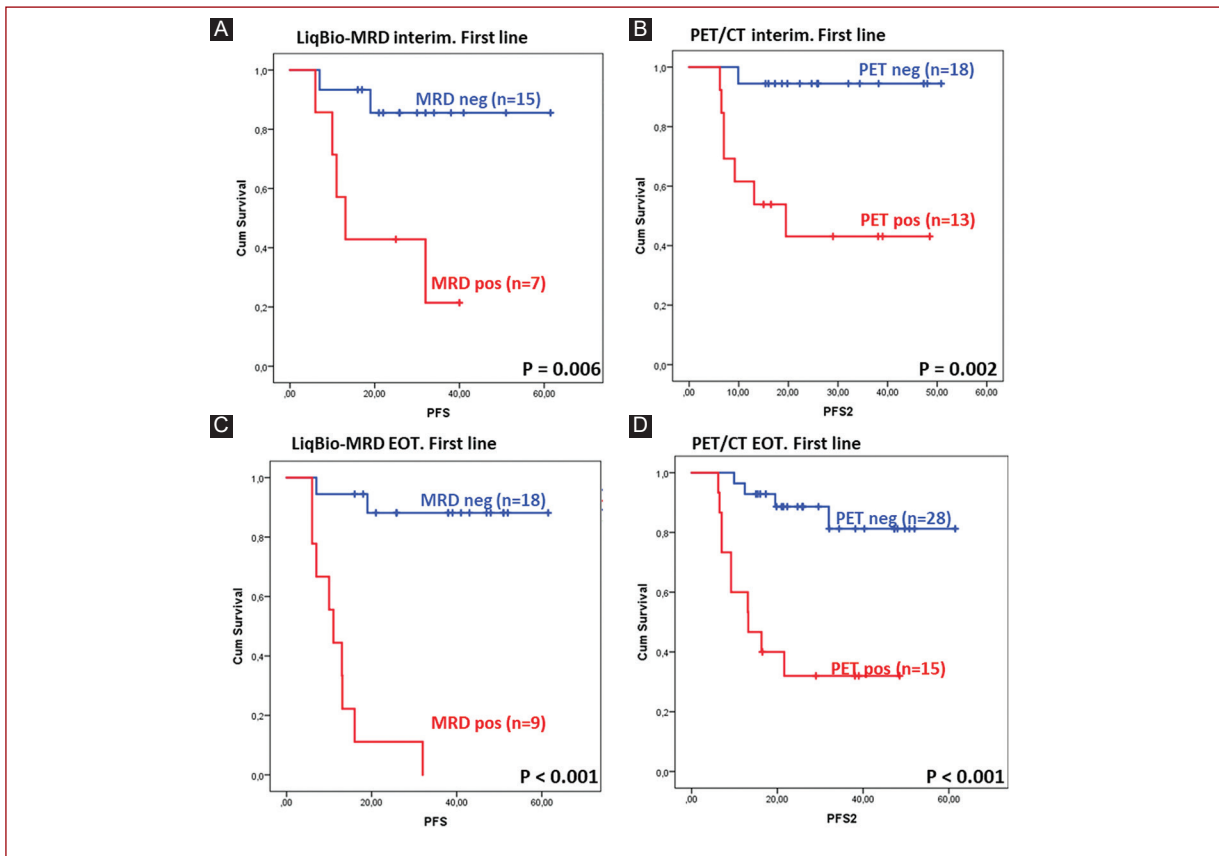
**Figure 2.** Baseline genotyping and potential of Liqbio-MRD to monitor disease progression: Oncoplot of the baseline genotyping of 75 lymph node solid biopsy samples (red) and 44 plasma liquid biopsy samples (yellow). Patients are represented in the X-axis, genes in the Y-axis.

perform. Moreover, ctDNA testing can characterize, at diagnosis or during treatment, mutations that may contribute to the choice of an optimal targeted therapy

(such as EZH2 inhibitors) or detect the emergence of resistance to those therapies. In FL it could be used as well to predict progression. High levels of ctDNA before



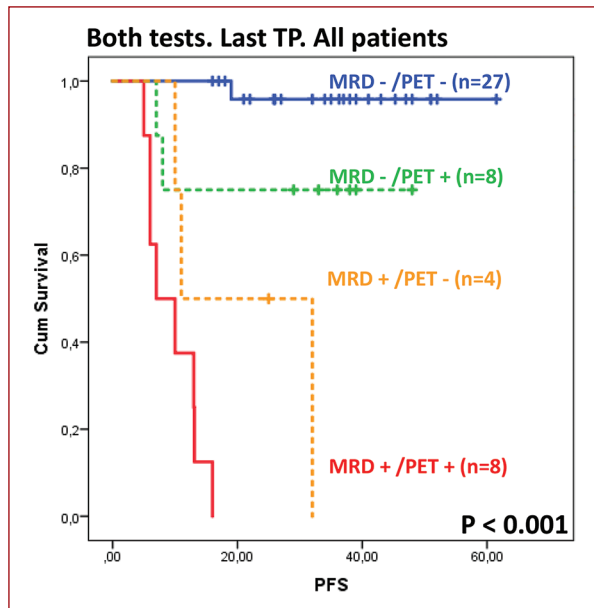
**Figure 3. A:** Venn diagram of the mutations detected in plasma (liquid biopsy) and lymph node (solid biopsy); **B:** correlation of the VRF observed for the 85 coincident mutations.



**Figure 4.** Interim monitoring by LiqBio-MRD and PET/CT predicts progression in first-line treated patients. Kaplan-Meier curves showing the impact of: **(A and B)** interim; **(C and D)** end of treatment (EOT). Monitoring by LiqBio-MRD test **(A and C)** or PET/CT scan **(B and D)** in patients under first-line therapy.

treatment appear to be correlated with advanced disease stages and prognosis in diffuse large B-cell and FLs. Real-time follow-up of ctDNA levels during therapy

in several lymphoma subtypes (diffuse large B-cell and Hodgkin lymphomas) has been explored: preliminary studies have demonstrated that this monitoring technique



**Figure 5.** Clinical Impact of the LiqBio-MRD and PET/CT combination.

can predict clinical outcomes<sup>13-15</sup>. Nevertheless, scarcely studies have been performed in FL. Sarkozy et al. reported a study with 133 patients using next-generation sequencing (NGS) to detect *VDJ* mutations, showing that a high ctDNA level is associated with a worse PFS (HR = 6.2, 95% CI 2-162,  $p = 0.001$ ) ( $p = 0.14$ , 0.52, and 0.25 for FLIPI, bone marrow involvement, and the presence of circulating lymphoma cells, respectively)<sup>16</sup>. Delfau-Larue et al. tried to correlate CTCs, cfDNA, and the total metabolic tumor volume (TMTV) with patients' outcomes using ddPCR and the IgH rearrangements. They reported that CTCs and cfDNA were correlated with TMTV, and that the 4-year PFS was lower in patients with a TMTV > 510 cm<sup>3</sup> ( $p = 0.0004$ ), CTCs > 0.0018 PB cells ( $p = 0.03$ ), and cfDNA > 2550 equivalent-genome/mL ( $p = 0.04$ )<sup>17</sup>.

We have recently analyzed the response to therapy in FL patients using ultra-deep sequencing of cfDNA and the D5PS scale PET/CT to identify, early on, those patients who have a high risk of relapse in < 24 months (POD24)<sup>18</sup>. Briefly, to date, we have screened 84 FL patients for somatic mutations suitable as MRD biomarkers using a targeted NGS panel. We found trackable mutations in 95% of the lymph node samples and 80% of the liquid biopsy baseline samples, considerably increasing the applicability of other MRD tests. As previously described Huet and Salles<sup>12</sup>, the most frequently mutated genes were *KMT2D*, *CREBBP*, *BCL2*, *TNFRSF14*, and *EZH2* (Fig. 2). Within the 36 cases

with available paired lymph node and plasma samples, 88 somatic mutations were identified in both fractions, 33 somatic mutations were only detectable in liquid biopsy, and 160 somatic mutations were only in the lymph node (Fig. 3). Then, we evaluated the predictive value of liquid biopsy MRD (LiqBio-MRD) on 167 follow-up samples from 55 treated patients. Positive values of LiqBio-MRD correlated with a higher risk of progression both at the interim evaluation (HR 6.3, 95% CI 1.38-37.1,  $p = 0.012$ ) and at the end of treatment (EOT, HR 14.5, 95% CI 3.1-69.1,  $p < 0.001$ ). Similar results were observed by PET/CT Deauville score assessment, with a median PFS of 19 months versus NR ( $p < 0.001$ ) at the interim and 13 months versus NR ( $p < 0.001$ ) at the EOT evaluation (Figure 4). More importantly, LiqBio-MRD and PET/CT combined identified the patients that progressed in < 2 years with 90% sensitivity and 100% specificity (Figure 5). We also analyzed the Dynamics of Somatic Mutations during the Follow-up of FL Patients. Some examples and a higher number of patients will be presented in the meeting.

## References

- Cheah CY, Chihara D, Ahmed M, Davis RE, Nastoupil LJ, Phansalkar K, et al. Factors influencing outcome in advanced stage, low-grade follicular lymphoma treated at MD Anderson cancer center in the rituximab era. *Ann Oncol.* 2016;27:895-901.
- Jiménez-Ubieto A, Grande C, Caballero D, Yáñez L, Novelli S, Hernández-García MT, et al. Autologous stem cell transplantation for follicular lymphoma: favorable long-term survival irrespective of pretransplantation rituximab exposure. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017; 23:1631-40.
- Casulo C, Byrtek M, Dawson DL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the national lymphocare study. *J Clin Oncol.* 2015;33:2516-22.
- Jiménez-Ubieto A, Grande C, Caballero D, Yáñez L, Novelli S, Hernández MT, et al. Progression-free survival at 2 years postautologous transplant: a surrogate end point for overall survival in follicular lymphoma. *Cancer Med.* 2017;6:2766-2774.
- Alonso-Álvarez S, Magnano L, Alcoceba M, Andrade-Campos M, Espinosa-Lara N, Rodríguez G, et al. Risk of, and survival following, histological transformation in follicular lymphoma in the rituximab era. A retrospective multicentre study by the Spanish GELTAMO group. *Br J Haematol.* 2017;178:699-708.
- Sorigue M, Mercadal S, Alonso S, Fernández-Álvarez R, García O, Moreno M, et al. Refractoriness to immunochemotherapy in follicular lymphoma: predictive factors and outcome. *Hematol Oncol.* 2017;35:520-7.
- Kridel R, Chan FC, Mottok A, Boyle M, Farinha P, Tan K, et al. Histological Transformation and progression in follicular lymphoma: a clonal evolution study. *PLoS Med.* 2016;13:e1002197.
- Pastore A, Jurinovic V, Kridel R, Hoster E, Staiger AM, Szczepanowski M, et al. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. *Lancet Oncol.* 2015;16:1111-22.
- Meignan M, Cottreau AS, Versari A, Chartier L, Dupuis J, Boussetta S, et al. Baseline metabolic tumor volume predicts outcome in high-tumor-burden follicular lymphoma: a pooled analysis of three multicenter studies. *J Clin Oncol.* 2016;34:3618-26.
- Ladetto M, Lobetti-Bodoni C, Mantoan B, Ceccarelli M, Boccimini C, Genuardi E, et al. Persistence of minimal residual disease in bone marrow predicts outcome in follicular lymphomas treated with a rituximab-intensive program. *Blood.* 2013;122:3759-66.

11. Trotman J, Fournier M, Lamy T, Seymour JF, Sonet A, Janikova A, et al. Positron emission tomography-computed tomography (PETCT) after induction therapy is highly predictive of patient outcome in follicular lymphoma: analysis of PET-CT in a subset of PRIMA trial participants. *J Clin Oncol.* 2011;29:3194-200.
12. Huet S, Salles G. Potential of circulating tumor DNA for the management of patients with lymphoma. *JCO Oncol Pract.* 2020;16:561-8.
13. Scherer F, Kurtz DM, Diehn M, Alizadeh AA. High-throughput sequencing for noninvasive disease detection in hematologic malignancies. *Blood.* 2017;130:440-52.
14. Kurtz DM, Green MR, Bratman SV, Scherer F, Liu CL, Kunder CA, et al. Noninvasive monitoring of diffuse large B-cell lymphoma by immunoglobulin high-throughput sequencing. *Blood.* 2015;125:3679-87.
15. Kurtz DM, Scherer F, Jin MC, Soo J, Craig AF, Esfahani MS, et al. Circulating tumor DNA measurements as early outcome predictors in diffuse large B-Cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2018;36:2845-53.
16. Sarkozy C, Huet S, Carlton VE, Fabiani B, Delmer A, Jardin F, et al. The prognostic value of clonal heterogeneity and quantitative assessment of plasma circulating clonal IG-VDJ sequences at diagnosis in patients with follicular lymphoma. *Oncotarget.* 2017;8:8765-74.
17. Delfau-Larue MH, Van der Gucht A, Dupuis J, Jais JP, Nel I, Beldi-Ferchiou A, et al. Total metabolic tumor volume, circulating tumor cells, cell-free DNA: distinct prognostic value in follicular lymphoma. *Blood Adv.* 2018;2:807-16.
18. Jiménez-Ubieto A, Heredia Y, De la Rosa JM, Rodríguez-Izquierdo A, Rufian L, Carrillo J, et al. Minimal residual disease monitoring from liquid biopsy by next generation sequencing in follicular lymphoma patients. *Blood.* 2020;136 Suppl 1:31-3.

## Tratamiento dirigido en linfoma folicular

Silvia Montoto

Departamento de Hemato-oncología, St. Bartholomew's Hospital, West Smithfield, Londres, Reino Unido

El pronóstico de los pacientes diagnosticados de linfoma folicular (LF) ha mejorado significativamente en los últimos años, de manera que es posible que en ciertos subgrupos de pacientes su expectativa de vida sea similar a la de la población general<sup>1</sup>. No obstante, el LF sigue siendo una enfermedad en la que la mayoría de los pacientes muere por causas relacionadas con este<sup>2</sup> y existen determinados grupos de pacientes con un pronóstico considerablemente más desfavorable que el resto<sup>3</sup>. En este contexto, la estrategia del «tratamiento dirigido» adquiere una relevancia significativa. Sin embargo, es preciso clarificar el significado de «tratamiento dirigido», ya que se trata de un concepto que engloba diferentes estrategias. Se entiende por «tratamiento dirigido» aquel enfocado específicamente contra una/s diana/a terapéutica/s determinada/s. Por otra parte, las estrategias terapéuticas guiadas por la respuesta al tratamiento también constituyen un tipo de tratamiento dirigido. Esta revisión hará referencia a las dos variedades de tratamiento dirigido.

### Tratamiento dirigido contra dianas terapéuticas específicas

De la misma manera que en el manejo de pacientes con tumores sólidos, la búsqueda de un tratamiento dirigido e individualizado para el manejo de pacientes con linfomas (en general, y de pacientes con LF, en particular) se ha convertido prácticamente en el santo grial para los investigadores en este campo. La base científica es clara: diferentes tipos de linfoma tienen activadas diferentes vías biológicas y, de la misma manera, diferentes subgrupos de pacientes con LF

tienen activadas diferentes vías biológicas. Así, no tiene sentido tratar a todos los pacientes con los mismos tratamientos citostáticos que matan células indiscriminadamente, independientemente de las diferencias biológicas. El objetivo final que se busca con la también llamada «medicina de precisión» es la posibilidad de diseñar tratamientos lo más individualizados/personalizados posible, de manera que idealmente cada paciente se trate con un fármaco o una combinación de fármacos diferentes determinado por las vías biológicas activadas en cada caso determinado. El avance sustancial en el conocimiento de las bases biológicas subyacentes a la generación del LF en los últimos años ha dado lugar al desarrollo de una multitud considerable de nuevos fármacos diseñados para combatir dianas terapéuticas específicas. Las principales familias de fármacos en los que la investigación para el manejo de pacientes con LF está más avanzada son los inhibidores de BTK (*Bruton tyrosine kinase*), los inhibidores de la vía PI3K (*phosphatidylinositol 3-kinase*), los antagonistas de BCL2 y los moduladores de mecanismos epigenéticos como los inhibidores de EZH2 (Tabla 1). Por desgracia, en general, los nuevos fármacos enfocados a una diana terapéutica han dado lugar, pese a unos resultados iniciales muy prometedores, a unos resultados menos favorables en los pacientes con LF que los observados en pacientes con otros tipos de linfoma indolente<sup>4</sup>. En la actualidad se están estudiando nuevas generaciones de dichas familias con el objetivo de mejorar la toxicidad, y combinaciones de diferentes fármacos para combatir varias vías biológicas a la vez y aumentar su eficacia. Otras moléculas de interés en pacientes con linfoma con potencial uso como diana terapéutica como otros miembros de la

Disponible en internet:  
Sangre. 2022;41(Supl):156-158  
[www.revistasangre.com](http://www.revistasangre.com)

0036-4355 / © 2022 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Tabla 1.** Fármacos dirigidos contra dianas terapéuticas

Familia	Fármaco	Comentario
Inhibidores de BTK	Ibrutinib	1. <sup>a</sup> generación: resultados menos positivos que en otros linfomas indolentes → nuevas generaciones más estudiadas en otros linfomas indolentes
Inhibidores de PI3K	Idelalisib Duvelisib Copanlisib Umbralisib	1. <sup>a</sup> generación Nuevas generaciones en estudio con el objetivo de disminuir la toxicidad
Inhibidores de BCL2	Venetoclax	Resultados en monoterapia menos positivos de lo esperado - estudios en combinación
Moduladores epigenéticos	Tazemetostat	Inhibidor de EZH2

BTK: *Bruton tyrosine kinase*; PI3K: *phosphatidylinositol 3-kinase*; BCL2: proteínas *B cell lymphoma*; EZH2: *enhancer of Zeste 2 polycomb repressive complex 2 subunit*.

familia BCL-2, MDM2 y SYK (*spleen tyrosine kinase*) están siendo estudiados en estudios de fase I-II, pero los datos son aún preliminares y el número de pacientes con LF incluidos escaso. Otras estrategias que algunos autores incluyen como terapia dirigida (en contraposición a la quimioterapia convencional) son los anticuerpos monoclonales (incluyendo conjugados, radioinmunoterapia y biespecíficos). Aunque muchos de ellos son una realidad que ha mejorado significativamente el pronóstico de los pacientes con LF y otros en desarrollo ofrecen unos resultados muy prometedores, esta presentación no los incluirá debido al tiempo limitado.

No hay ninguna duda de que se ha avanzado considerablemente en el conocimiento de la biología del LF y esto ha permitido generar un número significativo de nuevos fármacos que nos acercan al objetivo perseguido de la medicina de precisión. Las dificultades científicas (identificación de las dianas terapéuticas óptimas, diseño de los fármacos/combinación de fármacos más eficaces con una menor toxicidad...) no son insalvables, es cuestión únicamente de perseverar en la investigación. Las dificultades más difíciles de solventar aparecerían a la hora de implementar el tratamiento personalizado en la práctica diaria. En primer lugar, las autoridades regulatorias deberían aprobar fármacos en los que la eficacia se limita a subgrupos relativamente pequeño de pacientes, a menudo subpoblaciones identificadas en un estudio más amplio. Esto daría lugar a un abanico de opciones terapéuticas

posibles a escoger según las características biológicas individuales de cada paciente. Esto requiere el acceso a las herramientas diagnósticas necesarias para identificar las vías biológicas activadas en cada caso específico, para poder elegir el tratamiento óptimo. Así, para que la medicina personalizada sea una realidad, los esfuerzos se deben dedicar no solo a la investigación científica de nuevas vías, dianas y fármacos, sino también a la investigación de nuevos diseños de estudios (quizás con nuevos objetivos) que hagan más sencilla la aprobación de nuevos fármacos y a la investigación de herramientas diagnósticas sencillas y reproducibles, al alcance de la mayoría de los laboratorios. Si los esfuerzos de la comunidad científica se concentran exclusivamente en el estudio de nuevas vías, dianas terapéuticas y fármacos, el objetivo del tratamiento individualizado será más difícil de alcanzar.

### Tratamiento dirigido según la respuesta

Los tratamientos dirigidos según la respuesta se basan en adaptar el tratamiento, ya sea el número de ciclos de tratamiento o la consolidación o mantenimiento, dependiendo de la respuesta observada. Por lo tanto, para que estas estrategias sean efectivas se requiere, en primer lugar, de herramientas de valoración de la respuesta que sean asequibles, que sean reproducibles y que permitan discriminar grupos de pacientes con diferente pronóstico. En este sentido, el estudio de tratamientos dirigidos según la respuesta en pacientes con linfoma, en general, pero también en aquellos con LF en particular, se ha potenciado tras la introducción en la práctica clínica habitual de la FDG-PET como técnica de estadiaje y de evaluación de la respuesta. La demostración de que los pacientes con LF no alcanzan una respuesta metabólica completa tras el tratamiento de primera línea con inmunquimioterapia<sup>5</sup> constituye la base de varios estudios basados en estrategias dirigidas según la respuesta, tanto en pacientes con estadio localizado, como en aquellos en estadio avanzado<sup>6,7</sup> El linfoma de Hodgkin (LH) es probablemente el tipo de linfoma en que se ha avanzado más en el tratamiento guiado por la respuesta,<sup>8</sup> con varios estudios aleatorizados publicados y algunas de las estrategias convertidas en práctica de rutina, por lo que se puede aprender mucho de su revisión. El diseño de algunos de estos estudios implica la aleatorización entre la terapia convencional y la terapia guiada según la respuesta, el diseño óptimo para contestar la pregunta de si el tratamiento guiado mejora el pronóstico, mientras que en otros el tratamiento se modifica según



la respuesta, sin un brazo control. Diferentes diseños de estudios dan lugar a diferentes respuestas, y es importante tener esto en cuenta a la hora de interpretar los resultados y a la hora de diseñar nuevos estudios.

De forma quizás algo sorprendente, varios estudios de tratamiento adaptado según la respuesta se han basado, por una parte, en una técnica de valoración de la respuesta relativamente nueva como es el FDG-PET, tal como se ha comentado, y, por otra parte, se han basado en una herramienta que lleva tiempo rondando, sin haber encontrado su aplicación práctica, como es la valoración de la enfermedad mínima residual (EMR).<sup>7,9</sup> Múltiples estudios han demostrado el valor pronóstico de la EMR, tanto analizada en médula ósea como en sangre periférica, incluyendo pacientes que han recibido immuno-quimioterapia.<sup>10</sup> Pese a ello, aparte de su uso como sustituto o predictor de la respuesta a largo plazo en ensayos clínicos, la detección de la EMR no ha encontrado su aplicación práctica en la rutina diaria del manejo de pacientes con LF. Existen claramente dificultades técnicas en su implementación, estandarización, etc que lo explican y, de hecho, algunos de estudios de estrategias dirigidas según la EMR se han encontrado con dichos problemas.<sup>7</sup>

## Conclusiones

No cabe ninguna duda de que el mejor tratamiento para un paciente determinado es el tratamiento lo más individualizado posible, ya sea orientado a combatir la/s vía/s biológica/s críticas para la supervivencia del linfoma, o basado en la respuesta. Estas estrategias presentan unas dificultades adicionales en cuanto a la investigación, al diseño de los estudios adecuados y en cuanto a su posible implementación futura. Ello no implica que se deba abandonar esta dirección, sino que se deben diversificar los esfuerzos y ampliar el foco de la investigación para que la medicina de precisión sea, algún día, una realidad.

## Bibliografía

1. Maurer MJ, Bachy E, Ghesquieres H, Ansell SM, Nowakowski GS, Thompson CA, et al. Early event status informs subsequent outcome in newly diagnosed follicular lymphoma. *Am J Hematol.* 2016;91(11):1096-101.
2. Sarkozy C, Maurer MJ, Link BK, Ghesquieres H, Nicolas E, Thompson CA, et al. Cause of Death in Follicular Lymphoma in the First Decade of the Rituximab Era: A Pooled Analysis of French and US Cohorts. *J Clin Oncol.* 2019;37(2):144-52.
3. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol.* 2015;33(23):2516-22.
4. Minson A, Tam C, Dickinson M, Seymour JF. Targeted Agents in the Treatment of Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas. *Cancers (Basel).* 2022;14(5).
5. Trotman J, Barrington SF, Belada D, Meignan M, MacEwan R, Owen C, et al. Prognostic value of end-of-induction PET response after first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma (GALLIUM): secondary analysis of a randomised, phase 3 trial. *The lancet oncology.* 2018;19(11):1530-42.
6. König L, Dreyling M, Durig J, Engelhard M, Hohloch K, Viardot A, et al. Therapy of nodal Follicular Lymphoma (WHO grade 1/2) in clinical stage I/II using response adapted Involved Site Radiotherapy in combination with Obinutuzumab (Gazyvaro) - GAZAI Trial (GAZYvaro and response adapted Involved-site Radiotherapy): a study protocol for a single-arm, non-randomized, open, national, multi-center phase II trial. *Trials.* 2019;20(1):544.
7. Luminari S, Manni M, Galimberti S, Versari A, Tucci A, Boccomini C, et al. Response-Adapted Postinduction Strategy in Patients With Advanced-Stage Follicular Lymphoma: The FOLL12 Study. *J Clin Oncol.* 2022;40(7):729-39.
8. Lang N, Crump M. PET-adapted approaches to primary therapy for advanced Hodgkin lymphoma. *Ther Adv Hematol.* 2020;11:2040620720914490.
9. Pulsoni A, Della Starza I, Cappelli LV, Tosti ME, Annechini G, Cavalli M, et al. Minimal residual disease monitoring in early stage follicular lymphoma can predict prognosis and drive treatment with rituximab after radiotherapy. *Br J Haematol.* 2020;188(2):249-58.
10. Giudice ID, Starza ID, Foa R. Does MRD have a role in the management of iNHL? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2021;2021(1):320-30.
6. König L, Dreyling M, Durig J, Engelhard M, Hohloch K, Viardot A, et al. Therapy of nodal Follicular Lymphoma (WHO grade 1/2) in clinical stage I/II using response adapted Involved Site Radiotherapy in combination with Obinutuzumab (Gazyvaro) - GAZAI Trial (GAZYvaro and response adapted Involved-site Radiotherapy): a study protocol for a single-arm, non-randomized, open, national, multi-center phase II trial. *Trials.* 2019;20(1):544.
7. Luminari S, Manni M, Galimberti S, Versari A, Tucci A, Boccomini C, et al. Response-Adapted Postinduction Strategy in Patients With Advanced-Stage Follicular Lymphoma: The FOLL12 Study. *J Clin Oncol.* 2022;40(7):729-39.
8. Lang N, Crump M. PET-adapted approaches to primary therapy for advanced Hodgkin lymphoma. *Ther Adv Hematol.* 2020;11:2040620720914490.
9. Pulsoni A, Della Starza I, Cappelli LV, Tosti ME, Annechini G, Cavalli M, et al. Minimal residual disease monitoring in early stage follicular lymphoma can predict prognosis and drive treatment with rituximab after radiotherapy. *Br J Haematol.* 2020;188(2):249-58.
10. Giudice ID, Starza ID, Foa R. Does MRD have a role in the management of iNHL? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2021;2021(1):320-30.

## Aspectos prácticos en el seguimiento por citometría de flujo de la terapia CAR-T en un laboratorio clínico

Teresa Caballero-Velázquez, Clara García-Calderón, Luzalba Sanoja-Flores, Marta Reinoso-Segura y Agueda Molinos Quintana

Servicio de Hematología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Universidad de Sevilla. Sevilla, España

### Introducción

La inmunoterapia con linfocitos T modificados genéticamente para expresar un receptor quimérico (CAR-T) ha supuesto un gran cambio en el tratamiento de diferentes neoplasias hematológicas. En España, desde el año 2019 diferentes centros aplican esta inmunoterapia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda B (LLA-B), linfoma no Hodgkin B en recaída o refractario y, más recientemente, en contexto de ensayos clínicos en mieloma múltiple y linfoma de Hodgkin, entre otros. En el ámbito clínico, los hospitales se han adaptado para su administración en centros de referencia, evitar sus complicaciones clínicas y buscar su máxima eficacia. Esto ha dado lugar a nuevas necesidades en diferentes laboratorios y servicios centrales implicados en el seguimiento y evaluación de la respuesta al tratamiento de estos pacientes.

### Técnicas disponibles para la monitorización de los CAR-T

Entre la diferentes técnicas de identificación de la población CAR-T, destacan la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la citometría de flujo (CMF)<sup>1,2</sup>. En el caso de la primera, podemos emplear PCR cuantitativa<sup>3</sup> o bien digital<sup>4</sup>, para la identificación del CAR a nivel genómico con elevada sensibilidad y precisión. En el caso de la CMF, a pesar de ser considerada menos sensible y específica<sup>2,5</sup>, tiene la gran ventaja de que no solo nos permite conocer el porcentaje de células CAR-T circulantes, sino también caracterizar su

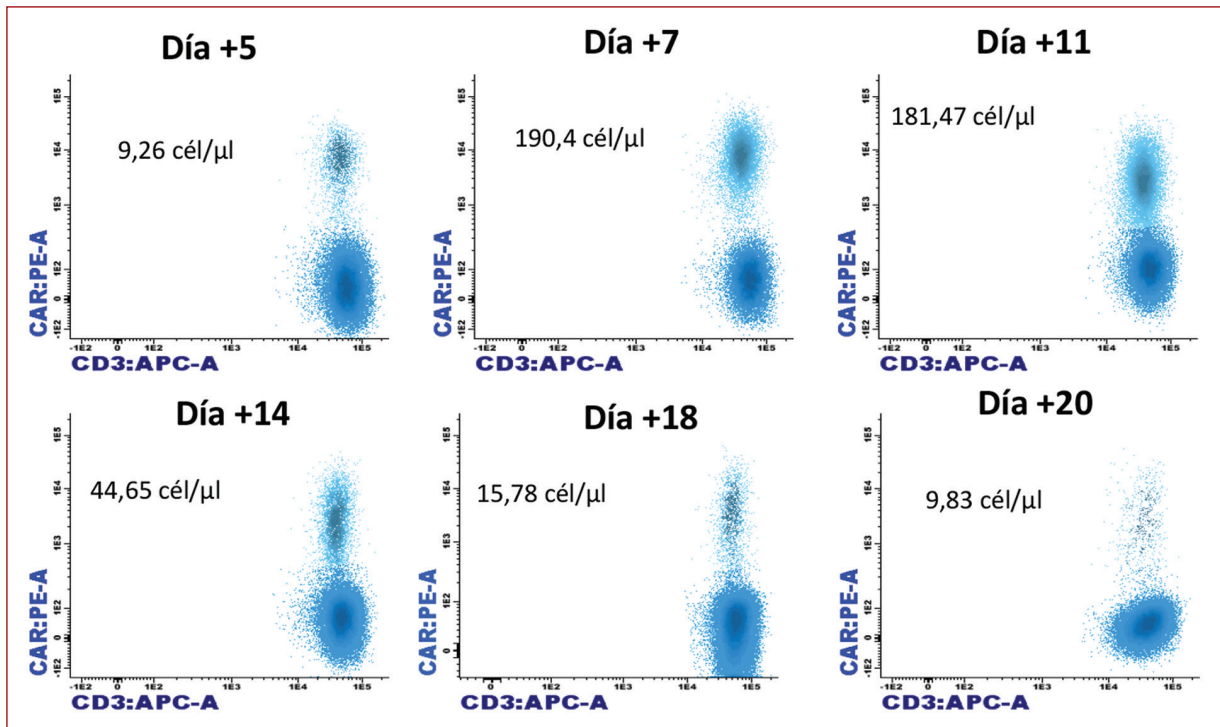
fenotipo y el del resto de la población hematopoyética presente en sangre periférica o médula ósea. De hecho, la CMF ha sido fundamental a lo largo del desarrollo de los CAR-T, desde su utilidad en la fase de procesamiento (aféresis y producto) hasta su implicación en el seguimiento del paciente. En la actualidad, en CMF se disponen de varias opciones de detección del CAR-T. Por un lado, herramientas universales como son los anticuerpos anti-Fab y la proteína L, que si bien podrían emplearse para diferentes diseños de CAR-T y tipo de antígeno de reconocimiento, son menos sensibles y con más ruido de fondo. Por otro lado, los métodos específicos de antígeno que se unen al dominio de unión antigénica del CAR-T, destacando las proteínas de alta afinidad CD19 o BMCA, o anticuerpos que reconocen el idiotipo FMC63 del anticuerpo monocatenario del CAR-T19<sup>6</sup>. La detección por CMF puede implicar un marcaje directo o indirecto mediante biotina. En ocasiones, puede estar incorporado en el constructo una molécula de reconocimiento como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que permite la identificación del producto infundido (Fig. 1).

### Aplicaciones de la citometría de flujo en CAR-T en un laboratorio clínico

#### Selección y evaluación de pacientes candidatos

En el caso de la LLA-B, una vez que disponemos de inmunoterapia dirigida frente a un antígeno diana, ya

Disponible en internet:  
Sangre. 2022;41(Supl):159-165  
[www.revistasangre.com](http://www.revistasangre.com)



**Figura 1.** Seguimiento por citometría de flujo de la expansión de células CAR-T en paciente con leucemia linfoblástica aguda B. Números absolutos (células/ $\mu$ l) de CAR-T19 en sangre periférica determinados mediante marcaje indirecto con CAR-T (CD19 CAR Detection Reagent de Miltenyi, referencia:130-129-550).

sean anticuerpos monoclonales o CAR-T, un primer paso a considerar en un laboratorio de citometría es confirmar la expresión de dicho antígeno. Si bien es cierto que Pillai y colaboradores observaron similar eficacia del tratamiento con CAR-T independientemente de la intensidad de expresión del antígeno CD19, incluso la presencia en una gran parte de pacientes de un pequeño porcentaje de blastos CD19 negativos no se correlacionaba con la respuesta. En cambio, en este mismo artículo sí se reducía la efectividad al ser tratados con un anticuerpo biespecífico frente a CD19<sup>7</sup>. En contraposición, Rabilloud y colaboradores recientemente comprobaron que mediante la aplicación de nuevas herramientas de secuenciación de ARN de una sola célula (*single cell RNAseq*), es posible identificar clones leucémicos CD19 negativos preexistentes al tratamiento en los pacientes en recaída con blastos con ausencia de expresión de CD19. Por lo tanto, la reaparición de la enfermedad podía tener lugar como consecuencia de un proceso de selección de clones previos al tratamiento<sup>8</sup>. En esta misma línea, Bueno y colaboradores observaron que progenitores inmaduros CD34+ CD19- CD22+ preleucémicos pueden ser responsables de la recidiva tras el tratamiento

con CAR-T19<sup>9</sup>. En cualquier caso, en el momento que un laboratorio de CMF objetiva la aparición de enfermedad residual en un paciente candidato a inmunoterapia anti-CD19, debe considerar la necesidad de ampliar el fenotipo para antígenos no incluidos en el panel de seguimiento (CD22 entre otros marcadores). En este sentido, es conveniente que en coordinación con su equipo clínico asistencial y de la unidad de ensayos se incluya en el diagrama de trabajo del laboratorio la necesidad de muestra residual y las alternativas de antígenos diana disponibles en su centro.

En el caso de los linfomas no Hodgkin B, aunque menos estudiado debido a la dificultad en la obtención de muestras o por la calidad de la técnica de medición, también se ha descrito pérdida de expresión de CD19 en la progresión tras CAR-T19<sup>10,11</sup>. De hecho, Spiegel y colaboradores observan que la determinación cuantitativa de la intensidad de expresión de CD19 por CMF previo al tratamiento es más sensible que la inmunohistoquímica para identificar bajos niveles de expresión antigénica que se asocian con una posterior progresión<sup>11</sup>. Es por todo ello que con el objetivo de mejorar nuestro conocimiento de los mecanismos de resistencia y evasión de la terapia CAR-T sería interesante realizar un análisis sistemático y

con paneles validados del fenotipo previo y tras la recaída de estos linfomas.

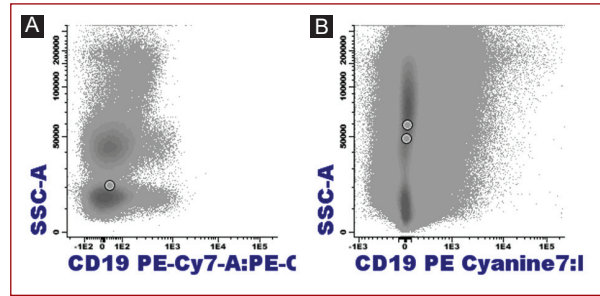
Por otro lado, en el contexto de la LLA-B, el estudio inmunofenotípico nos permite además determinar la carga tumoral de partida, identificando aquellos pacientes con mayor riesgo de recaída y toxicidad<sup>1,12</sup>. Así, antes de la infusión del CAR-T sería interesante aplicar el mismo panel de anticuerpos que se empleará *a posteriori* y plantearnos si en caso de ausencia posterior de expresión de CD19 existe una estrategia de selección de los blastos que en paralelo nos diferencie la población patológica de una expansión de precursores normales CD19 negativos<sup>13</sup>. En caso contrario, sería necesario valorar la modificación de nuestra práctica habitual. En este sentido, es posible que estadios iniciales de la LLA-B con ausencia de expresión de CD10 (estadio I o pro-B) precise la incorporación de varios antígenos de identificación<sup>14</sup>. Todo esto implica que deberíamos disponer de un panel de seguimiento alternativo correctamente validado en el propio laboratorio si no es posible por un grupo cooperativo.

### Producto de aféresis

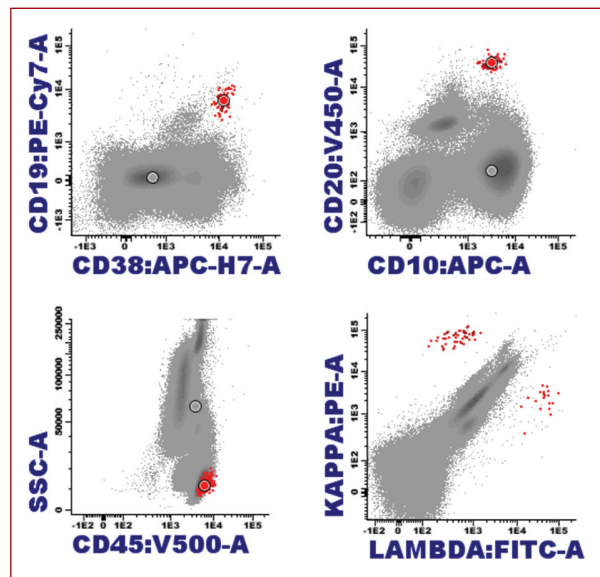
Mediante la técnica de CMF podemos establecer el punto de partida del número y fenotipo de los linfocitos CD3 en los pacientes, o donantes si fuera el caso, previo a la recogida, de manera que se pueda estimar la volemia mínima necesaria que procesar. En este aspecto, es recomendable el empleo de programas de análisis automáticos con certificación IVRD (Reglamento de diagnóstico *in vitro*) o un sistema validado por el propio laboratorio conforme a los sistemas de calidad actuales. Así mismo, es aconsejable participar en controles externos de calidad o programas intercomparativos. Merece la pena destacar que la composición de la aféresis ha mostrados tener implicación pronóstica. Por ejemplo, un producto enriquecido en linfocitos T CD8 fenotipo *stem cells memory*, con una mayor capacidad de autorrenovación y de generación de otros subtipos de linfocitos T, se asocia con una mejor respuesta clínica<sup>15,16</sup>. De hecho, identificar elementos precoces capaces de predecir una adecuada respuesta al CAR-T implementaría los criterios de selección de los candidatos a esta terapia de coste elevado y potencialmente mortal.

### Utilidad de la citometría de flujo tras la administración del CAR-T

Diversas variables como la carga tumoral y la situación de la enfermedad, el constructo del CAR-T y su

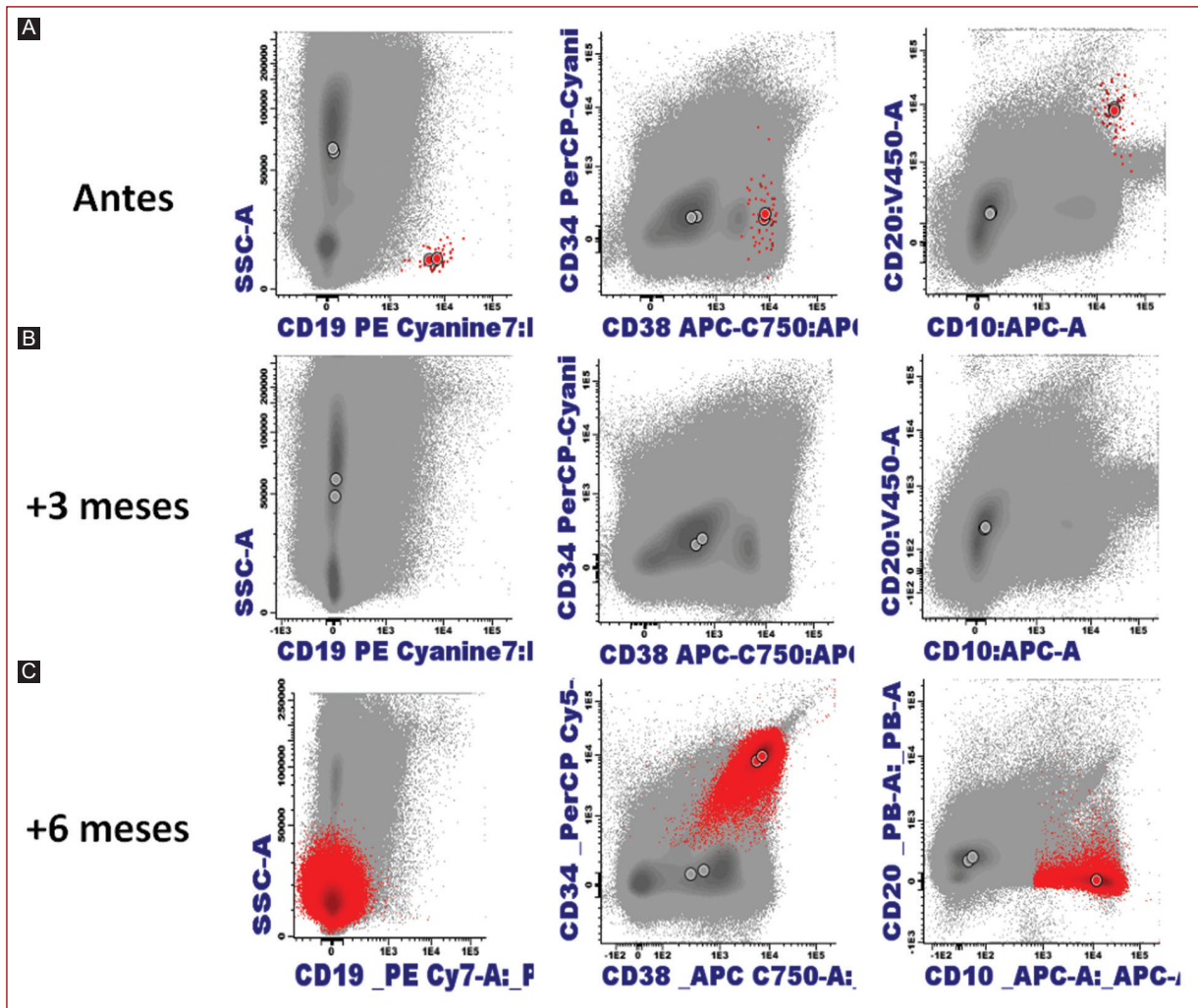


**Figura 2.** Linfopenia B absoluta en sangre periférica (A) y aplasia B en médula ósea (B) en paciente sometido a terapia con CAR-T19 tras su seguimiento mediante citometría de flujo.



**Figura 3.** Recuperación de la población B tras CAR-T19 en paciente pediátrico con leucemia linfoblástica aguda B. Los linfocitos B circulantes en sangre periférica expresan CD10+, CD38+ y CD20+ con expresión de Kappa.

manufacturación, el régimen de linfodepleción, así como la expansión del CAR-T y su persistencia pueden influir en su eficacia. A pesar de las diferencias entre la detección del CAR-T mediante las técnicas de CMF y PCR, existe una buena correlación entre ambas metodologías<sup>17</sup>. El pico máximo de expansión de los CAR-T evaluado tanto en ensayo clínico como en práctica clínica habitual se ha relacionado con la respuesta clínica<sup>15,17,18</sup>. Es por tanto deseable la implementación de protocolos estandarizados de identificación de CAR-T en los laboratorios citometría que nos permitan evaluar el potencial de la cinética de expansión en la

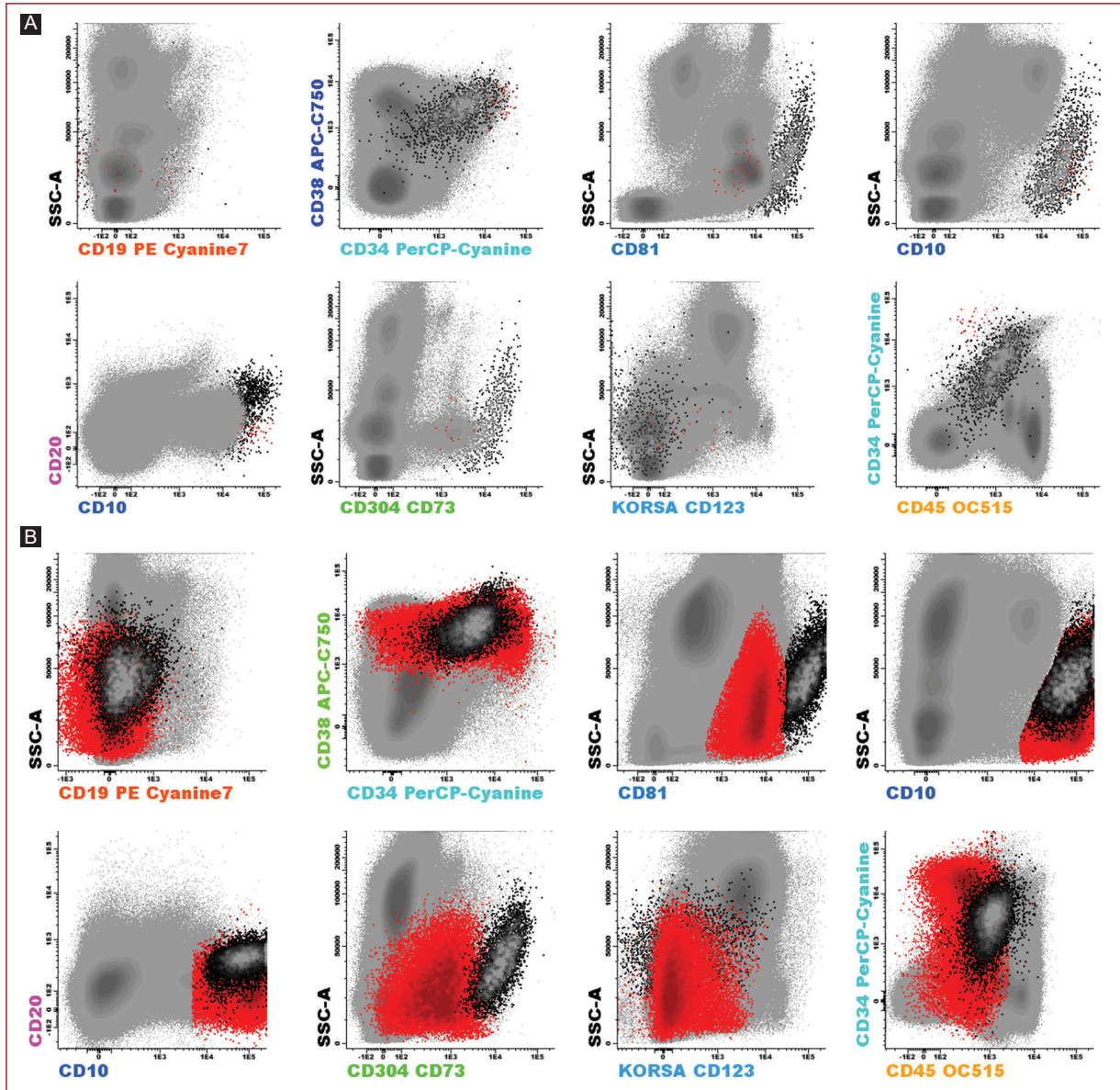


**Figura 4.** Recaída CD19 negativo en paciente con leucemia linfoblástica aguda B antes y después de terapia con CAR-T19. **A:** se objetivan linfoblastos B CD19+ previo a la administración de CAR-T19 (en rojo). **B:** a pesar de la ausencia de enfermedad mínima residual en el control a los 3 meses, el paciente recae a los 6 meses con linfoblastos CD19 negativo con expresión intensa de CD34, CD38 y CD10 en ausencia de CD20 (**C**), en contraposición con el fenotipo inicial que presentaba un fenotipo más maduro con la mayor parte de los blastos eran CD34 negativos y tenían mayor expresión de CD20.

práctica clínica como marcador pronóstico y predictivo, tanto de la eficacia clínica como de la toxicidad asociada. A su vez, sería crucial la incorporación de controles de calidad externos que evaluarán su reproducibilidad intralaboratorio e interlaboratorio.

Durante esta primera fase de expansión del CAR-T tras la infusión puede tener lugar la aparición de linfocitos atípicos de hábito morfológico con rasgo de inmadurez en diferentes compartimentos (sangre, médula ósea o líquido cefalorraquídeo), siendo clave la citometría a la hora de catalogar estas poblaciones y descartar una recaída precoz<sup>19,20</sup>.

La aplasia de células B producida por la terapia CAR-T19 tiene lugar en todos los pacientes respondedores y puede mantenerse durante años. Su hallazgo nos informa de la persistencia funcional de células CAR-T y, por lo tanto, puede ser un marcador de su actividad y persistencia a largo plazo. En las recientes recomendaciones de la *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) y el *Joint Accreditation Committee ISCT-Europe & EBMT* (JACIE)<sup>20</sup> se aconseja el seguimiento de la aplasia B junto con la evaluación de la reconstitución inmunitaria de otras poblaciones como los linfocitos T CD4/CD8 y células *natural killer* (NK). Si bien no existe unanimidad en la definición del



**Figura 5.** Seguimiento por citometría de flujo en médula ósea paciente con linfoblástica aguda B después de terapia con CAR-T19. Detección de blastos CD19 negativos (rojo), células no hematopoyéticas (mesenquimales) en negro y resto de hematopoyesis en gris. **A:** panel superior, evaluación medular con enfermedad mínima residual (medible) no cuantificable. **B:** panel inferior, evaluación medular al momento de la recaída biológica.

punto de corte a partir del cual debemos considerar la pérdida de aplasia y por tanto de la funcionalidad de CAR-T. En el caso de las recomendaciones de EBMT y JACIE únicamente indican que finalicemos el seguimiento cuando en dos determinaciones consecutivas esté presente población B. Sin embargo, qué porcentaje o número absoluto de linfocitos B en sangre o médula reflejan la pérdida de aplasia B es variable entre los diferentes estudios publicados (Fig. 2).

En nuestra experiencia y en concordancia con lo observado por Xiao y colaboradores.<sup>21</sup>, en población pediátrica con LLA-B se puede observar linfocitos B CD10+ circulantes como reflejo de la regeneración B medular tras terapia CAR-T19 que se distinguen de la población blástica por su fenotipo y expresión en membrana de cadena ligera de inmunoglobulina con distribución policlonal (Fig. 3).

Es fundamental el papel que juega la citometría de nueva generación en el seguimiento de la LLA-B y

mieloma múltiple. El consorcio europeo de CMF Euroflow validó prospectivamente tanto un método de procesamiento que permite la obtención de un gran número de eventos analizables, como un panel de anticuerpos de ocho colores reproducible para detección de enfermedad medible residual de la LLA-B con una sensibilidad de entre  $10^{-5}$  a  $10^{-6}$ <sup>22</sup>. Sin embargo, conviene tener en cuenta la dificultad añadida en pacientes sometidos a esta terapia CAR-T19 por posibilidad de recaídas con blastos CD19 negativos. Por este motivo, como previamente se ha expuesto, es conveniente valorar la realización de modificaciones en nuestro panel de seguimiento si no es posible una correcta identificación en ausencia de dicho marcador (Figs. 4 y 5). En ese caso, el panel de seguimiento alternativo debe ser validado en el propio laboratorio. Así mismo, se ha reportado que tras inmunoterapia frente a CD19 se produce una expansión relativa de precursores normales muy precoces (con ausencia de expresión de CD19) que se debe tener en cuenta a la hora de no malinterpretar como una aparición de blastos leucémicos CD19 negativos. Al igual que en puntos anteriores, es de vital importancia adherirse a controles externos de análisis, así como de la estandarización de los citómetros de flujo de cara a una asistencia de calidad.

### Consideraciones finales

- Los laboratorios de CMF han de adaptarse a las necesidades de la era de la inmunoterapia y contemplar, en sus protocolos de trabajo, los requisitos indispensables para una asistencia de calidad.
- Es preciso implementar protocolos estandarizados de seguimiento de linfocitos CAR-T19 para que sea una técnica sensible, precisa y reproducible intralaboratorio e interlaboratorios.
- La evaluación de la reconstitución inmunitaria y la ausencia de regeneración B es clave en este grupo de pacientes bajo terapia CAR-T, tal como lo establecen las guías de actuación del EBMT y JACIE. Sin embargo, es necesario definir el dintel a partir del cual consideramos que tiene lugar la pérdida de aplasia B y por tanto, la funcionalidad del CAR-T19.
- Es fundamental considerar la pérdida antigénica y conocer las poblaciones de regeneración normales para evitar la malinterpretación en el seguimiento de enfermedad medible residual en pacientes con LLA-B. Además se deben emplear técnicas de citometría de nueva generación con el fin de trabajar con una sensibilidad de entre  $10^{-5}$  y  $10^{-6}$ .

### Bibliografía

1. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med*. 2014 Oct 16;371(16):1507-17. doi: 10.1056/NEJMoa1407222. Erratum in: *N Engl J Med*. 2016 Mar 10;374(10):998. PMID: 25317870; PMCID: PMC4267531.
2. Awasthi R, Pacaud L, Waldron E, Tam CS, Jäger U, Borchmann P, et al. Tisagenlecleucel cellular kinetics, dose, and immunogenicity in relation to clinical factors in relapsed/refractory DLBCL. *Blood Adv*. 2020 Feb 11;4(3):560-572. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000525. PMID: 32045475; PMCID: PMC7013261.
3. Kunz A, Gern U, Schmitt A, Neuber B, Wang L, Hüchelhoven-Krauss A, et al. Optimized assessment of qPCR-based vector copy numbers as a safety parameter for GMP-grade CAR T cells and monitoring of frequency in patients. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 17:448-454. 2020.
4. Fehse B, Badbaran A, Berger C, Sonntag T, Riecken K, Geffken M, Kröger N and Ayuk FA: Digital PCR assays for precise quantification of CD19-CAR-T cells after treatment with axicabtagene ciloleucel. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 16:172-178. 2020.
5. Jena, B., Maiti, S., Huls, H., Singh, H., Lee, D. A., Champlin, R. E., & Cooper, L. J. N. (2013). Chimeric antigen receptor (CAR)-specific monoclonal antibody to detect CD19-specific T cells in clinical trials. *PLoS One*, 8, e57838.
6. Demaret, J., Varlet, P., Trauet, J, et al. Monitoring CAR T-cells using flow cytometry. *Cytometry*. 2021; 100: 218– 224.
7. Pillai V, Muralidharan K, Meng W, Bagashev A, Oldridge DA, Rosenthal J, et al. CAR T-cell therapy is effective for CD19-dim B-lymphoblastic leukemia but is impacted by prior blinatumomab therapy. *Blood Adv*. 2019 Nov 26;3(22):3539-3549. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000692. PMID: 31738832; PMCID: PMC6880911.
8. Rabilloud T, Potier D, Pankaew S, Nozais M, Loosveld M, Payet-Bornet D. Single-cell profiling identifies pre-existing CD19-negative subclones in a B-ALL patient with CD19-negative relapse after CAR-T therapy. *Nat Commun*. 2021 Feb 8;12(1):865. doi: 10.1038/s41467-021-21168-6. PMID: 33558546; PMCID: PMC7870924.
9. Clara Bueno, Susana Barrera, Alex Bataller, Valentín Ortiz-Maldonado, Natalina Elliot, Sorcha O'Byrne, et al. CD34+CD19-CD22+ B-cell progenitors may underlie phenotypic escape in patients treated with CD19-directed therapies. *Blood* 2022. Prepublished online. DOI 10.1182/blood.2021014840.
10. Jay Y. Spiegel, Saurabh Dahiya, Michael D. Jain, John Tamaresis, Loreta J. Nastoupil, Miriam T. Jacobs, et al. Outcomes of patients with large B-cell lymphoma progressing after axicabtagene ciloleucel therapy. *Blood* 2021; 137 (13): 1832-1835. doi: https://doi.org/10.1182/blood.2020006245.
11. Spiegel, J.Y., Patel, S., Muffly, L. et al. CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in adult patients with recurrent or refractory B cell malignancies: a phase 1 trial. *Nat Med* 27, 1419-1431 (2021).
12. Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, Cui YK, Delbrook C, Feldman SA, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet*. 2015 Feb 7;385(9967):517-528.
13. Mikhailova E, Semchenkova A, Illarionova O, Kashpor S, Brilliantova V, Zakharova E, et al. Relative expansion of CD19-negative very-early normal B-cell precursors in children with acute lymphoblastic leukaemia after CD19 targeting by blinatumomab and CAR-T cell therapy: implications for flow cytometric detection of minimal residual disease. *Br J Haematol*. 2021 May;193(3):602-612. doi: 10.1111/bjh.17382. Epub 2021 Mar 14. PMID: 33715150.
14. Cherian S, Miller V, McCullough V, Dougherty K, Fromm JR, Wood BL. A novel flow cytometric assay for detection of residual disease in patients with B-lymphoblastic leukemia/lymphoma post anti-CD19 therapy. *Cytometry B Clin Cytom*. 2018 Jan;94(1):112-120. doi: 10.1002/cyto.b.21482. Epub 2016 Sep 23. PMID: 27598971.
15. Locke FL, Rossi JM, Neelapu SS, Jacobson CA, Miklos DB, Ghobadi A, et al. Tumor burden, inflammation, and product attributes determine outcomes of axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma. *Blood Adv*. 2020;4(19):4898-911
16. Alexis Cuffel, Vincent Allain, Lionel Faivre, Roberta Di Blasi, Florence Morin, Laetitia Vercellino, et al. Real-world characteristics of T-cell apheresis and clinical response to tisagenlecleucel in B-cell lymphoma. *Blood Adv* 2022.
17. Schanda N, Sauer T, Kunz A, Hüchelhoven-Krauss A, Neuber B, Wang L, et al. Sensitivity and Specificity of CD19-CAR-T Cell Detection by Flow Cytometry and PCR. *Cells*. 2021 Nov 17;10(11):3208. doi: 10.3390/cells10113208.
18. Ayuk FA, Berger C, Badbaran A, Zabelina T, Sonntag T, Riecken K, et al. Axicabtagene ciloleucel in vivo expansion and treatment outcome in aggressive B-cell lymphoma in a real-world setting. *Blood Adv*. 2021 Jun 8;5(11):2523-2527. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003959. PMID: 34100900; PMCID: PMC8238487.

19. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2531-2544.
20. Ibrahim Yakoub-Agha, Christian Chabannon, Peter Bader, Grzegorz W. Basak, Halvard Bonig, Fabio Ciceri, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica* 2020;105(2):297-316.
21. Xiao, W, Salem, D, McCoy, C, Lee, D, Shah, NN, Stetler-Stevenson, M and Yuan, CM. Early Recovery of Circulating Immature B Cells in B-Lymphoblastic Leukemia Patients after CD19 Targeted CAR T Cell Therapy: A Pitfall for Minimal Residual Disease Detection. *Cytometry Part B* 2018; 94B: 434–443.
22. Theunissen P, Mejstrikova E, Sedek L, van der Sluijs-Gelling AJ, Gaipa G, Bartels M, et al; EuroFlow Consortium. Standardized flow cytometry for highly sensitive MRD measurements in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2017 Jan 19;129(3):347-357. doi: 10.1182/blood-2016-07-726307. Epub 2016 Nov 30. PMID: 27903527; PMCID: PMC5291958.



## **Incidencia de las neoplasias hematológicas en España: estudio de base poblacional de la red de registros de cáncer españoles (REDECAN)**

### *Incidence of hematological neoplasms in Spain: a population-based study of the Spanish cancer registry network (REDECAN)*

*Rafael Marcos-Gragera<sup>1,2,3\*</sup>, en representación de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN)\**

*<sup>1</sup>Unitat d'Epidemiologia i Registre del Càncer de Girona, Pla Director d'Oncologia, Institut Català d'Oncologia, Institut d'Investigació Biomèdica de Girona Dr. Josep Trueta (IDIBGI); <sup>2</sup>Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras; <sup>3</sup>Universitat de Girona. Girona.*

#### **Introducción**

Las neoplasias hematológicas son el cuarto grupo de cánceres diagnosticado con mayor frecuencia en todo el mundo, con 1.278.362 casos diagnosticados en 2020 según los datos de GLOBOCAN<sup>1</sup>. Constituyen un grupo de enfermedades bien definidas clínicamente y con una elevada heterogeneidad desde un punto de vista histológico y etiológico. En la actualidad, la Organización Mundial de la Salud (OMS) presenta una clasificación de consenso para el uso clínico y patológico, convirtiéndose en la referencia para el estudio de las neoplasias hematológicas<sup>2,3</sup>. Según la clasificación de la OMS, este conjunto de enfermedades se agrupa en 17 grandes categorías diferenciadas, principalmente en función del linaje de las células afectadas. Sin embargo, la evolución exponencial del conocimiento de estas neoplasias en las últimas décadas a nivel molecular y genómico ha dado lugar a múltiples actualizaciones de la clasificación y al descubrimiento de nuevos subtipos. Estos cambios continuos de las definiciones implican problemas significativos para los registros de cáncer poblacional sobre su capacidad de presentar datos completos y precisos para el espectro completo de las neoplasias hematológicas.

Existen estudios sobre la incidencia y supervivencia de las neoplasias hematológicas centrándose en las bases de datos más grandes de Europa<sup>4-7</sup> y Norte América<sup>8,9</sup> y de registros de cáncer especializados en

hematología<sup>10-12</sup>. No obstante, los datos poblacionales de los subtipos clínicamente significativos son limitados, particularmente para las neoplasias malignas mieloides. Se necesitan más datos del mundo real (*real world data*) para informar las hipótesis etiológicas, planificar la asignación de recursos y evaluar el impacto de los cambios terapéuticos recientes en la población general.

Con el fin de responder a diversas necesidades de la situación de la epidemiología del cáncer en España, se creó la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) en noviembre de 2010. REDECAN está conformada por la cooperación entre los registros de cáncer de base poblacional (RCP) de España. El objetivo de este órgano cooperativo es reforzar el sistema de información sobre el cáncer en España fortaleciendo el rol de los RCP para contribuir de manera conjunta y estandarizada a la vigilancia y el control del cáncer a escala estatal.

Dentro de REDECAN se encuentra el grupo de trabajo HEMATOREDECAN, que focaliza sus esfuerzos en analizar la epidemiología poblacional de las neoplasias hematológicas. Recientemente, los RCP han aportado sus datos sobre este grupo de enfermedades a una base de datos conjunta, permitiendo a HEMATOREDECAN estudiar la incidencia y las tendencias de las neoplasias hematológicas en 13 provincias y 3 islas (Fig. 1) de España culminando en un informe publicado en el 2021<sup>13</sup> y diversos artículos científicos<sup>14,15</sup>.

#### **Correspondencia:**

\*Rafael Marcos-Gragera

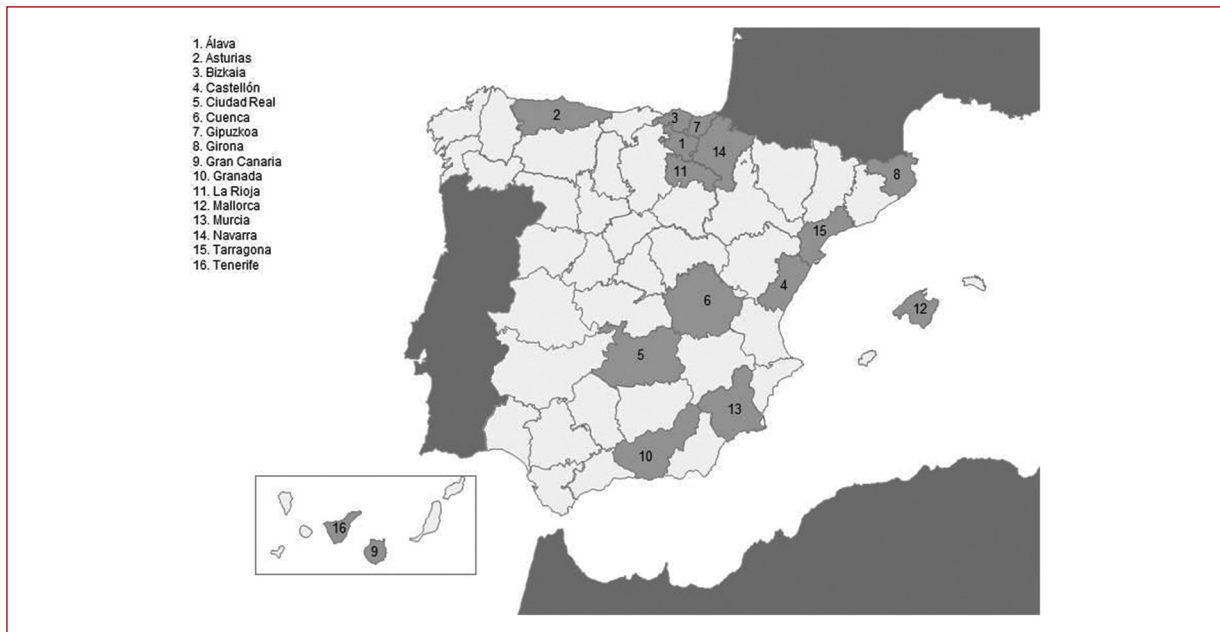
E-mail: rmarcos@iconcologia.net

0036-4355 / © 2022 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Disponible en internet:

Sangre. 2022;41(Supl):166-173

[www.revistasangre.com](http://www.revistasangre.com)



**Figura 1.** Territorios (13 provincias y 3 islas) de los RCP españoles que aportaron datos para el presente estudio.

## Metodología

Se dispone de los datos de las neoplasias hematológicas recolectadas en los RCP miembros de REDECAN. Actualmente estos datos se recogen en una base de datos conjunta estandarizada que incorpora datos de 2002 a 2013. Esta base de datos incluye datos de RCP de Álava, Asturias (2002-2010), Bizkaia, Castellón (2004-2013), Ciudad Real (2004-2011), Cuenca (2002-2011), Gipuzkoa, Girona, Gran Canaria, Granada, La Rioja, Mallorca (2003-2012). El conjunto de registros participantes cubren alrededor de un 26% del total de la población española registrada en enero de 2013 (12.143.157 de un total de 47.129.783).

Los casos de neoplasia se identifican y registran en los RCP mediante distintas fuentes de información y procedimientos. Los informes de anatomía patológica constituyen la principal fuente de información de los registros participantes de REDECAN, y se complementan con los diagnósticos realizados en los laboratorios de hematología (citometría de flujo, citogenética y estudios de biología molecular) aplicando las recomendaciones internacionales<sup>16</sup>. Verificar la malignidad, especificar la base diagnóstica y registrar la información con base en estándares de codificación son requisitos necesarios para incluir un caso en el registro.

La identificación de los casos incidentes de neoplasias hematológicas se realiza incluyendo aquellos registros de tumor cuya definición morfológica está

comprendida entre los códigos 959 y 999 según la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología 3.<sup>a</sup> edición<sup>17</sup>, sin tener en cuenta la localización del tumor primario. Para reagrupar los tumores se siguen las directrices de la Organización Mundial de la Salud de 2008 y 2017<sup>18,19</sup> y el proyecto HAEMACARE<sup>20</sup>.

Los indicadores de calidad se establecen siguiendo los estándares de la *International Agency for Research on Cancer* (Asociación Internacional para la Investigación del Cáncer). En concreto se determinan los casos verificados microscópicamente, los casos inespecíficos (NOS) y los casos notificados al registro únicamente basándose en los certificados de defunción (DCO).

## Indicadores epidemiológicos

Los indicadores epidemiológicos que se obtienen de datos de RCP son: las tasas de incidencia cruda (TC) y las tasas de incidencia ajustadas (TA) por edad según la población estándar europea de 2013 expresándose por cada 100.000 habitantes, y las tendencias de las tasas de incidencia y el porcentaje anual de cambio (PAC) obtenidos mediante modelos de regresión de Poisson.

La proyección del número de casos se estima aplicando a la población española de un determinado año las tasas específicas por edad calculadas para ese mismo año, suponiendo que la tendencia de la incidencia es estable en el tiempo.

**Tabla 1.** Periodo de estudio, número de casos e indicadores de calidad de los datos proporcionados por cada RCP

RCP	Periodo	N.º de casos	Indicadores de calidad		
			Casos verificados microscópicamente (%)	Casos NOS (%)	Casos DCO (%)
Álava	2002-2013	1,941	97.6	5.0	0.5
Asturias	2002-2010	4,676	97.3	6.5	0.0
Bizkaia	2002-2013	7,486	97.6	3.7	1.0
Castellón	2004-2013	2,246	98.4	5.1	0.5
Ciudad Real	2004-2011	1,682	97.9	9.8	0.7
Cuenca	2002-2011	1,085	94.5	9.2	2.4
Gipuzkoa	2002-2013	4,270	94.1	8.3	0.9
Girona	2002-2013	4,396	97.1	2.0	1.8
Gran Canaria	2002-2013	4,109	97.3	5.4	0.6
Granada	2002-2013	3,908	96.7	2.5	2.2
La Rioja	2002-2013	1,769	95.3	3.6	1.5
Mallorca	2003-2012	3,444	97.7	3.4	1.0
Murcia	2002-2010	4,869	94.1	5.7	0.7
Navarra	2002-2012	2,893	96.7	2.5	0.8
Tarragona	2002-2013	4,119	97.1	5.2	2.1
Tenerife	2002-2013	3,884	96.9	5.4	1.3
España	2002-2013	56,777	96.7	5.0	1.1

## Resultados

Un total de 56.777 casos de neoplasias hematológicas se incluyeron en los registros de REDECAN durante 2002-2013. El 69% de los casos fueron neoplasias linfoides, el 30,8% neoplasias mieloides y el 0,2% histiocitosis. Los indicadores de calidad mostraron un 96,7% de casos verificados microscópicamente, un 5% de casos inespecíficos y un 1,1% de casos notificados al registro únicamente basándose en los certificados de defunción (Tabla 1).

## Neoplasias linfoides

### INCIDENCIA

Se diagnosticaron un total de 39.156 casos incidentes de neoplasias linfoides (55% hombres) que presentan una edad media de 67 años. Entre ellos, 29.429 (75%) casos fueron neoplasias de células B maduras con una edad media de 69 años, 3.667 (9,3%) de linfoma de Hodgkin con una edad

media de 36 años, 2.345 (6,2%) de neoplasias de células T y NK maduras con una edad media de 62 años, 1.574 (4,0%) de neoplasias linfoides precursoras con una edad media de 18 años y 2.141 (5,5%) de neoplasias linfoides NOS con una edad media de 75 años (Tabla 2).

Las TC y TA, junto a su intervalo de confianza (IC) del 95%, de las neoplasias linfoides según el subtipo se muestran en la tabla 2. Las neoplasias de células B maduras presentan las tasas mayores con una TC de 23,47 (IC 95%: 23,2-23,74) y una TA de 26,17 (IC 95%: 25,87-26,47). A esta le siguen el linfoma de Hodgkin con una TC de 2,92 (IC 95%: 2,83-3,02) y una TA de 2,84 (IC 95%: 2,74-2,93), las neoplasias de células T y NK maduras con una TC de 1,87 (IC 95%: 1,79-1,95) y una TA de 2,01 (IC 95%: 1,93-2,09), las neoplasias linfoides NOS con una TC de 1,71 (IC 95%: 1,64-1,78) y una TA 1,90 (IC 95%: 1,82-1,98) y las neoplasias linfoides de células precursoras con una TC de 1,26 (IC 95%: 1,19-1,32) y una TA de 1,31 (IC 95%: 1,24-1,37).

**Tabla 2.** Tasas de incidencia crudas y ajustadas por edad de las neoplasias linfoides diagnosticadas en España, 2002-2013

Subtipo	N.º de casos	%	Edad media	IQR	TC	IC 95%	TA	95% IC
Neoplasia linfóide, total	39.156	100,00	67	(52-77)	31,23	(30,92-31,54)	34,23	(33,89-34,57)
1) Linfoma de Hodgkin	3.667	9,37	36	(25-54)	2,92	(2,83-3,02)	2,84	(2,74-2,93)
1.1. Linfoma de Hodgkin clásico	3.455	8,82	36	(25-54)	2,76	(2,66-2,85)	2,67	(2,58-2,76)
1.2. Linfoma de Hodgkin, predominio de linfocitos nodulares	212	0,54	38	(26-52)	0,17	(0,15-0,19)	0,17	(0,14-0,19)
Linfoma no Hodgkin	35.489	90,63	69	(56-78)	28,30	(28-28,59)	31,39	(31,06-31,72)
2) Neoplasias linfoides precursoras	1.574	4,02	18	(5-51)	1,26	(1,19-1,32)	1,31	(1,24-1,37)
2.1. Leucemia/linfoma linfoblástico tipo B	508	1,30	17	(4-52)	0,41	(0,37-0,44)	0,42	(0,38-0,46)
2.2. Leucemia/linfoma linfoblástico tipo T	242	0,62	21	(12-38)	0,19	(0,17-0,22)	0,20	(0,17-0,22)
2.3. Leucemia/linfoma linfoblástico	824	2,10	18	(5-55)	0,66	(0,61-0,7)	0,69	(0,64-0,74)
3) Neoplasias de células B maduras	29.429	75,16	69	(58-78)	23,47	(23,2-23,74)	26,17	(25,87-26,47)
3.1. Leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños	6.167	15,75	73	(64-80)	4,92	(4,8-5,04)	5,61	(5,47-5,75)
3.2. Leucemia prolinfocítica de células B	29	0,07	72	(59-79)	0,02	(0,01-0,03)	0,03	(0,02-0,04)
3.3. Leucemia de células peludas	274	0,70	61	(48-73)	0,22	(0,19-0,24)	0,24	(0,21-0,26)
3.4. Linfoma marginal	2.105	5,38	65	(52-75)	1,68	(1,61-1,75)	1,84	(1,76-1,92)
3.5. Linfoma linfoplasmocitario/macroglobulinemia de Waldenström	880	2,25	72	(63-78)	0,70	(0,66-0,75)	0,80	(0,74-0,85)
3.6. Mieloma/leucemia de células plasmáticas	7.444	19,01	73	(63-80)	5,94	(5,8-6,07)	6,75	(6,59-6,9)
3.7. Linfoma folicular	4.257	10,87	62	(50-72)	3,39	(3,29-3,5)	3,70	(3,59-3,81)
3.8. Linfoma de células del manto	896	2,29	69	(61-77)	0,71	(0,67-0,76)	0,81	(0,76-0,87)
3.9. Linfoma difuso de células B grandes	6.933	17,71	68	(54-77)	5,53	(5,4-5,66)	6,04	(5,9-6,19)
3.10. Linfoma/leucemia de Burkitt	428	1,09	38	(12-57)	0,34	(0,31-0,37)	0,35	(0,32-0,39)
3.11. Linfoma de Hodgkin y no Hodgkin compuesto	2.345	5,99	62	(48-74)	1,87	(1,79-1,95)	2,01	(1,93-2,09)
4) Neoplasias de células T y NK maduras								
4.1. Micosis fungoide/síndrome de Sézary	840	2,15	62	(49-74)	0,67	(0,62-0,72)	0,72	(0,67-0,77)
4.2. Otros linfomas periféricos de células T y células NK	1.505	3,84	63	(47-75)	1,20	(1,14-1,26)	1,29	(1,22-1,35)
5) Neoplasias linfoides, NOS	2.141	5,47	75	(61-82)	1,71	(1,64-1,78)	1,90	(1,82-1,98)

IQR: rango intercuartílico; TC: tasas de incidencia cruda; TA: tasas de incidencia ajustadas por edad; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

### TENDENCIAS DE INCIDENCIA DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES

La **figura 2** muestra la TA anual y el PAC según los diferentes subtipos durante el periodo 2002-2013. La incidencia del linfoma de Hodgkin, de las neoplasias de células B maduras y de las neoplasias de células T y NK maduras aumentó significativamente durante el periodo de estudio, con un PAC de 1,1 (IC 95%: 0,1-2,1), 0,6 (IC 95%: 0,3-1,0) y 1,3 (IC 95%: 0,0-2,6), respectivamente. Por el contrario, las neoplasias linfoides de células precursoras y los casos de NOS disminuyeron notablemente, con un PAC de -2,0 (IC 95%: -3,5 a -0,5) y -5,6 (IC 95%: -6,8 a -4,3).

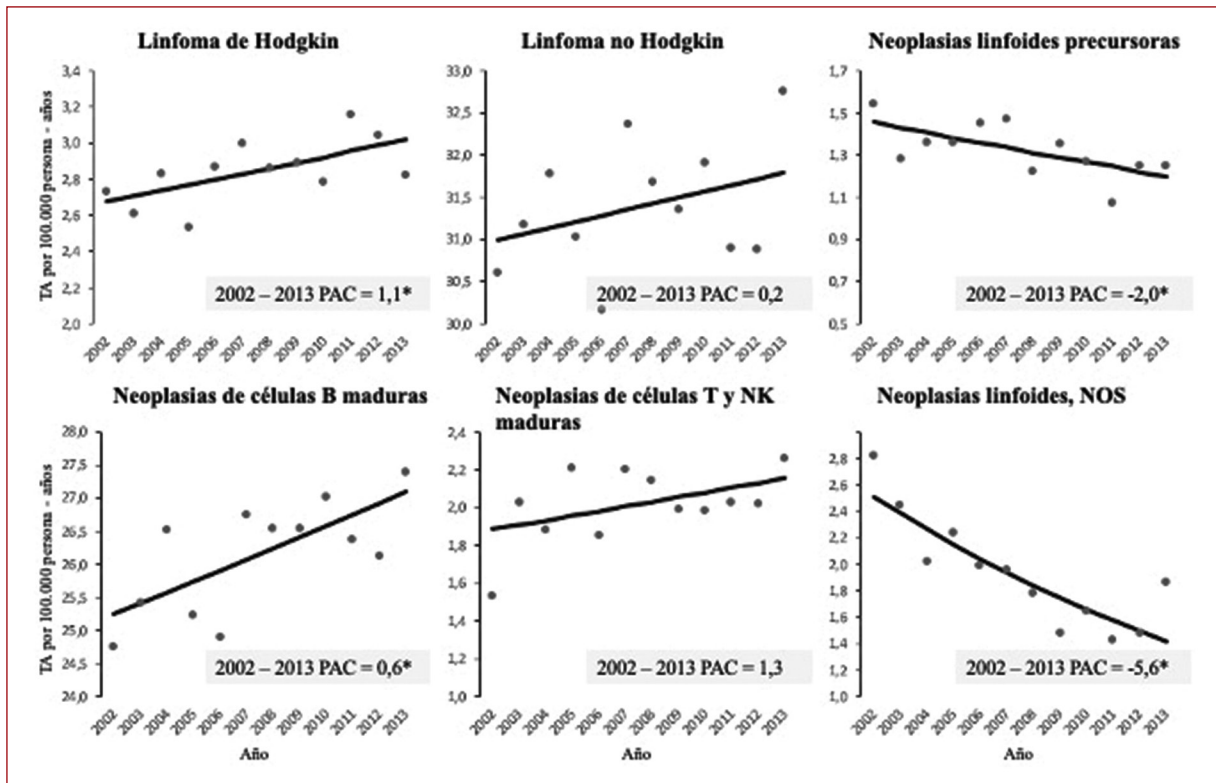
### Neoplasias mieloides

#### INCIDENCIA

Se diagnosticaron un total de 17.522 casos incidentes de neoplasias mieloides (55,1% hombres), con

una edad media de 73 años. Entre ellos, 5.872 (33,5%) eran neoplasias mieloproliferativas con una edad media de 69 años, 5.213 (29,8%) síndromes mielodisplásicos con una media de edad de 78 años, 4.498 (25,7%) leucemia mieloide aguda y neoplasias relacionadas con células precursoras con una edad media de 68 años, 912 (5,2%) neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas con una edad media de 77 años, 395 (2,3%) leucemia aguda de linaje ambiguo con una edad media de 75 años y 632 (3,6%) neoplasias mieloides NOS con una edad media de 81 años (**Tabla 3**).

Las TC y TA de las neoplasias mieloides según el subtipo se muestran en la **tabla 3**. Las neoplasias mieloproliferativas presentan las tasas mayores con una TC de 4,68 (IC 95%: 4,56-4,8) y una TA de 5,14 (IC 95%: 5,0-5,27). Al subtipo anterior le siguen los síndromes mielodisplásicos con una TC de 4,16 (IC 95%: 4,04-4,27) y una TA de 4,71 (IC 95%: 4,59-4,84), la leucemia mieloide aguda y neoplasias



**Figura 2.** Tendencias de incidencia de las neoplasias linfoides diagnosticadas en 16 provincias/islas de España por subtipo, 2002-2013.

\*Estadísticamente significativo.

relacionadas con células precursoras con una TC de 3,59 (IC 95%: 3,48-3,69) y una TA de 3,91 (IC 95%: 3,79-4,02), las neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas con una TC de 0,73 (IC 95%: 0,68-0,77) y una TA de 0,83 (IC 95%: 0,78-0,88), las neoplasias mieloides NOS con una TC de 0,50 (IC 95%: 0,46-0,54) y una TA de 0,58 (IC 95%: 0,53-0,62) y la leucemia aguda de linaje ambiguo con una TC de 0,32 (IC 95%: 0,28-0,35) y una TA de 0,35 (IC 95%: 0,32-0,39).

### TENDENCIAS DE INCIDENCIA DE LAS NEOPLASIAS MIELOIDES

La figura 3 muestra la TA anual y el PAC según los diferentes subtipos durante el periodo 2002-2013. La incidencia de las neoplasias mieloproliferativas, las neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas y los síndromes mielodisplásicos aumentó significativamente durante el periodo de estudio, con un PAC de 1,6 (IC 95%: 0,8-2,4), 6,9 (IC 95%: 4,8-9,1), y 1,3 (IC 95%: 0,4-2,1), respectivamente. La incidencia de la leucemia mieloides aguda se mantuvo estable, mientras que los

casos de la leucemia aguda de linaje ambiguo y las neoplasias mieloides, NOS disminuyeron notablemente con un PAC de -9,2 (IC 95%: -12,0 a -6,3) y -14,3 (IC 95%: -16,5 a -12,1), respectivamente.

### Estimación de la incidencia para el año 2021

Según las proyecciones del número de casos, cerca de 25.900 neoplasias hematológicas se habrán diagnosticado en el año 2021 en España, de las cuales se estimaron 17.385 (IC 95%: 16,982-17,788) nuevos casos de neoplasias linfoides y 8.446 (IC 95%: 8,145-8,747) nuevos casos de neoplasias mieloides.

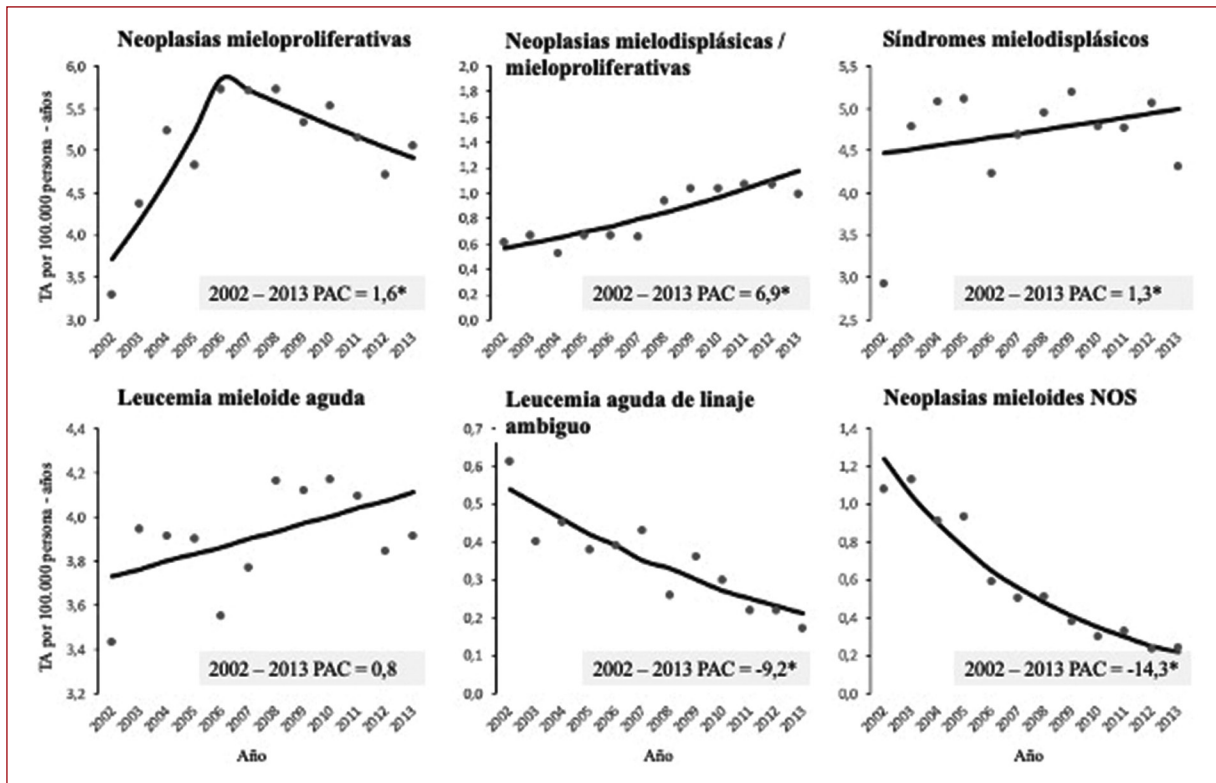
### Conclusiones

Durante el periodo 2002-2013 se registraron un total de 56.777 neoplasias hematológicas en los registros de cáncer de REDECAN, que abarcan aproximadamente el 26% de la población total española. La mayoría de los casos (69%) fueron neoplasias linfoides y el 30,8% fueron neoplasias mieloides.

**Tabla 3.** Tasas de incidencia crudas y ajustadas por edad de las neoplasias mieloides diagnosticadas en España, 2002-2013

Subtipo	N.º de casos	%	Edad media	IQR	TC	IC 95%	TA	95% IC
Neoplasias mieloides	17.522	100,00	73	(60-81)	13,97	(13,77-14,18)	15,52	(15,29-15,75)
1) Neoplasias mieloproliferativas	5.872	33,51	69	(54-78)	4,68	(4,56-4,8)	5,14	(5-5,27)
1.1. Leucemia mieloide crónica	1.324	7,56	62	(46-76)	1,06	(1-1,11)	1,13	(1,06-1,19)
1.2. Policitemia vera	1.064	6,07	71	(59-78)	0,85	(0,8-0,9)	0,95	(0,89-1,01)
1.3. Mielofibrosis primaria	457	2,61	71	(63-77)	0,36	(0,33-0,4)	0,41	(0,38-0,45)
1.4. Trombocitemia esencial	2.401	13,70	68	(53-78)	1,91	(1,84-1,99)	2,10	(2,01-2,18)
1.5. Leucemia neutrofílica crónica/eosinofílica crónica	53	0,30	66	(55-74)	0,04	(0,03-0,05)	0,05	(0,03-0,06)
1.6. Neoplasia mieloproliferativa inclasificable	490	2,80	75	(63-81)	0,39	(0,36-0,43)	0,43	(0,39-0,47)
1.7. Mastocitosis	83	0,47	54	(36-66)	0,07	(0,05-0,08)	0,07	(0,05-0,09)
2) Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas	912	5,21	77	(70-83)	0,73	(0,68-0,77)	0,83	(0,78-0,88)
2.1. Leucemia mielomonocítica crónica	763	4,36	77	(70-83)	0,61	(0,57-0,65)	0,70	(0,65-0,75)
2.2. Leucemia mielomonocítica juvenil	8	0,05	0	(0-0)	0,01	(0-0,01)	0,01	(0-0,01)
2.3. Leucemia mieloide crónica atípica	49	0,28	73	(59-80)	0,04	(0,03-0,05)	0,04	(0,03-0,06)
2.4. Neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa, inclasificable	92	0,53	81	(73-86)	0,07	(0,06-0,09)	0,08	(0,07-0,1)
3) Síndromes mielodisplásicos	5.213	29,75	78	(71-83)	4,16	(4,04-4,27)	4,71	(4,59-4,84)
3.1. Síndrome mielodisplásico con displasia de un solo linaje	731	4,17	78	(72-83)	0,58	(0,54-0,63)	0,66	(0,61-0,71)
3.2. Síndrome mielodisplásico con sideroblastos en anillo y displasia de linaje único	471	2,69	77	(70-82)	0,38	(0,34-0,41)	0,42	(0,39-0,46)
3.3. Síndrome mielodisplásico con exceso de blastos	912	5,21	75	(68-80)	0,73	(0,68-0,77)	0,82	(0,77-0,88)
3.4. Síndrome mielodisplásico con displasia multilineal	782	4,46	77	(70-82)	0,62	(0,58-0,67)	0,70	(0,65-0,75)
3.5. Síndrome mielodisplásico asociado con del (5q) aislado	116	0,66	75	(67-79)	0,09	(0,08-0,11)	0,10	(0,09-0,12)
3.6. Síndrome mielodisplásico inclasificable	2.201	12,56	80	(73-86)	1,76	(1,68-1,83)	2,01	(1,92-2,09)
4) Leucemia mieloide aguda y neoplasias relacionadas con precursores	4.498	25,67	68	(50-78)	3,59	(3,48-3,69)	3,91	(3,79-4,02)
4.1. Leucemia mieloide aguda con anomalías citogénicas recurrentes	608	3,47	49	(35-67)	0,48	(0,45-0,52)	0,50	(0,46-0,54)
4.2. Leucemia mieloide aguda con displasia multilineal	494	2,82	74	(66-80)	0,39	(0,36-0,43)	0,44	(0,4-0,48)
4.3. Neoplasias mieloides relacionadas con la terapia	120	0,69	66	(56-73)	0,10	(0,08-0,11)	0,11	(0,09-0,13)
4.4. Leucemia mieloide aguda NOC	2.136	12,19	66	(49-77)	1,70	(1,63-1,78)	1,85	(1,77-1,93)
4.5. Leucemia mieloide aguda NOS	1.140	6,51	73	(58-80)	0,91	(0,86-0,96)	1,01	(0,95-1,07)
5) Leucemia aguda de linaje ambiguo	395	2,25	75	(60-83)	0,32	(0,28-0,35)	0,35	(0,32-0,39)
5.1. Leucemia aguda, NOS	346	1,98	76	(64-83)	0,28	(0,25-0,31)	0,31	(0,28-0,34)
5.2. Leucemia aguda bifenotípica	49	0,28	57	(37-72)	0,04	(0,03-0,05)	0,04	(0,03-0,05)
6) Neoplasias mieloides desconocidas	632	3,61	81	(73-86)	0,50	(0,46-0,54)	0,58	(0,53-0,62)
6.1. Leucemia mieloide, NOS	127	0,73	76	(69-82)	0,10	(0,08-0,12)	0,11	(0,09-0,13)
6.2. Leucemia, NOS	505	2,88	82	(75-87)	0,40	(0,37-0,44)	0,46	(0,42-0,51)

IQR: rango intercuartílico; TC: tasas de incidencia cruda; TA: tasas de incidencia ajustadas por edad; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.



**Figura 3.** Tendencias de incidencia de las neoplasias mieloides diagnosticadas en 16 provincias/islas de España por subtipo, 2002-2013.

\*Estadísticamente significativo.

La incidencia de las neoplasias linfoides se mantuvo estable durante el periodo de estudio, pero la de las neoplasias mieloides mostró un aumento significativo con el tiempo. Como resultado, las proyecciones indicaron que cerca de 25.900 neoplasias hematológicas se diagnosticarían en 2021 en España. Además, se observó una tendencia negativa en la incidencia de casos NOS, lo que evidencia un diagnóstico más preciso y sugiere mejoras en el registro de estos casos a lo largo del periodo de estudio.

El potencial de la base de datos conjunta de REDECAN no solo se limita al estudio de la incidencia, sino que también nos permite investigar la supervivencia, la prevalencia y la mortalidad según distintos factores como el sexo o la región. REDECAN trabaja continuamente para mantener actualizada la base de datos conjunta posibilitando la constante renovación de los indicadores epidemiológicos. Cabe destacar que el grupo de trabajo HEMATOREDECAN, al especializarse en neoplasias hematológicas, tiene una capacidad analítica a nivel de subtipo para este grupo de enfermedades.

Además de proporcionar a las autoridades sanitarias y a la comunidad científica información sobre los indicadores epidemiológicos del cáncer en España, REDECAN también facilita la comparabilidad y la estandarización de los sistemas de registro y promueve la investigación sobre el cáncer a partir de datos de los RCP fomentando los estudios cooperativos.

En conclusión, REDECAN proporciona datos completos y exhaustivos que ofrecen información clave para la formulación de hipótesis etiológicas y la planificación de servicios sanitarios mejorando la vigilancia del cáncer a nivel local y nacional en España.

Componentes de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN): Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN): Registro de Cáncer de Girona - Coordinación grupo neoplasias hematológicas en REDECAN: Rafael Marcos-Gragera, Montse Puigdemont, Anna Vidal-Vila, Andrés Castillo-Bonilla, Arantza Sanvisens; Registro de Cáncer de Tarragona - Coordinación de datos en REDECAN: Marià Carulla, Alberto Ameijide, Clàudia Pla, Jaume Galceran; Registro de Cáncer de Álava: Arantza López

de Munain, Patricia Sancho, M<sup>a</sup> Luisa Iruetagoiena; Registro de Cáncer de Albacete: Katia del Pozo; Registro de Cáncer de Asturias: Susana Merino Perera, Virginia Menéndez-García, Marta Rodríguez-Cambor; Registro de Cáncer de Bizkaia: Visitación de Castro, Marta de la Cruz, Joseba Bidaurrezaga; Registro de Tumores de Castellón: Emilia Banqueri, Consol Sabater, Javier Peñalver; Registro de Cáncer de Ciudad Real: Matilde Chico; Registro de Cáncer de Cuenca: Ana-Isabel Marcos, Rosario Jiménez-Chillarón; Registro de Cáncer de Gipuzkoa: Leire Gil, Amaia Aizurra, Nerea Larrañaga; Registro de Cáncer de Gran Canaria: M<sup>a</sup> Dolores Rojas-Martín, Emilio de Miguel, María Carmen Gabas; Registro de Cáncer de Granada: María José Sánchez, Daysi Yoe-Ling Chang-Chan; Rafael Ríos-Tamayo; Registro de Cáncer de La Rioja: Josefina Perucha; Registro de Cáncer de Mallorca: Patricia Ruiz-Armengol, Carmen Sánchez-Contador; Registro de Cáncer de Murcia: M<sup>a</sup> Dolores Chirlaque, Antonia Sánchez-Gil, Ricardo-José Vaamonde; Registro de Cáncer de Navarra: Marcela Guevara, Eva Ardanaz; Registro de Cáncer de Tenerife: M<sup>a</sup> Araceli Alemán Herrera, Leonor-Olga Velázquez, M<sup>a</sup> Magdalena Ramos-Marrero; Registro de Cáncer de Castilla y León: Pilar Gutiérrez, Rufino Álamo, Lorena Estévez; Registro Español de Tumores Infantiles: Rafael Peris, Adela Cañete; Registro de Tumores Infantiles y Adolescentes de la Comunitat Valenciana: Ana Vizcaíno, Fernando Almela.

## Bibliografía

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209-49.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
4. de Angelis R, Minicozzi P, Sant M, et al. Survival variations by country and age for lymphoid and myeloid malignancies in Europe 2000-2007: Results of EUROCCARE-5 population-based study. *European Journal of Cancer*. 2015;51(15):2254-68.
5. Marcos-Gragera R, Allemani C, Tereanu C, et al. Survival of European patients diagnosed with lymphoid neoplasms in 2000-2002: results of the HAEMACARE project. *Haematologica*. 2011;96(5):720-8.
6. Sant M, Minicozzi P, Mounier M, et al. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EUROCCARE-5, a population-based study. *The Lancet Oncology*. 2014;15(9):931-42.
7. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010;116(19):3724-34.
8. Rollison DE, Howlader N, Smith MT, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood*. 2008;112(1):45-52.
9. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2016;66(6):443-59.
10. Maynadie M, Girodon F, Manivet-Janoray I, et al. Twenty-five years of epidemiological recording on myeloid malignancies: data from the specialized registry of hematologic malignancies of Cote d'Or (Burgundy, France). *Haematologica*. 2011;96(1):55-61.
11. Smith A, Crouch S, Lax S, et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *British Journal of Cancer*. 2015;112(9):1575-84.
12. Roman E, Smith A, Appleton S, et al. Myeloid malignancies in the real-world: Occurrence, progression and survival in the UK's population-based Haematological Malignancy Research Network 2004-15. *Cancer Epidemiology*. 2016;42:186-98.
13. Marcos-Gragera R, Ameijide A, Solans M, et al. Incidence and trends of haematological malignancies in Spain, 2002-2013. *Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN)*; 2021.
14. Sanvisens A, Ameijide A, Carulla M, et al. Estimaciones de la incidencia de las neoplasias hematológicas en España, 2021: estudio de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). *Medicina Clínica*. 2022;158(6):284-90.
15. Solans M, Sanvisens A, Ameijide A, et al. Incidence of myeloid neoplasms in Spain (2002-2013): a population-based study of the Spanish network of cancer registries. *Scientific Reports*. 2022;12(1):323.
16. Gavin A, Rous B, Marcos-Gragera R, et al. Towards optimal clinical and epidemiological registration of haematological malignancies: Guidelines for recording progressions, transformations and multiple diagnoses. *European Journal of Cancer*. 2015;51(9):1109-22.
17. Fritz A, Percy C, Jack A, et al. ICD-International Classification of Diseases for Oncology. 3<sup>rd</sup> ed, 1<sup>st</sup> revision. 2013.
18. Swerdlow S, Campo E, Harris N, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008.
19. Swerdlow S, Campo E, Harris N, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised, 4<sup>th</sup> ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2017.
20. HAEMACARE Working Group. Manual for coding and reporting haematological malignancies. *Tumori*. 96(4):i-A32.



## La enfermedad de von Willebrand

Marina Carrasco

Unidad Hemostasia, Hospital de Sant Pau, Barcelona, España

La enfermedad de von Willebrand (EvW) es una coagulopatía hereditaria caracterizada por un déficit cuantitativo o cualitativo de la proteína de von Willebrand. Es la coagulopatía hereditaria más frecuente, de herencia autosómica dominante, y en menor frecuencia recesiva. Se calcula que afecta a un 1% de la población general en mayor o menor grado, estimándose que 1 de cada 1.000 personas afectas presentará clínica hemorrágica<sup>1</sup>.

### Fisiopatología

La proteína vW se sintetiza en las células endoteliales y en megacariocitos. Está formada por un propéptido unido a una subunidad, formada por cuatro dominios estructurales (A-D), que contienen los diferentes lugares de unión a los diferentes agonistas plaquetarios a través de los cuales hará su función (adhesión y agregación). Estos propéptidos-factor von Willebrand (FvW) se unen formando multímeros de gran tamaño, que una vez en el plasma son proteolizados por el enzima ADAMTS13 (metaloproteasa) en multímeros de menor tamaño.

La mayoría de FvW circula por el plasma, pero un pequeño porcentaje queda almacenado en los corpúsculos de Weibel Palade (endotelio y gránulos alfa plaquetarios)<sup>2</sup>.

Tiene una vida media de 8-12 horas, y su rango de normalidad es entre los 50 -200 UI/dl según laboratorio. Pudiendo aumentar por ejemplo, en estados inflamatorios y con determinados fármacos.

La función del FvW es unir las plaquetas a la superficie endotelial (adhesión) y entre ellas (agregación). Además es el transportador del factor VIII de la

coagulación, es por ello que en los pacientes con EvW esta proteína puede estar también disminuida.

### Nomenclatura y clasificación

La sociedad internacional de trombosis y hemostasia (ISTH) recomienda siguiente la nomenclatura<sup>3</sup>: 1) antígeno: FvW: Ag; 2) actividad funcional como cofactor de la ristocetina: FvW: RCo; 3) capacidad de unión al colágeno: FvW: CB; 4) capacidad de unión al factor VIII: FvW: FVIII B, y 5) propéptido: ppFvW.

Respecto a la clasificación, existen tres subtipos principales, basados en el fenotipo de la proteína de vW, que se pueden resumir en un tipo 1 y 3 donde hay un déficit cuantitativo, y un tipo 2, más complejo respecto a su diagnóstico al precisar de más estudios, donde hay un déficit funcional (Tabla 1).

### Enfermedad de von Willebrand tipo 1

La EvW tipo 1 es un déficit parcial, se ha postulado la existencia de un subgrupo que sería el de «bajo FvW» sin implicaciones patológicas<sup>4</sup>. La justificación para este subgrupo es el amplio margen de normalidad del FvW (1-50 UI/dl) con significativas diferencias en la clínica hemorrágica, aunque es difícil de predecir. Además, los estudios genéticos muestran mayor número de mutaciones en pacientes con niveles plasmáticos inferiores a 30 UI/dl.

Para clasificar un paciente como tipo 1 bajo debe tener niveles entre 30-50 UI/dl y un fenotipo hemorrágico, aunque la mayoría de sangrados no suelen ser significativos, se ha postulado que estos casos no se tratarían de una EvW, sino como un leve riesgo de

Disponible en internet:  
Sangre. 2022;41(Supl):174-179  
[www.revistasangre.com](http://www.revistasangre.com)

**Tabla 1.** Clasificación enfermedad de von Willebrand

Clasificación	Características
Tipo 1	Déficit cuantitativo parcial del FvW
Tipo 2	Déficit cualitativo del FvW
2A	Disminución de FvW dependiente de la adhesión plaquetaria y déficit selectivo de MAPM
2B	Aumento de la afinidad a las plaquetas por la glucoproteína Ib. RIPA aumentado
2M	Disminución de la adhesión plaquetaria FvW dependiente asociada a trombocitopenia. MAPM normales
2N	Disminución a la unión al FVIII
Tipo 3	Déficit total o casi total de FvW

FvW: factor de von Willebrand; MAPM: multímeros de alto peso molecular; RIPA: agregación plaquetaria inducida por ristocetina.

sangrado. Sin olvidar que sería el subtipo más frecuente de EvW. A estos pacientes cuando se les aplica las escalas de riesgo hemorrágico como el *BAT score* pueden puntuar alto, por lo que se ha postulado que debe haber algo más que influya en el fenotipo hemorrágico y no solo los niveles de FvW. Por ejemplo, un alta porcentaje, alrededor del 75%, de mujeres con estos niveles tienen algún criterio de sangrado menstrual abundante.

Otro aspecto que destacar es el grupo sanguíneo, ya que se sabe que tiene un efecto importante sobre los niveles del FvW, en particular en el nivel del FvW: Ag, que es un 20-30% más bajo en los pacientes del grupo O comparado con los no O. La explicación podría ser por un aumento de aclaramiento por cambios en la estructura de los vW-glicanos que están regulados por el ABO<sup>5</sup>.

### **Enfermedad de von Willebrand tipo 2**

La EvW tipo 2 es un déficit cualitativo que se puede subclasificar:

- En la EvW tipo 2A existe una alteración funcional relacionada con las plaquetas. Existe una disminución de la adhesión plaquetaria dependiente del FvW y de los multímeros de alto peso molecular (MAPM).
- La EvW tipo 2B es el subtipo que presenta una afinidad aumentada por la glucoproteína de membrana plaquetaria Ib y con una RIPA (agregación plaquetaria inducida por ristocetina) positiva.
- La EvW tipo 2M es la variante cualitativa asociada a trombocitopenia y con disminución de la adhesión

plaquetaria dependiente del FvW, pero con MAPM normales.

- La EvW tipo 2N tiene una afinidad disminuida por el factor VIII.
- La EvW tipo 1C, está causada por un aumento en la depuración del FvW, debido a que tiene implicaciones de tratamiento para los pacientes. Se ha de determinar los valores de propéptido de EvW o un test de desmopresina a la hora y a las 4 horas para objetivar un aumento de la eliminación del FvW (las guías recomiendan esto último). Este tipo se ha correlacionado con EvW tipo 1 que presentan mayor tasa de mutaciones genéticas.

### **Enfermedad de von Willebrand tipo 3**

La EvW tipo 3 es la ausencia casi total de FvW.

### **Clínica**

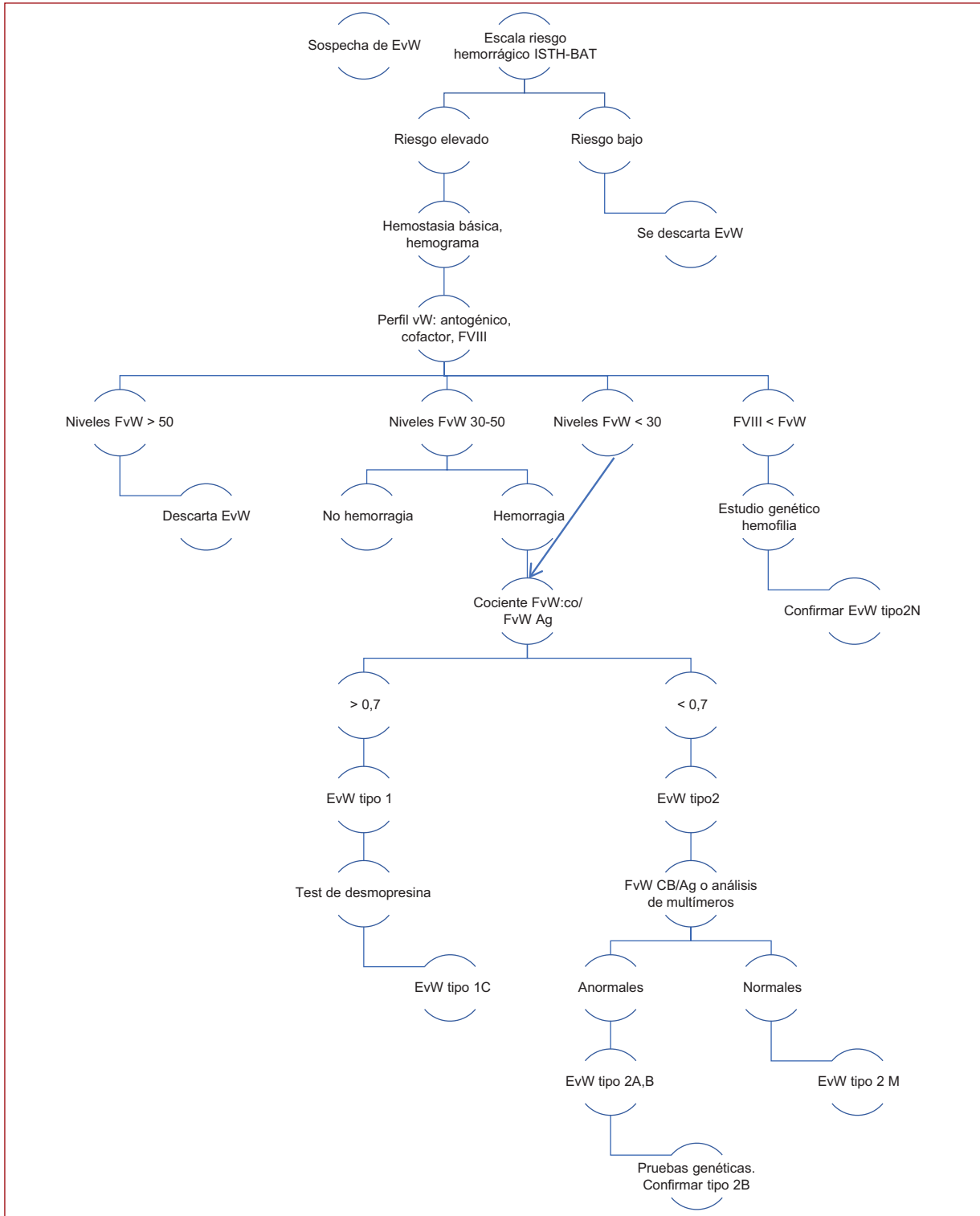
La clínica es obviamente hemorrágica, al tratarse de una alteración de la hemostasia primaria la localización será principalmente mucocutánea, principalmente epistaxis, gingivorragias y hematomas cutáneos. En las mujeres es característico el sangrado menstrual abundante<sup>2</sup>.

El sangrado gastrointestinal es característico, y a veces recurrente y de difícil control, sobre todo cuando hay disminución de los MAPM. Se piensa que la falta de dichos multímeros facilita la angiogénesis, con la presencia de angiodisplasias a nivel intestinal causantes de las hemorragias digestivas<sup>6</sup>.

Solo algunos casos de EvW tipo 3 pueden presentarse en forma sangrado muscular o articular.

Formas más leves pueden pasar desapercibidas y diagnosticarse en edades más avanzadas cuando el paciente se somete a una cirugía o a un procedimiento invasivo de riesgo hemorrágico elevado, por ejemplo una extracción dental.

Existe una escala de riesgo de sangrado denominada ISTH-BAT (*Bleeding Assessment Tool*). Se trata de una herramienta desarrollada para registrar con precisión los eventos hemorrágicos en todas las coagulopatías. Se tiene en cuenta desde sangrados menores a sangrados severos, incluidos los episodios que ponen en peligro la vida. Permite documentar la severidad del sangrado comparando con otros grupos de pacientes, tras una serie de preguntas se obtiene un valor numérico que pretende objetivar el riesgo de tener una coagulopatía. Valores superiores a 4 en varones, 6 en mujeres o 3 en niños pueden sugerir la presencia de una coagulopatía<sup>7</sup>.



**Figura 1.** Algoritmo diagnóstico.  
EvW: enfermedad de von Willebrand; FvW: factor de von Willebrand.

**Diagnóstico**

La sospecha es clínica, pero el diagnóstico final y el tipo dependerán de los resultados de estudios de laboratorio<sup>2</sup> (Fig. 1).

**Pruebas básicas**

– Hemograma y morfología de sangre periférica: la trombocitopenia es criterio para el diagnóstico de EvW tipo 2B, pero también puede estar presente en

otras diátesis hemorrágicas. Existen trombocitopatías con alteraciones morfológicas muy características, por ejemplo el síndrome de la plaqueta gris, por ello es importante realizar una morfología de sangre periférica.

- Tiempos de coagulación: tiempo de protrombina y tiempo de trombina serán normales. Sin embargo, el tiempo de tromboplastina parcial activado puede estar normal o alargado dependiendo de los niveles de factor VIII.
- Análisis de la función plaquetaria: simula al tiempo de sangría pero *in vitro*. Se mide el tiempo que tarda en obtenerse una membrana biológicamente activa, con un orificio por la que pasa sangre total a un flujo constante intentando simular las condiciones hemodinámicas como ocurre tras una lesión vascular. Se activan las plaquetas mediante dos inductores: colágeno/ADP o colágeno/epinefrina. Tiempos elevados se pueden obtener en alteraciones de la agregación o adhesión plaquetaria.

Es muy sensible en todas las formas moderadas/severas de EvW, excepto en el tipo 2N. Pero en el tipo 1 puede ser normal, dependiendo de los niveles de FvW: Ag.

### **Pruebas de laboratorio específicas**

- FvW: AG. Es la medida de la concentración de FvW en plasma. Se puede realizar por diferentes métodos pero el más frecuente es un ELISA. Existen métodos automatizados por diferentes técnicas (ELISA, látex-inmuno ensayo, fluorescencia).
- FvW: RCo. Mide la interacción del FvW con la GPIb/IX, y mide la función del FvW. La ristocetina es un antibiótico que se une a las plaquetas en presencia de FvW. En pacientes con déficits cuantitativos, el valor del FvW: Ag y el del FvW: RCo es similar, de forma que ratios < 0,7 orientan hacia el tipo 2.
- FVIII: C. Los niveles de factor VIII estarán muy bajos en los pacientes con EvW tipo 3, siendo normales o ligeramente disminuidos en el resto de tipos.
- RIPA. Es una agregación plaquetaria utilizando como inductor la ristocetina a dosis decrecientes. Todos los pacientes tienen una disminución de la agregación plaquetaria con ristocetina excepto el tipo 2B, que se caracteriza por una mayor respuesta por una afinidad mayor por el complejo de la GPIb/IX.
- FvW: CB. Mide la capacidad del FvW de unirse al colágeno y permite diferenciar al tipo 2M del resto al medir la adhesión plaquetaria.

- FvW: FVIIIb. Es la capacidad de unión del FvW al FVIII. Distingue el tipo 2N de la hemofilia A, ya que se encuentra muy reducida en este subtipo.
- MAPM. Se identifican los tamaños de los multímeros con un gel de agarosa de alta resolución. La ausencia de MAPM se da en los tipos 2A y 2B.
- Propéptido FvW. nos ayuda a detectar un aumento de aclaramiento. Importante cuando se sospecha EvW adquirida.
- Estudios moleculares<sup>8</sup>. El gen del FvW es complejo y de gran tamaño, además de tener un pseudogén en otro cromosoma. Tiene un tamaño de 178 kb e incluye a 52 exones y un gran polimorfismo genético (> 100 SNP); su pseudogen tiene entre 23-34 exones. La mayoría de las mutaciones son de aminoácidos puntuales, seguidas por un codón stop. El estudio genético puede ayudar a confirmar y/o clasificar en subtipo concreto.

### **Tratamiento**

El tratamiento es farmacológico, la pregunta que nos debemos hacer es cuándo hay que tratar. En general el paciente con mayor riesgo hemorrágico es aquel que presenta un ISTH-BAT superior a 10 o que tenga una EvW severa. Se tratará cuando haya una hemorragia mucosa o de tejidos blandos que no se pueda controlar con medidas locales, ante un procedimiento quirúrgico o invasivo con riesgo hemorrágico asociado.

Los recursos farmacológicos de los que disponemos son los siguientes<sup>2,9,10</sup>:

- Desmopresina (DDAVP)<sup>11</sup>. Es la hormona antidiurética que libera factor VIII y FvW de las plaquetas aumentando sus niveles en plasma. Su respuesta es limitada en el tiempo, unas 4-6 horas con un pico máximo a los 30-60 min, y aunque se puede repetir la dosis a las 12-24 horas, hay que tener en cuenta que tiene efecto de taquifilaxia (dosis repetidas pierden efectividad) y los efectos secundarios, principalmente la hiponatremia, por lo que se han de restringir los líquidos durante su administración.

No todos los pacientes ni subtipos responden a la desmopresina, se recomienda hacer un test antes de su uso para comprobar la respuesta en un individuo concreto.

La dosis es 0,3 µg/kg disuelto de 50 cc de suero fisiológico con un máximo de 21 µg a pasar en 20-30 minutos. Los efectos secundarios como cefalea o hipotensión están relacionados con la velocidad de infusión.

**Tabla 2.** Comparativa diferentes concentrados de factor de von Willebrand (FvW)

Nombre comercial	Farmacéutica	Tipo fraccionamiento	Inactivación viral	Ratio FvW/FVIII	Albúmina
Haemate P®	CSL Behring	Precipitación	Pasteurización	2,2-2,6	Sí
Fanhdi®	Grifols	Cromatografía	Solvente/ detergente+calor seco	1,48	Sí
Wilate®	Octapharma	Precipitación, cromatografía y selección tamaño	TNBP/Tritón+calor seco	1	No

– Ácido tranexámico (Amchafibrim®): se trata de un antifibrinolítico. Puede ser útil en los sangrados mucosos o en procedimientos dentales. La dosis es 12-25 mg/kg/6-8 cada horas vía oral o 10 mg/kg/6-8 horas vía endovenosa.

Contraindicado en pacientes con hematuria por el riesgo de obstrucción ureteral. Algunos pacientes pueden presentar intolerancia gástrica.

– Tratamiento sustitutivo: consiste en administrar el factor deficitario, en este caso FvW. Existen compuestos derivados del plasma como el crioprecipitado (no se recomienda su uso) o concentrados de FVIII/vW también derivados del plasma.

Existen diferentes tipos de concentrados plasmáticos que se diferencian en la proporción entre el FVIII y el FvW. Hay que tener presente que la administración de estos factores también aumentará el factor VIII en mayor o menor medida dependiendo de su proporción (Tabla 2).

El objetivo es tener unos niveles de FvW superiores al 50%. Para calcular las unidades necesarias se puede utilizar la siguiente fórmula: peso en kg x aumento deseado de FvW x 0.5.

Las unidades necesarias dependerán del motivo por el cual se quiere administrar el tratamiento. Por ejemplo, para una cirugía mayor o una hemorragia severa que recomiendan niveles superiores al 50%, pero para una cirugía menor con el 30% puede ser suficiente.

– Transfusión de plaquetas: puede ser un tratamiento complementario en aquellos pacientes en los cuales no cesa la hemorragia a pesar de tratamiento sustitutivo, ya que las plaquetas tienen un 10-15% del FvW total.

## Enfermedad de von Willebrand adquirida

Es una EvW no hereditaria, debida a autoanticuerpos contra el FvW, asociada o no a otras patologías<sup>12,13</sup>.

Las enfermedades que más frecuentemente se asocian son enfermedades hematológicas con clonalidad B como linfomas, gammopatías monoclonales, mielomas o leucemia linfática crónica. También puede asociarse a neoplasias o enfermedades autoinmunes, especialmente la artritis reumatoide o el lupus.

El síndrome de Heyde es la asociación entre estenosis aórtica, sangrado por angiodisplasia intestinal y EvW adquirida tipo 2A. El mecanismo es la pérdida de MAPM al fragmentarse los multímeros por la estenosis aórtica.

La clínica es la misma que presentan los pacientes con EvW. Es muy importante hacer el diagnóstico diferencial entre las formas hereditaria y adquirida, para ello podemos hacer estudio familiar, buscar causas secundarias, descartar mutaciones genéticas o identificar el anticuerpo inhibidor.

El tratamiento es el de su enfermedad de base, pero en caso de precisar corregir la coagulopatía por un sangrado importante, se puede administrar concentrados de FvW, antifibrinolíticos, responden muy bien a inmunoglobulinas. En caso de no respuesta se puede administrar FVIIa recombinante (Novoseven®).

## Bibliografía

- Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood*. 1987 Feb;69(2):454-9.
- Leebeek F and Eikenboom J. Von Willebrand's Disease. *N Engl J Med* 2016; 375:2067-2080.
- Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, Favaloro EJ, Hill FG, Holmberg L et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost*. 2006;4(10):2103-2114.
- O'Donnell JS. Low VWF: insights into pathogenesis, diagnosis, and clinical management. *Bloodadvances* 2020; 4 (13): 3191-3199
- Jenkins PV, O'Donnell JS. ABO blood group determines plasma von Willebrand factor levels: a biologic function after all? *Transfusion*. 2006;46(10):1836-1844.
- Franchini M, Mannucci PM. Gastrointestinal angiodysplasia and bleeding in von Willebrand disease. *Thromb Haemost*. 2014 Sep 2;112(3):427-31
- Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, et al; ISTH/SSC joint VWF and Perinatal/Pediatric Hemostasis Subcommittees Working Group. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2010;8(9):2063-2065.

8. Borràs N, Batlle J, Pérez-Rodríguez A, López-Fernández MF, Rodríguez-Trillo A, Lourés E et al. Molecular and clinical profile of von Willebrand disease in Spain (PCM-EVW-ES): Comprehensive genetic analysis by next-generation sequencing of 480 patients. *Haematologica*. 2017;102:2005-2014
9. Batlle J, Perez-Rodriguez A, Pinto JC, et al. Diagnosis and management of von Willebrand disease in Spain. *Semin Thromb Hemost*.2011;37(5):503-510
10. Curnow J, Pasalic L, Favaloro EJ. Treatment of von Willebrand Disease. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(2):133-46.
11. Mannucci PM. La desmopresina (DDAVP) en el tratamiento de los trastornos de la coagulación. Edición revisada. WFH. Tratamiento de la hemofilia. Nov 2012. No 11. <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1132.pdf>.
12. Tiede A, Priesack J, Werwitzke S, Bohlmann K, Oortwijn B, Lenting P, et al. Diagnostic workup of patients with acquired von Willebrand syndrome: a retrospective single-centre cohort study. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 569–76.
13. Mohri H. Acquired von Willebrand syndrome: features and management. *Am J Hematol*. 2006;81:616-23

## TTP Today

*Gail Rock*

*Department of Medicine, University of Ottawa, Ottawa, Canada*

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a very uncommon disease with a long history marked by periodic episodes in which new evidence and treatments have markedly changed the course of this once fatal disease. Some of the most recent developments offer novel and exciting approaches to both our understanding and management of TTP and indeed, to thrombosis in general. This paper aims to review some of the significant events leading to the relatively good outcome which patients can expect today.

It is now almost 100 years since the first description of TTP was published in 1924 by Moschowitz<sup>1</sup>, who reported a single case of a fatal disease, marked by “hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries” in a 16-year-old girl. At that time, he remarked that Dr. Max Lederer<sup>2</sup> had treated four similar cases successfully using a single blood transfusion. Then, in 1959, Rubinstein et al.<sup>3</sup> and coworkers used fresh whole blood exchange to treat what was then called TTP.

More than a quarter of a century after the disease was first described, Bukowski et al.<sup>4</sup> reported, in 1977, that exchange transfusion, using only plasma, reversed the course of disease in two patients. The rationale given for this success with plasma exchange (PE) was that there was a missing factor which was deficient in the plasma of patients with TTP and that this factor was provided by the allogeneic plasma. In retrospect, this was quite a remarkable observation at the time, given later information on the lack of a functional enzyme in these patients.

In 1966 Amorosi and Ultmann<sup>5</sup> reported that without the use of PE therapy, the mortality rate was greater than 90% and although early reports of exchange transfusion with whole blood generally were associated

with a response rate of only 50%, this was much better when only plasma was used as a replacement fluid.

In 1991, the Canadian Apheresis Group (CAG)<sup>6</sup> reported on a national, randomized, and controlled trial which entered 102 patients comparing PE to plasma infusion in the treatment of TTP and found that the use of therapeutic PE increased the overall survival rate to approximately 80% – representing a complete reversal of the mortality: survival ratio in this disease.

### **PE protocols**

PE has now become standard first-line therapy for TTP. It is generally initiated on a daily basis with 1.5 plasma volumes exchanged each day for the first few days, and then a minimum of one plasma volume is exchanged daily until an increase in platelet count is achieved and maintained (usually  $150 \times 10^9$ /L).

Over the course of time, there has been considerable discussion regarding the appropriate fluid for use in PE. There are a few reports that indicate that albumin, used for the first half of an exchange procedure followed by plasma, is better than using FFP alone. However, no prospective and randomized trial has addressed this issue. Interestingly, as early as 1977, Byrnes and Khurana<sup>7</sup> suggested that cryo supernatant plasma might be superior to FFP in the treatment of TTP. The rationale for this was that CSP contains less von Willebrand Factor (VWF) than plasma and does not contain the larger molecular weight forms of this protein. Even at that time, it was recognized that VWF played a major role in the pathogenesis of TTP and it was well documented that the platelet clumps which occlude the vasculature were unusual in that they were composed of platelets and VWF.

Available online:

Sangre. 2022;41(Supl):180-184

[www.revistasangre.com](http://www.revistasangre.com)

A subsequent pilot study by the Canadian Apheresis Group (CAG), on the use of CSP in TTP, which enrolled 18 patients who failed the first course of PE therapy and then received an additional seven exchanges with CSP, appeared to support this rationale with 83% of the patients responding by 1 month<sup>8</sup>. However, subsequent attempts to undertake a large-scale RCT to conclusively prove this concept were unsuccessful primarily due to funding restrictions. Many smaller studies have been inconclusive on this point.

However, it is important to consider that, if VWF is part of the problem, it would seem impractical to add exogenous VWF to the circulation. Given the mechanism of action of Caplacizumab, the latest drug used in the treatment of TTP, which acts by binding to VWF and blocking its interaction with platelets, it would seem that using a VWF deficient replacement fluid, which also contains that ADAMTS 13 (as CSP does) would be preferable. Delivery of a lower dose of VWF when albumin is first used as a wash out solution before plasma is replaced may explain the results noted above.

Overall, TTP patients receive very large volumes of plasma (40 L on average according to the Canadian database) so concern for viral transmission has led many practitioners to use solvent detergent treated plasma as the exchange fluid and, generally speaking, the response rates appear to be equivalent to those obtained with plasma.

### **Pathophysiology of TTP**

Over the years, there has been considerable discussion regarding the possible cause of TTP and there have been reports of a number of biochemical and other changes in these patients. Immune complexes, anti-endothelial cell, and antiplatelet antibodies were described early on.

We have reported on the presence of antiplatelet antibodies directed to CD 36 the 88 kD thrombospondin receptor also known as GP IV when found on the surface of the platelet<sup>9</sup>. While it required different methodologies to demonstrate these antibodies in all patients, it was clear that this was a common finding. CD 36 antibodies are known to be platelet activating. It was later determined that there is an anatomic restriction of CD 36 expression in microvascular endothelial cells but not on endothelial cells of the large vessels<sup>10</sup> which would explain the relative distribution of the microthrombi in TTP.

A seminal finding in the treatment of TTP then occurred with the reports of Tsai and Lian<sup>11</sup> and Furlan

et al.<sup>12</sup> in 1998 that there was a functional deficiency of an enzyme, ADAMTS-13, due to the presence of an inhibitory antibody in the plasma of patients with TTP. This enzyme is responsible for converting newly released ultra large VWF multimers into smaller forms which do not have the same high affinity for platelet binding. It is considered that, with inhibition of ADAMTS13 the newly released unusually large molecular weight which have an extremely high affinity for platelet binding continue to circulate in the vessels, bind platelets with great affinity and its aggregates are deposited on the vessel walls of the microcirculation and cause the organ damage seen in this disease.

### **Pharmaceuticals**

A wide variety of drugs has been used to treat TTP usually in conjunction with PE or when PE therapy fails. As often happens in a disease of unknown etiology, steroids were assessed. In 1981, Bukowski et al.<sup>13</sup> reported an overall response rate to high dose corticosteroids (usually prednisone) of approximately 10%.

Given the known involvement of platelets in the microthrombi, various antiplatelet agents, most often aspirin and dipyridamole, were used with an overall response rate of 50%<sup>14</sup>.

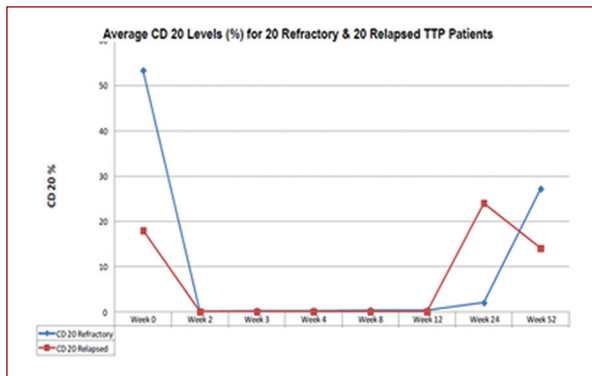
Then, in 2005, Koulava and coworkers reported three cases of refractory thrombocytopenia in which rituximab, a chimeric monoclonal antibody to CD 20, was successfully used<sup>15</sup>. As TTP was increasingly considered to be an autoimmune antibody-mediated disease, this approach was soon widely adopted.

Benefit was seen in various aspects of the disease: Scully reported good results with upfront rituximab used in combination with PE in 40 newly diagnosed TTP patients (based on ADAMTS 13 levels) where the addition of rituximab led to a reduction in relapses from 20-50% to 10% compared with historical registry-based controls<sup>16</sup>.

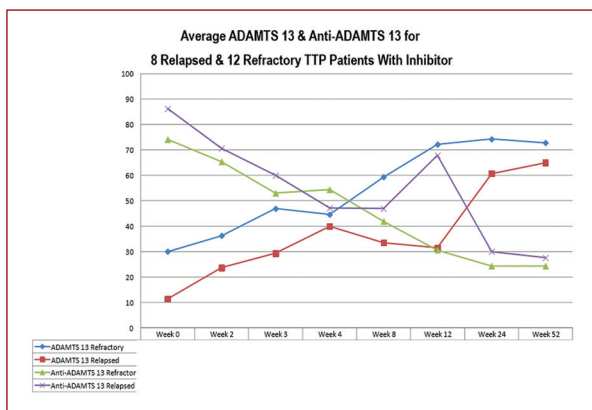
In 2015, the CAG reported on a study in which 40 refractory and relapsed patients were given PE and rituximab at a dose of 375 mg on weeks 1, 2, 3, and 4<sup>17</sup>. The results were impressive in showing that at one year, 85% of relapsing and refractory patients survived.

The results were also informative in demonstrating that the effects of rituximab on the CD 20 cell count were not immediate and it took some time (approximately 2 weeks) for the CD 20 counts to be significantly lowered (Fig. 1). In this study, we also followed the levels of ADAMTS 13 and its inhibitor (Fig. 2) and these,





**Figure 1.** CD 20 levels after rituximab.



**Figure 2.** ADAMTS 13 and antibody levels.

again, showed a delay in the return to normal or near normal values<sup>18</sup>.

Therefore, although there is a long-term benefit to the use of rituximab in shutting off antibody production, the delay in effect is significant and during this time the microthrombi continue to be formed causing significant morbidity and mortality.

And so, the development, clinical trials, and real-world experience with Caplacizumab a humanized bivalent variable domain only immunoglobulin fragment (nanobody) have been greeted with great enthusiasm by practitioners throughout the world.

The concept of this antibody, which was first developed in llamas by a small company from Belgium, is that by blocking the 1b-IX-V platelet binding site on VWF, clot formation will be prevented. The first in-human evaluation of this anti-VWF therapeutic aptamer, then called ARC1779, in healthy humans was reported in 2007<sup>19</sup> and the initial experience from a double-blind placebo-controlled study of the drug was published in

the American Journal of Hematology in 2011 by Cataland et al.<sup>20</sup>. It is interesting to note that in this paper, the authors tracked the median ARC 1779 concentrations and the free VWF A1 domains over a 14-day dosing period. On day 1, following the first dose of drug, there was only about a 10% level of free A1 domains indicating a very high level of blockage of the binding site. Subsequently, the levels stayed below 30% until tapering of the drug. This would indicate a dose response situation in which the addition of an exchange fluid containing additional VWF, as mentioned previously, could serve to shift the percent inhibition accomplished by a constant, set dose of drug.

Unfortunately, that study was halted after entering nine patients due to financial problems with the then sponsoring company, Ablynx. This is a recurrent theme throughout the history of TTP which, as a rare disease, albeit one with an interesting and complex mechanism, has been a challenge to study both because of the small number of patients at any one location and, most importantly, the financial support required.

Then, in 2016, the efficacy of the drug, now called Caplacizumab, was assessed in a Phase 2 trial which showed benefit in terms of time to normalization of platelet count, the recurrence of TTP, the number of patients who developed refractory disease as well as the number of major thromboembolic events<sup>21</sup>.

The Hercules trial was a multicenter, double-blind, and controlled trial that randomized 145 patients with TTP to receive Caplacizumab or placebo during PE and for 30 days thereafter. Patients receiving Caplacizumab had a shorter time to normalization of the platelet count than those on placebo (2.69 days vs. 2.88 days). They also had a lower incidence of a composition of TTP related death, recurrence of TTP or a thromboembolic event during the treatment. A lower rate of recurrence of TTP during the trial was also reported<sup>22</sup>.

There have since been a number of publications describing the use of Caplacizumab in the real world and these have supported the general findings from the of Hercules trial<sup>23,24</sup>.

Consequently, there is now widespread use of the drug in conjunction with PE although there has been considerable difficulty in many countries in having the drug approved for reimbursement even if licensed by governments.

It is understood that the drug does not treat the primary cause of the disease but rather the thrombotic manifestations. As noted above, the immunosuppression required to reduce antibody production takes some considerable period of time. This is supported by

the data from Pavenski et al.<sup>25</sup>, which showed that corticosteroids with or without rituximab are not immediately effective. They further reported that while Caplacizumab reduced the rate of the composite endpoint of TTP related death, exacerbation, and major thromboembolic events, this was irrespective of baseline immunosuppression regime.

However, using Caplacizumab upfront, it is possible to decrease or prevent platelet microthrombi from forming during the early period of disease before immunosuppression kicks in. Moreover, it is the microthrombi that result in death.

One potential difficulty in using Caplacizumab is absolute reliance on the platelet count as a marker of disease. This is because the platelet count will be artificially raised since blockade of VWF binding will prevent platelet consumption. However, the antibody formation, the primary cause of the thrombotic events is not affected by the drug and requires PE and immunosuppression.

This is reflective of the situation for the other markers that have historically been used in TTP. In the 1960s, it was considered that the patient did not have TTP unless they exhibited a pentad of signs and symptoms that included thrombocytopenia, schistocytic anemia, fever, neurological signs, and renal disease.

It is now known that these are not all absolute diagnostic criteria for TPP since early in the disease only a low platelet count and fragmented red cells may be seen and the other signs and symptoms present following thrombotic insult.

Similarly, at one point, an ADAMTS 13 level of < 5% was required as the diagnostic cutoff<sup>11</sup>. Subsequently, this was raised to a level of < 10 and even now there is some discussion concerning the absolute value. Certainly, a level of < 10, with the other laboratory and clinical signs of TTP, provides a good determinant of diagnosis. However, it is patients with intermediate enzyme levels but all the other signs and symptoms of TTP that remained a diagnostic enigma. This is particularly true since, in our studies, we have found that these patients respond to PE. The question being pondered by various funding agencies is whether these patients should also receive Caplacizumab.

It should be noted that other pharmaceutical agents are being developed for use in TTP. One of these, Microlyse is a thrombolytic agent that targets VWF and degrades microthrombi and is reported to act more rapidly than blockade of platelet – VWF interactions with Caplacizumab.

Another and potentially most important drug for the treatment of TTP is an ADAMTS13 concentrate. At

present, there are ongoing clinical trials to assess efficacy and we await the results with great enthusiasm. While it is certain to find an immediate role in treating patients with congenital TTP, the specifics of application in acquired disease are not yet worked out although preliminary information is encouraging. Of particular interest to this author is the finding that some patients with congenital TTP and no functional enzyme but with the high levels of ULVWF multimers may not demonstrate disease. Why is that? Should these patients receive ADAMTS concentrate?

## **Current approach to treatment**

In 2022, a working group of the International Society on Thrombosis and Haemostasis addressed the issue of TTP and published good practice statements for the clinical care of patients<sup>26</sup>. Other societies have also issued guidelines for treatment.

The major challenge which has faced patients, even in the past decade, has been in getting a correct diagnosis. Given the rarity of the disorder, it was not uncommon for the disease to be unrecognized at presentation. Today, the definition of the patient with a thrombotic microangiopathy includes a very high probability of the diagnosis of TTP. Appropriate clinical assessment and laboratory workup, including an evaluation of the blood smear, are essential starting points. Given a high degree of suspicion, PE should be started as soon as possible. Should the laboratories indicate an ADAMTS 13 of < 10% corticosteroids will be initiated and depending on location, selected or all confirmed cases of TTP should receive Caplacizumab. In this author's opinion, should the average ADAMTS 13 levels not be available or intermediate and the clinical situation strongly suggests TTP then PE should be initiated and evaluated for effect after several days.

These are interesting times in the history of thrombosis with the recent COVID-19 pandemic clearly showing us how a viral infection and even immunization against it can result in thrombosis. As long ago as 1982 Brain and Neame postulated that soluble immune complexes resulting from the response to bacterial or viral infection may interact with platelets and cause them to aggregate and release<sup>10</sup>. In the future, it will be important to apply the lessons learned from COVID to our understanding of thrombotic thrombocytopenic purpura and other such diseases. Because we still do not know what causes it – the antibody formation.

Is it a virus?

## References

- Moschcowitz E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. *Proc N Y Pathol Soc.* 1924;24:21-4.
- Moschcowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hayaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries. *Arch Intern Med.* 1925;36:89-93.
- Rubinstein MA, Kagan BM, MacGillviray MH, Merliss R, Sacks H. Unusual remission in a case of thrombotic thrombocytopenic purpura syndrome following fresh blood exchange transfusions. *Ann Intern Med.* 1959;51:1409-19.
- Bukowski RM, King JW, Hewlett JS. Plasmapheresis in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 1977;50:413-7.
- Amorosi EL, Ultmann JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1966;45:139-59.
- Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1991;325:393-7.
- Byrnes JJ, Rudy Khurana M. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpuras with plasma. *N Engl J Med.* 1977;297:1386-9.
- Rock G, Shumak K, Sutton D, Buskard N, Nair R, Members of the CAG. Cryosupernatant as replacement fluid for plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 1996;94:383-6.
- Tandon NN, Rock G, Jamieson GA. Anti-CD26 antibodies in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 1994;88:816-25.
- Wright JF, Wang H, Hornstun A, Hogarth M, Mody M, Garvey MB, Blanchette V, et al. Characterization of platelet glycoproteins and platelet/endothelial cell antibodies in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 1999;107:546-55.
- Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand Factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1998;339:1578-84.
- Furlan MB, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B, et al. Von Willebrand Factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 1998;339:1578-84.
- Bukowski RM, Hewlett JS, Reimer RR, Groppe CW, Weick JK, Livingston RB. Therapy of thrombotic thrombocytopenic purpura: an overview. *Semin Thromb Hemost.* 1981;7:1-14.
- Amorosi EL, Karpatkin S. Antiplatelet treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* 1977;86:102-6.
- Koulova L, Dutcher AD, O'Boyle JP, Eapen KP, Wiernik S. Rituximab for the treatment of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): report of three cases. *Am J Hematol.* 2005;78:49-54.
- Scully M, McDonald VM, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2011;118:1746-53.
- Clark WF, Rock G, Foley R, Barth D, Webert K, Yenson P, et al. A Phase-II sequential case-series study of all patients presenting to four plasma exchange centres with presumed relapsed/refractory TTP treated with rituximab. *Br J Haematol.* 2015;170:208-17.
- Rock G, Andronov A, Weger S, Abouhadjar H, Barth D, Clark W, et al. Absence of viral complications when using rituximab to treat TTP with plasma exchange. *Blood.* 2015;126:2261.
- Gilbert JC, DeFeo-Fraulini T, Hutabarat RM, Horvath CJ, Merlino PG, Marsh HN, et al. First-in-human evaluation of anti Von Willebrand factor therapeutic aptamar ARC1779 in healthy volunteers. *Circulation.* 2007;116:2678-86.
- Cataland S, Peyvandi F, Mannucci P, Lammle B, Hovinga JA, Machin S, et al. Initial experience from a double-blind, placebo-controlled, clinical outcome study of ARC1779 in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2011;87:430-2.
- Peyvandi F, Scully M, Kremer-Hovinga JA, Cataland S, Knobl P, Wu H, et al. Tersago for the titan investigators. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2016;374:511-22.
- Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knobl P, Hovinga JA, et al. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2019;380:335-46.
- Dutt T, Shaw RJ, Stubbs M, Yong J, Bailiff B, Cranfield T, et al. Real-world evidence of caplacizumab in the management of acute TTP. *Blood.* 2020;137:1731-40.
- Coppo P, Bubenheim M, Azoulay E, Galicier L, Malot S, Bigé N, et al. A regimen with caplacizumab, immunosuppression and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. *Blood.* 2021;137:733-42.
- Pavenski K, Knoebl P, Scully M, Hovinga JA, Coppo P, Peyvandi F, et al. Study according to initial immunosuppression regimen. *Blood.* 2019;134 Suppl 1:2365.

## Leukemia predisposition in patients with Fanconi anemia

Sule Unal

Department of Pediatric Hematology, Hacettepe University, Ankara, Turkey

Fanconi anemia (FA) is the most common IBMFS, caused by germline mutations in at least 22 genes, and inherited in autosomal recessive pattern except for *FANCB*, associated with X-linked recessive inheritance and *RAD51*, associated with autosomal dominant inheritance patterns<sup>1</sup>.

FA is the one of the most common cancer-prone inherited bone marrow failure syndrome and the risk of leukemia, head-and-neck squamous cell carcinomas, gynecological cancers, and the risk of several other solid tumors have also been reported as increased. Increased chromosomal instability and DNA repair defect of interstrand cross-links are the major causes of increased leukemia risk. Hematological malignancies are mostly in the form of acute myeloid leukemia (AML) or myelodysplastic syndrome (MDS). However, rare reports of acute lymphoblastic leukemia and lymphoma are also present<sup>2</sup>. The cumulative incidence of MDS in patients with FA has been reported to be 11-50% in different studies<sup>3-6</sup>, whereas, the cumulative incidence of AML as 5-37% by the age of 30 or 50 years old, respectively, in different studies<sup>4,7-9</sup>. Leukemia most commonly develops during adolescence and young adulthood<sup>10</sup>. To screen for hematological malignancies, bone marrow examination is suggested at diagnosis and periodically after then, including morphological, cytogenetical analyses and chromosome 1, 3, and 7, complex karyotype, and *RUNX1* anomalies. Bone marrow screening may be delayed to after 10 years of age, except for patients with *BRCA2/FANCD1* biallelic mutations, since hematological malignancies are rare before 10 years of age and clonal progression is slow.

The only curative treatment approach is hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in FA patients who developed MDS/leukemia. Matched sibling donors without FA are recommended as best option. HSCT may treat MDS/leukemia, but does not cure non-hematopoietic complications of FA; besides increase solid tumor risk during post-HSCT course, especially in patients who developed chronic GvHD. The options for pre-HSCT chemotherapy use are limited; however, reduced FLAG regimen or azacytidine has been used successfully before HSCT.

### References

1. Savage SA, Walsh MF. Myelodysplastic syndrome, acute myeloid leukemia, and cancer surveillance in fanconi anemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018;32:657-68.
2. Unal S. Hematological malignancies in fanconi anemia. In: Unal S, editor. *Fanconi Anemia and other Inherited Bone Marrow Failure Syndromes.* Ankara; 2021. p. 99-109.
3. Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Cancer in the national cancer institute inherited bone marrow failure syndrome cohort after fifteen years of follow-up. *Haematologica.* 2018;103:30-9.
4. Butturini A, Gale RP, Verlander PC, Adler-Brecher B, Gillio AP, Auerbach AD. Hematologic abnormalities in fanconi anemia: an international fanconi anemia registry study. *Blood.* 1994;84:1650-5.
5. Schaison G, Leverger G, Yildiz C, Berger R, Bernheim A, Gluckman E. Fanconi's anemia. Incidence of its development into leukemia. *Presse Med.* 1983;12:1269-74.
6. Rackoff WR, Orazi A, Robinson CA, Cooper RJ, Alter BP, Freedman MH, et al. Prolonged administration of granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) to patients with fanconi anemia: a pilot study. *Blood.* 1996;88:1588-93.
7. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP. Cancer incidence in persons with fanconi anemia. *Blood.* 2003;101:822-6.
8. Rosenberg PS, Alter BP, Ebell W. Cancer risks in fanconi anemia: Experience of the german fanconi anemia (GEFA) registry. *Haematologica.* 2007;93:511-7.
9. Alter BP, Greene MH, Velazquez I, Rosenberg PS. Cancer in fanconi anemia. *Blood.* 2003;101:2072.
10. de Latour RP, Soulier J. How I treat MDS and AML in fanconi anemia. *Blood.* 2016;127:2971-9.

Available online:  
Sangre. 2022;41(Supl):185  
[www.revistasangre.com](http://www.revistasangre.com)

## Use of monoclonal antibodies in pediatric ALL (7 pages)

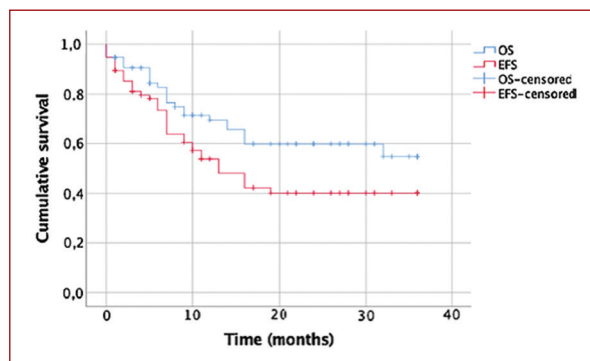
José Luis Fuster Soler\*

Sección de Oncohematología Pediátrica, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, Spain

Treatment results of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) dramatically improved during the last decades, and current overall survival (OS) rates are around 90% in high-income countries<sup>1</sup>. This achievement was accomplished using different combinations of conventional chemotherapy drugs and by the refinement of risk stratification and improvement in supportive care<sup>2</sup>. However, about 15-20% of children with ALL will relapse and, with conventional treatment including chemo-radiotherapy and allogeneic stem cell transplantation (SCT), long-term survival rates do not exceed 40-50% after relapse (Fig. 1)<sup>2,3</sup>. In the case of B-cell precursor (BCP) ALL, leukemic cells express molecules which are not frequently present in other tissues and represent ideal targets for novel immunotherapeutic approaches<sup>4</sup>.

Epratuzumab is a naked monoclonal antibody directed to CD22. The International Study for The treatment of Childhood Relapsed ALL (IntReALL) tried to test the role of epratuzumab during early consolidation in children with standard-risk first relapse of ALL (IntReALL SR 2010 study, EudraCT Number 2012-000793-30). Although the planned recruitment target could not be reached, a retrospective analysis from > 300 patients included in this randomization yielded no significant improvement in event free survival (EFS) for the epratuzumab plus chemotherapy arm (data not published).

Blinatumomab is a bispecific monoclonal antibody able to target CD19 on leukemic blasts and the CD3 subunit of the T-cell receptor, triggering the activation of T-cells. This drug has an extensive clinical development, both in adults and children<sup>5-10</sup>. In an international phase I/II study, blinatumomab proved to be effective at the phase I recommended dosage in a cohort of 70



**Figure 1.** Three-year event-free survival ( $40.1 \pm 12.5\%$ ) and overall survival ( $54.8 \pm 14.9\%$ ) of 76 ALL patients treated according to the LAL/SEHOP-PETHEMA 2015 guidelines.

children with “very high-risk” relapsed/refractory (R/R) ALL, according to baseline tumor load, cytogenetic profile, and previous multiple relapses and/or relapse after SCT. Twenty-seven patients (39%) achieved complete remission (CR) within the first two cycles, and 14 (52%) had complete minimal residual disease (MRD) response<sup>5</sup>. In a recently reported retrospective study from an expanded access program, 72 out of 113 children with R/R ALL achieved hematological response after 2 cycles, 30 (83%) of 36 evaluable patients had an MRD response. In addition, in this study, 27 (75%) out of 36 evaluable patients who received blinatumomab for MRD positive disease had an MRD response<sup>7</sup>.

We tested blinatumomab in a 16-year-old girl with refractory bone marrow relapse of ALL. Intrachromosomal amplification of chromosome 21 was present at relapse. This finding was reported to be a high-risk cytogenetic factor at relapse of ALL in children, with a significant

impact on progression-free survival and OS<sup>11</sup>. However, in our Spanish “Spanish Society of Pediatric Hematology and Oncology (SEHOP)/PETHEMA 2015” Recommendations Guideline and Registry for first relapse of ALL, cytogenetic findings were not considered for risk stratification of patients at relapse. This guideline was developed in 2015 by the leukemia working group of the SEHOP and was approved by the Ethical Committee of the Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia, Spain). Only time to relapse (very early, early, and late), site of relapse (isolated bone marrow, combined, or isolated extramedullary), and leukemia immunophenotype (PBC or T) are considered for risk stratification of patients in this protocol, and according to these criteria, our patient had a late isolated bone marrow relapse and initiated treatment for standard risk relapse. Although MRD was 2.1% after standard induction, cytological CR was achieved and she underwent two consecutive blocks of intensive consolidation chemotherapy with severe infectious complications and other adverse events. After second consolidation, 12.6% leukemic cells were informed by flow cytometry in an aplastic bone marrow, and consequently, this patient was considered refractory to treatment, left the protocol, and started treatment with blinatumomab. She developed Grade 3 neurotoxicity (seizures) which rapidly recovered after transient drug discontinuation and, 6 months after relapse, she achieved for the 1<sup>st</sup> time a negative MRD remission, 15 days after the start of blinatumomab infusion. Three weeks later, she underwent haploidentical transplantation and is currently alive in remission 63 month after SCT. We, then, collected data from 15 Spanish children who had received blinatumomab for R/R disease or for the management of MRD positive ALL. Four out of ten patients (40%) with overt leukemia after multiple relapses and/or relapse after SCT achieved a MRD-negative remission<sup>6</sup>.

The RIALTO study is another expanded access trial testing blinatumomab in children with second or later relapse, any relapse after SCT, or refractory to other treatments. CR and MRD response rate were higher among patients with lower tumor burden ( $\geq 5$ -50% baseline blasts), and those who achieved a MRD response after two cycles and underwent SCT did better in terms of OS and relapse-free survival<sup>8</sup>. The Amgen sponsored 20120215 study (EudraCT number 2014-002476-92) prospectively studied in a randomized manner the role of blinatumomab versus conventional chemotherapy as consolidation treatment before SCT in children with high-risk first relapse of ALL. In this study, one cycle of blinatumomab was tested against a third standard of care chemotherapy block. EFS (the

primary end point) was significantly prolonged after blinatumomab<sup>9</sup>. The Children’s Oncology Group conducted a similar study comparing blinatumomab against standard of care chemotherapy as early consolidation before SCT in pediatric, adolescents, and young adults (1-30 years old) with high- and intermediate-risk ALL relapse. After an interim analysis showing a higher disease-free survival (54% vs. 39%), OS, and MRD clearance in the blinatumomab arm, the study was terminated early before meeting the stopping rule<sup>10</sup>. According to results reported by these two previous studies, our group will recommend blinatumomab as consolidation treatment before SCT to all children with high-risk first relapse of CD19+ BCP ALL<sup>2</sup>. Blinatumomab is currently being evaluated for MRD-positive BCP ALL before or following first SCT in children (NCT04785547) and will be tested by the interfant group for first-line treatment of infants with moderate- and high-risk *KMT2A*-positive ALL.

CD22 is another interesting target in BCP ALL. Inotuzumab ozogamicin (InO) is a monoclonal antibody targeting CD22, which is conjugated to calicheamicin, a potent cytotoxic agent<sup>6,12-15</sup>. The MD Anderson group first reported promising activity of this drug in five children with refractory relapsed BCP ALL<sup>12</sup>. Four years later, in an international retrospective study, Bhojwani et al. gathered information from 51 heavily pretreated children with ALL who received treatment with InO by compassionate use. Twenty-eight out of 42 (67%) achieved CR, 28 (71%) with MRD-negative response<sup>13</sup>. An additional retrospective Spanish study analyzed data from 16 children with ALL undergoing treatment with InO for advanced stage R/R and MRD positive high-risk ALL. Six out of 11 (54.5%) patients with overt disease achieved CR, all of them with MRD-negative response<sup>6</sup>. Promising results have been recently reported from two early phase studies, with 81.5-85% CR rate, and a high rate of MRD negativity after 1 course of single agent InO in multiple R/R children<sup>14,15</sup>.

Thus, both blinatumomab and InO represent attractive options for pediatric patients with CD19+/CD22+, relapsed BCP ALL. For patients with high tumor-burden, InO is expected to offer a higher response rate with less toxicity. However, the treatment with InO is associated with a high incidence of sinusoidal obstructive syndrome, particularly in those patients undergoing subsequent SCT. Conversely, blinatumomab would be preferable for the treatment of MRD positive disease and, in this case, neurological adverse events are a matter of concern<sup>16</sup>. However, InO has no single approved indication in children, while blinatumomab is approved in patients older than 1 year with second

or subsequent relapse and relapse after SCT. The IntReALL consortium will explore the role of both drugs in children with first relapse of BCP ALL.

Factors challenging the development of immunological therapeutic approaches for T-cell ALL are the absence of uniform targets and the risk of inducing immunotherapy-related toxicity such as cytokine release syndrome and profound cellular immunosuppression<sup>17</sup>. However, there is some pre-clinical and clinical evidence supporting a role for certain T-cell directed immunotherapeutic agents such as the CD38-directed monoclonal antibody daratumomab<sup>18,19</sup>.

### Conflicts of interest

J.L.F.S. is a consultant/advisory member for Amgen, Jazz Pharmaceutical and Servier; received honoraria for speaking at symposia from Amgen, Servier, Jazz Pharmaceutical and Pfizer; and received support for attending symposia from Amgen, Servier and Jazz Pharmaceutical.

### References

- Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med*. 2015;373:1541-52.
- Fuster JL, Bautista F, González B, Fernández JM, Rives S, Dapena JL; Leukemia Working Group of the Spanish Society of Pediatric Hematology and Oncology (SEHOP). Blinatumomab to improve the outcome of children with relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Clin Transl Oncol*. 2021;23:1963-6.
- Fuster JL. Current approach to relapsed acute lymphoblastic leukemia in children. *World J Hematol*. 2014;6:49-70.
- Inaba H, Pui CH. Immunotherapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Metastasis Rev*. 2019;38:595-610.
- von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, Handgretinger R, Tripett TM, Rizzari C, et al. Phase I/Phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2016;34:4381-9.
- Fuster JL, Molinos-Quintana A, Fuentes C, Fernández JM, Velasco P, Pascual T, et al. Blinatumomab and inotuzumab for B cell precursor acute lymphoblastic leukaemia in children: a retrospective study from the Leukemia Working Group of the Spanish Society of Pediatric Hematology and Oncology (SEHOP). *Br J Haematol*. 2020;190:764-71.
- Locatelli F, Maschan A, Boissel N, Strocchio L, Alam N, Pezzani I, et al. Pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab in a real-world setting: results from the NEUF study. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69:e29562.
- Locatelli F, Zugmaier G, Mergen N, Bader P, Jeha S, Schlegel PG, et al. Blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: results of the RIALTO trial, an expanded access study. *Blood Cancer J*. 2020;10:77-82.
- Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, Morris JD, Gruhn B, Klingebiel T, et al. Effect of blinatumomab vs chemotherapy on event-free survival among children with high-risk first relapse B-cell acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:843-54.
- Brown P, Ji L, Xu X, Devidas M, Hogan LE, Borowitz M, et al. Effect of postinduction therapy consolidation with blinatumomab vs chemotherapy on disease-free survival in children, adolescents, and young adults with first relapse of B-cell acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:833-42.
- Irving J, Enshaei A, Parker CA, Sutton R, Kuiper RP, Erhorn A, et al. Integration of genetic and clinical risk factors improves prognostication in relapsed childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2016;128:911-22.
- Rytting M, Triche L, Thomas D, O'Brien S, Kantarjian H. Initial experience with CMC-544 (inotuzumab ozogamicin) in pediatric patients with relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61:369-72.
- Bhojwani D, Spoto R, Shah NN, Rodríguez V, Yuan C, Stetler-Stevenson M, et al. Inotuzumab ozogamicin in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2019;33:884-92.
- Brivio E, Locatelli F, Lopez-Yurda M, Malone A, Díaz-de-Heredia C, Bielgorai B, et al. A phase 1 study of inotuzumab ozogamicin in pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (ITCC-059 study). *Blood*. 2021;137:1582-90.
- Pennesi E, Michels N, Brivio E, van der Velden VY, Jiang Y, Thanos A, et al. Inotuzumab ozogamicin as single agent in pediatric patients with relapsed and refractory acute lymphoblastic leukemia: results from a phase II trial. *Leukemia*. 2022;36:1516-24.
- Dhakal P, Kaur J, Gundabolu K, Vijaya Raj Bhatt VR. Immunotherapeutic options for management of relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia: how to select newly approved agents? *Leuk Lymphoma*. 2020;61:7-17.
- Diorio C, Teachey DT. Harnessing immunotherapy for pediatric T-cell malignancies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16:361-71.
- Bride KL, Vincent TL, Im SY, Aplenc R, Barrett DM, Carroll WL, et al. Preclinical efficacy of daratumumab in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2018;131:995-9.
- Vakrmanová B, Nováková M, Říha P, Žaliová M, Froňková E, Mejstříková E, et al. CD38: a target in relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia-Limitations in treatment and diagnostics. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69:e29779.

## Use of monoclonal antibodies in pediatric ALL

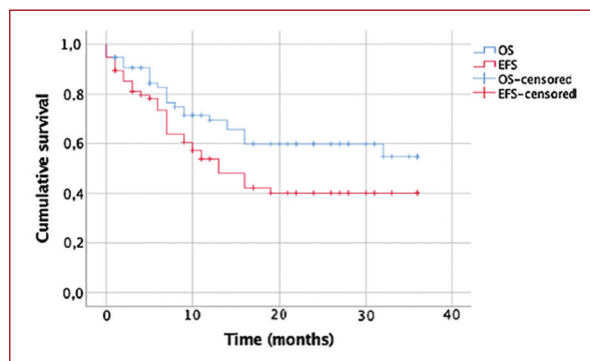
José Luis Fuster Soler\*

Sección de Oncohematología Pediátrica, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, Spain

Treatment results of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) dramatically improved during the last decades, and current overall survival (OS) rates are around 90% in high-income countries<sup>1</sup>. This achievement was accomplished using different combinations of conventional chemotherapy drugs and by the refinement of risk stratification and improvement in supportive care<sup>2</sup>. However, about 15-20% of children with ALL will relapse and, with conventional treatment including chemo-radiotherapy and allogeneic stem cell transplantation (SCT), long-term survival rates do not exceed 40-50% after relapse (Fig. 1)<sup>2,3</sup>. In the case of B-cell precursor (BCP) ALL, leukemic cells express molecules which are not frequently present in other tissues and represent ideal targets for novel immunotherapeutic approaches<sup>4</sup>.

Epratuzumab is a naked monoclonal antibody directed to CD22. The International Study for The treatment of Childhood Relapsed ALL (IntReALL) tried to test the role of epratuzumab during early consolidation in children with standard-risk first relapse of ALL (IntReALL SR 2010 study, EudraCT Number 2012-000793-30). Although the planned recruitment target could not be reached, a retrospective analysis from > 300 patients included in this randomization yielded no significant improvement in event free survival (EFS) for the epratuzumab plus chemotherapy arm (data not published).

Blinatumomab is a bispecific monoclonal antibody able to target CD19 on leukemic blasts and the CD3 subunit of the T-cell receptor, triggering the activation of T-cells. This drug has an extensive clinical development, both in adults and children<sup>5-10</sup>. In an international phase I/II study, blinatumomab proved to be effective at the phase I recommended dosage in a cohort of 70



**Figure 1.** Three-year event-free survival ( $40.1 \pm 12.5\%$ ) and overall survival ( $54.8 \pm 14.9\%$ ) of 76 ALL patients treated according to the LAL/SEHOP-PETHEMA 2015 guidelines.

children with “very high-risk” relapsed/refractory (R/R) ALL, according to baseline tumor load, cytogenetic profile, and previous multiple relapses and/or relapse after SCT. Twenty-seven patients (39%) achieved complete remission (CR) within the first two cycles, and 14 (52%) had complete minimal residual disease (MRD) response<sup>5</sup>. In a recently reported retrospective study from an expanded access program, 72 out of 113 children with R/R ALL achieved hematological response after 2 cycles, 30 (83%) of 36 evaluable patients had an MRD response. In addition, in this study, 27 (75%) out of 36 evaluable patients who received blinatumomab for MRD positive disease had an MRD response<sup>7</sup>.

We tested blinatumomab in a 16-year-old girl with refractory bone marrow relapse of ALL. Intrachromosomal amplification of chromosome 21 was present at relapse. This finding was reported to be a high-risk cytogenetic factor at relapse of ALL in children, with a significant



impact on progression-free survival and OS<sup>11</sup>. However, in our Spanish “Spanish Society of Pediatric Hematology and Oncology (SEHOP)/PETHEMA 2015” Recommendations Guideline and Registry for first relapse of ALL, cytogenetic findings were not considered for risk stratification of patients at relapse. This guideline was developed in 2015 by the leukemia working group of the SEHOP and was approved by the Ethical Committee of the Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia, Spain). Only time to relapse (very early, early, and late), site of relapse (isolated bone marrow, combined, or isolated extramedullary), and leukemia immunophenotype (PBC or T) are considered for risk stratification of patients in this protocol, and according to these criteria, our patient had a late isolated bone marrow relapse and initiated treatment for standard risk relapse. Although MRD was 2.1% after standard induction, cytological CR was achieved and she underwent two consecutive blocks of intensive consolidation chemotherapy with severe infectious complications and other adverse events. After second consolidation, 12.6% leukemic cells were informed by flow cytometry in an aplastic bone marrow, and consequently, this patient was considered refractory to treatment, left the protocol, and started treatment with blinatumomab. She developed Grade 3 neurotoxicity (seizures) which rapidly recovered after transient drug discontinuation and, 6 months after relapse, she achieved for the 1<sup>st</sup> time a negative MRD remission, 15 days after the start of blinatumomab infusion. Three weeks later, she underwent haploidentical transplantation and is currently alive in remission 63 month after SCT. We, then, collected data from 15 Spanish children who had received blinatumomab for R/R disease or for the management of MRD positive ALL. Four out of ten patients (40%) with overt leukemia after multiple relapses and/or relapse after SCT achieved a MRD-negative remission<sup>6</sup>.

The RIALTO study is another expanded access trial testing blinatumomab in children with second or later relapse, any relapse after SCT, or refractory to other treatments. CR and MRD response rate were higher among patients with lower tumor burden ( $\geq 5$ -50% baseline blasts), and those who achieved a MRD response after two cycles and underwent SCT did better in terms of OS and relapse-free survival<sup>8</sup>. The Amgen sponsored 20120215 study (EudraCT number 2014-002476-92) prospectively studied in a randomized manner the role of blinatumomab versus conventional chemotherapy as consolidation treatment before SCT in children with high-risk first relapse of ALL. In this study, one cycle of blinatumomab was tested against a third standard of care chemotherapy block. EFS (the

primary end point) was significantly prolonged after blinatumomab<sup>9</sup>. The Children’s Oncology Group conducted a similar study comparing blinatumomab against standard of care chemotherapy as early consolidation before SCT in pediatric, adolescents, and young adults (1-30 years old) with high- and intermediate-risk ALL relapse. After an interim analysis showing a higher disease-free survival (54% vs. 39%), OS, and MRD clearance in the blinatumomab arm, the study was terminated early before meeting the stopping rule<sup>10</sup>. According to results reported by these two previous studies, our group will recommend blinatumomab as consolidation treatment before SCT to all children with high-risk first relapse of CD19+ BCP ALL<sup>2</sup>. Blinatumomab is currently being evaluated for MRD-positive BCP ALL before or following first SCT in children (NCT04785547) and will be tested by the interfant group for first-line treatment of infants with moderate- and high-risk *KMT2A*-positive ALL.

CD22 is another interesting target in BCP ALL. Inotuzumab ozogamicin (InO) is a monoclonal antibody targeting CD22, which is conjugated to calicheamicin, a potent cytotoxic agent<sup>6,12-15</sup>. The MD Anderson group first reported promising activity of this drug in five children with refractory relapsed BCP ALL<sup>12</sup>. Four years later, in an international retrospective study, Bhojwani et al. gathered information from 51 heavily pretreated children with ALL who received treatment with InO by compassionate use. Twenty-eight out of 42 (67%) achieved CR, 28 (71%) with MRD-negative response<sup>13</sup>. An additional retrospective Spanish study analyzed data from 16 children with ALL undergoing treatment with InO for advanced stage R/R and MRD positive high-risk ALL. Six out of 11 (54.5%) patients with overt disease achieved CR, all of them with MRD-negative response<sup>6</sup>. Promising results have been recently reported from two early phase studies, with 81.5-85% CR rate, and a high rate of MRD negativity after 1 course of single agent InO in multiple R/R children<sup>14,15</sup>.

Thus, both blinatumomab and InO represent attractive options for pediatric patients with CD19+/CD22+, relapsed BCP ALL. For patients with high tumor-burden, InO is expected to offer a higher response rate with less toxicity. However, the treatment with InO is associated with a high incidence of sinusoidal obstructive syndrome, particularly in those patients undergoing subsequent SCT. Conversely, blinatumomab would be preferable for the treatment of MRD positive disease and, in this case, neurological adverse events are a matter of concern<sup>16</sup>. However, InO has no single approved indication in children, while blinatumomab is approved in patients older than 1 year with second

or subsequent relapse and relapse after SCT. The IntReALL consortium will explore the role of both drugs in children with first relapse of BCP ALL.

Factors challenging the development of immunological therapeutic approaches for T-cell ALL are the absence of uniform targets and the risk of inducing immunotherapy-related toxicity such as cytokine release syndrome and profound cellular immunosuppression<sup>17</sup>. However, there is some pre-clinical and clinical evidence supporting a role for certain T-cell directed immunotherapeutic agents such as the CD38-directed monoclonal antibody daratumomab<sup>18,19</sup>.

## Conflicts of interest

J.L.F.S. is a consultant/advisory member for Amgen, Jazz Pharmaceutical and Servier; received honoraria for speaking at symposia from Amgen, Servier, Jazz Pharmaceutical and Pfizer; and received support for attending symposia from Amgen, Servier and Jazz Pharmaceutical.

## References

- Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med*. 2015;373:1541-52.
- Fuster JL, Bautista F, González B, Fernández JM, Rives S, Dapena JL; Leukemia Working Group of the Spanish Society of Pediatric Hematology and Oncology (SEHOP). Blinatumomab to improve the outcome of children with relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Clin Transl Oncol*. 2021;23:1963-6.
- Fuster JL. Current approach to relapsed acute lymphoblastic leukemia in children. *World J Hematol*. 2014;6:49-70.
- Inaba H, Pui CH. Immunotherapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Metastasis Rev*. 2019;38:595-610.
- von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, Handgretinger R, Tripett TM, Rizzari C, et al. Phase I/Phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2016;34:4381-9.
- Fuster JL, Molinos-Quintana A, Fuentes C, Fernández JM, Velasco P, Pascual T, et al. Blinatumomab and inotuzumab for B cell precursor acute lymphoblastic leukaemia in children: a retrospective study from the Leukemia Working Group of the Spanish Society of Pediatric Hematology and Oncology (SEHOP). *Br J Haematol*. 2020;190:764-71.
- Locatelli F, Maschan A, Boissel N, Strocchio L, Alam N, Pezzani I, et al. Pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab in a real-world setting: results from the NEUF study. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69:e29562.
- Locatelli F, Zugmaier G, Mergen N, Bader P, Jeha S, Schlegel PG, et al. Blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: results of the RIALTO trial, an expanded access study. *Blood Cancer J*. 2020;10:77-82.
- Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, Morris JD, Gruhn B, Klingebiel T, et al. Effect of blinatumomab vs chemotherapy on event-free survival among children with high-risk first relapse B-cell acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:843-54.
- Brown P, Ji L, Xu X, Devidas M, Hogan LE, Borowitz M, et al. Effect of postinduction therapy consolidation with blinatumomab vs chemotherapy on disease-free survival in children, adolescents, and young adults with first relapse of B-cell acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:833-42.
- Irving J, Enshaei A, Parker CA, Sutton R, Kuiper RP, Erhorn A, et al. Integration of genetic and clinical risk factors improves prognostication in relapsed childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2016;128:911-22.
- Rytting M, Triche L, Thomas D, O'Brien S, Kantarjian H. Initial experience with CMC-544 (inotuzumab ozogamicin) in pediatric patients with relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61:369-72.
- Bhojwani D, Spoto R, Shah NN, Rodríguez V, Yuan C, Stetler-Stevenson M, et al. Inotuzumab ozogamicin in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2019;33:884-92.
- Brivio E, Locatelli F, Lopez-Yurda M, Malone A, Díaz-de-Heredia C, Bielora B, et al. A phase 1 study of inotuzumab ozogamicin in pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (ITCC-059 study). *Blood*. 2021;137:1582-90.
- Pennesi E, Michels N, Brivio E, van der Velden VY, Jiang Y, Thanó A, et al. Inotuzumab ozogamicin as single agent in pediatric patients with relapsed and refractory acute lymphoblastic leukemia: results from a phase II trial. *Leukemia*. 2022;36:1516-24.
- Dhakal P, Kaur J, Gundabolu K, Vijaya Raj Bhatt VR. Immunotherapeutic options for management of relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia: how to select newly approved agents? *Leuk Lymphoma*. 2020;61:7-17.
- Diorio C, Teachey DT. Harnessing immunotherapy for pediatric T-cell malignancies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16:361-71.
- Bride KL, Vincent TL, Im SY, Aplenc R, Barrett DM, Carroll WL, et al. Preclinical efficacy of daratumumab in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2018;131:995-9.
- Vakrmanová B, Nováková M, Říha P, Žaliová M, Froňková E, Mejstříková E, et al. CD38: a target in relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia-Limitations in treatment and diagnostics. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69:e29779.

## When and whom: steroid refractory graft-versus-host disease

Javier Bolaños-Meade

Department of Oncology, the Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins and Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, USA

### Introduction

Graft-versus-host disease (GVHD) is one of the most common complications of bone marrow transplant, peripheral blood stem cell transplant, and donor lymphocyte infusion.

It is a reaction of the donor's immune system against the tissues of the recipient. It was first described in irradiated mice once they received spleen cells. Mice that survived the aplasia, died of a "secondary disease" (the primary disease being the radiation toxicity) with diarrhea, liver abnormalities, skin changes, and weight loss. E. D. Thomas in the US was among the early investigators attempting to use BMT for the therapy of malignant disorders. The early allogeneic transplants were complicated by GVHD and it was evident that this problem was going to prove a major hurdle in transplantation. Billingham summarized the requirements for the induction of GVHD: the graft must to contain immune competent cells, the recipient should not be able to destroy the graft, and the recipient must to express antigens not present in the donor. GVHD develops in 30-60% of recipients of sibling matched allografts, and its mortality (direct or indirect) can reach 50%<sup>1</sup>.

### Pathophysiology

Our understanding of the pathophysiology of aGVHD has improved greatly in the past few years. Perhaps, the best way to describe the biology of this problem is with the three-step model of aGVHD<sup>2</sup>. These are: (a) conditioning regimen damage, (b) donor T cell activation, and (c) effector phase. In the first two steps, T

cells recognize the host tissues that were damaged during the conditioning, and during the efferent phase, these lymphocytes attack the tissues or they recruit other effector cells. Cytokine dysregulation also plays an important role in the effector phase.

### Treatment of GVHD

The backbone for the therapy of GVHD is the use of steroids<sup>3,4</sup>. Steroids have multiple mechanisms that theoretically can explain their effectivity: they are lympholytic and inhibit the release of inflammatory cytokines. They are effective with high initial responses but relatively high relapse rates during taper requiring rechallenges with corticosteroids and or other immunosuppressants.

### Steroid refractory GVHD

As mentioned, < 50% of patients with Grades II-IV aGVHD will achieve durable responses after initial therapy<sup>5-8</sup> as steroid therapy will produce sustained responses in only 41% of patients receiving a matched-related allogeneic BMT<sup>4</sup>. In the unrelated donor transplant setting, results are more disappointing with only 24% improving after steroid therapy<sup>9</sup>. If a patient fails to respond to these drugs, the prognosis is dismal and is stage dependent<sup>5</sup>. These patients will succumb to infections, acute GVHD (aGVHD) and possibly chronic GVHD. There are not universally accepted criteria to define a patient steroid refractory, therefore, different studies may include slightly different populations. Van Lint et al. identified that patients that did not respond after 5 days of steroids are at high risk for

Available online:

Sangre(Eng). 2022;41(Supl):189-191

[www.revistasangre.com](http://www.revistasangre.com)

complications and mortality so it seems a reasonable time to use in a definition<sup>10</sup>. Data from the BMTCTN have found that response at day 28 (not to define steroid refractoriness, but outcome) is perhaps a more relevant endpoint<sup>11</sup>. Moreover, of course, now, the use of biomarkers is again, helpful to predict outcomes<sup>12</sup>. Defining refractory chronic GVHD is more cumbersome<sup>13,14</sup>. The NIH consensus criteria steroid refractory chronic GVHD when manifestations progress despite the use of a regimen containing prednisone at over 1 mg/kg/day for at least 1 week or persist without improvement despite continued treatment with prednisone at over 0.5 mg/kg/day or 1 mg/kg every other day for at least 4 weeks<sup>14</sup>. Many agents have been tried in steroid refractory GVHD, the majority of them with disappointing results. Few of these are ATG, sirolimus, mycophenolate mofetil, pentostatin, extracorporeal photopheresis, thalidomide, rituximab, belumosudil, ruxolitinib, and ultraviolet light. We will be discussing some of the newer and active agents.

### Ibrutinib

Ibrutinib is a BTK inhibitor that recently was FDA approved for the management of steroid refractory chronic GvHD. Miklos et al. published on 42 patients that had refractory chronic GVHD<sup>15</sup>. The primary efficacy end point was GVHD response based on 2005 National Institutes of Health consensus criteria. At a median follow-up of 13.9 months, overall response was 67%; 71% of responders showed a sustained response for over 20 weeks. Most patients with multiple organ involvement had a multiorgan response. Median corticosteroid dose in responders decreased from 0.29 mg/kg per day at baseline to 0.12 mg/kg per day at week 49; and five responders discontinued corticosteroids. The most common adverse events were fatigue, diarrhea, muscle spasms, nausea, and bruising. Waller et al. published a long-term follow-up of the study<sup>16</sup>. After a median follow-up of 26 months, best overall response rate in the all treated population was 69%, with 13 patients achieving a complete response and 16 patients achieving a partial response. Eleven of 18 patients who had sclerosis at baseline showed a sclerotic response: 39% with complete response and 22% with partial one. Twenty-seven of 42 patients decreased steroids to < 0.15 mg/kg/day during the study; eight discontinued corticosteroid treatment and remained off corticosteroid at study closure. The drug is now FDA approved for therapy of chronic GVHD that is refractory.

### Belumosudil

Cutler et al. published on the use of belumosudil, an inhibitor of Rho-associated coiled-coil-containing protein kinase 2 on patients with refractory GVHD<sup>17</sup>. The drug reduced T helper downregulating STAT3 and enhances Tregs through upregulation of STAT5. The study involved patients after two lines of therapy, receiving either 200 mg a day or twice daily. Median follow-up was 14 months. The best overall response rate for belumosudil 200 mg daily and 200 mg twice daily was 74% and 77%, respectively. All affected organs demonstrated complete responses including joints/fascia, gastrointestinal, mouth, esophagus, eyes, skin, liver, and even lungs. The median duration of response was 54 weeks; 44% of subjects have remained on therapy for over 1 year. Symptom reduction with belumosudil 200 mg daily and 200 mg twice daily was reported in 59% and 62% of subjects, respectively. The drug is now FDA approved for chronic GVHD that is refractory to two lines of therapy.

### Ruxolitinib

The Janus Kinase (JAK) and STAT signaling pathways play an important role in immune-cell activation and tissue inflammation during GVHD. Tissue damage that is associated with aGVHD is driven by inflammatory cytokines, the effects of which are mediated in part by JAK<sup>18</sup>. Ruxolitinib is a JAK1 and 2 inhibitor. It has been reported effective in both, acute and chronic refractory GVHD<sup>18,19</sup>. Zeiser et al. published a randomized study comparing ruxolitinib versus investigator's choice on patients older than 12 years of age with refractory aGVHD<sup>18</sup>. Their endpoint was response by day 28. A total of 309 patients were enrolled: 154 patients received ruxolitinib 155 best choice. Overall response at day 28 was higher in the ruxolitinib group than in the control group: (62% vs. 39%; odds ratio, 2.64; 95% confidence interval, 1.65-4.22;  $p < 0.001$ ). Durable overall response at day 56 was higher in the ruxolitinib group than in the control group (40% vs. 22%; odds ratio, 2.38; 95% confidence interval, 1.43-3.94;  $p < 0.001$ ). The estimated cumulative incidence of loss of response at 6 months was 10% in the ruxolitinib group and 39% in the control group. The median failure-free survival was considerably longer with ruxolitinib than with control (5.0 months vs. 1.0 month). The median overall survival was 11.1 months in the ruxolitinib group and 6.5 months in the control. The most common adverse events up to day 28 were thrombocytopenia, anemia, and cytomegalovirus infection.

Clearly, the drug was active. Regarding refractory chronic GVHD, Zeiser et al. published a Phase 3 study comparing again, ruxolitinib versus investigator's best choice (control)<sup>19</sup>. A total of 329 patients underwent randomization: 165 patients received ruxolitinib and 164 patients received control therapy. Overall response at week 24 was greater in the ruxolitinib group than in the control group (49.7% vs. 25.6%; odds ratio, 2.99;  $p < 0.001$ ). Ruxolitinib led to longer median failure-free survival than control and higher symptom response. The most common ( $\geq 10\%$  patients) adverse events of Grade III or higher up to week 24 were thrombocytopenia and anemia as in the aGVHD study. The incidence of cytomegalovirus infections and reactivations was similar in the two groups, this in difference with the aGVHD study. The drug is now FDA approved for the management of steroid refractory GVHD, both acute and chronic.

## Conclusion

Modern management of steroid refractory GVHD has changed dramatically over the past few years. The recent approval of new agents for the management of both, acute and chronic GvHD that is refractory to corticosteroids, such as ibrutinib, ruxolitinib, and belumosidil, has offered alternatives to the patient that a decade ago were unthinkable. Attention to drug interactions and toxicities is needed, but overall, these drugs are relatively well tolerated and effective. Clinical trials will better define the order in which these agents can be used to achieve the best results.

## References

1. Bolaños-Meade J, Reshef R, Fraser R, Fei M, Abhyankar S, Al-Kadhimi Z, et al. Three prophylaxis regimens (tacrolimus, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide; tacrolimus, methotrexate, and bortezomib; or tacrolimus, methotrexate, and maraviroc) versus tacrolimus and methotrexate for prevention of graft-versus-host disease with haemopoietic cell transplantation with reduced-intensity conditioning: a randomised phase 2 trial with a non-randomised contemporaneous control group (BMT CTN 1203). *Lancet Haematol.* 2019;6:e132-43.
2. Ferrara JL, Cooke KR, Teshima T. The pathophysiology of acute graft-versus-host disease. *Int J Hematol.* 2003;78:181-7.
3. Martin PJ, Schoch G, Fisher L, Byers V, Appelbaum FR, McDonald GB, et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: secondary treatment. *Blood.* 1991;77:1821-8.
4. Weisdorf D, Haake R, Blazar B, Miller W, McGlave P, Ramsay N, et al. Treatment of moderate/severe acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation: an analysis of clinical risk features and outcome. *Blood.* 1990;75:1024-30.
5. Arai S, Margolis J, Zahurak M, Anders V, Vogelsang GB. Poor outcome in steroid-refractory graft-versus-host disease with antithymocyte globulin treatment. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2002;8:155-60.
6. Greinix HT, Volc-Platzer B, Kalhs P, Fischer G, Rosenmayr A, Keil F, et al. Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a pilot study. *Blood.* 2000;96:2426-31.
7. Deeg HJ, Blazar BR, Bolwell BJ, Long GD, Schuening F, Cunningham J, et al. Treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease with anti-CD147 monoclonal antibody ABX-CBL. *Blood.* 2001;98:2052-8.
8. Bolaños-Meade J, Jacobsohn DA, Margolis J, Ogden A, Wientjes MG, Byrd JC, et al. Pentostatin in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *J Clin Oncol.* 2005;23:2661-8.
9. Roy J, McGlave PB, Filipovich AH, Miller WJ, Blazar BR, Ramsay NK, et al. Acute graft-versus-host disease following unrelated donor marrow transplantation: failure of conventional therapy. *Bone Marrow Transplant.* 1992;10:77-82.
10. Van Lint MT, Uderzo C, Locasciulli A, Majolino I, Scime R, Locatelli F, et al. Early treatment of acute graft-versus-host disease with high- or low-dose 6-methylprednisolone: a multicenter randomized trial from the Italian group for bone marrow transplantation. *Blood.* 1998;92:2288-93.
11. Levine JE, Logan B, Wu J, Alousi AM, Ho V, Bolanos-Meade J, et al. Graft-versus-host disease treatment: predictors of survival. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16:1693-9.
12. Levine JE, Braun TM, Harris AC, Holler E, Taylor A, Miller H, et al. A prognostic score for acute graft-versus-host disease based on biomarkers: a multicentre study. *Lancet Haematol.* 2015;2:e21-9.
13. Jacobsohn DA, Chen AR, Zahurak M, Piantadosi S, Anders V, Bolanos-Meade J, et al. Phase II study of pentostatin in patients with corticosteroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *J Clin Oncol.* 2007;25:4255-61.
14. Martin PJ, Lee SJ, Przepiora D, Horowitz MM, Koreth J, Vogelsang GB, et al. National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: VI. The 2014 Clinical trial design working group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:1343-59.
15. Miklos D, Cutler CS, Arora M, Waller EK, Jagasia M, Pusic I, et al. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy. *Blood.* 2017;130:2243-50.
16. Waller EK, Miklos D, Cutler C, Arora M, Jagasia MH, Pusic I, et al. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy: 1-year update of a phase 1b/2 study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25:2002-7.
17. Cutler C, Lee SJ, Arai S, Rotta M, Zoghi B, Lazaryan A, et al. Belumosidil for chronic graft-versus-host disease after 2 or more prior lines of therapy: the ROCKstar Study. *Blood.* 2021;138:2278-89.
18. Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, Mohty M, Niederwieser D, Or R, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2020;382:1800-10.
19. Zeiser R, Polverelli N, Ram R, Hashmi SK, Chakraverty R, Middeke JM, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2021;385:228-38.

## CAR T-cells and T-cells engagers in RRMM: How to choose?

Paula Rodriguez-Otero\*

Clínica Universidad de Navarra, CCUN, Centro de investigación médica aplicada (Cima), IDISNA, CIBERONC, Spain

Survival of patients with multiple myeloma (MM) has been dramatically improved in the last decade thanks to the incorporation of second-generation proteasome inhibitors (PI), immunomodulatory drugs (IMiD), and, more recently, anti-CD38 monoclonal antibodies (MoAb)<sup>1</sup>. Still, a major proportion of MM patient will relapse underscoring the need for new therapies in this disease. Moreover, survival in patients failing current standard of care regimens (including PI, IMiDs, and anti-CD38 MoAb), now defined as triple-class refractory, remains dismal and new drugs with different mechanism of action are needed<sup>2</sup>. B-cell maturation antigen (BCMA) has emerged as a relevant target in MM due to its restricted expression in the plasma cell compartment and relevant biological activity<sup>3</sup>. Indeed, three drugs are already approved by the European Medicines Agency, including two different BCMA-directed CAR T-cell products (ABECMA™ and CARVIKTY™) for the treatment of triple-class exposed RRMM who have received at least three prior lines of treatment.

Idecabtagene-vicleucel (ide-cel, bb2121, ABECMA™) was the first cellular therapy approved for the treatment of RRMM. Ide-cel is a second-generation CAR with a 4-1BB costimulatory domain approved for the treatment of RRMM based on the data of the phase 2 single-arm pivotal KarMMa trial<sup>4</sup>. Overall, 128 patients were infused with three different doses of ide-cel 150, 300 and 450 × 10<sup>6</sup> CAR T+ cells. Median number of prior lines was 6 (3-18) and 84% of patients were triple-class refractory. Moreover, 51% of patients had high-tumor burden; 39% extramedullary disease; 35% high-risk; and 88% required bridging therapy with only 4% responses. All patients received standard lymphodepleting chemotherapy with fludarabine and cyclophosphamide. Overall

response rate (ORR) was 73% among all treated patients and 81% in those receiving the higher dose level (450 × 10<sup>6</sup>) with 33% and 39% of complete responses (CR), respectively. Responses were rapid with a median time to first response of 1.0 months (range, 0.5-8.8 m). Median PFS was 8.8 months in the overall population and was longer in patients receiving the target dose (median PFS 12.1 m) and in those achieving CR or better (median PFS 20.2 m; 95% CI 12.3-NE). Median OS was 24.8 m (95% CI, 19.9-31.2). Safety was overall manageable with cytokine release syndrome (CRS) reported in 84% of patients across the three doses and 96% at the target dose. The majority of events were Grade 1 or 2 with CRS Grade ≥3 in <6% of patients, with a median time to onset of 1 day (range, 1-12). Neurological complications were less common, reported in 18% of patients and mostly Grade 1-2. On the other hand, cytopenias were frequent, not dose related, with a median time to recovery from Grade ≥3 neutropenia and thrombocytopenia of 2 and 3 months, respectively<sup>4</sup>.

Ciltacabtagene autoleucel (former LCAR-B38M, ciltacel, CARVIKTY™) is another second-generation CAR T-cell containing two BCMA binding domains investigated in the CARTITUDE-1 study (previously evaluated in the LEGEND-2 phase 1 study). Overall, 97 patients were infused with a median number of six prior lines and 87.6% being triple-class. ORR was 97.9% with 82.5% of patients achieving a stringent CR (sCR). With a median follow-up of 2 years, outstanding survival rates have been reported with a 2-year PFS of 60.5% (95% CI, 48.5-70.4%) and 71.0% (95% CI, 57.6-80.9) in sCR patients. Two-year OS was 71.0% (95% CI, 57.6-80.9). Regarding safety, cytopenias and CRS were the most frequent treatment related adverse

Available online:

Sangre. 2022;41(Supl):192-194

[www.revistasangre.com](http://www.revistasangre.com)

0036-4355 / © 2022 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

events reported. Any grade neutropenia was present in 96% being Grade  $\geq 3$  in 95% of patients. Incidence of CRS was 95%, mostly Grade 1-2 with a median time to onset of 7 days (range, 1-12). Neurological events were reported in 20 patients. Among these, 16 out of 20 presented ICANS and 12 patients presented with other neurotoxicities of whom 5/12 showed a movement and neurocognitive disorder (MNT) occurring with a median time to onset of 27.0 days (IQR 16.0-73.0) days<sup>5,6</sup> (Table 1).

Despite the impressive clinical results obtained thus far, and although a short follow-up in some studies, no plateau is yet seen in the survival curves and relapses continue to occur underlying the need for further improvement. Next-generation CAR, platforms for fast manufacturing, adequate patient selection, and earlier use in the course of the disease will surely improve the outcomes with these highly effective cellular therapies.

Bispecific T-cell engagers are also being developed as a new modality for the treatment of triple-class exposed RRMM. These are drugs that are engineered to simultaneously bind two different antigens, one is generally CD3 in the surface of the T-cell and another in the surface of the tumor cell, by doing so, they induce T-cell activation and T-cell directed killing of the tumor cell<sup>7</sup>. In MM, several agents are under investigation targeting both BCMA as well as GPRC5d or FcRH5, among others<sup>8,9</sup>. Bispecific T-cell engagers (TCE) do share a common toxicity profile with CAR T-cell therapies due to the common T-cell activation. Among the different agents teclistamab and elranatamab, both targeting BCMA, are more advanced in the clinical development and Food and Drug Administration approval is expected by the end of this year or beginning 2023.

Teclistamab is a BCMA-CD3 bispecific antibody that has showed impressive clinical efficacy in the phase 1/2 MajesTEC-1 trial<sup>10,11</sup>. A total of 165 patients have been treated in the phase 2 portion of the study with the recommended phase 2 dose of Teclistamab (1.5 mg/kg, weekly). Teclistamab is given as a subcutaneous injection. Patients were, heavily, pretreated with a median number of five prior lines and 77.6% were triple-class refractory. ORR was 63% with 39.4% of the patients achieving at least CR. Median PFS was 11.3 months and median DoR was 18.4 months and not reached for patients achieving CR or better. Responses are rapid and tend to deepen over time with continuous dosing. Regarding the safety profile, CRS was the most frequent non-hematological

adverse event reported in 72.1% of the patients and was mostly Grade 1 or 2. Mitigation strategies used to prevent high-grade CRS included dexamethasone premedication and step-up dosing. Neurological complications were less common and ICANS were reported in < 5% of the patients without any grade 3-4 event. Cytopenias are common with grade 3-4 neutropenia reported in 64% of the patients. However, they are generally transient, confined to the first cycles of therapy and respond to supportive care. Infections occurred in 76.4% being grade 3-4 in 44.8% of the patients including opportunistic infections and 12 deaths due to COVID-19<sup>10</sup>.

Elranatamab is another BCMA-CD3 TCE evaluated in the phase 1 MagnetiSMM-1 trial<sup>12</sup>. Fifty-five patients were included and treated. Median number of prior lines was 6 (2-15) and 90.9% of the patients were triple-class refractory. Confirmed ORR was 64% among 55 patients receiving elranatamab at a dose  $\geq 215$   $\mu\text{g}/\text{kg}$ , and 35% (19/55) of patients achieved CR or better. With pre-medication and 1-step priming, CRS incidence was 66.7% divided equally between Grade 1 and Grade 2, with no events Grade 3 or higher. The recommended phase 2 dose (RP2D) was established at 76 mg weekly with two step up doses (12 and 32 mg). This dose has been further explored in the phase 2 MagnetisMM-3 trial that has been recently presented. Overall, 94 patients were included with a median number of five prior lines and 96% being triple-class refractory. ORR at the RP2D was 61% and the safety profile was consistent with that reported in the phase 1 study<sup>13</sup>.

There are several other bispecific TCE in development in early phase clinical that will be discussed in the presentation. Data so far reported with some of these drugs showed similar efficacy and comparable safety profile. These are off-the-shelf therapies offering some advantages compared to CAR T-cells, in particular in patients with rapidly progressive disease. Moreover, although the toxicity profile is similar to that of CAR T, mitigation strategies to prevent high-grade CRS, including step-up dosing and steroid premedication, are effective, and toxicity is manageable, with mostly Grades 1 and 2 CRS and very few neurological complications granting a more spread use of these therapies as compared to CAR T-cells.

In conclusion, BCMA-directed CAR T-cell therapies and bispecific TCE have demonstrated impressive clinical results in the context of advance triple-class exposed RRMM leading to the approval of two different CARs. Considering a new era, in which different BCMA-targeting

agents will be available, a better understanding of the mechanisms underlying response and “refractoriness” to all these treatment modalities is essential to be able to select the best treatment for each patient. Some guidance in this regard and novel data regarding sequence will be discussed in the presentation.

## References

1. Fonseca R, Abouzaid S, Bonafede M, Cai Q, Parikh K, Cosler L, et al. Trends in overall survival and costs of multiple myeloma, 2000-2014. *Leukemia*. 2017;31:1915-21.
2. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, Gahvari ZJ, McGehee E, Jagosky MH, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia*. 2019;33:2266-75.
3. Shah N, Chari A, Scott E, Mezzi K, Usmani SZ. B-cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: rationale for targeting and current therapeutic approaches. *Leukemia*. 2020;34:985-1005.
4. Munshi NC, Anderson LD, Shah N, Jagannath S, Berdeja JG, Lonial S, et al. Idecabtagene vicleucel (ide-cel; bb2121), a BCMA-targeted CAR T-cell therapy, in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM): initial KarMMa results. *J Clin Oncol*. 2020;38:8503.
5. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD, et al. Ciltacabtagene autoleucl, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet (London, England)*. 2021;398:314-24.
6. Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, Agha M, Cohen AD, Hari P, et al. Ciltacabtagene autoleucl, an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor T-cell therapy, for relapsed/refractory multiple myeloma: CARTITUDE-1 2-year follow-up. *J Clin Oncol*. 2022;JCO2200842.
7. Klinger M, Benjamin J, Kischel R, Stienen S, Zugmaier G. Harnessing T cells to fight cancer with BiTE(R) antibody constructs--past developments and future directions. *Immunol Rev*. 2016;270:193-208.
8. Atamaniuk J, Gleiss A, Porpaczy E, Kainz B, Grunt TW, Raderer M, et al. Overexpression of G protein-coupled receptor 5D in the bone marrow is associated with poor prognosis in patients with multiple myeloma. *Eur J Clin Invest*. 2012;42:953-60.
9. Cohen AD, Harrison SJ, Krishnan A, Fonseca R, Forsberg PA, Spencer A, et al. Initial clinical activity and safety of BFCR4350A, a FcRH5/CD3 T-cell-engaging bispecific antibody, in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood*. 2020;136 Suppl 1:42-3.
10. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NW, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2022 [Epub ahead of print].
11. Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk NW, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab, a B-cell maturation antigen x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. *Lancet (London, England)*. 2021;398:665-74.
12. Jakubowiak AJ, Bahlis NJ, Raje NS, Costello C, Dholaria BR, Solh MM, et al. Elranatamab, a BCMA-targeted T-cell redirecting immunotherapy, for patients with relapsed or refractory multiple myeloma: updated results from MagnetisMM-1. *J Clin Oncol*. 2022;40 Suppl 16:8014.
13. Lesokhin AM, Arnulf B, Niesvizky R, Mohty M, Bahlis NJ, Tomasson MH, et al. Initial safety results for MagnetisMM-3: a phase 2 trial of elranatamab, a B-cell maturation antigen (BCMA)-CD3 bispecific antibody, in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) multiple myeloma (MM). *J Clin Oncol*. 2022;40 Suppl 16:8006.



## Recommendations to conduct hematopoietic stem cell transplantation in low- and middle-income countries

Guillermo J. Ruiz-Argüelles and Guillermo J. Ruiz-Delgado

Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, Clínica Ruiz. Puebla, Pue., México

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a therapeutic procedure which cannot be overseen in the modern practice of medicine; it is a highly complex, costly procedure for patients with oncologic, hematologic, genetic, and immunologic diseases. Up to now, HSCT has been expensive and, as a result, the number of HSCT in low- and middle-income countries (LMIC) is well below that of high-income countries (HIC)<sup>1</sup>. Demographics and socioeconomic status as well as donor availability and type of health-care system are important factors that influence access to and outcomes following HSCT. There is data which suggest that in México, only 12% of persons needing an HSCT finally get one<sup>2</sup>. Several efforts have been done to make accessible HSCT to persons living in LMIC; these can be described as belonging to two major groups: (a) reproducing in LMIC HSCT methods developed in HIC<sup>3</sup> and (b) developing HSCT methods adapted to the limitations of the practice of medicine in LMIC. Convinced that option **b** is the more adequate for developing economies and for not depending on other health centers in HIC, in the past 30 years, we have concentrated in developing HSCT methods different from those started in HIC, with the main goal of making HSCT more accessible for persons living in LMIC. As a result of the experience gained in these 30 years, we have learned lessons which have been previously summarized<sup>1</sup>, and which are hereby updated and extended, developing, as a consequence, the decalogue of recommendations to start an HSCT program in LMICs, (Table 1).

**1) Start with autologous transplantations**, specifically in patients with hematological malignancies, and

in particular, those with multiple myeloma or lymphoma<sup>4-5</sup>. Autologous HSCT can be done in the outpatient setting using non-frozen hematopoietic stem cells (HSCs)<sup>5</sup>. You can start autografting patients with multiple myeloma, lymphoma, or other hematological malignancies using preparative regimens that do not require freezing the HSCs. The use of short preparative regimens for autologous HSCT, such as high-dose melphalan for patients with multiple myeloma or lymphoma, allows keeping HSCs in a conventional blood banks at 4 degrees for up to 7 days<sup>6</sup>. Therefore, it is not necessary to have cell freezing capability to start a BMT program in underprivileged circumstances. Cell freezing devices may be necessary to use other conditioning regimens, to store cells for future procedures, or for other purposes which can be pursued or accomplished later on, but it is clear that buying a cell freezer before starting an HSCT program is not necessary. Conduct the autotransplants on an outpatient basis, it is cheaper and safer<sup>4-6</sup>.

**2) Move to autologous transplantations in patients with autoimmune diseases.** Doing an autologous transplantation in patients with autoimmune conditions, many of them not being exposed to previous chemotherapy, is relatively simple and can be done on an outpatient basis<sup>7</sup>. Current data indicate that of all the autoimmune conditions, the best results are obtained in persons with multiple sclerosis (MS). In our experience with more than 1400 MS patients autografted, 80% achieve a response after 18 months of receiving the autotransplant employing cyclophosphamide 200 mg/kg and rituximab 1000 mg: 40%

Available online:

Sangre(Eng). 2022;41(Supl):195-198

[www.revistasangre.com](http://www.revistasangre.com)

**Table 1.** The decalogue of recommendations to start an HSCT program

1. In low- and middle-income countries (*)
2. Start with autologous transplantations in patients with hematological malignancies, specifically multiple myeloma. Cell freezing devices are not necessary.
3. Next, consider patients with autoimmune diseases who are eligible for autologous transplantation
4. Introduce allogeneic transplants, initially using reduced intensity conditioning regimens. Conduct the transplants on an outpatient basis; it is cheaper and safer
5. Do not build HEPA-filtered rooms nor laminar flow cabins
6. Do not graft cord blood cells nor start a cord blood bank
7. Engage in haploidentical transplantations which are more feasible and cost-effective
8. Matched unrelated donors are extremely expensive
9. Use generic drugs and biosimilars
10. Do not buy blood product irradiation devices; they are not necessary
11. Do not be a copycat; develop your own methods.

\*Adapted from Ruiz-Argüelles, 2020<sup>1</sup> and Ruiz-Argüelles, 2022<sup>21</sup>.

improve their neurological condition, whereas 40% achieved stabilization<sup>7,8</sup>. Other autoimmune diseases such as systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, Sjögren's syndrome, and autoimmune type 1 diabetes can also benefit from auto-HSCT after immunoablative chemotherapy.

**3) Proceed to allogeneic stem cell transplants.** After gaining expertise autografting persons with hematological and autoimmune diseases, starting an allogeneic stem cell transplantation program is the logical consequence. Conducting the allotransplants on an outpatient basis is cheaper and safer. We have repeatedly stated that allogeneic transplantation done on an outpatient basis is not only possible, it may be the best option as far as the complications of the procedures are concerned<sup>9,10</sup>. In allogeneic transplantation, we have shown that the long-term overall survival, and the prevalence and severity of graft versus host disease (GVHD) are improved in those patients allografted outside the hospital compared with inpatients<sup>9-11</sup>. Doing allogeneic HSCTs on an outpatient basis is feasible if reduced intensity conditioning regimens are used. In our experience, allogeneic HSCTs done with reduced intensity conditioning and in the outpatient setting are associated with a lower prevalence of GVHD despite the fact

that peripheral blood HSCs are used. It is possible that the reduced prevalence and severity of GVHD observed are due to the outpatient setting, associated with lower prevalence of *C. difficile* infections<sup>11</sup>. Although it is, now, clear that reduced intensity conditioning is not the best choice in all settings, it seems to be the best option to start an HSCT program due to its cost-effectiveness compared with conventional myeloablative conditioning, a point that is critical to programs organized in underprivileged circumstances.

**4) Do not build laminar flow-rooms or high efficiency particulate air (HEPA) filters cabins.** In underprivileged circumstances, it is reasonable to start doing the HSCT on an outpatient basis and to spend more wisely the limited resources in more critical aspects for the HSCT program, such as laboratory support, apheresis equipment, and antibiotics and antifungals<sup>1</sup>. HEPA filters and laminar flow cabins are not needed in these settings. In BMT programs employing myeloablative conditioning regimens, special in-hospital BMT units with tissue culture facilities are indeed needed. It is regrettable to see in LMICs HSCT units equipped with laminar flow cabins and other sophisticated features being used to deliver conventional chemotherapy, because they cannot afford the expenses linked to the use of treatments, for which the unnecessary equipment was bought<sup>1</sup>.

**5) Do not focus on cord blood cell transplantation or start a cord blood bank.** In LMICs, domestic cord blood banks may not be reliable and importing cord blood cells are extremely expensive<sup>12</sup>. It was thought that grafting cord blood cells was the solution for those patients who needed an allogeneic transplantation and did not have a matched sibling donor. We did several cord blood transplantations in Mexico with poor outcomes, the main reason being the poor quality of the domestic cord blood cells, which resulted in a high rate of graft failure<sup>12</sup>. Imported cord blood products with better cell viability were expensive and became substantially more in the past years, after the US National Marrow Donor Program took over the distribution of blood cord cells coming from the rest of the world.

**6) Put more efforts in haploidentical transplantations, since they are more realistic in LMICs.** Allografting haploidentical HSCs are cheaper and safer than allografting blood cord HSCs, and the long-term outcomes for patients are similar with both approaches. In Mexico, the outcomes of patients

who received haploidentical allogeneic transplantation are improved compared with those who received blood cord cells, and the costs are substantially lower for haploidentical HSCT<sup>13,14</sup>. The use of cell separators to process blood cord products is expensive and therefore not a realistic option in LMICs. In resource-constrained settings, these differences have made haploidentical HSCT clearly superior to cord blood HSCT in all aspects. In addition, the use of reduced intensity conditioning regimens pre-transplantation allows to do haploidentical HSCT in the outpatient setting, and the use of post-transplantation cyclophosphamide can help prevent GVHD<sup>13-15</sup>. For those patients without an available matched sibling, matched unrelated transplantation diminishes costs compared with blood cord transplantation and, in turn, helps redistributing resources<sup>13-15</sup>. As a result of the development of the haploidentical transplants, cord blood allografts have practically disappeared in LMICs and have been a decline in its use worldwide. Moreover, the future of cord blood banks does not seem very promising; the costs of starting and maintaining the storage facilities are high and the revenues low. Therefore, it seems wiser to devote the resources of an HSCT program to defray other components instead of starting or trying to keep alive a cord blood bank<sup>1</sup>.

- 7) **Do not consider Importing matched unrelated donor HSCs, because they are very expensive.** The US National Marrow Donor Program has offices in several countries and they do HLA testing to transplantation recipients for free. However, the cost of importing HLA-matched HSCs from abroad is very high, around US\$ 30,000-50,000 per unit. Therefore, the use of haploidentical donors is preferred, as it is substantially more affordable and has similar long-term outcomes for patients<sup>1,15</sup>.
- 8) **Test and employ generic drugs and biosimilars.** HSC mobilizing agents are one of the most expensive drugs when conducting an HSCT. In Mexico, a vial of filgrastim is US\$ 300, whereas the biosimilar distributed in the country is four times cheaper (US\$ 80), with effectiveness equivalence shown<sup>1,16,17</sup>. In the case of plerixafor, half of the recommended dose of the biosimilar is as effective as the full-recommended dose of plerixafor to mobilize HSCs<sup>18</sup>, and its use results in substantial savings<sup>1,18</sup>.
- 9) **Do not engage in buying blood product irradiation devices.** After an allogeneic HSCT, blood products given to the recipient are traditionally irradiated to prevent GVHD. After 30 years of doing

HSCT, we have learned that the blood products irradiation devices are not needed. You can use a conventional linear accelerator to irradiate blood products, and furthermore, it has been shown that irradiation is not necessary if leucocyte depleting filters are used, achieving a similar GVHD prevalence in patients who received irradiated blood products and those who received leucocyte depleted products<sup>19</sup>.

- 10) **Do not become a copycat nor a data or sample provider.** Reproducing in LMIC HSCT programs well established in HIC is not always possible, this being the reason why HSCT methods and other health-care procedures should be adapted to the limitations and realities of each country. Scientists from LMIC training in HIC should consider the mechanisms to adapt their learnings to the conditions of the countries, where they eventually will return. Academic relations between scientists in LMIC and HIC are necessary and, if properly conducted, very fruitful for both ends. However, these relations can be, sometimes, asymmetrical. International registries are very important to generate new knowledge and somehow regulate the transplant activity worldwide and scientists in HIC can employ samples and data from patients in LMIC to build and disseminate knowledge, but data providers should not become a less important part of the interaction<sup>20</sup> and their authorship should be recognized. Providing data and/or samples from patients from LMIC to scientists in HIC is not strictly an academic activity. Participating actively in multi-center studies and registries is a very important part of the HSCT program.

## References

1. Ruiz-Argüelles GJ. Lessons learned starting a bone marrow transplantation programme in a resource-constrained setting. *Lancet Haematol.* 2020;7:e509-10.
2. Jaimovich G, Gale RP, Hanesman I, Vazquez A, Hammerschlag N, Simoes BP, et al. The paradox of haematopoietic cell transplant in Latin America. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56:2382-8.
3. Frutos C, Enciso ME, von Glasenapp A, Quiroz A, Batista J, Niederwieser D. Bridging the gap using telemedicine: optimizing an existing autologous hematopoietic SCT unit into an allogeneic hematopoietic SCT unit in Paraguay with the help of the WBMT. *Blood Adv.* 2019;3 Suppl 1:45-7.
4. López-Otero A, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. A simplified method for stem cell autografting in multiple myeloma: a single institution experience. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44:715-9.
5. Karduss-Urueta A, Gale RP, Gutierrez-Aguirre CH, Herrera-Rojas MA, Murrieta-Álvarez I, Perez-Fontalvo R, et al. Freezing the graft is not necessary for autotransplants for plasma cell myeloma and lymphomas. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53:457-60.
6. Fernández-Gutiérrez JA, Reyes-Cisneros OA, Litzow, MR, Bojalil-Alvarez L, García-Villaseñor E, Gómez-Gómez ET, et al. High dose melphalan is an adequate preparative regimen for autologous hematopoietic stem cell transplantation in relapsed/refractory lymphoma. *Hematology.* 2022;27:449-55.

7. Murrieta-Álvarez I, Cantero-Fortiz Y, León-Peña AA, Olivares-Gazca JC, Priesca-Marín JM, Ruiz-Delgado GJ, et al. The 1,000<sup>th</sup> transplant for multiple sclerosis and other autoimmune disorders at the HSCT-México program: a myriad of experiences and knowledge. *Front Neurol*. 2021;12:647425.
8. Ruiz-Argüelles GJ, Olivares-Gazca JC, Olivares-Gazca M, León-Peña AA, Murrieta-Álvarez I, Cantero-Fortiz Y, et al. Self-reported changes in the expanded disability status scale score in patients with multiple sclerosis after autologous stem cell transplants: real-world data from a single center. *Clin Exp Immunol*. 2019;198:351-8.
9. Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, González-Llano O, Cantú OE, Hernández NE. Hematopoietic stem cell allografts using a non-myeloablative conditioning regimen can be safely performed on an outpatient basis: report of four cases. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25:131-3.
10. Gómez-Almaguer D, Gómez-De León A, Colunga-Pedraza PR, Cantú-Rodríguez OG, Gutiérrez-Aguirre CH, Ruiz-Argüelles G. Outpatient allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: a review. *Ther Adv Hematol*. 2022;13:20406207221080739.
11. Cantú-Rodríguez OG, Gutiérrez-Aguirre CH, Jaime-Pérez JC, Treviño-Montemayor OR, Martínez-Cabriales SA, Gómez-Peña A, et al. Low incidence and severity of graft-versus-host disease after outpatient allogeneic peripheral blood stem cell transplantation employing a reduced-intensity conditioning. *Eur J Haematol*. 2011;87:521-30.
12. Ruiz-Delgado GJ, Mancías-Guerra C, Macías-Gallardo J, Gonzalez-Llano O, Hernandez-Arizpe A, Rodriguez-Romo LN, et al. Long-term results of placental blood allografting using reduced-intensity conditioning: multi-center experience in a developing country. *Hematology*. 2011;16:155-9.
13. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ, González-Llano O, Gómez-Almaguer D. Haploidentical bone marrow transplantation in 2015 and beyond. *Curr Oncol Rep*. 2015;17:57.
14. González-Llano O, González-López EE, Ramírez-Cázares AC, Marcos-Ramírez ER, Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. Haploidentical peripheral blood stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide in children and adolescents with hematological malignancies. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63:2033-7.
15. Murrieta-Álvarez I, Ruiz-Argüelles GJ. Bien plus encore: haplos indeed can be completed on an outpatient basis. *Transplant Cell Ther*. 2021;27:519-20.
16. León-González M, León-Peña AA, Vallejo-Villalobos MF, Núñez-Cortés AK, Ruiz-Argüelles A, Ruiz-Argüelles GJ. Mexican biosimilar filgrastim for autologous hematopoietic stem cell mobilization and transplantation. *Rev Invest Clin*. 2016;68:181-3.
17. Gómez-De León A, Bugarín-Estrada E, Colunga-Pedraza PR, Colunga-Pedraza JE, Salazar-Riojas R, Valdés-Galván M, et al. Efficacy of three filgrastim-intended copies for hematopoietic stem cell mobilization in healthy adult and pediatric donors in Mexico. *J Clin Apher*. 2019;34:537-44.
18. Gutiérrez-Aguirre CH, Alvarado-Navarro DM, Palomares-Leal A, Mejía-Jaramillo G, Salazar-Riojas R, León AG, et al. Reduced-dose plerixafor as a mobilization strategy in autologous hematopoietic cell transplantation: a proof of concept study. *Transfusion*. 2019;59:3721-6.
19. Jaime-Pérez JC, Villarreal-Villarreal CD, Salazar-Riojas R, Méndez-Ramírez N, Vázquez-Garza E, Gómez-Almaguer D. Increased bacterial infections after transfusion of leukoreduced non-irradiated blood products in recipients of allogeneic stem cell transplants after reduced-intensity conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:526-30.
20. Ruiz-Argüelles GJ. The gross national product does not support the intelligent national product. *Med Univ*. 2009;11:147-8.
21. Ruiz-Argüelles GJ, Seber A, Ruiz-Delgado GJ. Conducting hematopoietic stem cell transplantation in low and middle income countries. *Hematology*. 2022;27-809-12.

## Chronic graft versus host disease

Emin Kansu\*

Department of Hematology (Medicine), Hacettepe University Faculty of Medicine and Cancer Institute, Ankara, Turkey

Chronic graft-versus-host disease (GVHD) is a major complication of allogeneic hematopoietic cell transplantation. It is seen in 30-50% of sibling HLA-matched and 40-70% in recipients of mismatched or unrelated donor transplants<sup>1,2</sup>. Its incidence depends on many factors, such as the transplant source, donor type, age, previous pregnancy, female versus male donor, and other factors<sup>3</sup>. Advanced recipient age and the occurrence of acute GVHD have been shown to be the most important risk factors for chronic GVHD.

Chronic GVHD is a complex multisystem disease leading to chronic damage in many organs including skin, mouth, eyes, liver, lungs, gastrointestinal, and musculoskeletal systems. Its features may resemble autoimmune disorders, such as scleroderma, primary biliary cirrhosis, immune cytopenias, and Sjögren's syndrome<sup>2</sup>. Approximately 50% of patients who develop chronic GVHD are diagnosed within 6 months after allogeneic stem cell transplantation. Chronic GVHD has a negative impact on morbidity, quality of life, and non-relapse mortality as compared to allogeneic HSCT recipients without chronic GVHD<sup>4</sup>.

The pathophysiology of chronic GVHD has not been well defined due to a lack of appropriate animal models<sup>5</sup> and its biological mechanisms are understood poorly. Chronic GVHD is thought to be mediated by donor-derived alloreactive T-cells. Alloreactivity is an important requirement, because donor T-cells react with host antigen presenting cells and host B-cells. Effector T-cells act on host tissues, inflammatory cytokines stimulate donor alloreactive T-cells and in the later stages of thymic injury stimulates formation of auto- and alloreactive T-cell populations<sup>6</sup>. Recent research studies in the pathophysiology of chronic

GVHD indicate a central role for B-cell signaling<sup>7</sup>, thymic injury leading T- and B-cell dysregulation, aberrant tissue repair, and fibrosis<sup>8</sup>. Eventually loss of central and peripheral tolerance leads to impaired regulatory Treg and Breg cells. Thymic deletion of self-reactive T-cells leads to production of autoreactive T-cells, follicular helper T-cells, and follicular regulatory T-cells and emergence of fibrosis-promoting factors<sup>9</sup>. Chronic GVHD can be considered a chronic inflammatory disease of immune dysregulation. In recent years, novel findings shedding light on the pathophysiology of chronic GVHD indicate a central role for B-cell signaling<sup>6</sup>, a defect in thymic deletion of self-reactive T-cells leading to production of autoreactive T-cells, differentiation of naïve T-cells to Type 17 T-helper cells, Type 17 T-cytotoxic cells, follicular helper T-cells, and follicular regulatory T-cells and emergence of fibrosis-promoting factors<sup>7</sup>. Recent studies have shown that B-cell receptor – activated B lymphocytes contribute to the pathogenesis of chronic GVHD leading to B-cell autoreactivity and immune deficiency<sup>6</sup>. These new findings involving the adaptive immune response in chronic GVHD may partially explain the humoral immune dysregulation as well as profound immunodeficiency.

Signs and symptoms of chronic GVHD have been reviewed and reported by the NIH Consensus Working Group to standardize criteria for diagnosis and the classification of chronic GVHD<sup>10</sup>. The diagnosis of chronic GVHD can occur at any time after transplant, but requires the presence of at least one diagnostic clinical sign of chronic GVHD, or the presence of at least one distinctive manifestation confirmed by a biopsy or other relevant test in the same or another organ<sup>10</sup>. Diagnostic manifestations include lichen planus-like eruption,

Available online:  
Sangre. 2022;41(Supl):199-200  
[www.revistasangre.com](http://www.revistasangre.com)

poikiloderma, and sclerotic features including thickened and tight skin. In addition, nails may show dystrophy, ridging, onycholysis, and nail loss. On scalp, scarring, alopecia, and scaling can be seen. Mouth may exhibit diagnostic features lichen-type features, hyperkeratotic plaques, xerostomia, and mucosal atrophy. New-onset dry, gritty or painful eyes, keratoconjunctivitis sicca, and cicatricial conjunctivitis are distinctive features seen in chronic GVHD. In GI tract and liver anorexia, nausea, vomiting, diarrhea, weight loss, hyperbilirubinemia, and elevation of ALT and AST are commonly seen in acute and chronic GVHD. In lungs, diagnostic feature is bronchiolitis obliterans diagnosed with lung biopsy<sup>10</sup>.

A mild form of chronic GVHD is generally treated by topical steroids. First-line treatment of moderate and severe forms of chronic GVHD includes the use of systemic corticosteroids (1 mg/kg/day) with or without daily calcineurin inhibitor (cyclosporine or tacrolimus). The duration of systemic immunosuppression varies, but requires at least 1 year of therapy. Approximately, 80% of patients require systemic immunosuppression for 2 years and 40% require therapy for at least 4 years<sup>11</sup>. The response rate to corticosteroids alone is about 50% with more than half of patients requiring second-line therapy within 2 years. If patients fail to respond by 3 months or show progressive disease, second-line therapies are required.

To date, no standard second-line treatment strategy has been established. There have been various second-line therapies in chronic GVHD including mycophenolate mofetil (MMF), sirolimus, thalidomide, azathioprine, anti-thymocyte globulin, infliximab, imatinib, rituximab, daclizumab, 2'-deoxycoformycin, ibrutinib, ruxolitinib, belumosudil, total body irradiation, and extracorporeal photopheresis (ECP)<sup>11-13</sup>. Most reports concerning second-line therapies have a success rate of 25-50%. In recent years, drug researchers have focused their efforts to identify novel therapeutics to target pathways relevant to pathophysiology of chronic GVHD. To date, the only drugs approved by the FDA ibrutinib<sup>14</sup>, ruxolitinib<sup>15</sup>, and belumosudil<sup>16</sup>. Recently, Bleakley et al. reported very low incidence of severe acute and any chronic GVHD after depletion of naïve T-cells ( $T_N$ ) from peripheral blood stem cell (PBSC)

allografts<sup>17</sup>.  $T_N$  depletion of PBSC grafts resulted very low incidences of any chronic GVHD without excess risk of relapse or non-relapse mortality. Among these therapies, MMF and ECP are the most frequently used in the second-line treatment of chronic GVHD.

## Funding

This study has been partially supported by the Turkish Academy of Sciences (TUBA).

## References

- Blazar BR, Murphy WJ, Abedi M. Advances in graft-versus-host disease biology and therapy. *Nat Rev Immunol.* 2012;12:443-58.
- Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME. Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003;9:215-33.
- Flowers ME, Kansu E, Sullivan KM. Pathophysiology and treatment of graft-versus-host disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1999;13:1091-112, 8-9.
- Martin PJ, Counts GW Jr., Appelbaum FR, Lee SJ, Sanders JE, Deeg HJ, et al. Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2010;28:1011-6.
- Chu YW, Gress RE. Murine models of chronic graft-versus-host disease: insights and unresolved issues. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14:365-78.
- Zeiser R, Blazar BR. Pathophysiology of chronic graft-versus-host disease and therapeutic targets. *N Engl J Med.* 2017;377:2565-79.
- MacDonald KP, Hill GR, Blazar BR. Chronic graft-versus-host disease: biological insights from preclinical and clinical studies. *Blood.* 2017;129:13-21.
- Poe JC, Jia W, Su H, Anand S, Rose JJ, Tata PV, et al. An aberrant NOTCH2-BCR signaling axis in B cells from patients with chronic GVHD. *Blood.* 2017;130:2131-45.
- Cooke KR, Luznik L, Sarantopoulos S, Hakim FT, Jagasia M, Fowler DH, et al. The biology of chronic graft-versus-host disease: a task force report from the national institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23:211-34.
- Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11:945-56.
- Martin PJ, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Flowers ME. Treatment of chronic graft-versus-host disease: past, present and future. *Korean J Hematol.* 2011;46:153-63.
- Flowers ME, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2015;125:606-15.
- Kansu E, Ward D, Sanchez AP, Cunard R, Hayran M, Huseyin B, et al. Extracorporeal photopheresis for the treatment of chronic graft versus host disease. *Hematology.* 2022;27:785-94.
- Miklos D, Cutler CS, Arora M, Waller EK, Jagasia M, Pusic I, et al. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy. *Blood.* 2017;130:2243-50.
- Gomez VE, Garcia-Gutierrez V, Corral LL, Cadenas IG, Martínez AP, Márquez Malaver FJ, et al. Ruxolitinib in refractory acute and chronic graft-versus-host disease: a multicenter survey study. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55:641-8.
- Cutler C, Lee SJ, Arai S, Rotta M, Zoghi B, Lazaryan A, et al. Belumosudil for chronic graft-versus-host disease after 2 or more prior lines of therapy: the ROCKstar Study. *Blood.* 2021;138:2278-89.
- Bleakley M, Sehgal A, Seropian S, Biernacki MA, Krakow EF, Dahlberg A, et al. Naive T-cell depletion to prevent chronic graft-versus-host disease. *J Clin Oncol.* 2022;40:1174-85.