

PB-068**UTILIDAD DEL CARIOTIPO CONVENCIONAL EN LA IDENTIFICACIÓN DE ANOMALÍAS CITOGENÉTICAS CON SIGNIFICADO PRONÓSTICO EN LLC-B**

Blas López B¹, Talavera Yagüez M², Perez Ortega A¹, Nuevo López I¹, Arbeteta Juanis J¹, Villarubia Espinosa J², Rodríguez Martín E², Roldán Santiago E², García-Cosío Piqueras M², Piris Villaescusa M², Rey Zamora D², De Miguel Llorente D¹

¹Hospital Universitario de Guadalajara; ²Hospital Universitario Ramón y Cajal

Introducción: La Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) es un tipo de neoplasia de células B maduras (OMS, 2016) que se caracteriza por la proliferación clonal y acumulación progresiva de linfocitos B en sangre periférica (SP), médula ósea (MO) y tejido linfático. Las alteraciones citogenéticas y moleculares son muy variables, lo que se traduce en un curso clínico heterogéneo, presentando desde una enfermedad estable y asintomática a formas más agresivas que conllevan una menor esperanza de vida. La presencia o ausencia de factores de pronóstico adverso modifica la estrategia terapéutica a seguir en los pacientes con LLC. La introducción de nuevos mitógenos ha permitido mejorar el rendimiento del cariotipo convencional e identificar las anomalías citogenéticas con significado pronóstico. El cariotipo complejo, definido como la presencia de tres o más anomalías citogenéticas, es reconocido por el grupo de trabajo internacional de LLC (IWCLL, International Workshop of Chronic Lymphocytic Leukemia) como un factor de mal pronóstico en LLC. El objetivo del presente estudio es valorar la utilidad del cariotipo convencional en la identificación de anomalías citogenéticas con significado pronóstico en LLC.

Métodos: El estudio analiza, de forma retrospectiva, un total de 85 pacientes diagnosticados de LLC entre enero de 2014 y mayo de 2019. Los pacientes fueron diagnosticados según los criterios citológicos e inmunofenotípicos descritos por el IWCLL. Adicionalmente, se llevó a cabo un estudio citogenético por técnicas convencionales en SP y/o MO tras cultivo de 72 horas de la muestra estimulada con éster de forbol (TPA). Por otro lado, se llevó a cabo un análisis por hibridación in situ fluorescente (FISH) mediante sondas comerciales para la detección de las anomalías más frecuentes (deleciones del gen ATM, trisomía 12, deleciones bialélicas o monoalélicas de 13q y deleciones del gen p53). Dicho análisis se realizó en SP y/o MO sin cultivar o tras cultivo de 72 horas de la muestra estimulada con TPA.

Resultados: En 38 casos, los resultados del cariotipo no estaban disponibles porque no se obtuvieron metafases para el estudio (n=20), por insuficiente número de metafases (n=3), o por causas desconocidas (n=15). En 13 casos, los resultados del FISH no se encontraron disponibles por mala calidad de la muestra (n=3) o por causas desconocidas (n=10). Los resultados del estudio se describen en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1.

TIPO DE ANOMALÍA	Nº DE PACIENTES (%)
ANOMALÍAS DETECTADAS POR FISH (n=72)	40 (56)
- Sin anomalías	32 (44)
- del gen p53	13 (18)
- del gen ATM	8 (11)
- del 13q	25 (35)
- Trisomía 12	7 (10)
ANOMALÍAS DETECTADAS POR CARIOTIPO (n=47)	23 (49)
- Sin anomalías	24 (51)
- Una anomalía	8 (17)
- Dos anomalías	7 (15)
- Tres o más anomalías	8 (17)

El estudio mediante cariotipo convencional detectó 8 pacientes (17%) con cariotipo complejo. De los 8 pacientes, 4 se asociaron a deleciones del gen p53, 2 presentaron deleción del cromosoma 13q (asociada a pronóstico favorable cuando se constituye como alteración única), y 2 mostraron resultados de FISH sin alteraciones.

Conclusiones: Del presente trabajo se concluye que el estudio de anomalías citogenéticas mediante cariotipo convencional sería conveniente para definir la estrategia terapéutica a seguir en pacientes con LLC que cumplan criterios de enfermedad activa.

PB-069**VALORACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA B CON IBRUTINIB EN TÉRMINOS DE EFICACIA Y TOLERABILIDAD: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO**

Piernas Pontanilla S¹, Rámila Herrero E¹, Segura De La Torre L¹, Soriano Gutierrez L², Vilaseca Creus X¹, Martinez De Sola M¹, Piedra Sanchez J¹, Gomez Nuñez M¹, Soler Campos Juan A¹, Roig Martinez I¹

¹Servicio de Hematología. Hospital Universitari Parc Tauli; ²Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Parc Tauli

Introducción: La leucemia linfática crónica B (LLC-B) es la leucemia más frecuente en occidente en la edad adulta. Es una enfermedad de personas de edad avanzada y en un alto porcentaje de ellos con comorbilidades. Ibrutinib es un inhibidor de 1ª generación de la tirosin cinasa de Bruton (BTK). La BTK es esencial para la activación de varias vías que determinan la supervivencia de las células B de la LLC-B.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo en el que se incluyen todos los pacientes diagnosticados de LLC-B y tratados con Ibrutinib desde el 1 de junio de 2015 hasta el 30 de marzo de 2019 en nuestro centro. Se analizan las respuestas al tratamiento así como la seguridad de Ibrutinib definida por los eventos adversos y la suspensión o interrupción de éste.

Resultados: Se incluyen 28 pacientes, 17 varones (60,7%) y 11 mujeres (39,2%) con una media de edad de 76 años (extremos de 38 y 90 años). Han recibido Ibrutinib en 1ª línea 7 pacientes (25%) de los cuales 4 (14%) poseían la deleción 17p o eran TP53 mutados; en 2ª línea 15 pacientes (53,6%) y en 3ª o posteriores 6 pacientes (21,4%). En todos los pacientes se determinó el cariotipo en sangre periférica, siendo detectado un cariotipo complejo en 8 pacientes (28,5%). En cuanto al estudio mediante hibridación fluorescente in situ (FISH) se detectó 4 pacientes con deleción 11q, 9 pacientes con la deleción 17p y un paciente con ambas alteraciones. El 82 % de los pacientes logró una respuesta parcial o completa al tratamiento con Ibrutinib. Diecinueve pacientes (68%) presentaron algún evento adverso. Los más frecuentes fueron los eventos hemorrágicos que ocurrieron en 9 pacientes (32%), 7 (25%) de ellos de grado I-II y 2 de grado III. Once pacientes (39%) presentaron complicaciones infecciosas durante el tratamiento requiriendo ingreso hospitalario en el 90% de los casos. Otros eventos adversos menos frecuentes fueron: hipertensión arterial en 3 pacientes (11%), fibrilación auricular en 3 pacientes (11%), anemia grado II en 3 pacientes (11%) y grado III en 1 paciente (3,5%), diarrea grado I en 1 paciente (3,5%) y grado II en 2 pacientes (7%). La duración media del tratamiento fue de 12,9 meses (intervalo de 0,5 a 30 meses). Cuatro pacientes (14%) interrumpieron temporalmente ibrutinib durante una media de 3,8 semanas (2-8 semanas). Y catorce pacientes (50%) suspendieron indefinidamente el tratamiento, ocho (28%) por eventos adversos y cinco (18%) por progresión con un tiempo libre de progresión desde el inicio de tratamiento de 14,6 meses (intervalo de 5 a 29 meses).

Conclusiones: Ibrutinib ha demostrado tener una eficacia similar a los estudios reportados. En cuanto al perfil de seguridad hemos detectado más eventos adversos hemorrágicos e infecciosos que los descritos en los estudios de vida real.

PB-070**GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA PARANEÓPLÁSICA EN LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA: A PROPÓSITO DE UN CASO**

Martín-Consuegra Ramos S¹, Hernández Mata C¹, Gómez Martínez A¹, Pinzón Mariño S¹, García Ortego A¹, Salvador Rupérez E¹, Villalba Montaner M¹, Moreno Carbonell M¹, González Gomez E¹, Civeira Marín M¹, Caballero Navarro G¹, Delgado Beltrán P¹

¹Hospital Universitario Miguel Servet

Introducción: La leucemia linfática crónica (LLC) es una neoplasia hematológica con alta incidencia en la población general. Sin embargo, la incidencia de afectación extranodal o extramedular secundaria a procesos paraneoplásicos es rara. En las series de casos encontradas en la literatura, la incidencia de afectación sintomática a nivel genitourinario

o ginecológico es inferior al 10%, pero en autopsias se ha encontrado infiltración asintomática hasta en un 90% de los casos. La glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) es la afectación paraneoplásica más frecuentemente encontrada a nivel renal y se presenta generalmente con insuficiencia renal o síndrome nefrótico.

Caso clínico: Paciente de 81 años con antecedentes de HTA, dislipemia, fibrilación auricular, HBP e hipoacusia crónica. Ingresó en Nefrología en septiembre de 2018 por insuficiencia renal progresiva desde una creatinina basal de 1.26 mg/dL hasta 2.54 mg/dL, asociado a microhematuria y proteinuria; sin proceso intercurrente ni exposición a nefrotóxicos. Se encuentra asintomático, sin hallazgos patológicos a la exploración física. Se objetiva proteinuria de 7.7 gramos en orina de 24 horas, proteinuria de Bence Jones negativa y hematuria persistente. Así mismo, se objetiva una linfocitosis de 5.8x10³/microL. Se completa el estudio etiológico mediante biopsia renal, con el diagnóstico de GNMP. En las pruebas de inmunohistoquímica, se objetiva un infiltrado linfocítico en cápsula renal CD20 positivo, CD23 y CD5 focalmente positivos; compatible con infiltración por LLC. En la citometría de flujo de sangre periférica, se halla un 38,1% de linfocitos B maduros, siendo un 96% elementos clonales con inmunofenotipo de LLC con coexpresión de CD20, CD19, CD23, CD200 y CD5. En la citogenética se obtiene trisomía del cromosoma 12. Presenta biología molecular no mutada para TP53 y VH. En la serie ósea no se objetivan imágenes osteolíticas. En diciembre de 2018, Nefrología inicia tratamiento con ciclofosfamida intravenosa y corticoterapia ante progresivo empeoramiento de función renal con creatinina de 4.62 mg/dL secundario a GNMP. Ante la buena respuesta clínica, y de acuerdo con Hematología, se mantuvo tratamiento hasta completar cinco dosis de ciclofosfamida en mayo de 2019. Tras finalizar el tratamiento por GNMP, presenta insuficiencia renal residual con creatinina de 2.5 mg/dL y filtrado glomerular de 24.96 mL/min/1.73m². El paciente se encuentra asintomático, el recuento absoluto de linfocitos es 1.2 x10³/microL, no presenta citopenias, adenopatías ni esplenomegalia y se mantiene en seguimiento por Hematología.

Conclusión: En la LLC, el estudio de posible afectación renal no se encuentra sistematizado como en otras neoplasias hematológicas. Sin embargo, en presencia de insuficiencia renal o proteinuria de nueva aparición estaría indicado realizar una biopsia renal para descartar un proceso paraneoplásico asociado. Como en este caso, esto puede suponer una indicación de tratamiento en pacientes que no presentan otros criterios clásicos para tratamiento y determinar la evolución clínica y abordaje posterior.

PB-071

BACTERIEMIA SECUNDARIA A BALANITIS POR PSEUDOMONA AERUGINOSA XDR EN PACIENTE CON LLC CON INMUNOSUPRESIÓN SEVERA PROLONGADA

Martín-Consuegra Ramos S¹, Hernández Mata C¹, Gomez Martinez A¹, Pinzon Marino S¹, Garcia Ortego A¹, Salvador Ruperez E, Villalba Montaner M, Moreno Carbonell M, Gonzalez Gomez E, Civeira Marín M, Delgado Beltran P

¹Hospital Universitario Miguel Servet

Introducción: La neutropenia severa (<100cel/mm³) y prolongada (>7-10 días) es indicación de profilaxis antibiótica en pacientes de alto riesgo para desarrollo de infección según guías de recomendación. En enfermedades con clonalidad linfoide como la leucemia linfática crónica (LLC), se añade frecuentemente el desarrollo de hipogamaglobulinemia, que produce afectación de la inmunidad innata y humoral, aumentando el riesgo infeccioso de base.

Caso clínico: Paciente de 70 años con antecedentes de colicitis ulcerosa (CU) y LLC estadio Rai 4 Binet C desde mayo de 2017, con cadena pesada de las inmunoglobulinas y p53 normales, que recibió Ibrutinib durante 20 días en diciembre de 2017, suspendiéndose por múltiples complicaciones infecciosas: NAC, bacteriemia por E. Coli, gripe A y aspergilosis pulmonar invasiva. Ingresó en hematología en abril de 2018 por diarrea, disuria y balanitis prepucial de una semana de evolución. Presenta fiebre en contexto de neutropenia severa y prolongada, con posible foco infeccioso digestivo y/o urinario. Se inicia tratamiento antibiótico empírico y se continúa tratamiento antifúngico previo. Digestivo descarta que la diarrea sea secundaria a brote de CU. Presenta mejoría de cuadro diarreico con empeoramiento de balanitis, documen-

tándose aislamiento de P. aeruginosa XDR en orina y exudado uretral. Se realizó cambio de antibiótico a aztreonam y colistina según antibiograma recogido en Tabla 1. Durante la evolución, se reactiva infección por CMV y se decide inicio de valganciclovir sin evidencia de lesión orgánica o enfermedad por CMV. Se descarta infección fúngica invasiva activa durante la hospitalización. Debido a progresión clínica de adenopatías y aumento de hepatoesplenomegalia, además de neutropenia persistente, secundarios a infiltración por LLC; se decide inicio de quimioterapia con esquema R-Clorambucilo y reinicio de G-CSF (G-CSF inefectivo en ingresos previos). Se descarta transformación de hemopatía de base mediante biopsia de médula ósea. Se produce reducción importante de adenopatías axilares e inguinales con menor respuesta del conglomerado adenopático abdominal. La evolución es tórpida y el 14/05/18 se documenta aislamiento de P. aeruginosa XDR en hemocultivos, con el mismo espectro de resistencia al previo. El 29/05/18 hay nuevo incremento del tamaño de las adenopatías, por lo que el 31/05/18 se decide cambio de esquema quimioterápico a R-Bendamustina. Se logra reducción de adenopatías, sin respuesta medular ni incremento periférico de neutrófilos. Continúa con neutropenia febril diaria y empeoramiento del estado general pese a la ampliación de cobertura antibiótica. El 13/06/18 presenta shock séptico e infección grave por C. Difficile, sin respuesta clínica a terapia doble con vancomicina oral y metronidazol intravenoso. Finalmente, fallece en 48 horas.

Conclusión: Se trata de un paciente con LLC con indicación de tratamiento. Debido a la edad, el estado funcional y el estado no mutado de IGH, estaría indicado tratamiento con Ibrutinib, que no se puede mantener debido a múltiples infecciones. Nuestro paciente presenta la peculiaridad de desarrollar una bacteriemia secundaria a balanitis por P. Aeruginosa XDR, lo cual es muy poco habitual. En la literatura se recogen escasos casos de balanitis por P. Aeruginosa, pero ninguno con bacteriemia secundaria. Además, ante la hospitalización recurrente y la persistencia de neutropenia severa, se plantea la duda de administrar tratamiento con quimio y/o inmunoterapia, con la intención de disminuir la carga tumoral medular y permitir la recuperación de la serie granulocítica y, con ello, la disminución del riesgo infeccioso y la mejor resolución de estos procesos.

Tabla 1. Antibiograma de hemocultivos y urocultivo positivos.

ANTIBIOGRAMA	PSEUDOMONA AERUGINOSA XDR					
	Urocultivo 14/04/18		Hemocultivo 14/05/18 - 26/05/18		Hemocultivo 01/06/18	
		CMI		CMI		CMI
Pipe-tazobactam	Resistente	64	Resistente	64	Resistente	64
Ceftacídima	Resistente	16	Resistente	16	Resistente	16
Cefepime	Resistente	16	Resistente	16	Resistente	16
Aztreonam	Intermedio	4	Intermedio	4	Intermedio	4
Imipenem	Resistente	>8	Resistente	>8	Resistente	>8
Meropenem	Intermedio	4	Resistente	>8	Resistente	>8
Gentamicina	Resistente	>8	Resistente	>8	Resistente	>8
Tobramicina	Resistente	>8	Resistente	>8	Resistente	>8
Amikacina	Intermedio	16	Intermedio	16	Resistente	32
Ciprofloxacino	Resistente	>2	Resistente	>2	Resistente	>2
Levofloxacino	Resistente	>4	Resistente	>4	Resistente	>4
Colistina	Sensible	<=2	Sensible	<=2	Sensible	<=2

Tabla 2. Serologías para CMV.

SEROLOGIA	24/04/18	04/06/18	11/06/18
Carga viral CMV (PCR)	91 UI/ml	1110 UI/ml	215 UI/ml
Unidades logarítmicas	2.0	3.0	2.3