

SERVICIO DE PEDIATRÍA: ONCOLOGÍA INFANTIL
Hospital General Universitario de Alicante Dr. Balmis

SESIÓN CLÍNICA

RECAIDA DE LLA

DIAGNÓSTICO & TRATAMIENTO

A propósito de dos casos

Elaborado por:

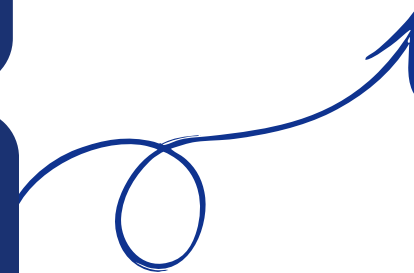
José Cándido Torres García
josecandidotorresgarcia@gmail.com

Tutorizado por:

Gabriel Suárez del Fuego
Suárez_gab@gva.es

Índice de contenidos

- 1 Caso clínico 1
- 2 Caso clínico 2
- 3 Recaída de LLA
- 4 Tratamiento
- 5 Conclusiones



Quimioterapia convencional

Inmunoterapia

Terapia CAR-T

Trasplante progenitores
hematopoyéticos

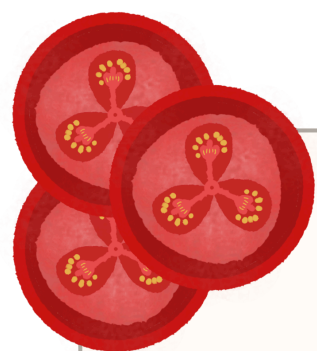


01 CASO CLÍNICO



Antecedentes Clínicos

Adolescente de 16 años, diagnosticada de LLA-B en julio de 2025



Debut:

Hiperleucocitosis
Translocación 1-19 TCF3-PBX1
Mutación TP53
(somática)

Tratamiento:

Protocolo SEHOP-PETHEMA 2013 RI

Inducción - Consolidación -
Reinducción - Mantenimiento
(03/26)



Durante fase de mantenimiento se realiza seguimiento por **dolor**...

Nuevos síntomas y sospechas iniciales

Dolor tibia derecha:

Infarto óseo

Fractura patológica

Secundario a QT

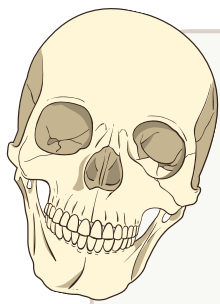
Tratamiento: férula yeso



RX 26/06/2026

Se aprecia alteración difusa de la trabeculación del tercio proximal de la tibia, consistente en zonas esclerosas y otras radiolucientes, es mal definido, asocia en la cortical lateral, una sutil reacción perióstica laminar probablemente por microrotura. Estos hallazgos en paciente con leucemia y en tratamiento plantean como 1º posibilidad diagnóstica **infarto óseo**, no obstante se sugiere completar estudio con **RM** para una mejor caracterización.

Nuevos síntomas y sospechas iniciales

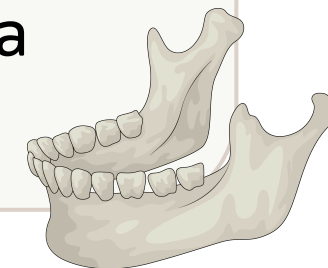


Cefalea

Consulta en 4 ocasiones
EF neurológica normal
Tratamiento: analgesia

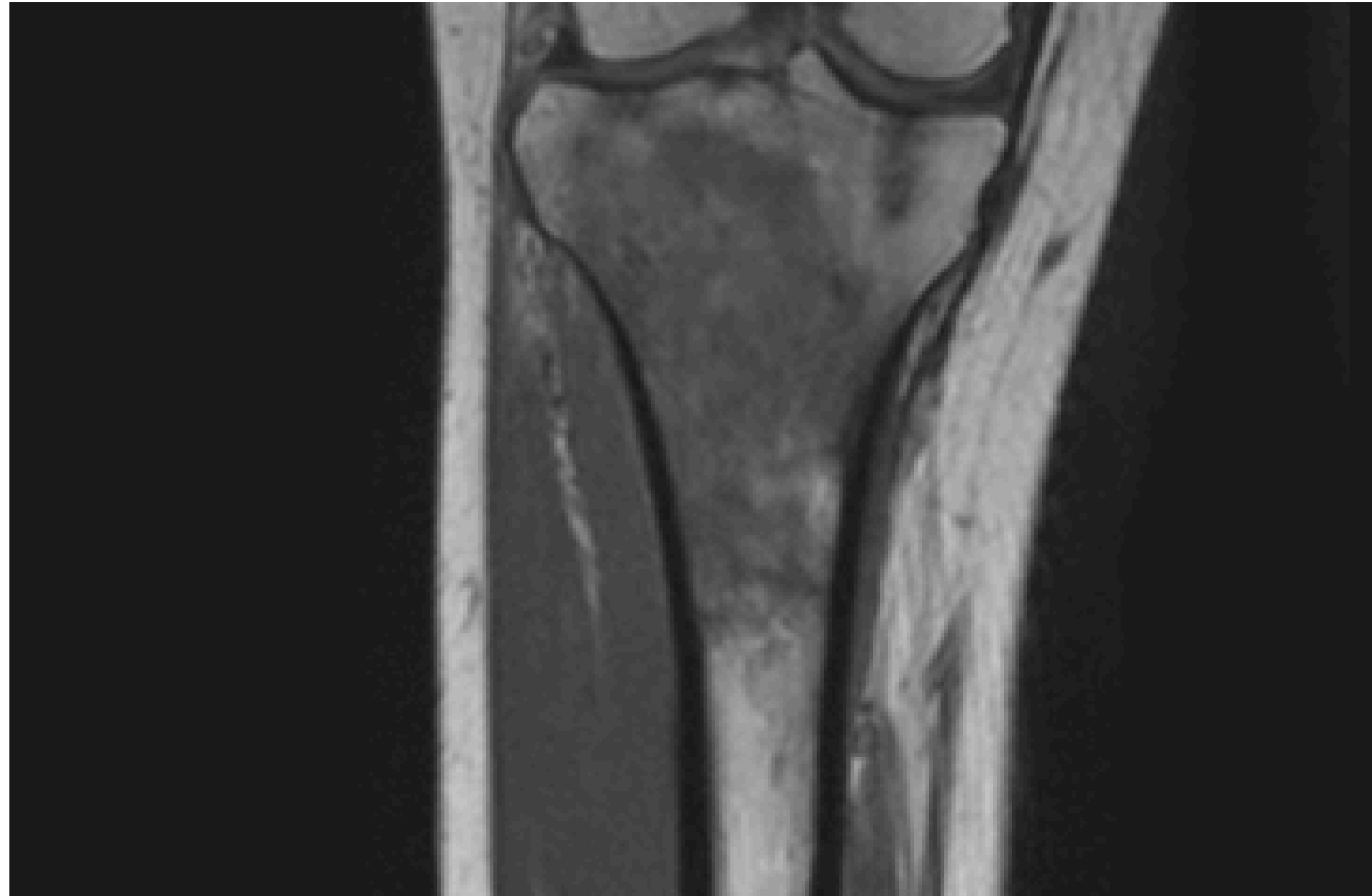
Dolor mandibular

Impide la alimentación
No mejora con analgesia



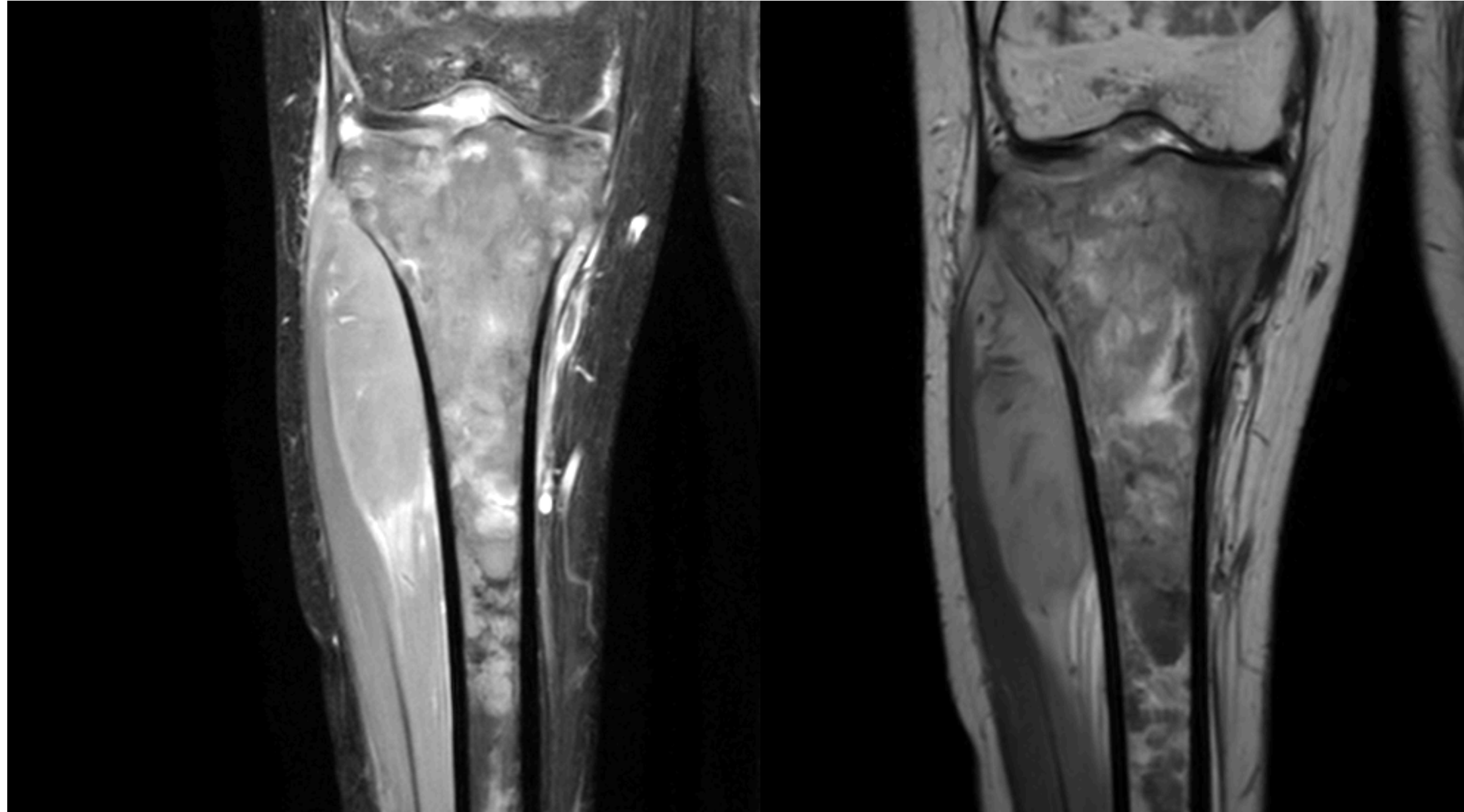
Ante mal control del dolor y evolución atípica se decide **ingreso...**

Exploración física:
palpación mandibular dolorosa
adenopatía inguinal der.
masa partes blandas pretibial der.



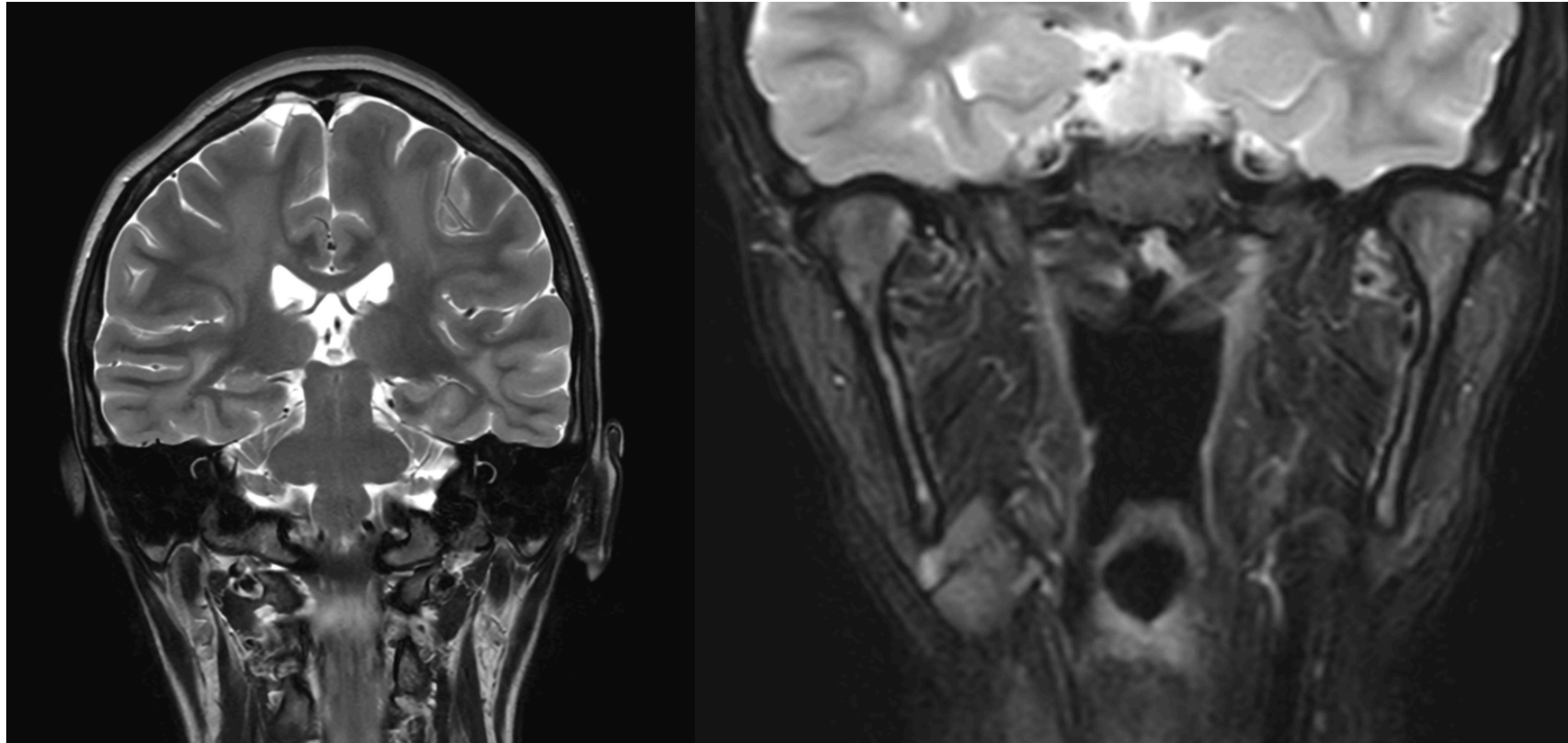
RMN 07/07/2026

Lesiones de bordes geográficos bilaterales sugestivos de **infartos óseos** subagudos, la de mayor tamaño epifiso-metafisaria en tibia proximal derecha, que asocia extenso edema óseo, focos hemorrágicos y reacción perióstica que sugieren fractura por insuficiencia como complicación local, aunque **no es posible descartar infiltración neoplásica** por esta técnica. Se sugiere seguimiento estrecho y correlación clínica.



RMN 11/08/2026

Masa tumoral de 5,9 x 9,8 x 5,9 cm (diámetros APxCCxT), localizada en la epífisis y metáfisis de la tibia derecha, de las características descritas, que dentro del contexto oncológico de su proceso linfoproliferativo y extensión difusa a otras estructuras óseas, sugiere como primera posibilidad que se trate de un sarcoma granulocítico (cloroma) asociado a la leucemia LLA-B conicda, sin embargo por su localización se considera dentro del diagnóstico diferencial la posibilidad de tratarse de un sarcoma de Ewing o



RMN 07/08/2026

- Hallazgos compatibles con leucoencefalopatía de aspecto crónico de probable origen quimiotóxico dado su contexto.
- Alteración parchea de la médula ósea de calota, huesos faciales más evidente en mandíbula, bilateral plantean como primera posibilidad se trate de reconversión ósea vrs infiltración leucémica esta última menos probable dada la ausencia de hallazgos analítico que lo sugieran .

Se realiza ecografía de partes blandas identificando en región inguinal derecha, 2 ganglios de morfología redondeada de aspecto hipoecoico con pérdida en hilio graso, aunque con conservación del hilio vascular central ligeramente excéntrico.

Se completa el estudio con ecografía abdominal identificando a nivel de arteria ilíaca/iliaca externa otras 2 lesión de morfología ovalada, heterogénea también sugestivas de adenopatías, la de mayor tamaño mide 2.4 cm, mal definidas.

Mínima lámina de líquido en fosa ilíaca derecha.

No aprecio hepatoesplenomegalia.

El resto de órganos intraabdominales sin hallazgos a destacar.

Vasos ilíacos y femorales derechos permeables.

ECOGRAFÍA 07/08/2026

Adenopatías atípicas en región inguinal e iliaca derecha de aspecto patológico.

Confirmación diagnóstica

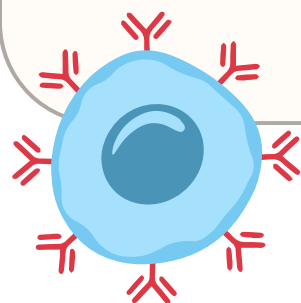


Medulograma: infiltración 45-50% blastos linfoides

Citometría de flujo: población aberrante (CD19+, CD10+, CD38+, CD81+)

Biopsia de la masa tibial: infiltración por linfoblastos B

Punción Lumbar: negativo



RECAÍDA COMBINADA MUY PRECOZ

Se consulta con la Red Española de Tumores y se decide inclusión en ensayo clínico: terapia CAR-T



02 CASO CLÍNICO

Antecedentes Clínicos



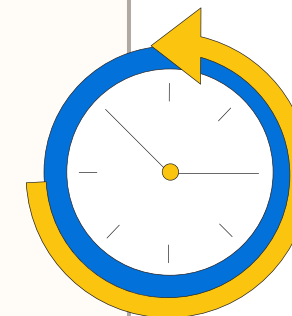
Debut de LLA-T en **Argelia** en 2022

Protocolo FRALLE 2000 ✓

12/2023 (en mantenimiento): **Recaída** medular muy precoz

Protocolo de rescate GRAALL 2014 ✓

* no se evaluó el SNC, ni se administró profilaxis intratecal



01/2024 Urgencias Pediátricas **HGUA**

Pérdida progresiva de la agudeza visual bilateral
de 4 días de evolución, acompañada de somnolencia

Exploración física:

Somnolencia

Limitación abducción ojo derecho

Paresia facial periférica derecha

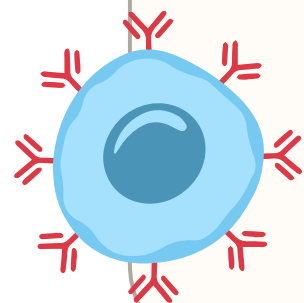
PL: blastos CD3+ CD5+

Fondo de ojo: papiledema bilateral severo secundario a HTIC

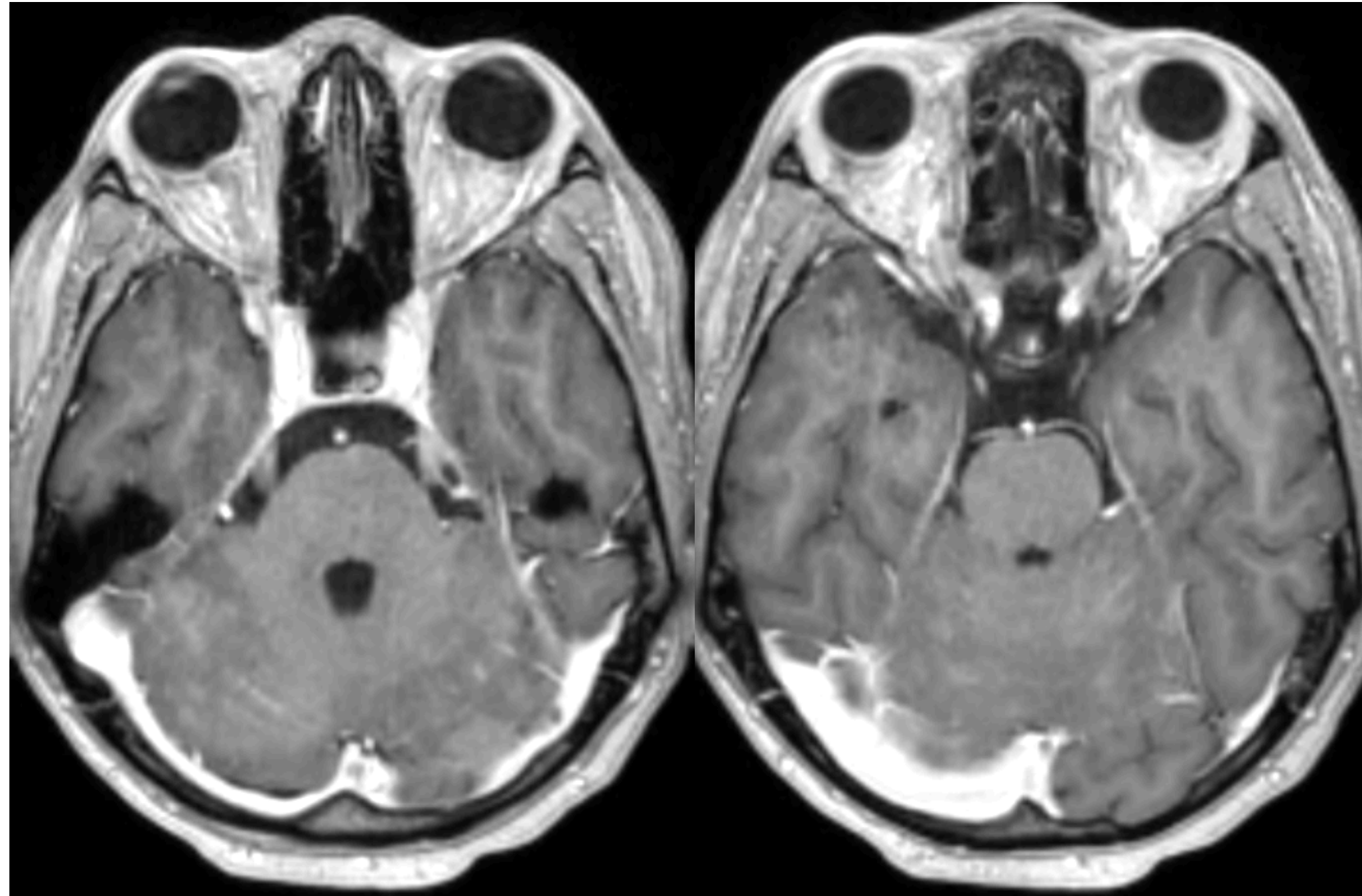
TC y RM cerebral: compatible con meningitis leucémica

PEV: lesión inflamatoria/desmielinizante en nervios ópticos

AMO: 10% blastos T aberrantes (reordenamiento STIL-TAL)



2º RECAÍDA COMBINADA MUY PRECOZ

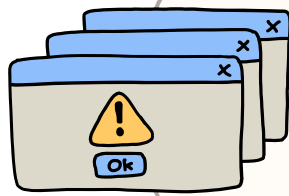


RMN 31/01/2024

Captaciones de contraste en las folias cerebelosas, algunas de morfología seudonodular, podría corresponder a afectación por su enfermedad de base-leucemia sin poderse descartar etiología infecciosa (ver descripción informe).
Secuelas de sangrados previos temporales derechos y occipital derecho con ligera captación de contraste no se descarta que la captación corresponda a la rotura de barrera hematoencefálica sin poderse descartar la opción de cloromas complicados con sangrado, valorar con controles evolutivos., .

2º RECAÍDA COMBINADA MUY PRECOZ

Plan terapéutico {
Quimioterapia: Protocolo NECTAR
Trasplante de progenitores hematopoyéticos

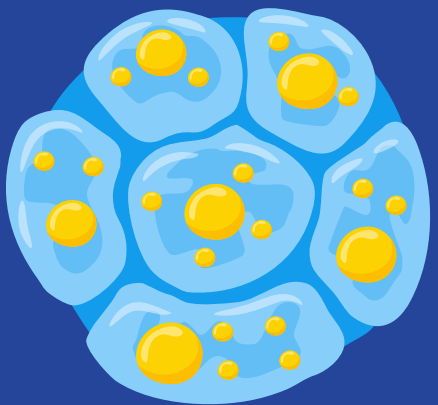


Tras remisión completa, previo a TPH

3º RECAIDA INTRATAMIENTO

Síndrome de Lisis Tumoral: Ingreso en UCI PED

05/2024: se acuerda con familia traslado a Argelia
para reagrupación familiar y cuidados paliativos



03 RECAÍDA DE LLA

La **Leucemia Linfoblástica Aguda** es el cáncer pediátrico más frecuente
Proliferación descontrolada de blastos clonales malignos

Alta tasa de curación en primera línea con quimioterapia
15%¹ **recaída**² o presentará enfermedad resistente



Tiempo hasta recaída:

Muy precoz
< 18 m desde diagnóstico, durante terapia, < 6 m tras terapia
Precoz
≥ 18 m desde diagnóstico
Tardía
≥ 6 m tras tratamiento

Localización:

Medular vs Extramedular
Aislada vs Combinada

Protocolo IntReALL / SEHOP 2015

Inmunofenotipo	Momento de la Recaída	Extramedular Aislada	Medular Combinada	Medular Aislada
Precursores B (PB)	Muy precoz	Alto Riesgo (AR)	Alto Riesgo (AR)	Alto Riesgo (AR)
	Precoz	Riesgo Estándar (RE)	Riesgo Estándar (RE)	Alto Riesgo (AR)
	Tardía	Riesgo Estándar (RE)	Riesgo Estándar (RE)	Riesgo Estándar (RE)
Estirpe T	Muy precoz	Alto Riesgo (AR)	Alto Riesgo (AR)	Alto Riesgo (AR)
	Precoz	Riesgo Estándar (RE)	Alto Riesgo (AR)	Alto Riesgo (AR)
	Tardía	Riesgo Estándar (RE)	Alto Riesgo (AR)	Alto Riesgo (AR)

1. Velasco P, et al. Front Pediatr. 2023;11:1269560. doi:10.3389/fped.2023.1269560
2. Fuster Soler JL et al. Tratamiento de la LAL en 1ª Recaída. SEHOP-PETHEMA; 2016.



04 TRATAMIENTO



ReALLNet¹

Red multidisciplinar para el abordaje de la LLA en recaída

Comité de expertos:

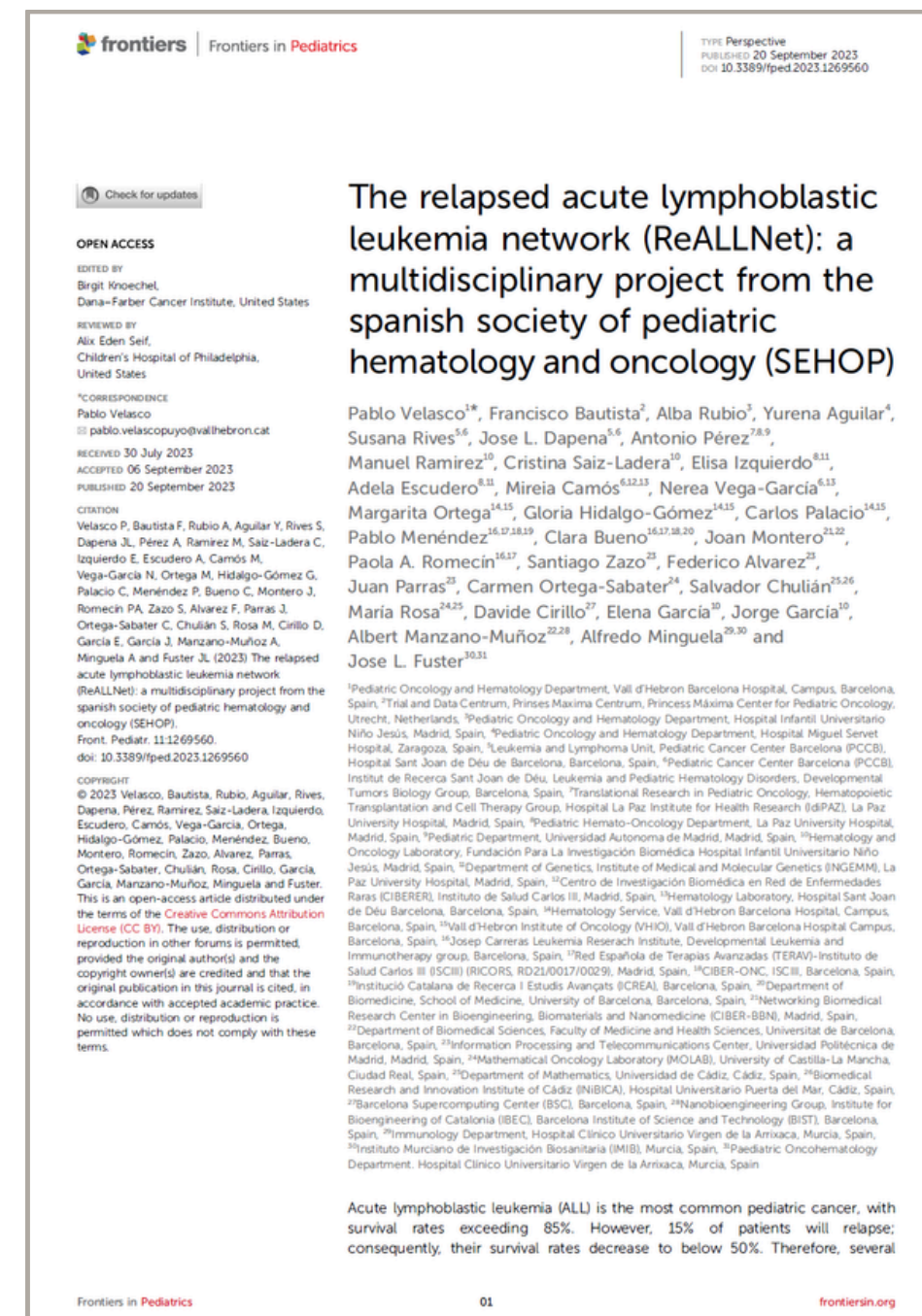
Presentar casos complejos, discutir opciones terapéuticas y recibir recomendaciones

Estudios biológicos:

Coordinan análisis genómicos y moleculares
Identificar alteraciones potencialmente tratables

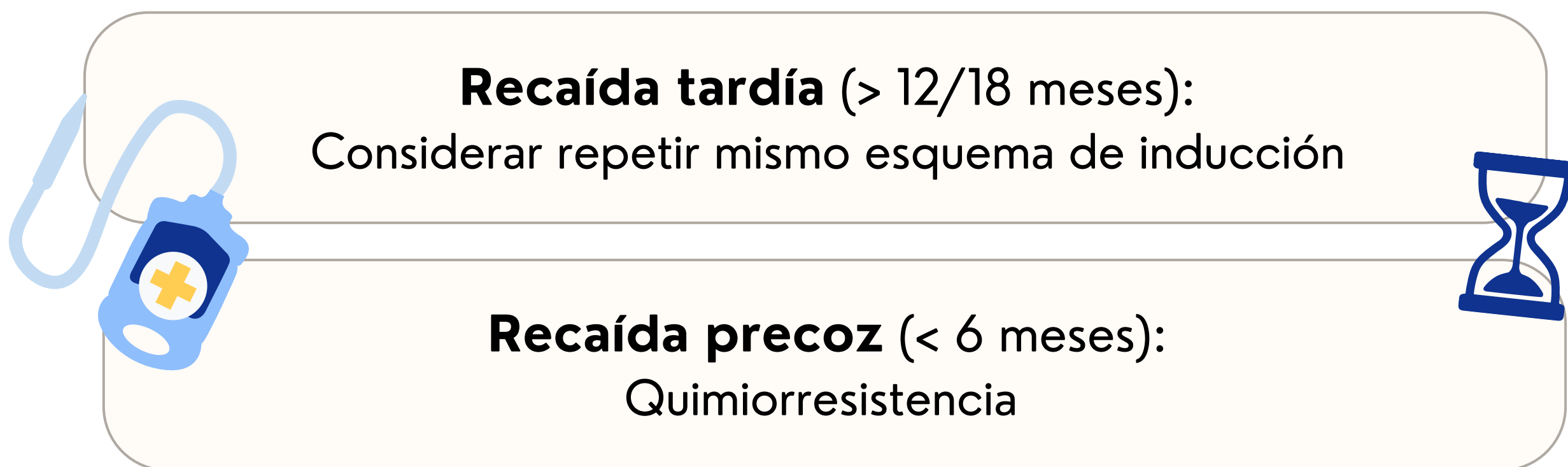
Estudios funcionales:

Estudia ex vivo la sensibilidad de las células leucémicas a distintos fármacos



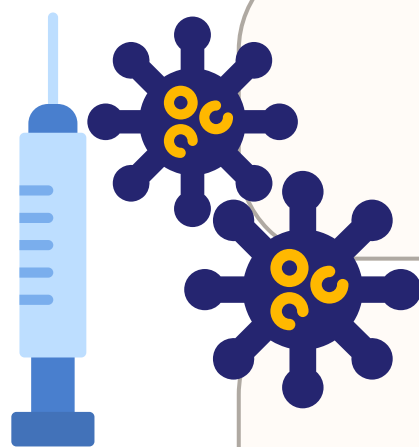
Quimioterapia Convencional:

La efectividad depende de la duración de la primera remisión completa



Objetivo: restaurar la hematopoyesis normal, negativizar EMR, puente para alo-TPH

Inmunoterapia Dirigida:



Blinatumomab: dirige los linfocitos CD3 del paciente hacia las células tumorales CD19

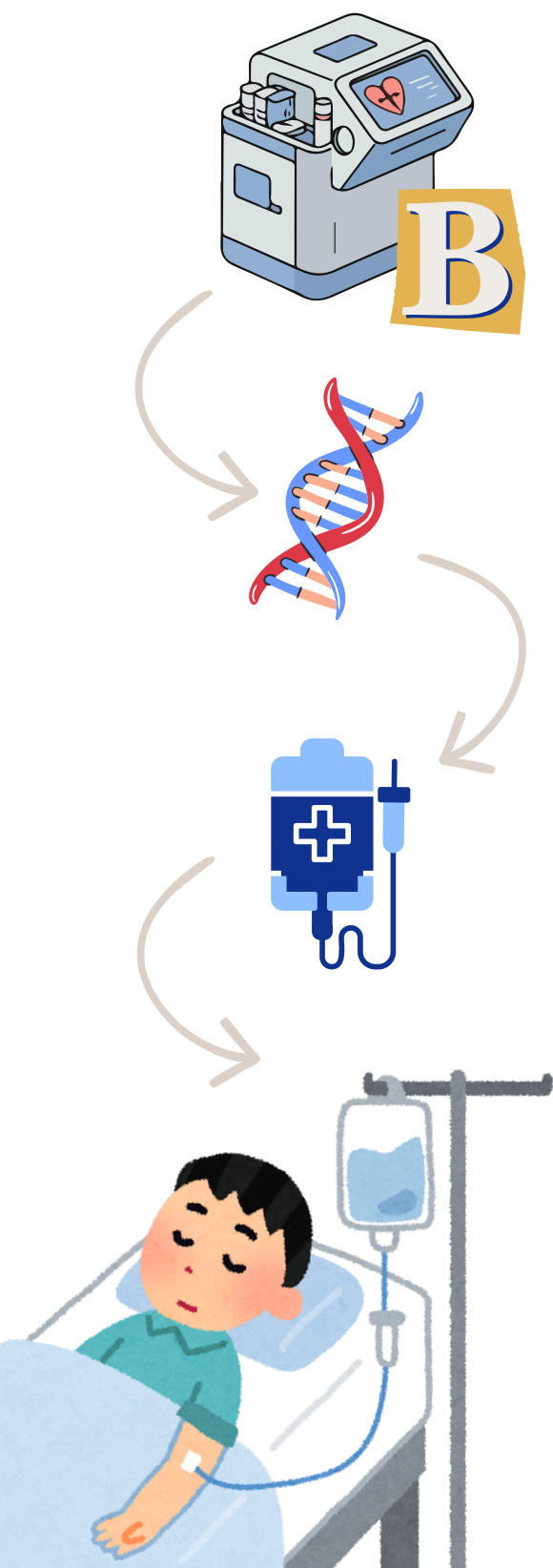
B

Inotuzumab: actúa como un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido contra CD22

Reducción de toxicidad frente a la quimioterapia

Optimiza ventana de oportunidad para consolidación definitiva (alo-TPH)

Terapia de Células CAR-T:



Leucoaféresis



Modificación genética ex vivo

se introduce el gen del receptor de antígeno quimérico (CAR) en el genoma de los linfocitos T



Linfodepleción e Infusión

Quimioterapia (fludarabina y ciclofosfamida)
Se infunden linfocitos CAR-T modificados (10 minutos)

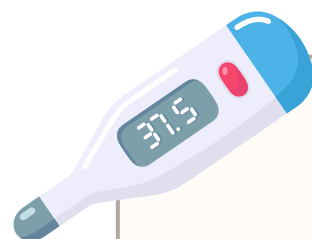


Expansión y monitorización clínica

H. Niño Jesús de Madrid y H. San Joan de Deu de Barcelona

Terapia de Células CAR-T:

Efectos secundarios del CAR-T:



Síndrome de Liberación de Citoquinas:

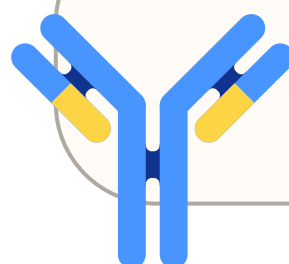
Fiebre alta, hipotensión, taquicardia, hipoxia y disfunción orgánica

Tto: soporte + antiinflamatorios (tocilizumab y corticoides)

Síndrome de Neurotoxicidad:

Aumento de permeabilidad de BHE, células murales expresan CD19
Temblores, somnolencia, confusión, afasia, convulsiones o alteración PPCC

Profilaxis con levetiracetam



Aplasia de células B prolongada:

Tto: infusiones periódicas de inmunoglobulinas

Terapia de Células CAR-T:

Recaídas y mecanismo de escape

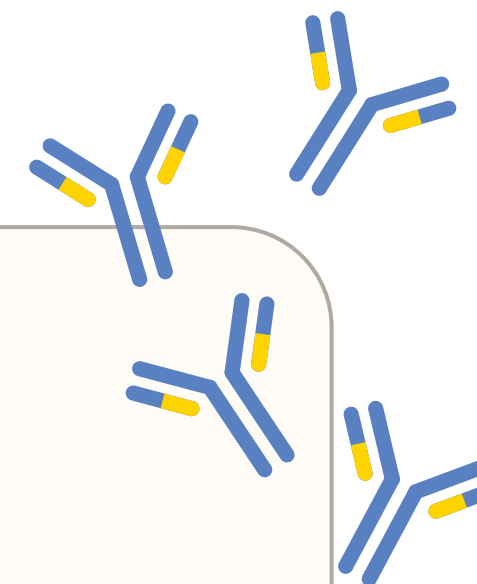
30-60% recaídas

Recaída CD19-positiva:

Agotamiento de los linfocitos T modificados
El clon original prolifera de nuevo

Recaída CD19-negativa: Escape Antigénico

Más frecuente (76%)
Dejan de expresar CD19 (mutan, splicing alternativo,etc.)



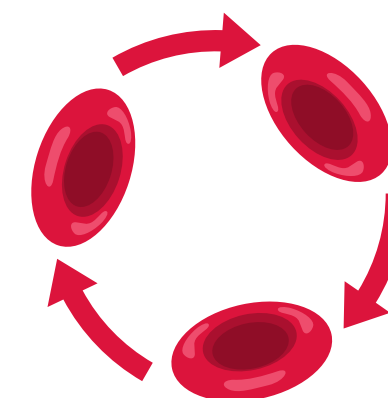
CAR-T contra CD22

Remisiones completas comparables
Plataformas multiantígeno (duals)
Puente rápido a un TPH consolidativo

Tecnología CAR-STAb

CAR-T CD22, además secretan anticuerpos
bienespecíficos acopladores de células T contra CD19

Trasplante Alogénico:

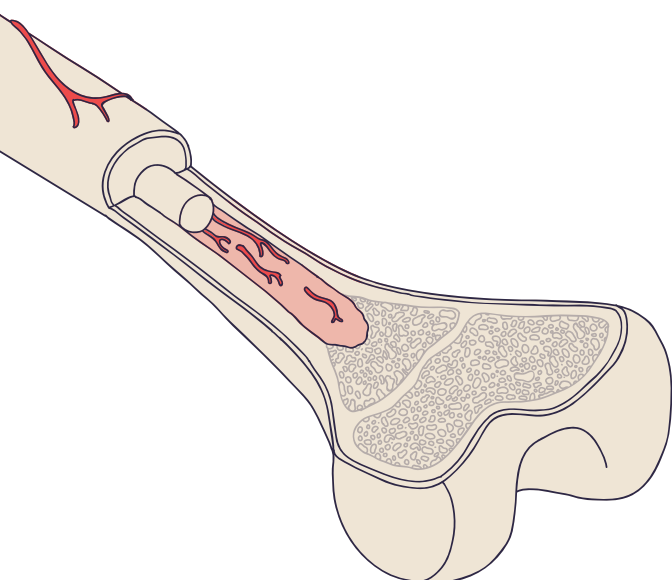


Transferencia de progenitores hematopoyéticos sanos, de un donante compatible a un paciente que previamente ha sido sometido a un régimen de acondicionamiento intensivo

De elección, y potencialmente **curativa** a largo plazo para pacientes pediátricos y jóvenes que presentan enfermedad de **alto riesgo, refractariedad o recaída**

Principal factor pronóstico: lograr una remisión completa previa
Enfermedad mínima residual indetectable

QT, Inmunoterapia o CAR-T





05 CONCLUSIONES

Conclusiones:

1. La leucemia linfoblástica aguda es el cáncer más frecuente en la edad pediátrica
2. La mayoría de los pacientes alcanza una buena respuesta al tratamiento inicial, con tasas de supervivencia elevadas
3. Aproximadamente un 15 % de los pacientes presentan una recaída
4. La recaída de la LLA se asocia a un peor pronóstico, especialmente en los casos de alto riesgo
5. El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos es la estrategia fundamental con intención curativa
6. Es necesario desarrollar nuevas estrategias terapéuticas que permitan mejorar la supervivencia y reducir la toxicidad
7. Las recomendaciones españolas SEHOP-PETHEMA para la LLA en recaída constituyen una herramienta de apoyo para orientar el abordaje diagnóstico y terapéutico de estos casos complejos

Bibliografía:

1. Velasco P, Bautista F, Rubio A, Aguilar Y, Rives S, Dapena JL, et al. The relapsed acute lymphoblastic leukemia network (ReALLNet): a multidisciplinary project from the Spanish Society of Pediatric Hematology and Oncology (SEHOP). *Front Pediatr*. 2023;11:1269560. doi: 10.3389/fped.2023.1269560.
2. Fuster Soler JL (coord.), Lassaletta Atienza A, Dapena Díaz JL, Bautista Sirvent F, Ramírez Orellana M, Tasso Cereceda M, Díaz Carrasco MS, López Duarte M^[1]. Tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica en Primera Recaída (para niños menores de 19 años). Recomendaciones terapéuticas LAL/SEHOP-PETHEMA 2015 (Versión 1.0)^[1]. Madrid/Murcia: Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP), Programa Español para el Tratamiento de las Hemopatías Malignas (PETHEMA); 2016
3. Ramos-Peñafiel CO, Martínez-Murillo C, Pérez-Sámano D, Terreros-Palacios C, Gallardo-Rodríguez AG, Olarte-Carrillo I, et al. Opciones para el tratamiento de la recaída en leucemia linfoblástica aguda. Revisión de tema. *Médicas UIS*. 2024 ene-abr;37(1):95-109. DOI: 10.18273/revmed.v37n1-2024008.
4. Vergara B, Herrero B, Madero L. Terapia CAR-T 19 en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda refractaria o en recaída. Experiencia en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina de España (An RANM)*. 2021;138(02):157-167. DOI: 10.32440/ar.2021.138.02.rev07.
5. Arroyo-Ródenas J, Falgàs A, Díez-Alonso L, Bueno C, Menéndez P, Álvarez-Vallina L, et al. CD22 CAR-T cells secreting CD19 T-cell engagers for improved control of B-cell acute lymphoblastic leukemia progression. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2025;13:e009048. DOI: 10.1136/jitc-2024-009048.
6. Enciso LJ, Carreño JA, Suárez ML, Bermúdez CD, Arango M, Samudio I, et al. Tratamiento de rescate de leucemia aguda refractaria o en recaída con el régimen IDA-FLAG: experiencia en la rutina de los servicios. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2014;18(2):53-61. DOI: 10.1016/j.rccan.2014.04.001.
7. Bazarbachi A, et al. Trends in survival after relapse of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Clinical Cancer Research*. 2022 Ene 12.
8. Brown P, et al. Inmunoterapia con blinatumomab frente a quimioterapia convencional de consolidación en LLA-B en recaída pediátrica. *Journal of the American Medical Association (JAMA)*. 2021 Mar 2;325(9).
9. BMT Infonet. Recaídas después de un Trasplante de Médula Ósea o Células Madre. Blood & Marrow Transplant Information Network. 2024.
10. UChicago Medicine. Después de años de tratamiento y tres recaídas, la terapia con células CAR-T ofrece esperanza para pacientes con leucemia. University of Chicago Medicine.
11. St. Jude Children's Research Hospital. Leucemia linfoblástica aguda (LLA) con recaída/resistente. Juntos by St. Jude. 2022 Nov.

SERVICIO DE PEDIATRÍA: ONCOLOGÍA INFANTIL
Hospital General Universitario de Alicante Dr. Balmis

SESIÓN CLÍNICA

RECAIDA DE LLA

DIAGNOSTICO & TRATAMIENTO

A proposito de dos casos

Elaborado por:

José Cándido Torres García
josecandidotorresgarcia@gmail.com

Tutorizado por:

Gabriel Suárez del Fuego
Suárez_gab@gva.es