

Síndromes de fallo medular



Coordinador:

Brodsky, Andrés L
albrodsky01@yahoo.com.ar

Autores:

Elena, Graciela
Milovic, Vera
Ramos, Anahí
Rossi, Blanca de los Milagros
Watman, Nora

Declaración de conflictos de interés:

El Dr Andrés Brodsky declara haber recibido honorarios por parte de Alexion Pharma y Raffo e concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. La Dra Vera Milovic declara haber recibido honorarios por parte de Novartis Argentina en concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. La Dra Nora Watman declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, Ganzyme y Takeda por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés para la confección de estas guías.

Índice

Fallo medular	335
Anemia aplásica adquirida.....	336
Hemoglobinuria paroxística nocturna.....	342
Leucemia de linfocitos grandes granulares (LLGG)	349
Síndrome de fallo medular hereditario	355
Anemia de Blackfan-Diamond	357
Anemia de Fanconi	361

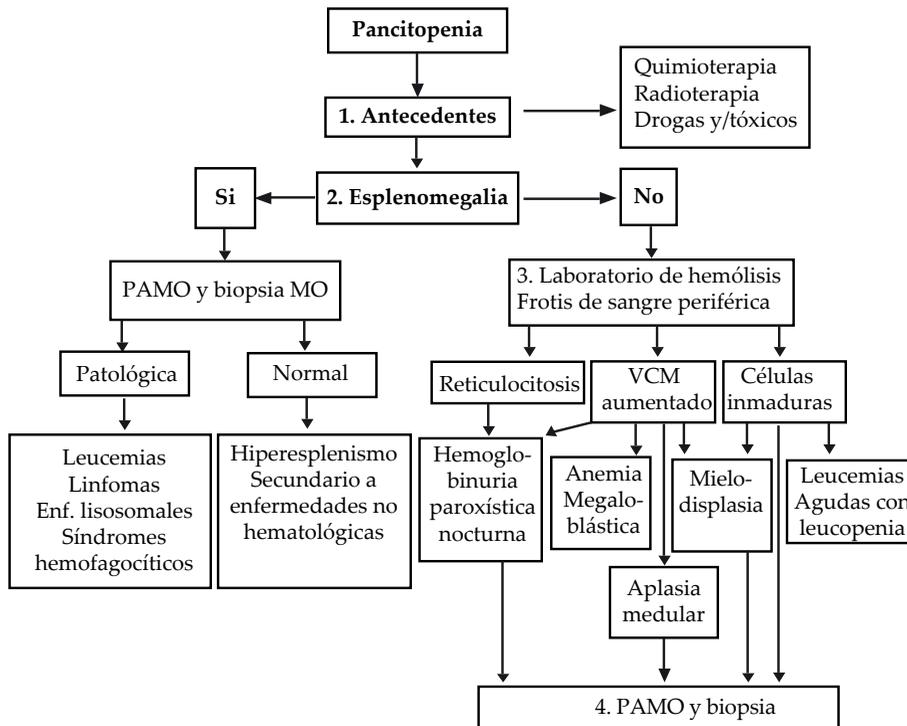
Fallo medular

Se define a la falla medular como una producción disminuida de uno o más de los linajes hematopoyéticos principales.

Patogenia

En los fallos medulares primarios, la disminución de la hemopoyesis se debe a una enfermedad primaria de la médula ósea, en cuya etiopatogenia intervienen alteraciones genéticas de las células madre hemopoyéticas y fenómenos de autoinmunidad. Siempre habrá que descartar previamente carencias de nutrientes, toxicidad por drogas, químicos o radiaciones, enfermedades neoplásicas, metabólicas o inflamatorias, que pueden afectar la hematopoyesis.

Algoritmo de estudio en el paciente con pancitopenia



Clasificación

El fallo medular primario puede deberse a alguno de los síndromes hereditarios y manifestarse a edad temprana, o más tardíamente; o ser adquirido y diagnosticarse en cualquier momento de la vida, como consecuencia de fenómenos inmunes o de otras noxas para las células madre hemopoyéticas. Dada la superposición de edades, y las diferencias patogénicas (genética vs. autoinmunidad), terapéuticas y de pronóstico entre ambos tipos de fallo medular primario, es trascendente descartar los síndromes hereditarios en pacientes de edades pediátricas y adultos jóvenes.

Síndromes de fallo medular adquirido

Anemia aplásica adquirida

1. Definiciones y epidemiología

La anemia aplásica adquirida (AAA) es un síndrome caracterizado por médula ósea hipocelular junto con el compromiso de al menos 2 líneas celulares en sangre periférica. Se clasifica según la profundidad de las citopenias en:

Tabla. Criterios diagnósticos de aplasia medular

	Aplasia no severa	Aplasia severa	Aplasia muy severa
Serie eritroide	Hb < 10 gr/dL	reticulocitos < 20 x10 ⁹ /L	reticulocitos < 20 x10 ⁹ /L
Serie neutrofilica	1,5 a 0,5 x 10 ⁹ /L	0,5 a 0,2 x 10 ⁹ /L	< 0,2 x 10 ⁹ /L
Serie plaquetaria	50 a 20 x 10 ⁹ /L	< 20 x 10 ⁹ /L	< 20 x 10 ⁹ /L
Celularidad medular	< 25%	< 25%	< 25%

2. Patogenia

Se considera a la AAA como un proceso autoinmune en el que se produce la activación, por un mecanismo aún no identificado, de células T citotóxicas que producen la destrucción inmune de células madre y progenitoras hematopoyéticas.

3. Antecedentes y examen físico

- a. Evaluación de antecedentes de exposición a tóxicos, e ingesta de medicamentos durante los últimos 6 meses (ver **Tablas 1 y 2**)

Tabla 1. Agentes etiológicos como contaminantes ocupacionales o ambientales con relación a la anemia aplásica:

Benceno y otros solventes (evidencia basada en grandes estudios)
Pesticidas agrícolas: organoclorados (ej.: lindano), organofosforados y carbamatos (principalmente reportes de casos)
Agentes lubricantes y agua no embotellada
Drogas recreacionales: metanfetaminas, éxtasis, etc. (reportes de casos)

Tabla 2. Drogas en las que ha sido comunicada su asociación con anemia aplásica:

Grupos de drogas	Drogas
Antibióticos	Cloranfenicol, sulfonamidas, cotrimoxazol, linezolid
Antinflamatorios	Oro, penicilamina, fenilbutazona, indometacina, diclofenac, naproxeno, piroxicam, sulfasalazina.
Anticonvulsivantes	Fenitoína, carbamacepina
Antitiroideos	Carbimazol, tiouracilo.
Antidepresivos	Fenotiazinas, quetiapina
Antidiabéticos	Clorpropamida, tolbutamida
Antimaláricos	Cloroquina
Otros	Mebendazol, tiazidas, alopurinol.

En caso de detectarse un fármaco sospechoso debe evitarse la reexposición posterior.

- b. Examen físico:

La presencia de organomegalias (esplenomegalia, adenomegalias, etc.) hace improbable el diagnóstico de anemia aplásica.

4. Estudios en el paciente con pancitopenia

1. Hemograma con reticulocitos.
2. Bioquímica de la sangre: estudios de función renal, lactato deshidrogenasa (LDH), bilirrubina total y directa, haptoglobina, función tiroidea, hepatograma.
3. Frotis de sangre periférica.
4. Punción aspiración de médula ósea (PAMO) y biopsia de médula ósea (BMO): es importante que el taco tenga al menos 2 cm (1,5 cm para el paciente pediátrico) y evitar biopsias tangenciales, dado que la médula subcortical es siempre hipocelular.
5. Citometría de flujo de médula ósea/sangre periférica: para descartar la presencia de blastos y pequeños clones HPN positivos.
6. Estudio citogenético: 10% los pacientes con AAA pueden presentar clones con alteraciones citogenéticas, en ausencia de SMD. Frecuentemente el estudio resulta negativo, por ausencia de células. Se recomienda técnica de FISH para alteraciones en los cromosomas 5 y 7.
7. Serologías virales: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg), virus de la hepatitis C (HCV), virus de la hepatitis A (HAV), virus de Epstein Barr (EBV), citomegalovirus (CMV), virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), virus herpes 6 (HHV6) y parvovirus.
8. Descartar otras enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico (LES).
9. Estudio de fragilidad cromosómica por DEB para descartar anemia de Fanconi.
10. Estudio de HLA en búsqueda de potenciales donantes familiares menores de 50 años ante la indicación de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).

5. Diagnósticos diferenciales de la anemia aplásica adquirida:

1. Síndrome mielodisplásico hipoplásico (SMDH): en la biopsia de MO puede observarse intensa displasia de la serie roja, tanto en SMD como en AAA. En esta, no se observa displasia de las series megacariocítica ni granulocítica, hallazgos propios de un SMDH. La hipoplasia severa puede impedir visualizar la displasia en las series granulocítica y megacariocítica.
2. Leucemias agudas, que debutan con una fase hipoplásica.
3. Leucemia de células vellosas sin esplenomegalia.
4. Linfoma Hodgkin o no Hodgkin en médula ósea con mielofibrosis.
5. Infección micobacteriana.
6. Anorexia nerviosa o desnutrición prolongada.
7. HPN: hasta 50% de los pacientes con AA presentan pequeños clones HPN en ausencia de anemia hemolítica. Estos pacientes tienen mayor tasa de respuesta al tratamiento inmunosupresor.

6. Tratamiento

Es recomendable un enfoque multidisciplinario para la atención de estos pacientes. Las opciones terapéuticas disponibles son:

6.1. Trasplante de células progenitoras hemopoyéticas (TCPH)

El trasplante de donante relacionado histoiéntico, constituye el tratamiento de primera línea en pacientes pediátricos o adultos hasta 50 años.

El trasplante de CPH de donante no relacionado, en adultos, se lo considera ante la falta de respuesta al tratamiento inmunosupresor. En niños se recomienda iniciar búsqueda de donante no relacionado (10/10 o 9/10) en caso de no contar con hermano histoiéntico y no postergar el trasplante, dado que este procedimiento se asocia a una recuperación más rápida de la hematopoyesis.

El trasplante de donante relacionado haploidéntico es indicado solamente ante falta de respuesta a tratamiento IS y de donante histocompatible, relacionado o no relacionado.

6.2. Tratamiento inmunosupresor (IS):

Se indica en pacientes mayores de 50 años o que no cuenten con donante histoiéntico relacionado.

El tratamiento estandarizado se basa en la combinación de globulina antitimocito (ATG), ciclosporina (CSA) y metilprednisona.

1. **Globulina antitimocito (ATG):** obtenida por inmunización de conejos o caballos con timocitos humanos. En la actualidad, en la Argentina no se comercializa la ATG equina, de elección por haber sido superior en estudios prospectivos comparativos. Sin embargo, estudios recientes, retrospectivos, de re-

gistro, reportan resultados similares con ATG de conejo a los reportados con ATG equina. Una tercera globulina antilinfocitaria se obtiene de la línea celular de LLAT Jurkat, pero ésta tampoco se comercializa en Argentina.

Mecanismos de acción:

- Produce intensa depleción de las células T en sangre, bazo, ganglios, por lisis mediada por complemento.
- Modula los mecanismos de activación, homing y citotoxicidad de las células T.
- Induce apoptosis de células B, NK y monocitos, pero de mediana magnitud.

Dosis:

- ATG de conejo: 3,75 mg/kg/día x 5 días. Dosis menores se han asociado con menor tasa de respuesta. La infusión se realiza durante 8-12 horas, a través de un acceso venoso central, con intensa premedicación (difenhidramina, antitérmicos, hidrocortisona), para reducir las reacciones a la infusión, que suelen ser severas: fiebre, temblores, rash, hipertensión, hipotensión, plaquetopenia. Existe el riesgo potencial de anafilaxia, en cuyo caso el paciente deberá recibir otra variedad de ATG.

La enfermedad del suero, consecuencia de la administración de esta proteína heteróloga, puede ocurrir entre 7 y 14 días de iniciada la infusión. Se previene con la administración de metilprednisona y se trata con hidrocortisona hasta la mejoría del cuadro.

2. Metilprednisona: a dosis de 2 mg/kg/día desde el día 1 a 5 de ATG, de 1 mg/kg/día desde el día 6 al 11 y descenso gradual hasta suspensión el día 21. Se administra para controlar los efectos secundarios de ATG.

3. Ciclosporina A: inhibidor potente de los linfocitos T, vía inhibición de la calcineurina.

Dosis: 5 mg/kg/día repartido en dos tomas, cada 12 horas, comenzando el mismo día que la ATG, o más tardíamente, una vez suspendida la metilprednisolona.

Nivel aconsejado: 150-250 µg/L en adultos y niños.

Se debe iniciar el tratamiento inmunosupresor lo más tempranamente posible, pero luego del tratamiento y control de infecciones severas, dado que el estado inmune del paciente se agravará los primeros meses post infusión de la ATG.

4. Eltrombopag: agonista del receptor de trombopoyetina de bajo peso molecular, sintético, no péptido, oral. Reacciona con el dominio transmembrana del receptor de trombopoyetina ubicado en la superficie progenitoras hematopoyéticas (c-MPL).

Activa vías de señalización y de transcripción – JAK/STAT y MAPK que inducen diferenciación de progenitores de MO.

Aprobado para su uso en primera línea de tratamiento en combinación con CSA y ATG. Dosis: 150 mg/día.

6.3. Respuesta al tratamiento:

Las tasas históricas de respuesta publicadas son de 50% -70% con el uso de ATG de caballo y en el orden de 35 a 50% con el uso de ATG de conejo. Sin embargo, publicaciones recientes de registros internacionales reportan tasas de respuesta global con ATG de conejo de alrededor de 65%. El agregado de eltrombopag aumenta la tasa de respuesta global a 94% y la tasa de RC a 54% a los 6 meses.

La respuesta es evidente a los 3-4 meses de iniciado el tratamiento. Un número importante mejora la calidad de la respuesta a los 6 meses.

La mortalidad temprana reportada internacionalmente es de 0 a 6%. Se desconoce la tasa de mortalidad temprana en Argentina.

Tipos de respuesta al tratamiento inmunosupresor:

a- Respuesta completa (RC): independencia transfusional asociada a recuentos

- Hb > 11 g/dL
- plaquetas > 100 x10⁹/L
- neutrófilos > 1,5 x 10⁹/L.

La RC se logra en menos del 50% de los pacientes respondedores.

b- Respuesta parcial (RP): independencia transfusional, pero sin lograr los valores de RC en el hemograma. Los valores del hemograma deben ser confirmados en 2 controles sucesivos, separados por un intervalo de 4 semanas.

c- No respondedores (NR): no obtienen la independencia transfusional. La no respuesta puede definirse recién a los 6 meses de recibido el tratamiento IS.

Se inicia el descenso de la ciclosporina después de 12 meses de obtenida la máxima respuesta (este lapso puede variar pero todos los protocolos recomiendan dejar pasar al menos 3 meses luego de obtenida la máxima respuesta).

Factores predictivos de no respuesta al tratamiento inmunosupresor:

- 1) Edad > 18 años.
- 2) Recuento absoluto de linfocitos < $1 \times 10^9/L$
- 3) Reticulocitos < $25 \times 10^9/L$.

7. Pacientes refractarios al primer ciclo de tratamiento inmunosupresor

El TCPH, constituye la mejor opción terapéutica en estos casos.

Algunos pacientes pueden presentar respuesta a:

1. Segundo ciclo de GAT y CSA (30%).
2. Danazol: logra 20% de RC a 3 meses de iniciado el tratamiento. Es una opción terapéutica para los pacientes mayores de 70 años, con estricto monitoreo de efectos adversos.
3. Aumentar los niveles de CSA: puede mejorar la respuesta.
4. Eltrombopag: tanto el NIH como el EBMT han reportado, tasas de respuesta de hasta 40% en pacientes refractarios tratados con eltrombopag y ciclosporina o eltrombopag solo luego de 12 a 16 semanas de tratamiento. Dosis diaria 150 mg/día, lejos de las comidas.

Se observó progresión clonal en 20% de pacientes clasificados como “no respondedores”.

8. Recaída de la enfermedad

Es la reaparición de pancitopenia, luego de por lo menos 3 meses de independencia transfusional, tras excluir la progresión clonal a leucemia mieloide aguda (LMA) o síndrome mielodisplásico (SMD).

Las tasas de recaída publicadas varían entre el 13% en pacientes pediátricos al 20% en adultos, a 5 años de finalizado el tratamiento. Se han reducido significativamente con la administración prolongada de CSA.

Tratamientos posibles:

- Un nuevo ciclo de ATG y CSA, con o sin el agregado de eltrombopag.
- Eltrombopag, y ciclosporina.
- Danazol y ciclosporina.
- Ciclosporina sola.

Tasas reportadas de respuesta: 30 a 60%.

9. Suspensión de la ciclosporina (CSA)

Debe iniciarse luego de al menos 3 meses de haber logrado la mejor respuesta hematológica. El descenso debe ser muy lento, aproximadamente 10% de la dosis de CSA por mes.

Un 15% a 20% de los pacientes requieren CSA en forma crónica.

10. Rol del G-CSF en el tratamiento de la anemia aplásica adquirida

El agregado de G-CSF no ha demostrado aumentar la tasa de respuestas, ni la sobrevida global. Se asocia a menor incidencia de infecciones y reducción en los días de internación. Se recomienda su uso en caso de infección severa.

11. Tratamiento de la AA en pacientes embarazadas

En mujeres tratadas previamente con IS el embarazo puede inducir recaídas de la enfermedad en un 33% de los casos, pero no en aquéllas tratadas con un TCPH.

La enfermedad puede remitir espontáneamente cuando finaliza el embarazo.

Este período presenta riesgos de complicaciones en la madre y el feto. Los bebés nacidos vivos se desarrollan normalmente.

Se recomienda:

- Mantener un nivel de plaquetas en SP > $20.000/\mu L$

- Iniciar tratamiento sólo si la paciente presenta requerimiento transfusional. Se desaconseja utilizar ATG, dado que es potencialmente riesgoso. El uso de CSA es seguro para la madre y para el feto.
- No hay experiencia con el uso de eltrombopag en embarazadas, por lo que no se aconseja su uso.

12. Medidas de soporte

- 1- Transfundir plaquetas si el nivel es $< 10.000/\text{mm}^3$ o < 20.000 plaquetas/ mm^3 en caso de fiebre.
- 2- Durante la administración de ATG mantener un nivel de plaquetas $> 30.000/\text{mm}^3$. No transfundir durante la infusión de ATG.
- 3- Mantener una Hb ≥ 7 g/dL, de acuerdo a las comorbilidades y estado hemodinámico del paciente.
- 4- Transfundir sólo productos leucodepletados de glóbulos rojos y plaquetas, para evitar desarrollo de Ac anti HLA.
- 5- Transfundir hemoderivados irradiados para evitar el injerto contra huésped (GVH) transfusional.
- 6- En el paciente neutropénico severo se recomienda: aislamiento, higiene bucal, antisepsia local, dieta baja en contenido bacteriano y habitación con filtros HEPA, de estar disponible esta opción.
- 7- Dada la falta de consensos sobre profilaxis antimicrobiana, cada institución define su política de profilaxis antibiótica y antifúngica en los pacientes con neutropenia severa.

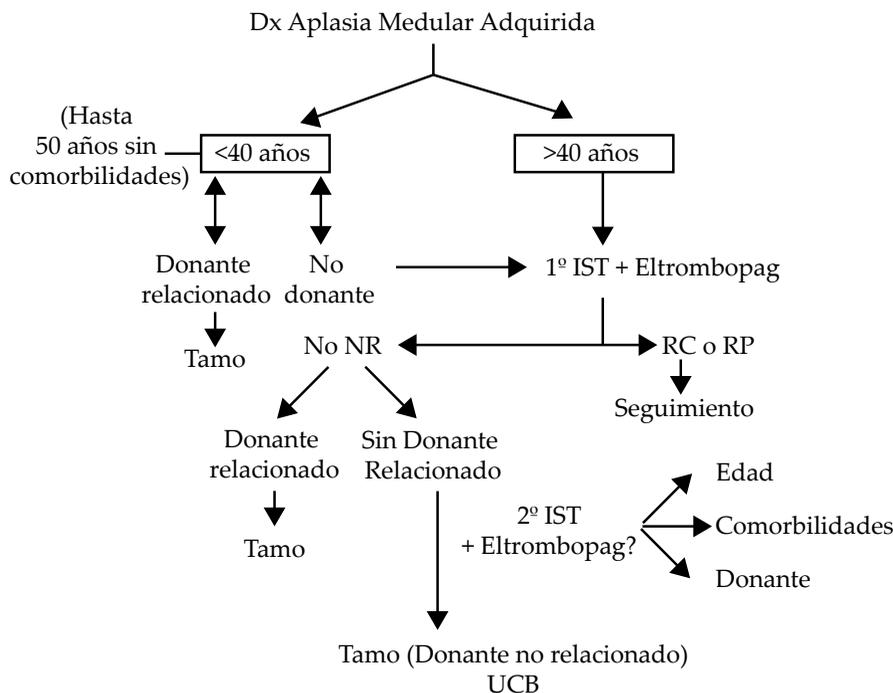
13. Evolución clonal

El 10% a 15% de los pacientes pueden presentar progresión clonal a LMA, MDS o expansión de un clon HPN con franca hemólisis a 5-10 años del diagnóstico.

El mecanismo etiológico no ha sido aún precisado.

Los pacientes que no logran la RC o que son refractarios al tratamiento IS, son los más expuestos a presentar progresión clonal.

14. Algoritmo de tratamiento de la AAS



Tamo: trasplante alogénico de médula ósea; **UCB:** sangre de cordón umbilical

Bibliografía

- Killick S et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2016; 172:187- 207.
- Scheinberg P, Young NS. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood.* 2012; 120 (6): 1185-1196.
- Scheinberg P et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *N Engl J Med.* 2011; 365(5): 430-438.
- Guinan EC. Diagnosis and management of aplastic anemia. *Hematology.* 2011: 76- 81.
- Desmond R et al. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia. *Blood.* Dec 17, 2013.
- Townsley D et al. Eltrombopag added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. *N Engl J Med.* 2017 Apr 20;376(16):1540-1550.
- Bacigalupo A. How I treat Acquired Aplastic Anemia. *Blood* 2017;129:1428.
- Bacigalupo A y col. First Line treatment of aplastic anemia with thymoglobuline in Europe and Asia: Outcome of 955 patients treated 2001-2012. *Am J Hematol.* 2018;93:643-648.
- Ecsadi M y col. Use of Eltrombopag in Aplastic Anemia in Europe. *Annals of Hematol.* marzo 2019.

Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)

1. Introducción

La HPN es una enfermedad clonal no maligna de la hemopoyesis que se origina a partir de una mutación del gen PIG-A, en una célula madre hemopoyética. Esta mutación, impide la síntesis del ancla glicosil-fosfatidil-inositol (GPI) que mantiene unidas a la membrana celular a múltiples proteínas. Entre dichas proteínas están el CD55 y el CD59 que constituyen defensas celulares contra componentes del complemento.

Cuatro son las manifestaciones clásicas de la HPN: la anemia por hemólisis intravascular, los episodios de hemoglobinuria, la leucopenia y/o plaquetopenia acompañantes de grado variable y las trombosis, con frecuencia en sitios inusuales. Una serie de síntomas y signos deteriora la calidad de vida de estos pacientes: la disnea, la fatiga, la disfagia, los episodios de dolor abdominal y la disfunción eréctil en varones. Por su valor pronóstico, los compromisos más importantes son las trombosis, el progreso del fallo medular, el daño renal, la hipertensión pulmonar y la evolución clonal.

2. Diagnóstico

La técnica de elección para el diagnóstico de la HPN es la citometría de flujo multiparamétrica.

Indicaciones de búsqueda de clon(es) HPN por citometría de flujo

1. Hemólisis intravascular evidenciada por:
 - o hemoglobinuria.
 - o hemosiderinuria.
2. Hemólisis no explicada + 1 de los siguientes:
 - o ferropenia.
 - o dolor abdominal o espasmos esofágicos.
 - o trombosis.
 - o neutropenia o trombocitopenia.
3. Anemia hemolítica adquirida Coombs negativa sin anomalías morfológicas celulares (ejemplo: esquistocitos) y no infecciosa.
4. Trombosis con ≥ 1 de los siguientes:
 - o localizaciones venosas atípicas: esplácnica, cerebral o dérmica.
 - o signos de hemólisis.
 - o citopenias no explicadas.
5. Anemia aplásica o mielodisplasia de bajo grado (ensayos de alta sensibilidad para clones muy pequeños).

La **muestra** de preferencia para el diagnóstico de HPN por citometría de flujo es la **sangre periférica**.

Es necesario demostrar el **déficit de expresión de 2 o más proteínas asociadas a GPI en 2 o más líneas celulares hematopoyéticas distintas** (pueden ser 2 proteínas asociadas a GPI o una proteína asociada a GPI + FLAER).

Tabla1. Anticuerpos para cada línea celular

Anticuerpos	Células
CD59*	Glóbulos rojos
CD16*	Neutrófilos
CD66b*	Neutrófilos
CD24*	Neutrófilos
CD14*	Monocitos
FLAER**	Neutrófilos y monocitos
CD157*	Neutrófilos y monocitos

* Anticuerpos anti proteínas ancladas a la membrana celular por GPI.

**Aerolisina fluorescente derivada de *Aeromonas hydrophila*, se une directamente a GPI.

El **tamaño del clon HPN** se debe evaluar **en granulocitos y monocitos**. En cambio el grado de deficiencia del ancla GPI (total = tipo III o parcial = tipo II) se evalúa en hematíes.

Seguimiento de los clones HPN

Se recomienda monitorear el tamaño del clon mediante citometría de flujo en:

- pacientes con HPN tratados con eculizumab: al inicio del tratamiento, a los 6 meses y posteriormente de forma anual.
- pacientes con HPN clásica sin tratamiento y HPN asociada a anemia aplásica, MDS o subclínica, de forma anual.
- todos los casos en que se observen cambios en la clínica del paciente.

3. Estudios recomendados

1. Laboratorio: hemograma completo, recuento de reticulocitos, hepatograma, LDH, haptoglobina, hemosiderinuria, uremia, creatinemia, ferremia, transferrina, saturación de la transferrina, ferritina, dosaje de eritropoyetina, test de Ham, complemento hemolítico total, C3, C4 y dímero D.
2. Aspirado y biopsia de médula ósea: con estudio citogenético e inmunomarcación
3. Ecocardiograma bidimensional: con doppler para detectar hipertensión pulmonar
4. Ecografía abdominal con doppler venoso o angiorresonancia venosa espleno-porto-mesentérica y de venas suprahepáticas: ante síntomas de dolor abdominal para detectar trombosis venosas

4. Clasificación

Según los antecedentes de enfermedad hematológica previa, la clínica y los hallazgos de los estudios complementarios, se reconocen 2 grupos fisiopatológicos y 4 categorías clínicas de pacientes con un clon HPN:

- Pacientes con hemólisis intravascular
 - HPN clásica: sin antecedentes ni evidencias actuales de otra mielopatía que causa fallo medular (aplasia, mielodisplasia o mielofibrosis).
 - HPN en el contexto de otra enfermedad medular: con antecedentes o evidencias actuales de un fallo medular.
- Pacientes sin hemólisis intravascular
 - HPN en el contexto de otra enfermedad medular: pacientes con fallo medular y un clon HPN >10%.
 - HPN subclínica: pacientes con aplasia, mielodisplasia o mielofibrosis, en los que se detecta una pequeña población de células hemopoyéticas GPI negativas por citometría de flujo.

Criterios de severidad

En pacientes con enfermedad hemolítica, los siguientes signos y síntomas son marcadores de enfermedad más activa (según la definición de la Agencia Europea de Medicamentos) y, por lo tanto, de peor pronóstico

1. Trombosis o embolia que requiera anticoagulación.
2. Transfusión de ≥ 4 unidades de glóbulos rojos en el último año. y/o anemia sintomática en paciente que rehúsa ser transfundido.
3. Requerimiento continuado o frecuente de corticoides en dosis >8 mg/d de meprednisona para mitigar la hemólisis intravascular.
4. Deterioro de la función renal (depuración de creatinina <60 mL/min) debido a la HPN.
5. Hipertensión pulmonar secundaria a la HPN.
6. Síntomas severos debidos a la hemólisis intravascular:
 - Fatiga severa que impide las actividades habituales.
 - Dolor gastrointestinal crónico o episódico (se asocia a un mayor riesgo de tromboembolismo).
 - Dolor torácico.
 - Disfagia severa.
 - Disfunción eréctil.
7. Hemoglobinuria.

Situaciones de riesgo

Diversas situaciones clínicas temporarias generan una intensa activación del complemento, agravan transitoriamente el curso de la HPN hemolítica y colocan a estos pacientes en un mayor riesgo de complicaciones:

- 1- embarazo y puerperio
- 2- infecciones
- 3- procesos inflamatorios
- 4- cirugías medianas o mayores
- 5- traumatismos
- 6- quemaduras
- 7- lesiones tisulares extensas (infartos)

5. Tratamiento

Modalidades terapéuticas

1. soporte
2. esteroides
3. eculizumab
4. trasplante alogénico de células madre hemopoyéticas

1. Tratamiento de soporte. Incluye las siguientes medidas terapéuticas:

- i. transfusiones: los glóbulos rojos deben ser **leucodepletados**, para evitar reacciones inmunes contra antígenos leucocitarios, que pueden activar la vía clásica del complemento y exacerbar la hemólisis intravascular.
- ii. suplementos de ácido fólico y de hierro: para compensar las pérdidas urinarias de hierro (por hemoglobinuria y hemosiderinuria) y por mayor demanda por aumento de la eritropoyesis.
- iii. eritropoyetina: **cuando el fallo medular contribuya a la anemia** -manifiesto por recuentos reticulocitarios $<100.000/\mu\text{L}$ - y la **eritropoyetina endógena sea $<200 \text{ mU}/\mu\text{L}$** .
- iv. anticoagulación: profilaxis del tromboembolismo venoso.

2. Hormonas esteroideas. Incluyen los corticoides y los anabólicos androgénicos como el danazol

3. Eculizumab: anticuerpo monoclonal quimérico (murino humanizado) dirigido contra la fracción C5 del complemento. Se une a C5 y bloquea su clivaje, lo que impide la activación del complemento terminal.

El bloqueo del complemento terminal origina una susceptibilidad aumentada a infecciones por Neisserias, por lo que **se requiere vacunar a los pacientes contra el meningococo** al menos 2 semanas previas al inicio del tratamiento con eculizumab. Empleado en Argentina en forma compasiva, está en proceso de aprobación por ANMAT.

Indicaciones

1. Tratamiento de soporte

En pacientes con enfermedad hemolítica sin criterios de severidad y en pacientes sin enfermedad hemolítica. El paciente manejado con tratamiento de soporte requiere una explicación de los riesgos y complicaciones de la enfermedad y un control médico periódico, para evaluar la continuidad del tratamiento de soporte o el cambio a otra modalidad terapéutica.

Profilaxis antitrombótica primaria mediante anticoagulación

Controvertida. En pacientes con tratamiento de soporte, la anticoagulación profiláctica debe evaluarse en forma individual, en base a la presencia de factores de riesgo de trombosis (clon HPN $> 50\%$, dímero D elevado) y de sangrado (plaquetas $< 100.000/\mu\text{L}$).

2. Esteroides

Corticoides. Su mecanismo preciso de acción se desconoce. Su objetivo es **reducir la severidad de la hemólisis intravascular y mitigar los síntomas asociados a la misma**. Inicialmente se requieren dosis elevadas de 0,5 a 1 mg/kg/d de meprednisona. Se recomienda administrar durante una 1 semana para frenar la crisis hemolítica severa y luego reducir rápidamente las dosis y pasar a un régimen de días alternos. En muchos casos la hemólisis recrudece con el descenso de dosis y obliga al empleo de dosis elevadas por tiempo prolongado.

Anabólicos (danazol): algunos pacientes responden al danazol con mejoría de la anemia. Se desconoce su mecanismo de acción. El danazol tiene efectos virilizantes, toxicidad hepática y riesgo de favorecer las trombosis, por lo que debe ser empleado a las menores dosis posibles y sólo en pacientes que muestren respuesta en las primeras 6 a 8 semanas de tratamiento. Se recomienda iniciar con una dosis de 400 mg /

día. Una vez lograda la respuesta reducir a 200 mg/día.

3. Eculizumab

El eculizumab fue evaluado en pacientes con HPN en 3 estudios clínicos. Sus principales beneficios terapéuticos fueron:

- bloqueo de la hemólisis intravascular
- mejoría de la fatiga y de la disnea
- reducción de los requerimientos transfusionales
- aumento de los niveles de hemoglobina
- reducción >80% de eventos tromboembólicos
- mejoría o estabilización de la función renal en pacientes con deterioro de la misma
- reducción de los niveles del péptido natriurético cerebral (BNP), marcador de descenso de la presión arterial pulmonar
- aumento de la supervivencia de los pacientes sin modificación de la evolución clonal a mielodisplasia o a leucemia mieloide aguda.

El eculizumab está indicado en **pacientes con**

1. **hemólisis intravascular clínicamente manifiesta** (LDH > 1,5 x límite superior normal), debida a la HPN, con la demostración de una población clonal significativa (> 10% medida en neutrófilos o monocitos)
2. + **uno o más de los criterios de severidad; ó**
3. + **una situación de riesgo –hasta la resolución de la misma–**

Monitoreo del tratamiento con eculizumab: medir los niveles de LDH en forma seriada, para detectar escapes hemolíticos por una menor vida media del anticuerpo o por una mayor activación del complemento.

Suspensión del tratamiento con eculizumab por remisión de la HPN

Algunos pacientes tratados con eculizumab presentan espontáneamente una reducción del clon HPN a niveles que no presentan hemólisis intravascular manifiesta por clínica ni laboratorio (clon HPN en granulocitos < 10%). En este caso pueden discontinuar el eculizumab, ya que el riesgo consecuente de trombosis o de daño de otros órganos blanco (riñón, hipertensión pulmonar) disminuye marcadamente.

4. Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH)

El TCPH continúa siendo hasta la fecha la única estrategia de tratamiento curativa para esta entidad. Sin embargo, se asocia a una alta morbimortalidad.

Sus indicaciones son:

- a) evolución a aplasia severa, o a otra mielopatía clonal.
- b) refractariedad al eculizumab.
- c) presencia de un donante singénico.

Tratamiento de situaciones especiales

- Paciente con HPN y trombosis

En el paciente con HPN y trombosis venosa profunda proximal o esplácnica, la contribución de cada modalidad terapéutica (anticoagulación y eculizumab) al tratamiento no está aún adecuadamente estudiada.

Por ello, salvo que exista contraindicación para la anticoagulación, **la recomendación es un tratamiento combinado con eculizumab y anticoagulación**. Se desconoce si la anticoagulación puede suspenderse tras un período sin nuevas trombosis (por ejemplo 6, 12 o 24 meses) por lo que, de no haber contraindicaciones, se continúan ambos tratamientos **en forma permanente**.

En cambio, el paciente con HPN que recibe anticoagulación como profilaxis primaria y que inicia tratamiento con eculizumab por una indicación diferente a una trombosis, puede suspender la anticoagulación, ya que su riesgo de trombosis disminuye con el bloqueo del complemento.

Fibrinolíticos

La fibrinólisis por vías sistémica o endovascular ha sido empleada exitosamente en casos de HPN con trombosis venosas severas. Su riesgo de sangrado mayor es importante (del orden del 20%), por lo que se reserva como salvataje tras el fracaso de la anticoagulación + eculizumab. Sus indicaciones son:

Pacientes con trombosis venosas que amenacen la vida (suprahepática, cerebral, renal, mesentérica, etc.).

Sin respuesta a anticoagulación (+ eculizumab si está disponible).

Menos de 6 semanas del comienzo del episodio trombótico.

Las condiciones necesarias para este tratamiento:

Ausencia de sangrado activo

Recuento plaquetario > 50.000/ μ L o cobertura de transfusión de plaquetas

Estudios por imágenes para evaluar la respuesta de la trombosis al tratamiento (y determinar su duración)

En terapia intensiva, con una vía central -evitar punciones venosas y arteriales-.

Dosar niveles de plasminógeno en casos de síndrome de Budd-Chiari severo. De ser bajos, aportar plasma fresco congelado (como fuente de plasminógeno).

Se suspende la anticoagulación y se administra tPA en infusión i.v. continua de 1 mg/kg/día, tras lo cual se reinicia la anticoagulación y se reevalúa la presencia de reperfusión. De no haber respuesta -ni sangrado mayor- se reinicia la infusión de tPA (otro ciclo de 24 hs), que puede repetirse las veces necesarias.

Eculizumab.

- Paciente con HPN y embarazo

El embarazo y el puerperio constituyen situaciones de alto riesgo para las pacientes con HPN. Una serie retrospectiva de pacientes con tratamiento de soporte muestran un 12% de muertes fetales espontáneas o abortos terapéuticos, 28% de prematuridad, 8% de mortalidad materna, 24% de trombosis o hemorragias y requerimientos transfusionales en más del 50% de las pacientes. El consejo clásico para toda mujer joven con HPN es evitar los embarazos.

Para la paciente con HPN embarazada, las recomendaciones clásicas son:

- aporte intensivo de hierro y folato (orales o con frecuencia parenterales)
- anticoagulación con heparina de bajo peso molecular durante todo el embarazo y el puerperio
- rotar a heparina no fraccionada peri parto inmediato

Aún no se conoce completamente la seguridad del eculizumab en la gesta y el puerperio. En la experiencia disponible, si bien se reporta una tasa de prematuridad de 29%, debido a preeclampsia, y retardo del crecimiento intrauterino o trombocitopenia progresiva, estos menores a lo observado en embarazadas sin tratamiento con eculizumab. Estas cifras son menores a las observadas en embarazadas sin tratamiento con eculizumab. El pasaje a leche materna fue nulo, lo que permite la lactancia bajo tratamiento con eculizumab. Las dosis de eculizumab debieron ser incrementadas en el 54% de las gestas, generalmente en el tercer trimestre, por escapes hemolíticos. En 75 gestas no hubo muertes maternas, pero sí 4 trombosis puerperales, 2 de ellas tras suspender el eculizumab.

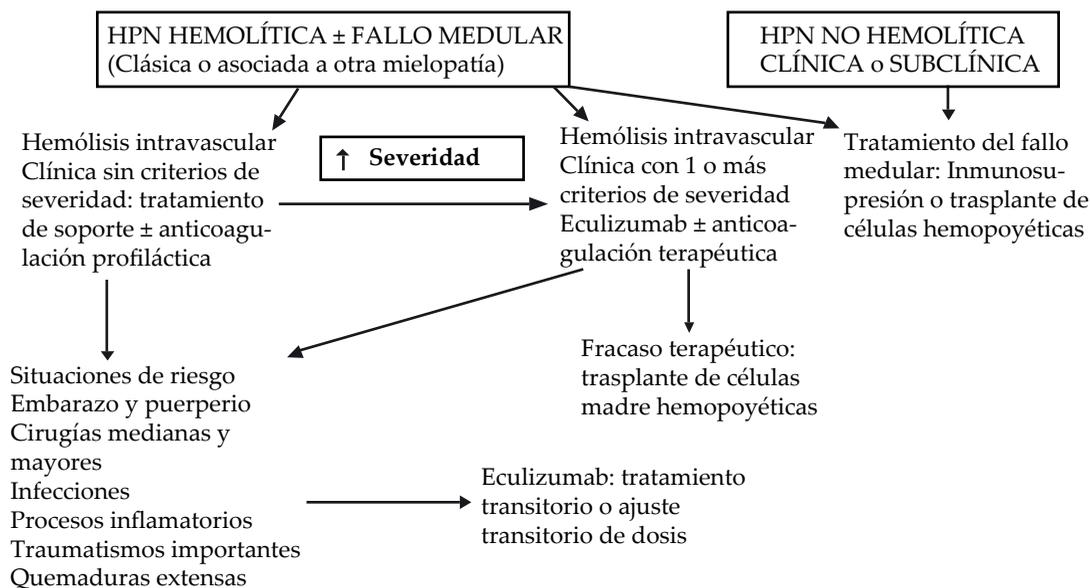
Dado el efecto beneficioso del eculizumab, se recomienda su indicación durante el embarazo y el puerperio (por al menos 3 meses post parto). Se requiere un cuidadoso monitoreo del bloqueo de la hemólisis para ajustar la dosis y prevenir escapes hemolíticos.

- Paciente con HPN y una situación de riesgo

Se requiere

1. Un monitoreo estrecho para detectar precozmente la aparición de crisis hemolíticas
2. **Iniciar y/o ajustar temporariamente el tratamiento con eculizumab a fin de prevenir dichas crisis y sus consecuencias** -trombosis, fallo renal agudo, citopenias severas y hemólisis sintomáticas- **y mantener bloqueado el complemento.**
3. **Ante infecciones intercurrentes en pacientes bajo tratamiento con eculizumab y pese al temor a un efecto inmunosupresor por bloqueo del complemento, además del tratamiento antiinfeccioso, no debe suspenderse, sino ajustarse la terapéutica con eculizumab para evitar escapes hemolíticos que puedan precipitar un estado inflamatorio sistémico.**

Superada la situación de riesgo, puede volverse al tratamiento previo (soporte o dosis estándar de eculizumab, según corresponda).



Bibliografía

- Hill A, De Zern A, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: article 17028.
- Borowitz MJ, Craig FE, DiGiuseppe JA, Illingworth AJ, Rosse W, Sutherland DR et al. Guidelines for the Diagnosis and Monitoring of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Related Disorders by Flow Cytometry. *Cytometry Part B. Clinical Cytometry*. 2010; 78B:211-230.
- Peffault de Latour R, Mary JY, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Mohty M et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood*. 2008;112:3099-3106.
- Hillmen P, Muus P, Duhren U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007; 110: 4123-8.
- Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P et al. The Complement Inhibitor Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *NEJM*. 2006; 355: 1233-43.
- Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2008; 111:1840-7.
- Hill A, Kelly RJ, Kulasekararaj AG, Gandhi SA, Mitchell LD, Elebute M et al. Eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): a report of all 153 patients treated in the United Kingdom 10-year experience. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. Nov 2012; 120: 3472.
- Peffault de Latour R, Schrezenmeier H, Bacigalupo A, Blaise D, de Souza CA, Vigouroux S et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2012. 97 (11): 1666-73. 97 (11): 1666-73.
- Araten DJ, Notaro R, Thaler HT, Kernan N, Boulad F, Castro-Malaspina H et al. Thrombolytic therapy is effective in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a series of nine patients and a review of the literature. *Haematologica*. 2012; 97 (3): 344-52.
- De Guibert S, Peffault de Latour R, Varoqueaux N, Labussière H, Rio B, Jaulmes D et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and pregnancy before the eculizumab era: the French experience. *Haematologica*. 2011; 96 (9): 1276-83.
- Kelly R, Höchsmann B, Szer J, Kulasekararaj A, de Guibert S, Röth A, Weitz I, Armstrong E, Risitano A, Patriquin C, Terriou L, Muus P, Hill A, Turner M, Schrezenmeier H and Peffault de Latour R. Eculizumab in pregnant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *New Engl J Med*. 2015; 373: 1032-9.

- Ehrnthaller C, Ignatius A, Gebhard F, Huber-Lang M. New insights of an old defense system: structure, function, and clinical relevance of the complement system. *Mol Med.* 2011; 17 (3-4): 317-329.
- Kurita N, Obara N, Fukuda K, Nishikii H, Sato S, Inagawa S, Kurokawa T, Owada Y, Ninomiya H, Chiba S. Perisurgical induction of eculizumab in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: its inhibition of surgery-triggered hemolysis and the consequence of subsequent discontinuation. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013; 24: 658-662.
- Patriquin CJ, Kiss T, Caplan S, Chin-Yee I, Grewal K, Grossman J, Larratt L, Marceau D, Nevill T, Sutherland DR, Wells RA, Leber B. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. *Eur J Haematol.* 2019; 102(1):36-52.
- Devos T, Meers S, Boeckx N, Gothot A, Deeren D, Chatelain B, Chatelain C, Devalet B. Diagnosis and Management of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: review and recommendations from a Belgian expert panel. *Eur J Haematol.* 2018; 101(6):737-749.

Leucemia de linfocitos grandes granulares (LLGG)

Introducción

La leucemia de linfocitos grandes granulares (LLGG) es una expansión clonal de linfocitos T (CD3+) o NK (CD3-). Las manifestaciones clínicas incluyen neutropenia, anemia, linfocitosis, esplenomegalia y trastornos autoinmunes (especialmente artritis reumatoidea).

Patogénesis de la expansión leucémica

Se asocia a la expansión de un clon de células citotóxicas activadas (T o NK) que escapa a la apoptosis mediada por FAS y FAS-ligando a través de la activación de múltiples vías de supervivencia. Se ha comprobado la activación constitutiva de las vías de señalización: JAK2-STAT3-STAT5b-Mcl-1, RAS-MAPK, SFK-PI3K-AKT y esfingolípidos en los LGG leucémicos.

El fenotipo de las células leucémicas LGG -de linfocito efector terminal de memoria- sugiere que su génesis se vincula a una respuesta a la exposición crónica a antígenos.

El o los péptidos involucrados en la expansión inicial sugieren que la activación crónica por un virus de estructura similar a los de la familia retroviral de la leucemia T humana puede contribuir a este proceso.

Clasificación

Se han descrito 3 entidades en base al linaje celular, comportamiento clínico y respuesta al tratamiento:

- 1- Leucemia T de linfocitos grandes granulares
- 2- Linfocitosis de linfocitos grandes granulares NK
- 3- Leucemia de linfocitos grandes granulares NK

Diagnóstico

Requiere constatar

1. Un número aumentado de LGG en sangre periférica (>400/ μ L)
2. La clonalidad de dichos LGG
3. Un contexto clínico adecuado

1. *Características morfológicas de los linfocitos GG*: diámetro de 15 a 18 μ , núcleo excéntrico, redondeado o reniforme, citoplasma abundante con gránulos azurófilos. Su número normal en sangre periférica es de 200 a 400/ μ L.

2. *Inmunofenotipo de los LGG-T leucémicos*: CD3(+), receptor de células T (RCT) $\alpha\beta$ (+), CD4(-), CD5(+), CD8(+), CD27(-), CD28(-), CD45RO(-), CD57(+). Algunos casos pueden ser CD4 (+) con CD8 (+) o (-) y algunos otros (<10%) son RCT $\gamma\delta$ (+) con CD4 (-) y CD8 (-).

3. *Clonalidad de la leucemia LGG-T*: la clonalidad se confirma por demostración por PCR de la presencia de un rearrreglo clonal de la cadena γ del RCT.

4. *Inmunofenotipo de los LGG-NK*: CD2 (+), CD3s(-), RCT- $\alpha\beta$ (-), CD4(-), CD8(+), CD16(+), CD56(+), CD57 variable.

5. *Clonalidad de los LGG-NK*: es difícil de demostrar. Expresión fuerte de CD94/KIR monotípico (CD158 a, b ó e).

6. *Contexto clínico*: los siguientes hallazgos clínicos son compatibles con una proliferación clonal de LGG y justifican su estudio en sangre periférica y médula ósea:

- Esplenomegalia
- Citopenias:
 - a. Recuento de neutrófilos <500/ μ L en SP.
 - b. Anemia.
- Linfocitosis.
- Enfermedades autoinmunes (la más frecuente: artritis reumatoidea).

Estudios

1- *Biopsia*: no es mandatorio el aspirado medular o biopsia de médula ósea para el diagnóstico si la población de LGG en sangre periférica es mayor a 400/ μ L. Está indicada en el caso de presentación clínica sugestiva, con población de células LGG en sangre periférica menor a 200/ μ L. Existen técnicas de inmunohistoquímica que marcan:

- TIA 1 (Ag 1 Intracelular T);

- Granzime B;
- Perforina.

2- *Cariotipo*: La mayoría de los pacientes presentan cariotipo normal.

10% de los pacientes LGG T presentan: inversión de 12p y 14q; deleción 5q; trisomía del Cr 3, 8 o 14.

Diagnósticos diferenciales:

- **Linfocitosis de células T o NK policlonales:** en individuos normales, con infecciones virales o con enfermedades autoinmunes.
- **LGG oligoclonales:** población de LGG en pacientes sanos
- **LGG clonales CD3+:** presentes post trasplante de CPH.

Presentación clínica

Leucemia de LGG T: es una enfermedad indolente considerada crónica. Se presenta en hombres y mujeres por igual, con una mediana de edad al diagnóstico de 60 años (rango: 12-87). La mayoría presenta síntomas secundarios a:

- neutropenia,
- anemia,
- síntomas B,
- enfermedades autoinmunes asociada (artritis reumatoidea en hasta el 36%),
- infecciones recurrentes (15-56%),
- esplenomegalia (25-50%),
- hipertensión arterial pulmonar (muy raro, por daño del endotelio vascular por actividad citotóxica),
- adenopatías (muy raro),
- El 35% de los pacientes son dependientes de transfusiones. Existen raros casos de remisión espontánea.

Leucemia LGG NK: de presentación muy agresiva, con sobrevida global no mayor a 6 meses y generalmente refractaria a los tratamientos. No presenta diferencias respecto al sexo y edad con las otras presentaciones.

Los síntomas clínicos son:

- dolor agudo,
- síntomas B,
- linfocitosis,
- hepatoesplenomegalia, adenopatías,
- anemia severa, trombocitopenia,
- síndrome hemofagocítico.

Cuándo tratar

La mayoría de los pacientes requiere tratamiento en algún momento de la evolución de su enfermedad.

Indicaciones:

- Neutropenia severa <500 neutrófilos/ μ L.
- Neutropenia moderada con infecciones recurrentes (<1.000 neutrófilos/ μ L).
- Anemia con dependencia transfusional.
- Enfermedad autoinmune que requiere terapia: AR, anemia hemolítica autoinmune (AHAI), lupus eritematoso sistémico (LES), etc.

Evaluación del tratamiento

Se debe evaluar según: **1- Respuesta clínica, 2-Recuento sanguíneo**

- **Remisión completa:** valores normales del hemograma en sangre periférica: Hb >12 g/dL, plaquetas >150.000/ μ L, neutrófilos >1.500/ μ L, LGG circulantes <400/ μ L.
- **Remisión completa molecular:** desaparición del clon T por PCR.
- **Remisión parcial:** >500 neutrófilos/ μ L. Disminución de los requerimientos transfusionales.
- **Falla al tratamiento:** ninguna mejoría al 4º mes de tratamiento.

- Progresión de enfermedad: progresión de los síntomas y/o de la organomegalia.

Tratamiento

No existe un tratamiento estándar y los datos son retrospectivos, pero sí es concluyente que la inmunosupresión es la terapéutica fundamental en esta enfermedad.

- 1) Esteroides: no son recomendables como monoterapia, puede mitigar síntomas y mejorar temporariamente la neutropenia y/o plaquetopenia, pero las remisiones no son durables. Si se recomienda usarlos junto con otro inmunosupresor los primeros 2 meses para acelerar la mejoría clínica, y suspenderlos después de este tiempo.
- 2) G-CSF: se recomienda su uso sólo en caso de neutropenia febril severa.
- 3) Eritropoyetina: se asocia a inmunosupresores en caso de anemia con dependencia transfusional.
- 4) Metotrexato: es uno de los inmunosupresores de elección para el tratamiento, sobre todo en pacientes con neutropenia severa y artritis reumatoidea, tanto en primera como en segunda línea. La respuesta se observa en un lapso de 2 a 12 semanas, considerándose falta de respuesta si no hay mejoría después de este tiempo (12 semanas), situación en la que se recomienda suspenderlo. En caso de respuesta se recomienda continuar con el tratamiento en forma indefinida. Se ha informado en distintos estudios hasta un 55% de respuesta hematológica completa. La dosis recomendada es **10 mg/m² una vez por semana**. Puede producir insuficiencia pulmonar por neumonitis, por lo que se recomienda evaluación pulmonar semestral y cuando haya síntomas.
- 5) Ciclofosfamida (en LLGGT o NK): indicada tanto en 1^a o 2^a línea. Preferentemente utilizada en pacientes con anemia y en LLGGT con aplasia pura de serie roja. En algunas series se ha reportado 66% de respuesta global en pacientes con neutropenia, refractarios a metotrexato. La respuesta se observa en 4 a 16 semanas. La dosis indicada es de **50 -100 mg/día por vía oral**. Se recomienda no continuar tratamiento más allá de 4 meses en pacientes no respondedores, y en pacientes respondedores, no más de 12 meses, debido a los efectos secundarios de la droga.
- 6) Ciclosporina: puede ser usada en 1^a o 2^a línea alternativamente, particularmente en pacientes con anemia. En aplasia pura eritroide se observa mejor respuesta que con metotrexato. La respuesta ocurre sin erradicación del clon leucémico. El tratamiento debe ser continuo, ya que la suspensión conduce a una recaída inmediata. En caso de efectos secundarios como insuficiencia renal, hipertensión arterial o diabetes (se recomienda monitoreo continuo), se aconseja suspender el tratamiento hasta la resolución de dichos efectos. Dosis de inicio: **5-10 mg/kg/día (dividido en dos tomas diarias) y posterior ajuste con ciclosporinemia**.
- 7) Análogos de las purinas (fludarabina-mitoxantrona): la respuesta es evaluable en el 1er. ciclo de tratamiento. **VENTAJAS**: corto periodo de tratamiento (4 a 6 meses), baja toxicidad, alta respuesta y remisión durable. Se recomienda como tratamiento de 2^a línea en pacientes mayores de 70 años con LLGGT. En casos de enfermedad agresiva (según la condición clínica del paciente) y en pacientes jóvenes, se puede usar como 1^a línea (considerar siempre que hay pocos estudios referentes).
- 8) Trasplante autólogo de CPH: sin evidencia.
- 9) Esplenectomía: ha sido recomendada para anemia hemolítica o síntomas por esplenomegalia.

Recomendaciones. Algoritmo

1^a línea de tratamiento:

Paciente con neutropenia >500 neutrófilos/μl:

- MTX 10 mg/m² una vez por semana, mientras haya respuesta.

Paciente con neutropenia severa:

- MTX 10 mg/m², un día a la semana dividido en dos tomas.
- Prednisona 1mg/kg/día vo, el 1^{er} mes y disminuir hasta retirar cumplido el 2^o mes.

Paciente con anemia:

- Ciclofosfamida 100 mg /día/VO durante no más de 12 meses de tratamiento, o
- MTX 10 mg/m²/semana, en forma continua (asociado a prednisona por 2 meses en caso de AHAI, o aplasia pura de serie roja).
- Ciclosporina: 5-10 mg/kg/día en forma continua y ajustando dosis según ciclosporinemia.

2ª línea de tratamiento

Falla a MTX: en neutropenia, evaluar ciclofosfamida + prednisona.

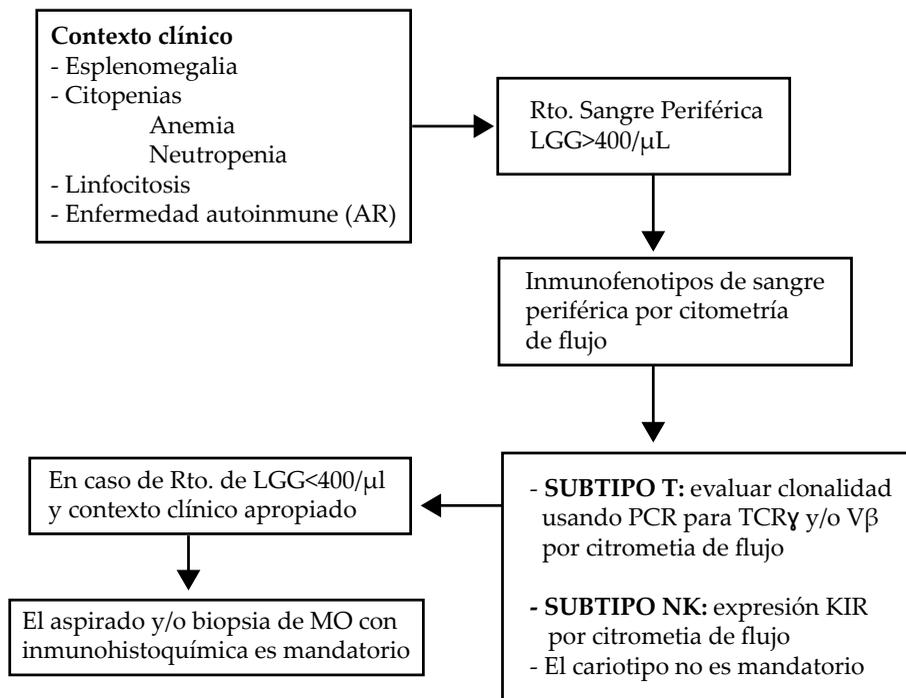
Falla a ciclofosfamida: MTX 10 mg/m² semanal o
Ciclosporina 5-10- mg/kg/día

3ª línea de tratamiento

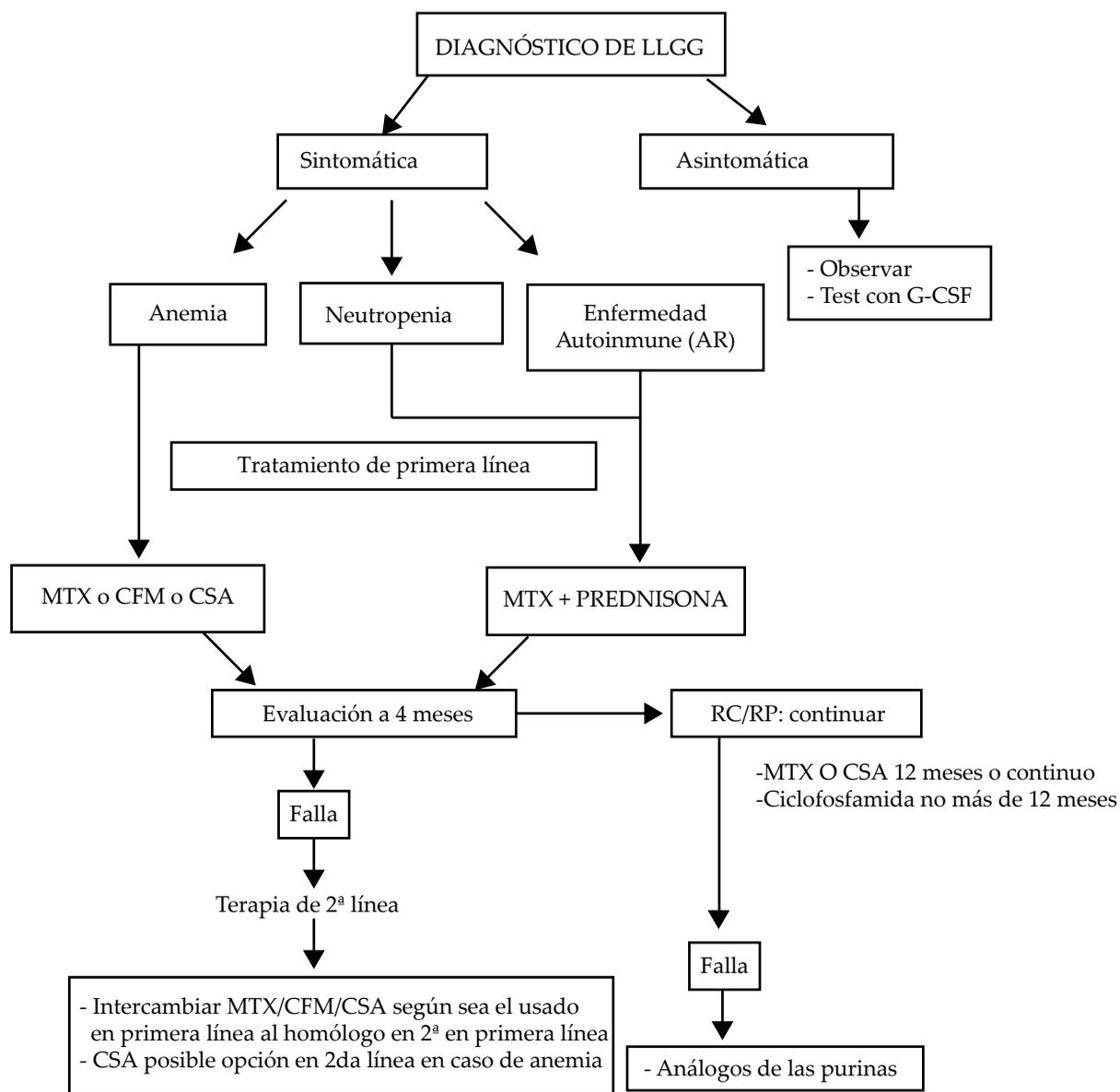
Análogos de purinas

Esplenectomía.

Algoritmo de leucemia LGG



ALGORRITMO DE TRATAMIENTO DE LLGG



Bibliografía

- Bateau B, Rey J, Hamidou M et al. Analysis of a French cohort of patients with large granular lymphocyte leukemia: a report on 229 cases. *Haematologica*. 2010;95(9):1534-1541.
- Mohan SR, Maciejewski JP. Diagnosis and therapy of neutropenia in large granular lymphocyte leukemia. *Curr Opin Hematol*. 2009;16(1):27-34.
- Yang J, Epling-Burnette PK, Painter JS et al. Antigen activation and impaired Fas-induced death-inducing signaling complex formation in T-large-granular lymphocyte leukemia. *Blood*. 2008;111(3):1610-1616.
- Garrido P, Ruiz-Cabello F, Barcena P et al. Monoclonal TCR-Vbeta13.1+/CD4+/NKa+/CD8-/+dim T-LGL lymphocytosis: evidence for an antigen-driven chronic T-cell stimulation origin. *Blood*. 2007;109(11):4890-4898.
- Bourgault-Rouxel AS, Loughran TP Jr, Zambello R et al. Clinical spectrum of gamma delta+ T cell LGL leukemia: analysis of 20 cases. *Leuk Res*. 2008;32(1):45-48.
- Yang J, Liu X, Nyland SB et al. Platelet-derived growth factor mediates survival of leukemic large granular lymphocytes via an autocrine regulatory pathway. *Blood*. 2010;115(1):51-60.
- Hodge DL, Yang J, Buschman MD et al. Interleukin-15 enhances proteasomal degradation of bid in normal lymphocytes: implications for large granular lymphocyte leukemias. *Cancer Res*. 2009;69(9):3986-3994.
- Sokol L, Agrawal D, Loughran TP Jr. Characterization of HTLV envelope seroreactivity in large granular lymphocyte leukemia. *Leuk Res*. 2005;29(4):381-387.
- Pawarode A, Wallace PK, Ford LA, Barcos M, Baer MR. Long-term safety and efficacy of cyclosporin A therapy for T-cell large granular lymphocyte leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2010;51(2):338-341.
- Zhi-Yuan Qiu, Lei Fan. The clinical significance of STAT3 mutation, LDH and β 2-MG in T-cell large granular lymphocytic leukemia. *Blood*. 2013 122:3483.
- Monjanel H, Hourieux C, Arbion F et al. Rapid and durable molecular response of refractory T-cell large granular lymphocyte leukemia after alemtuzumab treatment. *Leuk Res*. 2010;34(8):e197-e199.
- Subbiah V, Viny AD, Rosenblatt S, Pohlman B, Lichtin A, Maciejewski JP. Outcomes of splenectomy in T-cell large granular lymphocyte leukemia with splenomegaly and cytopenia. *Exp Hematol*. 2008;36(9):1078-1083.
- Thierry Lamy1 and Thomas P. Loughran. How I treat LGL leukemia. *Blood*. 2011;117:2764-2774.

Síndromes de fallo medular hereditario

Los síndromes de fallo medular hereditarios (SFMH) son enfermedades genéticas raras caracterizadas por diversos grados de déficit en la producción de eritrocitos, granulocitos y plaquetas en la médula ósea, lo que genera anemia, neutropenia y trombocitopenia.

El término congénito se utiliza para referirse a patologías que comienzan en forma temprana en la vida. En algunos casos los SFMH congénitos pueden no ser hereditarios, sino provocados por factores adquiridos tales como virus o tóxicos ambientales. Una forma de clasificar los SFMH es de acuerdo a la citopenia periférica que provocan. En la gran mayoría de estos síndromes se ha descrito un amplio rango de anomalías físicas, con un alto grado de superposición entre los diferentes síndromes. Se destacan anomalías craneofaciales, esqueléticas, cardiovasculares, pulmonares, renales, neurológicas así como de la piel, ojos y oídos (**ver Tabla 2**).

Importancia del diagnóstico de un SFMH

1. Manejo terapéutico diferenciado del paciente
 - a. interdisciplinario, por afectación de múltiples sistemas
 - b. diagnóstico y terapéutica precoz del fallo medular (y de otras morbilidades)
 - c. prevención de las toxicidades asociadas al tratamiento convencional
2. Estudio y consejo genético familiar
 - a. Detección precoz de casos/portadores
 - b. Elección de donante familiar sano para trasplante alogénico de células madre hemopoyéticas

Tabla 1. Genética, herencia y complicaciones de los fallos medulares hereditarios

Hallazgo	Anemia de Fanconi	Anemia de Blackfan Diamond	Disqueratosis congénita
Varón /Mujer	1,2:1	1,1:1	4:1
Mediana de edad, rango	6,6 (0-49)	0,25 (0-64)	15 (0-75)
Diagnóstico > 16 años (%)	9	1	46
Hallazgos físicos	Sí	Sí	Sí
Test de detección	Rupturas cromosómicas	Adenosina deaminasa	Longitud de telómeros
Hematológico	Pancitopenia	Anemia	Pancitopenia
Anemia aplásica	Sí	Raro	Sí
Leucemia o mielodisplasia	Sí	Sí	Sí
Tumores sólidos	Células escamosas en cabeza y cuello, ginecológico, cerebro	Osteosarcoma	Células escamosas en cabeza y cuello
Media de edad para cáncer	15 (0,1-48)	23 (1,2-44)	28 (1,5-68)
Probabilidad acumulativa de cáncer a la edad de 40-50 años	85%	52%	35%
Edad de supervivencia proyectada	23 años	39 años	45 años
Herencia	AR, Lig X	AD	Lig X, AD, AR
Genes detectados	16	> 2	> 3

AR: herencia autosómica recesiva. *AD:* herencia autosómica dominante.

Lig X: herencia recesiva ligada al cromosoma X

Tabla2. Alteraciones somáticas en fallos medulares congénitos

Sistema	Anemia de Fanconi (FA)	Anemia Blackfan Diamond (ABD)	Disqueratosis congénita
Piel	Manchas café con leche Hiperpigmentación	-	Pigmentación reticulada Uñas displásicas
Talla baja	Sí	Sí	Sí. Retardo del crecimiento intrauterino
Miembros superiores	Pulgar, radio, cúbito y manos anormales	Pulgares anormales o trifalángicos. Hipoplasia tenar	Uñas displásicas
Gónada masculina	Hipogonadismo. Criptorquidia. Anomalías genitales internas y externas	-	Hipogonadismo Estenosis uretral
Cabeza y cara	Microcefalia. Cara triangular. Dismorfias	-	Microcefalia
Ojos	Microftalmia	Hipertelorismo. Epicantus	Estenosis del conducto lagrimal Retinopatía exudativa
Renal	Riñón ectópico. En herradura. Hipoplásico	Raro	-
Orejas y audición	Canales pequeños Sordera	Microtia	Sordera rara vez
Miembros inferiores	Luxación congénita de cadera Anomalías de pies y piernas	-	Uñas displásicas en pies
Cardiopulmonar	Ductus persistente Otras malformaciones	Defectos del septum auricular y ventricular	Fibrosis pulmonar
Gastrointestinal	Atresia. Meckel. Ano imperforado	-	Fibrosis esofágica Fibrosis hepática
Oral	Paladar ojival	Fisura labiopalatina	Leucoplasia
Pelo	-	-	Escaso, color claro y grisáceo
Esqueleto	Deformidades óseas Espina bífida. Malformaciones vertebrales	Cuello corto Sprengel Klippel Feil	Osteoporosis Necrosis aséptica
Retraso en el desarrollo	Alguno	Raro	Alguno
Sistema nervioso central	Pituitaria pequeña Ausencia de cuerpo calloso	-	Hipoplasia cerebelar
Fenotipo normal	25%	70%	10%

Anemia de Blackfan Diamond- DBA

Otras denominaciones: anemia hipoplásica eritroide congénita - aplasia pura de serie eritroide.

1. Introducción

Se trata de un desorden congénito genética y fenotípicamente heterogéneo.

Usualmente diagnosticada en la infancia temprana, presenta disminución o ausencia de precursores eritroides, anormalidades físicas congénitas variables y predisposición a enfermedades malignas.

2. Genética

Se describen formas familiares en 40% y esporádicas o *de novo* en el 50%, la más frecuente es la forma autosómica dominante, que se presenta en varones y mujeres. La mutación de TSR 2 y GATA1 se asocian a herencia ligada al X. Se ha constatado en múltiples casos familiares y esporádicos la afectación del gen que codifica la proteína ribosomal RPS19 (en el 25% de los casos) localizado en el cromosoma 19. Actualmente se describen otras 19 mutaciones, las más estudiadas: RPS24 -localizado en el cromosoma 10q22-q23- (en el 2% de los casos), RPS17 -localizado en el cromosoma 15q25- (en 1% de los casos), RPL5 y RPL11 -en el cromosoma 1- (en 6,6% y 4,8%), otras RPS24,RPS26,RPS10.

3. Fisiopatogenia

Actualmente se interpreta a DBA como defecto en el funcionamiento ribosomal (ribosomopatía). El RPS 19 está involucrado en la síntesis de proteínas y su afectación muestra "*in vitro*" alteración de la diferenciación y proliferación eritroide dado que la mutación es responsable del defecto de la maduración del ARNr.

Recientemente se ha descrito que la activación de p53 y el aumento de la expresión de genes regulados por p53, genera una disminución de la proliferación eritroide y apoptosis. No está claro aún como el déficit de la función ribosomal aumenta la actividad de p53. Se describe en algunos casos, alteración de GATA1, relacionado estrechamente con la actividad de p53.

3. Epidemiología

DBA tiene una frecuencia de 2 a 7 casos por millón de nacidos vivos, sin predilección étnica ni de género. El 90% de los pacientes se diagnostican dentro del primer año de vida. La edad mediana al diagnóstico es de 12 semanas.

4. Manifestaciones clínicas

No hematológicas. El 50 % presentan retardo de crecimiento y anormalidades físicas. Las más comunes son: defectos de la línea media craneofacial con paladar hendido, hipertelorismo, malformaciones renales, cardíacas de diversa gravedad, alteraciones en falanges y talla corta. Se describen algunos casos de deficiencia mental. La mutación RPL5 sería la más frecuentemente asociada a malformaciones. En el futuro la determinación de las mutaciones orientará a un mejor consejo genético y planificación familiar.

Hematológicas. Anemia macrocítica, reticulocitopenia, disminución o ausencia de precursores eritroides son los criterios mayores de diagnóstico.

La mayoría de los pacientes tienen persistencia de Hb fetal aumentada, presencia de antígeno "i" y niveles elevados de adenosina deaminasa (ADA) en los hematíes. Hemoglobina fetal y eritropoyetina elevadas es lo habitual en estos pacientes.

Las plaquetas usualmente son normales en número y función, raramente se encuentran aumentadas y los leucocitos suelen descender con la edad de los pacientes.

El examen de médula ósea presenta alteración o falta de precursores eritroides con el resto de las series hematopoyéticas conservadas.

Criterios diagnósticos, ver cuadro.

Predisposición a malignidades: las más frecuentes son leucemia mieloide aguda (LMA) y síndromes mielodisplásicos (SMD), con una frecuencia de 1,9 a 6,6%, seguidas de osteosarcoma. También se ha comunicado la aparición de carcinoma hepatocelular, carcinoma gástrico, linfomas Hodgkin y no Hodgkin.

5. Diagnósticos diferenciales.

DBA con otros fallos medulares congénitos:

- Anemia de Fanconi
- Síndrome de Shwachman-Diamond
- Síndrome de Pearson
- Disqueratosis congénita
- Síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson (variante de disqueratosis congénita sintomática temprana)

DBA con anemias arregenerativas adquiridas:

- Eritroblastopenia transitoria de la infancia
- Infecciones virales (incluye HIV)
- Exposición a tóxicos y/o drogas
- Insuficiencia renal severa
- Anemia postrasplante ABO incompatible
- Síndromes mielodisplásicos

6. Tratamiento

a- Corticoides:

El 80% de los pacientes responde a los corticoides. La dosis convencional son 2 mg/kg/día (hasta 4 mg/kg/día), y la respuesta se monitorea mediante el ascenso de reticulocitos, que suele ocurrir a los 10-15 días, tras lo que se desciende la dosis lentamente, hasta donde permita la independencia transfusional.

La dosis de mantenimiento es muy variable de paciente a paciente.

No se deben administrar corticoides en etapas de la vida críticas en el crecimiento: el primer año de vida y la etapa prepuberal. En estos períodos se recomienda realizar transfusiones periódicas con el objeto de lograr la mejor talla posible.

La resistencia a corticoides puede aparecer en forma imprevista en cualquier momento de la evolución.

A largo plazo, solo el 40 % mantiene respuesta a corticoides.

Algunos pacientes (alrededor del 20%) se tornan independientes de todo tratamiento en la adolescencia, lo cual no puede considerarse cura, ya que la eritropoyesis continúa mostrando alteraciones, como macrocitosis y aumento de ADA.

b- Transfusión de glóbulos rojos:

Los pacientes primaria o secundariamente refractarios a corticoides se manejan con un régimen transfusional que permita un correcto crecimiento y desarrollo, para lo cual se busca mantener la concentración de hemoglobina entre 8 y 10 g/dL. Esto lleva aparejado una sobrecarga progresiva de hierro. Dado que no existe eritropoyesis inefectiva en DBA, la indicación de transfusión depende del ritmo de crecimiento y de la capacidad de desempeño del paciente y no de lograr un determinado valor umbral de hemoglobina para suprimir la eritropoyesis -a diferencia de las hemoglobinopatías-.

c. Quelación de hierro

La hemocromatosis secundaria a transfusiones, constituye la 2ª causa de fallecimiento de los pacientes con DBA. Indicaciones:

- >10 transfusiones de hematíes
- ferritina >1.000 ng/mL.

Se monitorea con niveles de ferritina sérica, contenido de hierro hepático y medición de la carga férrica a través de estudios de resonancia magnética hepática y cardíaca mediante T2*.

Drogas:

- deferasirox vo. en dosis de 20 a 40 mg/kg/d,
- deferoxamina: se administra por vía subcutánea o endovenosa en dosis de 50 a 60 mg/kg/d si la respuesta al deferasirox es inadecuada,
- combinación de deferoxamina y deferiprona en caso de hemosiderosis cardíaca severa sintomática.

d. Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.

Puede restaurar la hematopoyesis normal.

Se indica en aquellos pacientes dependientes de transfusiones con hermano histoiéntico.

Resulta exitoso en el 90% de los pacientes de entre 3 y 9 años de edad, y en 70% de los mayores de 9 años. Los donantes deben ser estudiados para descartar formas leves y fenotipos silentes de DBA: macrocitosis, ADA elevado, mutación del gen RPS19 sin anemia.

El trasplante con dador no relacionado tiene indicación solamente en complicaciones hematológicas severas como aplasia medular, mielodisplasia o leucemia.

7. Complicaciones

El curso clínico de los pacientes de DBA varía de paciente a paciente y es en general impredecible, condicionado por el uso crónico de corticoides, la sobrecarga de hierro por las múltiples transfusiones de hematies y los efectos del trasplante de células progenitoras hemopoyéticas.

La sobrevida se ha prolongado, por lo que se observan en la adultez complicaciones como aplasia medular, mielodisplasias, leucemias y linfomas, y tumores sólidos, especialmente osteosarcomas.

Otros cánceres, como el carcinoma gástrico, de colon, hepatocelular y de mama, se presentan a edades más tempranas que en la población general y su pronóstico es peor. Además, la quimioterapia antineoplásica produce, en estos enfermos, una toxicidad hematológica y sistémica superior a la habitual.

Importante: se ha reducido la infertilidad en las mujeres con DBA, pero presentan frecuencia aumentada de preeclampsia, muerte fetal, partos prematuros y malformaciones en el 66% de los casos.

8. Criterios diagnósticos de DBA

Criterios mayores

- Edad < 1 año
- Anemia macrocítica
- Reticulocitos y eritroblastos disminuidos
- Historia familiar con diagnósticos de DBA
- Detección de mutaciones específicas

Criterios menores

- ADA eritrocitaria elevada
- Hemoglobina fetal elevada
- Anormalidades congénitas de DBA
- No evidencia de otros fallos congénitos

9. Recomendaciones terapéuticas

Transfusiones de glóbulos rojos ± quelación de hierro (Categoría 2a)

Indicaciones

- a. Periodos de rápido crecimiento (menores de un año o en pubertad)
- b. Resistencia a corticoides
- c. Toxicidad por corticoides
- d. Embarazo
- e. Perioperatorio de cirugías programadas

Recomendaciones

- a. Transfundir glóbulos rojos leucodeplecionados de donantes no emparentados para disminuir la sensibilización a aloantígenos.
- b. Monitorear en forma regular la aparición y evolución de la sobrecarga de hierro con determinaciones de ferritina y estimación de la siderosis hepática y cardíaca por RNM.
- c. Iniciar quelación de hierro tras 15 transfusiones, después de cumplir 2 años y/o con ferritina > 1.000 ng/mL (excepto en embarazo)

Corticoterapia (Categoría 2a)

Indicación

- a. Pacientes con sensibilidad a corticoides.

Recomendaciones

- b. Reducir a la menor dosis posible en días alternos tras obtener respuesta a dosis estándar de 2 mg/kg/d de meprednisona x 2 semanas.
- c. Administrar dosis más elevadas en situaciones de estrés (por ejemplo: pericirugía de emergencia o infecciones severas).
- d. Monitorear en forma regular aumento de talla y efectos adversos severos: osteoporosis -con estudios de densidad mineral ósea-, cataratas, glaucoma, diabetes e hipertensión arterial.

Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (Categoría 2a)

Indicación

- a. Resistencia a corticoides (con donante histoiéntico relacionado). Descartar compromiso genético del donante (macrocitosis, ADA elevada, test del defecto genético del paciente).
- b. Evolución a aplasia medular o a mielopatía clonal (con donante histoiéntico, emparentado o no).

Bibliografía

- Bessler M, Mason P. Hematology of infancy and childhood. Nathan and Oski's-7th Edition-. 2009: 351-60.
- Da Costa I, Tchernia G, Leblanc T. Diamond-Blackfan anaemia, a constitutional erythroblastopenia. ESH Handbook on disorders of erythropoiesis, erythrocytes and iron metabolism. 2009:142-62.
- Sjogren S, Flygare J. Progress towards mechanism-based treatment for Diamond-Blackfan anemia. The Scientific World Journal. 2012 Article ID 184362, pag1-8.
- Dhoerty L, Sheen M R, Vlachos A et al. Ribosomal protein genes RPS10 and RPS26 are commonly mutated in Diamond-Blackfan anemia. American Journal of Human Genetics. 2010;86(2):222-8.
- Sieff C A, Yang J, Merida-Long L B, Lodish H F. Pathogenesis of the erythroid failure in Diamond Blackfan Anemia. British Journal of Haematology. 2010; 148 (4):611-22.
- Boria I, Garelli E, Gazda H T et al. The ribosomal basis of Diamond-Blackfan anemia: mutation and database update. Human Mutation. 2010; 31 (12):1269-79.
- Vlachos A and Muir E. How I treat Diamond-Blackfan Anemia. Blood. 2010; 116(19): 3715-23.
- Lipton JM, Atsidaftos E, Zyskind I, Vlachos A. Improving clinical care and elucidating the pathophysiology of Diamond Blackfan anemia: an update from the Diamond Blackfan Anemia Registry. Pediatric Blood Cancer. 2006; 48 (5): 558-64.
- Ball S, Orfali K. Molecular diagnosis of Diamond-Blackfan anemia. Meth Mol Med. 2004; 91:19-30.
- Gazda H T, Sheen M R, Vlachos A et al. Ribosomal protein L5 and L11 mutations are associated with cleft palate and abnormal thumbs in Diamond-Blackfan anemia patients. Am J Hum Genet. 2008; 83 (6): 769-80.
- Ulirsh et al. The genetic landscape of Diamond Blackfan Anemia. The American Journal of Human Genetics. Dec. 2018; 103:1-18.
- Da Costa I et al. Molecular approaches to diagnose DBA: the EuroDBA experience. Eur J Hum Genet. Dec. 2018; 103 (6), 913-947.
- West AH, Churpek JE. Old and new tools in the clinical diagnosis of inherited bone marrow failure syndromes. Hematology ASH Education Program. 2017:79-87.
- Alter BP. Inherited bone marrow failure syndromes: considerations pre- and posttransplant. Hematology ASH Education Program. 2017:88-95.
- Calado R, Clé DV. Treatment of inherited bone marrow failure syndromes beyond transplantation. Hematology, ASH Education Program. 2017: 96-101.
- Clinton C, Gazda H T. Diamond Blackfan Anemia. Gene Reviews (Internet), Last revision: march 7, 2019.

Anemia de Fanconi

La anemia de Fanconi (AF) es un desorden genético y fenotípicamente heterogéneo. Se caracteriza por una variedad de anomalías congénitas (ver tabla 2), fallo medular progresivo y una propensión al desarrollo de leucemia y otras formas de cáncer. Las células de los pacientes con AF tienen una gran susceptibilidad a los agentes clastogénicos, lo que constituye la base clínica de las pruebas diagnósticas de la enfermedad.

1. Epidemiología

La prevalencia de AF se estima en 10 casos por millón de individuos. La mediana de edad al diagnóstico es de 7 años, aunque la AF puede no ser reconocida hasta la adultez debido a la alta heterogeneidad de la enfermedad. Un tercio de los pacientes no tendrán clínicamente ninguna anomalía física.

Los varones están ligeramente más afectados que las mujeres, con una relación varón/mujer de 1,2:1. La AF ha sido detectada en todas las razas y grupos étnicos.

2. Aspectos genéticos. Herencia

La AF puede heredarse en forma autosómica recesiva, autosómica dominante (AF relacionada con RAD 51) o ligada al X (FA relacionada con FANC B).

Los genes involucrados son 21.

3. Manifestaciones clínicas

La ocurrencia de malformaciones físicas, la edad de aparición de aplasia, leucemia o cáncer dependen del genotipo, de la penetrancia de cada mutación y de su expresión.

a. Anomalías hematológicas

El fallo medular progresivo es un hallazgo típico. La primera manifestación hematológica suele detectarse a una edad mediana de 7 años y a los 40 años el 90-98% presenta anomalías hematológicas. El 53% de los pacientes tiene pancitopenia al momento del diagnóstico. La trombocitopenia y macrocitosis suelen preceder a la anemia y neutropenia y la mitad de los individuos progresan a pancitopenia en los siguientes 3 a 4 años.

Los niveles de eritropoyetina están elevados en los pacientes con anemia.

Algunos pacientes evolucionan a leucemia, SMD o cáncer, sin citopenias previas.

La médula ósea suele ser hipocelular, excepto en los casos que evolucionan a SMD o a leucemia mieloide aguda (LMA).

El fallo medular se clasifica según su gravedad en:

	Leve	Moderado	Severo
Neutrófilos/mm ³	1.500 a 1.000	1.000 a 500	≤ 500
Plaquetas/mm ³	150.000-50.000	50.000 a 30.000	≤30.000
Hemoglobina	≥8 g/dL*	≤8 g/dL	≤ 8 g/dL

*Menor del valor normal para la edad pero mayor de 8 g/dL

b. Síndrome mielodisplásico/LMA en AF

El riesgo actuarial para el desarrollo de anomalía cromosómica es del 67% para la edad de 30 años. Se reportan anomalías clonales aisladas como +1q, +3q y -7. El subtipo observado de MDS/AML es RCMD (citopenia refractaria con displasia multilineal), RAEB (anemia refractaria con exceso de blastos), RARS (anemia refractaria con sideroblastos en anillo), MDS NOS (no especificada).

Como hallazgo genético adquirido: RUNX1.

El riesgo de progresión anual de SMD a LMA se estima en 9%.

Son frecuentes las fluctuaciones clonales incluyendo la desaparición de clones, la aparición de clones nuevos y la evolución clonal.

c. Anomalías congénitas más frecuentes (ver tabla).

d. Endocrinopatías asociadas

Están presentes en 81% de los pacientes -datos del Registro Internacional de Anemia de Fanconi (IFAR)-. Las más frecuentes son:

1. diabetes mellitus
2. insuficiencia de la hormona de crecimiento
3. hipotiroidismo
4. hipogonadismo
5. osteopenia y osteoporosis en pacientes mayores de 18 años

e. Predisposición a enfermedad maligna

El riesgo de padecer un cáncer en AF es 800 a 1.000 veces mayor que en la población general. Los más comunes son: LMA, carcinomas de células escamosas (CCE), tumores de cerebro y tejidos blandos.

El gen afectado y el tipo de mutación correlacionan con la severidad de la enfermedad.

El riesgo de LMA se incrementa luego de los 10 años de edad. Los adolescentes sufren un alto riesgo de desarrollar CCE. El trasplante y la infección por HPV aumentan este riesgo.

Con el aumento de la sobrevivencia global luego del trasplante de CPH se observa un aumento de la frecuencia de cáncer de cabeza y cuello, esófago, vulva y ano.

Las leucemias que afectan a estos pacientes son generalmente LMA (de M0 a M7 excepto M3), aunque hay descripciones de LLA y LMMC. Son frecuentes las anomalías cromosómicas complejas, del cromosoma 7 y del 1q (usualmente duplicaciones).

Como en otros fallos medulares hereditarios, las leucemias en pacientes con AF son difíciles de tratar. Los pacientes suelen morir dentro de los 6 meses del diagnóstico.

Todos los pacientes con AF y cáncer presentan baja tolerancia a los agentes quimioterápicos que dañan el ADN. Por ello los regímenes de QMT deben ser modificados, con disminución de sus dosis o remplazo por otras terapéuticas alternativas (por ejemplo: quirúrgicas).

4. Diagnóstico

a. Test genético para mutaciones de genes FANC

Solamente la identificación de las mutaciones bialélicas en un gen FANC confirma el diagnóstico de AF. Sin embargo no se la recomienda como herramienta diagnóstica de primera línea y no está disponible en nuestro país.

El test diagnóstico para AF más extensamente utilizado es la hipersensibilidad al efecto clastogénico (ruptura cromosómica y formas radiales) del diepoxibutano (DEB) o mitomicina C (MMC). El diagnóstico de AF se hace cuando luego del cultivo de linfocitos con DEB, se demuestra un incremento entre 3 y 10 veces del número de rupturas cromosómicas respecto de los controles normales.

Puede haber falsos positivos en pacientes con AF que presentan mosaicismo hematopoyético. El test de rupturas cromosómicas puede ser difícil de interpretar también en caso de MDS/AML instalada o reciente quimioterapia. En todos estos casos el test de MMC o DEB del cultivo de fibroblastos de piel será lo apropiado para establecer el diagnóstico.

b. Indicaciones para testeo

- ▶ Hermano con AF
- ▶ Anemia aplásica
- ▶ Malformaciones congénitas:
 1. Una o más anomalías de radio o pulgares.
 2. Anomalías renales estructurales.
 3. Microftalmía.
 4. Microcefalia.
 5. Manchas café con leche.
 6. Fístula traqueoesofágica o atresia esofágica.
 7. Ano imperforado.
 8. Anomalías vertebrales.
 9. Defectos cardíacos.
 10. Defectos de miembros
- ▶ Citopenias

- ▶ Macrocitosis no explicadas por deficiencia de B12 o ácido fólico
- ▶ Incremento de Hb Fetal sin otra explicación
- ▶ SMD primario a edad temprana
- ▶ LMA primaria a edad temprana
- ▶ Sensibilidad inusual a QMT y radioterapia
- ▶ Cánceres típicos de AF a una edad inusual como CCE de cabeza y cuello en menores de 50 años, de cérvix en menores de 30 años, anovular en menores de 40 años
- ▶ Tumores hepáticos (adenomas o hepatomas sin antecedentes de alcohol o hepatitis)
- ▶ Tumor de cerebro en menores de 5 años de edad
- ▶ Tumor de Wilms en menores de 4 años
- ▶ Fallo ovárico prematuro, o reserva ovárica disminuida en menores de 30 años de edad
- ▶ Infertilidad femenina/masculina

5. Diagnósticos diferenciales

- Disqueratosis congénita
- Anemia de Blackfan Diamond
- Síndrome de Schwachman Diamond
- TAR (trombocitopenia con ausencia de radio)
- Síndrome de Holt Oram
- Síndrome de Baller Gerold
- Síndrome de Rothmund Thomson
- VACTERL-H (malformación vertebral, ano imperforado, malformaciones cardíacas, fistula traqueo-esofágica, malformaciones renales, malformaciones en extremidades, hidrocefalia)
- IVIC (oftalmoplegía, alteraciones del radio, sordera y trombocitopenia)
- Síndrome de Bloom
- Síndrome de Nijmegen
- Ataxia telangietasia
- Síndrome de Seckel

6. Tratamiento

El tratamiento va dirigido a las

- Anomalías físicas
- Fallo medular
- Enfermedades malignas relacionadas

a. Tratamiento de las anomalías físicas

Dada la posibilidad de compromiso de múltiples órganos y sistemas, estos pacientes requieren una evaluación inicial precoz multidisciplinaria para detectar y tratar las diferentes afecciones que puedan presentar. Las intervenciones quirúrgicas indicadas deben realizarse tempranamente

b. Tratamiento del fallo medular

Trasplante de CPH

Ante un nuevo diagnóstico de AF, se debe realizar el estudio de histocompatibilidad del paciente, hermanos y padres para detectar un donante histoiéntico relacionado para trasplante de CPH.

El TCPH es el único tratamiento curativo para el fallo medular, pero no previene las complicaciones no hematológicas de la AF. Sus resultados son mejores en pacientes de menor edad, por lo que, de contar con un donante histoiéntico relacionado o no relacionado, su indicación surge ante la primer citopenia que requiera tratamiento.

Algunos pacientes pueden mantener durante años una situación de aplasia moderada que no precisa tratamiento. El objetivo del tratamiento -de no contar con donante para el trasplante- es poder mantener una calidad de vida aceptable.

Los parámetros sanguíneos que indican la necesidad de iniciar el tratamiento son la presencia de una o más citopenias severas.

Andrógenos

Estimulan la producción de células sanguíneas durante un período de tiempo determinado.

Oximetolona: 2 mg/kg/día vía oral o nandrolona decanoato 1-2 mg/kg/semanal por vía intramuscular, con precaución en el lugar de la inyección por la trombocitopenia.

Inicialmente el 50-70% de los pacientes responde a este tratamiento luego de uno a dos meses en caso de la serie roja y más tardíamente la serie leucocitaria. Las plaquetas se recuperan entre 6 y 12 meses. Esta mejoría es temporal y dosis dependiente. Si no hay respuesta se puede aumentar la dosis. Los efectos secundarios como aceleración del ritmo de crecimiento, aumento de la masa muscular, virilización, hepatopatía (enfermedad obstructiva, peliosis hepática, adenoma o carcinoma) mejoran al suprimir el fármaco. El seguimiento incluye la monitorización de la función hepática, dosar la α fetoproteína, cada 2-3 meses y una ecografía abdominal anual.

Citoquinas

G-CSF: se indica si la neutropenia es aislada o la respuesta medular a los andrógenos no es adecuada.

La dosis recomendada de G-CSF es 5 μ g/kg/día. Si no hay respuesta en 8 semanas, se debe suspender el tratamiento. Está contraindicado si el paciente presenta una anomalía clonal en MO, por lo que se recomienda realizar aspirados medulares cada 6 meses durante este tratamiento y suspenderlo si hubiese evidencia de evolución clonal. Se han comunicado casos de mielodisplasia y leucemia asociados al tratamiento con G-CSF.

EPO: se utiliza para mejorar la anemia en los pacientes sin respuesta al andrógeno. Algunos autores indican dosis iniciales de 100-150 unidades/kg tres veces por semana. Suspender luego de 3 meses si no se observa respuesta al tratamiento.

Terapia transfusional

Se inicia cuando son ineficaces los tratamientos ya expuestos.

Se busca mantener una Hb > 8 g/dl y plaquetas $\geq 30.000/\text{mm}^3$, aunque dependerá de la clínica del paciente. Los concentrados de hematíes deben ser leucodepletados e irradiados para prevenir la enfermedad injerto contra huésped transfusional.

La donación familiar está contraindicada por la posibilidad de aloinmunización que puede aumentar el riesgo de rechazo en un futuro trasplante alogénico familiar.

Cada 6 meses se debe controlar el nivel de ferritina para iniciar un tratamiento quelante cuando el valor alcance los 1.500 ng/mL.

Otras medidas de soporte que van a evitar complicaciones en pacientes con AF:

- Una higiene dental cuidadosa.
- Evitar traumatismos e inyecciones intramusculares.
- Evitar drogas antiagregantes plaquetarias como aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos.
- Tratar una herida sangrante en la boca localmente con ácido épsilon-aminocaproico, o por vía oral a una dosis de 100 mg/kg c/6 hs durante 5 días, o ácido tranexámico 10-15 mg/kg c/8 hs por vía oral.

c. Tratamiento de las enfermedades malignas relacionadas

Inmunoprofilaxis del HPV.

Prevención, vigilancia, biopsia y escisión precoz de lesiones sospechosas.

Privilegiar abordaje quirúrgico en tumores sólidos.

Evitar agentes quimioterápicos alquilantes y generadores de fenómenos de entrecruzamiento, y radioterapia.

7. Seguimiento

A todo enfermo con diagnóstico de AF que no presente fallo medular se le debe realizar:

- Hemograma completo con recuento de reticulocitos 3 o 4 veces por año.
- Si desarrolla citopenias, laboratorio mensual para valorar la progresión al fallo medular global.
- Una vez por año un aspirado de médula ósea para evaluar grado de compromiso y posible evolución clonal.
- Una vez aparecida la alteración clonal, los aspirados medulares deberán realizarse cada 3 o 6 meses.

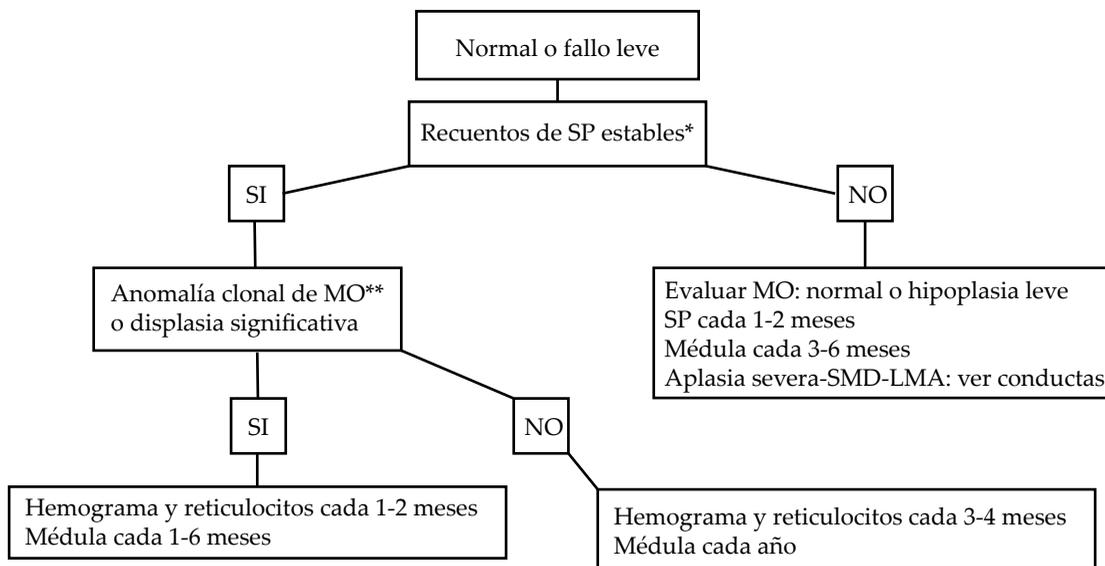
8. Recomendaciones

a. Exposiciones a evitar en pacientes con Fanconi

- drogas antiagregantes plaquetarias (aspirina, AINES): por tendencia hemorrágica.
- agentes quimioterápicos y radioterapia.
- exposición solar y a rayos X.
- tabaco.
- bebidas alcohólicas.
- pinturas, disolventes, gasolina, conservantes de la madera.
- pesticidas, herbicidas, productos de jardinería y agricultura.

b. Anestésicos permitidos: propofol, midazolam (los menos tóxicos).

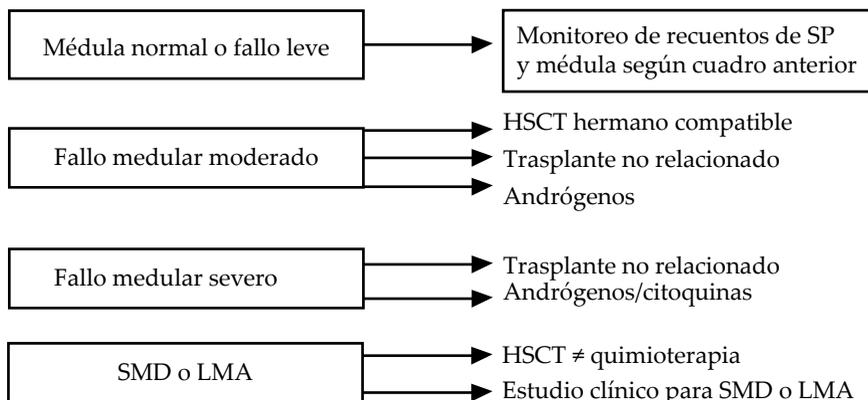
c. Monitoreo del fallo medular y de la evolución clonal



* Caída persistente o elevación de los recuentos de SP sin causa evidente requiere evaluación de médula ósea

** Anomalías clonales específicas requieren inmediata intervención terapéutica o monitoreo estricto

Conductas frente al fallo medular



d. Monitoreo de tumores sólidos

- Controlar nevos por dermatología
- Búsqueda de lesiones cancerosas en cavidad oral, cabeza y cuello, urogenital, digestivo.
- En el caso especial de mutación FANC D1/BRCA 2, por el altísimo riesgo de desarrollo de meduloblastoma RNM de encéfalo anual.

Bibliografía

- Fanconi Anemia. Guidelines for Diagnosis and Management. 2014 (4a Edición) Fanconi Anemia Research Fund, Inc.
- Bessler M, Mason PJ, Link DC, Wilson DB. Inherited bone marrow failure syndromes. En: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, et al. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood 7a Edición 2009; Pag: 307-395.
- Alter BP. Bone marrow failure: a child is not just a small adult (but an adult can have a childhood disease). Hematology. 2005; 96-103.
- Shimamura A. Clinical approach to marrow failure. Hematology. 2009; 329-337.
- Peffault de Latour R, Porcher R, Dalle JH et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia: the European group of blood and marrow transplantation experience. Blood. 2013; 122 (26): 4279-4286.
- Rosenberg PS, Socie G, Alter BP, Gluckman E. Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. Blood. 2005; 105: 67-73.
- 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 (5): 1650-1655.
- Kottemann MC, Smogorzewska A. Fanconi anemia and the repair of Watson and Crick crosslinks. Nature. 2013; 493 (7432): 356-363.
- Nalepa G, Wade Clapp D. Fanconi anemia and the cell cycle: new perspectives on aneuploidy. F1000 Prime Reports. 2014; 6: 23.
- Mehta PA, Tolar J. Fanconi Anemia Gene Reviews Seattle WA University of Washington, Seattle 2019.
- West A, Churpek. Old and new tools in the clinical diagnosis of inherited bone marrow failure syndromes Hematology. 2017:79-87.
- Alter BP. Inherited bone marrow failure syndromes: considerations pre-and post transplant Hematology. 2017:88-95.