



SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA

Síndromes de Fallo Medular

■ COORDINADOR

Dr. Brodsky, Andrés L. (albrodsky01@yahoo.com.ar)

■ AUTORES

Dr. Drelichman, Guillermo
Dra. Elena, Graciela
Dr. Fernández Escobar, Nicolás
Dra. Milovic, Vera
Dra. Ramos, Anahí
Dra. Rossi, Blanca de los Milagros

■ CONFLICTOS DE INTERÉS

Dr. Andrés L. Brodsky: *Laboratorio Alexion: miembro del grupo de oradores*

Dr. Guillermo Drelichman: *Laboratorio Alexion: honorarios por conferencias*

Dr. Vera Milovic: *Laboratorio Sanofi: honorarios por conferencias*

El resto de los autores no manifiestan poseer conflictos de interés.

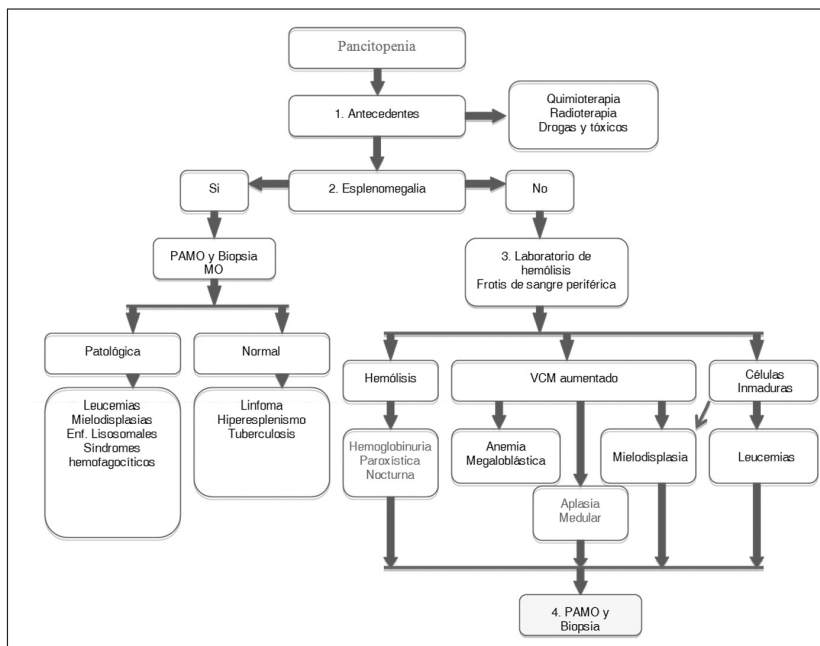
DEFINICIÓN

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

PATOGENIA

Por múltiples mecanismos disminuye la hemopoiesis y aparece pancitopenia periférica: carencias de nutrientes, toxicidad por drogas, químicos o radiaciones, enfermedades neoplásicas, metabólicas o inflamatorias que comprometen la médula ósea, etc. En estos casos se habla de fallo medular secundario. En los fallos medulares primarios, los mecanismos anteriores han sido descartados y la disminución de la hemopoiesis se debe a una enfermedad primaria de la médula ósea, de etiopatogenia aún no aclarada, en que intervienen alteraciones genéticas de las células madre hemopoéticas y fenómenos de autoinmunidad. En adelante nos referiremos exclusivamente a los fallos medulares primarios.

ALGORITMO DE ESTUDIO EN EL PACIENTE CON PANCITOPENIA



CLASIFICACIÓN

El fallo medular primario puede ocurrir a edad temprana, o más adelante en el transcurso de la vida, como manifestación de varios síndromes hereditarios -síndromes de fallo medular hereditario- o bien puede ser adquirido en cualquier momento de la vida (ej: anemia aplásica adquirida) –síndromes de fallo medular adquirido-. Dada la superposición de edades entre ambos tipos de fallo medular primario, las diferencias patogénicas (genética vs. autoinmunidad), terapéuticas y de pronóstico entre ambos grupos, es trascendente determinar el tipo de fallo medular en pacientes de edades pediátricas hasta adultos jóvenes.

SÍNDROMES DE FALLO MEDULAR ADQUIRIDO

ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA

1. Definiciones y epidemiología

La Anemia Aplásica Adquirida (AAA) es un síndrome caracterizado por pancitopenia periférica y médula ósea hipocelular más al menos 2 de los hallazgos siguientes:

- a. Hb < 10 g/dL
- b. Recuento plaquetario < $50 \times 10^9/L$
- c. Recuento de neutrófilos: < $1,5 \times 10^9/L$

Se caracteriza a la aplasia medular como severa cuando la celularidad es < 25% y se observa al menos 2 de los siguientes hallazgos: recuento de neutrófilos < $0,5 \times 10^9/L$, recuento de plaquetas < $20 \times 10^9/L$ o reticulocitos < $20 \times 10^9/L$. El término aplasia medular muy severa se reserva para cuando el recuento de neutrófilos es < $0,2 \times 10^9/L$.

Su incidencia en Occidente es de alrededor de 2 casos por millón de habitantes por año. Presenta 2 picos etarios de mayor incidencia, uno pediátrico-juvenil (10 a 25 años) y otro en mayores de 60 años.

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 stem y progenitoras hematopoyéticas.

Sin embargo, en el 15-30% de los pacientes en la edad pediátrica y en un pequeño porcentaje de la población adulta, hay alteraciones genéticas subyacentes que predisponen a la aplasia medular. Este subgrupo constituye los llamados Síndromes de Fallo Medular Hereditarios.

3. Antecedentes y examen físico

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

Si bien la relación causal entre exposición a un fármaco y la aparición ulterior de aplasia medular es dudosa, en caso de detectarse un fármaco sospechoso

TABLA 1. Agentes etiológicos como contaminantes ocupacionales o ambientales con relación a la Anemia Aplástica

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: metanfetamina, éxtasis, etc. (reportes de casos)

TABLA 2. Drogas en donde ha sido comunicada su asociación con Anemia Aplástica

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

debe evitarse la reexposición posterior al mismo (por ejemplo tras respuesta a la inmunosupresión o tras un trasplante de stem cells hemopoyéticas).

b. Examen físico

La presencia de organomegalias (esplenomegalia, adenomegalias, etc) hace improbable el diagnóstico de Anemia Aplástica.

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.
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.
6. Estudio Citogenético: 10 % los pacientes con AAA pueden presentar clones con alteraciones citogenéticas, en ausencia de SMD. 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 B19.
8. Descartar otras enfermedades autoinmunes, como el Lupus Eritematoso Sistémico (LES).
9. Estudio de fragilidad cromosómica con diepoxibutano (DEB) para descartar Anemia de Fanconi.
10. Estudio de HLA en búsqueda de potenciales donantes familiares en pacientes menores de 50 años para la eventual indicación de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas (TCPH).

5. Diagnósticos diferenciales de la anemia aplástica adquirida

1. Síndrome Mielodisplásico Hipoplásico (SMDH): en la biopsia de MO puede observarse intensa displasia de la serie roja, tanto en SMD como en AA. En la AAA NO se observa displasia de las series megacariocítica ni granulocítica, hallazgos propios de un SMDH. Sin embargo, la severa hipoplasia puede impedir visualizar la displasia en las series granulocítica y megacariocítica.
2. Leucemias agudas hipoplásicas (mieloide y linfoide) hipocelulares
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

- Trasplante de células progenitoras hemopoyéticas (TCPH) de donante relacionado: tratamiento de primera línea en
 - En pacientes pediátricos o adultos hasta 50 años
 - Ausencia de comorbilidades significativas
 - Presencia de un donante familiar histoiéntico
- Tratamiento inmunosupresor (IS): en pacientes sin indicación de TCPH o que no cuenten con donante histoiéntico relacionado.

6.1 Medidas de soporte

1. Transfundir plaquetas si el nivel es $< 10.000/\text{mm}^3$. Si el paciente se encuentra febril, transfundir con < 20.000 plaquetas/ mm^3 . Las transfusiones de plaquetas i) generan el riesgo de sensibilizar a un paciente que potencialmente requiera de un TCPH pero ii) el primer episodio de sangrado en un paciente puede ser fatal.
2. Durante la administración de GAT mantener un nivel de plaquetas $> 30.000/\text{mm}^3$. Se desaconseja transfundir durante la infusión de ATG por el efecto antiplaquetario de esta droga.
3. Mantener una Hb ≥ 7 g/dL, de acuerdo a las comorbilidades y estado hemodinámico del paciente. Los pacientes que reciben transfusiones corren riesgo de sensibilización y si se superan las 20 transfusiones tienen riesgo de sobrecarga de hierro.
4. Leucodepleción de glóbulos rojos y plaquetas.
5. Transfundir productos 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 evidencia y consensos sobre profilaxis antimicrobiana en el paciente con aplasia medular tratado con inmunosupresión, se sugiere

evaluar en cada caso individual y en cada institución la administración de profilaxis antibiótica y antifúngica en los pacientes con neutropenia severa.

6.2 Tratamiento Inmunosupresor (IS)

El tratamiento estandarizado utiliza las siguientes drogas en conjunto: Globulina anti-timocítica (GAT), Ciclosporina (CSA) y Metilprednisona.

1. *Globulina anti-timocítica (GAT)* obtenida por inmunización de conejos o caballos con timocitos humanos. En la actualidad, en la Argentina no se comercializa la GAT equina, de elección por haber sido superior en un estudio prospectivo comparativo. Una tercera globulina antilinfocitaria se obtiene de la línea celular de LLAT Jurkat.

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.

La depleción ocurre a las 24 horas de la primera dosis, y el efecto es profundo y prolongado.

Dosis:

- Globulina Anti – Timocitos de conejo: 3,75 mg/kg/día x 5 días o 1,5 fco. ampolla/10 kg peso/día x 5 días.
- Globulina Anti – línea celular LLAT Jurkat: 10 mg/kg/día x 5 días

La infusión se realiza durante 12 - 18 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, con aparición de anafilaxia, fiebre, temblores, rash, hipertensión, hipotensión, plaquetopenia.

La enfermedad del suero, consecuencia de la administración de esta proteína heteróloga, ocurre entre 7 y 14 días de iniciada la infusión y se manifiesta por artralgias, mialgias, rash, fiebre y/o proteinuria. Se previene con el empleo 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 GAT, de 1 mg/kg/día desde el día 6 al 11 y descenso gradual hasta suspensión el día 21.
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 GAT, o más tardíamente, una vez suspendida la metilprednisona.

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 su estado inmune se agravará los primeros meses post infusión de la GAT.

6. 3 Respuesta al tratamiento

Las tasas históricas de respuesta publicadas son de 50% -70%. Sin embargo, los últimos trabajos prospectivos con ATG de conejo mostraron resultados inferiores, del orden del 35% - 50%.

La respuesta es evidente dentro a los 3-4 meses de iniciado el tratamiento. Un número importante de pacientes mejora la calidad de la respuesta a los 6 meses. La mortalidad temprana reportada es de 0 a 6 %.

Tipos de respuesta al tratamiento inmunosupresor:

- *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.

- *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 lapso de tiempo de 4 semanas.

- *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 de tiempo 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 x 10⁹/L
3. Reticulocitos < 25 x10⁹/L.

6. 4 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 Mielode Aguda (LMA) o Síndrome Mielodisplásico (SMD).

Las tasas de recaída publicadas oscilan del 13% en pacientes pediátricos al 20% en adultos, a 5 años post-tratamiento. Se han reducido significativamente desde la década de 1980, con la administración prolongada de CSA. La mayoría de los pacientes que recaen lo hacen entre los 2 a 4 años post-tratamiento. Aproximadamente el 60% pueden responder a un segundo ciclo de GAT más CSA.

6.5 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.

El descenso rápido de la CSA se correlaciona con desarrollo de recaída de la enfermedad.

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

6.6 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.

Sí se evidencia: menor incidencia de infecciones y reducción en los días de internación.

Se ha reportado la asociación de su administración prolongada con desarrollo de evolución clonal a LMA y MDS.

Por ello, se recomienda su empleo sólo en pacientes con infecciones severas, que han presentado elevación del recuento de neutrófilos dentro de la semana de iniciado el G-CSF y por un período de hasta 15 días.

6.7 Pacientes refractarios al primer ciclo de tratamiento inmunosupresor

Excepto el TCPH, ninguna otra terapia ha demostrado hasta la fecha ser una opción terapéutica apropiada, en pacientes refractarios.

Algunos pacientes pueden presentar respuesta a:

- Nuevo ciclo de GAT + CSA (30%)
- Danazol: logra 20% de RC a 3 meses de iniciado el tratamiento. Es una opción terapéutica para los pacientes mayores de 70 años
- Aumentar los niveles de CSA: puede mejorar la respuesta
- Alentuzumab: presenta una tasa de respuestas de 55-60% pero con recaídas frecuentes
- En casos anecdóticos: Daclizumab: anticuerpo monoclonal anti CD25: respuesta en 20%. Micofenolato. Sirolimus.
- Ciclofosfamida en altas dosis: 45 mg/kg/día x 4 días. Se observa respuesta en 40% de los pacientes, pero con alta morbimortalidad debida a una aplasia muy prolongada.

6.8 Tratamiento de la AA en pacientes embarazadas

En mujeres tratadas previamente con IS el embarazo puede inducir recaídas de la enfermedad en un 33%, pero no en aquellas 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/ μ L
- Iniciar tratamiento sólo si la paciente presenta requerimiento transfusional. Se desaconseja utilizar GAT, dado que es potencialmente riesgoso. El uso de CSA es seguro para la madre y para el feto.

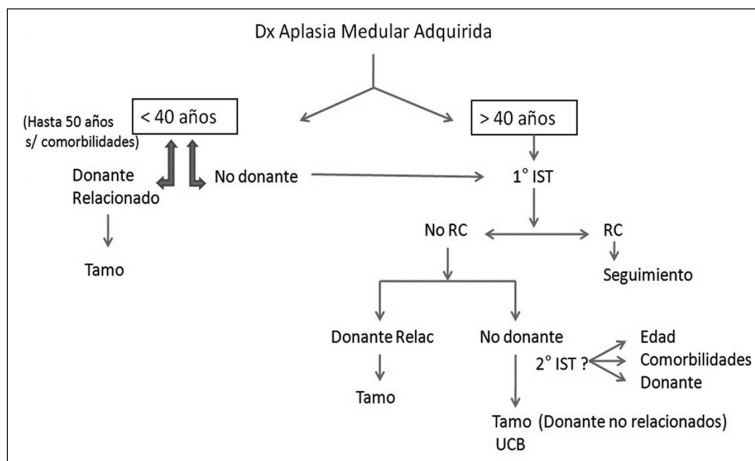
7. Evolución clonal

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. Los pacientes que desarrollan MDS tienen indicación de realizar TCPH. En general se asocia a presencia de monosomía del Cromosoma (Cr) 7 aislada. Raramente se observa delección del brazo largo del Cr 3 (3q-), trisomía del Cr 8 (+8), delección del brazo largo del Cr 13 (13q-), delección Y (-Y), o una translocación entre los Cr 12 y 13 (t(12;13)). El mecanismo etiológico preciso se desconoce.

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

Un 20% de los pacientes pueden presentar expansión de un clon HPN, con evolución a una hemólisis intravascular clínicamente manifiesta.

8. Algoritmo de tratamiento de la AAAS



9. Recomendaciones

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 x10 ⁹ /L	< 0,5 x 10 ⁹ /L	< 0,2 x 10 ⁹ /L
Serie plaquetaria	< 50 x 10 ⁹ /L	< 20 x 10 ⁹ /L	< 20 x 10 ⁹ /L
Celularidad medular	Disminuida	< 25%	< 25%

Estudios recomendados en pacientes con aplasia medular (grado 1)

1. Hemograma con reticulocitos.
2. Bioquímica de la sangre: función renal, LDH, hepatograma, haptoglobina y función tiroidea.
3. Frotis de sangre periférica.
4. Punción Aspiración de Médula Ósea (PAMO) y Biopsia de Médula Ósea (BMO).
5. Citometría de flujo de médula ósea/sangre periférica: para detectar blastos y pequeños clones HPN.
6. Estudio Citogenético: 10% los pacientes con AAA pueden presentar clones con alteraciones citogenéticas, en ausencia de SMD. 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 B19.
8. Descartar otras enfermedades autoinmunes, como el Lupus Eritematoso Sistémico (LES).
9. Estudio de fragilidad cromosómica con diepoxibutano (DEB) para descartar Anemia de Fanconi.
10. Estudio de HLA de potenciales donantes familiares de Células Progenitoras Hematopoyéticas en menores de 50 años.

Diagnósticos diferenciales de la anemia aplásica adquirida

1. Síndrome Mielodisplásico Hipoplásico
2. Leucemias agudas hipoplásicas (mieloide y linfoide) hipocelulares
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

Medidas de soporte (Grado 2a)

1. Transfundir plaquetas si el nivel es $< 10.000/\text{mm}^3$ o < 20.000 plaquetas/ mm^3 + 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. Leucodepleción de glóbulos rojos y plaquetas.
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 evidencia y consensos sobre profilaxis antimicrobiana, evaluar en cada caso individual y en cada institución la administración de profilaxis antibiótica y antifúngica en los pacientes con neutropenia severa.

TABLA. Tipos de respuesta al tratamiento inmunosupresor

Resultados	Respuesta Completa	Respuesta Parcial	No respondedores
Independencia Transfusional	Si	Si	No
Hb > 11 g/dL + Plaquetas $> 100 \times 10^9/\text{L}$ + Neutrófilos $> 1,5 \times 10^9/\text{L}$	Si	No	No

10. Bibliografía

- Marsh JCW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. Br J Haematol. 2009; 147:43-70.
- 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.
- Scheinberg P, et al. Predicting response to immunosuppressive therapy and survival in severe aplastic anaemia. Br J Haematol. 2008; 144: 206-216.
- Gupta V, et al. Impact of age on outcomes after bone marrow transplantation for acquired aplastic anemia using HLA-matched sibling donors. Haematologica. 2010; 95 (12): 2119-2125.
- Guinan EC. Diagnosis and management of aplastic anemia. Hematology. 2011: 76-81.

HEMOGLOBINURIA PAROXISTICA NOCTURNA

1. INTRODUCCION

La H.P.N. es una enfermedad clonal no maligna de la hemopoyesis que se origina a partir de una mutación del gen PIG-A en una stem cell hemopoética. 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 acompañante que son de grado variable y las trombosis, con frecuencia en sitios inusuales. Una serie de síntomas y signos deteriora mucho la calidad de vida de estos enfermos, como la disnea, la fatiga, la disfagia, los episodios de dolor abdominal y la disfunción eréctil en los varones. Por su valor pronóstico, los compromisos más importantes son las trombosis, el daño renal, la hipertensión pulmonar y, menos frecuentemente, la evolución clonal.

2. DIAGNÓSTICO

Históricamente el diagnóstico de la HPN se efectuó evidenciando una mayor sensibilidad de los glóbulos rojos del paciente, respecto de controles normales, a la lisis por el complemento activado, ya sea por acidificación del plasma (test de Ham) o por aumento de su osmolaridad (test de sucrosa). Estos tests presentan baja sensibilidad.

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
 - Hemoglobinuria
 - Hemosiderinuria
2. Hemólisis no explicada + 1 de los siguientes
 - Ferropenia
 - Dolor abdominal o espasmos esofágicos
 - Trombosis
 - 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
 - Localizaciones venosas atípicas: esplácnica, cerebral o dérmica
 - Con signos de hemólisis
 - Con 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**, donde normalmente sólo se encuentran células diferenciadas de los diferentes linajes hemopoyéticos.

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

El **tamaño del clon HPN** se debe evaluar **en granulocitos y monocitos** pero no en linfocitos, debido a su larga vida media.

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 (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, hemoglobina libre en plasma, hemosiderinuria, uremia, creatininemia, ferremia, transferrina, saturación de la transferrina, ferritina, dosaje de eritropoyetina, test de Ham, complemento hemolítico total, C3, C4 y dímero D, clearance de creatinina y orina completa
2. ASPIRADO y BIOPSIA de MEDULA OSEA con estudio citogenético e inmunomarcación
3. ECOCARDIOGRAMA BIDIMENSIONAL con doppler para detectar hipertensión pulmonar
4. ECOGRAFIA ABDOMINAL CON DOPPLER VENOSO o ANGIORRESONANCIA VENOSA espleno-porto-mesentérica y de venas suprahepáticas ante síntomas de dolor abdominal para detectar trombosis venosas

4. CLASIFICACION

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 presencia de un clon HPN:

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

Crterios de severidad

En pacientes con enfermedad hemolítica, los siguientes signos y síntomas son marcadores de enfermedad de peor pronóstico por lo que deben ser especialmente detectados

- Trombosis o embolia que requiera anticoagulación
- Transfusión de ≥ 4 unidades de glóbulos rojos en el último año y/o anemia sintomática en paciente que rehúsa ser transfundido
- Requerimiento continuado o frecuente de corticoides en dosis >8 mg/d de meprednisona para mitigar la hemólisis intravascular
- Deterioro de la función renal (clearance de creatinina <60 mL/min) debida a la HPN
- Hipertensión pulmonar o disnea secundarios a la HPN
- 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)
 - Disfagia severa

5. TRATAMIENTO

Modalidades terapéuticas

1. Soporte
2. Esteroides
3. Eculizumab
4. Trasplante alogénico de stem cells hemopoyéticas

1. Tratamiento de soporte. Incluye las siguientes medidas terapéuticas

- I. Transfusiones: **para anemia severa y/o sintomática**. Los glóbulos rojos deben estar **leucodeplecionados**, 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: para profilaxis del tromboembolismo venoso

2. Hormonas esteroideas. Incluyen los corticoides y los anabólicos androgénicos

- 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 -aumento en la hemoglobina o reducción limitada de la hemólisis- en las primeras 6 a 8 semanas de tratamiento.

3. Eculizumab: es un anticuerpo monoclonal quimérico (murino humanizado) dirigido contra la fracción C5 del complemento. Se une a C5 y bloquea su activación, por lo que no se generan C5a (un potente quimiotáctico) ni C5b, lo que impide la formación consiguiente del complejo de ataque de membrana del complemento. Administrado por vía intravenosa, su vida media de eliminación es de $272 \pm 82 \text{ hs}$. y la actividad hemolítica del complemento se bloquea con niveles $> 35 \mu\text{g}/\text{mL}$.

El bloqueo de la formación del complejo de ataque de membrana 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.

Indicaciones

1. Tratamiento de soporte

En pacientes con enfermedad hemolítica sin criterios de severidad. El paciente manejado con tratamiento de soporte requiere una explicación de los riesgos y complicaciones de la enfermedad -con la indicación de concurrir a la consulta ante cualquier evento significativo- y un control médico periódico con estudio del compromiso de los órganos blanco de la HPN, para evaluar la continuidad del tratamiento de soporte o el cambio a otra modalidad terapéutica.

Profilaxis antitrombótica primaria mediante anticoagulación

La anticoagulación para profilaxis antitrombótica primaria es muy controvertida en HPN, ya que un estudio retrospectivo la avala mientras otro la desestima. Por lo tanto en pacientes que reciben 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/ μ L).

2. 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 (suprafisiológicas) de 0,5 a 1 mg/kg/d de meprednisona. La indicación clásica es administrar un curso corto (1 semana) para frenar la crisis hemolítica severa y reducir rápidamente las dosis y pasar a un régimen de días alternos (por ejemplo: 16 mg c/2 días). En muchos casos la hemólisis recrudece con el descenso de dosis y obliga al empleo de dosis elevadas por tiempo prolongado.

3. Eculizumab

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

- Una reducción veloz y sostenida de la hemólisis intravascular (medida por el descenso de los niveles de LDH)
- Una veloz mejoría de la fatiga y de la disnea (a la semana del inicio del eculizumab)
- Una reducción de los requerimientos transfusionales
- Un aumento de los niveles de hemoglobina
- Una reducción >80% en la incidencia de eventos tromboembólicos
- En los pacientes con deterioro de la función renal, mejoría (en la mayoría) o estabilización (en el resto) de su función renal

- Una reducción de la presión arterial sistémica y de los niveles del péptido natriurético cerebral (BNP), como marcador de un descenso de la presión arterial pulmonar
- Una sobrevida a 5 años mayor al 95%, similar a la de controles normales de igual sexo y edad

El eculizumab está indicado en **pacientes con**

1. Hemólisis intravascular clínicamente manifiesta (LDH > 1,5 x Límite Superior Normal)
2. Debida a la HPN, con la demostración de una población clonal significativa (> 10% medida en neutrófilos o monocitos)*
3. + uno o más de los criterios de severidad

*El tamaño del clon no debe medirse en hematíes, ya que por hemólisis y/o transfusiones su magnitud con frecuencia se subestima

Monitoreo del tratamiento con eculizumab

La LDH es el marcador más sensible y fidedigno de la presencia de hemólisis intravascular. Se deben medir sus niveles en forma seriada, para monitorear el tratamiento y detectar escapes hemolíticos por una menor vida media del anticuerpo o por una mayor activación del complemento (por ejemplo por una infección intercurrente, un traumatismo, etc.).

Suspensión del tratamiento con eculizumab por remisión de la HPN

Algunos pacientes en tratamiento con eculizumab presentan espontáneamente un **descenso 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 tratamiento con eculizumab, ya que el riesgo consecuente de trombosis o de daño de otros órganos blanco (riñón, hipertensión pulmonar) disminuye marcadamente. Se sugiere monitorear los niveles de LDH durante el mes posterior a la suspensión del mismo para detectar un rebrote de la hemólisis”.

4. Trasplante Alogénico de Células Progenitoras Hematopoyéticas (TCPH)

El TCPH continua siendo hasta la fecha la única estrategia de tratamiento curativa para esta entidad, sin embargo, se asocia a una alta morbimortalidad. En noviembre de 2011, una reunión de expertos en HPN y Trasplante de Médula Ósea revisó la experiencia existente. Sus conclusiones fueron:

1. Eculizumab es la indicación para los casos de hemólisis intravascular (HPN clásica) y también en la prevención de los eventos tromboembólicos.
2. Tanto los regímenes mieloablativos como los de intensidad reducida han demostrado ser útiles para curar la enfermedad. Las ventajas de uno sobre otro requieren todavía de un mayor análisis. En pacientes con

disfunción de órganos moderada o edad avanzada, se sugiere el RIC por la mejor tolerancia.

3. En la era del ecilizumab las indicaciones del TACPH son
 - Evolución a aplasia severa, o a otra mielopatía clonal
 - Refratariedad al ecilizumab
 - Presencia de un donante singénico

5. Tratamiento del 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 ecilizumab) al tratamiento no está aún adecuadamente estudiada.

Por ello, salvo que exista contraindicación para la anticoagulación, **la recomendación es un tratamiento combinado con ecilizumab y anticoagulación**. Se desconoce si la anticoagulación puede suspenderse tras un período sin nuevas trombosis (por ejemplo 6, 12 ó 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 (por tener un clon HPN > 50% y dímero D muy elevado sin trombosis, por ejemplo) y que inicia tratamiento con ecilizumab por una indicación diferente a una trombosis, puede suspender la anticoagulación, ya que su riesgo de trombosis -y su dímero D- disminuyen con el bloqueo del complemento.

Fibrinolíticos

La fibrinólisis por vías sistémica o endovascular han sido empleadas exitosamente en casos de HPN con trombosis venosas severas, con riesgo de vida del paciente, tras el fracaso de la anticoagulación y con efectos beneficiosos en hasta 6 semanas post inicio del evento trombótico. Su riesgo de sangrado mayor es importante (del orden del 20%), por lo que se reserva como procedimiento de salvataje tras el fracaso de la anticoagulación + ecilizumab. Sus indicaciones lógicas son.

1. **Pacientes con trombosis venosas que amenacen la vida** (suprahepática, cerebral, renal, mesentérica, etc.)
2. **Sin respuesta a anticoagulación** (+ ecilizumab si está disponible)
3. **Menos de 2 meses del comienzo del episodio trombótico**

Las condiciones necesarias para poder indicar este tratamiento son

- Ausencia de sangrado activo
- Recuento plaquetario > 50.000/ μ L o con cobertura de transfusión de plaquetas

- Estudios por imágenes disponibles para demostrar la presencia de trombosis y evaluar su respuesta al tratamiento (y determinar así su duración)
- En terapia intensiva, con una vía central colocada para evitar punciones venosas y especialmente arteriales
- Idealmente dosar niveles de plasminógeno en casos de síndrome de Budd-Chiari severo y de ser bajos, con aporte adicional de 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 y si no ocurrió un sangrado mayor se reinicia la infusión de tPA (otro ciclo de 24 hs), que pueden repetirse las veces necesarias (se han administrado hasta 5 cursos diarios consecutivos de tPA en la literatura).

6. Paciente con HPN y embarazo

El embarazo y el puerperio constituyen situaciones de alto riesgo para las pacientes con HPN. Las revisiones de la literatura y una serie retrospectiva de pacientes con tratamiento de soporte muestran una alta morbimortalidad embriofetal con 12% de muertes espontáneas o abortos terapéuticos y 28% de prematuridad y una alta morbimortalidad materna gestacional y puerperal con 8% de mortalidad, 24% de trombosis o hemorragias y requerimientos transfusionales en más del 50% de las pacientes. Por ello el consejo clásico para toda mujer joven con HPN es evitar los embarazos.

Para el caso de la paciente con HPN que cursa un embarazo, las recomendaciones clásicas son:

- Aporte intensivo de hierro y folato (oral o con frecuencia parenteral)
- Anticoagulación con heparina de bajo peso molecular durante todo el embarazo y el puerperio
- Rotar a heparina no fraccionada peri parto inmediato

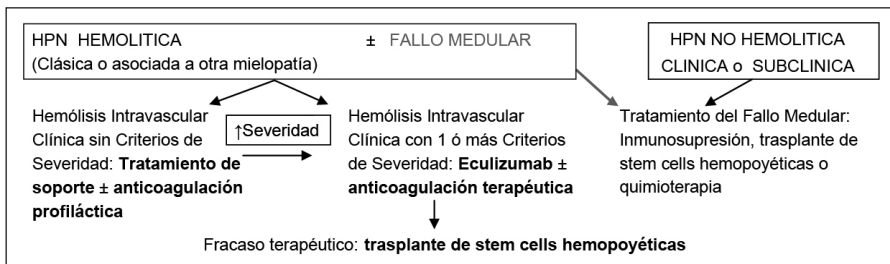
Pese a aplicarse estas indicaciones, los requerimientos transfusionales y las trombosis son frecuentes en estas pacientes.

Aún no se conoce la seguridad del eculizumab en la gesta y el puerperio. En la limitada experiencia disponible, no hubo morbimortalidad embriofetal en ninguna de las exposiciones maternas al eculizumab y los niveles de pasaje trasplacentario parecen ser bajos o nulos. El bajo pasaje a leche materna sugiere que no sería necesario evitar la lactancia.

Su indicación parece razonable en estas circunstancias, por lo que se sugiere una discusión informada entre el médico y la paciente (y su pareja) para compartir la decisión final. En caso de ser empleado, hay que monitorear el efecto

del eculizumab, ya que la dosis requerida suele aumentar con el progreso de la gesta, con aparición de escapes hemolíticos.

6. ALGORITMO TERAPÉUTICO EN HPN



7. RECOMENDACIONES

8.1 en que circunstancias clinicas pedir estudio para detectar clones hpn (Categoría 1)

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

8.2 muestra requerida e informacion necesaria de la citometria de flujo para hpn (Categoría 1)

1. La muestra para el diagnóstico de HPN por citometría de flujo es la sangre periférica.
2. Es necesario demostrar el déficit de expresión de 2 ó más proteínas asociadas a GPI en 2 ó más líneas celulares hematopoyéticas distintas
3. El tamaño del clon HPN se debe evaluar en granulocitos y monocitos

8.3 estudios en pacientes con 1 clon HPN (Categoría 1)

1. Laboratorio para evaluar:
 - a. Fallo medular concomitante y su severidad: hemograma completo, recuento de reticulocitos

- b. Hemólisis intravascular: hepatograma, LDH, haptoglobina, hemoglobina libre en plasma, hemosiderinuria
 - c. Ferropenia: ferremia, transferrina, saturación de la transferrina, ferritina
 - d. Compromiso renal: uremia, creatininemia, clearance de creatinina, orina completa
 - e. Respuesta al tratamiento: test de Ham, complemento hemolítico total, C3, C4
 - f. Activación de la coagulación: dímero D
2. **Estudio de médula ósea** con citogenética e inmunomarcación para evaluar mielopatía concomitante
 3. **Ecocardiograma bidimensional con eco 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

8.4 criterios de severidad de la HPN: presencia de 1 ó más de los siguientes

1. Trombosis o embolia que requiera anticoagulación
2. Transfusión de ≥ 4 unidades de glóbulos rojos en 12 meses o anemia sintomática
3. Requerimiento de corticoides en dosis >8 mg/d de meprednisona
4. Deterioro de la función renal (clearance de creatinina <60 mL/min)
5. Hipertensión pulmonar o disnea secundarios a la HPN
6. Síntomas severos
 - Fatiga que impide las actividades habituales
 - Dolor gastrointestinal crónico o episódico
 - Disfagia severa

8.5 indicaciones terapéuticas

1. **Soporte:** pacientes con HPN hemolítica sin criterios de severidad (Categoría 2A)
2. **Anticoagulación como profilaxis antitrombótica primaria:** pacientes con riesgo elevado de trombosis (clon HPN $> 50\%$ y/o dímero D elevado y/o edad y/o comorbilidad) y bajo riesgo de sangrado (plaquetas $> 100.000/\mu\text{L}$). Evaluar riesgo-beneficio en cada paciente (Categoría 2 A)
3. **Eritropoyetina:** pacientes con reticulocitos $< 100.000/\mu\text{L}$ y dosaje de eritropoyetina < 200 mU/ μL . Especialmente si hay compromiso de la función renal (Categoría 2A)

4. **Corticoides:** hemólisis muy sintomática y/o plaquetopenia severa sin acceso a ecuzumab. A dosis de hasta 1 mg/kg/d de meprednisona por períodos cortos (1 semana) y reducir rápidamente a 16 mg c/2 días (Categoría 2A)
5. **Danazol:** pacientes con evidencias de fallo medular concomitante (Categoría 2A)
6. **Ecuzumab:** pacientes con HPN hemolítica y al menos 1 criterio de severidad (Categoría 1)
7. **Trasplante alogénico de stem cells hemopoyéticas (Categoría 2A):** pacientes con
 - a. aplasia medular severa
 - b. evolución clonal (mielodisplasia/LMA)
 - c. donante singénico
 - d. falla de respuesta al ecuzumab (trombosis recurrente, hemólisis severa persistente)

Situaciones especiales (Categoría 2A)

1. **HPN + Trombosis venosa profunda:** Ecuzumab + anticoagulación por tiempo indefinido
2. **HPN + embarazo/puerperio:**
 - a. Aporte intensivo de hierro y folato
 - b. Anticoagulación con heparina durante todo el embarazo y el puerperio
 - c. Anticoagulación con heparina no fraccionada peri parto inmediato
 - d. Evaluar en cada caso individual el empleo de ecuzumab

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria from Bench to Bedside. Pu JJ, Brodsky RA. Clin Trans Sci. 2011; 4: 219-224.
2. Diagnosis and Management of PNH. Parker C, Omine M, Richards, Nishimura J, Bessler M, Ware R, et al. Blood 2005; 106: 3699-709.
3. Guidelines for the Diagnosis and Monitoring of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Related Disorders by Flow Cytometry. Borowitz MJ, Craig FE, DiGiuseppe JA, Illingworth AJ, Rosse W, Sutherland DR et al. Cytometry Part B (Clinical Cytometry). 2010; 78B:211-230.
4. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). Hall C, Richards S, Hillmen P. Blood. 2003; 102: 3587-91
5. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. Peffault de Latour R, Mary JY, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Mohty M, et al. Blood. 2008;112:3099-3106
6. Effect of the complement inhibitor ecuzumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, et al. Blood. 2007; 110: 4123-8.

7. The Complement Inhibitor Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al. *NEJM*. 2006; 355: 1233-43.
8. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. *Blood* 2008; 111:1840-7.
9. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. *Blood*. 2011;117(25): 6786-6792
10. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Peffault de Latour R, Schrezenmeier H, Bacigalupo A, Blaise D, de Souza CA, Vigouroux S, et al. *Haematologica*. 2012 [Epub ahead of print].
11. Thrombolytic therapy is effective in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a series of nine patients and a review of the literature. Araten DJ, Notaro R, Thaler HT, Kernan N, Boulad F, Castro-Malaspina H, et al. *Haematologica*. 2012; 97 (3): 344-52.
12. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and pregnancy before the eculizumab era: the French experience. De Guibert S, Peffault de Latour R, Varoqueaux N, Labussière H, Rio B, Jaulmes D, et al. *Haematologica*. 2011; 96 (9): 1276-83.
13. The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long term eculizumab. Kelly R, L Arnold, SJ Richards, A Hill, C Bomken, J Hanley, et al. *Br J Haematol*. 2010; 149: 446-50.

SINDROMES 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 SFM 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 una alto grado de solapamiento entre los diferentes síndromes. Se destacan anomalías craneofaciales, esqueléticas, cardiovasculares, pulmonares, renales, neurológicas así como de la piel, ojos y oídos (ver tabla).

TABLA 1. Alteraciones somáticas en fallos medulares congénitos

Sistema	Anemia de Fanconi (FA)	Anemia Blackfan Diamond (ABD)	Disqueratosis Congénita
Piel	Manchas café con leche	-	Pigmentación reticulada
Talla baja	Hiperpigmentación	-	Uñas displásicas
Miembros superiores	Pulgar y radio anormales	Pulgares anormales o trifalángicos.	Si. Retardo del crecimiento intrauterino
Gónada masculina	Hipogonadismo	Hipoplasia tenar	Uñas displásicas
Cabeza y cara	Criptorquidia	-	Hipogonadismo
Ojos	Microcefalia	-	Estenosis uretral
Renal	Cara triangular	Hipertelorismo	Microcefalia
Orejas y audición	Microftalmia	-	Estenosis del conducto lagrimal
Miembros inferiores	Ectópico	Raro	Retinopatía exudativa
Cardiopulmonar	En herradura	-	-
Gastrointestinal	Canales pequeños	Microtia	Sordera rara vez
Pelo	Sordera	-	Uñas displásicas en pies
Oral	Luxación congénita de cadera	Defectos del septum auricular y ventricular	Fibrosis pulmonar
Esqueleto	Raro	-	Fibrosis esofágica
Retraso en el desarrollo	Atresia, ano imperforado	-	Fibrosis hepática
Sistema Nervioso Central	-	-	Escaso, color claro y grisáceo
Fenotipo Normal	Alguno	Fisura labiopalatina	Leucoplasia
	Pituitaria pequeña	Cuello corto	Osteoporosis
	Aprox 25%	Sprengel Klippel Feil	Necrosis aséptica
		Raro	Alguno
		-	Hipoplasia cerebelar
		Aprox 70%	Aprox 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, anomalías físicas congénitas variables y predisposición a enfermedades malignas.

2.GENÉTICA

Se describen formas familiares y esporádicas, la más frecuente es la forma autosómica dominante, que se presenta en varones y mujeres. 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. También se ha detectado la alteración de los genes 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% de los casos) entre otros hallazgos.

Actualmente se interpreta a DBA como un defecto en el funcionamiento ribosomal (ribosomopatía). El RPS 19 está involucrado en la síntesis de proteínas y su afectación origina “in vitro” una alteración de la diferenciación y proliferación eritroide. 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.

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 anomalías físicas. Las más comunes son: defectos de la línea media craneofacial (paladar hendido), hipertelorismo, malformaciones renales, cardíacas de diversa gra-

vedad, alteraciones en falanges y talla corta. Se describen algunos casos de deficiencia mental.

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 elevados niveles de adenosina deaminasa (ADA) en los hematíes. 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 CONGENITOS	Anemia de Fanconi Sme. de Shwachman-Diamond Sme. de Pearson Disqueratosis congénita S.Hoyeraal-Hreidarsson (variante de Disqueratosis congénita sintomática desde edad 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 post-trasplante ABO incompatible Smes. mielodisplásicos
--	---

6. TRATAMIENTO

1. **Corticoides:** 60% a 80% de los pacientes responde a los corticoides. La dosis convencional son 2 mg/kg/día. 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; en ocasiones se logra mantener al paciente con bajas dosis que se administran en días alternos.

No se deben administrar corticoides en etapas críticas en el crecimiento: primer año de vida y 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. Esta córticorresistencia debe ser reevaluada siempre que se vaya a emprender tratamientos cruciales, especialmente un trasplante de médula ósea.

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.

2. **Transfusión de glóbulos rojos:** los pacientes primaria o secundariamente refractarios a corticoides se manejan con 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, lo que lleva aparejado una progresiva sobrecarga 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-.
3. **Quelación de hierro:** la hemocromatosis secundaria a transfusiones, después de la mortalidad asociada al trasplante de stem cells hemopoéticas, constituye la 2ª causa de fallecimiento de los pacientes con DBA. Se inicia el tratamiento quelante del hierro con los mismos parámetros que en otras patologías (talasemias, aplasias, etc.): >10 transfusiones de hematíes y/o ferritina >1.000 ng/mL. El tratamiento se monitorea con controles de ferritina sérica, contenido de hierro hepático y medición de la carga férrica a través de estudios de resonancia magnética hepática y cardíaca a través de T2*. Se emplean el deferasirox (por vía oral en dosis de 20 a 40 mg/kg/d), la deferoxamina por vía subcutánea o intravenosa (50 a 60 mg/kg/d) si la respuesta al deferasirox es inadecuada y la combinación de deferoxamina y deferiprone en caso de hemosiderosis cardíaca severa sintomática.
4. **Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.** Este tratamiento, en caso de ser exitoso, restaura la hematopoyesis normal. Existe consenso de realizar el procedimiento en aquellos pacientes dependientes de transfusiones con hermano histoiéntico. En estos casos el trasplante es exitoso en 90% de los casos en pacientes entre 3 y 9 años y en el

70% en los mayores de 9 años. Los hermanos 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 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 hematíes y los efectos del trasplante de células progenitoras hemopoyéticas. La supervivencia 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 en estos pacientes 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. Períodos de rápido crecimiento (menores de un año o en pubertad)
- b. Resistencia a corticoides
- c. Toxicidad por corticoides
- d. Embarazo
- f. Perioperatorio de cirugías programadas

Recomendaciones

- I. Transfundir glóbulos rojos leucodeplecionados de donantes no emparentados para disminuir la sensibilización a aloantígenos.
- II. 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.
- III. 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 stress (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)

Indicaciones

- a. Resistencia a corticoides (con donante histoidéntico 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 histoidéntico, emparentado o no)

10. 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, pag 1-8
- Dhoerty L, Sheen M R, Vlachos A, et al. Ribosomal protein genes RPS 10 and RPS26 are commonly mutated in Diamond-Blackfan anemia. American Journal of Human Genetics. 2010; 86 (2): 222-8.
- Sieff CA, 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 E. Muir. How I treat Diamond-Blackfan Anemia. Blood. 2010; 116 (19): 3715-23.
- Lipton J M, 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.