

Síndromes de fallo medular



Coordinador:

Brodsky, Andrés L
albrodsky01@yahoo.com.ar

Autores:

Carnelutto, Natalia
Casiraghi, Gabriel
Cuello, Fernanda
Elena, Graciela
Martínez, Gabriela
Milovic, Vera
Ramos, Anahí
Rossi, Blanca de los Milagros
Wannesson Bruno
Watman, Nora
Wilberger, Silvina

Declaración de conflictos de interés:

Andrés Brodsky declara haber recibido honorarios por parte de Alexion, Raffo y Pint Pharma por concepto de conferencias, actividades educativas y asesorías en las que ha participado. Natalia Carnelutto declara haber recibido honorarios por parte de Raffo por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Gabriel Casiraghi declara haber recibido honorarios por parte de Raffo por concepto de actividades educativas en las que ha participado. Graciela Elena declara haber recibido honorarios por parte de Sanofi por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Vera Milovic declara haber recibido honorarios por parte de Novartis y Raffo por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Blanca Rossi declara haber recibido honorarios por parte de Alexion y Pint Pharma por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Bruno Wannesson declara haber recibido honorarios por parte de Raffo, Pint Pharma, Terumo y Therakos por concepto de conferencias, actividades educativas y consultorías en las que ha participado. Nora Watman declara haber recibido honorarios por parte de Genzyme 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.

Índice

Fallo medular	727
Aplasia medular adquirida	727
Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)	734
Leucemia de linfocitos grandes granulares (LLGG)	741
Síndrome de fallo medular hereditario	747
Anemia de Blackfan-Diamond	748
Anemia de Fanconi	753
Monitoreo y tratamiento de la sobrecarga de hierro transfusional en los fallos medulares.....	761

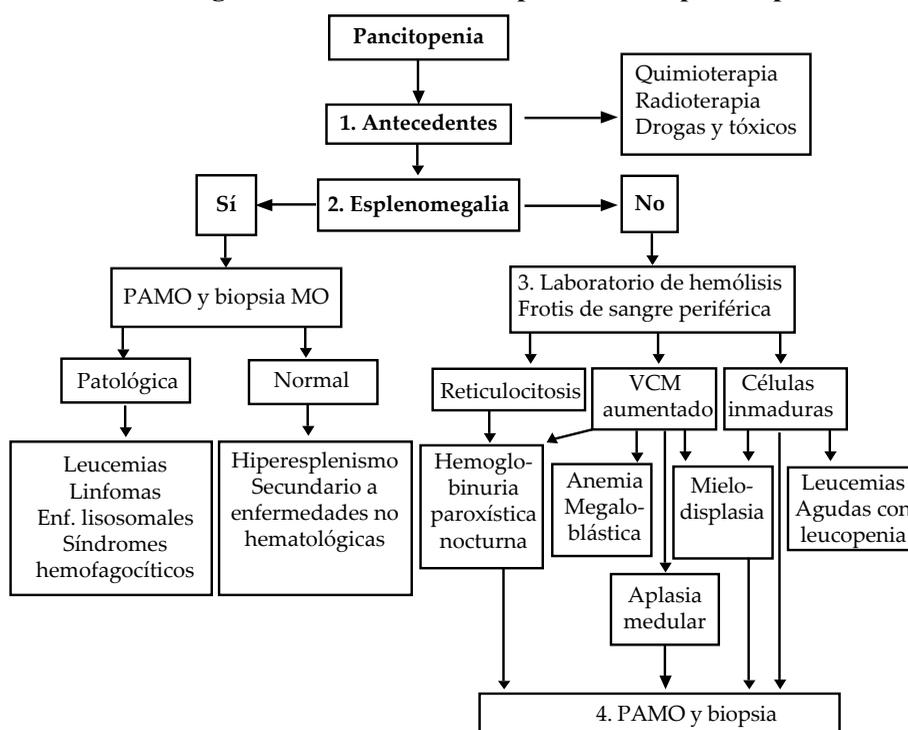
Fallo medular

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

Aplasia medular adquirida

1. Definiciones y epidemiología

La aplasia medular adquirida (AMA) es un síndrome caracterizado por médula ósea hipocelular junto con el compromiso de al menos 2 líneas celulares en sangre periférica. Se trata de un diagnóstico de exclusión, descartando causas hereditarias o secundarias. 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 < 60 x 10 ⁹ /L	reticulocitos < 60 x 10 ⁹ /L
Serie neutrófila	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%

La aplasia medular es severa cuando presenta una médula hipo celular (< 25%) y al menos 2 de 3 citopenias de grado severo y muy severa cuando a otra(s) citopenia(s) severa(s) se asocia una neutropenia < 200/mm³.

2. Patogenia

Se considera a la AMA como un proceso autoinmune en el que se produce la activación, por un mecanismo aún no identificado, de células T citotóxicas, que determina la destrucción inmune de células madre y progenitoras hematopoyéticas, y del microambiente. Se han detectado mutaciones somáticas cuyo valor pronóstico está en estudio.

3. Antecedentes y examen físico

- 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 aplasia medular:

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 aplasia medular:

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.

Examen físico: la presencia de organomegalias (esplenomegalia, adenomegalias, etc.) hace improbable el diagnóstico de aplasia medular.

4. Estudios en el paciente con pancitopenia

- Hemograma con reticulocitos.
- Bioquímica de la sangre: estudios de función renal, lactato deshidrogenasa (LDH), bilirrubina total y directa, haptoglobina, función tiroidea, hepatograma.
- 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 1,5 a 2 cm de longitud.
5. Citometría de flujo de médula ósea/sangre periférica: para descartar la presencia de blastos y detectar pequeños clones HPN. La detección de un clon HPN aleja la posibilidad de que se trate de un fallo medular hereditario.
6. Estudio citogenético: 10% los pacientes con AMA pueden presentar clones con alteraciones citogenéticas en ausencia de síndrome mielodisplásico (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 enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico (LES).
9. Estudio de fragilidad cromosómica por test de diepoxibutano (DEB) para descartar anemia de Fanconi. Debe realizarse en pacientes pediátricos y adultos.
10. Estudio de HLA en búsqueda de donantes potenciales ante la indicación de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).
11. Medición de longitud telomérica: estudio con alta especificidad para identificar casos de fallo medular hereditario.
12. Estudios genéticos: de gran utilidad en los casos de menores de 18 años con antecedentes familiares, fenotipo sugestivo o consanguinidad para detección de fallos medulares hereditarios.

5. Diagnósticos diferenciales de la aplasia medular adquirida

1. Síndrome mielodisplásico hipoplásico (SMDH): en la biopsia de MO puede observarse displasia intensa de la serie roja, tanto en SMD como en AMA. En ésta 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 AM presentan pequeños clones HPN en ausencia de anemia hemolítica. Estos pacientes tienen mayor tasa de respuesta al tratamiento inmunosupresor.

6. Tratamiento

En el caso de las aplasias no severas las citopenias pueden permanecer estables o incluso mejorar a lo largo del tiempo, un período de observación con soporte transfusional es una opción, antes de iniciar tratamiento específico.

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 de hasta 40 años en aplasias severas y muy severas.

Trasplante de CPH de donante histoiéntico 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 haplooiéntico es indicado solamente ante falta de respuesta a tratamiento IS y ausencia de donante histocompatible, relacionado o no relacionado.

6.2. Tratamiento inmunosupresor (IS)

Se indica en pacientes mayores de 40 años o que no cuenten con donante histoiéntico relacionado. El tratamiento histórico 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 registro, reportan resultados similares con ATG de conejo a los reportados con ATG equina.

Mecanismos de acción:

- a. produce intensa depleción de las células T en sangre, bazo, ganglios, por lisis mediada por complemento.
- b. modula los mecanismos de activación, *homing* y citotoxicidad de las células T.
- c. 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 premedicación (difenhidramina, antitérmicos, hidrocortisona) intensa para reducir las reacciones a la infusión, que suelen ser severas: fiebre, temblores, eritema, 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 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 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 peptídico, oral. Reacciona con el dominio transmembrana del receptor de trombopoyetina ubicado en la superficie de las células progenitoras hematopoyéticas (c-MPL).

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

Aprobado desde 2019 para su uso en primera línea de tratamiento en combinación con CSA y ATG. Dosis: 150 mg/día, debe tomarse 2 horas antes y 4 horas después de las comidas. Se administra durante 6 meses.

La presencia de una clínica franca de hemólisis o trombosis puede justificar el uso de inhibidores de complemento en conjunto con la terapia estándar, en los casos de positividad del clon HPN.

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 de pacientes presenta respuesta a partir de los 6 meses. La calidad de la respuesta puede mejorar con el tiempo.

La respuesta al tratamiento con ATG/CSA/eltrombopag, ocurre más tempranamente en un porcentaje significativo de pacientes.

La mortalidad temprana reportada internacionalmente es de hasta 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 x 10⁹/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.

6. 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, en pacientes adultos que presentan contraindicaciones a un segundo ciclo de GAT.

7. 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. Tratamientos posibles:

- un nuevo ciclo de ATG / CSA / eltrombopag
- eltrombopag y ciclosporina.
- danazol y ciclosporina.
- ciclosporina sola.
- eltrombopag solo.

Tasas reportadas de respuesta: 30 a 60%.

8. 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.

9. Suspensión de eltrombopag

Se suspende luego de 24 semanas si no hubiera respuesta. En caso de respuesta, se inicia la suspensión luego de lograda una respuesta de al menos 50.000 plaquetas/mm³. Descenso progresivo. Con la suspensión puede observarse caída de los recuentos, los que, en su mayoría, se recuperan al retomar su administración.

10. Rol del G-CSF en el tratamiento de la aplasia medular 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 AM 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/ μ 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/mm³ o < 20.000 plaquetas/mm³ en caso de fiebre.
2. Durante la administración de ATG mantener un nivel de plaquetas > 30.000/mm³. No transfundir durante la infusión de ATG.
3. Mantener una Hb \geq 7 g/dL, de acuerdo a las comorbilidades y estado hemodinámico del paciente.
4. Transfundir sólo glóbulos rojos y plaquetas leucodepletados, para evitar el desarrollo de anticuerpos antiHLA.
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

La progresión clonal (PC), definida como adquisición de una nueva alteración citogenética o el desarrollo de neoplasia mieloide, es una complicación conocida del tratamiento inmunosupresor. El 10% a 15% de los pacientes puede 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.

1- PC de alto riesgo: -1. alteración aislada del cromosoma 7 (monosomía, delección o inversión) o cariotipo complejo sin evidencia de displasia o neoplasia mieloide. -2. neoplasia mieloide clínicamente evidente.

Sobrevida global (SG): 37% a 5 años. El trasplante de CPH mejora la SG (58%) según datos de la literatura.

2- PC de bajo riesgo: las alteraciones citogenéticas más frecuentes son: delección del Cr 13, trisomía del Cr 8 y delección del Cr 5, sin evidencia de displasia, siendo más frecuentes a dos años del tratamiento inmunosupresor. De presentarse, requiere monitoreo anual. La PC de bajo riesgo puede evolucionar a alto riesgo, pero no se asocia a aumento a recaída de la enfermedad. SG reportada: 94% a 5 años.

Los pacientes que no logran la RC o que son refractarios al tratamiento IS, así como los mayores de 48 años son los más expuestos a presentar progresión clonal, con tasas reportadas de hasta 17%.

El uso de eltrombopag no aumentó la frecuencia de PC de alto riesgo, pero sí las de bajo riesgo, y éstas aparecen más tempranamente (mediana de 370 días).

Mutaciones somáticas

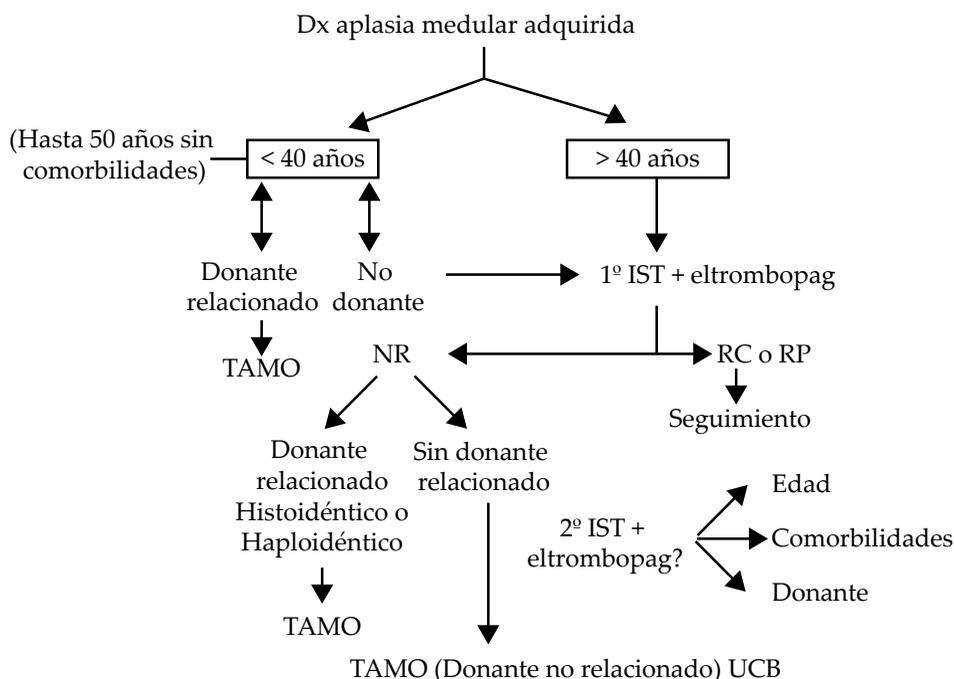
Mutaciones del RunX1 y *splicing factor* predicen desarrollo de PC de alto riesgo (17% a 5 años). Clones pequeños pueden presentarse hasta 3 años antes de la progresión clonal.

14. Sobrecarga de hierro

Deben monitorearse los depósitos de hierro con la determinación de ferritina sérica periódica y, en lo posible, con resonancia magnética nuclear T2*. Si bien no se han establecido indicaciones universales para la utilización de quelantes de hierro específicas para los pacientes con aplasia medular adquirida, la sobrecarga de hierro genera disfunción orgánica, disminuye la supervivencia global y empeora los resultados del trasplante de médula ósea. En orden de mejorar los resultados, se recomienda la decisión individualizada para el uso de quelantes. Puede ser una indicación en los pacientes candidatos a trasplante o con una expectativa de vida mayor a un año, que se encuentren dependientes de transfusiones, con valores de ferritina mayores

a 1000 ng/ml en dos pruebas consecutivas o con daño orgánico.

15. Algoritmo de tratamiento de la AMS



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. 2014 Mar 20;123(12):1818-25.
- 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 (11): 1428–1436.
- 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. 2019 Jun;98(6):1341-1350.
- Gutierrez-Rodriguez F et al. Differential diagnosis of bone marrow failure syndromes guided by machine learning. Blood. 2023;141 (17):2100-2113.
- Tianzhong P et al. Impact of iron overload and iron chelation with deferasirox on outcomes of patients with severe aplastic anemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Transplantation and Cellular Therapy. 2023. Apr 27;S2666-6367(23)01254-X
- Bird R J et al. When should iron chelation therapy be considered in patients with myelodysplasia and other bone marrow failure syndromes with iron overload? Intern Med J. 2012. apr;42(4):450-5.

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 (CFM).

Indicaciones de búsqueda de clon(es) HPN por CFM

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. aplasia medular o mielodisplasia de bajo grado (CFM de alta sensibilidad para detectar 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 inhibidores del complemento.
- 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, SMD 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, creatininemia, 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 3 categorías clínicas de pacientes con un clon HPN:

- » pacientes con hemólisis intravascular (HPN hemolítica).
 - 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 subclínica: en pacientes con fallo medular y un clon HPN pequeño (< 10%), sin clínica ni laboratorio de hemólisis intravascular.

5. Criterios de severidad de la HPN hemolítica

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 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.

6. Situaciones de riesgo en HPN hemolítica

Diversas situaciones clínicas temporarias generan una activación intensa 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).

7. Tratamiento: modalidades terapéuticas

1. soporte.
2. esteroides.
3. bloqueantes del complemento.
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 $< 200 \text{ mU/mL}$** .
- iv. anticoagulación: profilaxis del tromboembolismo venoso.

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

3. Bloqueo del complemento. El eculizumab es un 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 *Neisseria*, por lo que **se requiere vacunar a los pacientes contra el meningococo** al menos 2 semanas previas al inicio del tratamiento con eculizumab. Fue aprobado por ANMAT.

El ravulizumab es un anticuerpo monoclonal muy similar al eculizumab, que se une también a C5, con una vida media más prolongada, lo que permite administrarlo cada 8 semanas en vez de cada 2 semanas, y que logra un bloqueo de C5 más sostenido. Ha sido aprobado por la FDA y la EMA y fue presentado a la ANMAT para su aprobación.

Para los pacientes que persisten con anemia sintomática debida a hemólisis extravascular tras la inhibición del complemento terminal, se están estudiando varios inhibidores del complemento proximal y uno de ellos ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de estos pacientes

El pegcetacoplán es un péptido cíclico pegilado, inhibidor de C3. Fue aprobado por la FDA para tratamiento de la HPN hemolítica y por la EMA para la HPN hemolítica con anemia persistente por hemólisis extravascular tras el bloqueo de C5. No aprobado aún por ANMAT. Un estudio de fase III mostró un aumento de 3,84 g/dL de la hemoglobina en comparación con eculizumab y disminución de las transfusiones en el 85% de los pacientes que las requerían pese a la inhibición de C5.

Indicaciones

1. Tratamiento de soporte

Indicado 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 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. Bloqueo del complemento

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 bloqueo del complemento (con eculizumab u otro fármaco) 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 o**
3. + **una situación de riesgo –hasta la resolución de la misma–.**

Dosificación del eculizumab: se administra por vía intravenosa a una dosis de 600 mg por semana por 4 semanas y de 900 mg la 5ª semana y luego se continúa con 900 mg cada 14 días.

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

Suspensión del bloqueo del complemento 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.

El ravulizumab tiene una eficacia similar y requiere un monitoreo idéntico al del eculizumab.

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) 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 bloqueo del complemento) al tratamiento no está aún adecuadamente estudiada. Por ello, salvo que exista contraindicación para la anticoagulación, **la recomendación es un tratamiento combinado de bloqueo del complemento 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 de bloqueo del complemento 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 + bloqueo del complemento. Sus indicaciones son:

- » Pacientes con trombosis venosas que amenacen la vida (suprahepática, cerebral, renal, mesentérica, etc.).
- » Sin respuesta a anticoagulación (+ bloqueo del complemento, si está disponible).
- » Menos de 6 semanas del comienzo del episodio trombótico.

Las condiciones necesarias para este tratamiento son:

- ausencia de sangrado activo,
- recuento plaquetario $> 50.000/\mu\text{L}$ 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.

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, se reportó una tasa de prematuridad de 29%, debido a preeclampsia, y retardo del crecimiento intrauterino o trombocitopenia progresiva. 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 monitoreo cuidadoso del bloqueo de la hemólisis para ajustar la dosis y prevenir escapes hemolíticos.

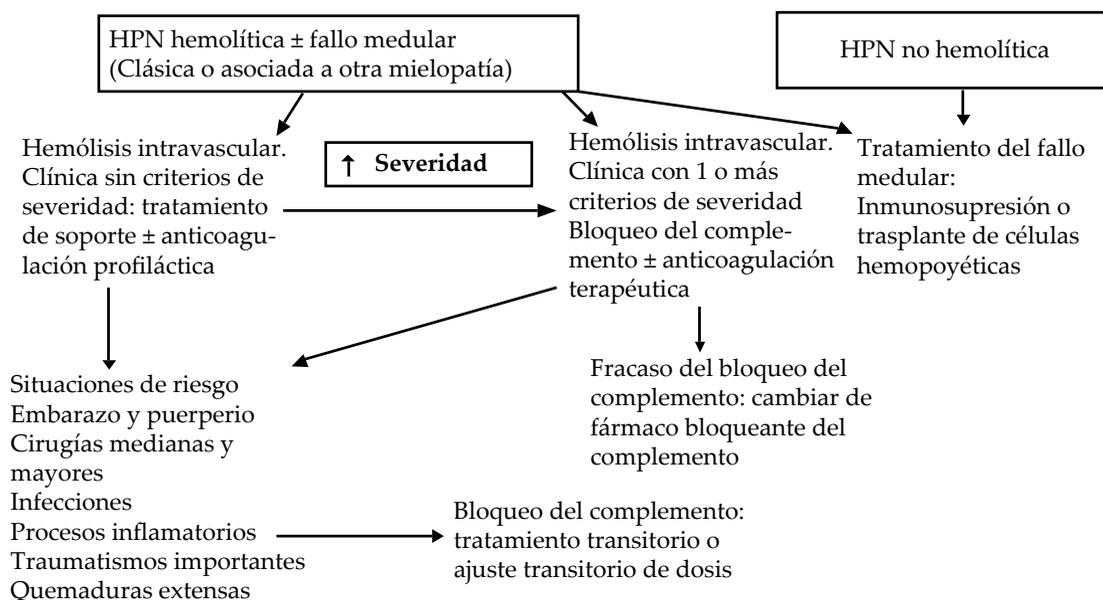
Pese a la aparición de nuevos inhibidores del complemento, el único aprobado en el embarazo sigue siendo el eculizumab.

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 bloqueo del complemento a fin de prevenir dichas crisis y sus consecuencias -trombosis, fallo renal agudo, citopenias severas y hemólisis sintomáticas.
3. ante infecciones intercurrentes en pacientes con bloqueo del complemento y pese al temor a un efecto inmunosupresor por dicha terapéutica, además del tratamiento antiinfeccioso, no debe suspenderse sino, por el contrario, el bloqueo del complemento debe ajustarse 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 del bloqueante del complemento, 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. Allo-

- genic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2012;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.
 - 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.
 - Lee JW, de Fontbrune FS, Lee Lee LW, Pessoa V, Gualandro S, Fureder W, Ptushkin V, Rottinghaus ST, Volles L, Shafner L, Aguzzi R, Pradhan R, Schrezenmeier H, Hill A. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019;133(6):530-539.
 - Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, Langemeijer S, Wells R, Gonzalez-Fernandez FA, Gaya A, Lee JW, Ojeda Gutierrez E, Piatek CI, Szer J, Risitano A, Nakao S, Bachman E, Shafner L, Damokosh AI, Ortiz S, Roth A, Peffault de Latour R. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood*. 2019;133(6):540-549.
 - Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, Usuki K, Griffin M, Kiladjian JJ, de Castro C, Nishimori H, Tan L, Hamdani M, Deschatelets P, Francois C, Grossi F, Ajayi T, Risitano A, Peffault de la Tour R. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2021;384:1028-37.

Leucemia de linfocitos grandes granulares (LLGG)

Introducción

La LLGG (leucemia de linfocitos grandes granulares) se caracteriza por una expansión clonal de linfocitos CD3+ T o CD3-NK, y ocurre más frecuentemente en personas de la tercera edad, probablemente por una estimulación crónica de linfocitos B, por el mismo antígeno microbiano a lo largo de toda su vida. Las manifestaciones clínicas incluyen neutropenia, anemia, linfocitosis, plaquetopenia y esplenomegalia.

Es importante diferenciar esta patología de la proliferación de linfocitos grandes granulares (LGG) policlonales, de aparentes características benignas que se encuentran asociados a múltiples trastornos autoinmunes. Además se ha demostrado su presencia en otros síndromes de Fallo medular (AA-HPN-SMD-APGR-ALPS), pero aún no está claro si tienen algún papel en el desarrollo de estas patologías o sólo son acompañantes (Tabla 1). Se encuentran presentes hasta en un 10% de los linfocitos normales en SP y son de características NK.

TABLA 1. Principales patologías asociadas a LGG (mono o policlonales)

Sind. fallo medular (10%)	Linfoproliferat. B (5%)	Citopenias autoinmnes (5%)	Enf. tej. conectivo (20%)	Otras (10%)
Hemoglobinuria paroxística nocturna Síndromes mielodisplásicos Aplasia medular Síndrome Linfoproliferativo Autoinmune (ALPS)	Lnh. bajo grado Linfoma difuso B Linfoma del manto Mieloma múltiple Leucemia linfática crónica Leucemia de células vellosas Macroglobulinemia de Waldenström Linfoma de Hodgkin Linfadenopatía angioinmunoblástica Enf, cadenas pesadas	Aplasia pura de glóbulos rojos Anemia hemolítica autoinmune Purpura trombocitopénica inmune	Artritis reumatoidea Lupus eritematoso sistémico Vasculitis Endocrinopatías Enfermedad celíaca Síndrome de Sjögren Polimiositis Enfermedad de Behcet Miastenia gravis Inhibidor adq. F VIII Glomerulonefritis	Tumores sólidos Leucemia mielóide aguda Síndrome hemofagocítico Hipertensión pulmonar Post trasplante de células madre hematopoyéticas Post infección viral

Patogenesis de la expansión leucémica

Ocurre una expansión clonal de células citotóxicas activadas (T o NK) que escapan de la apoptosis mediada por FAS y FAS-ligando a través de la activación de múltiples vías de sobrevivencia. Se ha comprobado la activación constitutiva de las vías de señalización: STAT3-STAT5B-JAK2-Mcl-1, RAS-MAPK y SFK-PI3K-AKT, esfingolípido en los LGG leucémicos y IL6-IL15-NFκB (Las tres primeras fueron las más estudiadas y son las más involucradas en la patogénesis, sobre todo las vías STAT3 y 5B).

El fenotipo de las células leucémicas LGG -de linfocito efector terminal de memoria- sugiere que su génesis se vincula a una respuesta a exposición crónica a antígenos (HTLV1/2-EBV-HIV).

El o los péptidos involucrados en la expansión inicial sugieren que la activación crónica por un virus de estructura similar 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 (asintomática- STAT3-).
- 2- linfocitosis de linfocitos grandes granulares NK (neutropénica- STAT3+).
- 3- leucemia de linfocitos grandes granulares NK (agresiva-STAT5B+).

Diagnóstico

Requiere documentar:

1. un número aumentado de LGG (>400/μL),
2. 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 250/ 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 de la presencia de un re-arreglo clonal de la cadena γ del RCT por PCR.
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. Por anomalías cromosómicas (cuando están presentes). Expresión fuerte de CD94/KIR monotípico (CD158 a, b o e)
6. *compromiso de médula ósea*: en pacientes con < 2.000 LGG/ μ L en sangre periférica (el 70% tiene compromiso demostrable en médula ósea).
7. *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).
8. *HTLV1, HTLV2, EBV y HLA DR4* ayudan a confirmar el diagnóstico de esta enfermedad.
9. *biopsia*: no es obligatorio el aspirado medular o biopsia ósea para el diagnóstico, si se tiene población en sangre periférica. Ésta puede y debería ser usada en el caso de presentación clínica sugestiva, con subpoblación de células LGG en sangre periférica. Existen técnicas de inmunohistoquímica que marcan: TIA 1+ (Antígeno 1 intracelular T); granzima B +; perforina +.
10. *cariotipo*: la mayoría de los pacientes presentan cariotipo normal.
 - 10% de los pacientes con LLGG T presentan: inv 12p, 14q, del 5q, trisomía 3-8-14.

Diagnóstico diferencial

- **Linfocitosis T policlonales - Linfocitosis NK** (individuos normales- Infecciones virales - Enf. autoinmunes).
- **LGG oligoclonales** (población de pacientes sanos).
- **LGG clonales CD3+** post trasplante.

Presentación clínica

Leucemia de LGGT: es una enfermedad indolente considerada crónica. Se presenta en igual proporción en hombres y mujeres. Mediana de edad 60 años (rango: 12-87). Sólo el 25% son menores de 50 años. La mayoría son sintomáticos: neutropenia - anemia - síntomas B - enf. autoinmune (AR más frecuente: 11-36%) - infecciones recurrentes (15-56%) - esplenomegalia (25-50%) - hepatomegalia (raro) - hipertensión arterial pulmonar (muy raro, por daño del endotelio vascular por actividad citotóxica) - linfadenopatías (muy raro). El 35% de los pacientes son dependientes de transfusiones. Existen casos raros de remisión espontánea.

Leucemia de LGG NK: es de presentación muy agresiva, con sobrevida global no mayor a 6 meses y generalmente refractaria a los tratamientos. No tiene diferencias respecto al sexo y edad con las otras presentaciones. Los síntomas clínicos son: dolor agudo -síntomas B - linfocitosis. Hepatoesplenomegalia - linfadenopatías - anemia severa - trombocitopenia - síndrome hemofagocítico.

Linfocitosis de LGG NK: enfermedad indolente de buen pronóstico, con características clínicas similares a la LGG leucemia, presentando además: vasculitis cutánea - neuropatía periférica - dolores articulares.

Cuándo tratar

La mayoría de los pacientes requieren tratamiento en algún momento de la evolución de su enfermedad, considerándose la necesidad de tratamiento cuando se presentan con:

- neutropenia severa < 500 neutrófilos/ μL ,
- neutropenia moderada con infecciones recurrentes (< 1.000 neutrófilos/ μL),
- anemia con dependencia transfusional,
- enfermedad autoinmune que requiere terapia (AR - AHAI - LES - etc.).

Evaluación del tratamiento

Se debe evaluar según: 1- *respuesta clínica* 2- *recuento sanguíneo*.

- Remisión completa: recuento normal en SP: Hb > 12 g/dL, > 150.000 plaq/ μL , > 1500 neutrófilos/ μL , $< 0,4 \times 10^9/\text{L}$ LGG-LGG circulantes normales.
- Remisión completa molecular: desaparición del clon T por PCR.
- Remisión parcial: > 500 neutrófilos/ μL , disminución de los requerimientos transfusionales.
- Falla al tratamiento: ninguna mejoría al 4º mes de tratamiento.
- Progresión de enfermedad: empeoramiento de los síntomas y organomegalia.

Tratamiento

No existe un tratamiento estándar y los datos son retrospectivos, pero sí es concluyente que la terapia inmunosupresora es el fundamento en esta enfermedad.

1) Esteroides: no es recomendable como monoterapia, puede calmar algunos síntomas y mejorar temporariamente la neutropenia y/o plaquetopenia, pero las remisiones no son durables. Sí se recomienda usarlos junto con otro inmunosupresor los primeros 2 meses para acelerar la mejoría clínica, pero se recomienda suspenderlo después de este tiempo.

2) G-CSF: se recomienda su uso sólo en caso de neutropenia severa febril.

3) EPO: usualmente se usa en asociación con inmunosupresores en caso de anemia severa con dependencia transfusional.

4) Metotrexato: es uno de los inmunosupresores de elección para el tratamiento, sobre todo en pacientes con neutropenia severa y AR, tanto en primera como en segunda línea si falla otro tratamiento. El tiempo de logro de respuesta va de 2 a 12 semanas, considerándose falta de respuesta si no hay mejoría después de este tiempo (12 semanas), por lo que se recomienda no continuar el metotrexato. 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 daño pulmonar por neumonitis, por lo que se recomienda evaluación pulmonar semestral y cuando haya síntomas.

5) Ciclofosfamida (en LLGGT o NK): indicada tanto en 1ª o 2ª línea. Preferencialmente usada en pacientes con anemia y en LLGGT con aplasia pura de glóbulos rojos. Se han observado en algunas series respuesta algo mayor que con metotrexato, con un 66% de respuesta global y con respuesta completa en pacientes con neutropenia refractarios a metotrexato. El tiempo a la respuesta va de 4 a 16 semanas. La dosis indicada es de **50-100 mg/día VO**. Se recomienda no continuar tratamiento por más de 4 meses en pacientes no respondedores. En pacientes respondedores no más de 12 meses de tratamiento, debido a los efectos secundarios de la droga.

6) Ciclosporina: puede ser usada en 1ª o 2ª línea, particularmente en pacientes con anemia. En aplasia pura de GR se observa mejor respuesta que con metotrexato. La respuesta ocurre sin erradicación del clon leucémico. El tratamiento debe ser continuo, ya que la suspensión implica recaída inmediata. En caso de efectos secundarios: insuficiencia renal, HTA, DBT (se recomienda monitoreo continuo) se recomienda suspender el tratamiento hasta la resolución de dichos efectos. Tener en cuenta: HLA DR4+ (incluye el 34% de ptes. LLGG y el 99% de ptes. con AR) es altamente predictivo de respuesta a ciclosporina. Dosis de inicio es de **5-10 mg/kg/día (dividido en dos tomas diarias) y posterior ajuste con ciclosporinemia**.

7) Análogos de las purinas: (fludarabina \pm mitoxantrona): la respuesta es evaluable en el 1er. ciclo de tratamiento. **Ventaja**: periodo de tratamiento corto (4 a 6 meses), baja toxicidad, respuesta alta y remisión durable. Se recomienda como tratamiento de 2ª línea en pacientes > 70 años LLGG T, y, en casos agresivos (según la condición clínica del paciente) y en pacientes jóvenes, se puede usar como 1ª línea (considerar siempre que hay pocos estudios referentes).

8) Alentuzumab: está indicado como tratamiento de segunda línea en recaídos/refractarios, con la varian-

te agresiva, y en pacientes con citopenias sin respuesta a las líneas anteriores. No factible de conseguir en nuestro país actualmente

9) Trasplante de médula ósea. En un estudio se evaluó a pacientes jóvenes con enfermedad agresiva NK que fueron sometidos a TAMO posterior a remisión hematológica al tratamiento (Marchand -Leukemia 2016). Reporte de 15 trasplantes de células madre hemopoyéticas: 5 TAMO (2 permanecen vivos) y 10 T-ALLO (7 permanecen vivos).

10) Esplenectomía: ha sido recomendada para anemia hemolítica o síntomas por esplenomegalia.

11) Nuevas drogas

a. Inhibidores de la vía del JAK/STAT: se observan mutaciones activadoras de JAK/STAT3 aproximadamente en el 40 % de las LLGGT. Además, múltiples citoquinas y otros factores dentro del microambiente activan la señalización JAK/STAT, incluidas IL-2, IL-6 e IL-15. En modelos preclínicos, las mutaciones JAK/STAT confieren sensibilidad a la inhibición de JAK. En un ensayo multicéntrico prospectivo fase II, se evaluó la eficacia del tratamiento de inhibición JAK/STAT en linfomas de células T en pacientes previamente tratados. Se incluyeron 5 pacientes con LLGGT, 2 de ellos tenían mutaciones STAT3 (ambos respondieron a ruxolitinib) mientras que un tercer paciente tenía una mutación JAK2 (sin respuesta a ruxolitinib). Los otros 2 pacientes con T-LGG carecían de mutaciones o expresión de proteína STAT3 por inmunohistoquímica y ambos respondieron a ruxolitinib. La tasa de respuesta clínica global (medida como respuesta completa, respuesta parcial y estabilidad clínica por 6 meses) para LLGGT fue del 80%. La sobrevida libre de progresión fue superior a 12 meses para los 4 respondedores. Cabe señalar que dicha droga se encuentra en fase experimental, sin aprobación por agencias reguladoras de medicamentos hasta el momento.

Recomendaciones. Algoritmo

1ª línea de tratamiento

Paciente con neutropenia > 500 neutrófilos

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

Paciente con neutropenia severa

- MTX 10 mg/m²/semanal dividido en 2 tomas el mismo día.
- Prednisona 1 mg/kg/día v.o., el 1er. mes y disminuir hasta retirar cumplido el 2º mes.

Paciente con anemia

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

2ª línea (falla a uno de los 3 principales inmunosupresores)

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

Falla a ciclofosfamida: metotrexato 10 mg/m²/semana o
ciclosporina 5-10 mg/kg/día o

análogos de las purinas o

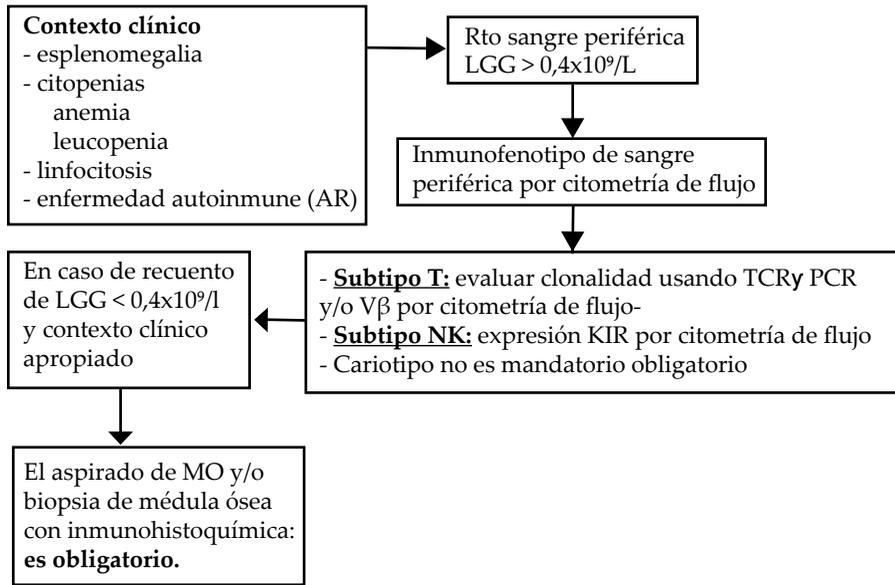
alentuzumab

3ª línea

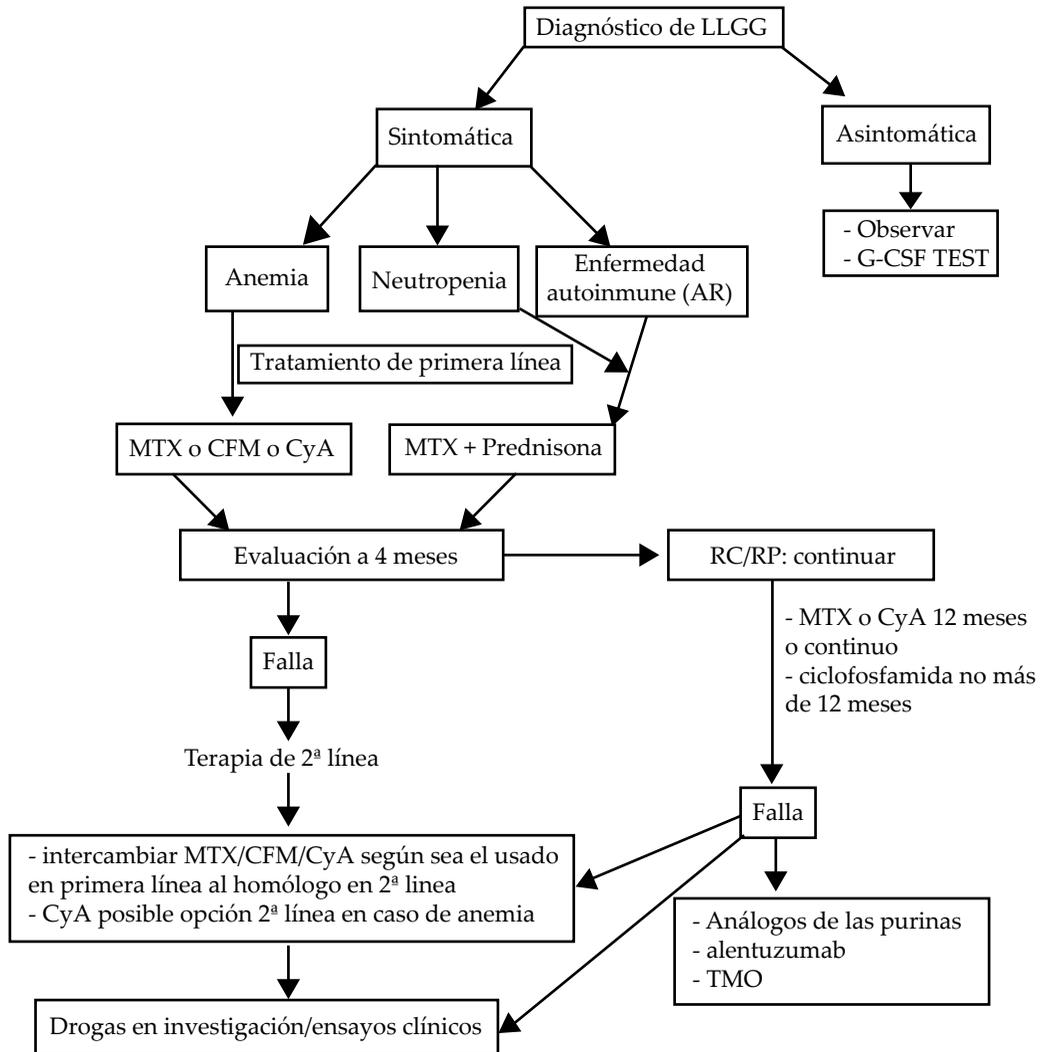
Esplenectomía. TMO. Nuevas drogas/ensayos clínicos

COMO NINGÚN MEDICAMENTO CURA LA ENFERMEDAD Y ÉSTA, LA MAYORÍA DE LAS VECES ES DE CARÁCTER INDOLENTE, SE RECOMIENDA EVALUAR EN QUÉ PACIENTE REALIZAR CADA TERAPIA.

Algoritmo diagnóstico de leucemia LGG



Algoritmo de tratamiento de LLGG



Bibliografía

- Oshimi K. Clinical Features, Pathogenesis, and Treatment of Large Granular Lymphocytes Leukemias. *Intern Med.* 2017;56:1759-1769.
- Marchand et al. Hematopoietic Stem Cell Trasplantation for T-cell large granular lymphocytes leukemia: a restrospective study of the EBMT. *Leukemia.* 2016.e0:1201-1204.
- Lamy T, Moignet A, Loughran Jr TP. LgGL leukemia: from pathogenesis to treatment. *Blood.* 2017;129(9):1082-1094.
- Sokol L, Loughran Jr TP. Large granular lymphocyte leukemia. *Oncologist.* 2006;11(3):263-273.
- Bareau 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.
- 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 gammadelta+ T cell LGL leukemia: analysis of 20 cases. *Leuk Res.* 2008;32(1):45-48.
- Schade AE, Powers JJ, Wlodarski MW, Maciejewski JP. Phosphatidylinositol-3-phosphate kinase pathway activation protects leukemic large granular lymphocytes from undergoing homeostatic apoptosis. *Blood.* 2006;107(12):4834-4840.
- 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.
- 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.
- Fortune AF, Kelly K, Sargent J et al. Large granular lymphocyte leukemia: natural history and response to treatment. *Leuk Lymphoma.* 2010;51(5):839-845.
- Montane 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.
- Moskowitz AJ, Ghione P, Jacobsen E, Ruan J, Schatz JH, Noor S, Myskowski P, Vardhana S, Ganesan N, Hancock H, Davey T, Perez L, Ryu S, Santarosa A, Dowd J, Obadi O, Pomerantz L, Yi N, Sohail S, Galasso N, Neuman R, Liotta B, Blouin W, Baik J, Geyer MB, Noy A, Straus D, Kumar P, Dogan A, Hollmann T, Drill E, Rademaker J, Schoder H, Inghirami G, Weinstock DM, Horwitz SM. A phase 2 biomarker-driven study of ruxolitinib demonstrates effectiveness of JAK/STAT targeting in T-cell lymphomas. *Blood.* 2021 Dec 30;138(26):2828-2837.
- Jerez A, Clemente MJ, Makishima H et al. STAT3 mutations unify the pathogenesis of chronic lymphoproliferative disorders of NK cells and T-cell large granular lymphocyte leukemia. *Blood.* 2012;120(15):3048-3057.
- Crescenzo R, Abate F, Lasorsa E et al. European T-Cell Lymphoma Study Group, T-Cell Project: Prospective Collection of Data in Patients with Peripheral T-Cell Lymphoma and the AIRC 5xMille Consortium "Genetics-Driven Targeted Management of Lymphoid Malignancies". Convergent mutations and kinase fusions lead to oncogenic STAT3 activation in anaplastic large cell lymphoma. *Cancer Cell.* 2015;27(5):744.

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 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 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
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	AD, AR, Lig X	Lig X, AD, AR
Genes detectados	23	20	13

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
Gónadas masculina y femenina	Hipogonadismo. Criptorquidia. Anomalías genitales internas y externas	-	Hipogonadismo Estenosis uretral
Cabeza y cara	Microcefalia. Cara triangular. Dismorfias	-	Microcefalia
Ojos	Microftalmia	Hipertelorismo. Epicanthus	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

La anemia de Blackfan Diamond es un síndrome de insuficiencia medular hereditario, con hipoplasia eritroide por bloqueo de la maduración de las unidades formadoras de colonias, lo que genera anemia hiporegenerativa de magnitud variable. Reconocida como ribosomopatía, se han identificado mutaciones en 20 genes de proteínas ribosómicas (RP). 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

La herencia es autosómica dominante en el 45% en los casos y en el 55% restante, el patrón de presentación es esporádico con herencia autosómica recesiva o ligado al cromosoma X. La herencia autosómica recesiva tiene una penetrancia muy variable. Un 20% de los casos no tiene un patrón claro de herencia. Se presenta tanto en varones como en mujeres. Múltiples casos familiares y esporádicos se deben a la afectación del gen que codifica la proteína ribosomal *RPS19* (25% de los casos). Actualmente se describen otras 20 mutaciones, las más estudiadas son *RPS24*, localizado en el cromosoma 10q 22.3 2% de los casos), *RPS17* localizado en el cromosoma 15q25, *RPL5* y *RPL11* en el cromosoma 1. En las mutaciones de proteínas ribosomales se encuentra macrocitosis, Hb fetal alta, aumento de eADA, en algunos casos sin anemia, con la misma predisposición a complicaciones tardías: malignidades hematológicas y tumores sólidos. Deben ser identificados para el consejo genético y para la selección de donantes para trasplante. Se considera DBA clásico cuando las mutaciones corresponden a proteínas ribosomales.

Se han identificado genes mutados que no comprometen a proteínas ribosomales, a saber: mutaciones en el gen de la eritropoyetina (EPO), en genes ligados al cromosoma X (*GATA1*), *ADA2* y en el gen *TSR*, identificados con un fenotipo similar a DBA, considerados como síndrome DBA o DBA símil.

3. Fisiopatogenia

Actualmente se interpreta la DBA como defecto en el funcionamiento ribosomal (ribosomopatía). Las proteínas ribosomales están involucradas en la síntesis de proteínas. 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 él, genera una disminución de la proliferación eritroide y apoptosis. Se describe en algunos casos alteración de *GATA1*, relacionado estrechamente con la actividad de p53. Como otros mecanismos se describe el desequilibrio entre la síntesis globina/hemo, con exceso de hemo libre, que produce exceso de oxígeno libre condicionando toxicidad celular y apoptosis.

4. 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 media al diagnóstico es de 12 semanas.

5. 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 (*RPL5*), hipertelorismo, malformaciones renales y cardíacas de diversa gravedad (*RPL24*), alteraciones en falanges (*RPL11*) 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 eritrocitaria (eADA) en los hematíes. Hemoglobina Fetal y eritropoyetina elevadas son 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: alrededor de 5% y arresto de maduración, 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 de Hodgkin y no Hodgkin.

6. 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

7. Tratamiento

a- Corticoides:

El 80% de los pacientes responde a los corticoides. La dosis convencional es 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 descende la dosis lentamente, hasta donde permita la independencia transfusional.

La dosis de mantenimiento es muy variable de paciente a paciente, debe oscilar entre 0,3 a 0,5 mg/kg/día. No se deben administrar corticoides en etapas de la vida críticas para 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, sólo 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 eADA.

b- Transfusión de glóbulos rojos:

Los pacientes primaria o secundariamente refractarios a corticoides se manejan con un régimen transfusional que permita un crecimiento y desarrollo aceptables, 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 v.o. en dosis de 20 a 40 mg/kg/d, a partir de los 2 años.
- deferoxamina: se administra por vía subcutánea o endovenosa en dosis de 30 mg/kg/d si la res puesta al deferasirox es inadecuada o en menores de 2 años.
- 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 a edad temprana, promedio a los 5 años.

Resulta exitoso en el 90% de los pacientes de entre 3 y 9 años de edad, y en el 70% de los mayores de 10

años. Los donantes deben ser estudiados para descartar formas leves y fenotipos silentes de DBA: macrocitos, eADA elevada, mutación del gen RPS19 sin anemia.

El trasplante con dador no relacionado tiene efectividad en el 80 % de los casos, se requiere mayor tiempo de seguimiento, siendo una opción para pacientes con mala calidad de vida, o refractariedad al tratamiento convencional. También indicado en pacientes que evolucionan a aplasia medular, mielodisplasia o leucemia.

8. 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 hemáties 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 desfavorable. 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.

9. 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

10. Recomendaciones terapéuticas

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

Indicaciones

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

Recomendaciones

- a. Transfundir glóbulos rojos leucodepletados 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 > 500 a 1.000 ng/mL (excepto en embarazo), En menores de 2 años se inicia quelación con deferoxamina.

Corticoterapia (Categoría 2a)**Indicación**

a. Pacientes con respuesta 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**

Resistencia a corticoides (con donante histoiéntico relacionado preferentemente, pero puede indicarse con donantes alternativos). Descartar compromiso genético del donante (macrocitosis, ADA elevada, test del defecto genético del paciente).

Evolución a aplasia medular, a mielopatía clonal o mala calidad de vida (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, Leblanc T, Mohandas N. Diamond-Blackfan anaemia. Blood. 2020; 136 (11): 1262–1273.
- Sjogren S, Flygare J. Progress towards mechanism-based treatment for Diamond-Blackfan anemia. The Scientific World Journal. 2012 Article ID 184362, pag1-8.
- 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.
- Vlachos A and Muir E. How I treat Diamond-Blackfan Anemia. Blood. 2010; 116(19):3715-23.
- Ball S, Orfali K. Molecular diagnosis of Diamond-Blackfan anemia. Meth Mol Med. 2004;91:19-30.
- Ulirsh et al. The genetic landscape of Diamond Blackfan Anemia. The American Journal of Human Genetics. 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 post transplant. 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.
- Al-Mulla A, Austin F et al. Utility of whole exome sequencing in the early diagnosis of atypical DBA. J Pediatr Hematol Oncol. 2023 Apr 1;45(3):159-161.
- Hiregange DA, Rivalta A et al. Mutation in RPS19 may affect ribosome function and biogenesis in Diamond Blackfan anemia. FEBS Open Bio. 2022 Jul;12(7):1419-1434.
- Bessler M, Mason P, Nathan and Osky's. Hematology of Infancy and Childhood 2015:274-362.
- Miano M, Eikema D, Bosman P. Stem Cell Transplantation for Diamond-Blackfan Anemia. A Retrospective Study on Behalf of the Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Blood and Marrow Transplantation Group (EBMT) Transplant Cell Ther. 2021 Mar;27(3):274.e1-274.e5.
- Tyagi A, Gupta, Dutta A, Batti B. Pathogenesis of the erythroid failure in Diamond Blackfan Anemia: Current evidence on involved genes and treatment modalities. Cureus. 2020; Aug 25;12 (8) 10019.doi 10.7759/cureus.10019.PMID 3298371.

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 *RAD51/FANCR*) o ligada al X (AF relacionada con *FANCB*)

Los genes involucrados son 23, siendo los de herencia autosómica recesiva 21. *FANCA*, *FANCC*, *FANCD1/BRCA2*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG/XRCC9*, *FANCI/KIAA1794*, *FANCI/BRIP1/BACH*, *FAN-CL*, *FANCM*, *FANCN/PALB2*, *FANCO/RAD51C*, *FANCP/SLX4*, *FANCQ/ERCC4*, *FANCS/BRCA1*, *FANCT/UBE2T*, *FANCU/XRCC2*, *FANCV/REV7/MAD2L2*, *FANCW/RFWD3*, *FANCY/FAAP100*

60 -70 % de los casos de AF son atribuibles a variantes patogénicas de FANCA.

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 congénitas más frecuentes (ver tabla 2).

b. Endocrinopatías asociadas

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

- diabetes mellitus
- insuficiencia de la hormona de crecimiento
- hipotiroidismo
- hipogonadismo
- osteopenia y osteoporosis en pacientes mayores de 18 años

c. Anomalías hematológicas

El fallo medular progresivo es un hallazgo típico pero su tiempo de aparición varía. La primera manifestación hematológica suele detectarse a una edad mediana de 7 años y a los 40 años el 90-98% presenta anormalidades hematológicas. Al momento del diagnóstico el 72% de los pacientes tienen citopenia leve o moderada, un 25% citopenia grave y ausente en el 3% restante. La trombocitopenia y macrocitosis (a menudo se observa junto con un aumento de Hb F) suelen preceder a la anemia y neutropenia. Los niveles de eritropoyetina son elevados en los pacientes con anemia.

Algunos pacientes evolucionan a leucemia, síndrome mielodisplásico (SMD) o cáncer, sin citopenias previas.

La médula ósea puede ser hipocelular o normocelular (con mayor frecuencia en pacientes pediátricos), excepto en los casos que evolucionan a SMD y leucemia mieloide aguda (LMA).

El fallo medular se clasifica según su gravedad en:

Tabla 1. Clasificación de fallo medular

	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 g/dL	≥ 8*	≤ 8	≤ 8

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

d. 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. La incidencia acumulada de LMA a la edad de 40 años del 15 al 20% y de MDS a la edad de 50 años del 40%. Son frecuentes las fluctuaciones clonales incluyendo la desaparición de clones, la aparición de clones nuevos y la evolución clonal. Los subtipos observados de MDS/AML son RCMD (citopenia refractaria con displasia multilineaje), RAEB (anemia refractaria con exceso de blastos), RARS (anemia refractaria con sideroblastos en anillo), MDS NOS (no especificada). Citogenética en MDS/ AML + 1q -7/ -7q, +3q no balanceadas. Como hallazgo genético adquirido: *RUNX1*. El riesgo de progresión anual de SMD a LMA se estima en 9%.

El riesgo de LMA se incrementa luego de los 10 años de edad en los pacientes que no recibieron trasplante. Las leucemias que afectan a estos pacientes son generalmente LMA (de M0 a M7 excepto M3), aunque hay descripciones de LLA y LMMC. Las anomalías cromosómicas frecuentemente halladas son las anomalías cromosómicas complejas, -7 y -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.

e. Predisposición a enfermedad maligna

El riesgo de padecer cáncer en AF es de 600 a 6.000 veces mayor que en la población general, los más comunes son LMA y tumores sólidos que incluyen carcinoma de células escamosas (CCE), carcinomas de esófago, de vulva y de cuello uterino. La mediana de edad de aparición de los CCE es más temprana en AF (33 años vs 60-70 años) y la incidencia acumulada de cánceres ginecológicos y de cabeza y cuello es del 30% a los 40 años. El trasplante, aún más con enfermedad injerto contra huésped (EICH) y la infección por HPV aumentan este riesgo.

Otros cánceres asociados a mutaciones de la vía FA/BRCA incluyen: carcinoma hepatocelular y adenomas hepáticos, tumor de Wilms, neuroblastoma, tumores del SNC y de tejidos blandos.

El gen afectado y el tipo de mutación se correlacionan con la severidad de la enfermedad. Mutaciones bialélicas del gen *BRCA2* se asocian a una incidencia de cáncer extremadamente alta y precoz (incidencia acumulada de tumores sólidos es del 97% a la edad de 7 años, y la de LMA es del 80% a la edad de 10 años). Se han reportado casos de doble malignidad.

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

4. Pruebas diagnósticas

a. Prueba de fragilidad cromosómica en linfocitos de sangre periférica

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) sobre linfocitos. 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 negativos en pacientes con AF que tuvieron un fenómeno de reversión somática hematopoyética en la cual una célula madre o progenitor y su progenie han corregido el defecto genético en un alelo, resultando en un mosaicismo hematopoyético. Este evento de reversión ocurre en una célula madre pluripotente, más que en una célula de linaje restringido como el caso de un precursor linfoide. Así, una mejoría lenta puede observarse, pero el riesgo de desarrollo de fallo medular y MDS/LMA persiste. El test

de rupturas cromosómicas puede ser difícil de interpretar también en caso de MDS/LMA instalada o quimioterapia reciente. En todos estos casos el test de MMC o DEB del cultivo de fibroblastos de piel será lo apropiado para establecer el diagnóstico.

b. Test genético para mutaciones de genes FANC

El diagnóstico es confirmado por la identificación de una de las siguientes variantes patogénicas: 1) variante bialélica de 1 de los 21 genes conocidos como causantes de la forma de AF autosómica recesiva. 2) La variante heterocigota de *RAD51* o de *FANCR*, causantes de las formas autosómicas dominantes 3) La variante hemicigótica causante de AF ligada al X.

El análisis molecular puede ser de un solo gen o bien de un panel genético.

El test genómico incluye secuenciación de exoma completo (SEC). El alto costo de estas pruebas actualmente impide que sea una herramienta de primera línea. Puede justificarse el uso de la SEC en el caso de una persona con diagnóstico de AF con base en una prueba de fragilidad cromosómica positiva, pero sin variantes causales identificadas en una prueba de panel de AF.

c. Indicaciones para realizar pruebas diagnósticas:

- Hermano con AF
- Aplasia medular
- Malformaciones congénitas:
 - una o más anomalías de radio o pulgares.
 - anomalías renales estructurales.
 - microftalmia.
 - microcefalia.
 - manchas café con leche.
 - fístula traqueoesofágica o atresia esofágica.
 - ano imperforado.
 - anomalías vertebrales.
 - defectos cardíacos.
 - 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
- Sensibilidad inusual a quimioterapia (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.
- LMA primaria, especialmente ante la presencia de rupturas de cromátides y alteraciones en 1q, 3q y 7q
- Tumores hepáticos (adenomas o hepatocarcinomas sin antecedentes de alcohol o hepatitis)
- Tumores de sistema nervioso central en menores de 5 años de edad (Ej. meduloblastoma asociado a mutación *PALB2* y *BRCA2*)
- Tumor de Wilms en menores de 4 años (asociado a mutaciones en *PALB2* y *BRCA2*)
- 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 Shwachman Diamond
- Aplasia medular adquirida
- SMD de novo
- TAR (trombocitopenia con ausencia de radio)
- Síndrome de Holt Oram

- Síndrome de Baller Gerold
- Síndrome de Rothmund Thomson
- Síndrome de Bloom
- Síndrome de Nijmegen
- Ataxia telangiectasia
- Síndrome de Seckel
- IVIC (oftalmoplejía, alteraciones del radio, sordera y trombocitopenia)

La AF puede superponerse a síndrome VACTERL-H (malformación vertebral, ano imperforado, malformaciones cardíacas, fístula traqueoesofágica, malformaciones renales, malformaciones en extremidades, hidrocefalia). Al menos el 5 a 30% de los pacientes con AF cumplen los criterios VACTERL-H con la presencia de al menos 3 a 8 características. El fenotipo VACTERL-H en AF parece estar asociado con mayor frecuencia a mutaciones BRCA2 y en menos casos a FANCB.

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

Ante un nuevo diagnóstico de AF, se debe realizar el estudio de histocompatibilidad del paciente, hermanos y padres para detectar un donante histoidéntico relacionado para Trasplante de Células Progenitoras hematopoyéticas (TCPH). En caso de no poseerlo, se debe iniciar búsqueda de donante no relacionado.

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.

Está indicado ante citopenia severa o progresión de citopenia moderada, alteraciones citogenéticas de mal pronóstico como $-7/\text{del}(7q)$, $+3q$, anomalías de *RUNX1* y diagnóstico de MDS/AML. Se considera el TCPH con donante relacionado en primer lugar, no relacionado e incluso donante alternativo haploidéntico en caso de no contar con ninguna opción anterior.

El TCPH es una indicación preventiva a la evolución clonal en los pacientes con la alteración genética BRCA2.

Algunos pacientes mantienen durante años una situación de aplasia moderada sin necesidad de tratamiento y otros en muy poco tiempo deben ser sometidos a un régimen transfusional. Las indicaciones para el trasplante deben analizarse cuidadosamente, debido a la elevada mortalidad intrínseca del procedimiento y al riesgo de acelerar la aparición de tumores malignos tardíos. La situación ideal es trasplantar al paciente con hermano totalmente compatible durante la etapa de citopenia moderada (en progresión) previo a la necesidad de transfusiones y aparición de infecciones. Por otro lado, si no cuenta con hermano compatible, el TCPH no relacionado puede ser una opción aceptable ante la aparición de los primeros signos de deterioro de la citopenia moderada.

c. Alternativas terapéuticas: el objetivo del tratamiento, de no contar con donante para el trasplante, es mantener una situación hematológica que permita 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 de la médula ósea es temporal y dosis dependiente. Si no hay respuesta se puede aumentar la dosis. Los efectos secundarios más importantes son: aceleración del ritmo de crecimiento, aumento de la masa muscular, virilización, hirsutismo, acné, hepatopatía en forma de enfermedad obstructiva, peliosis hepática, adenoma o carcinoma. Excepto éste último, los demás 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 por aumento del riesgo de tumores hepáticos asociados a este tratamiento.

- Citoquinas

G-CSF: se indica si la neutropenia es aislada o la respuesta medular a los andrógenos no es suficiente para mantener recuentos celulares aceptables para el paciente. La dosis recomendada de G-CSF es 5 μ g/kg/día aunque hay pacientes que mantienen cifras de neutrófilos aceptables con la mitad de la dosis y a días alternos. 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 evidencias del desarrollo 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 y otros autores aconsejan el uso conjunto con G-CSF. Si no se observa una respuesta tras 3 meses de tratamiento, éste debe ser suspendido.

- 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 (EICH) transfusional. No existe una cifra indicativa para transfundir plaquetas, ya que muchos pacientes están asintomáticos con trombocitopenias severas.

Se deben evitar transfusiones de familiares directos debido al riesgo de desarrollar aloinmunización que conlleva un aumento de riesgo de rechazo de injerto en caso de un TCPH familiar.

Debe evaluarse la sobrecarga de hierro en los pacientes que requieran soporte transfusional para indicar el tratamiento quelante en forma oportuna.

d. Otras medidas de soporte para 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.

e. Tratamiento de las enfermedades malignas relacionadas

- Inmunoprofilaxis del HPV.
- Prevención, vigilancia, biopsia y exéresis precoz de lesiones sospechosas. Privilegiar abordaje quirúrgico en tumores sólidos.
- Evitar agentes quimioterápicos alquilantes, generadores de fenómenos de *crosslinking* y radioterapia.

7. Seguimiento

a. Inmediatamente posterior al diagnóstico:

Tabla 2. Recomendaciones de evaluación inmediatamente posterior al diagnóstico.

Evaluación de alteraciones hematológicas
Hemograma completo Punción aspiración de médula ósea (morfología, inmunofenotipificación, citogenético, FISH (+3q, -7)) Biopsia de médula ósea (celularidad, morfología, presencia de blastos)
Evaluación de alteraciones no hematológicas
Estado nutricional. Alteraciones de crecimiento, baja talla. Dosaje de inmunoglobulinas y valoración inmunológica. Estado de calendario de vacunación. Endocrinológica completa: tiroides, función hipofisaria, pruebas de tolerancia a glucosa, valoración gonadal en pospúberes. Evaluación oftalmológica y auditiva. Evaluación en busca de afectación de órganos: riñón y tracto urinario, corazón, hígado, genitales, tracto gastrointestinal y óseo. Resonancia magnética nuclear cerebral (RMN) y angiioresonancia (malformaciones cerebrales, hipófisis, moya-moya). Valoración de desarrollo cognitivo. Psicológica.
Descartar cánceres típicamente asociados a AF
Cavidad bucal y tracto digestivo. Tracto genital en pospúberes. Lesiones en piel. Aparato urinario. Sistema nervioso central.
Tipificación HLA en paciente, padres y hermanos
Búsqueda de donante no emparentado compatible si no hay hermano compatible disponible.
Prueba de fragilidad cromosómica en hermanos y familiares
Asesoramiento genético al paciente y la familia

b. 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.

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

d. Seguimiento hematológico post diagnóstico y conducta (Figuras 1 y 2)

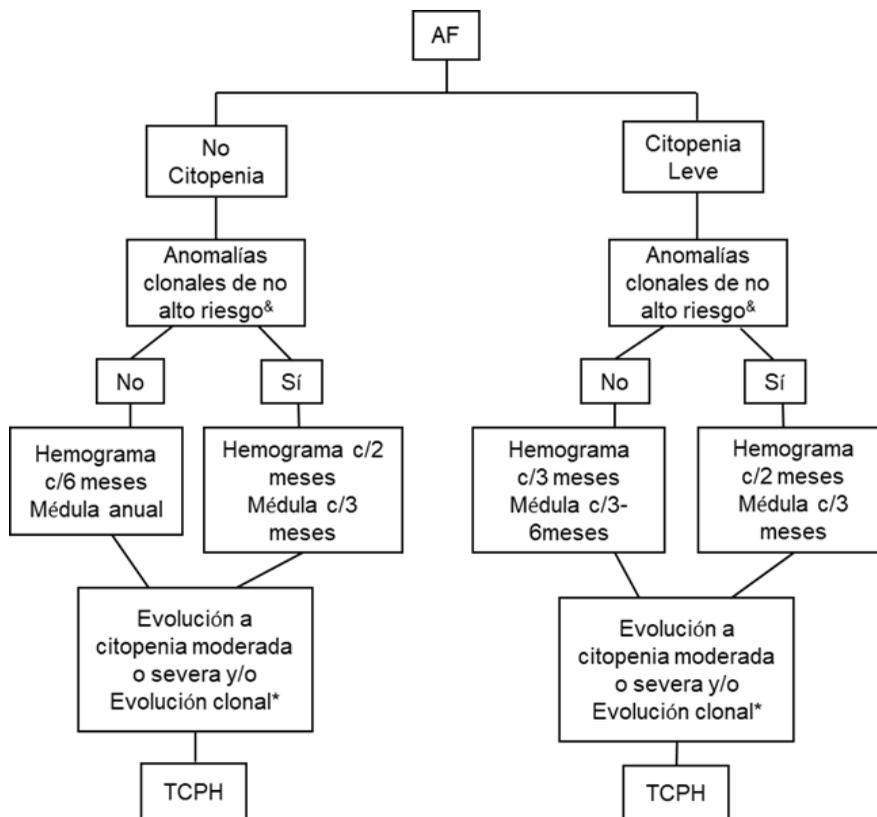


Figura 1

& Aquellas anomalías clonales no asociadas a mal pronóstico de transformación rápida: +1q, -11q, -20q
 *Aparición de anomalías clonales de alto riesgo: -7, +3q, cariotipo complejo, mut RUNX1, SMD sin exceso de blastos. En caso de exceso de blastos o LMA ir a apartado correspondiente.

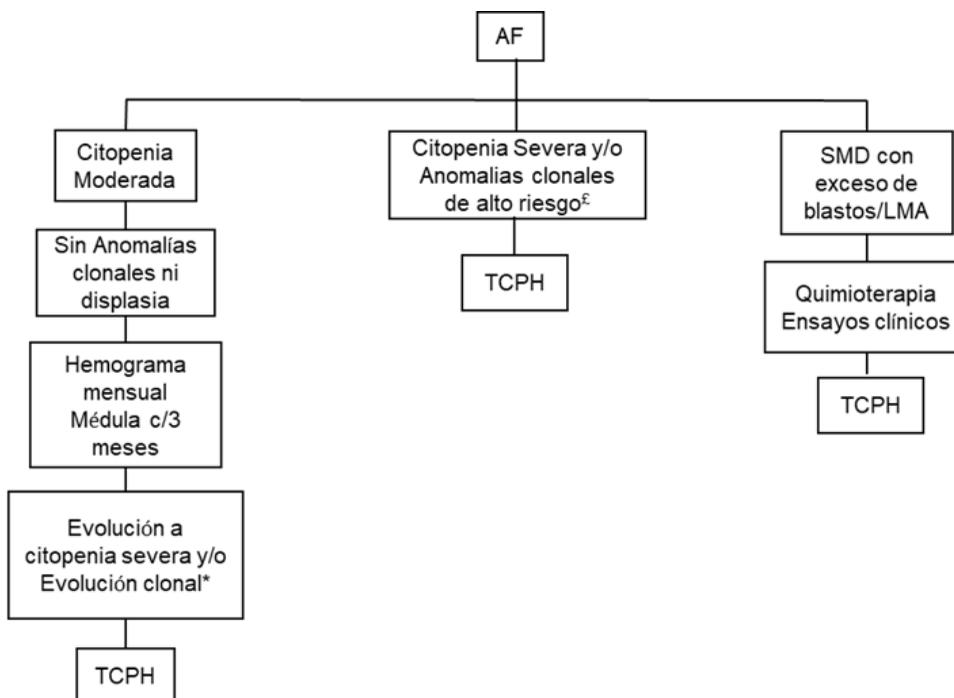


Figura 2

*Aparición de anomalías clonales de alto riesgo: -7, +3q, cariotipo complejo, mut RUNX1, SMD sin exceso de blastos. En caso de exceso de blastos o LMA ir a apartado correspondiente.

εAnomalías clonales de alto riesgo: -7, +3q, cariotipo complejo, SMD sin exceso de blastos.

e. Seguimiento a largo plazo de complicaciones extrahematológicas

Es fundamental un seguimiento correcto a largo plazo para detectar complicaciones relacionadas a AF en sí y las relacionadas al tratamiento, especialmente el trasplante (Tabla 3). Con el aumento de la supervivencia global (SG), luego del TCPH, se observa un aumento de la frecuencia de cáncer, especialmente de cabeza y cuello, esófago, vulva y ano. Esta incidencia aumenta aún más en los pacientes que presentaron enfermedad injerto contra huésped (EICH). El antecedente de evolución clonal previa al trasplante también es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de neoplasias malignas.

Tabla 3. Recomendaciones de evaluación a largo plazo en pacientes con AF

Afectación	Causa	Evaluación
Cáncer de cabeza y cuello	AF TCPH, EICH	- Examen de cavidad oral cada 6 meses - Otorrinolaringólogo anual
Cáncer de piel	AF TCPH, EICH	- Dermatología cada 6 meses
Cáncer genital y de mama	AF TCPH, EICH	- Ginecología anual - RMN para detección de cáncer de mama a partir de 20 años
Cáncer gastrointestinal, hepático y renal	AF TCPH, EICH	- Ecografía abdominal anual (tumor de Wilms, Neuroblastoma, tumor hepático) - Endoscopia digestiva alta y baja a partir de 20 años
Cáncer de SNC	AF TCPH, EICH	- RMN cerebral anual (especialmente en mutación <i>FANCD1/BRCA2</i> por asociación a meduloblastoma)
Crecimiento: baja talla	AF, TCPH	- Mínimamente anual
Endocrinopatías	AF TCPH, EICH	- Evaluación anual, si presenta alguna complicación según necesidad
Sistema inmune	AF, TCPH	- Medir función inmune según necesidad - Inmunoglobulinas según necesidad - Vacunación
Piel: xerosis, engrosamiento, pigmentación	AF, EICH	- Dermatología anual, en caso de lesión por EICH según necesidad
Musculoesquelético: malformaciones, displasia de cadera	AF	Según necesidad
Visión: ojo seco, cataratas, retinitis	TCPH, EICH	- Anual, si conjuntivitis sicca asociado a EICH según necesidad
Nariz, garganta y oídos: boca seca (Sjögren), pérdida de audición, sinusitis	AF TCPH, EICH	- Otorrinolaringólogo anual - Boca seca asociada a EICH según necesidad
SNC: malformaciones, moya-moya	AF	- RMN cerebral anual
Corazón: anomalías congénitas, sobrecarga de hierro	AF, Transfusiones	- Según necesidad
Pulmón: complicaciones relacionadas a TCPH	TCPH, EICH	- Según necesidad
Hígado: sobrecarga de hierro, enfermedad hepática crónica	TCPH, EICH, Transfusiones	- Según necesidad
Digestivo: anomalías congénitas, malabsorción	AF, EICH	- Según necesidad
Riñones y vía urinaria: alteración de función renal, malformaciones congénitas	AF, EICH	- Malformaciones anual - Función renal según necesidad

Gónadas: virilización, menopausia precoz, infertilidad	Andrógenos, AF, TCPH	- Anual, excepto virilización por andrógenos según necesidad
Salud Mental: ansiedad, depresión	AF, TCPH, EICH	- Según necesidad - Soporte a la familia

Bibliografía

- Fanconi Anemia. Guidelines for Diagnosis and Management. 2020 (5th Edition) Fanconi Anemia Research Fund, Inc.
- Bessler M, Mason PJ, Link DC, Wilson DB. Inherited bone marrow failure syndromes. En: Orkin SH, Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood 8th Edition 2015: 274-362.
- 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): 56-363.
- Mehta PA, Tolar J. Fanconi Anemia Gene Reviews Seattle WA University of Washington, Seattle. 2021.
- West A, Churpek J. Old and new tools in the clinical diagnosis of inherited bone marrow failure syndromes. Hematology. 2017 | ASH Education Program. 79-87.
- Alter BP. Inherited bone marrow failure syndromes: considerations pre- and posttransplant. Hematology. 2017 | ASH Education Program. 88-95.
- Iwafuchi H. The histopathology of bone marrow failure in children. Journal of Clinical and Experimental Hematopathology. 2018;58(2):68-86.
- Bonfin C. Special pre- and posttransplant considerations in inherited bone marrow failure and hematopoietic malignancy predisposition syndromes. Hematology. 2020 | ASH Education Program. 107-114.
- Dufour C, Pierrri F. Modern management of Fanconi anemia. Hematology, 2022 | ASH Education Program. 649-657.
- Bhandar J, Thada P, Puckett Y. Fanconi anemia. StatPearls Last Update: August 10, 2022.
- Ebens C, MacMillan M, Wagner J. Hematopoietic cell transplantation in Fanconi anemia: current evidence, challenges and recommendations. Expert Rev Hematol. 2017 Jan;10(1):81-97.

Monitoreo y tratamiento de la sobrecarga de hierro transfusional en los fallos medulares

La sobrecarga de hierro transfusional es una hallazgo patológico frecuente en los fallos medulares, producto de múltiples transfusiones de glóbulos rojos, que se trata con quelantes.

Es importante evaluar la historia transfusional y la sobrecarga de hierro pre trasplante, ya que se observa menor sobrevida, mayor incidencia de enfermedad de injerto contra huésped aguda y mayor número de infecciones en los pacientes trasplantados por aplasia medular con sobrecarga de hierro.

Actualmente, de los quelantes orales, está disponible el deferasirox en dos fórmulas farmacéuticas: tabletas dispersables y comprimidos recubiertos. Por su mayor biodisponibilidad, 360 mg del comprimido recubierto corresponden a 500 mg de la tableta dispersable. Esta nueva fórmula (el comprimido recubierto) produce menos efectos adversos gastrointestinales, por lo que mejora la adherencia del paciente.

Es fundamental efectuar un buen diagnóstico de la sobrecarga de hierro previo al inicio del tratamiento quelante.

El monitoreo de la sobrecarga de hierro se realiza a través de:

Historia transfusional

Ferritina: método indirecto, cada 3 meses

RMN hepática, por medición de LIC (contenido de hierro hepático), expresado en mg/g de tejido. Valor de referencia (VR): <1,6 mg

- Sobrecarga leve: < 7 mg/g de tejido
- Sobrecarga moderada: 7 a <15 mg/g de tejido

- Sobrecarga severa: > 15 mg/g de tejido
- Expresada en μ moles: VR<36 (conversión a mg: valor x 0,056)

RMN cardíaca: T2* (V.R.>20 ms)

- Sobrecarga miocárdica leve: 10-20 mseg
- Sobrecarga miocárdica moderada: 6-<10 mseg
- Sobrecarga miocárdica severa: <6 mseg

El valor de ferritina en general correlaciona con la severidad de la sobrecarga hepática

Dosis terapéuticas de deferasirox:

Tableta dispersable (125-250-500 mg)	20 mg/Kg*	30 mg/kg**	40 mg/kg***
Comprimidos recubiertos (90,180-360 mg)	14 mg/Kg*	21 mg/kg**	28 mg/kg***

- * Mantenimiento, se elimina el hierro que se transfunde
- ** Sobrecarga de hierro
- *** Sobrecarga severa

Si existe sobrecarga severa cardíaca, se combina con deferoxamina sc o EV

Monitorear primero semanalmente, luego mensualmente la función hepática y renal

Efectos adversos principales: gastrointestinales y reacciones cutáneas

Bibliografía

- R. Cançado, N Watman, C Lobo, Z Chona, F Manzur, F Traina, M Park, G Drelichman, J Zárata, L Marfil. Assessment of liver and cardiac iron overload using MRI in patients with chronic anemias in Latin American countries: results from ASIMILA study. *Hematology*. 2018;23(9):676-682.
- X Zhang, Y Shi, Y Huang, G Zhang, Y He, E Jiang, J Wei, et al. Serum ferritin is a different predictor from transfusión history for allogenic transplantation outcome in patients with severe aplastic anemia. *Hematology*. 2018;23(5):291-298.
- D Pennell, J Porter, A Piga, Yong-Rong Lai, A El-Beshlawy, M Elalfy, A Yesilipek, Y Kilinc, D Habr, K. Musallam, J Shen, and Y Aydinok, on behalf of the CORDELIA study investigators. Sustained improvements in myocardial T2* over 2 years in severely iron-overloaded patients with beta thalassemia major treated with deferasirox or deferoxamine. *Am J Hematol*. 2015; 90(2):91-6.