

ONCO, guía

Síndromes de Falla Medular

Juan R. Labardini Méndez, Eduardo Cervera Ceballos, Carmen Corrales Alfaro, Micaela Balbuena Martínez, Arlette Araceli Barbosa Ibarra, José Ramiro Espinoza Zamora, Omar Genaro López Navarro, Cristal Medina Pérez, Juan Ojeda Tovar, Ana Florencia Ramírez Ibarra, Silvia Rivas Vera, Sergio Arturo Sánchez Guerrero, Marianela Siñani Cárdenas, Nidia Paulina Zapata Canto, Myrna Candelaria Hernández y Jorge Cortés-Franco

Correspondencia:

Juan Rafael Labardini Méndez

Instituto Nacional de Cancerología. San Fernando #22. Col. Sección XVI, Tlalpan. C.P. 14080. México D.F.
e-Mail: labardini_juan@yahoo.com.mx

Introducción

El síndrome de falla medular se refiere al conjunto de enfermedades hematológicas, con alteración en el número y función de las células pluripotenciales hematopoyéticas o del microambiente medular, que pueden ser genéticas o adquiridas. Dentro del síndrome de falla medular se encuentran dos entidades estrechamente relacionadas: Anemia Aplásica (AA) y Hemoglobinuria paroxística nocturna (1).

I. Anemia Aplásica

Definición

Presencia de pancitopenia en sangre periférica acompañada de hipocelularidad en médula ósea, la cual es reemplazada por grasa, en ausencia de procesos clonales malignos.

Epidemiología

Incidencia de 2 por cada millón de habitantes en Europa y de 4 por cada millón en Asia por año. En Tailandia, la exposición a agua no embotellada y a ciertos animales (patos), así como a pesticidas, sugieren una etiología infecciosa (2). En México se estiman 4.8 casos nuevos por millón de habitantes por año en menores de 15 años y de 4.1 casos nuevos por millón de habitantes por año en mayores de 15 años (3).

Esta enfermedad es frecuente en adultos jóvenes, con un segundo pico de incidencia hacia la quinta o sexta década de vida (4).

Cuadro 1 ■
Etiología de Anemia Aplásica

Hereditarias
Anemia de Fanconi
Anemia de Diamond-Blackfan
Síndrome de Shwachman-Diamond
Adquiridas
Idiopática
Fármacos
Infección por virus de la hepatitis
Benzeno
Radiaciones
Citotoxicidad por quimioterapia

Etiología

1. Causas hereditarias o adquiridas. La mayoría de las anemias aplásicas presentan un patrón de herencia autosómica recesiva. Cuando la etiología es de causa adquirida, un tercio de los pacientes tienen historia de exposición a fármacos, sustancias químicas o virus. Ver *Cuadro 1*.
2. El resto no tienen un agente etiológico identificado, por lo cual se le denomina anemia aplásica idiopática.

Presentación Clínica

La anemia aplásica adquirida, se caracteriza por disminución de la celularidad medular (usualmente <25%), con afectación de 2 o 3 líneas (4). Anemia que va de moderada a severa, manifestada por fatiga y disnea. Neutropenia asociada a desarrollo de infecciones fúngicas o bacterianas. El examen físico revela palidez, sangrado de mucosa, equimosis o petequias. La presencia de hepatomegalia, esplenomegalia o linfadenopatía, sugiere otro diagnóstico (5). La anemia aplásica se clasifica en tres grados, como lo señala el *Cuadro 2*.

Cuadro 2 ■
Clasificación de Gravedad

No grave	Neutrófilos < 1.5 x 10 ⁹ /L Hb ≤ 8.5 g/dL Plaquetas < 100 x 10 ⁹ /uL
Grave	Neutrófilos 200-500 x 10 ⁹ /L Reticulocitos < 1% Plaquetas < 20,000/uL
Muy grave	Neutrófilos < 200 x 10 ⁹ /L

Diagnóstico

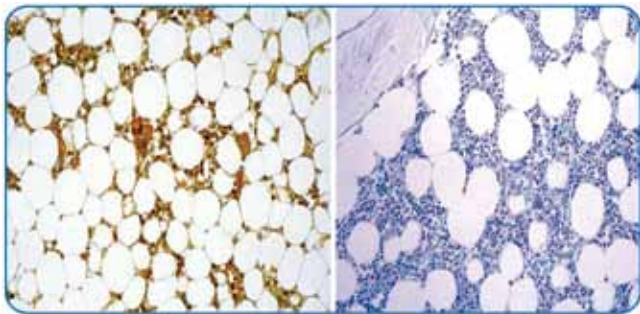
El diagnóstico de esta entidad, es de exclusión, ya que previamente se requiere haber descartado otras condiciones asociadas a citopenias en sangre periférica, como anemia de Fanconi y síndromes mielodisplásicos (4-6).

El aspirado y biopsia de médula ósea se realizan de rutina para obtener muestras para inmunohistoquímica, inmunofenotipo y citogenética, que permiten realizar diagnóstico diferencial con otras patologías (4-6).

Biometría hemática: existe pancitopenia sin anomalías morfológicas. Pueden observarse algunas células rojas macrocíticas, además de ausencia de reticulocitos.

Médula ósea: es típico encontrar hipocelularidad (menor o igual a 10%), con mínimos residuos de células mieloides o eritroides. Las células plásmáticas y linfocitos pueden estar relativamente aumentadas, sin presentar alteraciones clonales.

Citogenética: 11 % de pacientes presenta anomalías citogenéticas, sin ser necesariamente indicativo de síndrome mielodisplásico. Las anomalías que con mayor frecuencia se encuentran alteradas son trisomía 8, trisomía 6, 5q- y alteraciones de cromosomas 7 y 13 (5).



Tratamiento

En el tratamiento de estos pacientes se indican:

Transfusión de hemoderivados cuando las cuentas de glóbulos rojos o plaquetas caen en valores que condicionan manifestaciones clínicas.

Plaquetas: cuando existan $< 10 \times 10^9 / L$ o $< 20 \times 10^9 / L$, en presencia de fiebre o manifestaciones hemorrágicas.

Profilaxis con antibióticos: cuando existe neutropenia $< 0.2 \times 10^9 / L$.

Existen 2 tipos de tratamiento: inmunosupresor y trasplante de médula ósea. La elección del tratamiento dependerá del grado de enfermedad y edad del paciente. Los pacientes jóvenes menores de 20 años con anemia aplásica muy grave, se benefician de trasplante de médula ósea, y los pacientes de mayor edad con enfermedad moderada, reciben tratamiento con inmunosupresores como terapia inicial (1).

Terapia inmunosupresora

El tratamiento con globulina antitimocítica (GAT) ha mostrado sobrevida superior cuando se compara con tratamiento de soporte. La combinación de inmunoglobulina con andrógenos o ciclosporina mejora la respuesta global, pero no mejora la sobrevida (6).

La infusión de GAT puede causar reacciones alérgicas, y se deberá prescribir al menos durante 5 días, y premedicar con esteroide y/o antihistamínicos para disminuir reacciones de hipersensibilidad (5,6).

Ciclosporina A: Dosis 5 mg/kg/ día durante 6 meses.

Factores de crecimiento

El uso de factores de crecimiento se realiza en conjunto la terapia inmunosupresora como primera línea de tratamiento.

Respuesta al tratamiento

La respuesta se observa en tiempo promedio de 120 días. Se divide en Respuesta completa y respuesta parcial.

Respuesta completa: Hb > 10 g/dL, neutrófilos mayor de $2 \times 10^9 / L$, plaquetas mayor a $100 \times 10^9 / L$.

Respuesta parcial: los valores mencionados con requerimientos de al menos una transfusión de hemoderivados (5).

II. Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN)

Definición

Enfermedad clonal de células hematopoyéticas, que se presenta con falla medular, anemia hemolítica, distonía de musculo liso y trombosis, la cual se se puede presentar se *de novo* o acompañando a anemia aplásica. (7)

Epidemiología

Incidencia de 0.13/ 100,000 habitantes en E.U. (1,2)

Etiología

Se origina de células madre pluripotenciales, cuando existe la mutación del gen PIG-A. Este gen es requerido para la biosíntesis de glucofosfatidil inositol, una glicoproteína que se une a múltiples proteínas de la membrana de las células. Dos proteínas principales CD 55 y CD

59, son proteínas reguladoras del complemento, y en ausencia de estas, se basa la fisiopatología. (8,9)

CD 55 inhibe a la C3 convertasa y CD 59 bloquea la formación de complejo de ataque a la membrana (MAC) por inhibición de la incorporación de C9 en el MAC. (9)

La pérdida de estas proteínas reguladoras, hace que los eritrocitos sean susceptibles a hemólisis intra y extravascular. La Hb libre provoca disminución de óxido nítrico lo cual conlleva a manifestaciones clínicas como espasmos esofágicos, disfunción eréctil, insuficiencia renal y trombosis. Esta última puede causar la muerte, preexisten otras complicaciones como insuficiencia medular síndrome mielodisplásico y leucemia. (9)

Clasificación HPN

- a) HPN clásica
- b) HPN asociada a otras enfermedades medulares
- c) HPN sub clínica

Manifestaciones clínicas

Los procesos hemolíticos ocurren durante la noche, con un patrón cíclico, de tal manera que durante la mañana la orina del paciente se torna oscura. (10,11)

Presentación de hemólisis intravascular. Médula ósea hiperplásica con hiperplasia eritroide y elevación en la cuenta de reticulocitos y DHL de 2 a 10 veces arriba del valor normal. (10,11)

Diagnóstico

Anemia hemolítica con prueba de Coombs negativo, anemia aplásica, anemia refractaria y trombosis inexplicables, en conjunto con citopenias o hemólisis.

Pruebas diagnósticas: prueba de HAM, hemólisis de sucrosa y lisis del complemento.

Detección de moléculas de anclaje mediante citometría de flujo.

Tratamiento

El tratamiento es de soporte. Los pacientes deberán ser sometidos a profilaxis anticoagulante, así como

sustitución oral de hierro y ácido fólico. El esteroide se reserva para crisis hemolíticas. (11,12)

Eculizumab es un anticuerpo monoclonal que se une a C5, previniendo la activación de C5b y a su vez inhibe la formación de CAM. Este fue aprobado en el 2007 por la FDA en Estados Unidos como tratamiento para la hemólisis en HPN. Se ha demostrado que la administración de este disminuye significativamente los requerimientos transfusionales. (11,12)

Pronóstico

Supervivencia de 10 a 15 años. Los eventos tromboembólicos son los principales causantes de muerte, así como insuficiencia renal y leucemia. (12)

Referencias

1. Bacigalupo, A. 2007. Aplastic anemia: Pathogenesis and treatment. Hematology (ASH) ■
2. Young NS, Calado R, Scheinberg P, et al. 2006. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. Blood 108: 2509-2519 ■
3. Benítez H. 2002. Síndromes de falla medular. Gac Med Mex. 138 (1): 519-525 ■
4. Jaroslow P, Risitano A. 2005. Aplastic Anemia: management of adult patients. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2005: 110-117 ■
5. Guinan EC. Acquired Aplastic Anemia in Childhood. Hematol Oncol Clin. NAm. 2009; 23: 171-191 ■
6. Bacigalupo A, Passweg J. Diagnosis and Treatment of Acquired Aplastic Anemia. Hematol Oncol Clin ANm. 2009; 23: 159-170 ■
7. Parker Ch. Bone Marrow Failure Syndromes: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Hematol Oncol Clin N Am 23(2009) 333-346 ■
8. Richards S, Devid Barnett. The Role of Flow Cytometry in the Diagnosis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in the Clinical Laboratory. Path. Clin Lab Med 2007; 27: 577-590 ■
9. Almeida, Murakami. Targeted Therapy for Inherited GPI Deficiency. N Engl J Med. 2007; 356: 1641-1647 ■
10. Perker Ch, Omine M. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood, 2005; 106: 12 ■
11. Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. The Complement Inhibitor Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. N Eng J Med. 2006; 355: 1233-1243 ■
12. Brodsky RA, How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood, 2009; 113: 6522-6527 ■