

The background features a decorative graphic consisting of three blue circles of varying sizes, each composed of concentric rings of different shades of blue. These circles are arranged in a vertical line, with the largest at the top, a medium one in the middle, and the largest at the bottom. Two thin, light blue lines intersect at the top left and extend diagonally across the page, framing the central text.

Aplasia Medular y su diagnóstico en el Laboratorio.

*M^a Concepción Casado González
Gertrudis Torrico Cabezas
María Medina Anguita*

Índice

1. Introducción.....	4
2. Concepto ¿En qué consiste la aplasia medular?	4
3. Patogenia	5
4. Epidemiología.....	5
5. Etiología y Clasificación	6
<input type="checkbox"/> Congénita.....	6
<input type="checkbox"/> Adquirida	6
<input type="checkbox"/> Otras ERITROBLASTOPENIAS.....	14
6. Sistemática para el Diagnóstico.....	16
<input type="checkbox"/> Historia clínica:	16
<input type="checkbox"/> Exploracion Fisica:	16
<input type="checkbox"/> Análisis de sangre y orina:	17
o Hemograma, frotis de sangre periférica, reticulocitos, VSG, test de Coombs directo.....	17
Por qué se realiza	17
Por qué se realiza.....	20
o Estudio básico de coagulación.....	22
o Bioquímica: perfil hepático y renal, iones, LDH, haptoglobina, estudio del hierro (sideremia, transferrina, CFT, ferritina), vitamina B12, ácido fólico.....	25
o Proteinograma e inmunoglobulinas.....	25
o Serologías de: VHA, VHB, VHC, CMV, VEB, VIH, parvovirus	
o Test de embarazo (en mujeres en edad fértil).....	31
o Hemoglobina fetal (en niños).	31
o EPO sérica basal.....	31

o	Sistemático y sedimento de orina.....	31
o	Opcionalmente: subpoblaciones linfocitarias, tipaje de antígenos eritrocitarios, índice FAG.....	31
<input type="checkbox"/>	Aspirado y Biopsia de Medula Osea:.....	31
<input type="checkbox"/>	Citometria de Flujo:.....	32
<input type="checkbox"/>	Otros:.....	32
7.	Diagnostico Diferencial con otras causas de Pacitopenia.....	34
8.	Criterios básicos para el diagnostico.....	35
9.	Criterios de aplasia medular.....	37
10.	Tratamiento.....	37
<input type="checkbox"/>	Trasplante de medula ósea de hermano/a HLA-idéntico/a:.....	38
<input type="checkbox"/>	Tratamiento Inmunosupresor (TIS).....	40
<input type="checkbox"/>	Otros tratamientos.....	44
11.	Bibliografía.....	47

NO COPIAR

1. Introducción

La aplasia medular es una insuficiencia medular que se caracteriza por la desaparición total (aplasia grave) o parcial (aplasia moderada) de los precursores hematopoyéticos en médula ósea, lo que da lugar a una pancitopenia en sangre periférica (con la tríada clásica de síndrome anémico, infeccioso y hemorrágico). Hay raras formas congénitas (anemia de Fanconi) pero la mayoría son adquiridas (por tóxicos, radiaciones, fármacos ..) si bien en el 50% de los casos no se llega a conocer el origen (idiopáticas). El pronóstico y tratamiento (desde trasplante a inmunosupresores) depende de la severidad de la aplasia. En este tema también incluimos la insuficiencia medular selectiva de precursores de la serie roja (eritroblastopenia) que puede ser congénita (anemia de Blackfan-Diamond) o adquirida (con frecuencia asociada a timoma).

2. Concepto ¿En qué consiste la aplasia medular?

La Aplasia Medular AM es una insuficiencia Medular cuantitativa que afecta en mayor o menor medida a las tres series hematopoyéticas. Es la *desaparición de tejido hematopoyético en la médula ósea*, que es sustituido por grasa, dando lugar a una pancitopenia periférica: anemia, leucopenia y trombopenia. La alteración puede ser tanto de la célula "stem" como del micro-medioambiente que la sustenta. La

afección no muestra predominio sexual y puede aparecer a cualquier edad.

3. Patogenia

La AM es generalmente de origen autoinmune: linfocitos T aloreactivos que ocasionan destrucción de la celularidad hematopoyética. Se ha encontrado asociación entre la AM y el HLA de clase II DR2 (DRB1 15), algunos polimorfismos nucleotídicos en genes de citocinas (como el IFN- γ) y mutaciones hereditarias en genes del complejo de la telomerasa. Estos y otros, podrían ser factores predisponentes para el desarrollo de AM, al favorecer la lesión autoinmune del tejido hematopoyético.

4. Epidemiología

Estudios retrospectivos, antiguos y metodológicamente cuestionables, reportaban incidencias de 13 (Suecia), 5-12 (EEUU) u 8 (Israel) casos/10e6 habitante/año. Sin embargo, actualmente se considera que la incidencia de la AM en nuestro medio esta en el rango de 1,5-4,5 casos/10e6 habitantes/año. En esta línea, un estudio reciente reporta una incidencia de 2,3 casos/10e6 habitantes/año en el área metropolitana de Barcelona.

En ciertas zonas geográficas del extremo oriente y del sudeste asiático, como Japon o China, y en países de menor grado de desarrollo socioeconómico, como Mexico, la incidencia parece ser de dos a tres

veces superior a la referida. Estas diferencias parecen atribuirse a factores ambientales y no raciales, ya que los ciudadanos procedentes de estos países que residen en Europa o Estados Unidos presentan la misma incidencia que la población nativa.

La AM típica es una enfermedad del adulto joven, aunque existe un segundo pico de incidencia en mayores de 60 años, y afecta por igual a ambos sexos.

5. Etiología y Clasificación

➤ Congénita

- Anemia de Fanconi.
- Síndrome de Schwachmann-Diamond: se caracteriza por insuficiencia pancreática, displasia metafisaria y neutropenia hipoplásica.
- Aplasia asociada a disqueratosis congénita (muy poco importante).

➤ Adquirida

- Idiopática (sin causa que la justifique) (>70% de los casos).
- Secundaria (<30% de los casos). Atribuible a:

Radiaciones ionizantes:

Dosis altas (> 10 Gy): dan lugar a una AM fulminante, difícilmente superable sin rescate hematopoyético. Pequeñas dosis de forma prolongada: exposición laboral, tratamiento de la espondiloartritis anquilopoyética, etc. Dan lugar a una pancitopenia de tipo crónico.

Fármacos:

Dosis/tiempo dependientes: citostáticos, fludarabina, cloranfenicol. Dosis independientes (mecanismo idiosincrásico): cloranfenicol, butazonas, indometacina, sales de oro, anticonvulsivantes, antipalúdicos, acetazolamida, antitiroideos, antidepresivos, penicilamina, sulfonamida, alopurinol, ticlopidina.

Productos químicos:

Derivados del benceno y otros hidrocarburos (tolueno, xilol, etc.), algunos insecticidas (DDT, lindane, pentaclorofenol).

Hepatitis seronegativas (no A - no B - no C):

5-10% de los pacientes con AM adquirida. Aún no se ha identificado un agente infeccioso causal.

Otros Virus:

VIH, VEB, HHV-6 (en especial en el post-trasplante hematopoyético). El CMV y el parvovirus B19 pueden afectar a una o varias líneas hematopoyéticas, pero no suelen producir verdaderas AM. Los virus de las hepatitis A ó B pueden ocasionar, excepcionalmente, AM. No parece existir relación entre el VHC y la AM.

Otras causas:

Se han observado casos de AM en el curso de: timoma, hiperplasia tímica, fascitis eosinofílica (10%), artritis reumatoide, lupus eritematoso, enfermedad injerto contra huésped y gestación (entidad conocida como "AM asociada a la gestación"). En conjunto, un 25% de los pacientes diagnosticados de AM después de los 50 años de edad, presenta una enfermedad autoinmune concomitante.

NOTA: En general, no existen diferencias en el comportamiento clínico, ni en la respuesta terapéutica entre los pacientes con AM idiopática y los portadores de AM secundaria.

Por hemoglobinuria paroxística nocturna.

Anemia de Fanconi

Es una enfermedad que se transmite de padres a hijos (hereditaria) y que afecta principalmente la médula ósea. Esta afección ocasiona una disminución en la producción de todos los tipos de células sanguíneas.

La anemia de Fanconi es diferente del síndrome de Fanconi, un trastorno renal poco común.

La anemia de Fanconi se debe a un gen anormal que daña las células, lo cual les impide reparar el ADN dañado.

Para heredar la anemia de Fanconi, una persona tiene que recibir una copia del gen anormal de cada uno de los padres.

La afección generalmente se diagnostica en niños entre 2 y 15 años de edad.

Las personas con anemia de Fanconi tienen conteos de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas (células que ayudan a la coagulación de la sangre) por debajo de lo normal.

La insuficiencia de glóbulos blancos puede llevar a que se presenten infecciones y la falta de glóbulos rojos puede causar fatiga (anemia).

Una cantidad de plaquetas por debajo de lo normal puede llevar a un sangrado en exceso.

La mayoría de las personas con la anemia de Fanconi tienen algunos de estos síntomas:

- Aparato digestivo, corazón y pulmones anormales
- Problemas óseos (especialmente la cadera, la columna o las costillas, pueden ocasionar columna curvada (escoliosis)
- Cambios en la pigmentación de la piel, como:
 - áreas oscurecidas de la piel, llamadas manchas de color café con leche
 - vitiligo
- Sordera debido a oídos anormales
- Problemas en los ojos y los párpados
- Riñón(es) que no se formaron correctamente
- Problemas con los brazos y las manos tales como:
 - ausencia o deformación del dedo pulgar o pulgares adicionales
 - problemas en las manos y en el hueso del antebrazo en la parte baja del brazo
 - ausencia del hueso radial en el antebrazo
- Estatura baja
- Cabeza pequeña
- Testículos pequeños y cambios genitales

Otros síntomas posibles:

- Retraso del desarrollo
- Problemas de aprendizaje
- Bajo peso al nacer
- Retardo mental

Entre los exámenes comunes que se llevan a cabo para la anemia de Fanconi están:

- Biopsia de médula ósea
- Conteo sanguíneo completo (CSC)
- Pruebas del desarrollo
- Drogas agregadas a una muestra de sangre para verificar daño a los cromosomas
- Radiografía de la mano y otros estudios imagenológicos (tomografía computarizada, resonancia magnética)
- Audiometría
- Tipificación tisular para HLA (para encontrar donantes de médula ósea compatibles)
- Ecografía de los riñones

Las mujeres embarazadas pueden practicarse amniocentesis o muestra de vellosidades coriónicas para diagnosticar la afección en el feto.

Los pacientes con cambios en las células sanguíneas de leves a moderados que no necesitan una transfusión pueden requerir sólo chequeos regulares y chequeos de los conteos sanguíneos. El médico

vigilará muy de cerca a la persona para ver si tiene otros cánceres, generalmente leucemia o cánceres de la cabeza, el cuello o el aparato urinario.

Los medicamentos llamados factores de crecimiento, como la eritropoyetina, G-CSF y GM-CSF, pueden mejorar los conteos sanguíneos por un corto tiempo.

Un trasplante de médula ósea puede curar los problemas de conteos sanguíneos de la anemia de Fanconi. (El mejor donante es un hermano o hermana cuyo tipo de tejido sea compatible con el del paciente.)

Las personas que han tenido un trasplante de médula ósea exitoso aún necesitarán chequeos regulares debido al riesgo de padecer otros cánceres.

La hormonoterapia combinada con dosis bajas de esteroides (hidrocortisona, prednisona) se prescribe para aquellas personas que no tienen un donante de médula ósea. La mayoría de los pacientes responde a la hormonoterapia; sin embargo, cuando la droga se suspende, todos los pacientes empeoran. En la mayoría de los casos, estos medicamentos finalmente dejan de ser efectivos.

Los tratamientos adicionales pueden abarcar:

- Antibióticos (posiblemente a través de una vena) para tratar las infecciones

- Transfusiones de sangre para tratar síntomas debido a bajos conteos sanguíneos

La mayoría de las personas con esta afección visita regularmente a un especialista en trastornos sanguíneos (hematólogo), a un médico que trata enfermedades relacionadas con las glándulas (endocrinólogo) y a un médico especialista en los ojos (oftalmólogo). Igualmente, es posible que acudan a un médico especialista en huesos (ortopedista), un ginecólogo o un especialista en enfermedades renales (nefrólogo).

Las tasas de supervivencia varían de una persona a otra. El pronóstico es desalentador en personas con conteos sanguíneos bajos. Probablemente se haya mejorado la supervivencia con los tratamientos nuevos y mejores, como el trasplante de médula ósea.

Los pacientes con la anemia de Fanconi tienen mayor probabilidad de padecer algunos tipos de trastornos sanguíneos y cáncer, incluyendo leucemia, síndrome mielodisplásico y cáncer de la cabeza, el cuello o el aparato urinario.

El médico debe hacer un seguimiento cuidadoso a las mujeres que presenten anemia de Fanconi y estén embarazadas. Estas mujeres requieren a menudo transfusiones durante todo el embarazo.

Los hombres con anemia de Fanconi presentan disminución de la fertilidad.

Las familias con esta afección pueden obtener asesoría genética para entender mejor su riesgo.

Las vacunas pueden prevenir algunas complicaciones, como la neumonía neumocócica, la hepatitis y las infecciones de varicela.

Las personas con este trastorno deben evitar sustancias cancerígenas (carcinógenos) y someterse a chequeos regulares para detectar cáncer.

➤ Otras ERITROBLASTOPENIAS

Aplasia Pura de Celulas Rojas

Es un síndrome raro que se define por **anemia, reticulocitopenia y gran disminución o ausencia de precursores eritroides en la médula ósea**, siendo la celularidad en lo que respecta a las otras series hematopoyéticas normal. Además, la eritropoyetina está elevada para tratar de compensar este déficit eritroide.

¿Cómo se clasifican las eritroblastopenias?

- a. Congénitas
 - a. Anemia de Blackfan - Diamond (eritrogénesis imperfecta).
- b. Adquiridas
 - a. Idiopáticas
 - b. Secundarias
 - i. Timoma (del 30-50% de las secundarias).

- ii. Neoplasias.
- iii. Conectivopatías (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, etc).
- iv. Infección por Parvovirus B19 (afecta especialmente a pacientes con anemia hemolítica; ver 4[6]).
- v. Fármacos (antiepilépticos, isoniazida, sulfamidas, azatioprina, etc).

¿Cómo se clasifican las eritroblastopenias?

Es una disminución de precursores eritroides (anemia y reticulocitopenia) con aumento de eritropoyetina. Hay muerte eritroide acelerada (apoptosis). Es posible que intervenga un mecanismo autoinmune. Se manifiesta antes de los 18 meses de vida, y al igual que la anemia de Fanconi, se asocia a alteraciones cromosómicas y a trastornos físicos (aunque en menor grado). La clínica es de síndrome anémico más hepatoesplenomegalia compensadora. El tratamiento inicial es a base de esteroides y transfusiones (Ojo con la hemocromatosis: hay que administrar quelantes del hierro). En los enfermos resistentes a esteroides (20%) debe plantearse el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

Eritroblastopenia asociada a timoma

Es la causa más frecuente de aplasia pura de células rojas en el adulto (30-50% casos) pero en cambio sólo el 1% de los enfermos con timoma

desarrollan eritroblastopenia. El mecanismo es inmune (auto-anticuerpos IgG frente a los eritroblastos o frente a la eritropoyetina). El tratamiento es timentomía (25% de respuestas), esteroides o inmunosupresores.

En el resto de *eritroblastopenias adquiridas* se tratará la enfermedad de base y se darán esteroides o inmunosupresores.

6. Sistemática para el Diagnóstico

➤ Historia clínica:

- Antecedentes patológicos familiares.
- Exposición a tóxicos/medicamentos/infecciones.
- Sintomatología de síndrome anémico, diátesis hemorrágica y/o infecciones.

➤ Exploración Física:

- Anomalías/Malformaciones
- Semiología de Síndrome anémico, diátesis hemorrágica y/o infecciones

➤ **Análisis de sangre y orina:**

- **Hemograma, frotis de sangre periférica, reticulocitos, VSG, test de Coombs directo.**

Hemograma: El recuento sanguíneo o hemograma es un análisis de sangre común que permite evaluar tres tipos principales de células sanguíneas: glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas.

Por qué se realiza

Este análisis se puede solicitar como parte de un chequeo de rutina o si su hijo está más cansado de lo habitual, parece tener una infección o tiene moretones o hemorragias inexplicables.

- **Glóbulos rojos:** El recuento de glóbulos rojos, la medición de la hemoglobina (la proteína que transporta el oxígeno en los glóbulos rojos) y el volumen medio de glóbulos (rojos) proporcionan información acerca de los glóbulos rojos, que transportan oxígeno desde los pulmones hacia el resto del organismo. Estos niveles suelen medirse para detectar anemia, una afección común que se presenta cuando el organismo no tiene suficientes glóbulos rojos.
- **Glóbulos blancos:** El recuento de glóbulos blancos mide la cantidad de glóbulos blancos (también denominados "leucocitos") en la sangre. El análisis diferencial de glóbulos blancos mide la cantidad relativa de diferentes tipos de glóbulos

blancos en la sangre. Los glóbulos blancos, que ayudan al organismo a combatir las infecciones, son más grandes que los glóbulos rojos y están presentes en cantidades mucho menores en el flujo sanguíneo. El recuento anormal de glóbulos blancos puede ser un indicador de infección, inflamación o de otros problemas con el organismo. Por ejemplo, las infecciones bacterianas pueden incrementar o reducir drásticamente el recuento de glóbulos blancos.

- **Plaquetas:** Los glóbulos blancos más pequeños, las plaquetas, desempeñan un papel de importancia en la coagulación y la prevención de las hemorragias. Cuando un vaso sanguíneo sufre una lesión o un corte, las plaquetas se agrupan y forman un tapón en el orificio hasta que la sangre se coagula. Si el recuento de plaquetas es demasiado bajo, la persona corre riesgos de hemorragias en cualquier parte del cuerpo.

El hemograma también detecta la pérdida de sangre, las anomalías en la producción o destrucción de las células sanguíneas, infecciones crónicas o graves, alergias y problemas de coagulación.

Frotis de sangre periférica: Un frotis de sangre es un mecanismo científico que consiste en el extendido de una gota de sangre en la superficie de un portaobjetos o de un cubreobjetos, con el fin de analizarla posteriormente.

Es más adecuado emplear sangre que aún no ha estado en contacto con el anticoagulante, pues este podría alterar los resultados (algunos anticoagulantes tienden a deformar las células de la sangre).

Su arquitectura de las células al formarse en la médula ósea.

1. Las alteraciones singulares en la forma de las células, que son una identificación específica de algunas enfermedades.
2. Algún indicador de los efectos nocivos de la quimioterapia y de la radioterapia.
3. La diferenciación y recuento de los elementos celulares de la sangre.

La fidelidad de la información obtenida de ellos, depende en gran parte de la calidad de las extensiones. Estas no deben ser demasiado gruesas porque las células se amontonarían y no podrían ser reconocidas, ni diferenciarse, ni demasiado delgadas porque las células se deformarían, distorsionarían y destruirían. Por eso los frotis de sangre deben ser bien nivelados y para obtener buenos resultados es necesario que:

1. Tanto portaobjetos como cubreobjetos deben estar bien limpios y desengrasados (preferentemente nuevos).
2. La gota de sangre usada para la preparación de el frotis no debe ser muy grande ni pequeña, de preferencia de el tamaño de la

cabeza de un alfiler (entre 2 y 3 mm), obtenida por punción capilar.

3. La sangre no haya estado en contacto con anticoagulante, pues podría deformarse la morfología celular si pasase esto.
4. La lectura de las extensiones se hará en las zonas donde los eritrocitos "casi se tocan".

Reticulocitos: Los reticulocitos son glóbulos rojos que no han alcanzado la madurez. Se generan en la médula ósea (el material esponjoso presente en el interior de los huesos) y son liberados en el torrente sanguíneo en donde circulan durante aproximadamente 1 a 2 días antes de transformarse en glóbulos rojos maduros. En general, sólo cerca del 1% de los glóbulos rojos presentes en el torrente sanguíneo son reticulocitos.

El recuento de reticulocitos mide la velocidad con la que estas células se producen en la médula ósea e ingresan en el torrente sanguíneo.

Por qué se realiza

El recuento de reticulocitos es útil cuando los médicos necesitan más información acerca de la anemia de un paciente (caracterizada por un bajo nivel de glóbulos rojos). Por ejemplo, es posible que la cantidad de reticulocitos en la sangre sea baja si la anemia se debe a una menor producción de reticulocitos en la médula ósea. El

recuento puede ser superior porque se producen más reticulocitos para reemplazar a los glóbulos rojos que son destruidos por alguna enfermedad. El análisis también sirve para determinar si el tratamiento contra la anemia está surtiendo efecto.

V.S.G: a prueba puede aplicarse para detectar enfermedades no sospechadas. Muchos clínicos emplean la VSG con esa idea en la evaluación rutinaria de sus pacientes. Otros la consideran inespecífica y poco útil como estudio rutinario. La VSG puede ser útil en ocasiones para diferenciar entre entidades patológicas. Por ejemplo, en el paciente con dolor torácico, la VSG estará aumentada en caso de infarto de miocardio, mientras que será normal en caso de angina.

La VSG es un indicador bastante fiable de la evolución de la enfermedad, por lo que puede emplearse para controlar el resultado del tratamiento, sobre todo en enfermedades inflamatorias (por ejemplo, enfermedades reumáticas o autoinmunes). Es habitual que la VSG aumente cuando la enfermedad empeora y viceversa. Si los resultados de la prueba son equívocos o inconsistentes con la impresión clínica, es habitual realizar otras pruebas (PCR o determinación de proteína C reactiva).

La prueba de Coombs directa: se utiliza para detectar anticuerpos que ya se han fijado a la superficie de los glóbulos rojos. Muchas enfermedades y fármacos (quinidina, metildopa y procainamida)

pueden llevar a la producción de estos anticuerpos. Estos anticuerpos algunas veces destruyen los glóbulos rojos y causan anemia. Esta prueba algunas veces se lleva a cabo para diagnosticar la causa de anemia o ictericia.

- **Estudio básico de coagulación.**

Pruebas de Coagulación

TP (Tiempo de Protrombina, Tiempo de Tromboplastina)

Normal: 70 - 120 %. (Quick 12 a 14 segundos)

Función: Prueba global del sistema extrínseco. Control del tratamiento con cumarínicos. Prueba de la función hepática.

Resultado Patológico: Déficit de los factores I (<50 mg/dl), II, V, VII, X. Déficit de vitamina K. Tratamiento con cumarínicos. Hepatopatías.

TPT (Tiempo Parcial de Tromboplastina)

Normal: Activado aproximadamente 35 - 43 segundos. Sin activar 68 a 82 segundos.

Función: Prueba global del sistema intrínseco, control de la heparinoterapia, cuyo objetivo es lograr valores 1,5 a 2 veces el valor normal.

Resultado Patológico: Déficit de los factores V, VIII, IX, X, XI, XII.

Tratamiento con heparina y cumarínicos. Anticuerpos de Lupus.

TT (Tiempo de Trombina)

Normal: 15 a 20 segundos.

Función: Control de la heparinoterapia.

Resultado Patológico: CID, heparinoterapia, hipofibrinogenemia, disfibrinogenemia, afibrinogenemia, fibrinólisis.

Fibrinógeno

Normal: 200 a 400 mg/dl (2 a 4 g/l).

Indicación: Control de la fibrinólisis terapéutica, CID.

Resultado Patológico: Hipofibrinogenemia, disfibrinogenemia, afibrinogenemia, infección, CID.

PF (Productos de división del fibrinógeno)

Normal: < 10 microgramos/ml.

Indicación: Determinación semicuantitativa con látex de los PF.

Resultado Patológico: CID, hiperfibrinólisis, fibrinólisis terapéutica, hepatopatías.

AT III

Normal: 70 a 120 %.

Función: Inhibidor de la coagulación.

Resultado Patológico: CID, hepatopatías, síndrome nefrótico.

Tiempo de Sangría o Hemorragia

Normal: 2.5 a 9.5 minutos (Ivy). 1 a 4 minutos (Duke).

Función: Indicador de una coagulopatía, trombopatía o vasopatía.

Resultado Patológico: Síndrome de Von Willenbrand-Jürgens, trombocitopenia, trastornos de la función plaquetaria (consumo de AAS o penicilinas), vasoconstricción incompleta.

Tiempo de coagulación (Lee-White)

Normal: 5 a 11 minutos

Retracción del coágulo

Comienza: a los 15-20 minutos.

Total: a los 60 minutos

- **Bioquímica: perfil hepático y renal, iones, LDH, haptoglobina, estudio del hierro (sideremia, transferrina, CFT, ferritina), vitamina B12, ácido fólico.**
- **Proteinograma e inmunoglobulinas.**

Técnica de laboratorio que permite la separación de las proteínas en función de su desplazamiento sobre un soporte sólido cuando son sometidas a un campo eléctrico. La migración dependerá del peso de la proteína así como de su carga eléctrica. En el soporte sólido de electroforesis podrán visualizarse bandas o fracciones correspondientes a los diferentes tipos de proteínas.

Las proteínas forman parte de sustancias funcionales y estructurales claves del organismo, como las hormonas, la hemoglobina y las enzimas. Algunas se encuentran libres en el plasma sanguíneo contribuyendo a la acción defensiva inmunitaria y al transporte de sustancias. También es posible detectarlas en otros líquidos biológicos pero en menor cantidad y en proporciones distintas a las del plasma.

Una primera aproximación a las proteínas circulantes permite clasificarlas en dos grupos: albúminas y globulinas. Se utiliza el término de proteínas totales para hacer referencia a ambos grupos. La albúmina es una de las proteínas más pesadas y se sintetiza en el hígado. Constituye aproximadamente el 60 por ciento de las proteínas totales. Una de las funciones principales de la albúmina es controlar la

presión osmótica o coloidal, que es aquella presión que permite mantener el líquido dentro del espacio vascular y evitar su extravasación. Además, la albúmina es capaz de transportar diversas sustancias a través del plasma como fármacos, hormonas o enzimas.

Algunas globulinas se sintetizan en el hígado, pero otras, como las inmunoglobulinas, son sintetizadas por los linfocitos B, un subtipo de glóbulos blancos. Sus funciones principales son la defensa inmunológica del organismo, aunque también participan en el transporte de lípidos, hormonas y minerales como el cobre o el hierro. A su vez, mediante la electroforesis se pueden separar las globulinas en cuatro grupos o fracciones :

- alfa-1-globulinas: alfa-1-antitripsina, alfa-1-antiquimiotripsina, alfa-1-fetoproteína y alfa-1-glicoproteína ácida.
- alfa-2-globulinas: alfa-2-macroglobulina, ceruloplasmina, haptoglobina y proteína C reactiva.
- beta globulinas: fibronectina, transferrina, transcobalamina y el complemento (C3, C4)
- gamma globulinas (o inmunogammaglobulinas): Ig M, Ig A, Ig G e Ig E.

¿Cómo se realiza el estudio?

El proteinograma se realiza habitualmente en plasma sanguíneo, aunque también puede aplicarse a otros líquidos biológicos como la

orina y el líquido cefalorraquídeo (LCR). Para la realización de un proteinograma sérico se requiere una muestra sanguínea obtenida por punción venosa simple. Cuando la exploración solicitada sea un proteinograma en orina se requerirá la recogida de orina de 24 horas en unos contenedores especialmente destinados para ello.

Para la obtención de una muestra del LCR se practicará una punción lumbar. El paciente deberá colocarse en decúbito lateral, con las piernas flexionadas sobre el abdomen y la cabeza flexionada sobre el pecho. Mediante una aguja fina se punciona a nivel del espacio entre las vértebras lumbares L3-L4 o L4-L5. Será siempre necesario comparar los resultados del proteinograma del LCR con los resultados del proteinograma en plasma.



Preparación para el estudio

No se precisa ninguna preparación especial. Si bien, no es infrecuente, que además del proteinograma, se soliciten otras determinaciones analíticas que sí pueden requerir el ayuno del paciente.

Existen ciertos fármacos que pueden alterar el resultado del proteinograma, entre los que se encuentran la clorpromazina, los corticoesteroides, la isoniazida, la neomicina, los salicilatos y las sulfamidas, entre otros. Deberá valorarse la retirada del fármaco o demorar la práctica del proteinograma hasta finalizar el tratamiento en caso de tomar estos fármacos.

Qué se siente durante y después del estudio

Las molestias durante el estudio son las mismas que se presentan en la toma de cualquier muestra sanguínea. Tras la extracción puede presentarse un discreto dolor en la zona del pinchazo, que tiende a remitir en minutos. Excepcionalmente pueden presentarse mareos, náuseas o desmayo, especialmente en pacientes con aprensión a las extracciones sanguíneas.

Si se trata de un proteinograma de LCR, se practicará una punción lumbar. Además del discreto dolor en la zona del pinchazo también pueden percibirse calambres en ambas piernas en el momento del pinchazo. Tras la punción se recomienda reposo absoluto durante 24h para intentar evitar la aparición de cefalea, puesto que es un efecto adverso que aunque benigno es muy limitante y puede durar desde horas hasta pocos días.

Riesgos del estudio

Tanto en la extracción sanguínea venosa como en la punción lumbar puede producirse un hematoma, que desaparecerá en el plazo de 5-10 días. En pacientes con tratamiento anticoagulante o antiagregante puede existir persistencia del sangrado en la zona del pinchazo, que remitirá aplicando presión sobre la herida durante unos minutos.

La punción lumbar es una exploración segura, pero al igual que cualquier técnica invasiva no está exenta de riesgos. Las infecciones (meningitis, celulitis, espondilodiscitis) son raras cuando se realiza en las condiciones estériles adecuadas. Excepcionalmente se han descrito hematomas intracraneales debidos a una evacuación excesiva de LCR.

Contraindicaciones del estudio

La electroforesis de proteínas plasmáticas se desaconseja en pacientes con concentraciones elevadas de proteína C reactiva (PCR). La PCR es una proteína que se presenta de forma habitual en procesos infecciosos o inflamatorios agudos. Cuando se presenta en altas concentraciones en el plasma sanguíneo puede dar lugar a errores de interpretación del proteinograma.

Las contraindicaciones para la práctica del proteinograma en LCR son aquellas que contraindican la realización de la punción lumbar: agitación psicomotriz, trastornos de la coagulación, hipertensión

endocraneal e infección dermatológica en la zona en la que se debe practicar la punción.

No existen contraindicaciones para el proteinograma en orina.

Razones por las que se realiza el estudio

El proteinograma es una de las pruebas analíticas más solicitadas por la información clínica que puede ofrecer. En función de la patología médica sospechada por el facultativo se solicitará el proteinograma en plasma, orina o líquido cefalorraquídeo.

- Plasma. El proteinograma reflejará el exceso o déficit de una o varias fracciones de proteínas plasmáticas. El defecto detectado puede ser útil para el diagnóstico de procesos inflamatorios, cirrosis hepática, nefropatías o defectos inmunológicos. Resulta especialmente útil para el diagnóstico y seguimiento de gammapatías monoclonales, que son un conjunto de enfermedades hematológicas caracterizadas por la producción excesiva y anómala de una inmunoglobulina o parte de ella.
- Orina. El riñón es el encargado de eliminar los productos de desecho del metabolismo, por lo que en la orina de una persona sana la cantidad de proteínas debe ser prácticamente nula. En algunas enfermedades sanguíneas, como el mieloma, existe una producción excesiva de proteínas del grupo de las globulinas, que superan los sistemas de filtración renal y pueden llegar a

aparecer en orina. Por tanto, será útil realizar un proteinograma en orina ante la sospecha de esta entidad clínica. También se solicitará el proteinograma en orina cuando se sospeche la presencia de una enfermedad renal que favorezca la pérdida de proteínas urinarias. En ambos casos, será siempre necesario comparar los resultados con el proteinograma sérico.

- LCR. Es útil para el estudio diagnóstico y seguimiento de enfermedades neurológicas como la esclerosis múltiple o la enfermedad de Guillain-Barré.
- **Serologías de: VHA, VHB, VHC, CMV, VEB, VIH, parvovirus B19. Estudio de VHA y VHB por métodos moleculares (RNA, DNA) en el caso de AM post-hepatíticas.**
- **Test de embarazo (en mujeres en edad fértil).**
- **Hemoglobina fetal (en niños).**
- **EPO sérica basal.**
- **Sistemático y sedimento de orina.**
- **Opcionalmente: subpoblaciones linfocitarias, tipaje de antígenos eritrocitarios, índice FAG.**

➤ **Aspirado y Biopsia de Medula Osea:**

- Mielograma.
- Estudio de los depósitos del hierro medular.

- Cariotipo.
- Biopsia ósea.

➤ **Citometria de Flujo:**

- Análisis de expresión de proteínas unidas a la membrana por grupos glucosil fosfatidil-inositol (GPI-AP) (CD59, CD55) en leucocitos (identificación de clones deficientes en GPI-AP).

Radiología:

- Radiografía de torax
- Ecografía de abdomen.
- Valorar: ecocardiograma, radiografía de senos paranasales, serie ósea, RMN de MO. Esta última permite, en manos expertas, distinguir entre MO hematopoyética y grasa.

➤ **Otros:**

- Test de fragilidad cromosómica espontánea y provocada (con diepoxibutano o mitomicina C). Está indicada en pacientes jóvenes (< 50 años) y/o con presencia de malformaciones características, con el fin de descartar una anemia de Fanconi.
- Estudio de Autoinmunidad.

- Electrocardiograma.
- Test de Mantoux.
- Hemosiderinuria (si existe clona deficitaria en GPI - AP en el estudio de CMF).
- Medición de la longitud de los telómeros (FISH) y screening de las mutaciones características de disqueratosis congénita (TERC y TERT) si existe sospecha clínica y/o ausencia de respuesta al tratamiento inmunosupresor. También se debe valorar su estudio en caso de antecedentes familiares de fibrosis pulmonar, cirrosis hepática, carcinoma escamoso de lengua, LAM o SMD. Algunos autores recomiendan realizar dichos estudios en los familiares potencialmente donantes de médula ósea de los pacientes afectados.
- Valorar estudio HLA de clase II del paciente (el DRB1 15, sobretodo el 01, se ha relacionado con buena respuesta a tratamiento inmunosupresor).
- Valorar estudio HLA completo de paciente, hermanos y, eventualmente padres, si el paciente es candidato a trasplante.
- El test de Ham se considera poco útil en la actualidad, habiendo sido desplazado por la CMF para despistaje y diagnóstico de HPN.

7. Diagnostico Diferencial con otras causas de Pacitopenia

- Síndromes mielodisplásicos.
- Hemoglobinuria paroxística nocturna.
- Anemia de Fanconi.
- Leucemias agudas.
- Síndromes Linfoproliferativos: tricoleucemia, leucemia linfática crónica, Linfoma de Hodgkin, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldeström.
- Anemia megaloblástica.
- Mielofibrosis
- Carcinomatosis medular.
- Lupus eritematoso sistémico.
- Enfermedades de deposito.
- Artritis reumatoide.
- Hiperesplenismo.
- Hepatopatía crónica.
- Tuberculosis Medular.
- Sepsis.

8. Criterios básicos para el diagnóstico

- **Clínica**

1. Síndrome anémico
2. Síndrome infeccioso, por bacterias generalmente. A veces es difícil de localizar el foco (p.e. no habrá condensación en una neumonía, porque no hay leucocitos para ello).
3. Síndrome hemorrágico, variable (desde petequias hasta hemorragia cerebral).

- **Hemograma**

Anemia (hiporegenerativa, normo o macrocítica, normo o hipocromica) trombocitopenia y/o neutropenia (de intensidad variable)

- **Biopsia Osea (BO)**

- Descenso de la celularidad hematopoyética en BO. Ocasionalmente, en el AMO puede observarse celularidad normal o incluso aumentada ya que la AM pueden persistir focos de hematopoyesis activa (MO en damero). Por ello, es fundamental la valoración de la BO.
- Incremento del tejido graso y de los depósitos de hierro. En ocasiones se observa un infiltrado linfoplasmocítico (dato de aparente mal pronóstico)

- Ausencia de infiltración de MO (neoplasia, fibrosis, sustancias de depósito)

- **Citogenética**

El cariotipo es anormal hasta en un 12% de los casos pero la presencia de marcadores citogenéticos característicos de mielodisplasia excluye el diagnóstico de AM.

- **Test de fragilidad cromosómica espontánea y provocada (con diexibutano o mitomicina C)**

Negativo.

- **Citometría de flujo**

Estudio de clones deficientes en GPI-AP, características de HPN. Pequeñas cantidades de células con dicho fenotipo son muy frecuentes y no excluyen al diagnóstico.

- **Otros**

Ausencia de hemólisis significativa.

Suelen observarse incrementos de la ferritina, del índice de saturación de la transferrina, de la fosfatasa alcalina granulocítica y de la hemoglobina fetal (HbF).

9. Criterios de aplasia medular

- a. En médula ósea: < 25 % de tejido hematopoyético en la celularidad medular total (que estará sustituido por adipocitos, fibroblastos, etc).
- b. Criterios hemoperiféricos
 - o AM grave: (al menos 2 de los 3)
 - Neutrófilos < $0,5 \times 10^9/L$
 - Plaquetas < $20 \times 10^9/L$
 - Reticulocitos absolutos < $20.000/\mu l$
 - o AM muy grave: AM grave con:
 - Neutrófilos < $0,2 \times 10^9/L$
 - o AM menos grave (moderada): Cumple criterios de AM pero

Hoy en día se considera que el pronóstico a largo plazo de la AM menos grave con requerimientos transfusionales (de hematies y/o plaquetas) es similar al de la AM grave.

10. Tratamiento

1. *Suprimir la causa*, siempre que se pueda (ya que como hemos visto, un 50% de los casos son idiopáticos). Ante el diagnóstico de una AM, la primera maniobra terapéutica consiste en eliminar el/los agente/s potencialmente causal/es, si lo/s hubiera. En concreto, cualquier droga que pudiera ser responsable de la

enfermedad, debe ser suspendida de forma indefinida. Cualquier prueba de provocación ulterior con la misma está proscrita.

2. Por otra parte sea cual fuere la alternativa terapéutica empleada, es importante iniciar el tratamiento lo antes posible desde el diagnóstico ya que la terapia precoz ha demostrado un claro impacto favorable en la respuesta y la supervivencia de los pacientes. Ello podría deberse a que, cuanto mas precozmente detengamos el ataque, el daño del tejido hematopoyético podría ser mas reversible.

Las principales alternativas terapéuticas se repasan a continuación:

➤ **Trasplante de medula ósea de hermano/a HLA-idéntico/a:**

1. Indicación:

Como tratamiento de 1ª línea en pacientes:

- Menores de 40 años con AM grave o muy grave
- Menores de 18 años con AM menos grave con requerimientos transfusionales y/o infecciones graves o de repetición.

Como tratamiento de 2ª línea en pacientes:

- Mayores de 40 años que no hayan respondido en el día +120 de un primer bloque de tratamiento inmunosupresor (TIS). El trasplante sería una opción alternativa a un segundo

bloque de TIS; la decisión de una u otra actitud, debe tomarse en base individual.

2. Edad máxima para alotrasplante depende de cada centro
3. Elección del sexo del donante (en el caso de existir varias alternativas): se basa en el conocimiento de que las donantes femeninas dan lugar a mas EICH (particularmente si han tenido gestaciones o han sido transfundidas) y que los donantes masculinos dan lugar a mas fallo de injerto en pacientes femeninas con AM. Ambos efectos podrían minimizarse o desaparecer con el empleo de ATG en el acondicionamiento. Así pues, caso de igualdad para otros factores entre los potenciales donantes, la recomendación sería la siguiente:
 - o Paciente masculino: elegir donante masculino.
 - o Paciente femenina: elegir en base individual, según predominen en la paciente los factores de riesgo de EICH o de fallo del injerto y según el historial de los potenciales donantes (gestaciones, transfusiones).
4. Fuente de los progenitores hematopoyéticos: medula ósea no manipulada. Dado que la AM no es una enfermedad neoplásica, la EICH crónica (más frecuente cuando la fuente de los progenitores es la sangre periférica) no aporta ninguna ventaja. De hecho, se ha demostrado menor supervivencia de los casos sometidos a alotrasplante usando PHSP frente a aquellos en los que se ha empleado MO, independiente de la edad del

paciente. Así pues no deben emplearse PHSP, salvo dentro de un ensayo clínico controlado o como rescate de un fallo del injerto tras alo-TMO.

➤ **Tratamiento Inmunosupresor (TIS)**

a. Indicaciones:

Como tratamiento de 1ª línea, se considera de elección en pacientes:

- Mayores de 40 años con AM grave o muy grave.
- Menores de 40 años con AM grave o muy grave sin hermano HLA idéntico disponible.
- Mayores de 18 años con AM menos grave con requerimientos transfusionales y/o infecciones graves o de repetición.

b. Descripción del tratamiento:

La combinación de ATG y CSPA, se considera el gold standard del TIS en AM. Respecto al tipo de ATG, en la mayoría de los estudios publicados se empleaba Linfoglobulina (ATG de caballo), la cual ya no se fabrica. Nuestro grupo ha aptado información de interés respecto al uso de Timoglogulina (ATG de conejo) en este contexto, facilitando a la comunidad científica el transito de una a la otra.

c. Respuestas al TIS

- El grado de respuesta no parece depender de la etiología de la enfermedad (idiopática, tóxica, vírica, complejo AM-HPN...)
- La mediana de respuesta al TIS se sitúa en torno al día +120, aunque en ocasiones la máxima respuesta es aun mas tardía. Por ello, como norma general, se recomienda no asumir el fallo terapéutico y someter al pacientes adicionales antes del día +120.
- El porcentaje de respuestas terapéuticas al 1º bloque de TIS oscila entre el 40 y el 80%, la mitad de las cuales son RC y la otra mitad RP. Los principales factores favorables son:
 - Menor edad.
 - Menor intervalo diagnóstico-tratamiento (precocidad del tratamiento).
- Entre los pacientes que reciben un 2º bloque de TIS por NR o RP tras el 1º, el porcentaje de respuestas es aún considerable (25-75%), la mitad de las cuales son RC. Entre aquellos que reciben un 2º bloque de TIS por recaída, el porcentaje de respuestas es aún mayor (50-75%). Parece pues que un porcentaje de pacientes requieren mayor intensidad de inmuno-supresión.
- El empleo de un 3er bloque de TIS puede ser de utilidad en caso de recaída tras respuesta previa, pero no parece útil en caso de refractariedad a dos bloques previos.

- Hasta en un 5% de los adultos con aparente AM adquirida, en ausencia de las anomalías físicas características, se encuentran mutaciones de los genes del complejo de la telomerasa (TERC y TERT). Estos casos, considerados portadores de “disqueratosis congénita críptica”, típicamente alcanzan nula o pobre respuesta al TIS.

Desventajas del TIS respecto al trasplante:

- Mayor incidencia de recaídas (25-35% a largo plazo). Las recaídas son más frecuentes en los casos que alcanzaron solamente respuesta parcial con el TIS. Gran parte de ellas acontecen durante el primer o segundo año desde el inicio del tratamiento, a veces tras el descenso de la dosis o la supresión de la CsA, sobre todo cuando el descenso es precoz y/o rápido. Un porcentaje muy significativo de las recaídas (> 50%) responden a la restitución o el incremento de la dosis de CsA o a un nuevo bloque de TIS. Existen algunos pacientes que requieren tratamiento mantenido con CsA (AM-CsA dependientes).
- Mayor incidencia de eventos clonales (SMD, LAM, HPN, alteraciones cromosómicas) (15-20% a largo plazo). Las más frecuentes son las alteraciones en los cromosomas 7 y 8. La monosomía del 7 es la alteración de peor pronóstico y se asocia, a menudo,

a síndrome mielodisplásico o leucemia aguda mieloblástica. La persistencia de plaquetas $< 50.000/\mu\text{L}$ en el día + 90 del TIS parece correlacionarse con evolución a monosomía 7. La trisomía 8 se asocia frecuentemente a recaída de la AM sensible a retratamiento y a casos dependientes de tratamiento mantenido con CsA. En general, la mayor edad del paciente se asocia con mayor riesgo de evolución clonal.

- o La supervivencia a largo plazo se sitúa entre el 55-90%, globalmente inferiores a las del alo-trasplante. Sin embargo, los pacientes respondedores alcanzan supervivencias superiores al 80% (próximas a las del alo-trasplante).

Otras consideraciones respecto al TIS de la AM:

- o La presencia de fiebre/infección o sangrado no son contraindicaciones absolutas para iniciar TIS, sino que depende de cada caso particular.
- o Los pacientes > 70 años pueden ser tratados con ATG-CsA, aunque la respuesta y la supervivencia esperables son menores. Con el fin de reducir toxicidades, algunos autores recomiendan emplear dosis de timoglobulina inferiores (vg, $2.5 \text{ mg/kg/día/x } 5 \text{ días}$) y mantener niveles de ciclosporina inferiores ($150 \pm 25 \text{ ng/mL}$).

- Las mujeres que hayan recibido TIS por una AM pueden quedar embarazadas, pero hay que tener en cuenta que existe hasta un 20% de posibilidades de recaída de la AM durante el embarazo, particularmente si se encontraban en situación de RP.

➤ Otros tratamientos

• Ciclosporina A (± Andrógenos)

Indicado en las siguientes situaciones:

- Mayores de 18 años con AM menos grave sin requerimientos trasfusionales, ni infecciones graves o de repetición.
- AM grave o muy grave en ancianos con mal estado general.

Andrógenos

- Tipos:
 - Oximetolona: iniciar con 50 mg/día e ir ascendiendo hasta 150 mg/día (ó 2 mg/kg/día).
 - Otros (danazol, estanozonol, metil-testosterona, noretandrolona, fluoximesterona, menadienona, mesterolona,...).

- Empleo: A diferencia de la CsA (que puede emplearse en monoterapia), los andrógenos, suelen emplearse asociados a otros tratamientos (generalmente CsA; menos frecuentemente ATG). Sólo deben emplearse en monoterapia si otros tratamientos están contraindicados.
- Respuesta:
 - La respuesta a andrógenos, de existir, suele ser tardía (tras 3-6 meses de tratamiento).
 - Existe más posibilidad de respuesta en: mujeres, pacientes jóvenes y formas menos graves.
 - Existen casos de AM andrógeno-dependientes.
- Efectos secundarios potenciales: virilización (acné, hipertrofia del clítoris, distribución del vello y timbre de voz viriles, etc.), náuseas/vómitos, calambres, hepatotoxicidad, adenomas hepáticos. No está claro si los andrógenos pueden favorecer el desarrollo de fenómenos tromboembólicos y de carcinoma de próstata.

- **Otros tratamientos inmunosupresores**

No han demostrado superioridad a la combinación ATG-CsA o se encuentran en fase experimental. Algunos ejemplos son:

- Micofenolato mofetilo.
- Ciclofosfamida (altas dosis).
- Inhibidores de la kinasa mTOR: sirolimus (rapamicina).

- AcMo:
 - Anti-CD52 (alemtuzumab).
 - Anti-IL2R (anti-CD25) (daclizumab).
 - Anti-TNF.
- **Alo-TPH de donante alternativo al hermano/a HLA-idéntico/a**

TPH de donante no emparentado:

- Indicación: fracaso terapéutico tras 1-2 bloques de TIS.
- La edad máxima para el alo-TPH de DNE depende de cada centro

NO COPIAR

11. Bibliografía

- <http://www.hematosalamanca.es/index.php/pacientes-y-familiares/enfermedades/58-aplasia-medular>
- <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000334.htm>
- http://kidshealth.org/parent/en_espanol/medicos/labtest4_esp.html
- <http://es.wikipedia.org/wiki/Frotis>
- http://kidshealth.org/parent/en_espanol/medicos/reticulocyte_esp.html
- <http://www.saludalia.com/analisis-clinicos/velocidad-de-sedimentacion-globular-vsg>
- <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003344.htm>
- http://www.facultas.org/od/sp/documentos/pruebas_coagulacion.html
- <http://www.mapfre.com/salud/es/cinformativo/proteinograma.shtml>