



Anemia aplásica. Hemoglobinuria paroxística nocturna

E. Salido Fierrez, V. Cabañas Perianes y J.M. Moraleda Jiménez

Servicio de Hematología Y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Universidad de Murcia. IMIB. Murcia. España.

Palabras Clave:

- Anemia aplásica
- Fracaso medular
- Hemoglobinuria paroxística nocturna
- Hemólisis

Keywords:

- Aplastic anemia
- Bone-marrow failure
- Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
- Hemolysis

Resumen

Introducción. Los síndromes de insuficiencia medular son un grupo heterogéneo de trastornos clínicos y fisiopatológicamente distintos, pero que se caracterizan por un fallo de función hematopoyética normal de la médula ósea.

Tipos. Pueden ser congénitos (anemia de Fanconi y anemia de Blackfan-Diamond) o adquiridos, y afectar de forma selectiva a una de las series (eritroblastopenia, leucopenia o trombocitopenia) o afectar de forma global a toda la hematopoyesis. Pueden conferir un riesgo significativo de morbilidad y muerte debido a su historia natural progresiva, la eventual evolución clonal y las complicaciones de la terapia subóptima. Algunas de estas enfermedades se superponen y pueden ser indistinguibles en las primeras etapas.

Síndrome de insuficiencia medular. Esta actualización trata la anemia aplásica, el síndrome de insuficiencia medular más representativo y la hemoglobinuria paroxística nocturna. Aunque estas dos entidades se engloban dentro de los síndromes de insuficiencia medular, son fisiopatológica y clínicamente distintas, pero tienen un comportamiento dinámico, pudiendo transformarse una en la otra o solaparse en distintos estadios evolutivos de la enfermedad, hecho que caracteriza en general a todos los síndromes de insuficiencia medular.

Abstract

Aplastic anemia. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

Introduction. The bone marrow failure syndromes are a heterogeneous group of clinical disorders pathophysiologically different and characterized by failure in normal hematopoietic function of the bone marrow.

Classification. They are classified in: congenital (Fanconi anemia and Blackfan-Diamond anemia) or acquired, affecting selectively blood cell lineages (erythroblastopenia, leucopenia or thrombocytopenia) or impairing the hematopoiesis globally. The risk of morbidity and death is significant due to their progressive natural history, the risk of clonal evolution and complications of suboptimal therapy. It is not surprising that these conditions overlap in their presentation making undistinguishable in the early stages.

Bone marrow failure syndromes. In this chapter, aplastic anemia (AA), the most representative bone marrow failure syndrome, and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH), will be described. Both are bone marrow failure syndromes but are clinical and pathophysiologically different. Clinically, AA overlaps with PNH in one patient, and PNH can evolve from a AA.

*Correspondencia

Correo electrónico: eduardosalido@hotmail.com

Anemia aplásica

Introducción

La anemia aplásica (AA) o aplasia medular (AM) es una enfermedad que se caracteriza por una insuficiencia medular cuantitativa que afecta en mayor o menor grado a las tres series hematopoyéticas. En la AA se produce una disminución de los progenitores hematopoyéticos (PPHH), y del tejido hematopoyético en médula ósea que es sustituido por grasa. La falta de producción de hematíes, leucocitos y plaquetas determina una anemia, leucopenia y trombocitopenia (o pancitopenia), y ocasiona la tríada clásica de síndrome anémico, infeccioso y hemorrágico. La alteración subyacente puede ser tanto de la célula *stem* como del micromedioambiente medular que la sustenta¹.

Puede aparecer a cualquier edad, pero la AA típica es una enfermedad del adulto joven, si bien existe un segundo pico de incidencia en mayores de 60 años. Su incidencia anual en Europa es de 2-3 casos nuevos por millón de habitantes, afectando por igual a ambos sexos^{1,2}.

La mayoría de las AA son adquiridas, aunque hay formas raras congénitas (anemia de Fanconi, etc.) (tabla 1)^{1,2}.

Etiopatogenia

La etiología de la AA adquirida es desconocida en más del 70% de los casos, son las denominadas AA «idiopáticas o primarias». También existen casos bien documentados relacionados con agentes tóxicos, radiaciones ionizantes, fármacos y virus. Independientemente de su etiología, se produce una disminución de la cantidad de PPHH en la médula ósea hasta un nivel que no permite la reconstitución funcional de las células circulantes. En algunos casos existe una lesión tóxica directa de los precursores hematopoyéticos, pero en su mayoría el daño es generado por una disregulación del sistema inmune, como lo demuestra la respuesta favorable de la enfermedad a los tratamientos inmunosupresores³. Esta hipótesis ha sido reforzada por múltiples hallazgos de laboratorio, como la supresión de la médula ósea normal *in vitro* por linfocitos de pacientes de AA o la presencia de células específicas CD4+ y la presencia de células CD8+ oligoclonales^{4,5}. La predisposición genética también puede tener un papel importante. Se ha descrito una frecuente asociación con genes HLA⁶. El modelo patogénico actual sugiere que determinadas infecciones víricas y/o mutaciones dentro del compartimento de los PPHH pueden desencadenar una presentación anómala de antígenos HLA que conduce a un escape de células T autorreactivas, favorecida por niveles bajos de células T reguladoras, que son capaces de reconocer a los PPHH propios y promover un estado inflamatorio, con aumento de citoquinas tales como interferón gamma (IFN- γ) y factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α). Ambas citoquinas provocan la inhibición de la hematopoyesis y aumentan la apoptosis de los PPHH. La importancia del mecanismo autoinmune en la fisiopatología de la AM se apoya además en el hecho de la curación de algunos casos después de recibir tratamiento inmunosupresor⁷.

Este insulto autoinmune parece estimular la evolución de la hematopoyesis clonal, aunque el mecanismo exacto todavía no está claro. Recientemente se está estudiando la presencia de mutaciones clonales somáticas que se detectan hasta en el 50% de los pacientes con AA. Además el patrón de estas determina distintos cambios cronológicos y distintos perfiles clínicos de la enfermedad. Se trata de mutaciones como DNMT3A y ASXL1 que están implicadas en neoplasias mieloides malignas como los síndromes mielodisplásicos (SMD) y las leucemias mieloblásticas agudas (LMA), y se asocian a una peor respuesta a los tratamientos inmunosupresores y a peor supervivencia global. Los clones con estas anomalías tienden a incrementarse y se asocian a una rápida progresión a SMD/LMA. En contraste, otros clones con alteraciones somáticas como BCOR/BCORL1 y PIG-A tienden a desaparecer o permanecer estables y predicen una respuesta favorable al tratamiento inmunosupresor^{6,8,9}.

Por último, también se ha implicado de forma activa a determinados elementos del estroma tales como células mesenquimales que pueden favorecer la diferenciación de subconjuntos de células T CD4+ que expresan un fenotipo supresor y a mutaciones en genes del complejo telomerasa que inducen un acortamiento de los telómeros, importantes en las aplasias constitucionales (disqueratosis congénita), pero que también pueden ser un factor de riesgo para la AA adquirida probablemente porque provocan una reducción cuantitativa del compartimento de PPHH, pudiendo llegar a ser cualitativamente inadecuado para soportar el daño mediado por la reacción inmune¹⁰.

Manifestaciones clínicas

El inicio de la enfermedad puede ser agudo o lentamente progresivo e insidioso, con una caída gradual de los recuentos hemoperiféricos. La AA carece de síntomas y signos específicos, las manifestaciones clínicas son las propias del síndrome de insuficiencia medular y dependen de la magnitud de las citopenias. Habitualmente el paciente consulta por síndrome anémico (cansancio, palidez, disnea de esfuerzo, etc.). De forma menos frecuente se produce hemorragia cutánea o en mucosas de carácter leve (equimosis, petequias, epistaxis,...) o fiebre asociada a una infección aislada. El síndrome anémico asociado a hemorragia no grave es la forma de aparición más frecuente. La infección grave no es frecuente al principio. Ocasionalmente algunos enfermos son diagnosticados en el curso de una revisión médica rutinaria. Debe hacerse una historia cuidadosa sobre exposición a fármacos, exposición ocupacional y antecedentes familiares. El examen físico no aporta datos salvo los signos derivados de la anemia, infecciones o hemorragia. La presencia de esplenomegalia, hepatomegalia o adenopatías debe hacer dudar del diagnóstico de AA y deben sugerir un diagnóstico alternativo como infección, leucemia o linfoma. La presencia de ictericia debe sugerir una aplasia posthepatitis. Las lesiones purpúricas orales (púrpura húmeda) se asocian con recuentos de plaquetas inferiores a $10 \times 10^9/l$ y nos alertan sobre el peligro de una hemorragia en el sistema nervioso central³.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5681483>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5681483>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)