

# Síndromes de fallo medular



**COORDINADOR:**

Brodsky, Andrés L.  
albrodsky01@yahoo.com.ar

**AUTORES:**

Elena, Graciela  
Milovic, Vera  
Ramos, Anahí  
Rossi, Blanca de los Milagros  
Touliet, Valeria

## ÍNDICE

Fallo medular .....	299
Anemia aplásica adquirida .....	300
Hemoglobinuria paroxística nocturna .....	306
Síndrome de fallo medular hereditario .....	314
Anemia de Blackfan-Diamond .....	316
Anemia de Fanconi .....	320

### **Declaración de conflictos de interés:**

**Brodsky Andrés L:** Laboratorio Alexion, miembro del grupo de oradores; **Milovic Vera:** Laboratorio Sanofi, honorarios por conferencias. Lab Novartis: honorarios por conferencias. El resto de los autores declaran no poseer conflicto.

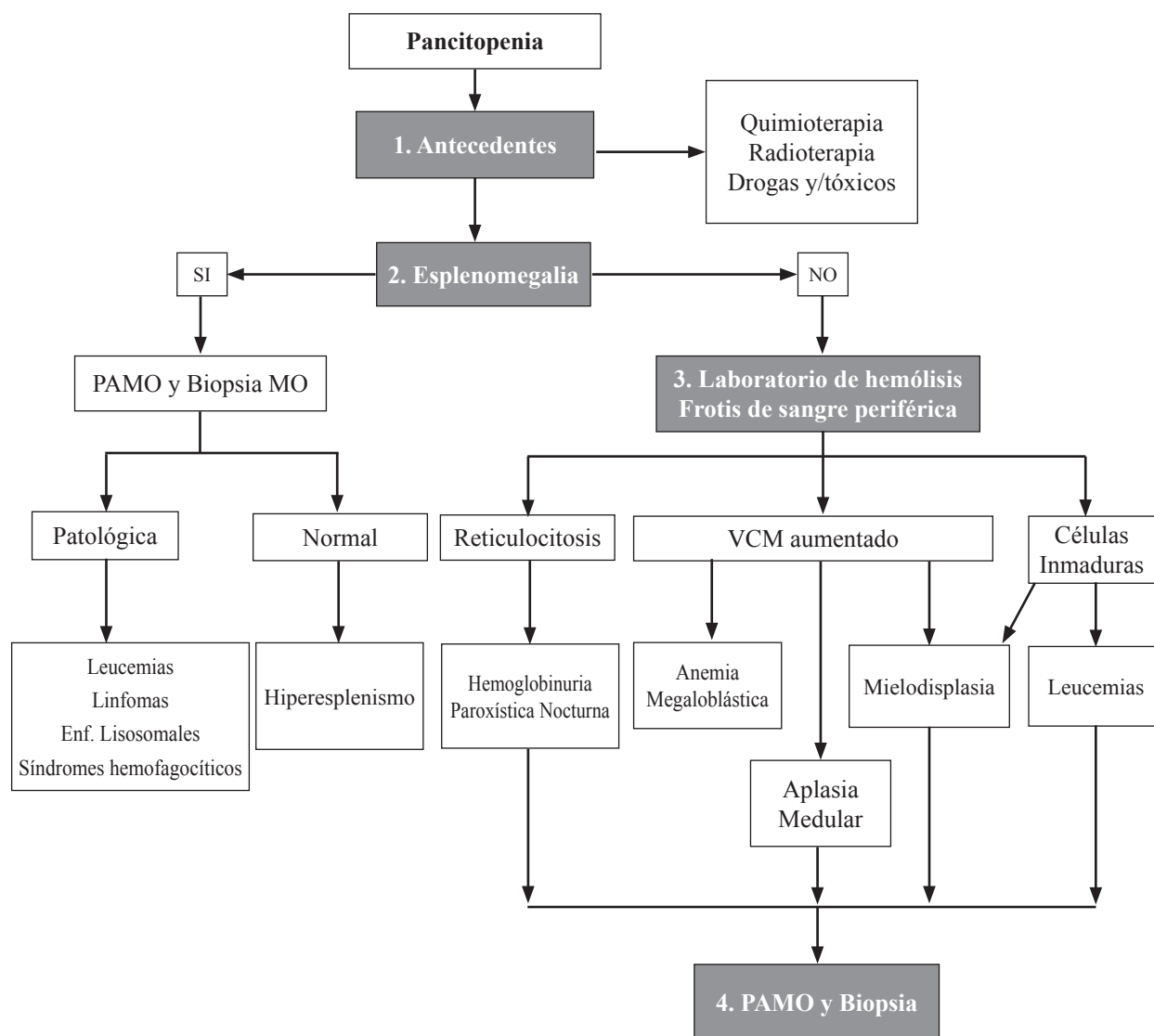
## Fallo medular

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 adelante o ser adquirido en cualquier momento de la vida, como consecuencia de fenómenos inmunes o de otras noxas para las stem cells hemopoyéticas. Dada la superposición de edades, 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 hasta adultos jóvenes.

## Síndromes de fallo medular adquirido

### Anemia aplásica adquirida

#### 1. Definiciones y epidemiología

La Anemia Aplásica Adquirida (AAA) es un síndrome caracterizado por pancitopenia periférica y médula ósea hipocelular junto con el compromiso de al menos 2 líneas celulares en sangre periférica. Se clasifica en:

**Tabla.** Criterios diagnósticos de aplasia medular

	Aplasia no severa	Aplasia severa	Aplasia muy severa
Serie eritroide	Hb < 10 gr/dL	reticulocitos < 20 x10 <sup>9</sup> /L	reticulocitos < 20 x10 <sup>9</sup> /L
Serie neutrofílica	1,5 a 0,5 x10 <sup>9</sup> /L	0,5 a 0,2 x 10 <sup>9</sup> /L	< 0,2 x 10 <sup>9</sup> /L
Serie plaquetaria	50 a 20 x 10 <sup>9</sup> /L	< 20 x 10 <sup>9</sup> /L	< 20 x 10 <sup>9</sup> /L
Celularidad medular	Disminuida	< 25%	< 25%

#### 2. Patogenia

Se considera a la AAA como un proceso autoinmune en el que se produce la activación, por un mecanismo aún no identificado, de células T citotóxicas que producen la destrucción inmune de células stem y progenitoras hematopoyéticas.

#### 3. Antecedentes y examen físico

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

**Tabla 1.** Agentes etiológicos como contaminantes ocupacionales o ambientales con relación a la anemia aplásica:

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 Anemia Aplásica:

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

Considerar medicamento recibidos hasta 6 meses antes del diagnóstico. En caso de detectarse un fármaco sospechoso debe evitarse la reexposición posterior.

## b. Examen físico:

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

**4. Estudios en el paciente con pancitopenia**

1. Hemograma con reticulocitos.
2. Bioquímica de la sangre: estudios de función renal, lactato deshidrogenasa (LDH), bilirrubina total y directa, haptoglobina, función tiroidea, Hepatograma.
3. Frotis de sangre periférica.
4. Punción Aspiración de Médula Ósea (PAMO) y Biopsia de Médula Ósea (BMO): es importante que el taco tenga al menos 2 cm (1,5 cm para el paciente pediátrico) y evitar biopsias tangenciales, dado que la médula subcortical es siempre hipocelular.
5. Citometría de flujo de médula ósea/sangre periférica: para descartar la presencia de blastos y pequeños clones HPN positivos.
6. Estudio Citogenético: 10 % los pacientes con AAA pueden presentar clones con alteraciones citogenéticas, en ausencia de SMD. FISH para alteraciones en los cromosomas 5 y 7.
7. Serologías virales: antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B (HBsAg), virus de la Hepatitis C (HCV), virus de la Hepatitis A (HAV), virus de Epstein Barr (EBV), citomegalovirus (CMV), virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV), virus Herpes 6 (HHV6) y Parvovirus.
8. Descartar otras enfermedades autoinmunes, como el Lupus Eritematoso Sistémico (LES).
9. Estudio de fragilidad por DEB para descartar Anemia de Fanconi.
10. Estudio de HLA en búsqueda de potenciales donantes familiares menores de 50 años ante la indicación de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas (TCPH).

**5. Diagnósticos diferenciales de la anemia aplásica adquirida:**

1. Síndrome Mielodisplásico Hipoplásico (SMDH): en la biopsia de MO puede observarse intensa displasia de la serie roja, tanto en SMD como en AAA. En esta, NO se observa displasia de las series megacariocítica ni granulocítica, hallazgos propios de un SMDH. La severa hipoplasia 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 AA presentan pequeños clones HPN en ausencia de anemia hemolítica. Estos pacientes tienen mayor tasa de respuesta al tratamiento inmunosupresor.

**6. Tratamiento**

Es recomendable un enfoque multidisciplinario para la atención de estos pacientes. Las opciones terapéuticas disponibles son

1. Trasplante de células progenitoras hemopoyéticas (TCPH) de donante relacionado histoiéntico: tratamiento de primera línea en pacientes pediátricos o adultos hasta 50 años
2. Tratamiento inmunosupresor (IS): en pacientes sin indicación de TCPH o que no cuenten con donante histoiéntico relacionado.
3. Trasplante de CPH de donante no relacionado, ante falta de respuesta a tratamiento IS.

**6.1 Medidas de soporte**

1. Transfundir plaquetas si el nivel es  $< 10.000/\text{mm}^3$  o  $< 20.000$  plaquetas/  $\text{mm}^3$  en caso de fiebre.
2. Durante la administración de ATG mantener un nivel de plaquetas  $> 30.000/\text{mm}^3$ . No transfundir durante la infusión de ATG.
3. Mantener una Hb  $\geq 7$  g/dL, de acuerdo a las comorbilidades y estado hemodinámico del paciente.

4. Leucodepleción de glóbulos rojos y plaquetas, para evitar desarrollo de Ac anti HLA.
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.

## 6.2 Tratamiento inmunosupresor (IS)

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

1. **Globulina antitimocítica (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. Una tercera globulina antilinfocitaria se obtiene de la línea celular de LLAT Jurkat.

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 o 1,5 fco. ampolla/10 kg peso/día x 5 días.
- Globulina Anti línea celular LLAT Jurkat: 10 mg/kg/día x 5 días.

La infusión se realiza durante 12 - 18 horas, a través de un acceso venoso central, con intensa premedicación (difenhidramina, antitérmicos, hidrocortisona), para reducir las reacciones a la infusión que suelen ser severas: fiebre, temblores, rash, hipertensión, hipotensión, plaquetopenia. Existe el riesgo potencial de anafilaxia, en cuyo caso el paciente deberá recibir otra 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.
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

## 6.3 Respuesta al tratamiento:

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

La respuesta es evidente dentro a los 3-4 meses de iniciado el tratamiento. Un número importante mejora la calidad de la respuesta a los 6 meses.

La mortalidad temprana reportada es de 0 a 6 %.

Tipos de respuesta al tratamiento inmunosupresor:

**a- Respuesta completa (RC):** independencia transfusional asociada a recuentos

- Hb > 11 g/dL
- Plaquetas > 100 x10<sup>9</sup>/L
- neutrófilos > 1,5 x 10<sup>9</sup>/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 lapso de tiempo 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.

Se inicia el descenso de la ciclosporina después de 12 meses de obtenida la máxima respuesta (este lapso de tiempo puede variar pero todos los protocolos recomiendan dejar pasar al menos 3 meses luego de obtenida la máxima respuesta).

Factores predictivos de no respuesta al tratamiento inmunosupresor:

- 1) Edad > 18 años.
- 2) Recuento absoluto de linfocitos <  $1 \times 10^9/L$
- 3) Reticulocitos <  $25 \times 10^9/L$ .

#### 6.4 Recaída de la enfermedad

Es la reaparición de pancitopenia, luego de por lo menos 3 meses de independencia transfusional, tras excluir la progresión clonal a Leucemia Mieloide Aguda (LMA) o Síndrome Mielodisplásico (SMD).

Las tasas de recaída publicadas oscilan del 13% en pacientes pediátricos al 20% en adultos, a 5 años de finalizado el tratamiento. Se han reducido significativamente con la administración prolongada de CSA.

Aproximadamente el 60% de estos pacientes pueden responder a un segundo ciclo de ATG y CSA.

#### 6.5 Suspensión de la Ciclosporina (CSA)

Debe iniciarse luego de al menos 3 meses de haber logrado la mejor respuesta hematológica. El descenso debe ser muy lento, aproximadamente 10% de la dosis de CSA por mes.

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

#### Rol del G-CSF en el tratamiento de la Anemia Aplásica Adquirida

El agregado de G-CSF no ha demostrado aumentar la tasa de respuestas, ni la sobrevida global.

Se asocia a menor incidencia de infecciones y reducción en los días de internación.

Se ha reportado la asociación de su administración prolongada con desarrollo de evolución clonal a LMA y MDS, por lo que se recomienda su empleo sólo en pacientes con infecciones severas, por un período no mayor de 15 días.

#### 6.6 Pacientes refractarios al primer ciclo de tratamiento inmunosupresor

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

Algunos pacientes pueden presentar respuesta a:

1. Nuevo ciclo de ATG 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. Ya no se comercializa en la Argentina. Si se comercializa en Uruguay
3. Aumentar los niveles de CSA: puede mejorar la respuesta
4. Eltrombopag: molécula mimética de la trombopoietina (TPO) que se liga al receptor cMpl, en un sitio distinto al de la TPO. Este receptor se halla también en las células hematopoyéticas progenitoras y las células stem. El NIH reportó en 2012, el uso de eltrombopag en 46 pacientes refractarios a por lo menos 2 ciclos de ATG-CSA. Tasa de respuesta a 12 a 16 semanas de 40%. La mayoría mantuvo la respuesta obtenida luego de la suspensión de la droga. No se observó desarrollo de fibrosis medular. Se observó progresión clonal en 20% de pacientes tratados, no respondedores.

Autorizada por la Anmat para el tratamiento de AA refractarias a IS, en agosto 2015: 150 mg/d/ por 6 meses. Requiere evaluación de posible progresión clonal cada 3 meses. Si no se observa respuesta a las 16 semanas, se suspende su administración. Debe ser administrada lejos de las comidas.

No se observa respuesta con dosis menores a 150 mg/d

### 6.7 Tratamiento de la AA en pacientes embarazadas

En mujeres tratadas previamente con IS el embarazo puede inducir recaídas de la enfermedad en un 33%, pero no en aquellas tratadas con un TCPH.

La enfermedad puede remitir espontáneamente cuando finaliza el embarazo.

Este período presenta riesgos de complicaciones en la madre y el feto. Los bebés nacidos vivos se desarrollan normalmente.

Se recomienda:

- Mantener un nivel de plaquetas en SP > 20.000/ $\mu$ 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.

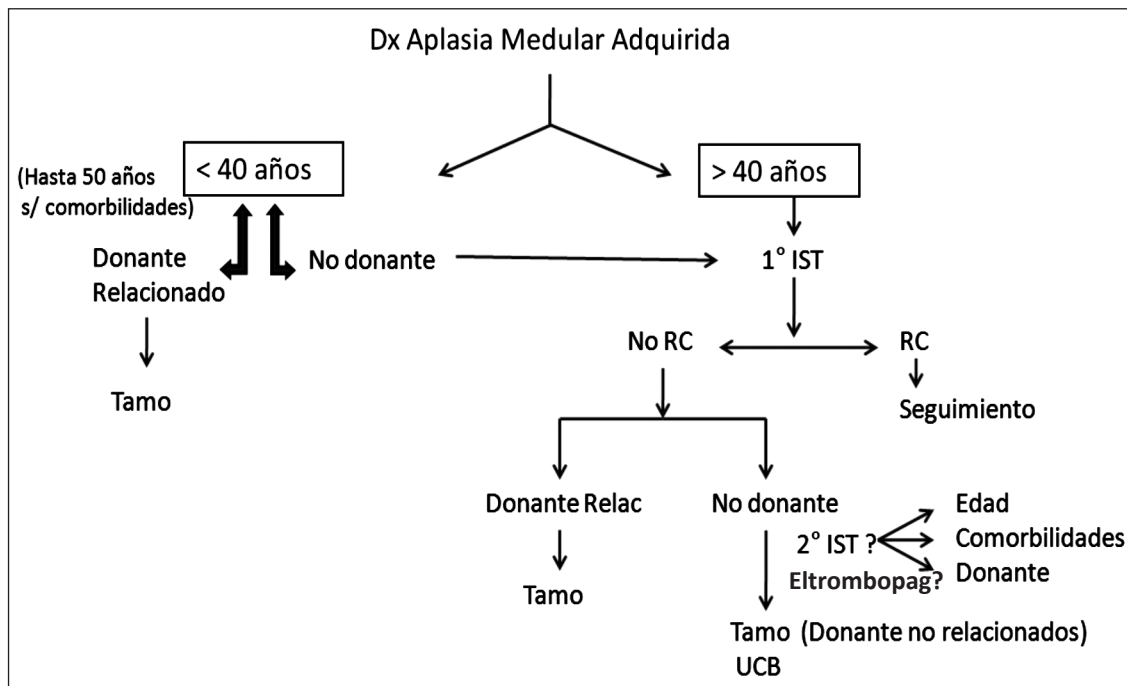
### 7. Evolución clonal

El 10% a 15 % de los pacientes pueden presentar progresión clonal a LMA, MDS o expansión de un clon HPN con franca hemólisis a 5-10 años del diagnóstico.

El mecanismo etiológico no ha sido aún precisado.

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

### 8. Algoritmo de tratamiento de la AAS



### Bibliografía

1. Marsh JCW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. Br J Haematol. 2009; 147:43-70.
2. Scheinberg P, Young NS. How I treat acquired aplastic anemia. Blood. 2012; 120 (6): 1185-1196.
3. Scheinberg P, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. N Engl J Med. 2011; 365(5): 430 – 438.
4. Scheinberg P, et al. Predicting response to immunosuppressive therapy and survival in severe aplastic anaemia. Br J Haematol. 2008; 144: 206-216.



5. Gupta V, et al. Impact of age on outcomes after bone marrow transplantation for acquired aplastic anemia using HLA-matched sibling donors. *Haematologica*. 2010; 95 (12): 2119-2125.
6. Guinan EC. Diagnosis and management of aplastic anemia. *Hematology*. 2011: 76- 81.
7. Desmond R et al, Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia which can be sustained on discontinuation of the drug. *Blood* Dec 17, 2013

## Hemoglobinuria paroxística nocturna

### 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 stem cell 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 que son de grado variable y las trombosis, con frecuencia en sitios inusuales. Una serie de síntomas y signos deteriora mucho la calidad de vida de estos enfermos, como la disnea, la fatiga, la disfagia, los episodios de dolor abdominal y la disfunción eréctil en los varones. Por su valor pronóstico, los compromisos más importantes son las trombosis, el daño renal, la hipertensión pulmonar y, menos frecuentemente, la evolución clonal.

### 2. Diagnóstico

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

La técnica de elección para el diagnóstico de la HPN es la Citometría de Flujo multiparamétrica.

#### Indicaciones de búsqueda de clon(es) HPN por citometría de flujo

1. Hemólisis intravascular evidenciada por:
  - 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  $\geq 1$  de los siguientes
  - o Localizaciones venosas atípicas: esplácnica, cerebral o dérmica
  - o Signos de hemólisis
  - o Citopenias no explicadas
5. Anemia aplásica o mielodisplasia de bajo grado (ensayos de alta sensibilidad para clones muy pequeños).

La **muestra** de preferencia para el diagnóstico de HPN por citometría de flujo es la **sangre periférica**, donde normalmente sólo se encuentran células diferenciadas de los diferentes linajes hemopoyéticos.

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

**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) debe evaluarse en hematíes.

### Seguimiento de los clones HPN

Se recomienda monitorear el tamaño del clon mediante citometría de flujo en:

- Pacientes con HPN tratados con Eculizumab: al inicio del tratamiento, a los 6 meses y posteriormente de forma anual.
- Pacientes con HPN clásica sin tratamiento y HPN asociada (Anemia aplásica, MDS o subclínica) de forma anual.
- Todos los casos en que se observen cambios en la clínica del paciente.

### 3. Estudios recomendados

1. **Laboratorio:** Hemograma completo, recuento de reticulocitos, hepatograma, LDH, haptoglobina, 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 4 categorías clínicas de pacientes con presencia de un clon HPN:

#### ► Pacientes con hemólisis intravascular

- HPN clásica: con hemólisis intravascular clínicamente manifiesta y sin antecedentes ni evidencias actuales de otra mielopatía que causa fallo medular (aplasia, mielodisplasia o mielofibrosis)
- HPN en el contexto de otra enfermedad medular: con hemólisis intravascular clínicamente manifiesta y antecedentes o evidencias actuales de otra enfermedad con fallo medular.

#### ► Pacientes sin hemólisis intravascular

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

### Criterios de severidad

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, por lo que deben ser especialmente detectados

1. Trombosis o embolia que requiera anticoagulación
2. Transfusión de  $\geq 4$  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 en dosis  $>8$  mg/d de meprednisona para mitigar la hemólisis intravascular
4. Deterioro de la función renal (clearance de creatinina  $<60$  mL/min) debida a la HPN
5. Hipertensión pulmonar o disnea secundarios 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)
  - Disfagia severa

- Disfunción eréctil

## 7. Hemoglobinuria

### Situaciones de riesgo

Diversas situaciones clínicas temporarias generan una intensa activación del complemento, agravan transitoriamente el curso de la HPN hemolítica y colocan a estos pacientes en un mayor riesgo de complicaciones (situaciones de riesgo). Dichas interurrencias incluyen:

1. Embarazo y puerperio
2. Infecciones
3. Procesos inflamatorios
4. Cirugías medianas o mayores
5. Traumatismos
6. Quemaduras
7. Lesiones tisulares extensas (infartos)

## 5. Tratamiento

### Modalidades Terapéuticas

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

#### 1. Tratamiento de soporte. Incluye las siguientes medidas terapéuticas:

- i. Transfusiones: **para anemia severa y/o sintomática**. Los glóbulos rojos deben estar **leucodeplecionados**, para evitar reacciones inmunes contra antígenos leucocitarios, que pueden activar la vía clásica del complemento y exacerbar la hemólisis intravascular.
- ii. Suplementos de ácido fólico y de hierro: para compensar las pérdidas urinarias de hierro (por hemoglobinuria y hemosiderinuria) y por mayor demanda por aumento de la eritropoyesis.
- iii. Eritropoyetina: **cuando el fallo medular contribuya a la anemia** -manifiesto por recuentos reticulocitarios  $<100.000/\mu\text{L}$ - y la **eritropoyetina endógena sea  $<200 \text{ mU}/\mu\text{L}$** .
- iv. Anticoagulación: profilaxis del tromboembolismo venoso

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

Anabólicos (danazol): algunos pacientes responden al danazol con mejoría de la anemia. Se desconoce su mecanismo de acción. El danazol tiene efectos virilizantes, toxicidad hepática y riesgo de favorecer las trombosis, por lo que debe ser empleado a las menores dosis posibles y sólo en pacientes que muestren respuesta en las primeras 6 a 8 semanas de tratamiento.

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

El bloqueo de la formación del complejo de ataque de membrana origina una susceptibilidad aumentada a infecciones por Neisserias, por lo que **se requiere vacunar a los pacientes contra el Meningococo** al menos 2 semanas previas al inicio del tratamiento con eculizumab.

### Indicaciones

#### 1. Tratamiento de soporte

En pacientes con enfermedad hemolítica sin criterios de severidad

El paciente manejado con tratamiento de soporte requiere una explicación de los riesgos y complicaciones de la enfermedad -con la indicación de concurrir a la consulta ante cualquier evento significati-

vo- y un control médico periódico con estudio del compromiso de los órganos blanco de la HPN, para evaluar la continuidad del tratamiento de soporte o el cambio a otra modalidad terapéutica.

### **Profilaxis antitrombótica primaria mediante anticoagulación**

La anticoagulación para profilaxis antitrombótica primaria es muy controvertida en HPN, ya que un estudio retrospectivo la avala mientras otro la desestima.

Por lo tanto en pacientes que reciben tratamiento de soporte, la anticoagulación profiláctica debe evaluarse en forma individual, en base a la presencia de factores de riesgo de trombosis (clon HPN > 50%, dímero D elevado) y de sangrado (plaquetas > 100.000/ $\mu$ L).

## **2. Corticoides**

Su mecanismo preciso de acción se desconoce. Su objetivo es **reducir la severidad de la hemólisis intravascular y mitigar los síntomas asociados a la misma**. Inicialmente se requieren dosis elevadas (suprafisiológicas) de 0,5 a 1 mg/kg/d de meprednisona. La indicación clásica es administrar un curso corto (1 semana) para frenar la crisis hemolítica severa y reducir rápidamente las dosis y pasar a un régimen de días alternos (por ejemplo: 16 mg c/2 días). En muchos casos la hemólisis recrudece con el descenso de dosis y obliga al empleo de dosis elevadas por tiempo prolongado.

## **3. Eculizumab**

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

- Una reducción veloz y sostenida de la hemólisis intravascular (medida por el descenso de los niveles de LDH)
- Una veloz mejoría de la fatiga y de la disnea (a la semana del inicio del eculizumab)
- Una reducción de los requerimientos transfusionales
- Un aumento de los niveles de hemoglobina
- Una reducción >80% en la incidencia de eventos tromboembólicos
- En los pacientes con deterioro de la función renal, mejoría o estabilización de la misma
- Una reducción de la presión arterial sistémica y de los niveles del péptido natriurético cerebral (BNP), como marcador de un descenso de la presión arterial pulmonar
- Una aumento de la sobrevida de los pacientes sin modificación de la evolución clonal a mielodisplasia o a leucemia mieloide aguda.

El eculizumab está indicado en **pacientes con**

5. **Hemólisis intravascular clínicamente manifiesta** (LDH > 1,5 x Límite Superior Normal)
6. Debida a la HPN, con la demostración de una población clonal significativa (> 10% medida en neutrófilos o monocitos)\*
7. + uno o más de los criterios de severidad
8. + una situación de riesgo –hasta la resolución de la misma-

### **Monitoreo del tratamiento con eculizumab**

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

### **Suspensión del tratamiento con eculizumab por remisión de la HPN**

Algunos pacientes en tratamiento con eculizumab presentan espontáneamente un descenso del clon HPN a niveles que no presentan hemólisis intravascular manifiesta por clínica ni laboratorio (clon HPN en granulocitos < 10%). En este caso pueden discontinuar el tratamiento con eculizumab, ya que no hay hemólisis clínica ni de laboratorio y el riesgo consecuente de trombosis o de daño de otros órganos blanco (riñón, hipertensión pulmonar) disminuye marcadamente.

## **4. Trasplante Alogénico de Células Progenitoras Hematopoyéticas (TCPH)**

El TCPH continua siendo hasta la fecha la única estrategia de tratamiento curativa para esta entidad, sin embargo, se asocia a una alta morbimortalidad.

- a) Evolución a aplasia severa, o a otra mielopatía clonal
- b) Refractoriedad al eculizumab
- c) Presencia de un donante singénico

### 5. Tratamiento del paciente con HPN y trombosis

En el paciente con HPN y trombosis venosa profunda proximal o esplácnica, la contribución de cada modalidad terapéutica (anticoagulación y eculizumab) al tratamiento no está aún adecuadamente estudiada.

Por ello, salvo que exista contraindicación para la anticoagulación, **la recomendación es un tratamiento combinado con eculizumab y anticoagulación**. Se desconoce si la anticoagulación puede suspenderse tras un período sin nuevas trombosis (por ejemplo 6, 12 ó 24 meses) por lo que, de no haber contraindicaciones se continúan ambos tratamientos **en forma permanente**.

En cambio, el paciente con HPN que recibe anticoagulación como profilaxis primaria (por tener un clon HPN > 50% y dímero D muy elevado sin trombosis, por ejemplo) y que inicia tratamiento con eculizumab por una indicación diferente a una trombosis, puede suspender la anticoagulación, ya que su riesgo de trombosis -y su dímero D- disminuyen con el bloqueo del complemento.

#### Fibrinolíticos

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

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

Las condiciones necesarias para poder indicar este tratamiento son

- Ausencia de sangrado activo
- Recuento plaquetario > 50.000/ $\mu$ L o con cobertura de transfusión de plaquetas
- Estudios por imágenes disponibles para demostrar la presencia de trombosis y evaluar su respuesta al tratamiento (y determinar así su duración)
- En terapia intensiva, con una vía central colocada para evitar punciones venosas y especialmente arteriales
- Idealmente dosar niveles de plasminógeno en casos de síndrome de Budd-Chiari severo y de ser bajos, con aporte adicional de plasma fresco congelado (como fuente de plasminógeno)

Se suspende la anticoagulación y se administra tPA en infusión i.v. continua de 1 mg/kg/día, tras lo cual se reinicia la anticoagulación y se reevalúa la presencia de reperfusión. De no haber respuesta y si no ocurrió un sangrado mayor se reinicia la infusión de tPA (otro ciclo de 24 hs), que pueden repetirse las veces necesarias (se han administrado hasta 5 cursos diarios consecutivos de tPA en la literatura).

### 6. Paciente con HPN y embarazo

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

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

- Aporte intensivo de hierro y folato (oral o con frecuencia parenteral)
- Anticoagulación con heparina de bajo peso molecular durante todo el embarazo y el puerperio



- Rotar a heparina no fraccionada peri parto inmediato

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

Aún no se conoce completamente la seguridad del eculizumab en la gesta y el puerperio. En la experiencia disponible, la incidencia de abortos espontáneos no fue superior a la de la población general, pero sí la de prematuridad (29%), debido a una mayor proporción de cesáreas, y a la ocurrencia de preeclampsia, retardo del crecimiento intrauterino o trombocitopenia progresiva. Los niveles de pasaje trasplacentario del eculizumab fueron bajos o nulos. 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. No hubo muertes maternas en ninguna de las 75 gestas, pero sí 4 trombosis puerperales, 2 de ellas tras suspender el eculizumab.

Dada la alta morbilidad asociado al embarazo y puerperio en HPN, el efecto beneficioso del eculizumab sobre la hemólisis y las trombosis (exacerbadas en estas circunstancias) y la experiencia disponible, se recomienda su indicación durante el embarazo y el puerperio (al menos por 3 meses post parto). Se requiere un cuidadoso monitoreo del bloqueo del complemento y de la hemólisis en estas pacientes, ya que la dosis requerida suele aumentar con el progreso de la gesta, con aparición de escapes hemolíticos.

## 7. Paciente con HPN y una situación de riesgo

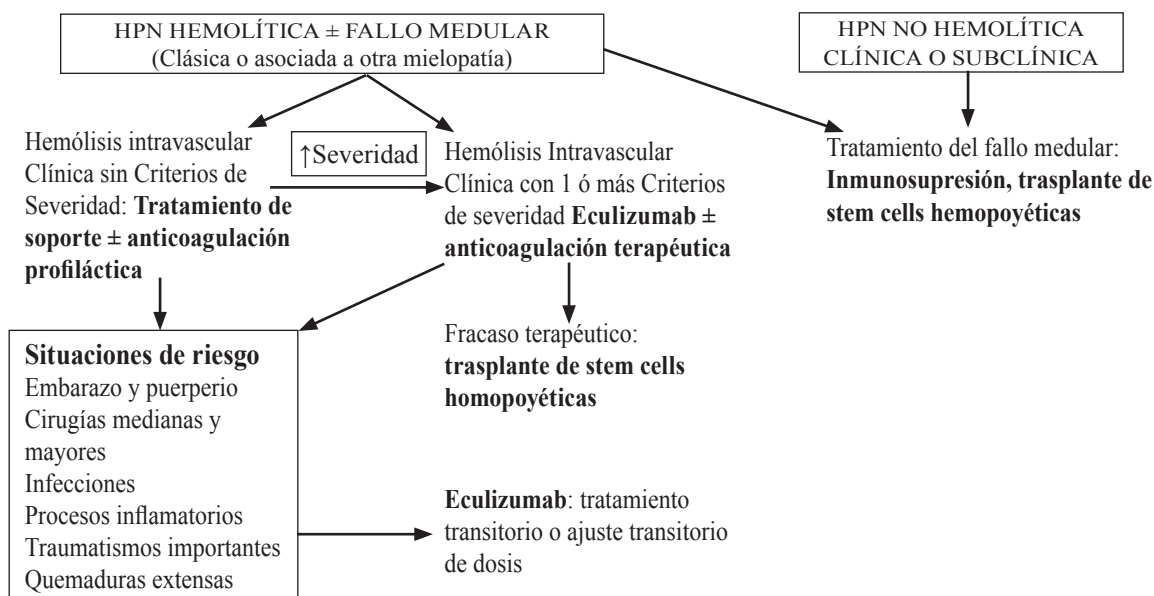
Aparte del embarazo y el puerperio, otras circunstancias médicas -como infecciones, otras inflamaciones, cirugías, traumatismos, quemaduras, isquemias e infartos-, causan una activación del complemento, capaz de agravar el curso de la HPN hemolítica y generar una morbilidad significativa. Por ello se requiere:

1. Un monitoreo estrecho de los pacientes durante estos períodos, para detectar precozmente la aparición de crisis hemolíticas
2. **Iniciar y/o ajustar temporariamente el tratamiento con eculizumab a fin de prevenir dichas crisis y sus consecuencias** -trombosis, fallo renal agudo, citopenias severas y hemólisis sintomáticas- **y mantener bloqueado el complemento.**

**Esto es especialmente importante ante infecciones intercurrentes en pacientes bajo tratamiento con eculizumab. En estos casos -y pese al temor a un efecto inmunosupresor por bloqueo del complemento- además del tratamiento antiinfeccioso, no debe suspenderse, sino a la inversa, ajustarse la terapéutica con eculizumab para evitar escapes hemolíticos que puedan precipitar un estado inflamatorio sistémico.**

Una vez superada la situación de riesgo, puede volverse al tratamiento previo (soporte o dosis estándar de eculizumab, según corresponda).

### Algoritmo terapéutico en HPN



### Bibliografía

1. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria from Bench to Bedside. Pu JJ, Brodsky RA. *Clin Trans Sci*. 2011; 4: 219–224.
2. Diagnosis and Management of PNH. Parker C, Omine M, Richards, Nishimura J, Bessler M, Ware R, et al. *Blood* 2005; 106: 3699-709.
3. Guidelines for the Diagnosis and Monitoring of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Related Disorders by Flow Cytometry. Borowitz MJ, Craig FE, DiGiuseppe JA, Illingworth AJ, Rosse W, Sutherland DR et al. *Cytometry Part B (Clinical Cytometry)*. 2010; 78B:211–230.
4. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). Hall C, Richards S, Hillmen P. *Blood*. 2003; 102: 3587-91
5. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. Peffault de Latour R, Mary JY, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Mohty M, et al. *Blood*. 2008;112:3099-3106
6. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, et al. *Blood*. 2007; 110: 4123-8.
7. The Complement Inhibitor Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al. *NEJM*. 2006; 355: 1233-43.
8. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. *Blood* 2008; 111:1840-7.
9. Eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): a report of all 153 patients treated in the United Kingdom 10-year experience. Hill A, Kelly RJ, Kulasekararaj AG, Gandhi SA, Mitchell LD, Elebute, M, et al. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2012; 120: 3472.
10. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Peffault de Latour R, Schrezenmeier H, Bacigalupo A, Blaise D, de Souza CA, Vigouroux S, et al. *Haematologica*. 2012. 97 (11): 1666-73.
11. Thrombolytic therapy is effective in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a series of nine patients and a review of the literature. Araten DJ, Notaro R, Thaler HT, Kernan N, Boulad F, Castro-Malaspina H, et al. *Haematologica*. 2012; 97 (3): 344-52.
12. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and pregnancy before the eculizumab era: the French experience. De Guibert S, Peffault de Latour R, Varoqueaux N, Labussière H, Rio B, Jaulmes D, et al. *Haematologica*. 2011; 96 (9): 1276-83.
13. Eculizumab in pregnant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. 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. *New Engl J Med* 2015; 373: 1032-9.
14. New insights of an old defense system: structure, function, and clinical relevance of the complement system. Ehrnthaller C, Ignatius A, Gebhard F, Huber-Lang M. *Mol Med*. 2011; 17 (3-4): 317-329.
15. Molecular mechanisms of inflammation and tissue injury after major trauma-is complement the “bad guy”? Neher M, Weckbach S, Flierl M, Huber-Lang M, Stahel P. *Journal of Biomedical Science*. 2011; 18: 90.
16. The role of complement in trauma and fracture healing. Huber-Lang M, Kovtun A, Ignatius A. *Seminars in Immunology*. 2013; 25: 73–78.



17. Preferential activation and depletion of the alternative complement pathway by burn injury. Gelfand J, Donelan M, Burke J. *Ann. Surg.* 1983; 198 (1): 58-62.
18. Perisurgical induction of eculizumab in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: its inhibition of surgery-triggered hemolysis and the consequence of subsequent discontinuation. Kurita N, Obara N, Fukuda K, Nishikii H, Sato S, Inagawa S, Kurokawa T, Owada Y, Ninomiya H, Chiba S. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013; 24: 658–662.
19. Successful liver transplantation for Budd-Chiari syndrome in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with the anti-complement antibody eculizumab. Singer A, Locke J, Stewart Z, Lonze B, Hamilton J, Scudiere J, Anders R, Rother R, Brodsky R, Cameron A. *Liver Transpl* 2009; 15: 540-543.
20. Successful management of obstructive jaundice due to gallstones with eculizumab in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Kawano H, Minagawa K, Wakahashi K, Kawano Y, Sada A, Matsui T, Hirano H, Shiomi H, Ku Y, Katayama Y. *Intern Med.* 2012; 51: 2613-6.
21. Necrotizing Fasciitis in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Patir P, Isik Y, Turk Y, Can Ugur M, Ceylan C, Gorgun G, Mete Gokmen N, Saydam G, Sahin F. *Case Reports in Hematology.* 2015; ID908087.

## 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 SFMH congénitos pueden no ser hereditarios, sino provocados por factores adquiridos tales como virus o tóxicos ambientales. Una forma de clasificar los SFMH es de acuerdo a la citopenia periférica que provocan. En la gran mayoría de estos síndromes se ha descrito un amplio rango de anomalías físicas, con una alto grado de solapamiento entre los diferentes síndromes. Se destacan anomalías cráneo faciales, 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 alogeneico de stem cells 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	Si	Si	Si
Test de Screening	Rupturas cromosó- micas	Adenosina deaminasa	Longitud de telómeros
Hematológico	Pancitopenia	Anemia	Pancitopenia
Anemia aplástica	Si	Raro	Si
Leucemia o Mielodisplasia	Si	Si	Si
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 sobrevida proyectada	23 años	39 años	45 años
Herencia	AR, Lig X	AD	Lig X, AD, AR
Genes detectados	16	> 2	> 3

**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	Si	Si	Si. Retardo del crecimiento intrauterino
Miembros superiores	Pulgar, radio, cúbito y manos anormales	Pulgares anormales o trifalángicos. Hipoplasia tenar	Uñas displásicas
Gónada masculina	Hipogonadismo. Criptorquidia. Anomalías genitales internas y externas	-	Hipogonadismo Estenosis uretral
Cabeza y cara	Microcefalia. Cara triangular. Dismorfias	-	Microcefalia
Ojos	Microftalmia	Hipertelorismo. Epicantus	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	Aprox 25%	Aprox 70%	Aprox 10%

## Anemia de Blackfan Diamond- DBA

Otras denominaciones: anemia hipoplásica eritroide congénita - aplasia pura de serie eritroide

### 1. Introducción

Se trata de un desorden congénito genética y fenotípicamente heterogéneo. Usualmente diagnosticada en la infancia temprana, presenta disminución o ausencia de precursores eritroides, anormalidades físicas congénitas variables y predisposición a enfermedades malignas.

### 2. Genética

Se describen formas familiares y esporádicas, la más frecuente es la forma autosómica dominante, que se presenta en varones y mujeres. Se ha constatado en múltiples casos familiares y esporádicos la afectación del gen que codifica la proteína ribosomal RPS19 (en el 25% de los casos) localizado en el cromosoma 19. También se ha detectado la alteración de los genes RPS24 -localizado en el cromosoma 10q22-q23- (en el 2% de los casos), RPS17 -localizado en el cromosoma 15q25- (en 1% de los casos), RPL5 y RPL11 -en el cromosoma 1- (en 6,6% y 4,8% de los casos) entre otros hallazgos.

Actualmente se interpreta a DBA como defecto en el funcionamiento ribosomal (ribosomopatía). El RPS 19 está involucrado en la síntesis de proteínas y su afectación muestra "in vitro" alteración de la diferenciación y proliferación eritroide. Recientemente se ha descrito que la activación de p53 y el aumento de la expresión de genes regulados por p53, genera una disminución de la proliferación eritroide y apoptosis. No está claro aún como el déficit de la función ribosomal aumenta la actividad de p53.

### 3. Epidemiología

DBA tiene una frecuencia de 2 a 7 casos por millón de nacidos vivos, sin predilección étnica, ni de género. El 90 % de los pacientes se diagnostican dentro del primer año de vida. La edad mediana al diagnóstico es de 12 semanas.

### 4. Manifestaciones clínicas

**No hematológicas:** El 50 % presentan retardo de crecimiento y anormalidades físicas. Las más comunes son: defectos de la línea media craneofacial (paladar hendido), hipertelorismo, malformaciones renales, cardíacas de diversa gravedad, alteraciones en falanges y talla corta. Se describen algunos casos de deficiencia mental.

**Hematológicas:** Anemia macrocítica, reticulocitopenia, disminución o ausencia de precursores eritroides son los criterios mayores de diagnóstico.

La mayoría de los pacientes tienen persistencia de Hb fetal aumentada, presencia de antígeno "i" y elevado niveles de adenosina deaminasa (ADA) en los hematíes. Las plaquetas usualmente son normales en número y función, raramente se encuentran aumentadas y los leucocitos suelen descender con la edad de los pacientes.

El examen de médula ósea presenta alteración o falta de precursores eritroides con el resto de las series hematopoyéticas conservadas

*Criterios diagnósticos, ver cuadro.*

**Predisposición a malignidades:** las más frecuentes son leucemia mieloide aguda (LMA) y síndromes mielodisplásicos (SMD), con una frecuencia de 1,9 a 6,6%, seguidas de osteosarcoma. También se ha comunicado la aparición de carcinoma hepatocelular, carcinoma gástrico, linfomas Hodgkin y no Hodgkin.

### 5. Diagnósticos diferenciales.

<b>DBA CON OTROS FALLOS MEDULARES CONGÉNITOS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• anemia de Fanconi</li> <li>• síndrome de Shwachman-Diamond</li> <li>• síndrome de Pearson</li> <li>• disqueratosis congénita</li> <li>• síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson (variante de disqueratosis congénita sintomática temprana)</li> </ul>
--	---

<b>DBA CON ANEMIAS ARREGENERATIVAS ADQUIRIDAS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eritroblastopenia transitoria de la infancia</li> <li>• Infecciones virales (incluye HIV)</li> <li>• Exposición a tóxicos y/o drogas</li> <li>• Insuficiencia renal severa</li> <li>• Anemia post-trasplante ABO incompatible</li> <li>• Smes. mielodisplásicos</li> </ul>
---	---

## 6. Tratamiento

**1. Corticoides:** 60% a 80% de los pacientes responde a los corticoides. La dosis convencional son 2 mg/kg/día. La respuesta se monitorea mediante el ascenso de reticulocitos, que suele ocurrir a los 10-15 días, tras lo que se descende dosis lentamente, hasta donde permita la independencia transfusional. La dosis de mantenimiento es muy variable de paciente a paciente; en ocasiones se logra mantener al paciente con bajas dosis que se administran en días alternos.

No se deben administrar corticoides en etapas de la vida críticas en el crecimiento: primer año de vida y prepuberal. En estos períodos se recomienda realizar transfusiones periódicas con el objeto de lograr la mejor talla posible. La resistencia a corticoides puede aparecer en forma imprevista en cualquier momento de la evolución. Esta córticorresistencia debe ser reevaluada siempre que se vaya a emprender tratamientos cruciales, especialmente un trasplante de médula ósea.

Algunos pacientes (alrededor del 20%) se tornan independientes de todo tratamiento en la adolescencia, lo cual no puede considerarse cura, ya que la eritropoyesis continúa mostrando alteraciones, como macrocitos y aumento de ADA.

**2. Transfusión de glóbulos rojos:** los pacientes primaria o secundariamente refractarios a corticoides se manejan con régimen transfusional que permita un correcto crecimiento y desarrollo, para lo cual se busca mantener la concentración de hemoglobina entre 8 y 10 g/dL, lo que lleva aparejado una progresiva sobrecarga de hierro. Dado que no existe eritropoyesis inefectiva en DBA, la indicación de transfusión depende del ritmo de crecimiento y de la capacidad de desempeño del paciente y no de lograr un determinado valor umbral de hemoglobina para suprimir la eritropoyesis -a diferencia de las hemoglobinopatías.

**3. Quelación de hierro:** la hemocromatosis secundaria a transfusiones, después de la mortalidad asociada al trasplante de stem cells hemopoyéticas, constituye la 2ª causa de fallecimiento de los pacientes con DBA. Se inicia el tratamiento quelante del hierro con los mismos parámetros que en otras patologías (talasemias, aplasias, etc.): >10 transfusiones de hematíes y/o ferritina >1.000 ng/mL. El tratamiento se monitorea con controles de ferritina sérica, contenido de hierro hepático y medición de la carga férrica a través de estudios de resonancia magnética hepática y cardíaca a través de T2\*. Se emplean el deferasirox (por vía oral en dosis de 20 a 40 mg/kg/d), la deferoxamina por vía subcutánea o intravenosa (50 a 60 mg/kg/d) si la respuesta al deferasirox es inadecuada y la combinación de deferoxamina y deferiprone en caso de hemosiderosis cardíaca severa sintomática.

**4. Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.** Este tratamiento, en caso de ser exitoso, restaura la hematopoyesis normal. Existe consenso de realizar el procedimiento en aquellos pacientes dependientes de transfusiones con hermano histoiéntico. En estos casos el trasplante es exitoso en 90% de los casos en pacientes entre 3 y 9 años y en el 70% en los mayores de 9 años. Los hermanos deben ser estudiados para descartar formas leves y fenotipos silentes de DBA: macrocitos, ADA elevado, mutación del gen RPS19 sin anemia. El trasplante con dador no relacionado tiene indicación en complicaciones hematológicas severas como aplasia medular, mielodisplasia o leucemia.

## 7. Complicaciones

El curso clínico de los pacientes de DBA, varía de paciente a paciente y es en general impredecible, condicionado por el uso crónico de corticoides, la sobrecarga de hierro por las múltiples transfusiones de hematíes y los efectos del trasplante de células progenitoras hemopoyéticas. La 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 en estos pacientes a edades más tempranas que en la pobla-

ción general y su pronóstico es peor. Además, la quimioterapia antineoplásica produce, en estos enfermos, una toxicidad hematológica y sistémica superior a la habitual.

**Importante:** Se ha reducido la infertilidad en las mujeres con DBA, pero presentan frecuencia aumentada de preeclampsia, muerte fetal, partos prematuros y malformaciones en el 66% de los casos.

### Bibliografía

1. Bessler M, Mason P. Hematology of infancy and childhood. Nathan and Oski's-7th Edition-. 2009: 351-60.
2. Da Costa I, Tchernia G, Leblanc T. Diamond-Blackfan anaemia, a constitutional erythroblastopenia. ESH Handbook on disorders of erythropoiesis, erythrocytes and iron metabolism. 2009: 142-62.
3. Sjogren S , Flygare J. Progress towards mechanism-based treatment for Diamond-Blackfan anemia. The Scientific World Journal. 2012 Article ID 184362, pag 1-8
4. Dhoerty L, Sheen M R, Vlachos A, et al. Ribosomal protein genes RPS 10 and RPS26 are commonly mutated in Diamond-Blackfan anemia. American Journal of Human Genetics. 2010; 86 (2): 222-8.
5. Sieff CA, Yang J, Merida-Long L B, Lodish H F. Pathogenesis of the erythroid failure in Diamond Blackfan Anemia. British Journal of Haematology. 2010; 148 (4): 611-22.
6. Boria I, Garelli E, Gazda H T, et al. The ribosomal basis of Diamond-Blackfan anemia: mutation and database update. Human Mutation. 2010; 31 (12): 1269-79.
7. Vlachos A and E. Muir. How I treat Diamond-Blackfan Anemia. Blood. 2010; 116 (19): 3715-23.
8. Lipton J M, Atsidaftos E, Zyskind I, Vlachos A. Improving clinical care and elucidating the pathophysiology of Diamond Blackfan anemia: an update from the Diamond Blackfan Anemia Registry. Pediatric Blood Cancer. 2006; 48 (5): 558- 64.
9. Ball S, Orfali K. Molecular diagnosis of Diamond-Blackfan anemia. Meth Mol Med. 2004; 91: 19-30.
10. Gazda H T, Sheen M R, Vlachos A, et al. Ribosomal protein L5 and L11 mutations are associated with cleft palate and abnormal thumbs in Diamond-Blackfan anemia patients. Am J Hum Genet. 2008; 83 (6): 769-80.

### 8. Criterios diagnósticos de DBA

#### Criterios mayores

- Edad < 1 año
- Anemia macrocítica
- Reticulocitos y Eritroblastos disminuidos
- Historia familiar con diagnósticos de DBA
- Detección de mutaciones específicas

#### Criterios menores

- ADA eritrocitaria elevada
- Hemoglobina fetal elevada
- Anormalidades congénitas de DBA
- No evidencia de otros fallos congénitos

## 9. Recomendaciones terapéuticas

### Transfusiones de Glóbulos Rojos ± Quelación de hierro (Categoría 2a)

#### Indicaciones

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

#### Recomendaciones

- a. Transfundir glóbulos rojos leucodeplecionados 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 > 1.000 ng/mL (excepto en embarazo)

### Corticoterapia (Categoría 2a)

#### Indicación

- a. Pacientes con sensibilidad a corticoides

#### Recomendaciones

- a. 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
- b. Administrar dosis más elevadas en situaciones de stress (por ejemplo: pericirugía de emergencia o infecciones severas)
- c. Monitorear en forma regular aumento de talla y efectos adversos severos: osteoporosis -con estudios de densidad mineral ósea-, cataratas, glaucoma, diabetes e hipertensión arterial

### Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (Categoría 2a)

#### Indicaciones

- a. Resistencia a corticoides (con donante histoiéntico relacionado). Descartar compromiso genético del donante (macrocitosis, ADA elevada, test del defecto genético del paciente)
- b. Evolución a aplasia medular o a mielopatía clonal (con donante histoiéntico, emparentado o no)



## Anemia de Fanconi

La anemia de Fanconi (AF) es un desorden genético y fenotípicamente heterogéneo. El síndrome lo describió en 1927 el pediatra suizo Guido Fanconi (1892- 1979). Se caracteriza por una variedad de anomalías congénitas, 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.

### Epidemiología

La prevalencia de AF se estima en 10 casos por millón de individuos (Rosemberg, Tamary, Alter)<sup>(9)</sup> La mediana de edad al diagnóstico es de 7 años (Shimamura, Alter)<sup>(10)</sup> 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.

### Aspectos Genéticos

#### Herencia

Es un desorden recesivo generalmente autosómico, pero en raros casos ligado al cromosoma X. Se han identificado mutaciones en al menos 16 genes diferentes.

#### Ruta de Reparación del ADN en AF

Las proteínas de AF participan en la reparación de lesiones del ADN como la formación crosslinkings intercatenarios y en el mantenimiento de la estabilidad genómica durante la replicación del ADN. Hay 16 proteínas involucradas en la vía de señalización de Fanconi: **FANC A, B, C, D1, D2, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O.**

Los pacientes con mutaciones bialélicas en uno de los 16 genes AF presentan un fenotipo celular común: hipersensibilidad a Diepoxibutano o Mitomicina C. Expuestas a dichos agentes, sus células muestran una detención prolongada del ciclo celular en las fases G2/M, incremento en aberraciones cromosomales y sobrevivencia reducida. Estas características definen a la AF.

#### Fenotipo celular en células de AF

Las células AF tienen también mayor sensibilidad a agentes que dañan el ADN, como radiaciones ionizante y radicales de oxígeno.

La AF presenta un número aumentado de células con duplicación del contenido de ADN por retraso en las fases G2/M, S tardía o ambas, que se acentúa luego del tratamiento con agentes clastogénicos. La medición con citometría de flujo de estas células con ADN 4N se usa como criterio adicional para diagnóstico de AF. Similares resultados se ven en Ataxia-Telangiectasia.

Las células de AF muestran también un acelerado acortamiento de los telómeros.

### 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.

#### 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 anomalías hematológicas. El 53 % de los pacientes tiene pancitopenia al momento del diagnóstico. La trombocitopenia y macrocitosis suelen preceder a la anemia y neutropenia. La mitad de los individuos progresan a pancitopenia en los siguientes 3 a 4 años.

Los niveles de eritropoyetina están elevados en los pacientes con anemia.

Algunos pacientes evolucionan a leucemia, SMD o cáncer, sin citopenias previas.

La médula ósea suele ser hipocelular, excepto en los casos que evolucionan a SMD o a leucemia mieloide aguda (LMA).

El fallo medular se clasifica según su gravedad en:



	Leve	Moderado	Severo
Neutrófilos/mL/mm <sup>3</sup>	1.500 a 1.000	1.000 a 500	≤ 500
Plaquetas/mL/mm <sup>3</sup>	150.000-50.000	50.000 a 30.000	≤30.000
Hemoglobina	≥8 g/dL*	≤8 g/dL	≤ 8 g/dL

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

### Síndrome mielodisplásico en AF

El riesgo actuarial para el desarrollo de anomalía cromosómica es del 67 % para la edad de 30 años. Las más frecuentes involucran cromosoma 1q, 6, 7 y 13. La ganancia de la porción distal del cromosoma 3 q está asociado con pronóstico pobre.

El riesgo de progresión anual de SMD a LMA se estima en 9%.

Son frecuentes las fluctuaciones clonales incluyendo la desaparición de clones, la aparición de clones nuevos y la evolución clonal.

### Anomalías congénitas más frecuentes (ver tabla)

#### Endocrinopatías asociadas

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

1. Diabetes mellitus
2. Insuficiencia de la hormona de crecimiento
3. Hipotiroidismo
4. hipogonadismo
5. Osteopenia y osteoporosis en pacientes mayores de 18 años

#### Predisposición a Enfermedad Maligna

El riesgo de padecer un cáncer en AF es 800 a 1.000 veces mayor que en la población general. Los cánceres más comunes son LMA, carcinomas de células escamosas (CCE), tumores de cerebro y tejidos blandos.

El gen afectado y el tipo de mutación correlacionan con la severidad de la enfermedad.

El riesgo de LMA se incrementa luego de los 10 años de edad en los pacientes que no recibieron trasplante. Los adolescentes sufren un alto riesgo de desarrollar CCE<sup>(29),(30)</sup>. El trasplante<sup>(31)</sup> y la infección por HPV aumentan este riesgo.

Con el aumento de la SG, luego del trasplante de CPH, se observa un aumento de la frecuencia de cáncer de cabeza y cuello, esófago, vulva y ano.

Las leucemias que afectan a estos pacientes son generalmente LMA (de M0 a M7 excepto M3), aunque hay descripciones de LLA y LMMC. Son frecuentes las anomalías cromosómicas complejas, del cromosoma 7 y del 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.

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

### Diagnóstico

#### Test genético para mutaciones de genes FANC

Solamente la identificación de las mutaciones bialélicas en un gen FANC confirma el diagnóstico de AF. Sin embargo no se la recomienda como herramienta diagnóstica de primera línea y no está disponible en nuestro país.

El test diagnóstico para AF más extensamente utilizado es la hipersensibilidad al efecto clastogénico (ruptura cromosómica) del diepoxibutano (DEB) o mitomicina C (MMC).

Las células de AF presentan inestabilidad cromosómica espontánea con roturas, gaps, e intercambios de

cromátides. A esta inestabilidad se atribuye la susceptibilidad de los pacientes con AF al cáncer. 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. El test es altamente sensible y específico para AF, usándose antes del desarrollo de la enfermedad y en el diagnóstico prenatal. 10 a 25% de pacientes con AF exhiben dos poblaciones de linfocitos estimulados con fitohemaglutinina, uno que es sensible al efecto clastogénico y otro resistente. En estos casos la sensibilidad al DEB o MMC en fibroblastos confirmaría el diagnóstico.

### Indicaciones para Testeo

- ▶ Hermano con AF
- ▶ Anemia Aplástica
- ▶ Malformaciones congénitas:
  1. Una o más anomalías de radio o pulgares.
  2. Anomalías renales estructurales.
  3. Microftalmía.
  4. Microcefalia.
  5. Manchas café con leche.
  6. Fístula traqueoesofágica o atresia esofágica.
  7. Ano imperforado.
  8. Anomalías vertebrales.
  9. Defectos cardíacos.
  10. 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
- ▶ LMA primaria a edad temprana
- ▶ Sensibilidad inusual a 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, anovulvar en menores de 40 años
- ▶ Tumores hepáticos (adenomas o hepatomas sin antecedentes de alcohol o hepatitis)
- ▶ Tumor de cerebro en menores de 5 años de edad
- ▶ Tumor de Wilms en menores de 4 años
- ▶ Fallo ovárico prematuro, o reserva ovárica disminuida en menores de 30 años de edad
- ▶ Infertilidad femenina/ masculina

### Diagnósticos Diferenciales

- Disqueratosis congénita
- Anemia de Blackfan Diamond
- Síndrome de Shwachman Diamond
- TAR (trombocitopenia con ausencia de radio)
- Síndrome de Holt Oram
- Síndrome de Baller Gerold
- Síndrome de Rothmund Thomson
- VACTERL-H (malformación vertebral, ano imperforado, malformaciones cardíacas, fístula traqueoesofágica, malformaciones renales, malformaciones en extremidades, hidrocefalia)

- IVIC (oftalmoplegía, alteraciones del radio, sordera y trombocitopenia)
- Síndrome de Bloom
- Síndrome de Nijmegen
- Ataxia Telangiectasia
- Síndrome de Seckel

### Tratamiento

El tratamiento va dirigido a las

- Anomalías físicas
- Fallo medular
- Enfermedades malignas relacionadas

### 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

### 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 CPH.

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, por lo que de contar con un donante histoidéntico relacionado o no relacionado, su indicación surge ante la primer citopenia que requiera tratamiento.

Algunos pacientes mantienen durante años una situación de aplasia moderada que no precisa ningún tratamiento y otros pacientes en muy poco tiempo deben ser sometidos a un régimen transfusional. 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 de los siguientes citopenias:

- Hemoglobina (Hb) < de 8 g %;
- plaquetas <30.000/mm<sup>3</sup>;
- neutrófilos <500/mm<sup>3</sup>.

Tratamiento médico escalonado:

1. Andrógenos
2. Citoquinas
3. Régimen transfusional

### 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. Si no existe respuesta en 3 o 4 meses, en ausencia de infección intercurrente, debe suspenderse el tratamiento. Los efectos secundarios son importantes: 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 este último, los demás mejoran al suprimir el fármaco. El seguimiento incluye la monitorización de la función hepática, dosar la  $\alpha$  fetoproteína, cada 2-3 meses y una ecografía abdominal anual.

## Citoquinas

1. **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  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  aunque hay pacientes que mantienen cifras de neutrófilos por arriba de 1000/ $\text{mm}^3$  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 patología clonal. Se han comunicado casos de mielodisplasia y leucemia asociados al tratamiento con G-CSF.
2. **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.

## Terapéutica 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 transfusional.

La donación familiar está contraindicada por la posibilidad de aloinmunización que puede aumentar el riesgo de rechazo en un futuro trasplante alogénico familiar.

Cada 6 meses se debe controlar el nivel de ferritina para iniciar un tratamiento quelante cuando el valor alcance los 1.500 ng/mL.

No existe una cifra indicativa para transfundir plaquetas, ya que muchos pacientes están asintomáticos con trombocitopenias severas.

Otras medidas de soporte que van a 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 en boca localmente con ácido épsilon-aminocaproico, ó 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.

## 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 y generadores de fenómenos de crosslinking, y radioterapia.

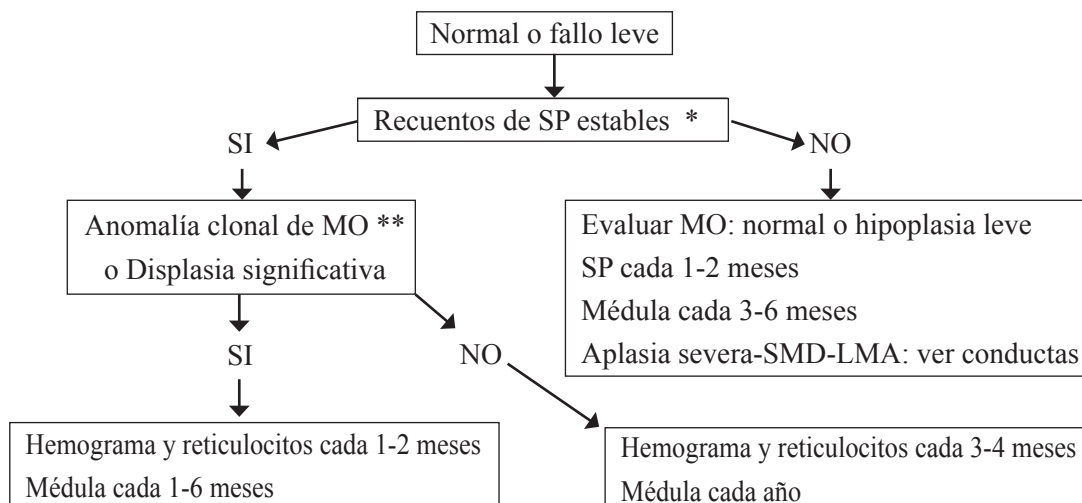
## Seguimiento y Recomendaciones

A todo enfermo con diagnóstico de AF que no presente fallo medular se le debe realizar:

- Hemograma completo con recuento de reticulocitos 3 o 4 veces por año
- Si aparece cualquier citopenia, laboratorio mensual para valorar la progresión al fallo medular global.
- Una vez por año un aspirado de médula ósea para ver afectación y definir anomalías citogenéticas y el inicio de leucemia o síndrome mielodiplásico.
- Una vez aparecida la alteración clonal, los aspirados medulares deberán realizarse cada 3 o 6 meses.
  1. Exposiciones a Evitar en Pacientes con Fanconi
    - a. drogas antiagregantes plaquetarias (aspirina, AINES): por tendencia hemorrágica
    - b. agentes quimioterápicos y radioterapia
    - c. exposición solar y a rayos X
    - d. Tabaco
    - e. Bebidas alcohólicas

- f. Pinturas, disolventes, gasolina, conservantes de la madera
  - g. Pesticidas, herbicidas, productos de jardinería y agricultura
2. **Anestésicos permitidos:** propofol, midazolam (los menos tóxicos).

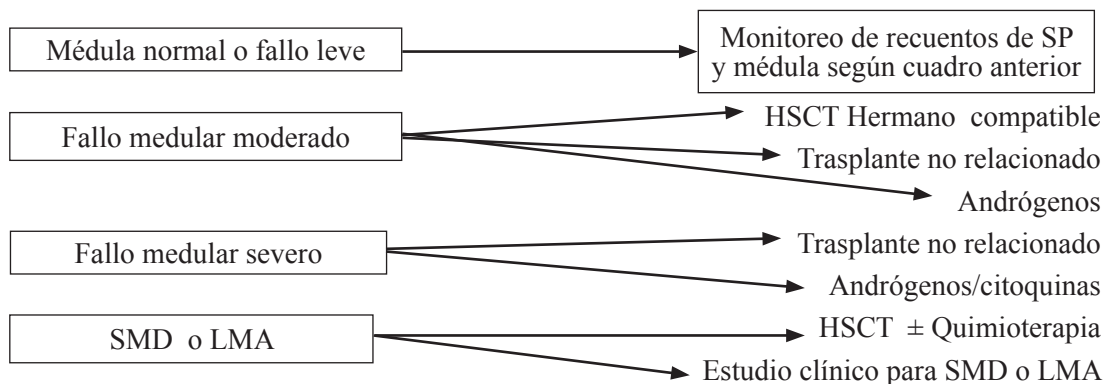
3. **Monitoreo del Fallo Medular y de la Evolución Clonal**



\* Caída persistente o elevación de los recuentos de SP sin causa evidente requiere evaluación de médula ósea

\*\*Anomalías clonales específicas requieren inmediata intervención terapéutica o monitoreo estricto

**Conductas frente al Fallo Medular**



4. **Monitoreo de tumores solidos**

- Controlar nevos por dermatología
- Búsqueda de lesiones cancerosas en cavidad oral, cabeza y cuello, urogenital, digestivo.
- En el caso especial de mutación FANCI D1/BRCA 2, por el altísimo riesgo de desarrollo de meduloblastoma RNM de encéfalo anual.

**Bibliografía**

1. Fanconi Anemia. Guidelines for Diagnosis and Management. 2008 (3a Edición) Fanconi Anemia Research Fund, Inc.
2. Bessler M, Mason PJ, Link DC, Wilson DB. Inherited bone marrow failure syndromes. En: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, et al. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood 7a Edición 2009; Pag: 307-395.

3. Alter BP. Bone marrow failure: a child is not just a small adult (but an adult can have a childhood disease). *Hematology*. 2005; 96-103.
4. Shimamura A. Clinical approach to marrow failure. *Hematology*. 2009; 329-337.
5. Peffault de Latour R, Porcher R, Dalle JH, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia: the European group of blood and marrow transplantation experience. *Blood* 2013; 122 (26): 4279-4286.
6. 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.
7. 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.
8. Kottemann MC, Smogorzewska A. Fanconi anemia and the repair of Watson and Crick crosslinks. *Nature*. 2013; 493 (7432): 356-363.
9. Nalepa G, Wade Clapp D. Fanconi anemia and the cell cycle: new perspectives on aneuploidy. *F1000 Prime Reports*. 2014; 6: 23.
10. Kupfer GM. Fanconi anemia: a signal transduction and DNA repair pathway. *Yale J*.