

SEGUNDA EDICIÓN

COORDINADORES:

F. Ataúlfo González Fernández Montserrat López Rubio Marta Morado Arias M.ª Pilar Ricard Andrés Ana M.ª Villegas Martínez

CON EL AVAL DE:





AGENCIA EDITORIAL:





SERIE ROJA: CICLO VITAL, PARÁMETROS DEL HEMOGRAMA Y MORFOLOGÍA. CLASIFICACIÓN DE LAS ANEMIAS

Salvador Payán Pernía

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. Universidad Autónoma de Barcelona

Ángel Francisco Remacha Sevilla

Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

1. Ciclo vital de los hematíes

1.1. Eritropoyesis

Entre 20 y 30 trillones de hematíes (eritrocitos o glóbulos rojos) circulan por tu cuerpo mientras lees esto, constituyendo aproximadamente el 50% de tus células, las más abundantes del organismo. Para ello, la médula ósea produce entre 2 y 3 millones de eritrocitos por segundo, en un proceso llamado eritropoyesis⁽¹⁾. La eritropoyesis representa aproximadamente entre la quinta y la tercera parte de la celularidad hematopoyética, lo que en la descripción citológica de la médula ósea se expresa como una relación mielo/eritroide de 5-3/1.

La embriogénesis (Figura 1) se dividió clásicamente en 2 oleadas; sin embargo, hoy se conoce que ocurre en varias oleadas que generan células sanguíneas tanto para el embrión como las stem cell hematopoyéticas (SCH) para la hematopoyesis de por vida. En el embrión humano la hematopoyesis comienza a las 2,5 semanas (Carnegie stage 7 -CS7-) en el saco vitelino, en la primera oleada primitiva aparecen megacariocitos y macrófagos, pero los productos principales son eritroblastos primitivos nucleados. Son más grandes y expresan cadenas ζ/ε de globinas con mayor capacidad de transporte de oxígeno. Luego, a las 3,25 semanas (CS8-CS9), una segunda oleada de progenitores transitorios o prodefinitivos (diferentes de las SCH) con capacidad parcial de diferenciación multilínea se inicia en el saco vitelino y en el propio embrión. Estos dan lugar a macrófagos residentes en los tejidos (microglía, células de Langerhans, células de Kupffer) que perduran en la edad adulta y células linfoides, ambos independientes de las SCH, con implicación en algunas hemopatías malignas. Entre las semanas 4 y 6 (CS14-CS16), surge una tercera oleada hematopoyética definitiva en la región aorta-gónada-mesonefros (AGM). Es la que forma las SCH, primero como SCH nacientes (primitivas) por su fenotipo indiferenciado y desarrollo inmaduro. Estas, antes de colonizar el hígado en CS17, migran a través de la placenta y el saco vitelino donde maduran. Las SCH comienzan a generar progenie multilínea alrededor del primer trimestre en el hígado y se trasladan a la médula ósea durante el segundo trimestre para mantener la hematopoyesis posnatal. Se ha objetivado un transporte de

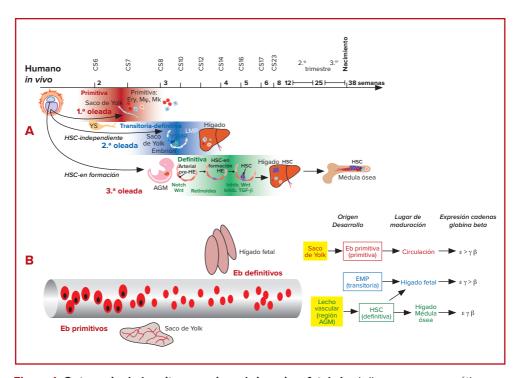


Figura 1. Ontogenia de la eritropoyesis embrionaria y fetal. A: el diagrama esquemático superior representa las oleadas hematopoyéticas del desarrollo en humanos. La oleada primitiva compuesta de progenitores primitivos eritroides (Ery), megacariocitos (Mk) y macrófagos (Mo) es seguida por una segunda oleada definitiva transitoria que consta de múltiples progenitores hematopoyéticos que son stem cell hematopoyéticas (HSC)-independientes (progenitores mieloides derivados del saco vitelino -YSMP- y progenitores linfomieloides -LMP-). Estas dos oleadas dan lugar a macrófagos residentes en los tejidos como la microglía, las células de Langerhans y las células de Kupffer, que perduran hasta la edad adulta, y poblaciones linfoides HSC-independientes (células T γ/δ). En el periodo CS14/CS16 (4-5 semanas), la oleada hematopoyética definitiva embrionaria da lugar al endotelio hemogénico embrionario (HE) formador de HSC y después a las propias HSC. En aorta-gónada-mesonefros (AGM), una célula endotelial con especificidad arterial (señalización activa de Notch, Wnt, TGF-β y modelada por retinoides) experimenta transición de endotelial a hematopoyética. La maduración funcional de las HSC se logra en el hígado durante las semanas siguientes. Modificada de: Calvanese V, Mikkola HKA. The genesis of human hematopoietic stem cells. Blood. 2023 Aug 10;142(6):519-32. PMID: 37339578; B: ontogenia de la eritropoyesis. La primera oleada de eritrocitos embrionarios primitivos nucleados se forman en el saco de Yolk (Eb primitivos). En siguientes oleadas aparecen nuevos eritroblastos definitivos (Eb definitivos) en el hígado fetal y de aquí a la médula ósea. Cada oleada supone cambios en la síntesis de cadenas de globina. Eb: eritroblastos.

SCH entre sitios intra- y extraembrionarios durante la gestación, como lo demuestra su presencia en la sangre del cordón umbilical al nacer. Estos estudios son básicos para modelar enfermedades hematológicas que se desarrollan en el útero (leucemias infantiles y el trastorno preleucémico asociado a la trisomía 21) y resultan cruciales para establecer modelos en enfermedades hereditarias, como las hemoglobinopatías⁽²⁾ (Figura 1).

SÍNDROMES DE FALLO MEDULAR HEREDITARIO

Josune Zubicaray Salegui
Servicio de Hematología y Oncología Pediátricas.
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid
Julián Sevilla Navarro

Servicio de Hematología y Oncología Pediátricas. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

1. Definición

La anemia aplásica se caracteriza por una pancitopenia de la sangre periférica, con disminución o ausencia de los progenitores hematopoyéticos de la médula ósea.

Si bien el término anemia aplásica sigue siendo de manera general empleado en todos aquellos casos de etiología adquirida, en el caso de los cuadros de origen congénito, se usa de manera más generalizada el término de fracaso, o fallo, medular. Fundamentalmente se debe a que se describen gran número de síndromes congénitos que asocian a su variado cuadro clínico un fallo de la médula ósea (FMO), que conduce en muchos de ellos a un fracaso de su función, con pancitopenia grave. De todos estos síndromes que se manifiestan desde el nacimiento, en este capítulo nos referiremos exclusivamente a aquellos cuyo origen es genético y por tanto hereditario, y nos referiremos a ellos como síndromes de fallo medular hereditario. Muchos de estos síndromes presentan como manifestación clínica más común el fracaso medular, pero esta alteración de la función medular no solo se manifiesta por pancitopenia periférica, sino que además presentan mayor incidencia de síndromes mielodisplásicos (SMD) y leucemias. Otra característica de muchos de ellos es la mayor toxicidad a quimioterapia y/o radioterapia. Estas toxicidades no solo se reflejan en el daño a la médula ósea con citopenias más prolongadas, sino también a otros niveles, con mucositis graves, fallo hepático e insuficiencia renal.

En los siguientes apartados incidiremos en las características generales de todos estos síndromes, en la heterogeneidad de sus manifestaciones clínicas y en las dificultades diagnósticas, para más adelante centrarnos en algunos de ellos. En concreto, revisaremos la anemia de Fanconi (AF), la disqueratosis congénita (DC), el síndrome de Shwachman-Diamond (SSD), además de revisar muy someramente otros síndromes que pueden asociar fracaso medular en el apartado final.

2. Clínica general de los fallos medulares hereditarios

La clínica de todos estos síndromes, como ya hemos indicado, es muy variada, extremadamente heterogénea. Pacientes con bases genéticas iguales expresan un síndro-

Tabla 5. Espectro clínico y hallazgos diagnósticos en el paciente con disqueratosis congénita

Características físicas		
	Distrofia ungueal (92%), pudiendo llegar a la pérdida completa.	
Tríada mucocutánea	Pigmentación reticulada predominante en cara, cuello, espalda y brazos (94%).	
	Leucoplasia oral (70% pacientes varones).	
Características adicior	nales (en orden de frecuencia)	
Ojos	Conjuntivitis, blefaritis, estrabismo, catarata, obstrucción lacrimal.	
Pelo	Pestañas escasas, pelo ralo o escaso.	
Gastrointestinal	Cirrosis hepática, estenosis esofágica, leucoplasia mucosa anal, síndrome hepatopulmonar, ulceración péptica, enteropatía.	
Crecimiento	Estatura baja, crecimiento intrauterino retardado.	
Dental	Caries, periodontitis, disminución relación corona/raíz, taurodontismo.	
Esquelético	Osteoporosis, necrosis avascular de cadera.	
Neurológico	Microcefalia, retraso del desarrollo (25%), dificultades en el aprendizaje, retraso mental, ataxia o hipoplasia cerebelar.	
Pulmonar	Fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar restrictiva, reducción de la capacidad de difusión.	
Genitourinario	Hipospadia, fimosis, hipoplasia testicular, criptorquidia, riñón en herradura, estenosis ureteral.	
Piel	Hiperhidrosis, atrofia cutánea.	

Desarrollo neurológico

Problemas de aprendizaje, retraso en el desarrollo, discapacidad intelectual, depresión, ansiedad.

Características en el laboratorio		
	Anemia, trombopenia y/o neutropenia.	
Sangra parifárica	Pancitopenia.	
Sangre periférica	Macrocitosis para la edad.	
	Elevación de la hemoglobina fetal para la edad.	
	Hipocelularidad para la edad.	
Médula ósea	Citogenéticas: puentes cromosómicos, hipoploidía y micronucléolos, puentes en anafase y telofase.	
	Síndrome mielodisplásico/Leucemia aguda mieloblástica.	
Telómeros	Por debajo del primer percentil para la edad.	
Genes	Variante patogénica en un gen asociado a DC.	

de características multisistémicas de la enfermedad y hallazgos de laboratorio compatibles **(Tabla 6)**. Para hacer un diagnóstico clínico correcto de DC se requieren al menos 2 de las 4 características principales y 2 características multisistémicas. Generalmente, los pacientes de edad pediátrica a menudo presentan la enfermedad como un trastorno multisistémico, mientras que en los pacientes adultos las características fenotípicas son muy variables, sin asociar necesariamente las características clásicas de DC.



APLASIA MEDULAR ("ANEMIA APLÁSICA")

ADQUIRIDA

Juan Carlos Vallejo Llamas

Servicio de Hematología.

Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

1. Definición

Las insuficiencias medulares (IM) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por el fracaso de la función hematopoyética, hecho que comporta una inadecuada producción de hematíes (anemia), leucocitos (leucopenia) y/o plaquetas (trombopenia). Las IM pueden ser cuantitativas (por disminución de la hematopoyesis: hipo/aplasia medular) o cualitativas (por hematopoyesis anómala: displasia medular) y pueden afectar a una, a dos o a las tres líneas hematopoyéticas, dando lugar a citopenias unilineales, bicitopenias o pancitopenias, respectivamente. La Tabla 1 refleja la clasificación de las principales IM cuantitativas. La aplasia medular (o "anemia aplásica") adquirida (AM) es una IM cuantitativa adquirida que afecta, en mayor o menor medida, a las tres series hematopoyéticas.

2. Etiopatogenia y fisiopatología

Los fallos medulares pueden deberse a: un daño directo del tejido hematopoyético (físico o químico), a un defecto genético constitucional o a una agresión autoinmune (Figura 1).

Tabla 1. Clasificación general de las insuficiencias medulares cuantitativas

Insuficiencias medulares selectivas	Congénitas o constitucionales	Adquiridas
Eritroblastopenias	• Síndrome de Blackfan-Diamond.	• Aplasia pura de la serie roja.
Neutropenias	Síndrome de Kostmann.Disgenesia reticular.Síndrome de Shwachman-Diamond.	Idiopática. Medicamentosas/Tóxicas.
Trombocitopenias	Amegacariocítica ± ausencia de radio.	Idiopática. Medicamentosas/Tóxicas.
Insuficiencias medulares globales	Anemia de Fanconi.Disqueratosis congénita.	Aplasia medular adquirida.

Causas	Fármacos citotóxicos Radiación Benceno	Idiopáticos Hepatitis seronegativa Fascitis eosinofílica Timoma	Enfermedad telomérica Anemia de Fanconi Otras mutaciones genéticas germinales
Patofisiología	Daño químico y físico	Destrucción inmune	Defectos genéticos constitucionales
Tratamientos	Cuidados de apoyo Factores de crecimiento hematopoyéticos Trasplante de células madre hematopoyéticas	Terapia inmunosupresora Trasplante de células madre hematopoyéticas Eltrombopag	Hormonas sexuales Trasplante de células madre hematopoyéticas

Figura 1. Fisiopatología de los fallos medulares. Modificada de: Young NS. N Engl J Med. 2018.

La mayoría de las AM adquiridas pertenecen al tercer grupo y en la mayor parte de los pacientes no se identifica una causa desencadenante de la enfermedad, calificándose de idiopática. En una minoría de ocasiones, la AM se atribuye a algún factor etiológico (secundaria) (Tabla 2).

En la AM inmune, linfocitos T autorreactivos ocasionan destrucción de la celularidad hematopoyética a nivel central (médula ósea –MO–) (Figura 2) y, como consecuencia, las correspondientes citopenias periféricas. Hay que tener en cuenta que es frecuente (hasta en un 25% de los casos en algunas series) que el cuadro hematológico sea precedido o coexista con una hepatitis. Ante el hecho de que en estas situaciones no se identifica ningún patógeno responsable, antiguamente se atribuía a un "virus de la hepatitis no A, no B y no C". Hoy se sabe que se trata de una hepatitis autoinmune. Por otra parte, hasta un 25% de los pacientes diagnosticados de AM después de los

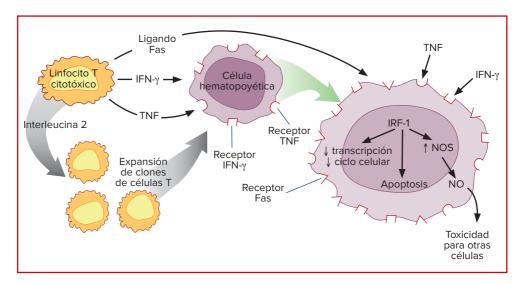


Figura 2. Patogenia de la aplasia medular inmune. Modificada de: Young NS, Maciejewski M. N Engl J Med. 1997⁽²⁾.



ANEMIAS DISERITROPOYÉTICAS CONGÉNITAS. ANEMIAS SIDEROBLÁSTICAS CONGÉNITAS

Marta Morado Arias

Área de Eritropatología y Enfermedades Minoritarias Benignas. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario La Paz. Madrid

1. Anemias diseritropoyéticas congénitas

1.1. Introducción

Las anemias diseritropoyéticas congénitas (ADC) son un grupo heterogéneo de enfermedades que tienen en común la presencia de anemia de leve a grave, eritropoyesis ineficaz, hemólisis periférica de intensidad variable y sobrecarga férrica incluso en los pacientes no transfundidos. Los recuentos de reticulocitos son bajos o inapropiados para el grado de anemia, aunque en algunas formas están elevados por el componente hemolítico asociado. Morfológicamente, se caracterizan por alteraciones de los hematíes y sus precursores medulares de forma exclusiva, manteniendo la normalidad en las series megacariocítica (salvo GATA1) y mieloide. Si bien el diagnóstico inicial se basa en la citología de la médula ósea, conviene recordar que la presencia de diseritropoyesis medular no es exclusiva de las ADC, ya que puede observarse en otros tipos de anemias tanto adquiridas como congénitas. Por esta razón, el diagnóstico de confirmación se centra en la identificación de las variantes en los genes implicados, hoy en día relativamente accesible gracias las nuevas técnicas de secuenciación o NGS (next generation sequencing). La transfusión de hematíes es el tratamiento de elección para los casos graves, manteniendo siempre una buena quelación del hierro. El único tratamiento curativo es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, aunque en los últimos años se está avanzando en la terapia génica⁽¹⁻⁴⁾.

1.2. Epidemiología

La incidencia real de estas anemias se desconoce debido a su heterogeneidad clínica, a la presencia de formas asintomáticas y a la dificultad diagnóstica en ausencia de aspirado medular. Se estima que la incidencia es de 0,5 casos por millón de habitantes de forma global, con una frecuencia 3 veces mayor para la ADC de tipo II (0,71 casos/millón) que para la ADC de tipo I (0,24 casos/millón). La incidencia del resto de los tipos es más baja, en ocasiones limitándose a casos o familias aisladas^(2,3).

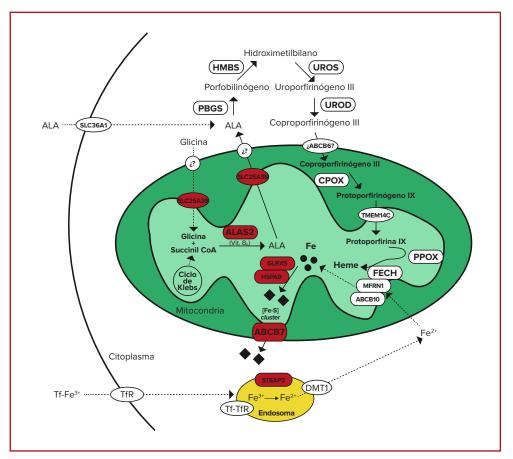


Figura 4. Representación esquemática de los mecanismos implicados en la patogenia de las anemias sideroblásticas congénitas: síntesis del grupo heme, grupos Fe-S y proteínas mitocondriales. Tomada de: Fujiwara T, Harigae H. Molecular pathophysiology and genetic mutations in congenital sideroblastic anemia. Free Radic Biol Med. 2019 Mar;133:179-85. PMID: 30098397.

proteínas transportadoras y facilitadores de hierro como la frataxina y la mitoferrina-1 (gen *SLC25A37*), junto con el complejo de ensamblaje de los grupos de Fe-S que incluye las proteínas ISCU (enzima de ensamblaje), la HSPA9 (heat shock protein family A, member 9), su chaperona HSC20 (HscB mitocondrial Fe-S cluster cochaperone) y la glutarredoxina 5 (GLRX5)(33,35).

• **Proteínas mitocondriales:** las proteínas mitocondriales pueden estar codificadas por el ADN nuclear, pero también por el ADN mitocondrial (herencia exclusiva materna), que es el responsable de la síntesis de 13 proteínas de la cadena respiratoria y de todos los ARN de transferencia y ribosómicos mitocondriales. Deleciones del ADN mitocondrial o mutaciones en proteínas mitocondriales tanto de la cadena respiratoria como implicadas en la síntesis de tRNA o mRNA mitocondriales producen ASC, que suelen asociar enfermedad neuromuscular y acidosis láctica secundaria al defecto en la producción de energía^(33,35).

2.4. Clasificación y clínica

Los subtipos más frecuentes de ASC, sus alteraciones genéticas y las características morfológicas quedan descritos en la **Tabla 2**⁽³³⁻³⁶⁾.

2.4.1. Anemias sideroblásticas congénitas por defecto de síntesis del grupo heme

· ASC ligada al cromosoma X (OMIM 300751). Descrita por Cooley et al. en 1945, es la forma más frecuente de ASC. La anemia es no sindrómica y se hereda ligada al cromosoma X. Se debe a mutación en el gen ALAS2 en Xp11.21, que codifica la enzima δ -aminolevulínico sintetasa, primera reacción en la síntesis del grupo heme, dependiente de piridoxal. La mayor parte de las mutaciones son de tipo *missense* y se encuentran en los exones 5-11, incluyendo el exón 9, que es donde está localizada la lisina 391 que sirve de unión a la piridoxina. También están descritas mutaciones en el promotor y en una región reguladora de unión a GATA-1 en el intrón 1. Esta enfermedad afecta a varones que presentan anemia de grado variable diagnosticada en la infancia o en la edad adulta (~20 años). La anemia es microcítica (volumen corpuscular medio -VCM- 60-70 fL) e hipocrómica (Hb corpuscular media –HCM– < 27 pg) con intensa anisocitosis (amplitud de distribución eritrocitaria -ADE- > 14%) y asocia una sobrecarga férrica considerable, incluso en los pacientes no transfundidos. En sangre se observan hematíes con microcitosis e hipocromía de grado variable, así como dianocitos, dacriocitos, punteado basófilo y cuerpos de Pappenheimer (Figura 5A). El aspirado medular presenta hiperplasia eritroide sin displasia evidente, con numerosos SA (Figura 6). En mujeres

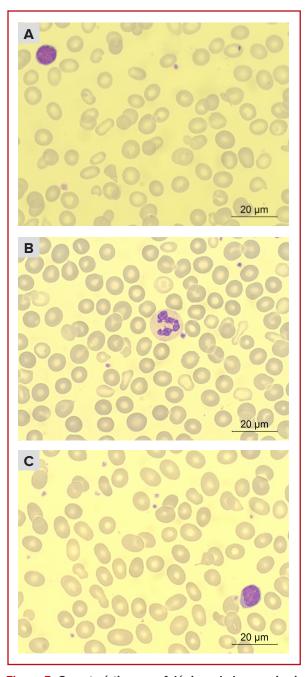


Figura 5. Características morfológicas de la anemia sideroblástica congénita (ASC) ligada al X por mutación en el gen ALAS2. A. Morfología en sangre de un varón afecto: microcitosis e hipocromía en grado variable con punteado basófilo; B. Morfología en sangre de una mujer portadora asintomática: doble población de hematíes con predomino de los normales junto con otros microcíticos e hipocrómicos; C. Morfología en sangre de una mujer afecta: anisopoiquilocitosis y macrocitosis. Tinción de May-Grünwald-Giemsa. Objetivo 100×.

15



ANEMIAS HEMOLÍTICAS CONGÉNITAS POR DEFECTOS EN LA MEMBRANA ERITROCITARIA

María del Pilar Ricard Andrés

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

Lucía Castilla García

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid

1. Introducción. Concepto y clasificación

La patología de la membrana eritroide incluye un amplio grupo de anemias hemolíticas de gran heterogeneidad clínica, morfológica, diagnóstica y molecular. Tanto hereditarias (Tabla 1) como adquiridas, en ambos casos pueden ser primarias y secundarias⁽¹⁾.

La deformabilidad es una propiedad esencial del hematíe, que regula su reología, longevidad y eficacia del transporte de oxígeno⁽²⁾. Son factores reguladores de la deformabilidad a nivel celular la deshidratación, la fosforilación de las proteínas de membrana, el metabolismo y la integridad de la hemoglobina (Hb) y la integridad del citoesqueleto, y la interacción entre los diversos factores hace al hematíe más o menos deformable⁽²⁾. La deformabilidad eritroide depende de las proteínas del citoesqueleto de la membrana, de los procesos que controlan los contenidos de agua e iones y de la regulación de la relación superficie/volumen de la membrana⁽²⁾. También puede estar afectada por procesos metabólicos que controlan los niveles de ATP y el estado *redox*⁽²⁾. Todos estos factores pueden estar alterados en mayor o menor medida en diversidad de anemias hemolíticas hereditarias, como la enfermedad falciforme y las talasemias, además de las patologías por lesión de las proteínas de la membrana eritroide⁽²⁾. Si la deformabilidad fracasa, se acorta la vida media del hematíe, que sin suficiente eritropoyesis compensadora resulta en anemia hemolítica⁽²⁾.

Las alteraciones de las proteínas de membrana del hematíe son una de las principales causas de anemia hemolítica hereditaria. Afectan tanto las interacciones estructurales entre ellas y su citoesqueleto como la permeabilidad de la membrana eritroide⁽³⁾ (Tabla 1). Estos defectos lesionan respectivamente la cohesión de la membrana, la estabilidad mecánica y el volumen del hematíe, y como consecuencia comprometen su deformabilidad, acortando su vida media y causando hemólisis^(1,4), principalmente esplénica, de los hematíes no deformables⁽⁵⁾.

Se diferencian básicamente 2 tipos: las formas debidas a alteración de la organización estructural de la membrana (esferocitosis hereditaria –EH–, eliptocitosis hereditaria –ELH– y ovalocitosis hereditaria del Sudeste Asiático –OHSA–) y las formas asociadas

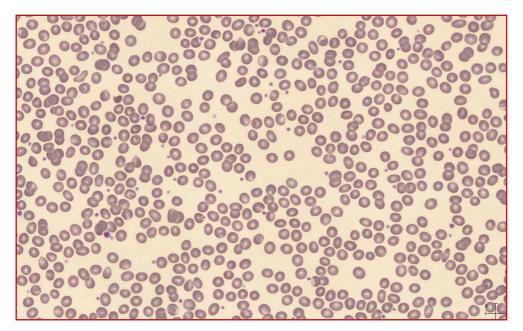


Figura 7. Morfología en sangre periférica. Paciente afecta de xerocitosis hereditaria por mutación *missense* en heterocigocia en el gen *PIEZO1* (c.5195C>T p.Thr1732Met), que debutó en edad adulta en forma de crisis hemolítica como variante de hemoglobinuria de la marcha.

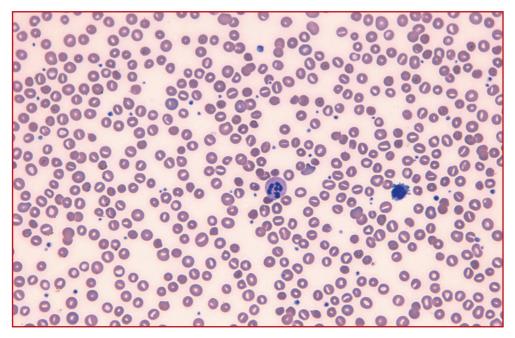


Figura 8. Estomatocitosis en paciente con enolismo.

• Resistencia globular osmótica (RGO). Consiste en enfrentar los hematíes del paciente a un medio hipotónico, midiendo su capacidad de incorporar agua antes de

ANEMIAS HEMOLÍTICAS AUTOINMUNES

Montserrat López Rubio
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
Alcalá de Henares, Madrid

María Arguello Marina

Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Guadalajara

1. Introducción

Las anemias hemolíticas autoinmunes (AHAI) son un grupo heterogéneo de anemias adquiridas, debidas a un aumento de la destrucción periférica de glóbulos rojos, causadas por autoanticuerpos dirigidos frente a antígenos eritrocitarios. Según su etiología, se clasifican en primarias y secundarias; y, según el tipo de anticuerpo detectado y la temperatura óptima de reacción de estos, en AHAI por anticuerpos calientes (AHAI-C) y AHAI por anticuerpos fríos (AHAI-F).

Se trata de enfermedades poco frecuentes, lo que ha dificultado el desarrollo de ensayos clínicos reglados. Sin embargo, en los últimos años hemos asistido a grandes avances en cuanto al conocimiento de su patogenia, la estandarización de los métodos y los criterios diagnósticos, y el establecimiento de tratamientos basado en la evidencia. Las guías británicas de AHAI se publicaron en 2017⁽¹⁾ y el primer consenso internacional de diagnóstico y tratamiento en 2020⁽²⁾.

La base del manejo en las AHAI-C es el tratamiento con glucocorticoides, aunque la adición precoz de rituximab ha demostrado buenos resultados, estando recomendado en casos graves. El tratamiento de primera línea de las AHAI-F es el rituximab, en monoterapia o combinado con bendamustina.

Existen nuevos fármacos en fase de desarrollo avanzado, dirigidos a los mecanismos subvacentes de la hemólisis, como los inhibidores de Syk (inhiben la fagocitosis), los anticuerpos anti-FcRn (inhiben el reciclado de las inmunoglobulinas) y los inhibidores del complemento a distintos niveles, que permitirán ampliar el arsenal terapéutico, especialmente en casos refractarios o recidivantes⁽³⁾.

2. Clasificación

Las AHAI se clasifican según el tipo de anticuerpo y la temperatura de reacción óptima de este. Así, distinguimos AHAI-C, que constituyen el 65%; AHAI-F, 29% de las AHAI; AHAI mixtas, un 5%; hemoglobinuria paroxística por anticuerpos fríos (HPAF) con un 1%; y AHAI atípicas. Por otro lado, también pueden clasificarse en primarias o idiopáticas

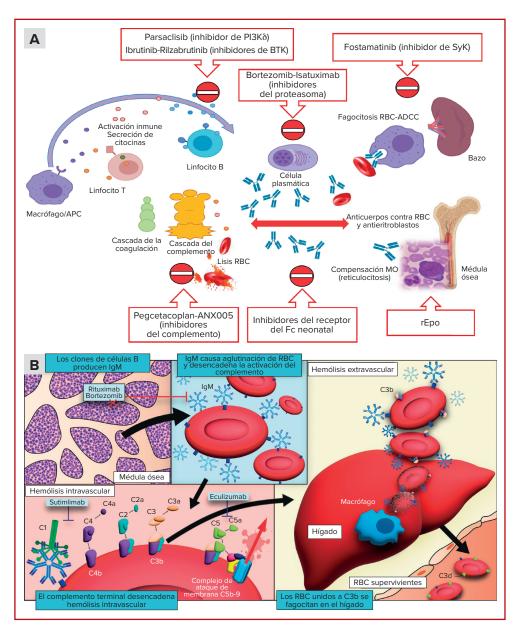


Figura 4. Terapias dirigidas en anemia hemolítica autoinmune (AHAI). A: tratamientos en AHAI por anticuerpos calientes (tomada de: Fattizzo B, Barcellini W. New Therapies for the Treatment of Warm Autoimmune Hemolytic Anemia. Transfus Med Rev. 2022 Oct;36(4):175-80. PMID: 36182620); B: tratamientos en las AHAI por anticuerpos fríos (tomada de: Despotovic JM, Kim TO. Cold AIHA and the best treatment strategies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2022 Dec 9;2022(1):90-5. PMID: 36485161). MO: médula ósea; RBC: eritrocitos.

nipocalimab (anticuerpo antirreceptor FcRn que impide la recirculación de anticuerpos; NCT04119050), el parsaclisib (inhibidor de PI3K; NCT05073458) y el bortezomib (inhibidor del proteosoma) en asociación con anti-CD20 (NCT04083014).

La mayoría de los fármacos referidos están en investigación, no aprobados por la European Medicines Agency (EMA) y, dado que los resultados son preliminares, deben utilizarse con aprobación por el Comité Hospitalario de Uso de Medicamentos en Situaciones Especiales (CUMSE) y con las precauciones debidas.

6.2.1.4. Casos de anemia hemolítica autoinmune aguda muy grave

Las crisis hemolíticas graves se definen como aquellas en las que se alcanzan niveles de Hb < 6 g/dL o existe una inestabilidad hemodinámica, pudiendo desembocar en un fallo multiorgánico que implica una mortalidad en torno al 30%⁽²⁸⁾ a pesar de la instauración de un tratamiento intensivo. En estos casos, está indicado iniciar tratamiento con bolos de metilprednisolona a 100-200 mg/día durante 7-10 días o 250-1.000 mg/día durante 1-3 días, seguido de la pauta oral recomendada de prednisona. Las transfusiones deben individualizarse, recomendando la transfusión de 1 concentrado de hematíes al día, con control posterior de la Hb y los datos bioquímicos de hemólisis. Además, se recomienda superponer una pauta de lg i.v. a dosis de 0,4 g/kg/día durante 5 días, especialmente en caso de infección concomitante.

En caso de no obtener respuesta tras una semana de tratamiento, está indicado añadir precozmente rituximab a dosis semanal de 375 mg/m2/día durante 4 semanas.

En caso de reticulocitopenia se puede añadir un análogo de la eritropoyetina.

En caso de no respuesta en 7-10 días se puede considerar el recambio plasmático como terapia puente hasta lograr una respuesta de los tratamientos dirigidos, aunque la evidencia de su eficacia es limitada y controvertida⁽²²⁾.

6.2.2. Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos

La indicación del tratamiento debe realizarse de manera individualizada, siendo los criterios para iniciar el tratamiento la anemia sintomática, la dependencia transfusional y los síntomas circulatorios discapacitantes.

Los esteroides e inmunosupresores del tipo ciclofosfamida y azatioprina son ineficaces. La esplenectomía tampoco es eficaz, ya que la eliminación de los eritrocitos opsonizados por moléculas del complemento se lleva a cabo principalmente en el hígado⁽²⁹⁾. En la **Figura 4B** se pueden ver las terapias dirigidas actuales y emergentes en AHAI-F.

6.2.2.1. Primera línea

El tratamiento con rituximab en monoterapia, administrado en 4 dosis semanales a 375 mg/m² es el tratamiento de elección en pacientes con comorbilidades, que no puedan tolerar combinaciones con análogos de purinas⁽⁹⁾. La tasa de respuesta es del 45-50%, pero la mayoría de los pacientes recaen a los 12-15 meses, aunque responden al retratamiento con rituximab^(5,30).

La combinación de quimioterapia (fludarabina o bendamustina) con rituximab aumenta tanto la tasa como la duración de la respuesta. De ellas, la combinación con fludarabina presenta una mayor toxicidad, tanto a corto como a largo plazo, con un riesgo aumentado de neoplasias tardías (9%). Bendamustina-rituximab presenta un perfil de toxicidad aceptable, con una tasa de respuesta del 71% y una mediana de respuesta

HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

Ana M.ª Villegas Martínez
Miguel Gómez Álvarez
Servicio de Hematología. Hospital Clínico San Carlos.
Universidad Complutense de Madrid

1. Definición

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad clonal de la célula madre hematopoyética que se origina por la mutación o las mutaciones adquiridas del gen PIG-A (fosfatidil inositol glicano A), localizado en el brazo corto del cromosoma X. Desde el punto de vista clínico, se caracteriza por presentar hemólisis intravascular, tendencia a fenómenos trombóticos y un mayor o menor grado de insuficiencia medular con citopenias periféricas(1,2).

Es una enfermedad rara cuyas manifestaciones pueden ser inespecíficas y retrasar el diagnóstico. La incidencia es de 1-2 casos por millón de habitantes y año, y tiene una prevalencia de 8-20 casos por millón de habitantes⁽³⁾. El diagnóstico se sitúa en torno a una mediana de edad de 35-40 años, aunque puede presentarse en todas las edades, en niños y en ancianos.

La supervivencia antes del tratamiento farmacológico específico era de 10 a 22 años desde el diagnóstico y la mortalidad del 72% a los 25 años^(2,4). Hasta un 10-15% puede presentar remisión espontánea, que suele suceder en el curso de una larga evolución de la enfermedad.

2. Etiopatogenia

El gen PIG-A, localizado en el brazo corto del cromosoma X, es responsable de la síntesis de un grupo de anclaje denominado glucosil fosfatidil inositol (GPI). La síntesis de GPI es un proceso complejo, en el que participan al menos 20 diferentes genes. En su composición intervienen una molécula de fosfatidil inositol (PI), un núcleo glicano constituido por una molécula de glucosamina, no acetilada, 3 residuos de manosa y 1 o 2 moléculas de fosfoetanolamida (Figura 1).

El primer paso en la síntesis consiste en la unión de la N-acetilglucosamina (GlcNAc) a PI, por la acción de la enzima N acetilglucosamina transferasa⁽¹⁾. Precisamente en la HPN se produce mutación de esta enzima, por lo que se interrumpe el primer paso de la síntesis del grupo GPI. Este es un grupo de anclaje que fija diferentes proteínas a las

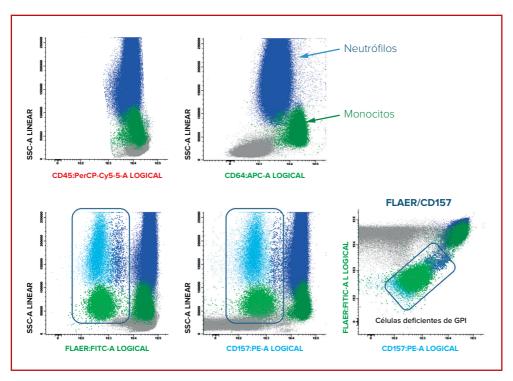


Figura 3. Citometría de flujo en hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). Demostración de la clona HPN en neutrófilos y monocitos con FLAER y 157 PE. En la parte inferior y en la columna de la izquierda se observa una población HPN deficitaria en GPI, en neutrófilos y monocitos. Imagen cedida por Beatriz Álvarez. Laboratorio Central BR Salud.

Tabla 4. Recomendaciones para la identificación de las células deficitarias en GPI por citometría de flujo.

Parámetro	Recomendaciones
Tipo de muestra	Sangre periférica en EDTA*. Procesar en < 48 h (máximo 72 h).
Poblaciones diana	Panel inicial: neutrófilos y monocitos.Panel de confirmación: hematíes.
	Neutrófilos (mínimo 2 marcadores): CD24, CD157, FLAER.
Marcadores GPI	Monocitos (mínimo 2 marcadores): CD14, CD157, FLAER.
	Hematíes: CD59.
Nivel de sensibilidad (límite mínimo de cuantificación)	0,05% neutrófilos. 0,01% hematíes.
	Indicar si existen o no células con fenotipo de HPN y límites de detección y cuantificación de la técnica.
Informe clínico	Incluir tamaño de la clona en neutrófilos y monocitos de forma global (tipos II + III).
	Incluir tamaño de la clona en hematíes, así como porcentajes de tipo II y III.

^{*} Preferiblemente EDTA, aunque heparina y ACD también son aceptables. Modificada de: Guías de consenso HPN, 2023⁽¹⁵⁾.

MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS Jorge Martínez-Nieto F. Ataúlfo González Fernández Servicio de Hematología y Hemoterapia.

1. Definición de microangiopatía trombótica y manifestaciones clínicas generales

El término microangiopatía trombótica (MAT) describe una lesión patológica concreta, con engrosamiento e inflamación del endotelio de arteriolas y capilares sanguíneos, y la presencia de trombos plaquetarios ocluyendo las luces vasculares⁽¹⁾. La oclusión de la microvasculatura suele producir trombocitopenia por consumo, isquemia, daño orgánico variable y anemia por fragmentación de los eritrocitos que intentan atravesar los vasos ocluidos.

Aunque la identificación de la lesión de MAT se realiza mediante biopsia, en la práctica la MAT se infiere normalmente a partir de la constatación de anemia hemolítica de origen mecánico o de anemia hemolítica microangiopática (AHM) y trombocitopenia, dentro de un contexto clínico apropiado. No obstante, MAT es un término que también se utiliza muy comúnmente para hacer referencia al amplio conjunto de enfermedades distintas que pueden cursar con las características que se han definido anteriormente.

Los pacientes con MAT muestran hallazgos característicos de microangiopatía en el frotis de sangre periférica (esquistocitos y, en la mayoría de las ocasiones, anemia). Otros datos de laboratorio que están presentes son reticulocitosis, un test de Coombs directo negativo, aumento de lactato deshidrogenasa (LDH), aumento de bilirrubina indirecta y haptoglobina baja. La trombocitopenia suele ser evidente, pero puede ser moderada o incluso muy leve en algunos casos. La afectación renal, muchas veces greve, es típica en distintos tipos de MAT. Estas características no definen ninguna condición en concreto, por lo que siempre va a ser necesaria una investigación más profunda que permita identificar la causa de la MAT. La necesidad actual de este diagnóstico diferencial viene dada por la existencia de un tratamiento diferencial orientado a subsanar la causa de las lesiones de MAT. La identificación rápida, tanto de la MAT como de la causa y del posible mecanismo fisiopatológico que la está produciendo, es vital para iniciar la terapia más adecuada y evitar la muerte del paciente o que el daño orgánico se torne irreversible.

Este bucle de amplificación del complemento está finamente regulado por una serie de moléculas de membrana y plasmáticas, de forma que se evita que se dañen las células propias sanas y el ataque del complemento queda limitado a patógenos y células defectuosas de nuestro organismo. En la MAT mediada por el complemento, su regulación a nivel de las superficies celulares se desajusta por la existencia de alteraciones (mutaciones o autoanticuerpos) en las moléculas reguladoras del complemento (Figura 2).

Algunos tipos celulares nativos del riñón y el endotelio de la microvasculatura renal dependen principalmente de estas proteínas para protegerse del complemento, por lo que el fracaso renal es predominante en esta enfermedad. La desregulación del complemento resulta en la activación del endotelio, las plaquetas y la coagulación en las regiones donde se está produciendo el daño celular⁽⁶⁾.

La penetrancia de la enfermedad ronda el 50%. Individuos con las mismas mutaciones e incluso de la misma familia pueden presentar una evolución clínica muy diferente, hasta el punto de no desarrollar la enfermedad. Este hecho puso de manifiesto la existencia de factores de riesgo genéticos (haplotipos de riesgo) y ambientales (condiciones protrombóticas) que modulan el fenotipo y la presentación de la enfermedad.

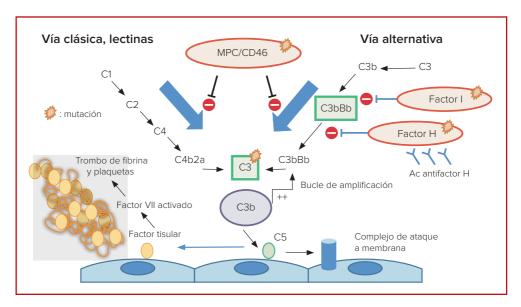


Figura 2. Regulación de la vía alternativa del complemento en el síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa). La vía alternativa del complemento esta siempre activa a un "bajo nivel". La formación de C3b y su unión covalente a la superficie celular crea un bucle de amplificación exponencial al formarse más C3 convertasa (C3bBb). Para evitar que la activación del complemento dañe las células propias y se consuma totalmente, existen numerosas proteínas reguladoras del proceso, como el factor H (FH), la proteína cofactor de membrana (MCP) y el factor I (FI), que disocian las C3-convertasas e inducen la degradación de C3b. En condiciones normales los niveles de C3b se mantienen bajos y cuando se activa el complemento su depósito se limita a las estructuras donde se ha producido esa activación. En el SHUa este equilibrio entre activación y regulación se rompe por mutaciones que determinan la pérdida de función en las proteínas reguladoras (FH, FI y MCP), mutaciones que determinan ganancia de función en C3 o en el factor B, o autoanticuerpos inhibidores del FH. Ac: anticuerpos.

SOBRECARGA DE HIERRO SECUNDARIA

Silvia de la Iglesia Íñigo
Servicio de Hematología.
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.
Las Palmas de Gran Canaria

1. Introducción. Metabolismo del hierro y sobrecarga férrica

El hierro es uno de los elementos más comunes en la naturaleza, siendo esencial para el organismo. En un estado de equilibrio normal, cada día entran y salen del organismo entre 1 y 2 mg de este metal. Existen varios mecanismos reguladores de la absorción del hierro, entre los que cabe destacar la hepcidina, pero ninguno que intervenga en su excreción. Se producen pérdidas habituales pero no reguladas por la sudoración, la orina, la descamación de los epitelios y del endometrio en las mujeres en edad fértil^(1,2).

En los últimos años se ha aumentado considerablemente el conocimiento sobre el metabolismo del hierro con la descripción de nuevas moléculas fundamentales para el entendimiento de su homeostasis.

La hepcidina, un péptido de 25 aminoácidos de síntesis hepática, controla la absorción intestinal del hierro y su liberación desde los hepatocitos y los macrófagos. De manera que, en estados de ferropenia o aumento de las necesidades del organismo, la disminución de la hepcidina produce un aumento de la absorción del hierro intestinal y de su liberación desde los depósitos. Por el contrario, ante una sobrecarga de hierro o un proceso inflamatorio se aumenta la síntesis de hepcidina (reactante de fase aguda), con la consecuente disminución de la absorción y el atrapamiento del hierro en el sistema mononuclear fagocítico mediante la degradación de la ferroportina⁽¹⁻⁴⁾. De esta manera, la hepcidina presenta un papel esencial en la resistencia a algunas infecciones, como las causadas por gérmenes Gram negativos, al retener el hierro en los macrófagos y privar a los microorganismos de este nutriente esencial. Este es un mecanismo de defensa innato conocido como "inmunidad nutricional". Asimismo, la hipoferritinemia impide la generación de NTBI (non-transferrin-bound iron), que potencia la patogenicidad de las bacterias Gram negativas⁽⁴⁾.

El metabolismo del hierro y la eritropoyesis están interconectados y regulados recíprocamente. Por un lado, el hierro afecta a la síntesis de eritropoyetina (Epo), dado que está mediada por HIF- 2α . De esta manera, en estados de deficiencia de hierro, la unión de IRP1 a HIF- 2α 5'IRE reprime la traducción de este último y disminuye la

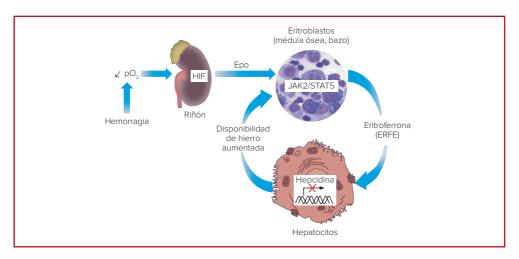


Figura 2. Mecanismo de acción propuesto del regulador ERFE. Después del sangrado, la disminución de la liberación de oxígeno es captada por los riñones, que inducen la producción de eritropoyetina (Epo). La unión de la Epo a sus receptores en los progenitores eritroides de la médula ósea y el bazo conlleva la rápida producción de eritroferrona (ERFE) mediante la vía de señalización JAK2/STAT5. La ERFE secretada a la circulación actúa directamente sobre los hepatocitos disminuyendo la síntesis de hepcidina y aumentando el aporte de hierro al plasma para su uso en la eritropoyesis. Modificada de: Kautz L, Nemeth E⁽⁶⁾.

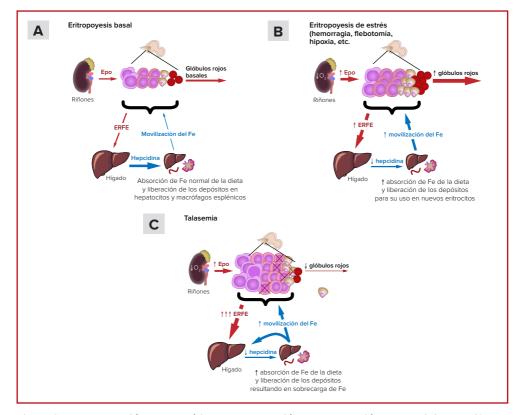


Figura 3. Representación esquemática de la regulación de la expresión de hepcidina en diferentes circunstancias. Eritropoyesis basal (A), eritropoyesis de estrés (B) y en patologías que cursan eritropoyesis ineficaz, como formas graves de talasemia (C). Modificada de: Srole DN, Ganz T⁽⁷⁾.