

6

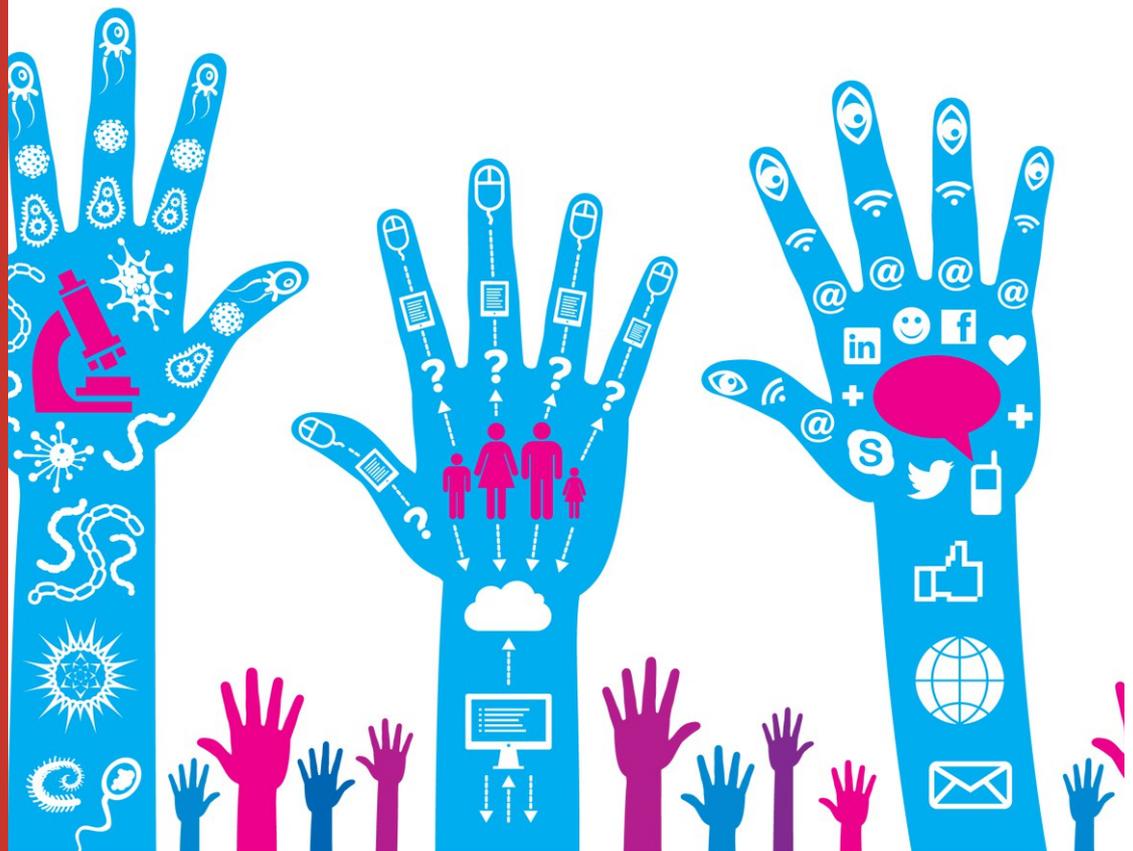
Esta es una publicación para su distribución entre los miembros de la AVHH y sus contenidos están libres de copyright, pudiendo ser empleados en cualquier medio y circunstancia con la condición de citar su origen

ISSN
2445-1010 (Internet)
2445-1029 (Impresa)

Noviembre de 2016

Publicación realizada con el soporte de la AVHH

Comité Editorial:
Santiago Bonanad
Amando Blanquer



Revista Valenciana de Hematología y Hemoterapia

Publicación oficial de la AVHH



<http://www.avhh.org/>



Monográfico 1er Curso Enfermedades Hematológicas Raras



La AVHH es una Sociedad Científica sin ánimo de lucro fundada en 2006 que reúne a profesionales relacionados con la Hematología y la Hemoterapia en la Comunidad Valenciana. La Asociación se constituyó el 7 de abril de 2006 y está inscrita en el Registro de Asociaciones de la Generalitat Valenciana con el Número CV-01-039493-V de la Sección Primera.

La Asociación Valenciana de Hematología-Hemoterapia, AVHH, es una Sociedad Médico Científica sin fines lucrativos dirigida fundamentalmente a promover y proteger el desarrollo de la Especialidad, en todos sus ámbitos y competencias, defender los intereses profesionales de sus especialistas y servir de nexo entre sus asociados. Pueden ser miembros de la AVHH los especialistas en Hematología-Hemoterapia que desarrollen su actividad profesional en el ámbito de la Comunidad Valenciana y los licenciado universitarios que estén trabajando en alguna de las áreas de la especialidad. La asociación se constituyó el 7 de abril de 2006. Está inscrita desde el 20 de julio de 2006 en el Registro de Asociaciones de la Generalitat Valenciana con el Número CV-01-039493-V de la Sección Primera.

Depósito Legal: V451-2016

ISSN: 2445-1010 (Ed. Internet) 2445-1029 (Ed. Impresa)

Impreso en Sollana, Calatayud Estudi Gràfic SL

Editor: Asociación Valenciana de Hematología y Hemoterapia (AVHH)

Comité Editorial: Santiago Bonanad, Amando Blanquer

Todo el material incluido en esta publicación refleja la opinión de sus autores y es propiedad de la AVHH. La utilización de esta información es libre, pero debe citarse la fuente si se emplea públicamente.

Rev Val Hematol Hemoter (2016);6

Contenido

03 Presentación

04 Hemoglobinuria paroxística nocturna. **A. Sempere.**

08 Anemias hemolíticas autoinmunes. **P. Solves.**

11 Enfermedad de Castleman. **R. Andreu, et al.**

16 Amiloidosis. **M. Arnao.**

20 Aplasias medulares. **A. Regadera.**

25 Microangiopatías trombóticas. **S. Romero, et al.**

Presentación

Estimado lector:

Es un placer poner en tus manos este número monográfico de la Revista de la Asociación Valenciana de Hematología y Hemoterapia dedicado a las enfermedades raras hematológicas, basado en un curso monográfico al que es posible que no pudieras asistir. El curso pretendía llamar la atención sobre las denominadas enfermedades raras, y aunque el concepto de enfermedad rara es distinto en diferentes partes del mundo, se refiere a entidades poco frecuentes, que afectan a un pequeño número de personas o a una proporción reducida de la población. Concretamente, en Europa se considera enfermedad rara la que afecta a menos de 5 personas por 10.000 habitantes. No obstante, las enfermedades poco frecuentes en conjunto afectan a un gran número de seres humanos. Según datos de la Organización Mundial de la Salud, existen cerca de 7.000 enfermedades raras que afectan al 7% de la población mundial. En total, se estima que en España existen más de 3 millones de personas con enfermedades raras.

Las enfermedades raras son muy heterogéneas y de elevada complejidad, muchas veces no existen tratamientos específicos y suele ser necesaria la atención integral y multidisciplinar. Todo esto nos resulta familiar a los hematólogos, que tenemos que afrontar muy a menudo en nuestra práctica habitual enfermedades poco frecuentes. Es más, hablar de enfermedades hematológicas raras puede resultar en cierto modo redundante, ya que casi todas las enfermedades hematológicas pueden considerarse enfermedades raras.

Dada la extraordinaria abundancia de enfermedades raras hematológicas, para la programación del curso hubo que guiarse por la experiencia clínica. A pesar de todos los sesgos de selección, creemos que la serie de enfermedades hematológicas poco frecuentes elegidas (aplasia medular, microangiopatías trombóticas, hemoglobinuria paroxística nocturna, anemias hemolíticas inmunes, enfermedad de Castleman, amiloidosis) son muy importantes en la práctica hematológica cotidiana y en las que un conocimiento actualizado puede dar excelentes resultados tanto en la detección precoz como en la atención óptima de los pacientes. Para finalizar, nada mejor que una obviedad: la formación continuada es la única manera de que las enfermedades raras sean cada vez menos raras.



Isidro Jarque Ramos

Organizador del 1^{er} Curso de Enfermedades Hematológicas Raras

Hemoglobinuria Paroxística Nocturna

Amparo Sempere.

Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

Introducción

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad genética adquirida causada por una mutación somática en el gen fosfatidil-inositol-glucano del grupo A (PIG-A) localizado en el brazo corto del cromosoma X de las células madre pluripotenciales hematopoyéticas.¹ Este gen codifica una enzima implicada en la síntesis de moléculas glucosil-fosfatidil-inositol (GPI) que permiten el anclaje en la superficie celular de numerosas proteínas de membrana. Esta alteración condiciona una deficiencia total o parcial de la expresión de estas proteínas con grupos GPI.^{2,3} El desarrollo de la enfermedad requiere la presencia de una mutación en el gen PIG-A y la de otro evento que confiera una ventaja proliferativa al clon de HPN. Dos de estas proteínas, CD55 y CD59, se han postulado como las de mayor importancia en la fisiopatología de la HPN. El defecto en la membrana de las células sanguíneas condiciona una desregulación del sistema del complemento que conduce a la destrucción de los glóbulos rojos o hemólisis en el lecho vascular.³ El resultado clínico es un cuadro fenotípicamente muy variable con anemia hemolítica intravascular, fenómenos trombóticos y un mayor o menor grado de insuficiencia medular con citopenias en sangre periférica.⁴ Entre los síntomas más comunes se incluyen fatiga, disnea, hemoglobinuria y dolor abdominal siendo la trombosis la que se ha identificado como el principal

factor relacionado con la mortalidad.⁵ Es una enfermedad rara no maligna que puede presentarse a cualquier edad aunque generalmente comienza en la tercera década de la vida. La distribución es igual entre ambos sexos. Es una enfermedad grave y potencialmente mortal, sobre todo si no se detecta precozmente y la demora media del diagnóstico puede llegar a ser de entre 1 a 10 años.⁶ El diagnóstico de la HPN es inicialmente clínico y su confirmación se realiza mediante citometría de flujo (CF) con la detección de leucocitos (neutrófilos y monocitos) y hematias sin expresión de proteínas GPI en sangre periférica.⁷⁻⁹ Durante mucho tiempo el tratamiento de la HPN se ha basado en medidas de soporte transfusional, suplementos de hierro y ácido fólico y la administración de corticoides.⁶ El único tratamiento curativo es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos pero su indicación se encuentra limitada por la disponibilidad de donante y la elevada morbimortalidad del procedimiento. La incorporación a la terapia del anticuerpo monoclonal anti-C5, eculizumab, ha marcado un antes y un después en el tratamiento y en la historia natural de los pacientes con HPN permitiendo controlar la hemólisis y las consecuencias fisiológicas de esta enfermedad.^{10,11} La terapia con eculizumab ha mejorado la calidad de vida de los pacientes con HPN, reduciendo la morbilidad y consiguiendo una mayor supervivencia.

Fisiopatología

Aunque la HPN fue inicialmente descrita en el siglo XIX, el conocimiento de la fisiopatología de esta enfermedad es relativamente reciente. Una activación crónica e incontrolada del complemento parece responsable de la mayoría de la clínica de los pacientes. La activación del complemento se puede iniciar por tres vías: la clásica, la de la lecitina y la alternativa. Esta última parece funcionar de forma continua, aunque con bajo nivel de activación, lo que explicaría la hemólisis crónica de los pacientes con HPN.^{2,3,12} Un conjunto de proteínas regulan e inhiben la actividad lítica del sistema del complemento, dos de estas proteínas CD59 o MIRL (inhibidor de la lisis reactiva de la membrana) y CD55 o DAF (factor acelerador de la degradación de la membrana del complemento) se han postulado como las más relevantes en la fisiopatología de la HPN, especialmente CD59 cuya deficiencia es la principal responsable de la hemólisis.³ Los pacientes con HPN carecen de estas proteínas protectoras y sus hematias presentan una mayor susceptibilidad a la acción del complemento produciéndose su destrucción intravascular que da lugar en gran medida a las manifestaciones clínicas de la HPN.^{2,3} La causa de esta deficiencia es la mutación en el gen PIG-A que tiene lugar en la célula madre hematopoyética que conduce al bloqueo de la síntesis del grupo de anclaje GPI necesario para que estas proteínas se fijen a la membrana celular.¹ La mutación genética condiciona la deficiencia parcial o total de la expresión de proteínas GPI en todas líneas celulares derivadas de la célula madre afectada.^{2,3,6}

El defecto en la membrana de las células sanguíneas condiciona una desregulación del sistema del complemento que conduce a la rotura de los glóbulos rojos (hemólisis) en el lecho vascular. El óxido nítrico (NO) es uno de los principales reguladores de la fisiología vascular y muchas de las manifestaciones de la HPN son explicadas por su depleción en los tejidos. La lisis de los hematias desencadena la liberación masiva de hemoglobina al plasma que se une irreversiblemente al NO y es responsable de su secuestro. En condiciones fisiológicas el NO mantiene el tono de la pared vascular e inhibe la activación y agregación de las plaquetas favoreciendo la homeostasis de órganos y sistemas.^{6,13} La disfunción orgánica que se produce por el secuestro del NO desencadena la

aparición de fenómenos inflamatorios, la activación hemostática, la trombosis y las complicaciones renales.^{3,13}

El mecanismo que aumenta el riesgo de trombosis en la HPN es sumamente complejo y multifactorial y en la actualidad no está totalmente establecido.⁴ Posiblemente existen muchos fenómenos implicados que contribuyen en este proceso entre los que se incluye la hemólisis crónica, la deficiencia de proteínas GPI y la activación mantenida del sistema del complemento.⁴ También la depleción de NO parece involucrada en estos procesos, aumentando la agregación y adhesión de las plaquetas y acelerando la formación del coágulo.¹³

La asociación entre HPN y cuadros de insuficiencia medular es un hecho claramente establecido y parece que todos los pacientes con HPN tendrían al inicio o durante la evolución de la enfermedad algún grado de disfunción de la médula ósea subyacente. En un gran número de pacientes con HPN se observan citopenias que pueden afectar a una o más líneas celulares. Es importante la relación entre HPN y aplasia medular (AM) así como la detección de células de HPN en pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) sobre todo de bajo grado.¹⁴⁻¹⁹ El mecanismo por el que sucede la expansión de estos clones de HPN en la AM no está claro, y algunos autores han sugerido que la ventaja proliferativa sobre las células normales estaría mediada por mecanismos inmunes de selección. Las células hematopoyéticas pluripotentes portadoras de la mutación escaparían al ataque de los linfocitos T y de las células NK. Otro argumento que explicaría esta relación es el desarrollo de una reacción autoinmune frente a una proteína anclada mediante GPI que causaría la insuficiencia medular permitiendo la supervivencia y el aumento de las células HPN carentes de este antígeno GPI.²⁰ En la actualidad, este tipo de mecanismos no han sido completamente esclarecidos.

Clínica

La HPN es una enfermedad rara, heterogénea y de complicado tratamiento. La deficiencia de grupos GPI condiciona la sintomatología de los pacientes. La clínica es muy polimorfa, basándose en la triada de anemia hemolítica crónica, tendencia a la trombosis y un componente

variable de depresión medular que condiciona diferentes grados de citopenias.²⁻⁶ En la actualidad, la HPN es considerada una enfermedad sistémica caracterizada por una gran variabilidad clínica con pacientes sin apenas sintomatología y otros con una mayor afectación orgánica consecuencia, fundamentalmente de la depleción del NO y de fenómenos tromboticos localizados en un extenso número de territorios vasculares: hepático, renal, pulmonar, cardiaco y en sistema nervioso central.

Hemólisis intravascular

A diferencia de lo que sugiere el nombre de la enfermedad los pacientes con HPN presentan una hemólisis intravascular crónica no paroxística que se detecta incluso en pacientes asintomáticos que conlleva un deterioro orgánico mantenido. El curso crónico puede verse exacerbado por numerosos factores (infecciones, transfusiones, cirugía, gestación, estrés, ejercicio intenso, etc.) y la hemólisis no es solo nocturna sino que sucede de forma silente durante todas las horas del día. Los pacientes presentan un cuadro de anemia hemolítica crónica con astenia, palidez y subictericia de intensidad variable dependiente del grado de hemólisis y de la mayor o menor expansión del clon mutado.⁶ La destrucción de los hematíes condiciona la liberación de hemoglobina con disminución de la haptoglobina y elevación de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) que se considera el mejor parámetro de actividad hemolítica. La hemoglobinuria no es un signo frecuente en las etapas iniciales, observándose en solo un 26% de los pacientes con un aumento de detección durante la evolución de la enfermedad.¹⁴ La hemosiderinuria es un hallazgo constante y es la responsable de la ferropenia detectada en muchos de estos pacientes.

El secuestro del NO por la hemoglobina libre produce vasoconstricción periférica y es responsable de algunas de las manifestaciones clínicas sistémicas de la enfermedad: fatiga, dolor abdominal, espasmos esofágicos, disfunción eréctil en varones y contribuye a la presentación de episodios de trombosis.³ Es importante valorar la afectación renal y pulmonar en los pacientes con HPN que pueden constituir complicaciones muy graves de la enfermedad.⁹

Trombofilia

Las complicaciones tromboembólicas son las más frecuentes y la principal causa de morbimortalidad de los pacientes con HPN siendo fundamental la prevención de estos episodios en la evolución de la enfermedad.⁴ Las trombosis son generalmente de localización venosa y los territorios afectados son muy dispares apareciendo en áreas vasculares poco habituales. La HPN debe ser sospechada en pacientes con trombosis de localización atípica como las que suceden en territorios vasculares abdominales (síndrome de Budd-Chiari, vena porta o mesentéricas) y cerebrales. Otra de las características es la presentación en pacientes jóvenes sin otros factores de riesgo con trombosis espontáneas que deben hacer sospechar la existencia de un estado de trombofilia especial. La trombosis arterial es menos frecuente y su localización más habitual es en las arterias cerebrales y coronarias siendo el accidente isquémico cerebrovascular y el infarto agudo de miocardio las complicaciones clínicas más frecuentemente descritas.

Aunque inicialmente algunos estudios observaron una relación significativa entre el tamaño de la clona HPN y el riesgo de trombosis, recientemente, Lee et al 2013 analizando una extensa serie de pacientes de la población surcoreana identificaron como principal factor predictor de trombosis la cifra de LDH. Pacientes con elevado grado de hemólisis al diagnóstico con LDH $\geq 1,5$ veces por encima del límite superior de normalidad (LSN) presentaban mayor riesgo de hemólisis sobre todo si se asociaban con síntomas clínicos secundarios a la depleción de NO.²¹

Insuficiencia medular

Un grado variable de insuficiencia medular es observado al inicio o durante la evolución de la enfermedad en la mayoría de los pacientes con HPN. Detectándose citopenias que pueden afectar a una o más líneas celulares indicando el grado de afectación de la médula ósea.¹⁴ Se ha observado la presencia de células de HPN en la sangre periférica de pacientes con AM y SMD sobre todo de bajo riesgo. En más de un 50% de los pacientes con AM se detectan al diagnóstico clones de HPN pequeñas pero expandibles que pueden tener un papel relevante en la evolución de la enfermedad.^{16,18,19,22} Mientras que pacientes con AM pueden progresar a HPN clásica esto raramente ocurre en los casos de SMD. Aunque no se ha confirmado en todos los estudios, la presencia de pequeños clones de células HPN en AM y SMD se ha relacionado con una mayor probabilidad de respuesta a tratamientos inmunosupresores. Basándose en estos hallazgos, se recomienda el estudio diagnóstico de HPN en este tipo de pacientes que permita identificar grupos con posibilidades terapéuticas específicas.

La relación de la HPN con los SMD está menos estudiada y es más controvertida. La detección de pequeños clones en SMD de bajo riesgo se observa en torno al 10% de casos cuando se utilizan técnicas de citometría de alta resolución, identificándose generalmente poblaciones de granulocitos HPN entre 0,01%-1%.^{16-19,22}

Clasificación clínica

La clasificación inicial propuesta por Parker et al. (2005) resulta compleja y no refleja el carácter dinámico y muchas veces progresivo de esta enfermedad con cambios en la situación clínica y en el tamaño del clon de los pacientes durante la evolución de la enfermedad.^{14,16}

Se reconocen tres subgrupos clínicos:¹⁴

- 1. HPN clásica:** con evidencia clínica y bioquímica de hemólisis intravascular que hace generalmente necesario el tratamiento. No se observa otra disfunción/enfermedad medular asociada y la clona celular es elevada (>50%).
- 2. HPN asociada a otro síndrome de insuficiencia medular:** generalmente anemia aplásica (AA) y síndrome mielodisplásico (SMD). La clona de HPN es generalmente <10% y la hemólisis poco relevante. Los tratamientos están más dirigidos a la insuficiencia medular.
- 3. HPN subclínica:** con frecuencia asociada a AA y SMD de bajo riesgo. En la mayoría de estos pacientes las células de HPN son escasas (<0,1%) y son insuficientes para que exista repercusión clínica o analítica de hemólisis, no requiriendo ningún tratamiento para esta complicación.

A opinión de numerosos expertos, esta clasificación de trabajo que inicialmente permitió agrupar a los pacientes, es demasiado rígida y dificulta el diagnóstico de una entidad que muestra continuos cambios evolutivos. Así, casos clasificados inicialmente como HPN subclínicas pueden evolucionar a HPN clásicas mientras que en otros pacientes se ha observado disminución o remisión espontánea de la clona de células deficitarias en proteínas GPI.¹⁶

Diagnóstico

El estudio inicial de los pacientes con HPN debe incluir una anamnesis exhaustiva que permita detectar los síntomas y signos más característicos de la HPN así como otras complicaciones menos reconocidas.^{8,9,14} Entre las pruebas analíticas destaca el hemograma completo con reticulocitos y la bioquímica sérica con detección de LDH, parámetros de función renal, bilirrubina directa e indirecta, haptoglobina, hemoglobina libre en plasma, perfil férrico y eritropoyetina sérica así como la prueba

Tabla 1. Formas clínicas de la HPN (Parker et al, 2005).

HPN Clásica	HPN Asociada a otro síndrome de insuficiencia medular	HPN subclínica
<ul style="list-style-type: none"> ★ Hemólisis intravascular; precisa tratamiento ★ Ausencia de otras disfunciones medulares ★ Clona superior a 50% 	<ul style="list-style-type: none"> ★ Asociada a AA y SMD ★ Tratamiento dirigido a la causa asociada ★ Clona <10% 	<ul style="list-style-type: none"> ★ Asociada a AA y SMD de bajo riesgo ★ No requiere tratamiento ★ Clona <0,01%

de Coombs directa. Otros estudios son el aspirado y/o biopsia de médula ósea con citogenética, el estudio de trombofilia, la determinación de ProBNP o NT-ProBNP y las técnicas de imagen para la valoración de sobrecarga férrica y complicaciones trombóticas.^{8,9,14}

En la actualidad el diagnóstico de certeza de la HPN se realiza mediante citometría de flujo multiparamétrica (CFM) de alta sensibilidad en muestras de sangre periférica, siendo necesaria la demostración de la deficiencia de al menos dos antígenos en al menos dos líneas celulares diferentes.^{8-9,23,24} La CFM permite la detección de células normales (tipo I) o con déficit total (tipo III) o parcial (tipo II) de proteínas con grupos GPI siendo imprescindible para el diagnóstico y la monitorización de la enfermedad y del tratamiento. Existe consenso en realizar el análisis inicial en granulocitos neutrófilos y monocitos, si se detecta afectación de estas poblaciones leucocitarias se deben estudiar los hematíes.⁷⁻⁹ El estudio en leucocitos permite el análisis simultáneo de neutrófilos y monocitos con correlación del clon entre ellos y con escasa afectación de su número por la hemólisis y/o transfusiones que los hace idóneos para la determinación del tamaño de la clona HPN y su seguimiento.

De las diferentes proteínas con grupos GPI que han sido valoradas para el diagnóstico de HPN, CD16 y CD24 en neutrófilos, CD14 en monocitos y CD59 en hematíes han demostrado una mayor utilidad en la detección de clonas de HPN.⁹ Un marcador opcional aplicable al estudio simultáneo de ambas poblaciones leucocitarias es la aerolisina fluorescente (FLAER, *fluorescein-labelled aerolysin*), una toxina bacteriana que se une a moléculas GPI y que hoy se considera imprescindible en cualquier estrategia de análisis.^{7,9,24} Una de las ventajas de este reactivo es la posibilidad de combinarlo con otros anticuerpos monoclonales (AcMo) (CD24 y CD14) lo que permite distinguir fácilmente las células deficitarias de las normales. Recientemente, algunos autores han recomendado el uso de CD157 que permite en una sola combinación con FLAER la detección de neutrófilos y monocitos deficitarios en moléculas GPI.²⁴ Existen diferentes estrategias para mejorar la sensibilidad de la detección de células con fenotipo HPN y aunque las combinaciones dependerán de la disponibilidad de cada laboratorio deben incluir un mínimo de 4 AcMo para el rastreo de leucocitos.^{9,24} Para aumentar la sensibilidad de la detección se deben emplear marcadores que faciliten la identificación y selección de la población a estudio, CD45 para leucocitos, CD10 y CD15 para neutrófilos, CD64 para monocitos, CD235a para hematíes y CD61 para plaquetas.⁷⁻⁹ CD59 permite definir y cuantificar los diferentes tipos de hematíes deficitarios (I, II, III) y puede combinarse con marcadores de serie roja.⁷ En el análisis de HPN subclínicas se requieren técnicas de alta resolución con adquisición de un elevado número de eventos que permita la detección de clonas $\geq 0,001\%$.⁹

Indicaciones

Durante los últimos años se ha intentado una mejor definición de los grupos de riesgo con sospecha de HPN para conseguir aumentar la rentabilidad de los estudios diagnósticos incluyendo en la valoración los parámetros biológicos que podrían restringir mejor las poblaciones de riesgo. Las indicaciones del estudio de citometría han sido incluidas en todas las guías clínicas de HPN y validadas en numerosas series de pacientes y se resumen a continuación:^{7-9,14,19,22}

- Anemia hemolítica con prueba de Coombs negativa.
- Detección de hemoglobinuria.
- Disfagia intermitente o dolor abdominal de etiología no aclarada asociada a hemólisis.
- Síndromes de insuficiencia medular: aplasia medular y síndrome mielodisplásico hipoplásico.
- Citopenias idiopáticas y mantenidas de significado incierto.
- Episodios de trombosis no explicada, venosas y arteriales, en pacientes que presenten alguna de las siguientes características:
 - Enfermos jóvenes.
 - Localización atípica de la trombosis (venas intraabdominales, síndrome de Budd-Chiari, cerebrales, dérmicas, etc.).
 - Asociadas a hemólisis y/o citopenia.

Monitorización

El seguimiento es indispensable y debe ser minucioso en los pacientes con HPN.^{8,9,14} Se debe realizar una valoración clínica y analítica inicialmente trimestral con controles de la función renal cada seis meses. Dependiendo de las características de cada paciente se efectuarán pruebas de imagen (ecodoppler abdominal y cardiaco, resonancia magnética craneal o angiografía mediante tomografía computarizada helicoidal) para confirmar o descartar hallazgos clínicos o con periodicidad anual si existe estabilidad clínica.

En general las guías recomiendan reevaluar el tamaño del clon a los 6 meses del diagnóstico y realizar un seguimiento anual si existe estabilidad clínica. El clon debe ser siempre valorado cuando se observe algún cambio clínico o analítico sugestivo de hemólisis o progresión así como tras la instauración de tratamiento inmunosupresor.

Tratamiento

El único tratamiento curativo disponible es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos pero su indicación está limitada por la edad, la disponibilidad de donante y la alta tasa de morbimortalidad del procedimiento siendo su principal indicación los pacientes con una insuficiencia medular grave con citopenias graves que no son subsidiarios, inicialmente, de terapia inmunosupresora. Hasta el año 2007, los esquemas de tratamiento en HPN han incluido medidas de soporte transfusional con concentrados de hematíes, suplementos de hierro y ácido fólico y corticoides.⁶ La aprobación en ese año, por parte de la *Food and Drug Administration* (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) de eculizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado para el control de la hemólisis en los pacientes con HPN ha sido uno de los principales avances en el tratamiento de esta enfermedad modificando el manejo así como la historia natural de la HPN.²⁵ Este anticuerpo monoclonal bloquea la proteína C5 del sistema del complemento (anti-C5) evitando la activación final del complemento y por tanto la hemólisis.^{10,11} La eficacia de este anticuerpo se traduce a nivel analítico en una reducción significativa de la LDH y consecuentemente en la mejoría o resolución de muchos de los síntomas de estos pacientes dependientes de la hemólisis.²⁶ Se ha observado una reducción de las necesidades transfusionales en dos tercios de los pacientes con dependencia transfusional, una disminución del riesgo trombótico y una mejoría de la función renal y de la hipertensión pulmonar en una gran número de casos.²⁷⁻²⁹ El tratamiento con eculizumab es generalmente bien tolerado y requiere previamente de la vacunación frente a *Neisseria meningitidis* dada la acción del anticuerpo sobre el sistema del complemento y la repercusión sobre la viabilidad de este tipo de bacterias.^{8,9} La eficacia clínica del eculizumab se ha observado fundamentalmente en pacientes con hemólisis, con uno o más síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad con independencia de la historia transfusional. Estos resultados han motivado las modificaciones realizadas recientemente por la EMA (2015) en las que se amplían las indicaciones con inclusión de esta última y se define como alta actividad de la enfermedad una hemólisis elevada (LDH $\geq 1,5$ veces el LSN) y presencia de uno o más síntomas clínicos asociados: fatiga, hemoglobinuria, dolor abdominal, disnea, anemia (hemoglobina <10 g/dL), complicación vascular grave (incluyendo trombosis), disfagia o disfunción eréctil, aceptando la indicación en adultos y niños con HPN.⁹

Registro Nacional e Internacional de HPN

Dado que la HPN es una enfermedad rara de baja frecuencia, es recomendable incluir la información de los pacientes en registros nacionales o internacionales (<https://www.webcrf.net/pnhregistry>) que favorezcan un análisis más completo de los datos para conseguir un mayor conocimiento de esta enfermedad. Los objetivos fundamentales de ambos registros son evaluar la historia natural de los pacientes con HPN y controlar la administración adecuada, así como la eficacia del tratamiento con eculizumab.

Conclusiones

1. Es necesario un mayor conocimiento de la enfermedad desde el punto de vista clínico y diagnóstico.
2. Las complicaciones tromboembólicas son las más frecuentes y la principal causa de morbilidad de los pacientes con HPN
3. Disponibilidad de una nueva clasificación de trabajo.
4. La detección de células de HPN requiere la implantación y validación de técnicas de CFM de alta resolución.
5. Un diagnóstico precoz y un adecuado seguimiento mejoran el pronóstico de la enfermedad
6. Alta rentabilidad de la CF en los síndromes de insuficiencia medular sobre todo en aplasia medular.
7. La valoración de parámetros biológicos puede facilitar la selección de grupos de riesgo y aumentar la rentabilidad de la CF.
8. El tamaño del clon debe ser evaluado en relación con los resultados clínico-biológicos y los hallazgos de MO.
9. El tratamiento con eculizumab permite el control de la hemólisis y ha supuesto un gran avance en el manejo de los pacientes con HPN aumentando las expectativas de vida con mejoría del pronóstico.
10. Indicación de eculizumab en pacientes con alta actividad de la enfermedad con independencia de la historia transfusional
11. Importancia de registros centralizados nacionales e internacionales.
21. Lee, J.W., Jang, J.H., Kim, J.S., Yoon, S.S., Lee, J.-H., Kim, Y.-K., Jo, D.Y., Chung, J. & Sohn, S.K. (2013) Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. *International journal of hematology*, 97, 749–757.
22. Movalia MK, Illingworth A, Welte IC et al. Incidence of PNH clones by diagnostic code utilizing high sensitivity flow cytometry. Poster presented at the 53rd Annual Meeting of American Society of Hematology. December 10-13, 2011, San Diego CA. Abstract 1033.
23. Sutherland DR, Keeney M, Illingworth A. Practical Guidelines for the high-sensitivity detection and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones by flow cytometry. *Cytometry Part B Clin Cytom* 82B. 2012; 195–208.
24. Sutherland DR, Acton E, Keeney M, Davis BH, Illingworth A. Use of CD157 in FLAER-based assays for high-sensitivity PNH granulocyte and PNH monocyte detection. *Cytometry B Clin Cytom*. 2014; 86 (1): 44-55.
25. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Sustained efficacy and improved survival. *Blood*. 2011;117:6786-6792.
26. Hill A, et al. Improvement in the symptoms of smooth muscle dystonia during eculizumab therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 2005; 90(Supl 12): ECR40.
27. Hillmen P, Muus P, Duhrsen U et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007;110:4123-4128.
28. Hillmen P, Muus P, Roth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2013;162:62-73.
29. Hill A, et al. Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric-oxidedepletion, dysnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2010;149:414-425.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía

1. Takeda J, Miyata T, Kawagoe K et al. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell*. 1993;73(4):703-711.
2. Sharma VR. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: pathogenesis, testing, and diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2013 Sep;11 Suppl 13(9):2-8.
3. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014; 124(18):2804-2811.
4. Brodsky R. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2009; 113: 6522–6527.
5. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2013; 121(25):4985-4996.
6. Vicente V. Aspectos clínicos de la hemoglobinuria paroxística nocturna. *Med. Clin*. 2012; 13(2):2-8.
7. Borowitz MJ, Craig FE, Diguseppe JA, Illingworth AJ, Rosse W, Sutherland DR, Wittwer CT, Richards SJ. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom*. 2010; 78:211-230.
8. Guía Clínica HPN 2014. (Online). Disponible en: http://seh.es/documentos/42HPN_guia_clinica_v17.pdf.
9. Villegas A, Arrizabalaga B, Bonanad S et al. Consenso español para el diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. *Med Clin*. 2016;146(6):278.e1-278.e7.
10. Hillmen P, Hall C, Marsh JC et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2004; 350: 552–559.
11. Hillmen P, Young NS, Schubert J et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2006; 355:1233–1243.
12. Devalet B, Mullier F, Chatelain B, Dogné JM, Chatelain C. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review. *Eur J Haematol*. 2015 Mar 6.
13. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin. *Jama*. 2005;293:1653-1662.
14. Parker C, Omine M, Richards S, et al. International PNH Interest Group. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005;106: 3699-3709.
15. Wang H, Chuho T, Yamazaki H et al. Relative increase of granulocytes with a paroxysmal nocturnal haemoglobinuria phenotype in aplastic anaemia patients: the high prevalence at diagnosis. *Eur J Haematol*. 2001, 66: 200-205.
16. Sugimori C, Mochizuki K, Qi Z, et al. Origin and fate of blood cells deficient in glycosylphosphatidylinositol-anchored protein among patients with bone marrow failure. *Br J Haematol*. 2009, 147: 102-112.
17. Aalbers AM, Van der Velden VHJ, Yoshimi A, Fischer A, Noelle P et al. The clinical relevance of minor paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in refractory cytopenia of childhood: a prospective study by EWOG-MDS. *Leukemia*. 2014; 28: 189-192.
18. Raza A, Ravandi F, Rastogi A, Bubis J, Lim SH et al. A prospective multicenter study of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria cells in patients with bone marrow failure. *Cytometry Part B Clin Cytom*. 2014. 86B: 175-182.
19. Morado M. 2016. *Cytometry B Clin Cyto* Morado M et al 2016. Disponible on line
20. Parker CJ. Bone marrow failure syndromes: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23:333-346.

Anemias hemolíticas autoinmunes

Pilar Solves.

Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

Introducción

La hemólisis inmune consiste en el acortamiento de la vida media de los hematíes mediada por anticuerpos. Dentro de las hemólisis inmunes se engloban las anemias hemolíticas autoinmunes, la reacción hemolítica post-transfusional, la enfermedad hemolítica del recién nacido, la anemia hemolítica inducida por fármacos y la hemólisis inmune post-trasplante (síndrome del linfocito pasajero) (1). La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) fue descrita como entidad específica en el año 1951 y consiste en una hemólisis adquirida producida por autoanticuerpos dirigidos contra antígenos presentes en los propios eritrocitos (2). Es una enfermedad rara, cuya incidencia se ha estimado en 1-3 casos por 100000 personas y año. Es más frecuente en adultos en los que la enfermedad tiene un curso más grave y crónico requiriendo a menudo tratamiento, mientras que en los niños es más rara y suele tratarse de un proceso autolimitado, a menudo desencadenado por infecciones víricas (3). La mortalidad global en series antiguas era del 11 % aproximadamente, mientras que en series más recientes es de alrede-

dor del 4 % (4). Según la etiología, las AHAI se clasifican en idiopáticas en las que no hay ninguna enfermedad asociada, y secundarias a síndromes linfoproliferativos, infecciones, inmunodeficiencias y tumores. Según el rango térmico de actividad del autoanticuerpo implicado, las AHAI se clasifican en AHAI por anticuerpos calientes en las que la temperatura óptima de reacción del anticuerpo (usualmente IgG) es de 37°C, AHAI por anticuerpos fríos en las que la temperatura óptima de reacción del anticuerpo es de 4°C (usualmente IgM) y mixtas en las que están presentes ambos tipos de anticuerpos (1, 5). Dentro de las AHAI por anticuerpos fríos, se incluye la hemoglobinuria paroxística a frigore, que presenta características serológicas y clínicas diferenciadas. Además, también se han descrito AHAI producidas por anticuerpos IgM cuya temperatura óptima de reacción es 37°C, y que se caracterizan por un curso severo y elevada mortalidad (6). Los diferentes subtipos de AHAI tienen curso clínico, pronóstico y tratamiento diferentes, por lo que es fundamental un adecuado diagnóstico clínico-serológico.

Dianóstico de la AHAI

El diagnóstico se basa en 2 aspectos fundamentales: demostrar clínica y analíticamente la anemia hemolítica (7) y evidenciar serológicamente la presencia del autoanticuerpo causante mediante la prueba de la antiglobulina directa (8). Los síntomas más frecuentes son los relacionados con la anemia: fatiga, debilidad, palidez, disnea, y la hemólisis: ictericia, hemoglobinuria. En las AHAI secundarias, están presentes a menudo manifestaciones clínicas relacionadas con la enfermedad de base.

Marcadores de hemólisis

A continuación se describen los marcadores de hemólisis característicos, aunque no siempre están todos presentes en la AHAI (7).

1. Hemoglobina. Es el indicador más directo de la severidad de la hemólisis. En las formas moderadas los niveles pueden estar ligeramente disminuidos (> 10 g/d), mientras que en las formas graves puede llegar a valores < 5-6 g/dl.

2. Reticulocitos. Son un marcador de la actividad de la médula ósea y están usualmente aumentados en la anemia hemolítica. Sin embargo, la AHAI con reticulocitopenia se ha descrito en el 20-30 % de los pacientes.

3. Bilirrubina. Se produce por el catabolismo del grupo hemo de la hemoglobina. Es un buen marcador de hemólisis extravascular pero también intravascular y el aumento se produce a expensas de la fracción no conjugada. Los niveles raramente suelen exceder de 4 mg/dl.

4. Lactato deshidrogenasa (LDH). Las isoenzimas LDH-1 y LDH-2 están presentes en los hematíes. Aumenta en la hemólisis extravascular y es útil en la evaluación de la respuesta al tratamiento.

5. Haptoglobina. Es una glicoproteína sintetizada en el hígado, forma complejos con la hemoglobina libre circulante en el suero que son eliminados en el sistema retículo endotelial. Disminuye durante la hemólisis y constituye el marcador más sensible de hemólisis.

6. Hemosiderinuria. La hemoglobina libre circulante que se produce en la hemólisis intravascular en ocasiones excede la capacidad de la haptoglobina para retirarla de la circulación, y se filtra a través del riñón. El hierro se almacena en el túbulo proximal en forma de hemosiderina que se excreta por la orina.

Demostración del autoanticuerpo. Prueba de la antiglobulina directa

La prueba de la antiglobulina directa (PAD) también denominada prueba de Coombs es la herramienta fundamental para diagnosticar la hemólisis inmune. La PAD se utiliza para determinar si los hematíes tienen adheridos en su superficie inmunoglobulinas G (IgG) y/o fracciones del complemento (C3). La primera PAD se realiza con antiglobulina humana poliespecífica que contiene anti-IgG y anti-C3. Los casos de PAD positiva deben repetirse con reactivos monoespecíficos que contienen únicamente anti-IgG o anti-C3. La intensidad de reacción de la PAD depende del número de moléculas de IgG o complemento que están unidas al hematíe. Los resultados de esta prueba siempre deben interpretarse en el contexto clínico del paciente, puesto que pueden darse casos de falsos positivos (8, 9). Además, la PAD es positiva hasta en el 0.1 % de donantes de sangre, y en otras condiciones sin asociarse a hemólisis (9). Los resultados de la PAD y del estudio del eluido aportan información crucial para el diagnóstico serológico de los diferentes tipos de AHAI (Tabla 1). En un pequeño porcentaje de AHAI que oscila entre el 5 % y 10 % la PAD es negativa.

AHAI por anticuerpos calientes

Tabla 1. Características serológicas de las diferentes AHAI.

Características	AHAI Ac calientes	AHAI Ac fríos	HPF
Temp. de reacción (extremos)	37°C (0-40)	4°C (4-34)	Reacciona a 4°C y hemoliza a 37°C
Tipo de Ig	IgG	IgM	IgG
PAD	IgG + C3d (67%) IgG (raro)	C3	C3
Eluido	Panaglutinina	No reactivo	No reactivo
Especificidad auto-anticuerpo	Anti-Rh	Anti-I	Anti-P
Hemólisis in vivo	Extravascular	Intravascular / extravascular	Intravascular

Este tipo de AHAI constituye el 70 % aproximadamente de todos los casos de AHAI. La AHAI idiopática ocurre en un 50 % de casos, mientras que el resto son secundarias a enfermedades linfoproliferativas, autoinmunes o infecciosas como se detalla en la **Tabla 2**. La enfermedad hematológica maligna más frecuentemente asociada es la Leucemia linfática crónica (10). Las mujeres la sufren con más frecuencia que los hombres, usualmente en la cuarta y quinta décadas de la vida.

Las manifestaciones clínicas son muy variables y oscilan desde leves y moderadas hasta casos muy graves que debutan con crisis hemolíticas severas que pueden comprometer la vida del paciente (11-12). La esplenomegalia es un hallazgo frecuente (11).

La hemólisis asociada a este tipo de AHAI suele ser extravascular y se produce fundamentalmente en el bazo, aunque se han descrito casos de hemólisis intravascular fulminante. La PAD es positiva para IgG y C3d en más del 90 % de casos y el autoanticuerpo implicado es mayoritariamente IgG. El eluido se comporta como una panaglutinina (13, 14). También suele encontrarse autoanticuerpo libre en el suero, por lo que la prueba indirecta de la antiglobulina es positiva y la identificación muestra una aglutinación con todas las células del panel (**Tabla 1**).

El manejo óptimo de la AHAI incluye a menudo la transfusión. La indicación de transfusión en estos pacientes no difiere significativamente de los pacientes que presentan anemia no inmune. Puesto que los autoanticuerpos interfieren con las pruebas de compatibilidad transfusional, la prueba cruzada es probablemente incompatible. Hasta el 20-30 % de estos pacientes pueden tener un aloanticuerpo que puede complicar la transfusión y cuya detección está enmascarada por el autoanticuerpo. Las técnicas inmunohematológicas de auto y alo-adsorción permiten retirar el autoanticuerpo del suero y detectar los aloanticuerpos clínicamente significativos. Si la transfusión es urgente debe respetarse como mínimo el fenotipo Rh y K del paciente en la medida de lo posible. A pesar de la incompatibilidad serológica, la transfusión suele ser bien tolerada y el rendimiento transfusional aceptable (15).

El tratamiento farmacológico de primera línea son los corticoides a dosis de 1-2 mg/Kg, al que responden casi el 80 % de los pacientes. A pesar de esta alta tasa de repuesta, hasta un 20 % de pacientes requieren terapia corticoidea prolongada. Para los pacientes refractarios a corticoides o que recaen después del tratamiento, la esplenectomía y el rituximab son el tratamiento de segunda línea (16-18). La dosis de Rituximab es la misma que se emplea para el tratamiento de los linfomas: 375 mg/m²/semana durante 4 semanas, aunque la dosis y duración del tratamiento óptimos no están claramente establecidos (18). El tratamiento de la enfermedad de base en las AHAI secundarias es crucial para controlar la enfermedad.

AHAI por anticuerpos fríos

Las AHAI por anticuerpos fríos (crioaglutininas) representan el 15-32 % de todas las AHAI (1, 12). La mayoría de anticuerpos fríos son IgM aunque se han descrito casos de IgG y IgA, y actúan mediante activación del complemento produciendo característicamente hemólisis intravascular (19). Las células unidas a la fracción C3b del complemento son secuestradas en el hígado, produciendo también hemólisis extravascular (20). El estudio serológico de estos pacientes debe realizarse en muestra de suero y/o plasma extraída y mantenida a 37°C. La PAD es característicamente positiva para C3d. Las moléculas IgM de las aglutininas frías pueden ser de origen policlonal o monoclonal, cada una de las cuales se asocia a diferente etiología y pronóstico. El rango térmico de actividad

del anticuerpo debe determinarse y es más importante que el título en la etiopatogenia de la enfermedad (5). Las aglutininas o anticuerpos fríos suelen estar dirigidos contra el sistema de grupos sanguíneos Ii y el título suele ser superior a 64. El 90 % de las aglutininas suelen tener especificidad anti-I, mientras que el resto suelen ser anti-i (21, 22). Las características serológicas se detallan en la **Tabla 1**. Dentro de estas AHAI, se diferencian 2 entidades clínicas: El síndrome de las aglutininas frías (CAS) y la hemoglobinuria paroxística a frigore (HPF) (13).

Síndrome de las aglutininas frías (CAS)

El CAS es una AHAI por anticuerpos fríos (crioaglutininas), que cursa de manera crónica y tiene unas características clínicas y serológicas bien definidas. Suele presentarse en la séptima década de la vida de forma predominante en mujeres y muy raramente ocurre en niños. El CAS puede ser idiopático o secundario fundamentalmente a síndromes linfoproliferativos (**Tabla 2**). Hay gran variabilidad en las manifestaciones clínicas, pero casi todos los pacientes presentan hemólisis crónica y un grado moderado de anemia que suele ser bien tolerada. La mayoría presentan típicamente acrocianosis y síndrome de Reynaud, y en ocasiones hemoglobinuria en relación a la exposición a temperaturas bajas. Las aglutininas suelen ser anticuerpos IgM de origen monoclonal, que presentan máxima reactividad a 4°C. Cuando existe alta sospecha clínica y serológica de CAS, el proteinograma y la inmunofijación deben formar parte del estudio diagnóstico. El diagnóstico diferencial debe realizarse con la gammapatía monoclonal IgM de significado incierto y la macroglobulinemia de Waldenstrom. De hecho, el linfoma linfoplasmocítico y el CAS se asocian con frecuencia y comparten datos de laboratorio por lo que se ha sugerido que el CAS es una variante de la macroglobulinemia de Waldenstrom (21, 23).

El pronóstico de estos pacientes es sensiblemente mejor que el de los que sufren una AHAI por anticuerpos calientes. El tratamiento no farmacológico es fundamental y consiste básicamente en evitar la exposición al frío. Los tratamientos farmacológicos utilizados durante muchos años como los corticoides, los agentes alquilantes y los análogos de las purinas han resultado poco efectivos. En diferentes series de pacientes, la tasa de respuesta a los corticoides no supera el 15 % (21). El anticuerpo monoclonal anti-CD20 Rituximab, ha sido utilizado para el tratamiento del CAD consiguiendo remisiones de la enfermedad en más del 50% de pacientes (22). La fludarabina se ha utilizado en combinación con el Rituximab obteniendo una tasa de respuestas superior al 70 % (24). El recambio plasmático se reserva para casos muy severos de riesgo vital. La transfusión puede ser necesaria en los pacientes con anemia severa. A diferencia de las AHAI por anticuerpos calientes, la transfusión no suele presentar problemas, puesto que en muestra extraída a 37°C las pruebas de compatibilidad suelen ser compatibles. Hay que tener la precaución de transfundir la sangre con calentador para evitar la hemólisis.

La AHAI por anticuerpos fríos se asocia a infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*, VEB, CMV y en menor frecuencia a otros virus como adenovirus, varicela, rubeola...etc. Se produce en niños y/o adultos jóvenes, el anticuerpo implicado suele ser una IgM policlonal y suele tratarse de cuadros autolimitados, que no requieren tratamiento. El uso de corticoides es controvertido, y su eficacia no está demostrada (21).

Hemoglobinuria paroxística a frigore (HPF)

Es una causa rara de AHAI (5 % de todas las AHAI), que se da fundamentalmente en niños menores de 9 años y que puede ser idiopática o secundaria (**Tabla 2**). La presentación típica es la de un niño que presenta en las 2 semanas previas un cuadro de infección respiratoria y que

Tabla 2. Causas de AHAI secundaria.

AHAI por Ac calientes	CAS	HPF
<ul style="list-style-type: none"> Síndromes linfoproliferativos (EH, LLC...) y neoplásicas (cáncer de ovario) Enfermedades autoinmunes (LES, artritis reumatoide...) Inmunodeficiencias (ID comun variable, VIH) Otras: fármacos, post-TPH 	<ul style="list-style-type: none"> Síndromes linfoproliferativos (LNH, Waldenstrom...) Enfermedades autoinmunes (LES, artritis reumatoide...) Infecciones (<i>Mycoplasma pneumoniae</i>, VEB, <i>Legionella</i>, Varicella, Influenza...) 	<ul style="list-style-type: none"> Infecciones (Coxsackie A9, CMV, VEB, adenovirus, influenza, <i>M pneumoniae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>E Coli</i>...) Sífilis (rara en la actualidad)

debuta con fiebre, escalofríos, dolor abdominal, palidez y orinas oscuras. La hemoglobinuria es un signo clínico característico. Alrededor del 25 % de los pacientes presentan hepatomegalia y esplenomegalia. El autoanticuerpo responsable es una hemolisina bifásica IgG fijadora de complemento, que sensibiliza los hematíes a temperaturas bajas y los hemoliza a 37°C. La PAD suele ser positiva para C3d (Tabla 1). El diagnóstico serológico se realiza mediante la prueba de Donath-Landsteiner. Casi en todos los casos, la especificidad del anticuerpo está dirigida contra el antígeno P. El pronóstico es generalmente bueno, aunque se han descrito casos mortales. El tratamiento es sintomático y se debe proteger al paciente del frío. Durante la fase aguda de la enfermedad se produce hemólisis intravascular que puede requerir transfusión. En casos muy severos se aconseja realizar recambios plasmáticos. Aunque suelen darse como tratamiento, la efectividad de los corticoides no ha sido demostrada (21).

AHAI mixta

Se trata de un tipo de AHAI que representa menos del 10% de todas las AHAI. Serológicamente se demuestra la presencia de ambos tipos de anticuerpos (caliente y frío). El diagnóstico serológico es complejo puesto que se han descrito casos de AHAI por anticuerpos calientes en las que el anticuerpo es una IgM y AHAI por anticuerpos fríos en las que el anticuerpo es una IgG. La PAD es positiva para IgG y C3. El eluido muestra una panaglutinina y el anticuerpo frío muestra especificidad anti-I. Debe demostrarse la presencia de un anticuerpo frío de alto rango térmico (> 30°C) asociado a un anticuerpo caliente para hacer un adecuado diagnóstico serológico. Se trata como una AHAI por anticuerpos calientes y responde a los corticoides de manera similar (13, 25).

AHAI PAD negativa

La negatividad para la PAD no excluye el diagnóstico de AHAI. De hecho, las AHAI PAD negativas representan entre el 5 % y el 10 % de todas las AHAI. Se han identificado diferentes motivos que justifican la negatividad de la PAD. Se ha propuesto que las moléculas de IgG adheridas a los hematíes estén por debajo del umbral de detección de la PAD o que los anticuerpos implicados sean de baja afinidad (26). Las AHAI en los que los anticuerpos implicados son Inmunoglobulinas distintas de la IgG (IgA o IgM) también se asocian a PAD negativa. Para el diagnóstico de estos pacientes pueden utilizarse técnicas como la citometría de flujo o pruebas inmunohematológicas específicas (26).

Bibliografía

- Bass GF, Tuscano AT, Tuscano JM. Diagnosis and classification of autoimmune hemolytic anemia. *Autoimmunity Reviews* 2014;13:560-564.
- Mack P, Freedman J. Autoimmune hemolytic anemia: a history. *Transfus Med Rev* 2000;14:223-233.
- Barcellini B. Immune hemolysis: Diagnosis and treatment Recommendations. *Seminars in hematology* 2015;52:304-312.
- Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. *Blood* 2014;124:2930-6.
- Hopkins C, Walters TK. Thermal amplitude test. *Immunohematology* 2013;29:49-50.
- Arndt PA, Leger RM, Garratty G. Serologic findings in autoimmune hemolytic anemia associated with immunoglobulin M warm autoantibodies. *Transfusion* 2009;49:235-242.
- Barcellini W, Fattizzo B. Clinical applications of hemolytic markers in the differential diagnosis and management of hemolytic anemia. *Dis Markers* 2015;2015:635670.
- Zantek N, Koepsell SA, Tharp DR, et al. The direct antiglobulin test: a critical step in the evaluation of hemolysis. *Am J hematology* 2012;87:707-709.
- Domen RE. Warm red blood cell autoantibodies and the direct antiglobulin test revisited. *Am J Clin Pathol* 2004;122:673-674.
- Mauro FR, Foa R, Cerretti R, et al. Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia: clinical, therapeutic and prognostic features. *Blood* 2000;95:2786-2792.
- Naik R. Warm autoimmune hemolytic anemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2015;29:445-453.
- Hill QA. Autoimmune haemolytic anaemia. *Hematology* 2015;20:553-554.
- Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J hematology* 2002;69:258-271.
- Packman CH. The clinical pictures of autoimmune hemolytic anemia. *Transfus Med Hemother* 2015;42:317-324.
- Petz LD. A physician's guide to transfusion in autoimmune haemolytic anaemia. *British Journal of Haematology* 2004;124:712-716.

- Lechner K, Jager U. How I treat hemolytic anemias in adults. *Blood* 2010;116:1831-1838.
- Crowther M, Tracey Chan YL, Garbett IK, et al. Evidence-based focused review of the treatment of idiopathic warm immune hemolytic anemia in adults. *Blood* 2011;118:4036-4039.
- Dierickx D, Kentos A, Delannoy A. The role of rituximab in adults with warm antibody autoimmune hemolytic anemia. *Blood* 2015;125:3223-3229.
- Brodsky RA. Complement in hemolytic anemia. *Blood* 2015;126:2459-2465.
- Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. *Blood* 2013;122:1114-1121.
- Petz L. Cold antibody autoimmune hemolytic anemias. *Blood Reviews* 2008;22:1-15.
- Berentsen S, Tjonnfjord GE. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. *Blood reviews* 2012;26:107-115.
- Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. *Haematologica* 2006;91:460-466.
- Berentsen B, Randen V, Vagan AM, et al. High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease. *Blood* 2010;116:3180-3184.
- Mayer B, Yurek S, Kiesewetter H, et al. Mixed-type autoimmune hemolytic anemia: differential diagnosis and a critical review of reported cases. *Transfusion* 2008;48:2229-2234.
- Garratty G. Immune hemolytic anemia associated with negative routine serology. *Seminars in hematology* 2005;42:156-164.

Enfermedad de Castleman

Rafael Andreu¹, Carmen Mas², Empar Mayordomo-Aranda³, Isidro Jarque¹.

¹Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Fe. ²Servicio de Hematología. Hospital Arnau de Vilanova. ³Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Introducción

La enfermedad de Castleman (EC), también conocida como hiperplasia angiofolicular linfoide, comprende un grupo heterogéneo de enfermedades linfoproliferativas, que se asocian en algunos casos a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Su curso clínico es muy variable, desde pacientes asintomáticos a formas rápidamente progresivas con gran afectación sistémica. Fue descrita inicialmente por el Dr. Castleman en 1954, en un paciente con una masa mediastínica aislada. Veinte años más tarde se describió su forma diseminada. Desde entonces, la EC se ha subclasificado en unicéntrica (EC-U) y multicéntrica (EC-M), esta última típicamente con sintomatología sistémica acompañante.

Aunque no es una enfermedad maligna, la EC está asociada a un riesgo aumentado de neoplasias hematológicas, fundamentalmente linfomas B agresivos. Por otro lado, es frecuente la presentación conjunta o el desarrollo sucesivo de sarcoma de Kaposi (SK), con el que comparte el mismo factor etiológico viral y su asociación con el síndrome de POEMS, del que se ha propuesto como uno de los criterios diagnósticos.

En los últimos años, se ha conocido el papel fundamental del virus herpes humano tipo 8 (VHH-8) en la patogenia y se han desarrollado terapias efectivas dirigidas contra los mecanismos patogénicos de la enfermedad. A pesar de estos avances, existen pocos estudios clínicos debido a la baja incidencia de la enfermedad, lo que dificulta avanzar en el conocimiento de su biología y de la eficacia de las opciones terapéuticas disponibles.

Clasificación

Clásicamente la enfermedad ha sido subdividida en sus variantes EC-U y EC-M, que presentan una clara diferenciación clínica, terapéutica y evolutiva. Actualmente, se recomienda distinguir, además, las formas de EC-M relacionadas con el VHH-8, por su diferente patogenia y enfoque terapéutico. Si bien tradicionalmente se ha considerado de forma diferente la EC en pacientes VIH, en todos ellos la enfermedad está relacionada con el VHH-8 y no existe razón para diferenciarla de los casos VIH-/VHH-8+. Por otro lado, existen formas no asociadas a VIH ni VHH-8, de patogenia desconocida, y, dentro de estas, una variante recientemente descrita en Japón con escasas adenopatías, retención hídrica y afectación renal (síndrome TAFRO). Las **Tablas 1 y 2** muestran la clasificación de la EC y sus principales características.

Epidemiología

La EC es considerada una enfermedad rara. Su incidencia es desconocida, aunque algunos estudios la han estimado en unos 20-25 casos por millón de habitantes/año en la población de Estados Unidos, de los que el 75% corresponde a EC-U.

La EC-U puede aparecer a cualquier edad, aunque es más frecuente en personas jóvenes, con una mediana de edad en torno a 30-34 años y sin diferencias en la distribución por sexos. No se ha demostrado asociación con el VIH ni con el VHH-8.

La EC-M, por otro lado, tiene una edad de presentación mayor (entre 50 y 65 años), aunque los pacientes VIH suelen ser más jóvenes. Existe un ligero predominio de sexo masculino.

Desde la introducción de la terapia antirretroviral como tratamiento del VIH, la incidencia de la EC-M en esta población parece haber sufrido un aumento progresivo, cuyas causas no son bien conocidas.

Patogenia

Aunque la patogenia de la EC no es bien conocida, se han identificado dos factores relacionados con el desarrollo y evolución de la enfermedad: la infección por el VHH-8 en algunos casos de EC-M y la hiperproducción de IL-6.

- **Virus herpes humano tipo 8:** Se trata de un virus de la familia gammaherpesvirus identificado inicialmente en biopsias cutáneas de SK. A finales de los años 90 se descubrió su implicación patogénica en dos tipos de enfermedades linfoproliferativas: la EC-M y el linfoma de cavidades en pacientes VIH+, en este último habitualmente asociado al virus de Epstein-Barr. Está presente en todos los casos VIH+ y el 10-50% de los VIH-. Durante la fase lítica de su ciclo de replicación, el VHH-8 es capaz de producir homólogos de algunas proteínas reguladoras humanas, entre ellas característicamente de la IL-6 (IL-6v), que contribuyen al desarrollo de la EC. La infección del VHH-8 en la EC ocurre en linfocitos B memoria IgM+, en los que el virus inhibe la apoptosis, estimula la proliferación y su diferenciación en plasmablastos, contribuyendo a su transformación maligna en linfomas agresivos.
- **IL-6:** la disregulación e hiperproducción de IL-6 (o proteínas homólogas en el caso de infección por el VHH-8) está involucrada en la producción de reactantes de fase aguda que condicionan los síntomas sistémicos y alteraciones analíticas características de la EC. La IL-6, además, estimula la secreción del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) implicado en el aumento de la angiogénesis que se observa típicamente en la variante hialino-vascular, favorece la proliferación de linfocitos B y células plasmáticas y estimula la producción de hepcidina, que parece ser el mecanismo causal de la anemia en la EC. El papel patogénico de la IL-6 en la EC se ha demostrado por la correlación existente entre la disminución de sus niveles y de la sintomatología sistémica y los reactantes de fase aguda, tanto tras la cirugía en la EC-U, como tras el tratamiento con anticuerpos anti-IL-6 en la EC-M.

La patogenia de la EC idiopática es muy poco conocida, aunque se ha especulado con el papel etiológico de diversas enfermedades inflamatorias, virus o enfermedades neoplásicas, que condicionen un estado de

Tabla 1. Clasificación de la EC.

1. Enfermedad de Castleman unicéntrica
Variante hialino-vascular
Variante plasmocelular
2. Enfermedad de Castleman multicéntrica
Asociada a VHH-8 (con o sin coinfección por VIH)
Idiopática (VHH-8-, VIH-)
Síndrome TAFRO

Tabla 2. Características diferenciales de los distintos tipos de EC.

	Unicéntrica	Multicéntrica		
		VVH8+	Idiopática	Sd TAFRO
Edad (años, mediana)	35	40	50	45-55
Síntomas sistémicos	Raros	Sí	Sí	Sí
Organomegalia	No	Frecuente	Frecuente	Sí
Adenopatías	Únicas	Generalizadas	Generalizadas	Escasas
Hallazgos de Laboratorio	Raros	Habituales	Habituales	Habituales (trombopenia)
Afectación medular	No	Reactivo	Reactivo	Fibrosis
Histología	HV	CP o PB	CP	HV
VIH, VVH-8	No	Sí	No	No
Tratamiento	Cirugía	Rituximab	Anti-IL-6	Corticoides
Progresión a linfoma	No	Frecuente	Raro	No
Curso clínico	Indolente	Variable, agresivo	Variable, agresivo	Agresivo

hiperproducción de citoquinas responsable de las manifestaciones clínicas e histológicas de la enfermedad.

Presentación clínica

EC-U

Frecuentemente asintomática, su diagnóstico suele deberse al hallazgo casual de adenopatías en una única región ganglionar. La afectación más frecuente es en mediastino, cuello, abdomen y retroperitoneo, aunque también se han descrito más raramente adenopatías axilares, inguinales y pélvicas. Si presenta síntomas, suelen ser secundarios a compresión por dichas masas, aunque algunos pacientes, sobre todo en la variante plasmocelular, pueden tener sintomatología y hallazgos de laboratorio similares a la que se presenta en la EC-M.

EC-M

La sintomatología sistémica y los reactantes de fase aguda son la norma, aunque la presentación clínica es muy variable; la mayoría de los pacientes tienen síntomas inespecíficos sugestivos de una enfermedad inflamatoria, mientras que en otros casos se trata de una enfermedad grave y de rápida presentación. En casi todos los casos existen síntomas B (fiebre, sudoración, pérdida de peso) y afectación ganglionar generalizada. Es frecuente, además, la hepato/esplenomegalia. Formas de presentación clínica más agresiva incluyen cuadros de retención hídrica con ascitis, derrame pleural o pericárdico y afectación renal o neurológica. Existe una variante clínica poco común, más frecuente en pacientes jóvenes con presencia de pénfigo perioral y fibrosis pulmonar idiopática, asociada con mal pronóstico. Entre los hallazgos de laboratorio característicos destacan la anemia, elevación de reactantes de fase aguda, hipergammaglobulinemia policlonal e hipoalbuminemia. Puede haber, además, fenómenos autoinmunes, incluyendo anemia hemolítica. Los casos más agresivos suelen darse en los pacientes con infección por el VIH.

Recientemente, se ha descrito una variante clínico-patológica de la EC-M idiopática, caracterizada por escasa afectación ganglionar, trombopenia, ascitis, mielofibrosis, insuficiencia renal y organomegalia, conocida con el nombre de síndrome TAFRO.

Por otro lado, la EC-M puede asociarse a otras enfermedades como el síndrome POEMS y con neoplasias, como el linfoma de cavidades o, muy frecuentemente, el SK. Además, puede evolucionar a un linfoma

agresivo, en la mayoría de los casos con histología de linfoma plasmablastico.

Histología

El diagnóstico de EC es histológico y debe realizarse sobre una biopsia escisional de ganglio. La biopsia-trucut puede ser un método alternativo en el caso de adenopatías no accesibles, pero no así la PAAF que no permite extraer material suficiente para identificar las alteraciones histológicas características. Existen 3 variantes histológicas:

Variante hialino-vascular: la arquitectura ganglionar está alterada por una hiperplasia de folículos linfoides atróficos, con agregados de células dendríticas y abundantes vasos sanguíneos escleróticos dentro de y entre los folículos. Son características la disposición de los linfocitos del manto folicular en capas concéntricas (“capas de cebolla”) y los folículos penetrados radialmente por vasos sanguíneos (“palomitas de maíz”). Existen pocas células plasmáticas, de disposición interfolicular. La mayoría de las EC-U presentan este patrón histológico (**Figura 1**).

Variante plasmocelular: se caracteriza por una arquitectura ganglionar más alterada debido a una hiperplasia folicular variable e infiltración por capas de células plasmáticas maduras. Estas características histológicas, que son más frecuentes en la EC-M, pueden verse de forma similar en otros tipos de enfermedades inflamatorias. Existen, por otro lado, casos de EC-U, con un patrón mixto histológico.

Variante plasmablastica: los casos asociados a infección por el VHH-8+ muestran una histología característica con mayor vascularización interfolicular y la presencia de inmunoblastos o plasmablastos en la zona del manto. Estos plasmablastos son positivos para antígenos de VHH-8 (LANA-1) y tienen una expresión monotípica de inmunoglobulinas (IgM+, lambda), aunque estudios de biología molecular han descartado su monoclonalidad; pueden, además, agruparse en nódulos microscópicos (“microlinfomas”) y evolucionar a un linfoma agresivo (designado en la última revisión de la clasificación de la OMS como linfoma difuso de células grandes B, VHH8+)

El diagnóstico de EC, no obstante, debe ser un diagnóstico de exclusión debido a que múltiples patologías pueden dar patrones histológicos similares (**Tabla 3**). Se deben realizar técnicas de inmunohistoquímica o biología molecular para detectar la presencia del VHH-8 en las muestras histológicas. Los hallazgos de laboratorio en las enfermedades inflamatorias, así como el reordenamiento del gen de las inmunoglobulinas en los casos de linfomas pueden ayudar a su diagnóstico diferencial.

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de la EC.

Enfermedades no neoplásicas	Enfermedades neoplásicas
Enfermedades autoinmunes	•Linfoma folicular
•Artritis reumatoide	•Linfoma de la zona marginal
Lupus eritematoso sistémico	•Plasmocitomas
Síndrome de Sjögren	•Linfoma de Hodgkin
Asociadas a infecciones	•Meningioma
•VIH	Linfomas cutáneos
•Toxoplasma	
•Virus de Epstein-Barr	
Enfermedad por IgG4	

Tratamiento

La evaluación pre-tratamiento en la EC tiene como objetivo:

- realizar el estudio de extensión y diferenciar EC-U de EC-M
- realizar estudios microbiológicos que permitan clasificar la enfermedad

- identificar la presencia de síntomas sistémicos y enfermedades intercurrentes que afecten al manejo terapéutico

La evaluación inicial del paciente con EC se muestra en la **Tabla 4**. En los casos asociados a VHH-8, la detección de DNA del virus en suero puede ser útil tanto para apoyar el diagnóstico, como en el seguimiento, ya que la viremia se correlaciona con la actividad de la enfermedad. Sin embargo, no se recomienda el uso rutinario de niveles de IL-6, al no haberse establecido qué dintel es indicativo de enfermedad activa. En los casos de sospecha de síndrome de POEMS debe realizarse un despistaje de la presencia de proteína monoclonal. Por otro lado, la EC ha mostrado actividad metabólica moderada en los estudios de PET/TAC y su uso puede ayudar a valorar la extensión inicial de la enfermedad.

Tratamiento de la EC-U

El tratamiento estándar es la resección quirúrgica completa, con lo que se consigue la curación de la enfermedad en un muy alto porcentaje de casos. Los síntomas sistémicos, si existen, también desaparecen con la cirugía. En los casos irreseccables puede emplearse la radioterapia, con una tasa de respuestas en torno al 50-60%, aunque su papel está en discusión por sus potenciales efectos secundarios. La terapia sistémica propia de la EC-M es también una opción en los casos en los que no se considere la radioterapia o como tratamiento inicial que permita reducir

Tabla 5. Criterios de respuesta del NCI.

Tipo de respuesta	Criterios
Clínica	
RC	Desaparición completa de signos y síntomas, incluidas adenopatías palpables
ELS	Resolución completa de los síntomas debidos a la EC
RP	Mejoría de >50% en la sintomatología en, al menos, 1 grado* ¿??
EE	No cumple criterios de RC, ELS, RP ni EP
EP	Empeoramiento de, al menos, 2 síntomas y 1 grado*
Bioquímica	
RC	Normalización en los siguientes parámetros de laboratorio: Hb, plaquetas, albúmina, sodio y PCR
RP	Mejoría de, al menos, un 50% en las alteraciones de laboratorio
EE	No cumple criterios de RC, ELS, RP ni EP
EP	Empeoramiento de, al menos, un 25% y 1 grado* de 2 parámetros de laboratorio, o empeoramiento significativo de un parámetro si supone un deterioro del estado de salud
Radiológica	
RC	Ganglios linfáticos: Normalización (< 1,5 cm) y disminución a 1 cm de todos los ganglios linfáticos de 1,1-1,5 cm al diagnóstico, o 75% de disminución en el PSD de todas las adenopatías; bazo ≤ 12 cm; ausencia de derrame pleural
RCu	Adenopatía residual de 1,5 cm o bazo de 12 cm que ha disminuido su tamaño un 75% y no presenta cambios a lo largo de un año
RP	50% de disminución en el PSD de 6 adenopatías principales; 50% de reducción del tamaño del bazo
EE	No cumple criterios de RC, ELS, RP ni EP
EP	Ganglios linfáticos: 25% de incremento en el PSD; bazo: 25% de incremento en su tamaño
Global	
RC	RC en todas las categorías
RP	RP o mejor en todas las categorías
EE	Enfermedad estable o mejor en todas las categorías
EP	Progresión en cualquier categoría

* según criterios NCI-CTCAE. RC: respuesta completa; ELS: enfermedad libre de síntomas; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable; EP: enfermedad progresiva; RCu: respuesta completa no confirmada; PSD: producto de la suma de los diámetros.

Tabla 4. Valoración inicial del paciente con EC.

Hemograma y recuento diferencial
Bioquímica sérica: función renal, hepática, LDH, albúmina
Reactantes de fase aguda: PCR, ferritina, fibrinógeno
Proteinograma, electroforesis e inmunofijación en suero
Serología viral y carga viral de VHH-8
Serología viral de VIH
Anticuerpos antinucleares y serología autoinmune (diagnóstico diferencial)
Niveles de IL-6 y VEGF (no recomendado de rutina)
PET/TAC

la masa ganglionar y aumentar las posibilidades de una cirugía completa.

Tratamiento de la EC-M

La experiencia del tratamiento de la EC-M proviene fundamentalmente de casos aislados y algunas series con escaso número de pacientes. Además, aunque se han definido unos criterios de respuesta (**Tabla 5**), estos no han sido universalmente empleados, lo que dificulta la comparación entre distintos estudios. Se han utilizado diversas opciones terapéuticas (**Tabla 6**).

Tratamiento antirretroviral

Todos los pacientes con infección por el VIH deben iniciar o mantener la terapia antirretroviral. Aunque por sí misma no es capaz de inducir respuestas en la EC, favorece el control de infecciones oportunistas y permite la administración de tratamiento sistémico intensivo en los casos necesarios.

Corticoides

Eficaces únicamente en el control temporal de la sintomatología, que reaparece una vez cesado el tratamiento. Pueden ser útiles al inicio de la inmunoterapia con rituximab, dado que la respuesta a este no es inmediata.

Quimioterapia

Vincristina, vimblastina, etopósido, ciclofosfamida o clorambucil en monoterapia pueden controlar los síntomas de la enfermedad, pero la respuesta suele ser de corta duración, por lo que se prefiere su uso en combinación. Cladribina, en escasos casos publicados, se ha asociado a respuestas más duraderas, aunque aparentemente con un riesgo elevado de evolución a linfoma. En los casos más agresivos o sin respuesta a la monoterapia, se han descrito remisiones duraderas con esquemas de poliquimioterapia (CHOP, CVP). Sin embargo, muchos pacientes pro-

Tabla 6. Esquemas de tratamiento utilizados en la EC-M.

Fármaco	Posología	Duración
Inmunoterapia		
Rituximab	375 mg/m ² /7 días i.v.	4 semanas
Siltuximab	11 mg/kg/21 días i.v.	indefinido
Tocilizumab	8 mg/kg/14 días i.v.	indefinido
Corticoides		
Prednisona	1 mg/kg/día v.o.	control de síntomas
Inmunoquimioterapia		
Rituximab + Etopósido	375 mg/m ² /7 días i.v. 100 mg/m ² /7 días i.v.	4 semanas
Rituximab + Doxorubicina liposomal	375 mg/m ² /21 días i.v. 20 mg/m ² /21 días i.v.	4 ciclos (+2 tras respuesta)

Tabla 7. Resultados de diversos estudios de tratamiento en la EC-M.

Esquema	Referencia	n	VHH-8	Seguimiento	Respuesta	Duración
Siltuximab	van Rhee, 2014	52	0 %	13 meses	34% (2% RC)	NA (1 año – NA)
Tocilizumab	Nishimoto, 2005	28	7 %	15 meses	65% bioquímica 50% radiológica	> 3 años
Rituximab	Gérard, 2007	24	100 %	12 meses	92% (*)	SLE 71% (1 año)
Rituximab	Bower, 2007	21	100 %	12 meses	95% clínica, 86% radiológica	SLE 79% (2 años)
Rituximab	Bower, 2011	35	100 %	ND	97% clínica 85% radiológica	SG: 97% (2 años) SLR: 84% (2 años)
Rituximab	Ide, 2006	3	0 %	ND	66 %	Persiste (16, 40 meses)
Rituximab + etopósido	Bower, 2011	14	100 %	ND	85% clínica 58% radiológica	SG: 92% (2 años) SLR: 86% (2 años)
Rituximab + doxorubicina	Uldrick, 2014	17	100 %	58 meses	94% clínica 88% bioquímica 88% radiológica 82% global	SG: 87% (2 años) SLR: 69% (2 años)
Qt (CHOP, CVAD)	Chronowski, 2001	9	ND	4 años	44 %	> 4 años

*: EC dependiente de Qt que no progresa durante inmunoterapia. ND: no disponible; NA: no alcanzado; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SLR: supervivencia libre de recaída.

gresan y la toxicidad infecciosa es alta, sobre todo en pacientes con infección por el VIH.

Rituximab

La administración de una pauta estándar (4 dosis semanales) ha mostrado una alta eficacia fundamentalmente en la EC relacionada con el VHH-8, con una alta tasa de respuestas y duración de la respuesta, así como menor tendencia al desarrollo de linfomas agresivos; la experiencia en la EC idiopática es mucho menor, aunque parece ser también un fármaco eficaz. Su asociación con quimioterapia puede ser beneficiosa en algunos pacientes con enfermedad más agresiva. En pacientes con infección por el VIH es necesario vigilar una exacerbación de lesiones de SK durante la administración de rituximab, lo que se ha descrito hasta en un 60% de los casos.

Terapia anti-IL-6

En los últimos años, dos anticuerpos con actividad anti-IL-6 se han incorporado al tratamiento de los pacientes con EC-M. Siltuximab, anti-IL-6, autorizado por la FDA y la EMA y tocilizumab, antagonista del receptor de IL-6, en Japón. Siltuximab, por otro lado, ha sido el único fármaco estudiado en un ensayo clínico aleatorizado en la EC. Ambos son capaces de conseguir respuestas ganglionares, metabólicas y sintomáticas en la EC idiopática. No se conoce su posible eficacia en pacientes con EC asociada al VHH-8, ni si aportan un beneficio en la supervivencia de la enfermedad. La toxicidad es escasa, aunque se debe vigilar estrechamente el desarrollo de infecciones, ya que los signos habituales (fiebre, reactantes de fase aguda) son inhibidos por el fármaco. La experiencia en tratamiento combinado es muy escasa. El tratamiento debe ser continuo, ya que al finalizarlo los síntomas reaparecen.

Tratamiento antiviral

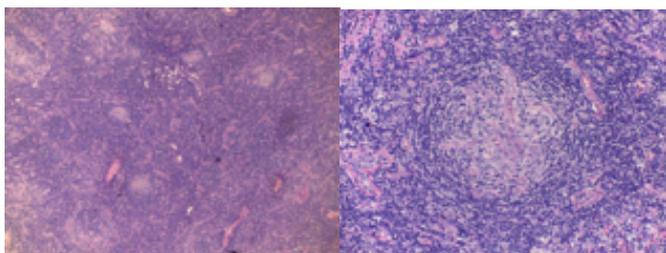


Figura 1. Imagen histológica hialino-vascular. Tinción de hematoxilina-eosina (40x y 200x). **Izquierda:** Atrofia folicular e hiperplasia vascular interfollicular. **Derecha:** folículo linfoide con un vaso central y disposición de los linfocitos alrededor, “en capas de cebolla”.

El tratamiento del VHH-8 con zidovudina y ganciclovir ha mostrado también respuestas sintomáticas y radiológicas, aunque el número de casos es escaso y no está claro cuál es el papel del tratamiento antiviral y en qué momento o pauta debería asociarse al tratamiento. Cidofovir o foscarnet, sin embargo, no parecen mostrar eficacia en este sentido.

Cirugía

Al contrario de la EC-U, la cirugía en la EC-M solo tiene papel paliativo en algunos casos de esplenomegalia sintomática.

Otros

Se han comunicado casos de tratamiento eficaz con fármacos inmunomoduladores (interferón, talidomida, lenalidomida), así como inhibidores de proteosomas (bortezomib). El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos se ha utilizado ocasionalmente con respuestas completas duraderas. Asimismo, el tratamiento con anakinra, un inhibidor recombinante de IL-1 ha mostrado llamativas respuestas en aislados casos de EC-M.

La **Tabla 7** resume los resultados de los principales estudios publicados en el tratamiento de la EC-M.

Elección del tratamiento en la EC-M

No existe un estándar de tratamiento en la EC-M y la mayoría de las recomendaciones se basan en series cortas de casos y revisiones de la literatura. La aproximación terapéutica depende de la asociación con el VHH-8 y la gravedad de la sintomatología.

EC-M VHH-8-

La primera opción terapéutica recomendada es el uso de rituximab o siltuximab en monoterapia, aunque la experiencia es mucho mayor con los inhibidores de IL-6. En pacientes con afectación grave orgánica o del estado general debida a la EC se prefiere el uso de terapias combinadas (rituximab + quimioterapia). Pueden repetirse ciclos de rituximab si son necesarios, pero su uso en mantenimiento no se ha estudiado. El tratamiento con siltuximab, por otro lado, debe continuar hasta la progresión de la enfermedad.

EC-M VHH-8+

En pacientes con EC-M asociada al VHH-8 la inmunoterapia con rituximab es la terapia de elección. Se recomienda, además, añadir tratamiento antiviral con ganciclovir y en aquellos pacientes con infección por VIH, terapia antirretroviral, sobre todo en los casos con bajo número de CD4 o presencia de lesiones de SK. Puede añadirse, además, quimio-

terapia en los casos de enfermedad muy agresiva, aunque debe vigilarse estrechamente el desarrollo de infecciones.

Pronóstico y evolución

El pronóstico de la EC-U es excelente si se consigue la resección completa, con ausencia casi completa de recaídas y una supervivencia superior al 95% a los 10 años. En los casos de masas irresecables, tanto la radioterapia como el tratamiento sistémico parecen conseguir respuestas duraderas, aunque existen pocos datos de su eficacia.

En la EC-M el curso clínico es mucho más variable. Sin tratamiento, el pronóstico es muy pobre y la supervivencia corta (2-3 años), siendo los casos asociados a VIH/VHH-8 los de peor pronóstico. Los nuevos tratamientos (rituximab, siltuximab) controlan la sintomatología y prolongan la supervivencia libre de enfermedad, que es superior al 80% a los 2-3 años en la mayoría de los estudios publicados; sin embargo, el seguimiento de estos pacientes es corto y no está claro el pronóstico de la enfermedad a largo plazo con los tratamientos actuales.

Conclusiones

A pesar de algunos avances en la biología y de la aparición de nuevas terapias, siguen existiendo grandes interrogantes en el manejo de la EC, debido fundamentalmente a su escasa incidencia y su gran heterogeneidad clínica. Iniciativas de colaboración internacional como la *Castleman Disease Collaborative Network*, creada en 2012, son absolutamente necesarias para avanzar en el conocimiento de la enfermedad y mejorar la atención de estos pacientes.

Bibliografía

1. Castleman B, Towne VW. Case records of the Massachusetts General Hospital; weekly clinicopathological exercises; founded by Richard C. Cabot. *N Engl J Med.* 1954;251(10):396-400
2. Gaba AR, Stein RS, et al. Multicentric giant lymph node hyperplasia. *Am J Clin Pathol.* 1978;69(1):86-90.
3. Chronowski GM, Ha CS, Wilder RB, et al. Treatment of unicentric and multicentric Castleman disease and the role of radiotherapy. *Cancer.* 2001;92(3):670-676
4. Nishimoto N, Kanakura Y, et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood.* 2005;106:2627:2632.
5. Ide M, Kawachi Y, Izumi Y, et al. Long-term remission in HIV-negative patients with multicentric Castleman's disease using rituximab. *Eur J Haematol.* 2006; 76:119-123.
6. Gérard L, Bérezné A, et al. Prospective study of rituximab in chemotherapy-dependent human immunodeficiency virus-associated multicentric Castleman's disease: ANRS 117 CastlemaB trial. *J Clin Oncol.* 2007;25:3350-3356.
7. Bower M, Powles T, Williams S, et al. Brief communication: rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med.* 2007; 147:836-839.
8. Matsuyama M, Suzuki T, Tsuboi H, et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) treatment of multicentric Castleman's disease. *Intern Med.* 2007;46:771.
9. Bower M, Newsom-Davis T, Naresh K, et al. Clinical Features and Outcome in HIV-Associated Multicentric Castleman's Disease. *J Clin Oncol* 2011; 29:2481.
10. Saeed-Abdul-Rahman I and Al-Imri AM. Castleman disease. *Korean J Hematol.* 2012;47(3): 163-177.
11. Soumerai JD, Sohani AR and Abramson JS. Diagnosis and management of Castleman disease. *Cancer Control.* 2014;21(4):266-278
12. Fajgenbaum DC, van Rhee F and Nabel CS. HHV-8-negative, idiopathic multicentric Castleman disease: novel insights into biology, pathogenesis, and therapy. *Blood.* 2014;123(19): 2924-2933.
13. van Rhee F, Wong RS, et al. Siltuximab for multicentric Castleman's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:966-974.
14. Uldrick TS, Polizzotto MN, Aleman K, et al. Rituximab plus liposomal doxorubicin in HIV-infected patients with KSHV-associated multicentric Castleman disease. *Blood.* 2014; 124:3544.
15. Newman SK, Jayantahn RK, Mitchel GW, et al. Taking Control of Castleman Disease: Leveraging Precision Medicine Technologies to Accelerate Rare Disease Research. *Yale J Biol Med.* 2015;88:383-388.
16. Wang H, Pittaluga S and Jaffe E. Multicentric Castleman disease: Where are we now? *Sem Diag Pathol.* 2016;33:294-306.
17. Chan KL, Lade S, et al. Update and new approaches in the treatment of Castleman disease. *J Blood Med.* 2016;7:145-158
18. Liu AY, Nabel CS, et al. Idiopathic multicentric Castleman's disease: a systematic literature review. *Lancet Haematol.* 2016;3:e163-e175
19. Masaki Y, Kawabata H, et al. Proposed diagnostic criteria, disease severity classification and treatment strategy for TAFRO syndrome, 2015 version. *Int J Hematol.* 2016;103:686-692

Amiloidosis

Mario Arnao, Rafael Andreu, Isidro Jarque.

Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

Introducción

La amiloidosis es (o reúne) un grupo de enfermedades generadas por una alteración en la conformación de la estructura secundaria de proteínas autólogas, que lleva a su polimerización y posterior depósito en la matriz extracelular de órganos y tejidos en forma de fibras de amiloide. La amiloide se compone de una

proteína fibrilar amiloidea, (diferente en función del tipo de amiloidosis) y de un componente P (10-15% de la masa amiloidea), común a todas las variedades. Estos depósitos de amiloide pueden producirse en forma de afectación sistémica o, más infrecuentemente, de manera localizada como las formas localizadas de amiloidosis de cadena ligera ¹.

Las formas más habituales de amiloidosis sistémica están recogidas en la **tabla 1**.

Amiloidosis de cadenas ligeras (AL amiloidosis)

Es la forma más frecuente de amiloidosis sistémica., con una incidencia anual estimada es de 0.8-1 paciente (o caso)/100.000 habitante y un ligero predominio de la afectación en varones (62%).² Esta incidencia aumenta con la edad y alcanza un máximo entre los 65 y los 79 años.³ Aproximadamente un 15% de los casos de AL se presenta de forma concomitante con un mieloma múltiple. En el caso de la AL amiloidosis, las fibras de amiloide derivan de la región variable de cadenas ligeras de Inmunoglobulina monoclonales.

Manifestaciones clínicas

La fatiga, la astenia y la pérdida ponderal son manifestaciones muy frecuentes en la AL amiloidosis, pero no suelen relacionarse con el diagnóstico hasta que no se hace evidente la afectación orgánica. La forma de presentación clínica puede ser superponible a la de otras formas de amiloidosis sistémica, si bien hay algunos signos como la macroglosia que son virtualmente patognomónicos de la AL amiliodosis.

El riñón es el órgano más frecuentemente implicado (70-80% casos), generando una lesión glomerular que condiciona una proteinuria en forma de albuminuria, habitualmente en rango nefrótico. Son frecuentes otras manifestaciones del sdr. nefrótico como edemas, hipercolesterolemia y poliserositis, si bien un deterioro de función renal sólo se presenta en un 20% de los casos.⁴ La afectación cardíaca (50-60% casos) suele ser la que condiciona el pronóstico de la enfermedad. Cursa en forma de miocardiopatía restrictiva que genera síntomas de insuficiencia cardíaca derecha (hepatomegalia, ingurgitación yugular, edemas periféricos), arritmias y síntomas de bajo gasto. La presencia de un ECG con bajos voltajes y la elevación de los marcadores séricos pro péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) y Troponina T permiten sospechar / diagnosticar la afectación cardíaca previo a la aparición de síntomas. La afectación hepática por amiloide (20% casos) cursa con hepatomegalia (diagnóstico diferencial con hepatomegalia congestiva) y elevación de Fosfatasa alcalina, siendo infrecuente la hiperbilirrubinemia. Un 15% de los pacientes presentan un cuadro de polineuropatía (PNP) simétrica con predominio de la afectación sensitiva. La afectación del sistema nervioso autónomo es la responsable de síntomas como hipotensión ortostática, impotencia o alteraciones del ritmo intestinal. Otras manifestaciones clínicas menos habituales están relacionadas con la afectación del tracto digestivo (diarrea, malabsorción, sangrado digestivo), piel y tejidos blandos (macroglosia, síndrome del túnel carpiano, claudicación mandibular, púrpura periorbitaria), bazo (esplenomegalia con hipoesplenismo funcional) y alteraciones en la hemostasia (déficit del factor X).

Diagnóstico

Ante la presencia de un cuadro clínico sugestivo de amiloidosis, el diagnóstico de confirmación se consigue con la demostración de los depósitos de amiloide en los tejidos, los cuales son positivos para la tinción de rojo congo (muestran una típica birrefringencia verde a la visión con microscopio de luz polarizada). El tejido de elección para la realización del estudio histológico es la punción aspiración de grasa subcutánea abdominal por su elevada sensibilidad (88%), si bien es un tipo de muestra que, en ocasiones, no va a permitir la realización del estudio inmunohistoquímico por el tipo de procesamiento que precisa. ⁶ En caso de negatividad, realizar biopsia de glándula salivar menor o de recto. Si estas también son negativas y la sospecha clínica es alta, será necesario efectuar biopsia del órgano implicado (riñón, corazón, hígado), debiendo ser tenido en cuenta el elevado riesgo hemorrágico inherente a esta (en el caso de la biopsia hepática, se recomienda su realización por vía transyugular). Una vez confirmado el diagnóstico de amiloidosis, es imprescindible la caracterización de la proteína que la forma. El primer paso será la realización de un estudio inmunohistoquímico utilizando una batería con los principales anticuerpos (cadenas ligeras kappa y lambda, amiloide A, transtiretina), si bien la sensibilidad de la técnica no supera el 60%. Este porcentaje puede ser mejorado con la microscopia inmunoelectrónica, cuya sensibilidad se sitúa en el 76%, permitiendo la identificación del tipo de amiloide en el 99% de los casos positivos.⁷ También puede ser necesario un estudio de secuenciación de DNA para descartar una posible amiloidosis hereditaria, aún en presencia de componente monoclonal en suero u orina.⁸ Si las técnicas anteriores no han permitido identificar el tipo de amiloide, será preciso efectuar un análisis proteómico de la muestra mediante microdissección con láser y espectrometría de masas, técnica de elección pero sólo disponible en centros especializados.⁹

Tabla 1.

Tipo Amiloidosis	Proteína precursora	Hereditaria / Adquirida	Presentación clínica
AL	Cadenas ligeras Ig Kappa/Lambda	Adquirida	Renal, Cardíaca, polineuropatía
AA	Proteína sérica amiloide A	Adquirida	Renal
ATTRm	Transtiretina mutada	Hereditaria	Polineuropatía, cardíaca
ATTRnm (wt)	Transtiretina no mutada	Adquirida	Cardíaca
AApoAI	Alolipoproteína AI	Hereditaria	Hepática, renal, cardíaca
AFib	Cadenas alfa fibrinógeno	Hereditaria	Renal

De forma paralela al diagnóstico histológico se debe establecer una valoración de la población clonal plasmocitaria y de la posible afectación orgánica. Para ello, es necesaria la realización de una electroforesis e inmunofijación en suero y orina, con las que evidenciaremos la presencia del componente monoclonal en más del 80% de los casos. Esta paraproteína mostrará clonalidad lambda en el 75% de las ocasiones y, si excluimos los casos con mieloma, en su gran mayoría, será < 10 g/L.¹⁰ El estudio de las cadenas ligeras libres (FLC) permitirá aumentar la sensibilidad en la detección del componente monoclonal (98%). La diferencia entre las cadenas ligeras amiloidogénicas y las no implicadas (o no afectas) (d-FLC) es un dato de especial relevancia, utilizado tanto como factor pronóstico como para la monitorización de la respuesta, precisando en este último caso un valor mínimo de 50 mg/L al diagnóstico.^{11,12} El estudio de la clona plasmocitaria se completará con la realización de un aspirado y biopsia de médula ósea, lo cual nos permitirá valorar el grado de plasmocitosis medular (habitualmente $< 10\%$) y la realización del estudio inmunofenotípico y de fluorescencia con hibridación in situ (FISH).

La valoración de la afectación orgánica debe incluir un examen cardiológico, con realización de ECG (voltajes bajos), ecocardiografía (hipertrofia ventricular concéntrica, con grosor del tabique interventricular > 12 mm en ausencia de otra causa que lo justifique, e infrecuente disminución de la fracción de eyección ya que la disfunción es diastólica) y RMN cardíaca (realce tardío del gadolinio).^{13,14} La realización de una gammagrafía cardíaca con ⁹⁹Tc-ácido 3,3 difosfono-1,2-propanodiarboxílico (DPD) puede permitir la identificación de depósitos cardíacos de trasntiretina.¹⁵ Igualmente, la afectación de médula ósea en la gammagrafía con componente P sérico de la amiloide marcado con ¹²³I es altamente sugestiva de AL amiloidosis. El estudio cardíaco debe completarse con la determinación de los biomarcadores séricos (troponina T, NT-proBNP). El examen del posible daño orgánico en el resto de sistemas debe incluir la determinación de la albuminuria en orina de 24h, un estudio bioquímico (valoración de función renal y hepática) y un estudio de coagulación. Otras exploraciones adicionales que pueden ser consideradas en presencia de clínica sugestiva son una electromiografía y un estudio endoscópico.

Sistemas de clasificación y pronóstico

El factor pronóstico más importante para la supervivencia en los pacientes con amiloidosis es el grado o severidad del daño cardíaco. Por ello, el sistema de clasificación pronóstica más aceptado en la amiloidosis está basado en los biomarcadores cardíacos (troponina T y NT-proBNP).¹⁶ Este sistema tiene principal limitación la elevación asintomática de la NT-proBNP que se evidencia en los pacientes con insuficiencia renal. Otro de los factores pronósticos relevantes es la carga tumoral de la clona plasmocitaria, la cual se valora mediante la d-FLC. Este dato, aparte de ser incluido en los sistemas de clasificación junto a los biomarcadores cardíacos, puede ser relevante en la decisión de la estrategia terapéutica.¹⁷ Los sistemas de clasificación más utilizados se recogen en la **Tabla 2**.

Tratamiento

El objetivo fundamental del tratamiento en la AL amiloidosis es la eliminación de la clona plasmocitaria generadora de la proteína amiloidótica para impedir su depósito en los tejidos. La consecución de una respuesta hematológica puede verse acompañada de una mejoría de la disfunción orgánica, aunque no en todos los casos. Los criterios de respuesta hematológica y orgánica vienen resumidos en la **Tabla 3**.¹⁸

Amiloidosis localizada

Las formas localizadas de amiloidosis (ubicadas más frecuentemente en el aparato respiratorio superior, aparato urogenital y tubo digestivo) se tratan mediante cirugía. Ocasionalmente pueden requerir tratamiento con radioterapia o láser.

Quimioterapia

El tratamiento quimioterápico de la AL amiloidosis se basa en esquemas similares a los empleados en el tratamiento del mieloma múltiple. Sin embargo, la disfunción orgánica asociada a la amiloide va a generar una mayor toxicidad con este tipo de tratamientos. Por ello será imprescindible una adecuada valoración tanto del estado funcional del paciente como de las posibles toxicidades de la pauta elegida, siendo recomendable la utilización de dosis reducidas y modificaciones en la posología respecto a los esquemas habituales. El esquema Melfalán-Dexametasona constituye una de las alternativas de elección en pacientes no candidatos a autotrasplante o en pacientes con neuropatía severa, aportando tasa de respuesta global del 70%, con mediana de supervivencia global superior a los 7 años.¹⁹ Se prefiere el empleo de dexametasona respecto a otros esteroides por su mayor tasa de respuestas. En pacientes con insuficiencia renal, enfermedad rápidamente progresiva o en aquellos potencialmente candidatos a autotrasplante se recomienda el uso de pautas de tratamiento que incluyan el uso de bortezomib en combinación con un alquilante y dexametasona. Las ventajas que plantea el uso del bortezomib son su mayor rapidez para alcanzar la respuesta y el no precisar ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. El esquema ciclofosfamida - bortezomib - dexametasona (CyBorDex) es el más frecuentemente empleado, estando desaconsejada su utilización en pacientes con neuropatía periférica grado III-IV.^{20,21,22} Se recomienda el uso de bortezomib por vía subcutánea y su administración en pauta semanal para reducir su toxicidad neurológica, si bien debe plantearse su administración vía IV en pacientes con edemas periféricos severos. La combinación bortezomib - melfalán - dexametasona constituye una alternativa en pacientes con alta carga tumoral (dFLC > 180 mg/L) no candidatos a autotrasplante de sangre periférica.²³ La talidomida en combinación con ciclofosfamida y dexametasona es un esquema que ha mostrado aceptables tasas de respuesta, si bien debe evitarse su uso en pacientes con neuropatía y/o estadios cardíacos avanzados.²⁴

En caso de recaída, existe la opción de retratamiento con el esquema inicial si la respuesta conseguida fue óptima, si bien el paso a tratamiento con inmunomoduladores (lenalidomida, pomalidomida) es la opción terapéutica más habitual. La lenalidomida en combinación con dexametasona puede aportar en torno a 60% de respuestas hematológicas globales en pacientes en recaída, debiendo ser utilizada a dosis máxima de 15 mg/día.²⁵ La astenia y la mielosupresión son las toxicidades grado 3-4 más frecuentes. La adición de un alquilante al tratamiento con lenalidomida y dexametasona ha mejorado la eficacia del esquema, pero a costa de una excesiva toxicidad hematológica, sobre todo con la utilización del melfalán.²⁶ Se han descrito elevaciones asintomáticas de NT-proBNP durante el tratamiento con lenalidomida, lo cual debe ser tenido en cuenta a la hora de valorar la respuesta orgánica.²⁷ El tratamiento con pomalidomida y dexametasona ofrece tasas de respuesta y un perfil de toxicidad similares a la lenalidomida.²⁸ La dosis recomendada de pomalidomida es de 2 mg/día. Otras opciones de tratamiento incluyen el uso de bendamustina y dexametasona, especialmente en pacientes con neuropatía avanzada.

Tabla 2.

Sistema de clasificación pronóstica	Factores pronósticos	Estadios (supervivencia media en meses)
Clinica Mayo (Dispenzieri, Blood 2004)	Troponina T $> 0,035$ ug/L NT-proBNP > 332 ng/mL	Estadio I: Ningún factor (26,4 m) Estadio II: 1 factor (10,5 m) Estadio III: 2 factores (3,5 m)
Clinica Mayo revisado (Kumar, JCO 2012)	Troponina T $\geq 0,025$ ug/L NT-proBNP > 1.800 pg/mL dFLC ≥ 180 mg/L	Estadio I: Ningún factor (94 m) Estadio II: 1 factor (40 m) Estadio III: 2 factores (14 m) Estadio IV: 3 factores (5,8 m)

Autotrasplante de sangre periférica (o trasplante de progenitores hematopoyéticos)

El autotrasplante de sangre periférica (ATSP) acondicionado con altas dosis de melfalán constituye una de las principales alternativas terapéuticas en los pacientes con AL amiloidosis, si bien sólo un 20-25% de ellos son candidatos a este tipo de terapia (edad > 65-70 años, performance status > 2, estadio cardíaco avanzado y la afectación de > 2 órganos como criterios más habituales de ineligibilidad/exclusión). El principal inconveniente del ATSP en la AL amiloidosis radica en la elevada mortalidad relacionada con el tratamiento (TRM), la cual se sitúa alrededor del 10-11% en las series más amplias, superior a la descrita en patologías similares como el mieloma múltiple.^{29,30} La utilización de los biomarcadores cardíacos en la selección de los candidatos y la realización del trasplante en centros de referencia han permitido reducir los datos de TRM hasta valores actuales inferiores al 5%.³¹ Otras medidas de soporte relacionadas con la reducción de la TRM son evitar una excesiva hidratación, el empleo de dosis de progenitores >5x10⁶ CD34/kg peso y la administración del melfalán fraccionado en dos dosis. La utilización de dosis reducidas de melfalán (140 mg/m²) se ha relacionado con menores tasas de respuesta, por lo que no se recomienda su uso salvo en pacientes con insuficiencia renal (filtrado glomerular < 30 mL/min).²⁹ En pacientes con elevada carga tumoral al diagnóstico (> 10% células plasmáticas en médula ósea) debe plantearse el empleo de quimioterapia previa al autotrasplante con esquemas tipo CyBorDex. Del mismo modo, en pacientes que no alcancen al menos una situación de muy buena respuesta parcial tras el trasplante, debe considerarse el uso de tratamiento de consolidación con pautas que incluyan bortezomib o inmunomoduladores. Se recomienda la utilización de GCSF en monoterapia para la movilización de las células progenitoras por el riesgo de complicaciones cardiopulmonares.

En cuanto al trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, la experiencia en AL amiloidosis es muy reducida y con una TRM elevada (40%), por lo que no se aconseja su realización fuera del contexto de un ensayo clínico.³²

Tratamiento de soporte

Dentro del abordaje terapéutico de los pacientes con AL amiloidosis se requiere el uso de medidas adyuvantes para mejorar la sintomatología derivada de la afectación orgánica. La clínica de insuficiencia cardíaca debe ser manejada fundamentalmente con el uso de diuréticos de asa, solos o en asociación con espironolactona. La utilización de beta bloqueantes y de antagonistas del calcio está desaconsejada porque aumentan la clínica de bajo gasto. Evitar el uso de digoxina por el elevado riesgo de intoxicación. Puede ser necesaria la implantación de marcapasos por el mal control farmacológico de las arritmias. En pacientes jóvenes con afectación cardíaca severa debe plantearse la opción del trasplante cardíaco previo a la administración de quimioterapia y/o ATSP.³³ Los diuréticos de asa suponen también la base del tratamiento del síndrome nefrótico. Se debe evitar la depleción intravascular mediante la

restricción del aporte de sodio y, en casos necesarios, con la administración de albúmina. En caso de hipertensión, si la función renal es adecuada, valorar el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina II por su capacidad para reducir la proteinuria. Debe considerarse el uso de hemodiálisis y la posibilidad de trasplante renal en pacientes sin afectación cardíaca significativa y que obtienen una buena respuesta hematológica.⁴ La utilización de medias de compresión elástica pueden mejorar la clínica de hipotensión ortostática

Las opciones futuras de tratamiento van encaminadas a reducir los depósitos tisulares de amiloide, la más avanzada de las cuales es el uso de Ac. Monoclonales dirigidos contra la cadena ligera amiloidótica (NEO-D001). Estos anticuerpos se unen únicamente a la cadena ligera que presenta la alteración conformacional y son capaces de eliminar tanto la proteína amiloide circulante como la depositada en tejidos. Otras formas de reducir estos depósitos de amiloide pasan bien por favorecer su degradación (doxiciclina), bien por inhibir la fibrillogénesis (polifenoles).³⁴

Amiloidosis hereditarias

Dentro de las amiloidosis hereditarias, la más frecuente está ligada al **depósito extracelular de transtiretina mutada (ATTRm)**. Su herencia es autosómica dominante y puede no haber una historia familiar evidente, dada la penetrancia incompleta del gen. La mutación Val30Met es la más prevalente, sobre todo en pacientes con afectación predominante neurológica.³⁵ Las manifestaciones clínicas más habituales derivan de la afectación neurológica (polineuropatía sensitiva y motora que puede acompañarse de manifestaciones de disautonomía, conocida como polineuropatía amiloidótica familiar) y cardíaca (similar a la descrita en la AL amiloidosis). La sintomatología puede aparecer de forma precoz (2^a-3^a década) o bien tener un debut más tardío. Para el diagnóstico será necesario la identificación de la alteración genética mediante estudios de secuenciación de DNA, la cual irá seguida de una demostración de los depósitos de amiloide en la biopsia tisular. La realización de una gammagrafía cardíaca con DPD puede ser de ayuda en la demostración de depósitos de transtiretina, si bien no permite la distinción entre las formas mutadas y las no mutadas. El tratamiento de elección es el trasplante hepático, pero debe realizarse en fases precoces, antes de que la neuropatía o la cardiopatía sean avanzadas.³⁶ El tafamidis actúa como estabilizador de los tetrámeros de TTR y está indicado en la polineuropatía amiloidótica familiar grado I. Otras proteínas implicadas en formas de amiloidosis hereditarias son la apolipoproteína AI y las cadenas alfa del fibrinógeno.

Amiloidosis ligada a transtiretina no mutada (ATTRnm o wt)

En el caso de la ATTRwt, los depósitos tisulares de amiloide está formados por transtiretina no mutada. La edad media al diagnóstico se sitúa alrededor de los 70 años y hay un claro predominio de la enfermedad en varones (89%). En un 24% de los pacientes puede acompañarse de un componente monoclonal.³⁷ La forma más habitual de presentación clínica es la afectación cardíaca, aunque su severidad suele ser menor que en la AL amiloidosis. El diagnóstico de sospecha debe plantearse ante un paciente con fallo cardíaco y fracción de eyección conservada. En caso de no poder realizarse una biopsia endomiocárdica, la positividad de los depósitos cardíacos en la gammagrafía con DPD, la negatividad de los estudios genéticos para las formas hereditarias de ATTR y la utilización de índices basados en la edad y el valor de NT-proBNP pueden ser de utilidad en su diagnóstico. El tratamiento consiste en el manejo sintomático de la clínica cardiológica, debiendo plantearse la posibilidad del trasplante cardíaco en pacientes con debut precoz de la enfermedad.

Amiloidosis por proteína amiloide A (AA)

La proteína sérica amiloide A (SAA) es una apolipoproteína de síntesis hepática que actúa como reactante de fase aguda. Su depósito en los tejidos en forma de amiloide da lugar a las formas de AA. El inicio de

Tabla 3.

Tipo de Respuesta	Criterios (Palladini, JCO 2012)
Respuesta hematológica	
Respuesta Completa	Inmunofijación en suero y orina negativas, y FLC ratio normal
Muy buena respuesta parcial	dFLC < 40 mg/L*
Respuesta parcial	Reducción dFLC ≥ 50%
No respuesta	Reducción dFLC < 50%
Respuesta cardíaca	
	Reducción NT-proBNP > 30% y >300 ng/mL** o mejora de 2 puntos en escala funcional NYHA
Respuesta renal	
	Reducción ≥ 30% proteinuria o caer por debajo de 0,5 g/24h en ausencia de progresión renal (definida por descenso en filtrado glomerular > 25%)

* dFLC al diagnóstico debe ser ≥ 50 mg/L

los síntomas suele producirse años después del diagnóstico de la patología subyacente. Entre las enfermedades más frecuentemente relacionadas podemos incluir la artritis reumatoide, la artritis juvenil idiopática, las fiebres periódicas (sobre todo la fiebre mediterránea familiar), las infecciones crónicas tipo osteomielitis y la enfermedad crónica intestinal. La clínica predominante al diagnóstico es la afectación renal, con proteinuria (> 0.5 g/24h en el 97% de los pacientes), acompañada en ocasiones de deterioro de función renal. La presencia de niveles elevados de SAA de forma persistente se relaciona con una peor evolución de la enfermedad.³⁸ El tratamiento de la AA está en relación con el control de la enfermedad inflamatoria subyacente

Conclusiones

La amiloidosis sigue siendo una enfermedad de difícil diagnóstico que requiere un abordaje multidisciplinar, muchas veces en centros especializados. La introducción de los nuevos agentes terapéuticos ha supuesto una mejoría en las tasas de respuesta y de supervivencia, si bien, estas siguen condicionadas a un inicio precoz del tratamiento, antes de que la afectación cardíaca sea avanzada. La introducción de nuevos agentes dirigidos a reducir la infiltración orgánica por amiloide puede constituir una interesante alternativa terapéutica de futuro

Bibliografía

- Mahmood S, Bridoux F, Venner CP, et al. Natural history and outcomes in localised immunoglobulin light-chain amyloidosis: a longterm observational study. *Lancet Haematol*. 2015;2(6):e241-e250.
- Kyle RA, Linos A, Beard CM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood*. 1992;79:1817-1822.
- Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, et al. Systemic Amyloidosis in England: an epidemiological study. *British Journal of Haematology*. 2013; 161:525-532.
- Pinney JH, Lachmann HJ, Bansil L, et al. Outcome in renal AL amyloidosis after chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29:674-681.
- Choufani EB, Santhorawala V, Ernst T, et al. Acquired factor X deficiency in patients with amyloid light-chain amyloidosis: incidence, bleeding manifestations, and response to high-dose chemotherapy. *Blood*. 2001; 97:1885-1887.
- Libby CA, Skinner M, Cohen AS. Use of abdominal fat tissue aspirate in the diagnosis of systemic amyloidosis. *Archives of Internal Medicine*. 1983; 143: 1549-1552
- Fernández de Larrea C, Verga L, Morbini P, et al. A practical approach to the diagnosis of systemic amyloidosis. *Blood*. 2015;125(14): 2239-2244.
- Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *New England Journal of Medicine*. 2002;346: 1786-1791.
- Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, Theis JD, Bergen HR, Dogan A. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood*. 2009; 114: 4957-4959.
- Kyle RA, Gertz MA. (1995) Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Seminars in Hematology*, 32, 45-59.
- Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Tang LX, Showell PJ, Drayson MT, & Drew R. (2001) Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clinical Chemistry*, 47, 673-680.
- Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Recent improvements in survival in primary systemic amyloidosis and the importance of an early mortality risk score. *Mayo Clinic Proceedings*. 2011;86:12-18.
- Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis. *American Journal of Hematology*. 2005; 79:319-328.
- Maceira AM, Oshi J, Prasad SK, Moon JC, et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2005;111:186-193.
- Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2016 Jun 14;133(24):2404-12.
- Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22:3751-3757.
- Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):989-995
- Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol*. 2012;30(36):4541-4549.
- Palladini G, Milani P, Foli A, et al. Oral melphalan and dexamethasone grants extended survival with minimal toxicity in AL amyloidosis: long-term results of a risk-adapted approach. *Haematologica*. 2014;99(4):743-750
- Venner CP, Lane T, Foard D, et al. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. *Blood*. 2012;119(19):4387-4390.
- Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBORd) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood*. 2012;119(19): 4391-4394.
- Palladini G, Sachchithanatham S, Milani P, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood*. 2015;126(5):612-615.
- Palladini G, Milani P, Foli A, et al. Melphalan and dexamethasone with or without bortezomib in newly diagnosed AL amyloidosis: a matched case-control study on 174 patients. *Leukemia*. 2014;28(12):2311-2316.
- Wechalekar AD, Goodman HJ, Lachmann HJ, Offer M, Hawkins PN, & Gillmore JD. Safety and efficacy of risk adapted cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood*. 2007;109:457-464.
- Santhorawala V, Wright DG, Rosenzweig M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 2 trial. *Blood*. 2007;109:492-496.
- Santhorawala V, Patel JM, Sloan JM, Shelton AC, Zeldis JB, & Seldin DC. Melphalan, lenalidomide and dexamethasone for the treatment of immunoglobulin light chain amyloidosis: results of a phase II trial. *Haematologica*. 2013;98:789-792
- Dispenzieri A, Dingli D, Kumar SK, et al. Discordance between serum cardiac biomarker and immunoglobulin-free light-chain response in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis treated with immune modulatory drugs. *Am J Hematol*. 2010;85(10):757-759.
- Dispenzieri A, Buadi F, Laumann K, et al. Activity of pomalidomide in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis. *Blood*. 2012;119(23): 5397-5404.
- Cibeira MT, Santhorawala V, Seldin DC, et al. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: long-term results in a series of 421 patients.
- Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Autologous stem cell transplant for immunoglobulin light chain amyloidosis: a status report. *Leukemia & Lymphoma*. 2010; 51: 2181-2187.
- Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Refinement in patient selection to reduce treatment-related mortality from autologous stem cell transplantation in amyloidosis. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(4):557-561.
- Schonland SO, Lokhorst H, Buzyn A, et al. Allogeneic and syngeneic hematopoietic cell transplantation in patients with amyloid light-chain amyloidosis: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2006;107: 2578-2584.
- Gillmore JD, Goodman HJ, Lachmann HJ, et al. Sequential heart and autologous stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis. *Blood*. 2006;107: 1227-1229.
- Wechalekar A, Whelan C, Lachmann H, et al. Oral doxycycline improves outcomes of stage III AL amyloidosis - a matched case control study [abstract]. *Blood*. 2015;126(23). Abstract 732
- Soares ML, Coelho T, Sousa A, et al. Haplotypes and DNA sequence variation within and surrounding the transthyretin gene: genotype-phenotype correlations in familial amyloid polyneuropathy (V30M) in Portugal and Sweden. *Eur J Hum Genet*. 2004, 12: 225-237.
- Herlenius G, Wilczek HE, Larsson M, Ericzon BG: Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: results from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry. *Transplantation*. 2004, 77: 64-71
- Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, et al. *J Am Heart Assoc*. 2013 Apr 22;2(2)
- Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, et al. *N Engl J Med*. 2007 Jun 7;356(23):2361-71.

Aplasias medulares

Anabel Regadera.

Servicio de Hematología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

Introducción

Aplasias Medulares son un grupo heterogéneo de enfermedades hematológicas de baja incidencia. Forman parte de las llamadas Insuficiencias Medulares, en las que el fracaso de la célula progenitora hematopoyética (CPH) puede dar lugar a trastornos cualitativos, como los síndromes mielodisplásicos, o cuantitativos, como las aplasias medulares.

La Anemia Aplásica (AA) es el paradigma de las Aplasias Medulares. La mayoría de las IM del adulto son adquiridas, aunque hay algunas enfermedades constitucionales que se pueden presentar en el adulto igual que una AA adquirida; son los denominados Síndromes Hereditarios de Insuficiencia Medular (SHIM).

La clasificación etiológica que divide la AA adquirida en idiopática (5-80%) o secundaria (20-95%), es de poca utilidad clínica. Confirmar la relación

causal es complicado, y el comportamiento clínico, el manejo y los resultados en ambos grupos no difieren. Se han relacionado con la AA algunos fármacos y tóxicos como benceno y sus metabolitos, cloranfenicol, sales de oro, carbamacepina o penicilamina, entre otros, y algunas situaciones clínicas como infecciones por virus hepatotropos, enfermedades autoinmunes, timoma y gestación, entre otros.

El primer caso de AA fue descrito por Erlich en 1888. En 1972 se realizó el primer trasplante exitoso de médula ósea (MO). A partir de la década de los 70, se desarrollaron los distintos tratamientos inmunosupresores aplicados a esta enfermedad. En la actualidad, la mayoría de pacientes con AA pueden recibir un tratamiento efectivo, y tener una expectativa de vida prolongada, en una enfermedad cuyo curso natural se asocia a una elevada mortalidad y a una corta supervivencia.

Definición, epidemiología y evaluación de gravedad

La AA se define como pancitopenia asociada a una MO hipocelular **sin** fibrosis, infiltrados anómalos o signos displásicos mayores. Debe afectar al menos a dos líneas celulares (bicitopenia) con unos valores en sangre periférica (sp) menores de: 10 g/dL para la hemoglobina (Hb), $1,5 \times 10^9/L$ para los neutrófilos (N) y $50 \times 10^9/L$ para plaquetas (Pl).

La incidencia comunicada es de 2-4 casos por millón de habitantes al año en Europa, USA e Israel, y de 5-8 casos por millón y año en Asia. Tiene una presentación bimodal, con dos picos de edad: de 10 a 25 años y mayores de 60 años.

La gravedad de la AA se establece según los **criterios de Camitta** modificados:

- **AA Grave (AAG):** Celularidad medular <25% (o 25-50% con <30% de celularidad hematopoyética residual) y ≥ 2 de los siguientes:
 - Neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/L$
 - Plaquetas $< 20 \times 10^9/L$
 - Reticulocitos $< 20 \times 10^9/L$ (manuales) o $< 60 \times 10^9/L$ (automatizados)
- **AA Muy Grave (AAMG):** Como AAG pero neutrófilos $< 0,2 \times 10^9/L$.
- **AA No-grave (AANG), o moderada o Hipoplasia medular:** AA que no cumple criterios para AAG o AAMG

La intensidad y duración de la neutropenia es el factor que mejor se relaciona con la supervivencia.

Presentación clínica

Está relacionada con la anemia y/o la trombopenia (síndrome anémico o hemorragias). Las infecciones en el momento del diagnóstico son inusuales, incluso en los casos de neutropenia grave. También puede ser un hallazgo casual en una analítica de rutina. Puede existir una historia previa de citopenia aislada, normalmente trombopenia, en ocasiones tratada infructuosamente como PTI (corticoides). El antecedente reciente de ictericia sugiere una AA post-hepatítica (5-10% de las AA adquiridas, casi siempre seronegativas). La anamnesis sobre la exposición laboral y la historia farmacológica puede orientar hacia algún agente ex-

terno. La exploración física de los pacientes con AA adquirida es anodina, y no suelen presentar visceromegalias ni adenopatías. La presencia de anomalías físicas o una historia familiar sugestiva obliga a descartar un SHIM.

Síndromes hereditarios de insuficiencia medular (SHIM)

En Pediatría hasta un 30% de las AA son SHIM. Algunos de ellos, inusualmente, pueden presentarse en la edad adulta y, además, hasta un tercio, sin anomalías fenotípicas características. La importancia de su diagnóstico radica en las diferencias terapéuticas. Los dos más frecuentes de presentación en la edad adulta son:

Anemia de Fanconi (AF)

- Genéticamente heterogénea: 16 genes conocidos, puede ser autosómica recesiva (AR) o ligada al cromosoma X (recesiva)
- Inestabilidad genómica por defectos en la reparación del DNA
- Fenotipo: ≥ 1 anomalías en $> 70\%$ de los pacientes; las más graves (cardíacas, atresia renal) se diagnostican al nacer. Las más frecuentes: esqueléticas (baja estatura y anomalías en extremidades, especial llamativo en el pulgar), hiperpigmentación cutánea, hipogonadismo y otras.
- Edad media de diagnóstico: 6.5 años (0-49 años)
- Diagnóstico: Test de Fragilidad cromosómica con diepoxibutano (DEB) o mitomicina C
- En su evolución, desarrollo frecuente de Insuficiencia medular / AA, Síndromes Mielodisplásicos (SMD) o Leucemia Mieloide Aguda (LMA) y tumores sólidos (carcinoma de células escamosas de cabeza, cuello y genitales)
- Tratamiento: No responden a tratamiento inmunosupresor (TIS), y el uso de andrógenos, extendido, puede tener cierta respuesta (especialmente en serie roja). El Trasplante de Progenitores Hematopoyético (TPH) es el único tratamiento curativo; contraindicado el régimen mieloablativo y obligado descartar la enfermedad en donantes familiares.

Disqueratosis Congénita (DC) y otras telomeropatías

- Genéticamente heterogénea: 10 genes conocidos, diferente herencia (DKC1, TERC...)

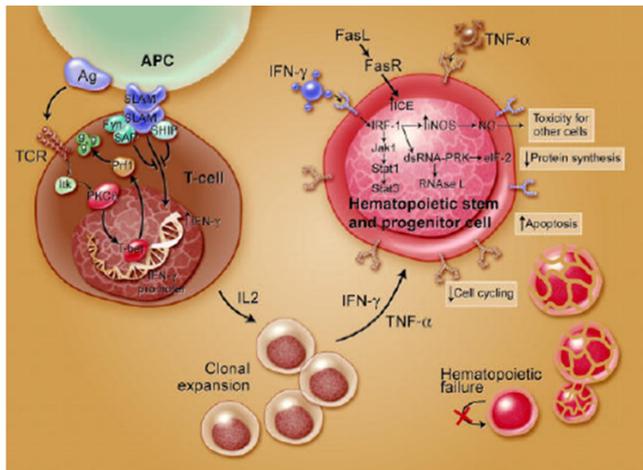


Figura 1. Destrucción inmune de la hematopoyesis. Tomado de Young NS. Current concept in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. Blood. 2006, 108(8): 2509-2519

- Desestabilización y acortamiento del complejo telomérico, implicado en aspectos importantes de la hematopoyesis.
- Fenotipo: hiperpigmentación parcheada o reticular, leucoplaquia oral y alteración ungueal (triada clásica, completa en la mitad de los pacientes).
- Historia familiar de envejecimiento temprano, fibrosis pulmonar y enfermedad hepática (cirrosis criptogénica, hipertensión portal)
- Diagnóstico: Test de medición de los telómeros (solo en algunos centros especializados) y estudio genético con panel amplio de genes implicados, por NextGenerationSequencing (NGS)
- En su evolución, desarrollan Insuficiencia medular y tumores sólidos.
- Tratamiento: algunos responden al TIS, y la mitad de ellos a andrógenos. El único tratamiento curativo es el TPH (régimen No mieloblástico, y obligado descartar DC en donante familiar)

Otros SHIM

Deficiencia de GATA 2 (Síndrome de Emberger), Trombocitopenia Congénita Amegacariocítica (por mutaciones en MPL), Síndrome de Shwachman-Diamond (mutaciones en SBDS) y otros más infrecuentes aún sin caracterizar.

Fisiopatología y Evolución Clonal

La AA se produce por un ataque inmune contra las CPH CD34+. El linfocito T es la célula efectora y su diana la CPH.

La hipótesis inmune se conocía hace años. Indirectamente por la respuesta de los pacientes al TIS, y también por los resultados con cultivos celulares que confirmaron la acción inhibitoria del linfocito en el crecimiento celular.

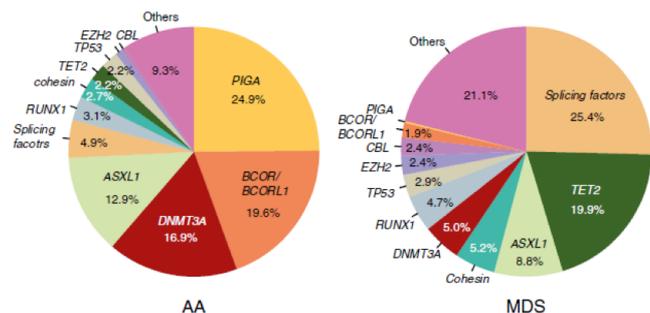


Figura 2. Alteraciones genéticas en la anemia aplásica. Tomado de Ogawa S. Clonal hematopoiesis in acquired aplastic anemia. Blood. 2016, 128(3) 337-347

Posteriormente, mediante técnicas de Citometría se identificaron células CD 8+, Th1 autorreactivas, y disminución de linfocitos Treg. Además se objetivó en los linfocitos T medulares una sobreexpresión de citoquinas con acción inhibitoria sobre la MO, como el IFN gamma o el TNF α (inductor de apoptosis de las células CD 34). En la **Figura 1** puede verse representado este ataque inmunológico.

La predisposición genética también se ha postulado en la patogenia, por la asociación frecuente con algunos genes HLA (DRB1 *1501 y *1502) y la mayor prevalencia de polimorfismos en regiones promotoras de genes de citoquinas (IFN gamma, TNF α).

Hay clones celulares que escapan al ataque inmune. Algunos reconstituirán la hematopoyesis, pero otros evolucionarán a otra hemopatía. Esta evolución clonal (EC) de la AA, especialmente a SMD/LMA es uno de los problemas más importantes de los pacientes que han recibido TIS y ocurre hasta en un 10-20% de ellos (mediana de tiempo: 6,5-9,5 años).

Al diagnóstico, hasta un 12 % de pacientes con AA típica tiene anomalías citogenéticas y un 20-40% (excluyendo PIGA) presentan mutaciones somáticas (MS), algunas de ellas comunes con los SMD (**Figura 2**). Las alteraciones citogenéticas pueden ser transitorias (+8, del(13q)) y no implican necesariamente el diagnóstico de SMD, como se pensaba antes. La monosomía 7 obliga a descartarlo y a un seguimiento estrecho por el mayor riesgo de EC.

Estudios recientes han permitido caracterizar clones celulares desde el diagnóstico, e incluso, determinar su pronóstico favorable o deletéreo. En la **Figura 3** vemos el modelo de hematopoyesis clonal y el valor pronóstico de algunas de estas alteraciones.

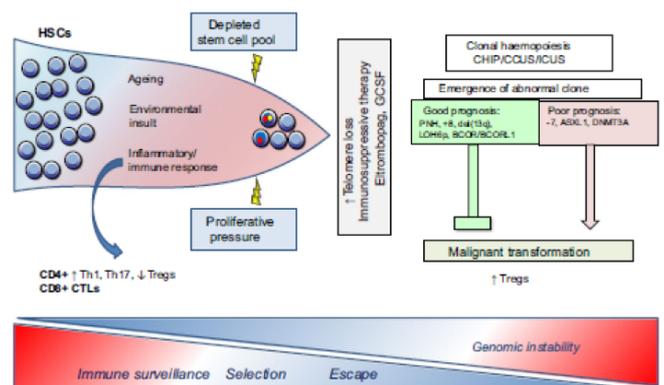


Figura 3. Hematopoyesis clonal en AA. Tomado de Marsh JCW. Clinical significance of acquired somatic mutations in aplastic anaemia. Int J Hematol (2016), 104:159-167

Diagnóstico

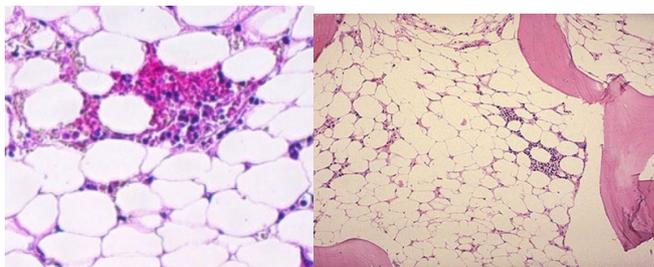
Sistemática de estudio de un paciente con AA:

1. Confirmación histológica y exclusión otras causas de pancitopenia y MO hipocelular.

Es un diagnóstico de exclusión, y la MO “vacía” es punto de partida y pre-requisito diagnóstico (**Figura 4**).

Frotis SP: macrocitosis y anisopoiquilocitosis frecuentes. Neutrófilos pueden tener granulaciones tóxicas y las plaquetas suelen ser pequeñas. No hay: Blastos, displasia, eritroblastos, linfocitos vellosos...

Aspirado de MO: fácil obtención; sino, sospechar infiltración o fibrosis. Eritropoyesis: disminuída o ausente; la diseritropoyesis es común. Serie granulocítica: disminuída o ausente, sin displasia. Megacariocitos: disminuídos o ausentes, sin displasia; en SMD son pequeños, mononucleados y aberrantes. Linfocitos, macrófagos, células plasmáticas y mastocitos pueden estar aumentados.



Biopsia de MO: requiere cilindro ≥ 2 cm para poder evaluar la celularidad total (hematopoyesis residual) y excluir infiltrados anómalos. Uniformemente hipocelular ($<25\%$), aunque puede presentar zonas parcheadas de hematopoyesis residual. En la fase aguda de la enfermedad o cuando se asocia a enfermedades autoinmunes pueden verse pequeños agregados linfoides. No hay: fibrosis reticulínica, megacariocitos displásicos o blastos (SMD hipoplásico o leucemia aguda).

2. Descartar SHIM

La histología y morfología es la misma. Crucial la historia familiar y la exploración física. Hacer el test de fragilidad cromosómica (AF) sistemáticamente a todos los pacientes jóvenes ($< 40-50$ años), aunque no existan anomalías fenotípicas. Recomendable realizar el estudio genético (NGS) de la DC y otras Telomeropatías y obligado ante anomalías fenotípicas o historia familiar sugestiva. Las pruebas específicas para otros SHIM se harán cuando exista sospecha clínica.

3. Establecer la presencia de clones de HPN

Citometría de Flujo multiparamétrica para identificar clones celulares de HPN (deficientes en GPI). Controles los 2 primeros años: si negativa, cada 6 meses; si positiva, trimestralmente.

La AA y la HPN son dos entidades estrechamente relacionadas. En $> 50\%$ de pacientes con AA se detectan clones de HPN, y, a su vez, la HPN suele presentarse con algún grado de insuficiencia medular. Con el tiempo, la AA puede evolucionar a una HPN hemolítica (10%) y la HPN puede desembocar en una AA.

La presencia de clones pequeños o moderados de HPN, normalmente sin evidencia de hemólisis, no influye en la elección del tratamiento. Los clones de gran tamaño (poco frecuentes) pueden presentarse con hemólisis y un incremento del riesgo trombotico.

Tabla 1. Diagnóstico de las AA

Pruebas complementarias	Diagnóstico diferencial
Laboratorio	
Hemograma y reticulocitos	Enfermedades hematológicas
Coombs directo. Haptoglobina	SMD/LMA
Hemoglobina F	HPN
Bioquímica completa (con LDH)	Síndromes linfoproliferativos (TL, LLC, LNM, LH, MM, MW)
Vitamina B12 y fólico	Mielofibrosis primaria
Metabolismo férrico	Anemia megaloblástica
Test de embarazo (mujeres en edad fértil)	
Serología virus VHA, VHB, VHC, VIH, CMV, EBV, HSV, Parvovirus B19.	Enfermedades extrahematológicas
Eritropoyetina sérica	Carcinomatosis medular
Proteinograma e inmunoglobulinas	LES/AR
ANA y anti-DNA	TBC medular (micobacterias atípicas)
Imagen	Enfermedades de depósito
Radiografía de tórax	Anorexia nerviosa (gelatinosis medular)
Ecografía abdominal	
Opcional: serie ósea, TAC, RMN	
Otras	
ECG	
Mantoux	

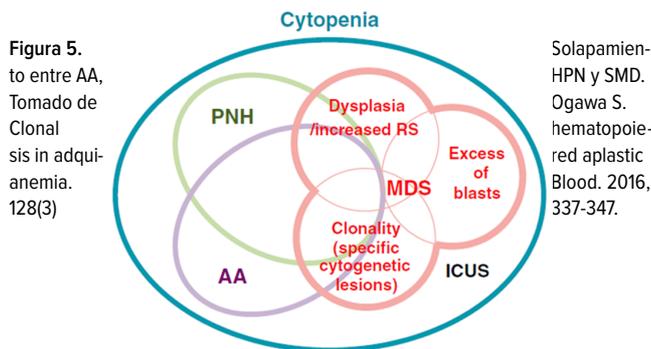
4. Documentar las anomalías citogenéticas presentes al diagnóstico, y, si es posible, el estado mutacional.

Hacer cariotipo convencional; si no hay suficientes metafases, realizar FISH para los cromosomas 5, 7, 8 y 13. Hacer determinación de MS (NGS)

5. Tipaje HLA del paciente.

Si es candidato potencial a TPH, también tipaje de hermanos. El resto de pruebas complementarias y las enfermedades a descartar se muestran en la **tabla 1**.

La **Figura 5** refleja la estrecha relación existente entre la AA, la HPN y el SMD Hipoplásico (hasta un 20% de los SMD), que en la práctica son las que entrañan más dificultad para el diagnóstico diferencial. Esto se debe a que, aunque son entidades conceptualmente distintas, con frecuencia coexisten o muestran transiciones evolutivas que pueden dificultar su preciso diagnóstico.



Tratamiento

Tratamiento de soporte

Soporte Trasfusional

Hemoderivados filtrados e irradiados (minimizar riesgo de aloinmunización y evitar la enfermedad injerto contra huésped (EICH) trasfusional)

- Concentrados de Hematíes (CH) fenotipados (Rh y Kell) y transfusión individualizada (criterio clínico), no por un dintel de Hb establecido.
- Plaquetas profilácticas si $<10 \times 10^9/L$ (pacientes estables), o $<20 \times 10^9/L$ (factores de riesgo de sangrado: fiebre o sepsis). Si sangrado activo, individualizar situación y adaptar la transfusión. En pacientes en tratamiento con globulina anti timocítica (ATG) mantener Plaquetas $> 20-30 \times 10^9/L$.

Quelación de hierro

Individualizar; puede usarse Deferasirox. Vigilar función renal si Ciclosporina A (CsA) concomitante. Pacientes con sobrecarga férrica que han respondido bien al tratamiento (TIS o TPH), indicado sangrías.

Prevención y tratamiento de las Infecciones.

Son la principal causa de muerte en estos pacientes; sobre todo las sepsis bacterianas graves y la infección fúngica invasiva (IFI).

- Profilaxis: además de las medidas generales (aislamiento, asepsia), en pacientes con neutropenia grave ($N < 0,2 \times 10^9/L$; individualizar si $N: 0,2-0,5 \times 10^9/L$) dar antibióticos (quinolonas) y antifúngicos (azoles con espectro anti *aspergillus*). Profilaxis antivírica (al menos el primer mes con TIS). Profilaxis para el *Pneumocistis jirovecii* opcional.

- Infección establecida o fiebre: antibióticos de amplio espectro IV y adaptación a clínica/aislamientos.

Estimulantes de la hemopoyesis

No se recomiendan los agentes estimulantes de la hemopoyesis salvo en infecciones graves, en que se puede usar de forma temporal G-CSF

Otras acciones

Interrumpir la exposición a fármaco/tóxico sospechoso y comunicarlo al Sistema Nacional de Hemovigilancia Farmacéutico.

Tratamiento específico

El primer factor determinante para iniciarlo es la gravedad de la AA. La AA moderada, en su historia natural tiene una supervivencia mucho más prolongada, con mejoría/remisión espontánea en un tercio de pacientes, estabilidad en otro y progresión a AAG el resto. Puede mantenerse actitud expectante o usar bajas dosis de tratamiento inmunosupresor (ciclosporina en monoterapia, danatrol, incluso esteroides). Si presenta requerimientos trasfusionales frecuentes, infecciones o hemorragias graves, debe tratarse como una AAG.

La AAG o MG precisa instaurar el tratamiento de forma precoz (<3-4 semanas desde el diagnóstico). Hay dos opciones: **Tratamiento Inmunosupresor (TIS)** o **Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH)**. En ambas, la menor edad y el inicio temprano del tratamiento son factores predictores de supervivencia. La elección de una u otra, depende de la edad y la disponibilidad de un hermano HLA compatible. En la **Figura 6** se muestra un algoritmo de actuación. El tratamiento definitivo para un paciente joven con un hermano HLA idéntico es el TPH. En el resto de casos, la primera línea de actuación es el TIS. Hay un grupo de edad intermedio donde la elección debe realizarse después de una estrecha evaluación del paciente y sus co-morbilidades.

Tratamiento Inmunosupresor (TIS)

Es el tratamiento más utilizado. Se basa en la combinación de Globulina Anti-Timocítica (ATG) de caballo, y Ciclosporina A (CsA).

- CsA: inmunosupresor de administración oral o IV. Dosis de inicio: 5 mg/kg/día (dos tomas), posteriormente ajustar para mantener niveles plasmáticos: 100-200 µg/L. Iniciar reducción lenta a partir de los 12 meses.
- ATG: anticuerpos policlonales, obtenidos de suero de caballo o conejo previamente sensibilizados con linfocitos o timocitos humanos. Potente inmunosupresor de administración IV. Amplio perfil de efectos secundarios (aumento de citopenias, toxicidad hepática y/o renal y enfermedad del suero) que se previenen con corticoides durante los días de su infusión y el periodo posterior. Los estudios que comparan la eficacia de ambos tipos de ATG (conejo y caballo), muestran una clara superioridad del ATG de caballo. En uno de

ellos (prospectivo y aleatorizado), la tasa de respuestas (68 vs 37%) y la supervivencia a los 3 años (94 vs 70%) fue significativamente favorable para el ATG de caballo. El de conejo se recomienda para segundos ciclos de TIS.

La respuesta al TIS es tardía, con una media de 3-4 meses, aunque hasta los 6 meses puede esperarse mejoría. La cifra de N y las infecciones asociadas pueden acelerar o demorar la decisión de iniciar una segunda línea.

Criterios de respuesta:

- **Respuesta Completa (RC):** Hb normal para la edad y sexo, N > 1,5 x 10⁹/L y Plaquetas > 150 x 10⁹/L
- **Respuesta Parcial (RP):** Independencia trasfusional y sin criterios de AAG
- **Sin Respuesta:** sigue cumpliendo criterios de AAG

Los pacientes con RP pueden tardar meses (e incluso años) en normalizar los recuentos hemoperiféricos. Si mantienen criterios de RP, hay que esperar sin precipitar otra línea de tratamiento. La tasa de respuesta a los 6 meses con un primer curso de ATG de caballo es de 70%. La supervivencia global (SG) a los 5 años varía con la edad, y se aplica a todos los respondedores (RC y RP):

- < 20 años: 100%
- 20-40 años: 92%
- 40-60 años: 71%
- > 60 años: 56%

Factores predictores de respuesta

Menor edad, menor gravedad de la AA, reticulocitos > 25 x 10⁹/L y linfocitos > 1,0 x 10⁹/L, la presencia de un clon de HPN (predictivo en algunos estudios, en otros no).

En AA moderada, la respuesta con ambos fármacos es mejor (74%) que solo con CsA (46%)

Otros fármacos inmunosupresores estudiados (Mycofenolato Mofetilo, sirolimus, tacrolimus, corticoides, Ciclofosfamida a altas dosis), no han mostrado beneficios respecto a ATG + CsA

Después del TIS debe evitarse cualquier vacunación, incluida la antigripal, por el riesgo teórico de recaída.

Tratamiento de la AA Refractaria

En pacientes con donante no emparentado (DNE) compatible, edad adecuada y sin comorbilidades, realizar TPH. En pacientes no candidatos a TPH (ningún tipo), dar un segundo curso de TIS con ATG de conejo (respuesta sobre un 35%). En la **Figura 7** se muestra el algoritmo terapéutico.

En aquellos no respondedores (o no candidatos a un segundo curso de TIS) la recomendación es un Ensayo Clínico. Si no es posible, las opciones son:

- Alemtuzumab
- Danazol
- Eltrombopag. Fármaco agonista del Receptor de la Trombopoyetina, utilizado en el tratamiento de la PTI. Aprobado recientemente por la EMA para pacientes con AAG refractarios a TIS y no candidatos a TPH. Los resultados de los estudios en esta indicación son prometedores (40% de respuestas, algunas trilineales y mantenidas incluso al suspender el fármaco), y también los resultados de ensayos clínicos más recientes en primera línea combinado con TIS (mejoran respuestas). Sin embargo debe utilizarse con cierta precaución por el riesgo potencial de EC sugerido por la aparición en estos estudios de anomalías cromosómicas en un 18% de los pacientes (más de la mitad eran anomalías del cromosoma 7).

Tratamiento de la AA en Recaída

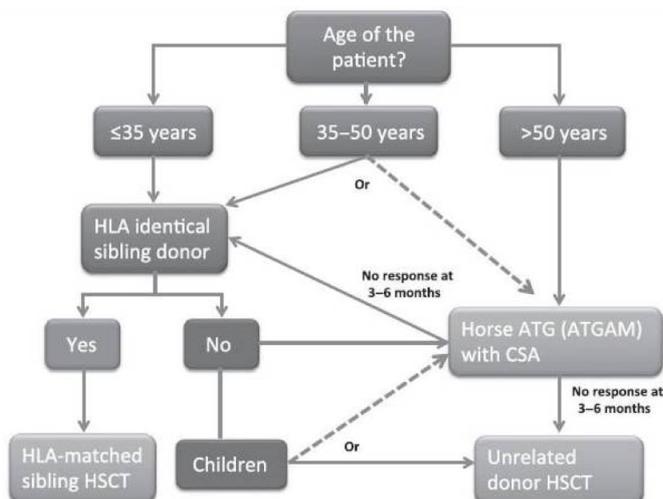


Figura 6. Tratamiento de la AA. Tomado de EBMT SAAWP, Sureda et al. 2015.

Más de un 35% de los pacientes recaen después de un primer ciclo de TIS. La recaída se define como la reaparición de citopenias que requieren tratamiento. Lo primero es evaluar la MO y descartar una EC. Se puede reintroducir la CsA, y si hay respuesta, bajarla muy lentamente (algunos pacientes pueden precisar dosis bajas durante años); si no hay respuesta, está indicado un segundo curso de TIS. No se aconseja TPH de DNE en 1ª recaída (ni en pacientes jóvenes), ya que la probabilidad de respuesta en esta situación es alta (55-60%). Alemtuzumab también puede considerarse en pacientes no candidatos a un segundo curso de TIS.

Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH)

A todos los pacientes potencialmente candidatos a un TPH y a sus hermanos, se les realiza al diagnóstico un tipaje HLA. Si no hay donante familiar compatible, se inicia una búsqueda de donante no emparentado (DNE). El TPH se realizará en un centro acreditado y con experiencia. Antes del TPH: confirmar diagnóstico (descartar EC o SHIM), estricta evaluación de las co-morbilidades, decidir sobre: selección de donante, acondicionamiento, fuente de progenitores, celularidad a infundir...

Indicación de TPH en primera línea: niños y adultos jóvenes con AAG y MG con hermano HLA idéntico. Los pacientes con edad entre 35-50 años deben evaluarse muy bien para considerar su idoneidad para el procedimiento (Figura 6).

Indicación en segunda línea (después de fallo a un curso de TIS): TPH de un DNE HLA compatible (10/10 o 9/10) en < de 35 años, y, según comorbilidades, entre 35-50 años. TPH de hermano HLA idéntico en ese grupo de edad, si no se hizo en primera línea (Figura 7).

Los donantes alternativos, cordón umbilical (TSCU) y haplo idénticos, podrían ser una opción en pacientes refractarios a TIS, con edad y comorbilidades adecuadas, y sin donante compatible. Pero deben considerarse aún experimentales, y solo realizarlos en el ámbito del EBMT y con los protocolos aprobados para estos tipos de TPH. La SG del TPH varía con la edad. Para adultos de 30-50 años con TPH de hermano compatible, la SG a los 5 años es de 70-85%. Un análisis reciente del EBMT muestra resultados similares para DNE, y no lo considera como un factor predictivo negativo de supervivencia. En AA se prefiere la MO como fuente de progenitores, debido a la significativa mayor incidencia de EICH (principal complicación del TPH) tanto aguda (48 vs 31%) como crónica (27 vs 12%) de la SP respecto a la MO. El fallo de injerto, otra complicación importante del TPH en estos pacientes, ha disminuido mucho en los últimos años por varios factores: mejor selección del donante, CsA más tiempo post-TPH (> 9 meses), realización precoz del procedimiento (menos carga transfusional), filtrado e irradiado de los productos transfundidos, y regímenes de acondicionamiento más adecuados. El régimen de acondicionamiento varía según el tipo de TPH y la edad del paciente. En el TPH de hermano HLA idéntico se utiliza ciclofosfamida a altas dosis (<30 años) o fludarabina (>30 años) con ATG o alemtuzumab. No hay datos firmes que permitan concluir qué opción terapéutica es mejor para la AAG. Las ventajas del TIS son la menor mortalidad precoz y que no está limitado por la disponibilidad de donante. Sus riesgos son la probabilidad de recaídas y la EC. El TPH está limitado por la disponibilidad de donante y tiene una mortalidad a corto plazo mayor, y una morbilidad a largo plazo por la EICH. Las ventajas: no hay riesgo de EC ni de recaída.

Los pacientes deben conocer estos aspectos, sobre todo los del grupo de edad intermedia (35-50 años) en los que la supervivencia global con ambas opciones es similar.

Tratamiento de la AA en > 60 años

Es importante excluir el SMD hipoplásico. La edad en sí no contraindica el TIS, pero los resultados son peores que en pacientes más jóvenes (menor tolerancia/mayor toxicidad) y hay que evaluar bien las comorbilidades del paciente, la gravedad de sus citopenias, y sus deseos. Si se descarta el TIS, las posibilidades terapéuticas, además del mejor tratamiento de soporte, son: CsA en monoterapia, andrógenos o alemtuzumab.

Tratamiento de la AA en la gestación

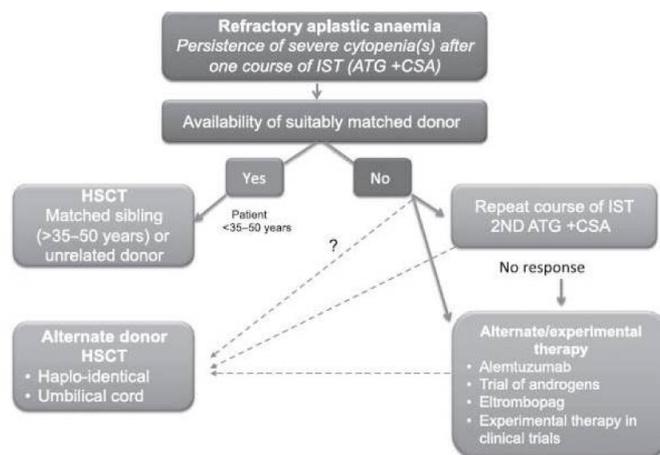


Figura 7. Tratamiento de la AA refractaria. Tomado de Killick SB et al. Guideline for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. British Journal of Haematology, 2016, 172: 187-207.

La AA puede diagnosticarse durante la gestación o presentarse como recaída en una paciente que previamente había respondido a ATG (especialmente en RP). El seguimiento durante este periodo debe ser estrecho, y el principal pilar de tratamiento es las medidas de soporte. El objetivo es mantener plaquetas >20x10⁹/L y transfusión de CH para asegurar la adecuada oxigenación de madre e hijo. La CsA es segura durante la gestación, y podría darse si fuera necesario. La relación con el obstetra es imprescindible, ya que decidirá entre otros, el tipo de parto.

Bibliografía

1. Neal S. Young, Rodrigo T. Calado and Phillip Scheinberg. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. Blood 2006 Oct 15; 108(8): 2509-2519
2. Amy E. De Zern and Eva C. Guinan. Aplastic Anemia in Adolescents and Young Adults. ActaHaematol. 2014; 132 (0): 331-339
3. Kazusa Ishii and Neal S. Young. Anemia of Central Origin. Seminars in Hematology, Vol 52, No 4, October 2015, pp 321-338.
4. Sally B. Killick, Nick Brown, Jamie Cavenagh et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. British Journal of Haematology, 2016, 172, 187-207.
5. J.C. Marsh, G.J. Mufti. Clinical significance of acquired somatic mutations in aplastic anaemia. Int J Hematol (2016) 104: 159-167
6. Seishi Ogawa. Clonal hematopoiesis in acquired aplastic anemia. Blood, 2016 (128): 337-347
7. Phillip Scheinberg and Neal S. Young. How I treat acquired aplastic anemia. Blood, 2012 (120): 1185-1196
8. Maurizio Miano, Carlo Dfour. The diagnosis and treatment of aplastic anemia: a review. Int J Hematol (2015)
9. H. Schrezenmeier, S. Körper and B. Höchsmann. Immunosuppressive therapy for transplant-ineligible aplastic anemia patients. Expert Rev. of Hematol. 8 (1), 89-99 (2015)
10. A. Bacigalupo, S. Giammarco and S. Sica. Bone marrow transplantation versus immunosuppressive therapy in patients with acquired severe aplastic anemia. Int J Hematol (2016) 104: 168-174
11. F. Peinemann, A. M. Labeit. Stem cell transplantation of matched sibling donors compared with immunosuppressive therapy for acquired severe aplastic anaemia: a Cochrane systematic review. BMJ Open 2014; 4: 1-7
12. C. Vallejo. Aplasia Medular Adquirida. Manual Práctico de Hematología Clínica. 5ª Edición (2015). Capítulo 2.2
13. R.Desmond et al. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. Blood, 2014 (123): 1818-1825
14. D. M. Townsley et al. Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia accelerates count recovery and increases response rates. ASH 2015. Blood: 126: 23
15. S. Dhillon, P.L. McCormack. Eltrombopag in severe aplastic anaemia: a guide to its use in the EU. Drugs TherPerspect (2016) 32: 232-237
16. J.C.W. Marsh and G. Mufti. Eltrombopag: a stem cell cookie? Blood, 2014 (123): 1774-1775

Microangiopatías trombóticas

S. Romero, I. Gómez-Seguí, A. Sempere.

Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

Introducción

Las microangiopatías trombóticas (MAT) son un grupo heterogéneo de enfermedades de elevada complejidad diagnóstica. Pueden tener un comienzo agudo o progresivo, ser heredadas o adquiridas, afectar a niños o adultos, y son potencialmente muy graves. A pesar de que comparten una misma fisiopatología, tienen un tratamiento y un pronóstico diferente. El denominador común es una

lesión endotelial con formación de trombos en la microcirculación que condiciona una isquemia tisular con clínica sistémica dependiente de los órganos implicados, junto con trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática (AHMA) caracterizada por la detección de esquistocitos (eritrocitos fragmentados) en el frotis sanguíneo y un Coombs directo (CD) negativo para diferenciarlo de la anemia hemolítica autoinmune (Tabla 1).

Según la etiología del proceso se identifican 2 grupos de límites mal definidos (Tabla 2):

- **MAT primarias:** incluyen la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y las diferentes variedades de síndrome hemolítico urémico (SHU), en las que puede haber un desencadenante pero en las cuales existe una base fisiopatológica bien conocida sobre la que se basa el tratamiento.
- **MAT secundarias:** grupo más heterogéneo que engloba a las MAT asociadas a un agente etiológico más o menos evidente (fármacos, infecciones, neoplasias, post-trasplante, nefropatías, enfermedades autoinmunes...), cuyo tratamiento es el de la causa de base.

Además, distinguimos un grupo particular por las características de las pacientes que son las embarazadas. En esta población, el diagnóstico de MAT puede suponer un reto por el hecho de que el embarazo puede ser un desencadenante de una MAT primaria o debido a que pueden ser MAT asociadas a la propia gestación (eclampsia/preeclampsia, síndrome HELLP e hígado graso agudo del embarazo, Tabla 2).

Ante la sospecha clínico-biológica de una MAT primaria (síndrome PTT-SHU) tras haber descartado causas secundarias, hay que iniciar lo antes posible el recambio plasmático (RP) dado que las pruebas diagnósticas de confirmación pueden tardar varios días, recomendándose su realización en las primeras 4-6 horas desde la sospecha.(1-3). La Figura 1 muestra el algoritmo diagnóstico terapéutico de las MAT.

Púrpura Trombótica Trombocitopénica

La Púrpura Trombótica Trombocitopénica (PTT) se caracteriza analíticamente por una anemia hemolítica microangiopática (AHMA) con trombocitopenia, debida al descenso severo de la actividad de la enzima ADAMTS13 (<10%). La clínica puede ser muy amplia debido a la presencia de eventos trombóticos en la microcirculación en cualquier ór-

Tabla 1. Sospecha diagnóstica de MAT.

Laboratorio	
AHMA	Esquistocitos >1%
	Coombs Directo negativo o débil positivo
	Reticulocitosis
	↑LDH, bilirrubina indirecta
Trombocitopenia	Con frecuencia <30 x 10 ⁹ /L en PTT
Insuficiencia renal	↑ creatinina+/-urea, proteinuria
Hemostasia con D-Dímeros	Generalmente normal
Síntomatología	
Clínica sugestiva de afectación de órgano diana	
Si gastrointestinal solicitar prueba toxina Shiga	
Descartar causas de MAT secundarias	

gano (cerebro, riñón, corazón, intestino, etc). A diferencia de lo que sucede en el SHU atípico, la trombocitopenia suele ser más marcada, generalmente inferior a 30000 plaquetas/mm³ y la afectación neurológica más frecuente que la renal. En el 90-95% de los casos, el déficit de actividad de ADAMTS13 se debe a la presencia de anticuerpos, denominándose PTT adquirida; en el resto de casos, es debido a mutaciones en el gen ADAMTS13 y constituyen la PTT congénita o síndrome de Upshaw-Schulman. La incidencia estimada de la PTT adquirida es de 4-6 casos nuevos por millón de habitantes y año, presenta predominio en la cuarta década de la vida, en el sexo femenino y en la raza negra.(4) Además, en ciertas ocasiones puede encontrarse un desencadenante de la enfermedad, entre los cuales destacan el embarazo.

Fisiopatología

La ADAMTS13 es una enzima proteolítica cuyo acrónimo hace referencia a “A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin-1 motifs, 13rd member of the family”. En condiciones fisiológicas, el factor de von Willebrand (FvW) es liberado por las células endoteliales en forma de multímeros de muy alto peso molecular y queda adherido a la superficie endotelial, donde esta metaloproteasa actúa sobre el dominio A2 del FvW, liberando pequeños fragmentos de FvW, por lo que las plaquetas fluyen por el torrente sanguíneo sin agregarse. Sin embargo, cuando existe un déficit (ya sea congénito o adquirido), las plaquetas circulantes acaban agregándose a estos multímeros a través del complejo glucoproteico GPIb-IX-V, formando trombos que son liberados en el sentido de la circulación produciendo microtrombosis en la circulación terminal.

Clínica

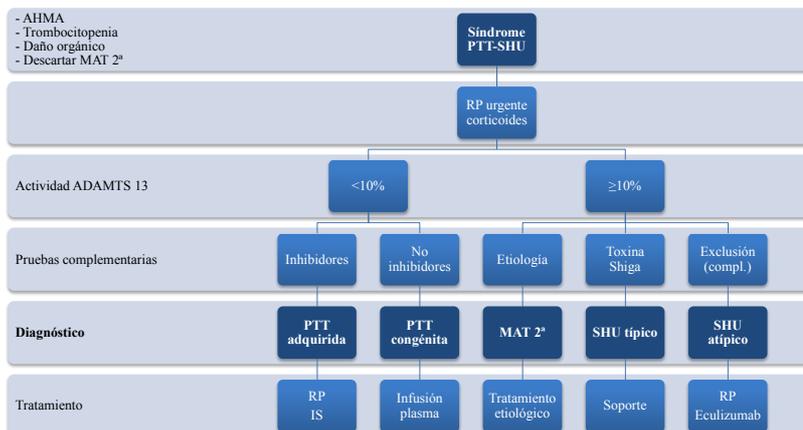


Figura 1. Algoritmo diagnóstico-terapéutico global de las MAT.

Clásicamente, la enfermedad se caracterizaba por la pñntada de Moschowitz (AHMA, trombocitopenia, clínica neurológica, insuficiencia renal y fiebre). Sin embargo, gracias a la implantación del recambio plasmático (RP) como tratamiento urgente, en la mayoría de casos no se observa no se observa esta sintomatología y los únicos hallazgos relevantes suelen ser una bicitopenia marcada en el hemograma. La severidad inicial del cuadro es muy variable: desde formas asintomáticas hasta casos de extrema gravedad Hay que recordar que cualquier órgano puede verse afectado y condicionar una gran variedad de síntomas y signos, lo cual complica el diagnóstico diferencial, como por ejemplo, con una cardiopatía isquémica o un ictus.

Diagnóstico

Ante un cuadro de AHMA asociada a trombocitopenia grave (normalmente inferior a 30000 plaquetas/mm3) con o sin clínica se diagnosticará de síndrome PTT-SHU y se deberá iniciar el RP de forma urgente. El diagnóstico definitivo vendrá dado días después por los niveles de actividad de la ADAMTS13 descendidos (<10%) y la presencia o no de anticuerpos. Antes de iniciar el tratamiento, hay que extraer muestras para la evaluación de la ADAMTS13.

Tratamiento

El tratamiento (Figura 2)(10) de la forma adquirida se basa en el RP y en el uso coadyuvante de corticoides a dosis altas. Sin embargo, un número no desdeñable de pacientes van a alcanzar una respuesta subóptima (incluyendo casos refractarios, con exacerbaciones o recaídas) y, por tanto, van a requerir un tratamiento más intensivo, siendo de elección como segunda línea el rituximab. Además, nuevas terapias con diferentes mecanismos de actuación están emergiendo, algunas de ellas con resultados prometedores. Por ello, probablemente el manejo de esta enfermedad vaya encaminado a combinar diferentes vías fisiopatológicas de actuación para optimizar las respuestas.

Los criterios de respuesta al tratamiento son:

- **Respuesta:** recuentos plaquetares normales (≥ 150.000 plaquetas/mm³ en dos determinaciones consecutivas) con resolución de la afectación orgánica.
- **Remisión completa:** cuando se mantiene la respuesta tras 30 días.
- **Exacerbación:** descenso del número de plaquetas por debajo de la normalidad en los primeros 30 días tras haber alcanzado una respuesta previamente.
- **Recaída:** descenso de la cifra de plaquetas por debajo de la normalidad después de 30 días tras haber alcanzado una respuesta completa previamente.
- **Refractario:** ausencia de duplicación de la cifra de plaquetas tras 4 días de RP o no mejoría o empeoramiento del daño orgánico.

Tabla 2. Clasificación de las MAT.

Microangiopatía	Etiología / Fisiopatología
Primarias	
PTT Congénita (sd. Upshaw-Schulman)	Déficit congénito ADAMTS13
PTT Adquirida	Déficit autoinmune ADAMTS13
SHU Típico	Enterobacterias STEC, neumococo
SHU Atípico	Complemento (congénito y autoinmune), DGKE, THBD, PLG y MMACHC (cong.)
Secundarias	
Fármacos	Mediada por Ac (inmune)
	Toxicidad dosis dependiente
Neoplasias	Adenocarcinomas mucinosos, otros
Infecciones	VIH, VHC, virus influenza, H1N1...
Trasplante	TPH, TOS
Enf. autoinmunes	LES, AR, vasculitis ANCA+, crisis ES
Nefropatías	GN C3, GM, nefropatía IgA
Otras	SAF catastrófico, HTA maligna, CID...
Embarazo	
PTT	Desencadenante de MAT primaria
SHUa	
Eclampsia/preeclampsia	Intrínsecas de la gestación
Síndrome HELLP	
Hígado graso agudo del embarazo	

Recambio plasmático (RP)

El curso natural de la enfermedad sin tratamiento conlleva una mortalidad del 90%, sobre todo en las primeras 24h, de ahí que se considere una emergencia terapéutica. Sin embargo, el RP diario ha modificado el pronóstico de la PTT adquirida, alcanzando supervivencias del 80-90%, (5-6) y por ello sigue siendo el “gold standard” como primera línea. (7-10) Esto es debido a que el RP permite la eliminación de los anticuerpos circulantes y aporta la enzima ADAMTS13. Debe iniciarse lo antes posible ante la sospecha de la enfermedad, realizándose idealmente con plasma cuarentenado(11) e intercambiando de 1 a 1,5 veces el volumen plasmático del paciente. Debe realizarse hasta alcanzar respuesta, sin estar claro si su retirada debe ser brusca o progresiva. Pese a los excelentes resultados, alrededor de un 15% no alcanzan una respuesta completa (incluyendo casos refractarios de muy mal pronóstico) y alrededor de un 40% de los pacientes recaerán, especialmente en el primer año. Estas recaídas se han asociado a niveles persistentemente bajos de ADAMTS13.(12)

Infusión de plasma

Es el tratamiento de elección de la PTT congénita a dosis de 10-15 mL/kg, ya que está en duda el beneficio del RP al no tener que eliminar los anticuerpos circulantes. En la PTT adquirida solo está indicada en los que no se pueda realizar el RP urgente, a dosis de 25-30 mL/kg, y en ningún caso debiera sustituir o demorar el inicio del RP.

Corticoides

Su administración se basa en el origen autoinmune de la PTT adquirida, pese a ello, no está clara la dosis ideal, variando desde 1 hasta 10 mg/kg/día.(9,13-16) El tratamiento se debe mantener hasta una o dos semanas más de haber alcanzado una respuesta, para pasar posteriormente al descenso progresivo durante las siguientes 3-4 semanas.

Rituximab

No existen grandes series que justifiquen el uso del rituximab en la PTT adquirida, aunque en la práctica clínica cada vez sea más habitual su administración. Hay que tener en cuenta que la respuesta puede tardar al menos dos semanas y, por tanto, debe ir acompañado de RP, administrándose tras la realización del RP.

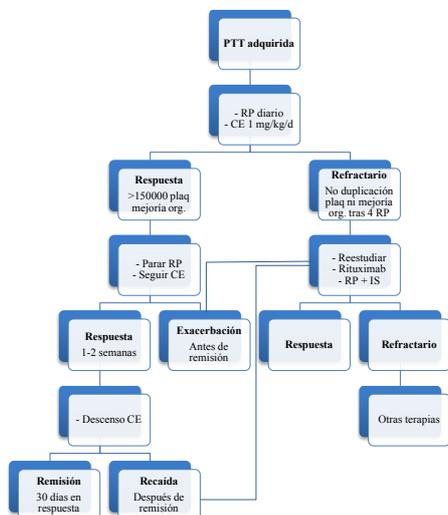


Figura 2. Algoritmo terapéutico de la PTT adquirida (modificado de Coppo P, et al. Hematology. 2015;2015:637-43).

No está claro su uso de forma rutinaria en primera línea en todos los pacientes, aunque algunos autores defienden su utilización en los casos de alto riesgo de fallecimiento (aquellos con afectación neurológica o cardíaca).(15) También existe controversia en cuanto a su administración profiláctica de recaídas en pacientes en remisión completa con persistencia de actividad de la ADAMTS13 descendida.(8,17) Quizás la indicación más clara sea en pacientes que alcancen una respuesta subóptima con el tratamiento estándar, obteniendo respuestas completas entre el 82-100% de los casos.(18-23) Por ello, es considerado como el tratamiento de elección de segunda línea en los casos refractarios, con exacerbaciones y en recaídas.(9,17)

Pacientes refractarios a las terapias previas

En los casos desesperados de no respuesta a las terapias descritas, se ha utilizado RP dos veces al día, bolos de ciclofosfamida, vincristina, ciclosporina o la esplenectomía.

Nuevas terapias

- **N-acetilcisteína:** esta sustancia es capaz de reducir los multímeros de mucina (lo que se traduce en una reducción de la cantidad y viscosidad de la mucosidad), los cuales presentan una estructura similar a los multímeros de FvW. Aunque existen muy pocos casos y con resultados dispares,(24-30) podría tener un papel como adyuvante al tratamiento convencional.
- **Bortezomib:** se han reportado casos puntuales de respuesta al bortezomib en pacientes refractarios,(30-35) aunque no existen grandes series. Su efecto podría estar justificado al destruir las células plasmáticas que producen los anticuerpos frente al ADAMTS13 resistentes al tratamiento convencional,(25,36) ya que el rituximab actúa sobre los linfocitos B causantes de la enfermedad pero no sobre las células plasmáticas.
- **ADAMTS13 recombinante:** terapia potencialmente beneficiosa en la PTT congénita (fase 1 en marcha). En la forma adquirida, el principal problema es el efecto inhibitorio de los anticuerpos que se podría evitar administrándola a dosis altas o bien mediante variantes resistentes a la inhibición de los anticuerpos.
- **Inhibidores de la interacción entre la glicoproteína-Ib-IX-V y el FvW:** resultados prometedores en los ensayos clínicos. Destaca el caplacizumab, que es un nanoanticuerpo monoclonal dirigido frente al dominio A1 del FvW, evitando su interacción con la GPIb-IX-V situada en la superficie plaquetar. Según los resultados de un ensayo clínico fase 2 reciente,(37) es capaz de alcanzar respuestas más precoces (menos RP) con menores tasas de exacerbación, pero con mayores tasas de recaídas una vez finaliza el tratamiento y con un aumento de los fenómenos hemorrágicos leves al inhibir el FvW. Dado su mecanismo de acción, permite controlar más rápidamente las trombosis en la microcirculación y, por tanto, reducir el riesgo de daño orgánico relacionado con la isquemia tisular inicial y la morbi-mortalidad asociada. Su utilización es concomitante a los RP y al tratamiento inmunosupresor, ya que constituye una diana terapéutica diferente.

Síndrome hemolítico urémico

Tabla 3. Diferencias entre el SHU típico y atípico.

Característica	SHU típico	SHU atípico
Población	Niños (<5 años)	Niños/adultos
Frecuencia	90 %	10 %
Fisiopatología	STEC, neuraminidasa	Complemento, otras
Diarrea	1 semana previa	Al diagnóstico
Diagnóstico	Toxina Shiga	Exclusión
RP	Contraindicado	Tratamiento inicial
Tratamiento	Soporte	Eculizumab
Afectación renal crónica	≈25%	≈50% (variable)

El síndrome hemolítico urémico (SHU) constituye un grupo de enfermedades caracterizadas por la presencia de AHMA, trombocitopenia e insuficiencia renal. A diferencia de la PTT, la trombocitopenia suele ser moderada (incluso puede estar ausente al diagnóstico), la anemia más marcada y la afectación renal aparece en la mayoría de los casos siendo más rara la afectación neurológica. Los niveles de actividad de la ADAMTS13 van a ser >10%. Existen dos formas claramente diferenciadas de SHU cuya etiopatogenia y manejo es totalmente diferente (tabla 3).

Síndrome hemolítico urémico (SHU) típico

Es la forma más frecuente (90% de los SHU) y es característica de la población pediátrica (niños menores de 5-6 años). Está relacionada con un daño vascular secundario a toxinas liberadas por bacterias, diferenciándose dos tipos de infección:

- Las más frecuentes son producidas por enterobacterias productoras de toxina Shiga (verotoxina) también conocidas como STEC (del inglés *Shiga-like toxin-producing E. coli*), especialmente *E. Coli O157:H7*, también por el serotipo 1 de *S. Dysenteriae*. Estas toxinas pasan al torrente sanguíneo a través de la mucosa digestiva alterada y llegan a la microcirculación renal donde se produce un daño endotelial que favorece un estado protrombótico local. Suelen ir precedidos por una diarrea enterohemorrágica 1-2 semanas antes y para el diagnóstico tiene especial interés solicitar la prueba de la toxina Shiga en heces, ya que los resultados pueden estar disponibles en 1-2 horas y ayudar al diagnóstico diferencial inicial de las MAT.
- Más raramente, microorganismos productores de neuraminidasa, principalmente el *S. pneumoniae*, pueden producir un SHU, en cuyo caso no está precedido por diarrea sino por infecciones respiratorias.

Por la naturaleza del proceso, el tratamiento es el de soporte por lo cual está contraindicado el RP y no hay evidencia suficiente para utilizar el eculizumab. Aunque la mayoría de pacientes se recuperan sin incidencias al ser autolimitado, un cuarto de los pacientes presentan secuelas renales graves a largo plazo.(39-40)

Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa)

Constituye una enfermedad ultrarrara cuya incidencia está situada alrededor de 0,1 nuevos casos por millón de habitantes y año.(8) A diferencia del SHU típico, su pronóstico es más grave, con una mortalidad en el primer episodio del 10-15% y con un riesgo del 50% desarrollar enfermedad renal terminal. Agrupa alteraciones congénitas del complemento, de genes relacionados con la coagulación (trombomodulina -THBD-, diacilglicerol quinasa-epsilon -DGKE- y plasminógeno -PLG-) y del gen codificante de la aciduria metilmalónica y homocisteinuria tipo C (MMACHC), así como anticuerpos frente al complemento.(38) En este apartado, solo se desarrollarán las relacionadas con el complemento dado que las restantes son muy raras aparecen en el primer año de vida.

Fisiopatología

El sistema del complemento lo constituye un grupo de proteínas cuya función es protegernos frente a diferentes microorganismos. Es un complejo sistema en el cual existen unos elementos de activación frente a diversos estímulos y un sistema de autorregulación para evitar una activación excesiva. En el SHUa existe una desregulación del sistema del complemento por alteración de la vía alternativa, ya sea por mutaciones genéticas (60% de los casos) o por la presencia de anticuerpos (5-10%), lo cual produce un desequilibrio entre los factores activadores y reguladores que deriva en un estado de hiperactividad del complemento. Los genes reguladores del complemento afectados con más frecuencia son el del factor H (CFH), el del factor I (CFI), el de la proteína cofactor del complemento (MCP o CD46) y el de la THBD; los genes implicados en ganancia de función son los del factor C3 (C3), factor B (CFB). Los anticuerpos van dirigidos en la mayoría de los casos sobre el factor H.

Clínica

Al igual que en la PTT, es raro que se observe la pñtada de Moschowitz, siendo la anemia, trombocitopenia y fracaso renal los hallazgos más frecuentes. En el 80% de las ocasiones el inicio es abrupto pero existen formas progresivas de semanas de evolución. Aunque la afectación orgánica es muy diversa, puede aparecer diarrea enterohemorrágica similar a la del SHU típico debido a isquemia intestinal, con la diferencia de estar presente en el momento del diagnóstico. Por otra parte, la gravedad clínica y el pronóstico está en relación con el tipo de proteína del complemento afectada, siendo de muy mal pronóstico las mutaciones del CFH y C3, y de mejor las del MCP.(41) Por último, como ocurría en la PTT, pueden haber situaciones desencadenantes que produzcan una activación del complemento, como infecciones (respiratorias y gastrointestinales incluidas STEC, que imposibilita el diagnóstico diferencial inicial) y embarazo.(42-43)

Diagnóstico

Al igual que la PTT, en el momento inicial es prácticamente imposible realizar un diagnóstico de certeza que diferencie entre los diferentes síndromes PTT-SHU. Dado que no disponemos de una prueba diagnóstica rápida y que el estudio del complemento tarda varias semanas, el diagnóstico es por sospecha y exclusión. Por ello, ante una MAT con afectación renal, si la toxina Shiga es negativa, la actividad de la ADAMTS13 >10% y se hayan descartado causas secundarias, se asumirá el diagnóstico de SHUa (Figura 1). Cabe destacar que la trombocitopenia (criterio obligado de MAT) puede estar ausente al diagnóstico y llevar a confusión, en estos casos, suele desarrollarse durante la evolución posterior del cuadro.

Tratamiento

El tratamiento fundamental se basa en el uso del eculizumab, relegando el RP a la urgencia hasta tener el diagnóstico de certeza, puesto que en monoterapia es menos eficaz.

El RP aporta proteínas reguladoras del complemento y elimina las disfuncionales, así como anticuerpos en los casos frente al CFH. Suele ser el tratamiento inicial por la imposibilidad de diferenciar con la PTT y el SHU típico. Las tasas de respuestas hematológicas y renales suelen ser menores al 50%, especialmente en las alteraciones del CFH y CFI,(43) no presentando beneficio sobre la alteración MCP al no encontrarse en el plasma. Se considera como primera línea junto a tratamiento inmunosupresor con corticoides en los pacientes con anticuerpos frente al FHC. (44-48)

El eculizumab es un anticuerpo monoclonal quimérico humanizado dirigido frente a la fracción C5 del complemento, de tal manera que impide la conversión de C5 a C5a y C5b, evitando al formación del complejo de ataque de membrana (CAM). Por su mecanismo de acción existe un mayor riesgo de infecciones por bacterias encapsuladas, por lo que es obligado vacunar antes de su administración frente al meningococo en adultos, además del neumococo y H. influenzae en población pediátrica. La indicación se estableció por los resultados de dos ensayos clínicos fase 2(49) que demostraron respuestas hematológicas entre en más de 3/4 de los pacientes, mejoría de la función renal y reducción del número de diálisis y RP, independientemente del tipo de mutación o de la presencia o no de anticuerpos. Además, a largo plazo también demostraron mantener la respuesta incluso mejorar progresivamente la función renal y la respuesta hematológica,(50) confirmado en un ensayo clínico reciente con mayor número de pacientes.(51) Por tanto, se considera como primera línea por delante del RP en todos los casos,(41) salvo en aquellos que respondan al RP antes de 5 ciclos.(52) Por último, no existen estudios con suficiente seguimiento y relevancia estadística para aportar información sobre la discontinuación del tratamiento, aunque parece ser que alrededor de 1/3 de los pacientes recaerían (la mayoría asociado a mutaciones del gen CFH) y serían rescatados de nuevo con éxito tras reintroducir el eculizumab.(53-54) Por ello, hoy en día su administración es indefinida y, solo en casos particulares, se podría valorar su discontinuación con una estrecha monitorización posterior.(41)

Los resultados con el trasplante de riñón, necesario por la enfermedad renal terminal, han sido poco alentadores antes de la llegada del eculizumab, puesto que muchos pacientes recaían o perdían el injerto al ser la mayoría proteínas de síntesis hepática. Aunque con el trasplante hepato-renal o hepático más RP o eculizumab pre-trasplante se han obtenido

buenos resultados a largo plazo,(55-60) debido a la mortalidad del proceso, la dificultad de disponibilidad de órganos y la existencia de alternativas menos agresivas, se considera como segunda línea en casos seleccionados.

"Highlights"

En cuanto a las MAT...

- Las MAT son un amplio grupo de enfermedades heterogéneas, con una etiopatogenia, tratamiento y pronóstico distinto, siendo el denominador común el hallazgo de microtrombos en la circulación terminal.
- Ante la sospecha de un síndrome PTT-SHU hay que iniciar urgentemente el RP.

En cuanto a la PTT...

- Se caracterizan por la presencia de AHMA, trombocitopenia severa y actividad de la ADAMTS13 <10%.
- El déficit de ADAMTS13 puede ser genético (PTT congénita o síndrome de Upshaw-Schulman) o autoinmune (PTT adquirida), por la existencia de anticuerpos anti-ADAMTS13.
- El tratamiento de elección en primera línea es el RP junto con corticoides a dosis altas, que debe iniciarse ante la sospecha diagnóstica, antes de obtener los resultados de ADAMTS13.
- El tratamiento de elección de segunda línea es el rituximab, incluyendo casos de exacerbaciones, recaídas y refractariedad.
- Terapias prometedoras podrían tener un papel en el futuro en el tratamiento de la PTT como N-acetilcisteína, bortezomib, ADAMTS13 recombinante o anticuerpos monoclonales inhibidores de la interacción plaqueta – FvW.
- El manejo de esta enfermedad está evolucionado hacia la actuación de forma conjunta frente a diferentes mecanismos de acción de su fisiopatología (aportación de la ADAMTS13 + inmunosupresión + degradación del trombo).

En cuanto al SHUa...

- El SHU es un diagnóstico sindrómico que incluye AHMA, trombocitopenia menos grave que la PTT e insuficiencia renal.
- La forma típica está producida por infecciones por STEC o menos frecuentemente por neumococo, aparecen en la infancia, son de buen pronóstico y el tratamiento es de soporte, estando contraindicado el RP.
- La forma atípica es un diagnóstico de exclusión, está producida principalmente por alteraciones congénitas del complemento y es de peor pronóstico por el daño renal crónico (el cual varía en función del tipo de mutación).
- El tratamiento de elección del SHUa es el eculizumab, sin embargo, hasta llegar al diagnóstico de exclusión, está indicado realizar el RP.

Bibliografía

1. Pereira A, Mazzara R, Monteagudo J, Sanz C, Puig L, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma exchange. *Ann Hematol.* 1995 Jun;70(6):319-23.
2. Díaz-Cremades J, Fernández-Fuertes F, Ruano JA, Tapia M, Soler S, et al. Concurrent thrombotic thrombocytopenic purpura and antiphospholipid syndrome: a rare and severe clinical combination. *Br J Haematol.* 2009 Nov;147(4):584-5.
3. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* 2012 Aug;158(3):323-35.
4. Reese JA, Muthurajah DS, Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired ADAMTS13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60:1676-82.
5. Rock GA, Shumak KH, Busckard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: Canadian Apheresis Study. *N Engl J Med.* 1991;325(6):393-7.

6. Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med*. 1991;325(6):398-403.
7. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood*. 2010;116(20):4060-9.
8. Contreras E, de la Rubia J, Del Río-Garma J, Díaz- Ricart M, García-Gala JM, Lozano M. Diagnostic and therapeutic guidelines of thrombotic microangiopathies of the Spanish Apheresis Group. *Med Clin (Barc)*. 2015;144(7):331.e1-331.e13.
9. Sayani FA, Abrams CS. How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2015;125(25):3860-7.
10. Coppo P, Froissart A. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura beyond therapeutic plasma exchange. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:637-43.
11. Del Río-Garma J, Álvarez-Larrán A, Martínez C, Muncunill J, Castellà D, de la Rubia J, et al. Methylene blue-photoinactivated plasma versus quarantine fresh frozen plasma in thrombotic thrombocytopenic purpura: a multicentric, prospective cohort study. *Br J Haematol*. 2008;143(1):39-45.
12. Ferrari S, Scheiflinger F, Rieger M, Mudde G, Wolf M, Coppo P, et al. Prognostic value of anti-ADAMTS 13 antibody features (Ig isotype, titer, and inhibitory effect) in a cohort of 35 adult French patients undergoing a first episode of thrombotic microangiopathy with undetectable ADAMTS 13 activity. *Blood*. 2007;109(7):2815-22.
13. Franchin G, Diamond B. Pulse steroids: how much is enough? *Autoimmun Rev*. 2006;5(2):111-3.
14. Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M, Laurenti L, Klersy C, Pieresca C, et al. High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study. *Ann Hematol*. 2010;89(6):591-6.
15. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvadi F, et al. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol*. 2012;158(3):323-35.
16. Sarode R, Bandarenko N, Brecher ME, Kiss JE, Marques MB, Szczepiorkowski ZM, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research. *J Clin Apher*. 2014;29(3):148-67.
17. Lim W, Vesely SK, George JN. The role of rituximab in the management of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2015;125(10):1526-31.
18. Scully M, Cohen H, Cavenagh J, Benjamin S, Starke R, Killick S, et al. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab in associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br J Haematol*. 2007;136(3):451-61.
19. Jasti S, Coyle T, Gentile T, Rosales L, Poiesz B. Rituximab as an adjunct to plasma exchange in TTP: a report of 12 cases and review of literature. *J Clin Apher*. 2008;23(5):151-6.
20. Ling HT, Field JJ, Blinder MA. Sustained response with rituximab in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: a report of 13 cases and review of the literature. *Am J Hematol*. 2009;84(7):418-21.
21. De la Rubia J, Moscardó F, Gómez MJ, Guardia R, Rodríguez P, Sebrango A, et al. Efficacy and safety of rituximab in adult patients with idiopathic relapsing or refractory thrombotic thrombocytopenic purpura: results of a Spanish multicenter study. *Transfus Apher Sci*. 2010;43(3):299-303.
22. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2011;118(7):1746-53.
23. Froissart A, Buffet M, Veyradier A, Poullin P, Provôt F, Malot S, et al. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange: experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med*. 2012;40(1):104-11.
24. Chapin J, Weksler B, Magro C, Laurence J. Eculizumab in the treatment of refractory idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2012;157(6):772-4.
25. Shortt J, Oh DH, Opat SS. ADAMTS13 antibody depletion by bortezomib in thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2013;368(1):90-92.
26. George JN, López JA, Konkle BA. N-Acetylcysteine: an old drug, a new insight, a potentially effective treatment for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*. 2014;54(5):1205-7.
27. Li GW, Rambally S, Kamboj J, Reilly S, Moake JL, Udden MM, et al. Treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura with N-acetylcysteine: a case report. *Transfusion*. 2014;54(5):1221-4.
28. Rottenstreich A, Hochberg-Klein S, Rund D, Kalish Y. The role of N-acetylcysteine in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(4):678-83.
29. Cabanillas G, Popescu-Martinez A. N-acetylcysteine for relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura: more evidence of a promising drug. *Am J Ther*. 2016;23(5):e1277-9.
30. Acedillo RR, Govind M, Kashgary A, Clark WF. Treatment of severe, refractory and rapidly evolving thrombotic thrombocytopenic purpura. *BMJ Case Report*. 2016 Jun 9;2016.
31. van Balen T, Schreuder MF, de Jong H, van de Kar NC. Refractory thrombotic thrombocytopenic purpura in a 16-year-old girl: successful treatment with bortezomib. *Eur J Haematol*. 2014;92(1):80-82.
32. Mazepa MA, Raval JS, Moll S, Ma A, Park YA. Bortezomib induces clinical remission and reduction of ADAMTS13 inhibitory antibodies in relapsed refractory idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2014;164(6):900-2.
33. Yates S, Matevosyan K, Rutherford C, Shen Y-M, Sarode R. Bortezomib for chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura: a case-report. *Transfusion*. 2014;54(8):2064-7.
34. Patel PP, Becker J, Freyer C, Griffiths E, Thompson JE, Wang ES. Rituximab- refractory thrombotic thrombocytopenic purpura responsive to intravenous but not subcutaneous bortezomib. *Transfusion*. 2016;56(4):970-4.
35. Patriquin CJ, Thomas MR, Dutt T, McGuckin S, Blombery PA, Cranfield T, et al. Bortezomib in the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2016;173(5):779-85.
36. Park SJ, Cheong HI, Shin JI. Antibody depletion by bortezomib through blocking of antigen presentation. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1364-5.
37. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knöbl P, Wu H, et al. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2016;374(6):511-22.
38. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2014;371(19):654-66.
39. Siegler R, Oakes R. Hemolytic uremic syndrome: pathogenesis, treatment and outcome. *Curr Opin Pediatr*. 2005;17(2):200-4.
40. Oakes RS, Siegler RL, McReynolds MA, Pysher T, Paiva AT. Predictors of fatality in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics*. 2006;117(5):1656-62.
41. Blasco M, Rodríguez S, Campistol JM. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Med Clin (Barc)*. 2015;145(10):438-45.
42. Sellier-Leclerc AL, Frémeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Macher MA, Niaudet P, Guest G, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(8):2392-400.
43. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(10):1844-59.
44. Schwartz J, Padmanabhan A, Aquilino N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the seventh special issue. *J Clin Apher*. 2016;31(3):149-62.
45. Kwon T, Dragon-Durey MA, Macher MA, Baudouin V, Maisin A, Peuchmaur M, et al. Successful pre-transplant management of a patient with anti-factor H autoantibodies haemolytic uremic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(6):2088-90.
46. Lionet A, Provôt F, Glowacki F, Frémeaux-Bacchi V, Hazzan M. A case of adult atypical haemolytic uremic syndrome related to anti-factor H autoantibodies successfully treated by plasma exchange, corticosteroids and rituximab. *NDT Plus*. 2009;2(6):458-60.
47. Dragon-Durey MA, Sethi SK, Bagga A, Blanc C, Blouin J, Ranchin B, et al. Clinical features of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(12):2180-7.
48. Boyer O, Balzamo E, Charbit M, Biebuyck-Gouge N, Salomon R, Dragon-Durey MA, et al. Pulse cyclophosphamide therapy and clinical remission in atypical hemolytic uremic syndrome with anti-complement factor H autoantibodies. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(5):923-7.
49. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2169-81.
50. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, Babu S, Bedrosian CL, Cohen DJ, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int*. 2015;87(5):1061-73.
51. Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM, Cataland SR, Espinosa M, Gaber AO, et al. Terminal Complement inhibitor eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome: a single-arm, open-label trial. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(1):84-93.
52. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Use of eculizumab for atypical haemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(11):643-57.
53. Sahutoglu T, Basturk T, Sakaci T, Koc Y, Ahab E, Sevinc M, et al. Can eculizumab be discontinued in aHUS? Case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(31):e4330.
54. Fakhouri F, Fila M, Provôt F, Delmas Y, Barbet C, Châtelet V, et al. Pathogenic variants in complement genes and risk of atypical hemolytic uremic syndrome relapse after eculizumab discontinuation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;31. [Epub ahead of print].
55. Jalanko H, Peltonen S, Koskinen A, Puntilla J, Isoniemi H, Homberg C, et al. Successful liver-kidney transplantation in two children with aHUS caused by a mutation in complement factor H. *Am J Transplant*. 2008;8(1):216-21.
56. Saland JM, Shneider BL, Bromberg JS, Shi PA, Ward SC, Magid MS, et al. Successful split liver-kidney transplant for factor H associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(1):201-6.
57. Saland JM, Ruggenenti P, Remuzzi G, and the Consensus Study G. Liver-Kidney transplantation to cure atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(5):940-9.
58. Haller W, Milford DV, Goodship TH, Sharif K, Mirza DF, McKiernan PJ. Successful isolated liver transplantation in a child with atypical hemolytic uremic syndrome and a mutation in complement factor H. *Am J Transplant*. 2010;10(9):2142-7.
59. Wilson C, Torpey N, Jaques B, Strain L, Talbot D, Manas D, et al. Successful simultaneous liver-kidney transplant in an adult with atypical uremic syndrome associated with a mutation in complement factor H. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(1):109-12.
60. Tran H, Chaudhuri A, Concepcion W, Grimm PC. Use of eculizumab and plasma exchange in successful combined liver-kidney transplantation in a case of atypical HUS associated with complement factor H mutation. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(3):477-80.



Con la colaboración de ALEXION

REVISTA AVHH **avhh.org** NIF: G-97783120 ASOCIACION VALENCIANA DE HEMATOLOGIA Y HEMOTERAPIA AV. DE LA PLATA, 20 46013 VALENCIA DE LA
Mono-gráfico
1er Curso Enf. Hematológicas Raras

nº 6

Una publicación periódica de la AVHH

Valencia, noviembre de 2016

ISSN

2445-1010 (Ed. Internet)

2445-1029 (Ed. Impresa)



<http://www.avhh.org/>