

GLORIA M. CÓNSOLE-AVEGLIANO

# ENFERMEDADES HEMATOPOYÉTICAS

# ENFERMEDADES HEMATOPOYÉTICAS

GLORIA M. CÓNSOLE-AVEGLIANO



Cónsole Avegliano , Gloria Miriam

Enfermedades hematopoyéticas / Gloria Miriam Cónsole Avegliano . - 1a ed. -  
La Plata : EDULP, 2025.

Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online

ISBN 978-631-6568-51-9

1. Medicina. I. Título.

CDD 610



EDITORIAL DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA (EDULP)

48 N.º 551-599 / La Plata B1900AMX / Buenos Aires, Argentina

+54 221 644 7150

[edulp.editorial@gmail.com](mailto:edulp.editorial@gmail.com)

[www.editorial.unlp.edu.ar](http://www.editorial.unlp.edu.ar)

Diseño y diagramación: Erica Anabela Medina

Edulp integra la Red de Editoriales de las Universidades Nacionales (REUN)

Primera edición, 2025

Queda hecho el depósito que marca la Ley 11723

© 2025 - Edulp

Impreso en Argentina

## **Dedicatoria**

A mi esposo Dr. Hugo Avegliano, a mis hijos Gustavo y Guillermo y a mis queridos nietos Bianca y Lorenzo.

A Dios: generador de las fuerzas para desarrollar mi vocación Docente-Investigadora y para vencer los numerosos obstáculos que me permitieron llegar a los logros obtenidos.

# Índice

<b>Prefacio de la autora .....</b>	<b>11</b>
<b>Agradecimientos .....</b>	<b>12</b>

## **CAPÍTULO 1**

<b>Hemocitopoyesis .....</b>	<b>13</b>
1.1 Hemocitopoyesis prenatal y postnatal .....	13
1.2 Etapas de la hemocitopoyesis.....	14
1.3 Factores estimuladores e inhibidores del crecimiento de colonias .....	16
1.4 Hemocitopoyesis.....	17
1.5 Eritropoyesis.....	21
1.6 Leucopoyesis.....	24
1.7 Trombocitopoyesis.....	27
Referencias .....	27

## **CAPÍTULO 2**

<b>Embriología - Histología de la médula ósea y de la sangre .....</b>	<b>29</b>
2.1 Embriología de la médula ósea .....	29
2.2 Histología de la médula ósea.....	29
2.3 Histología de la sangre .....	34
2.4 Estructura del eritrocito.....	37
2.5 Funciones del eritrocito .....	38
2.6 Glóbulos blancos o leucocitos.....	38
2.7 Plaquetas o trombocitos.....	43
2.8 Componentes del plasma.....	44
2.9 Embriología - Histología de los órganos linfoides .....	44
Referencias .....	55

## **CAPÍTULO 3**

<b>Clasificación de las enfermedades hemopoyéticas.....</b>	<b>57</b>
Referencias .....	62

## **CAPÍTULO 4**

<b>Enfermedades eritrocitarias: anemias .....</b>	<b>63</b>
4.1 Clasificación etiológica de las anemias .....	64

4.2 Clasificación morfológica de las anemias .....	65
4.3 Clasificación según severidad de las anemias .....	69
4.4 Diagnóstico de las anemias .....	70
4.5 Clínica de las anemias .....	71
Referencias .....	72
 <b>CAPÍTULO 5</b>	
<b>Anemia ferropénica y otras anemias microcíticas .....</b>	<b>73</b>
5.1 Anemia por deficiencia de hierro (anemia ferropénica) .....	73
5.2 Anemia de las enfermedades crónicas (AEC) .....	80
5.3 Anemias sideroblásticas .....	82
Referencias .....	83
 <b>CAPÍTULO 6</b>	
<b>Anemias megaloblásticas .....</b>	<b>84</b>
6.1 Anemia por deficiencia de vitamina B12 .....	84
6.2 Anemia por deficiencia de ácido fólico .....	86
6.3 Anemias por déficit de vitamina B12 y ácido fólico .....	88
6.4 Anemia perniciosa .....	91
Referencias .....	94
 <b>CAPÍTULO 7</b>	
<b>Anemias hemolíticas .....</b>	<b>95</b>
<b>A. Anemias hemolíticas intracorporales hereditarias por enzimopatías.</b>	
7.1 Anemia por deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6FD) .....	97
7.2 Anemia por deficiencia de piruvato-quinasa .....	98
7.3 Anemia por deficiencia de pirimidina nucleotidasa .....	99
<b>B. Anemias hemolíticas intracorporales hereditarias con alteraciones de membrana.</b>	
7.4 Esferocitosis hereditaria .....	99
7.5 Eliptocitosis hereditaria .....	102
7.6 Estomatocitosis hereditaria .....	103
7.7 Xerocitosis hereditaria .....	103
<b>C. Anemias hemolíticas extracorporales o extrínsecas.</b>	
7.8 Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) .....	105
7.9 Hiperesplenismo .....	108
7.10 Anemia hemolítica autoinmune (AHAI) .....	109
7.11 Anemia hemolítica medicamentosa .....	111
<b>D. Anemias hemolíticas microangiopáticas.</b>	
7.12 Anemia hemolítica microangiopática .....	113
7.13 Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) .....	113
7.14 Síndrome urémico hemolítico (SUH) .....	114
<b>E. Anemias hemolíticas macroangiopáticas.</b>	
7.15 Anemia hemolítica cardíaca traumática .....	114
7.16 Hemoglobinuria de la marcha .....	114
7.17 Anemias hemolíticas por agentes físicos y químicos .....	115
7.18 Anemias hemolíticas por agentes infecciosos eritrocitarios .....	115
7.19 Anemias hemolíticas por toxinas .....	115
7.20 Enfermedad hemolítica del recién nacido .....	115
7.21 Anemias hemolíticas postransfusionales .....	116
Referencias .....	118



## CAPÍTULO 8

<b>Hemoglobinopatías y talasemias</b> .....	119
<i>A. Hemoglobinopatías.</i>	
8.1 Hemoglobinopatía S: drepanocitosis o anemia de células falciformes (ACF) .....	123
8.2 Persistencia hereditaria de Hb F .....	128
8.3 Hemoglobina E .....	128
<i>B. Talasemias.</i>	
8.4 $\alpha$ -talasemias .....	132
8.5 $\beta$ talasemias .....	137
8.6 Enfermedad de la Hb H .....	144
8.7 Síndrome de hidropesía fetal .....	146
Referencias .....	146

## CAPÍTULO 9

<b>Anemias aplásicas</b> .....	148
9.1 Aplasia medular adquirida (AM) .....	148
9.2 Anemia de Fanconi .....	150
9.3 Síndrome de Shwachman- Diamond .....	152
9.4 Disqueratosis congénita (síndrome de Zinsser-Cole-Engman) .....	152
Referencias .....	153

## CAPÍTULO 10

<b>Enfermedades leucocitarias</b> .....	154
10.1 Leucocitos .....	154
10.2 Leucopoyesis .....	155
10.3 Leucocitosis y leucopenias .....	155
Referencias .....	163

## CAPÍTULO 11

<b>Leucemias</b> .....	164
11.1 Leucemias: generalidades .....	164
11.2 Leucemia linfoblástica aguda (LLA) .....	166
11.3 Leucemia mieloblástica aguda (LMA) .....	174
11.4 Leucemia linfática crónica (LLC) .....	183
11.5 Leucemia prolinfocítica B (LP-B) .....	190
11.6 Leucemia prolinfocítica T (LP-T) .....	191
11.7 Leucemia de células vellosas (LCV) o tricoleucemia .....	191
11.8 Leucemia linfocítica de células T granulares .....	193
11.9 Leucemia de células NK .....	193
11.10 Leucemia-linfoma T del adulto HTLV1+ .....	193
11.11 Leucemia mieloide crónica (LMC) .....	195
11.12 Leucemia neutrofílica crónica (LNC) .....	204
11.13 Leucemia eosinofílica crónica (LEC) .....	205
11.14 Mastocitosis .....	205
Referencias .....	206

## CAPÍTULO 12

<b>Síndromes mieloproliferativos crónicos</b> .....	209
12.1 Leucemia mieloide crónica (ver 11.11) .....	209
12.2 Policitemia vera (PV) .....	209

12.3 Mielofibrosis primaria (MFP) .....	213
12.4 Trombocitemia esencial (TE).....	216
Referencias .....	222

## CAPÍTULO 13

<b>Síndromes mielodisplásicos</b> .....	224
Etiopatogenia.....	224
Epidemiología.....	224
Clasificación.....	224
Diagnóstico.....	227
Clínica.....	231
Tratamiento.....	231
Referencias.....	234

## CAPÍTULO 14

<b>Síndromes linfoproliferativos y linfomas Hodgkin y no Hodgkin</b> .....	235
<b>I. Síndromes linfoproliferativos</b> .....	235
A. <i>Síndromes linfoproliferativos infecciosos virales</i> .....	235
14.1 Mononucleosis infecciosa (VEB).....	235
14.2 Citomegalovirus (CMV).....	236
14.3 Herpes virus (VHH).....	236
14.4 Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) .....	237
14.5 Enfermedad de Castleman (VHH-8).....	238
B. <i>Síndromes linfoproliferativos infecciosos parasitarios</i> .....	239
14.6 Toxoplasmosis .....	239
C. <i>Síndromes linfoproliferativos metabólicos</i> .....	240
14.7 Enfermedad de Gaucher .....	240
14.8 Enfermedad de Niemann-Pick .....	241
14.9 Enfermedad de Tay-Sachs .....	242
14.10 Histiocitosis X .....	243
D. <i>Síndromes linfoproliferativos inmunes</i> .....	244
14.11 Síndrome linfoproliferativo autoinmune (SLA) .....	244
14.12 Síndrome linfoproliferativo postransplante .....	246
<b>II. Linfomas</b> .....	246
<b>1. Neoplasias de células B</b> .....	247
A. <i>Neoplasias de células B precursoras</i> .....	249
14.13 Leucemia linfoblástica aguda (LLA) .....	249
14.14 Linfoma linfoblástico B (LBL) (5%).....	250
B. <i>Neoplasias de células B periféricas (maduras)</i> .....	251
14.15 Linfoma linfocítico de LB pequeños (4%).....	251
14.16 Leucemia linfocítica crónica (20%) .....	251
14.17 Linfoma linfoplasmocítico (Macroglobulinemia de Waldenström (1%).....	252
14.18 Mieloma múltiple (1%).....	253
14.19 Plasmocitoma.....	254
14.20 Linfoma de células del manto (5-10%) .....	254
14.21 Linfoma folicular (20-30%) .....	255
14.22 Linfoma difuso de células B grandes (30%) .....	256
14.23 Linfoma de Burkitt (5%).....	257
14.24 Linfoma de LB de zona marginal (5%) .....	258
14.25 Tricoleucemia (2%) .....	259

<b>2. Neoplasias de LT</b> .....	259
<i>C. Neoplasias de células T y NK maduras</i> .....	262
14.26 Linfoma de células T maduras .....	262
14.27 Micosis fungoides. ....	263
14.28 Síndrome de Sézary .....	264
14.29 Linfoma linfoblástico de células NK .....	264
14.30. Linfoma angioinmunoblástico.....	265
<b>3. Linfoma Hodgkin</b> .....	265
14.31 No clásico.....	267
14.32 Clásico: esclerosis nodular, celularidad mixta, predominio linfocíticos, depleción linfocitaria .....	267
<b>4. Linfoma no-Hodgkin (no-H)</b> .....	276
14.33 Linfoma no-H .....	276
14.34 Linfoma <i>in situ</i> .....	286
<b>5. Neoplasias de histiocitos</b> .....	286
14.35 Histiocitosis maligna en ganglio linfático .....	286
14.36 Sarcoma histiocítico .....	287
14.37 Histiocitosis de células de Langerhans (CL) .....	287
14.38 Sarcoma de células de Langerhans .....	288
14.39 Sarcoma/tumor de células dendríticas foliculares.....	288
14.40 Sarcoma de células dendríticas interdigitadas .....	289
Referencias .....	290

## CAPÍTULO 15

<b>Gammopatías monoclonales, amiloidosis y mieloma</b> .....	295
15.1 Gammopatía monoclonal de significado incierto (MGUSI) (15.X) .....	300
15.2 Macroglobulinemia de Waldenström (MW) .....	302
15.3 Enfermedades de cadenas pesadas .....	304
15.4 Crioglobulinemia.....	305
15.5 Amiloidosis.....	305
15.6 Mieloma múltiple (MM).....	313
Referencias .....	322

## CAPÍTULO 16

<b>Sistema mononuclear fagocítico (SMF)</b> .....	324
16.1 SMF.....	324
16.2 Linfocitosis hemofagocítica (LHH) .....	330
16.3 Histiocitosis .....	334
16.4 Histiocitosis sinusal con linfadenopatía (enfermedad de Rosai-Dorfman) .....	335
16.5 Histiocitosis de células de Langerhans (HCL) .....	336
16.6 Sarcoma de células de Langerhans .....	338
16.7 Sarcoma histiocítico (SH) .....	339
16.8 Enfermedad de Erdheim-Chester (EEC).....	340
16.9 Enfermedades de Gaucher.....	341
16.10 Enfermedad de Niemann-Pick .....	343
16.11 Mucopolisacaridosis (MPS) .....	344
Referencias .....	349

## CAPÍTULO 17

<b>Hemostasia primaria y secundaria</b> .....	351
17.1 Hemostasia primaria .....	351

17.2 Hemostasia secundaria o coagulación .....	355
Referencias .....	357

## **CAPÍTULO 18**

<b>Trastornos de la hemostasia primaria .....</b>	<b>359</b>
18.1 Púrpuras vasculares hereditarias .....	361
18.2 Púrpuras vasculares adquiridas .....	362
18.3 Púrpuras trombocitopénicas hereditarias .....	366
18.4 Púrpuras trombocitopénicas adquiridas .....	368
18.5 Púrpuras trombopáticas hereditarias.....	378
18.6 Púrpuras trombopáticas adquiridas.....	381
18.7 Enfermedad de von Willebrand (EvW) .....	383
Referencias .....	385

## **CAPÍTULO 19**

<b>Etapas de la coagulación y coagulopatías.....</b>	<b>386</b>
19.1 Fisiología de la coagulación.....	386
19.2 Mecanismos de control del proceso de la coagulación.....	391
19.3 Factores plasmáticos de la coagulación .....	392
19.4 Fibrinólisis .....	397
19.5 Coagulopatías congénitas .....	403
19.6 Coagulopatías adquiridas .....	412
Referencias.....	423

## **CAPÍTULO 20**

<b>Enfermedad tromboembólica .....</b>	<b>425</b>
20.1 Trombosis arterial.....	425
20.2 Trombosis venosa .....	426
20.3 Triada de Virchow .....	426
20.4 Trombofilias.....	427
20.5 Factores de riesgo.....	430
20.6 Trombosis venosa profunda (TVP).....	431
20.7 Trombosis embólica pulmonar (TEP) .....	441
20.8 Tratamiento de las trombosis.....	444
Referencias.....	445



## **Prefacio de la autora**

La presente obra actualiza conceptos sobre las enfermedades hemopoyéticas. Se han reunido trabajos de hematólogos, genetistas, epidemiólogos y clínicos involucrados en su diagnóstico y tratamiento.

Mi experiencia como docente en Histopatología e Inmunología me ha permitido presentar con idoneidad los aportes en dichas especialidades. Deseo que dichos aportes permitan que los estudiantes y los profesionales de la salud actualicen sus conocimientos y optimicen las estrategias terapéuticas.

## Agradecimientos

A quienes despertaron mi vocación por la investigación científica: *Prof. Dr. Bernardo Houssay, Prof. Dr. Herberto Prieto Díaz y Prof. Dr. Ricardo R. Rodríguez.*

A mi querido Maestro: *Prof. Dr. César Gómez Dumm.*

A quienes me alentaron para retomar las tareas de investigación y docencia en momentos muy difíciles: *Prof. Dr. Eduardo Charreau y Dr. Rodolfo Goya.*

A Erica Medina por su esfuerzo en la compaginación de la obra.

# CAPÍTULO 1

## HEMOCITOPOYESIS

La **hemocitopoyesis** es un proceso complejo a través del cual las células troncales hematopoyéticas proliferan y se diferencian, dando lugar a los distintos tipos de células maduras circulantes: **eritrocitos, granulocitos, linfocitos, monocitos y plaquetas**. Dichas células tienen una vida media corta, por lo que deben renovarse de modo permanente ante la demanda de las necesidades sanguíneas periféricas.

En el adulto, la hemocitopoyesis tiene lugar en la médula ósea (MO), en donde una intrincada red de células estromales y sus productos, regulan cada una de las etapas que conducen a la generación de células primitivas, intermedias y maduras. Alteraciones en la hemocitopoyesis pueden conducir a situaciones de sobreproducción de células (ej.: leucemias), o a una producción deficiente de las mismas (ej.: anemias aplásticas).

### 1.1 Hemocitopoyesis prenatal y postnatal

Ocurre en varios órganos que desempeñan su función hematopoyética en tres etapas sucesivas (**fig. 1.1**).

Hemocitopoyesis prenatal y postnatal											
+ Actividad -Declinación	Hemocitopoyesis										
	Vida prenatal							Vida postnatal			
	1º mes		2º mes	3º mes	4º mes	5º mes	6º mes	3 meses finales	período neonatal	infancia adolescen.	resto de la vida
	día 18	día 22									
Saco vitelino	Islotes wolff-Pander Vasos sanguíneos: CFU (Pluripotenciales)	Eritocitos nucleados (en sangre)									
Hígado			++	++	+	+	+-	+-	-		
			Glóbulos rojos (anucleados), linfocitos, granulocitos, megacariocitos								
Médula ósea				+	++	++	++	+++	+++ +	++++	++++
				Tronco mieloide: glóbulos rojos (anucleados), granulocitos, plaquetas, monocitos							
				Tronco linfoide: linfocitos B, linfocitos T, linfocitos NK							
Bazo				Pulpa roja: glóbulos rojos, granulocitos, megacariocitos							
				Pulpa blanca: linfocitopoyesis B							
Timo				Linfocitopoyesis T							
Ganglios linfáticos				Linfocitopoyesis B							

**Fig. 1.1. Hemocitopoyesis prenatal y postnatal** (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).

## 1.2 Etapas de la hemocitopoyesis

### Etapa 1. Saco vitelino (figs. 1.2- 1.3)

Se inicia durante la semana 3, el día 18 de gestación humana, a partir del mesodermo extraembrionario (células mesenquimáticas) que reviste la pared del **saco vitelino** (epitelio endodérmico), formándose islotes sanguíneos: los **islotes hemangiogénos de Wolff y Pander** (figs. 1.2-1.3). En dichos islotes aparecen hendiduras que luego se transformaran en cavidades; las células más periféricas se aplanan originando el endotelio de los vasos y las restantes, contenidas centralmente, son las *células madre hematopoyéticas pluripotenciales* (células troncales) o también llamadas CFU pluripotenciales (*unidades formadoras de colonias*). Estas células madres pluripotenciales o *hemocitoblastos* pueden dar origen a todos los tipos de células que se encuentran en la sangre del embrión, ya que poseen gran capacidad proliferativa generando células del próximo estadio de diferenciación y también un número menor del tipo de célula madre original, representando esto último la posibilidad de contar con una reserva capaz de reponer líneas celulares. Por lo tanto, a partir de la pared del saco vitelino se generan los primeros glóbulos rojos del embrión. Los mismos son células grandes, nucleadas, conteniendo hemoglobina (Hb) en su citoplasma. El día 22 de gestación, entran en la corriente sanguínea, antes de que el tubo cardíaco comience a latir. Durante las 6 primeras semanas los eritrocitos circulantes derivan del saco vitelino.

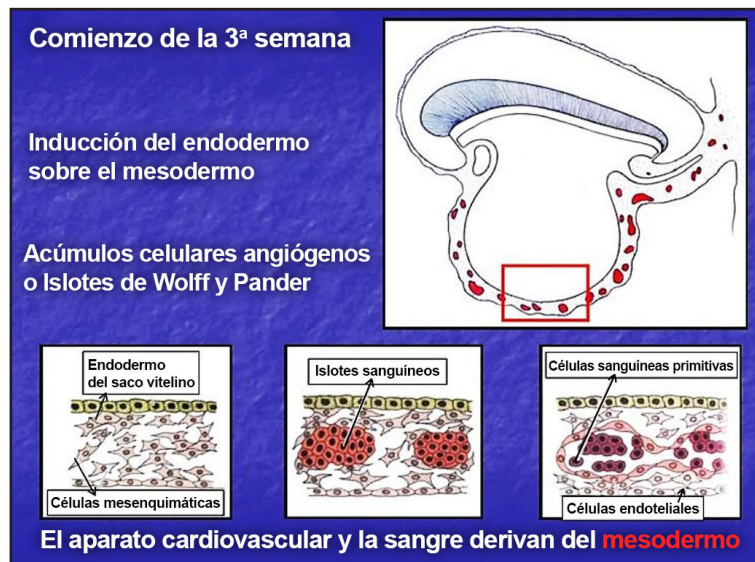


Fig. 1.2. Islotes hemangiogénos de Wolff y Pander.

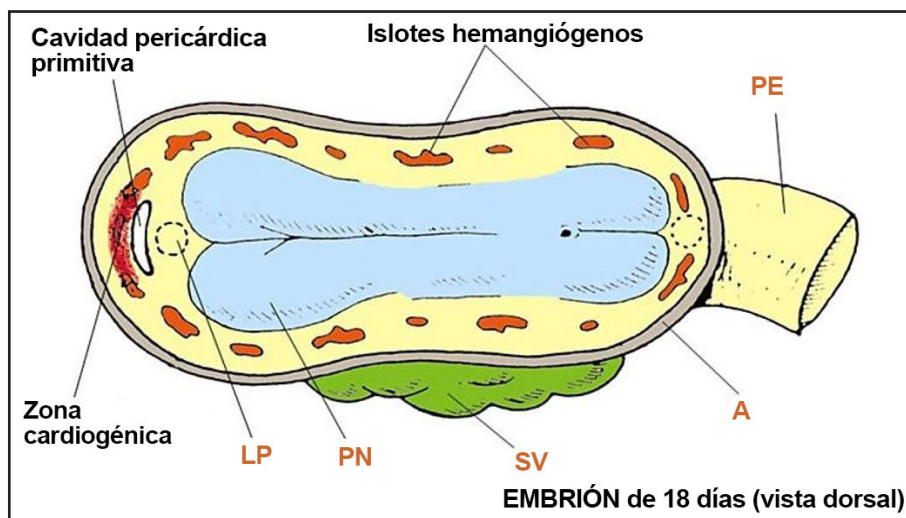


Fig. 1.3. Islotes hemangiogénos de Wolff y Pander (Embriología Humana, Gómez Dummm).



## Etapa 2. Hígado

La segunda etapa transcurre en el **hígado**, la que se inicia antes de extinguirse la del saco vitelino. A partir de la sexta semana de gestación, el hígado reemplaza al saco vitelino y se convierte en la fuente principal de células sanguíneas, generando además de glóbulos rojos, granulocitos, linfocitos y megacariocitos. La hematopoyesis hepática tiene lugar en el *espacio perisinusoidal*, es decir, entre las células hepáticas (hepatocitos) y la pared endotelial de los capilares sinusoides. Los eritrocitos producidos por el hígado son muy diferentes de los derivados del saco vitelino ya que en esta etapa poseen diferentes tipos de hemoglobina en su citoplasma. Si bien la producción hepática de eritrocitos persiste hasta el período neonatal temprano, la misma comienza a declinar en el sexto mes de embarazo. En este momento la formación de glóbulos rojos pasa a la *médula ósea*, que representa el sitio definitivo de la hematopoyesis en los adultos. Se sabe que en ausencia del cortisol, la hematopoyesis queda limitada al hígado.

Antes de que la hematopoyesis se establezca definitivamente en la médula ósea, y mientras persiste la actividad hepática, se observan focos de proliferación celular en epiplón, amígdalas, tejido linfóide nodular y difuso de los sistemas digestivo, respiratorio, urinario y genital, así como en los órganos linfoides como **bazo, timo y ganglios linfáticos**.

En el *bazo*, la *pulpa roja* presenta, entre el tercer y sexto mes de vida prenatal, glóbulos rojos, granulocitos y megacariocitos; los mismos han derivado de las células madres pluripotenciales que provienen del hígado. A partir del sexto mes, esta producción de la pulpa roja decae y se mantiene en forma exigua hasta el final del embarazo. En la *pulpa blanca* del bazo se observa una regular actividad linfopoyética, a partir de linfocitos procedentes de la médula ósea: *linfocitos B (LB)*, responsables de la producción de anticuerpos y *linfocitos T (LT)*, responsables de reacciones inmunes de las células. Precisamente a partir del tercer mes de vida prenatal existen linfocitos “pre T” procedentes de la médula ósea que colonizan en el *timo*, en donde proliferan, se informan y maduran a LT, abandonando este órgano a través de la circulación sanguínea, lo cual les permite llegar a órganos linfoides secundarios; en ellos pueblan áreas llamadas “zonas timo dependientes”. La actividad hematopoyética del timo continúa hasta la adolescencia.

Los *ganglios linfáticos* comienzan a funcionar como centros hematopoyéticos a partir del cuarto mes de vida prenatal y continúan con esa actividad durante toda la vida. Han sido colonizados por linfocitos procedentes de la médula ósea (LB) y del timo (LT).

## Etapa 3. Médula ósea (MO)

La tercera etapa transcurre en la *médula ósea*, iniciándose en el tercer mes de vida prenatal, cuando la hematopoyesis está comenzando a declinar en el hígado, así como en algunos órganos linfoides como bazo y timo. La médula ósea es colonizada por las células madres pluripotenciales que proceden del hígado, mediante la circulación sanguínea. Dichas células, igual que en las etapas anteriores, poseen gran capacidad proliferativa, lo que les permite generar células del próximo estadio de diferenciación y cierto porcentaje del tipo de célula madre original, en función de mantener una reserva celular pluripotencial. En esta etapa muy temprana del desarrollo, las CFU pluripotenciales activas se subdividen en dos líneas distintas: las células del *tronco mieloide o CFU-S* (S spleen = bazo), por observaciones realizadas en bazos irradiados; las mismas son precursoras de tipos celulares sanguíneos: eritrocitos, granulocitos (neutrófilos, eosinófilos, basófilos), monocitos y plaquetas. La otra línea celular o del *tronco linfóide* (CFU- L) genera todos los tipos de linfocitos: pre-B, los pre-T y los NK (Natural Killer). Los primeros se transforman en LB, en la misma médula ósea; los segundos se convierten en LT en el timo, después de abandonar la médula ósea mediante la circulación sanguínea. Por último los LT y LB colonizan a los órganos linfáticos secundarios, en donde anidan y se reproducen. Los linfocitos NK son asesinos naturales, responsables de la inmunidad antitumoral: matan células neoplásicas

mediante sustancias que afectan a las membranas plasmáticas; se forman en la médula ósea, no pasan por el timo, y se hallan en la sangre, linfa y tejido mesenquimático.

Los eritrocitos que se generan en la médula, en la etapa prenatal, son similares a los que se forman después del nacimiento. No obstante, las hemoglobinas que contienen en su citoplasma son diferentes, pues cambian a lo largo del desarrollo. Cuanto más primitiva es la hemoglobina, mayor afinidad posee por el oxígeno. El feto, en cambio, produce sucesivamente Hb F y Hb A. La hemoglobina fetal (Hb F) tiene mayor afinidad hacia el oxígeno, que la forma adulta. Esto es ventajoso para el feto, el que depende de la concentración de oxígeno de la sangre materna. Los eritrocitos del feto contienen mayor proporción de Hb F que de Hb A, mientras que en la vida postnatal estas proporciones se invierten. A partir del cuarto mes de vida intrauterina, la Hb A comienza a reemplazar a la Hb F. La Hb A representa en el momento del nacimiento el 22 %, de toda la hemoglobina; a los 6 meses de vida postnatal, un 90%; al año de vida un 97%, y finalmente un 99% de la hemoglobina total durante el resto de la vida.

La molécula de hemoglobina presente en el citoplasma de los eritrocitos, en las diferentes etapas hematopoyéticas, es un complejo compuesto por cuatro átomos de hierro (Fe) aportado por los nutrientes mediante la circulación sanguínea, y una proteína (globina) sintetizada a partir del ADN de estadios más tempranos de la eritropoyesis (eritroblastos). Está constituida por cuatro cadenas polipeptídicas, que serán para la Hb F 2 cadenas  $\alpha$  y 2 cadenas  $\gamma$ , mientras que para la Hb A (del adulto), 2 cadenas  $\alpha$  y 2 cadenas  $\beta$ . La Hb Fetal del adulto difiere de la sintetizada en el período fetal, por la sustitución de un aminoácido en la posición 136 de la cadena polipeptídica  $\gamma$ .

### 1.3 Factores estimuladores e inhibidores del crecimiento de colonias

Se ha demostrado la existencia de factores solubles necesarios para la supervivencia, proliferación y maduración de las colonias.

**a. Factores estimuladores:** (CSF, del inglés *colony stimulating factor*) o **factores de crecimiento hematopoyético:** son sintetizados por macrófagos, linfocitos T estimulados por linfoquinas, células endoteliales y fibroblastos. Algunos se producen en lugares distantes y son transportados a la MO, como la *eritropoyetina* (EPO), que se produce en las células intersticiales del riñón. Los CSF son *glicoproteínas* codificadas por genes.

Entre los factores estimuladores se destacan: *stem cell factor* (c-kit), IL-3, IL-6, IL-11, IL-12, progenitores mieloides (GM-CSF), progenitores linfoides (IL-7), basófilos-mastocitos: IL-4, granulocitos: (G-CSF), eosinófilos: IL-5, precursores eritroides (eritropoyetina), plaquetas (trombopoyetina: TPO), macrófagos (M-CSF).

Los genes para los factores GM-CSF y M-CSF, así como el oncogén *c-fms* (codifica el receptor celular para el factor M-CSF), están localizados en la región q2-q3 del cromosoma 5. Las anomalías en esta región predisponen a padecer síndromes mielodisplásicos y leucemias mieloblásticas. El gen de la EPO está localizado en el cromosoma 7, región q11-q12, zona asociada con las anomalías cromosómicas de las leucemias secundarias.

**b. Factores inhibidores:** las células hematopoyéticas son moduladas por sustancias inhibidoras como las isoferritinas ácidas, las chalonas procedentes de granulocitos, los interferones, el factor de necrosis tumoral (TNF) y el factor de crecimiento transformante beta (TFG- $\beta$ ). Algunas de estas sustancias tienen acciones opuestas, dependiendo de la serie celular sobre la que actúen; por ejemplo, la prostaglandina E, *in vitro*, inhibe el crecimiento de las UFC-GM, mientras que estimula el de la BFU-E. El MIP-1  $\alpha$  (del inglés *macrophage inflammatory protein-1*  $\alpha$ ) inhibe la formación de las colonias multipotenciales y estimula a los precursores más comprometidos.

## 1.4 Hemocitopoyesis (figs. 1.4-1.5)

La hemocitopoyesis permite la diferenciación: células madre (CFU) → células precursoras → eritrocitos → leucocitos → trombocitos.

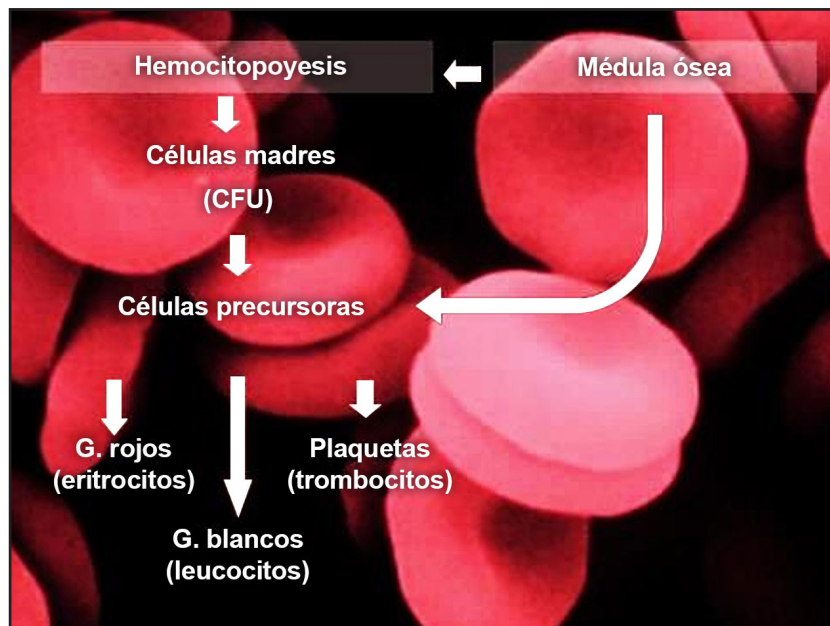


Fig. 1.4 Hemocitopoyesis (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).

La hemocitopoyesis se inicia con la **célula CFU pluripotencial** que se diferencia a **célula CFU multipotencial** y desarrolla las series: **eritrocítica, plaquetaria y leucocitaria**.

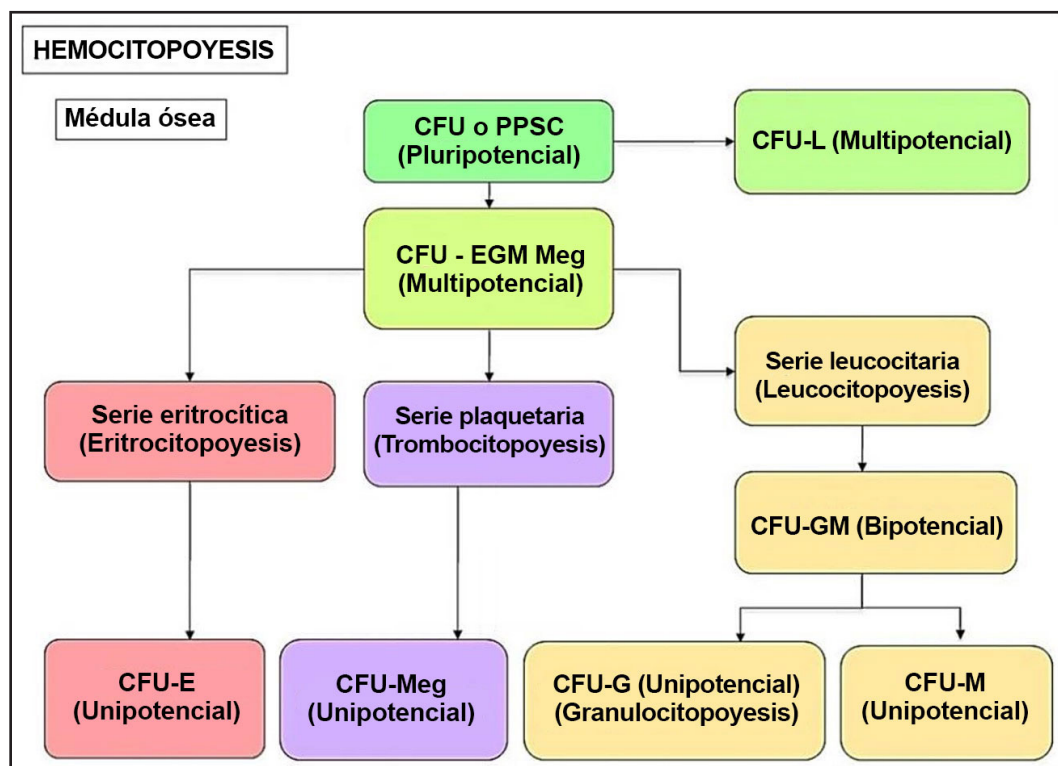
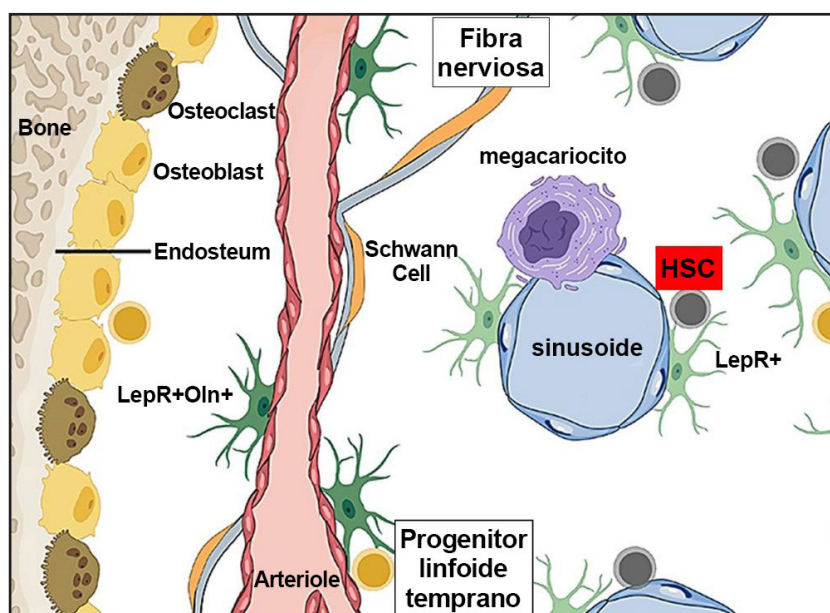
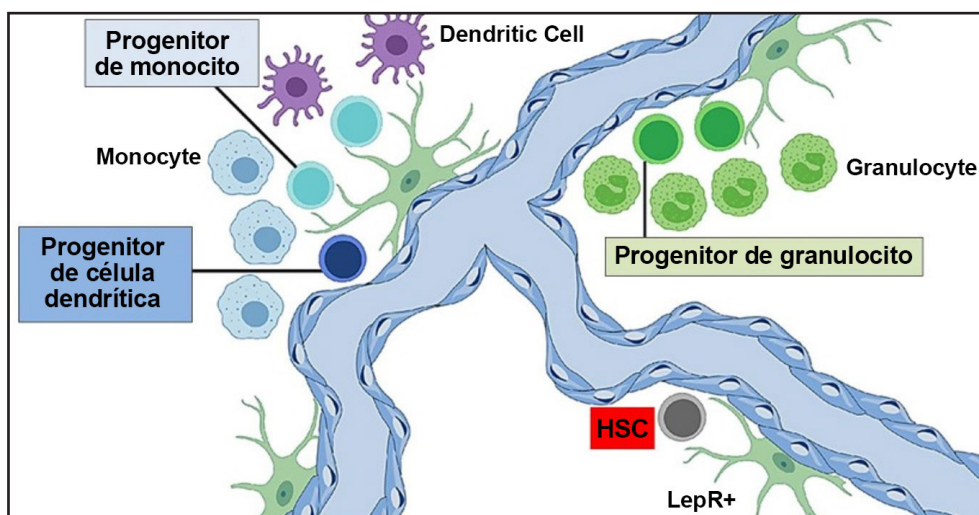


Fig. 1.5 Hemocitopoyesis (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).

Las **células madre hematopoyéticas (HSC)** participan de la hemotocitopoyesis en la médula ósea adulta y se diferencian a células maduras necesarias para mantener el recuento de células sanguíneas y la función inmune. Se han detectado HSC reguladoras de la hemocitopoyesis en diferentes *nichos perisinusoidales* (microambientes) en la médula ósea adulta y en el bazo. Las células estromales y las células endoteliales LepR<sup>+</sup> sintetizan los factores necesarios para el mantenimiento de las HSC. Existen factores críticos para su mantenimiento que no se sintetizan en la médula ósea, como la trombopoyetina transportada desde el hígado hasta la médula ósea. Los progenitores de granulocitos, progenitores dendríticos de monocitos y linfocitos residen en nichos espacialmente distintos a lo largo de los vasos sanguíneos sinusoidales (Comazzetto et al, 2021) (**Figs. 1.6-1.7**).



**Fig. 1.6 Hemocitopoyesis en nichos perivasculares** (Comazzetto, 2021).

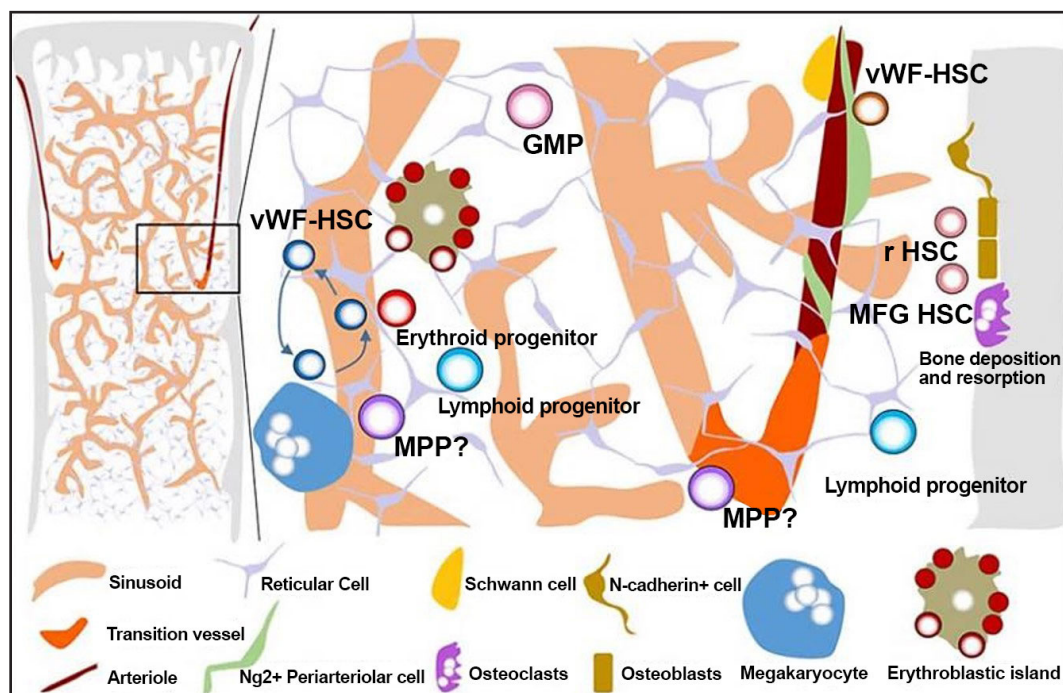


**Fig. 1.7 Hemocitopoyesis en nichos perivasculares** (Comazzetto, 2021).

Los estudios de imágenes de HSC y su interacción con nichos candidatos se han basado en imágenes ex vivo de tejidos fijados. Se debe definir la arquitectura espacial de la hemocitopoyesis en la MO para comprender cómo este tejido garantiza una diferenciación gradual y equilibrada para satisfacer la demanda del organismo, descifrar alteraciones de la hematopoyesis durante la enfermedad y diseñar sistemas de órganos para la producción de células sanguíneas ex vivo. La médula ósea contiene un microambiente único que proporciona nichos que respaldan la autorrenovación y la diferenciación de



células madre hematopoyéticas (HSC), progenitores multipotentes (PMP) y progenitores comprometidos con el linaje para producir la gran cantidad de células sanguíneas necesarias para mantener la vida (Lucas, 2021) (**fig. 1.8**).



**Fig. 1.8 Representación esquemática de la organización espacial de la MO** (Lucas D, 2021). Endostio, vasculatura y red de células estromales reticulares definen los volúmenes para la hematopoyesis. vWF+HSC: residen en un nicho sinusoidal/megacariocítico/reticular lejos de las arteriolas. Endostio y vWF residen en nicho arteriolar enriquecido en células Ng2+. Subconjuntos de HSC-reserva HSC y MFG-HSC se localizan en regiones endostiales donde proliferan en respuesta al estrés. GMP se distribuyen a través de la MO y forman grupos en respuesta al estrés. Los progenitores linfoides se han asignado al endostio, pero también a diferentes tipos de células reticulares. La eritropoyesis tiene lugar en islas eritroblásticas adyacentes a sinusoides que sustentan a los progenitores eritroides.

La investigación con HSC se afianzó en la década del 50 con la demostración de que las células de la médula ósea inyectadas por vía IV pueden rescatar a los ratones irradiados al restablecer la producción de células sanguíneas. Nació el concepto de *HSC multipotentes* autorrenovables. En los 60 años se produjo una explosión en el desarrollo y uso de herramientas para evaluar el comportamiento de subconjuntos capaces de producir células sanguíneas. Se han formulado modelos jerárquicos de hematopoyesis cada vez más complejos y una lista creciente de elementos intrínsecos y extrínsecos que regulan viabilidad, autorrenovación y linaje de las HSC (Eaves, 2015). No todas las células hematopoyéticas de larga vida derivan de células madre hematopoyéticas (HSC). Los linajes celulares dependientes de HSC y las células hematopoyéticas residentes en tejidos independientes surgen durante el desarrollo embrionario. Los experimentos embriológicos y genéticos clásicos, los datos de rastreo del destino celular, las imágenes celulares y los estudios de transcriptómica brindan información sobre las trayectorias moleculares/celulares que forman el sistema hematopoyético completo (Dzierzak y Bigas, 2018). Las células madre hematopoyéticas (HSC) de repoblación adulta emergen en cantidades bajas en la gestación a partir de un subconjunto de endotelio arterial, a través de una transición endotelial a hematopoyética. El *endotelio hemogénico arterial* productor de HSC requiere la señalización de  $\beta$ -catenina. Antes y durante la formación de estas HSC iniciales, se especifican miles de progenitores eritro-mieloides (EMP) derivados del saco vitelino. Los EMP aseguran la supervivencia embrionaria antes del establecimiento de un sistema hematopoyético permanente y proporcionan subconjuntos de macrófagos tisulares de larga vida. Se realizó un análisis espacio-temporal de la emergencia de EMP y se documentaron los pasos morfológicos de la transición endotelial a hematopoyética. La aparición de EMP redondeadas a partir de grupos poligo-

nales de células Kit (+) se inicia antes del establecimiento de la vasculatura venosa y arterial arborizada en el saco vitelino. En embriones que carecen de circulación funcional, los EMP redondeados de Kit (+) todavía emergen completamente de la vasculatura del saco vitelino sin remodelar. La hematopoyesis definitiva en el saco vitelino emerge del endotelio hemogénico sensible a Wnt independientemente de la circulación y de la identidad arterial (Marco y col., 2016).

El descubrimiento de que los ratones inmunodeficientes podían injertarse con células humanas proporcionó un enfoque poderoso para estudiar las HSC. Se compararon modelos humanizados y de ratón para identificar mecanismos colaboradores en futuras investigaciones preclínicas (Doulatov y col., 2012). Mendelsshon y Frenette (2014) discutieron los mecanismos intrínsecos, las interacciones microambientales y la comunicación con las células circundantes involucradas en la regulación de HSC durante la homeostasis y en la regeneración después de una lesión a fin de valorar sus implicancias en una terapia regenerativa. Cada vez está más claro que las células madre mesenquimáticas (CMM) representan un componente importante del nicho de células madre hematopoyéticas en la médula ósea. Se han definido los subgrupos de células mesenquimáticas (Mendelsshon y Frenette, 2015). Los nichos son microambientes tisulares locales que mantienen y regulan las células madre. La hematopoyesis proporciona un modelo para comprender las células madre y sus nichos perivascuales, creado en parte por células estromales mesenquimáticas y células endoteliales. Las preguntas pendientes se refieren a la complejidad celular del nicho, el papel del endostio y la heterogeneidad funcional entre los microambientes perivascuales (Morrison y Scadden, 2014). Las células sanguíneas e inmunitarias derivan de HSC. Las poblaciones madre y progenitoras se han considerado poblaciones homogéneas discretas. Sin embargo, los avances tecnológicos han revelado una heterogeneidad significativa de HSC, con evidencia de una segregación temprana del linaje de HSC y progenitores de linaje restringido dentro del compartimiento. Se sugirió que los llamados modelos basados en continuos pueden ayudar a consolidar observaciones experimentales aparentemente divergentes en este campo (Haas y col., 2018).

Las HSC experimentan una declinación funcional progresiva con el tiempo debido a factores estresantes tanto internos como externos, lo que lleva al envejecimiento del sistema hematopoyético. Una comprensión integral de los mecanismos moleculares subyacentes al envejecimiento de las HSC es valiosa para desarrollar nuevas terapias para el rejuvenecimiento de las HSC y para prevenir la aparición de varias enfermedades asociadas con la edad y neoplasias malignas hematológicas. Existen factores intrínsecos y extrínsecos a las células. En particular, la epigenética y la inflamación se han implicado en el envejecimiento, la clonalidad y la oncogénesis de las HSC (Fujino y col., 2022).

El envejecimiento de las HSC se acompaña de una capacidad de autorrenovación reducida, deterioro de la orientación, diferenciación sesgada mieloide y otros defectos en la función de reconstitución hematopoyética. Aunque el número de HSC aumenta con la edad, no puede compensar los defectos de las HSC envejecidas. Para determinar cómo se producen los defectos de las HSC envejecidas, se describieron las vías de señalización y la epigenética de las HSC jóvenes y envejecidas, así como del nicho de la médula ósea en el que residen. Es de valor estudiar las estrategias de rejuvenecimiento considerando los mecanismos moleculares, ya que pueden tener una relevancia clínica significativa (Xia y col., 2020). Las células madre y progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica (HSPC), movilizadas por el factor estimulante de colonias de granulocitos, se utilizan como fuente para el trasplante de células madre autólogas y alogénicas. El uso de HSPC movilizadas tiene varias ventajas sobre las HSPC tradicionales derivadas de la médula ósea, incluido un proceso de recolección menos invasivo para el donante, mayores rendimientos de HSPC y una reconstitución hematopoyética más rápida en el receptor. Durante años, los mecanismos por los cuales las citoquinas y otros agentes movilizan las HSPC de la médula ósea no se entendieron por completo. Se han investigado los eventos que subyacen a la movilización de HSPC y se abordaron las interacciones entre las células madre y su nicho (de Kruijf y col., 2020). El proceso regulado de producción de sangre se logra a través de la organización jerárquica de subconjuntos de HSC y sus progenies. Los estudios genéticos en ratones han demostrado que el ciclo celular está controlado por la compleja interacción entre las señales extrínsecas y las vías reguladoras intrínsecas involucradas en la autorrenovación y diferenciación. La desregulación de estos programas celulares puede transformar a las HSC o a las células progenitoras hematopoyéticas (HPC)

en células madre iniciadoras de enfermedades y puede dar lugar a neoplasias malignas hematopoyéticas. Se estudiaron los componentes básicos de la maquinaria del ciclo celular y se analizaron sus principales redes celulares reguladoras de la latencia y la progresión del ciclo celular de las HSC. Esto ayudaría a los investigadores y médicos a comprender mejor la patogenia de los trastornos sanguíneos relevantes y a desarrollar nuevas estrategias para la manipulación terapéutica de las HSC (Hao y col., 2016).

- **Compartimientos celulares:** el sistema hematopoyético puede ser dividido en base al grado de madurez de las células que lo conforman y a los distintos linajes celulares que se generan. De acuerdo al grado de maduración celular, se han identificado cuatro compartimientos:

1. **Células troncales hematopoyéticas (CTH):** capaces de auto-renovarse y **multipotenciales** (dan origen a los distintos linajes sanguíneos). Las CTH corresponden al 0.01% del total de células nucleadas presentes en la MO. Se sabe que estas células tienen una morfología linfoblastoide, las cuales expresan antígenos como CD34, CD90, CD117 y CD133 y que carecen de la expresión de antígenos de linajes específicos, como CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD33, CD38, CD45, CD57, CD71, glicoforina A, etc.

2. **Células progenitoras hematopoyéticas (CPH) multipotenciales:** han perdido su capacidad de auto-renovación, pero conservan su potencial proliferativo. Constituyen el segundo compartimiento que corresponde a 90% de las células hematopoyéticas residentes en la cavidad medular.

3. **Células bipotenciales o monopotenciales.**

4. **Células sanguíneas circulantes:** los precursores hematopoyéticos maduran y generan las células sanguíneas circulantes.

- **Generación de linajes hematopoyéticos**

a. **Mieloide:** comprende: granulocitos: neutrófilos, basófilos y eosinófilos, monocitos, eritrocitos y trombocitos.

b. **Linfoide:** LB, LT y células NK.

## 1.5 Eritropoyesis (figs. 1.9-1.10)

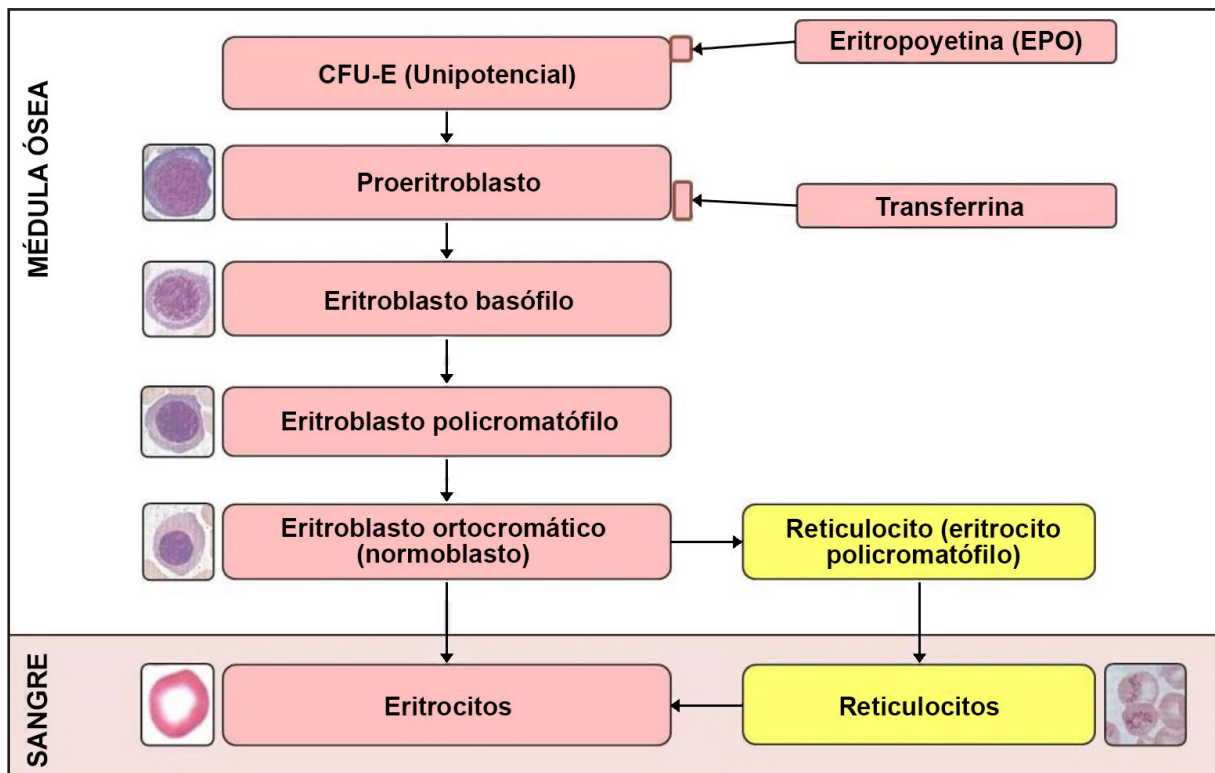
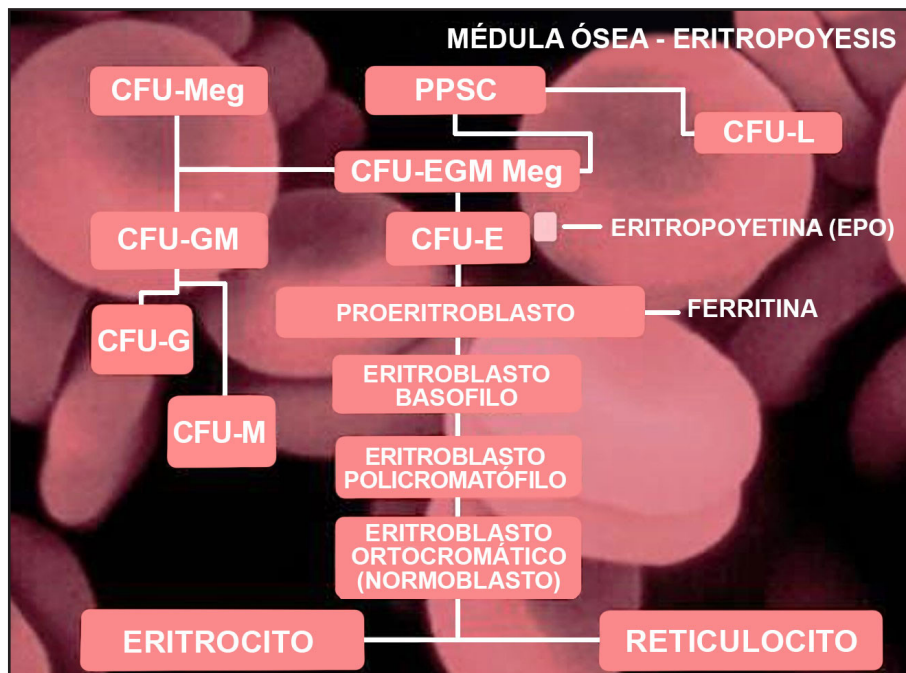


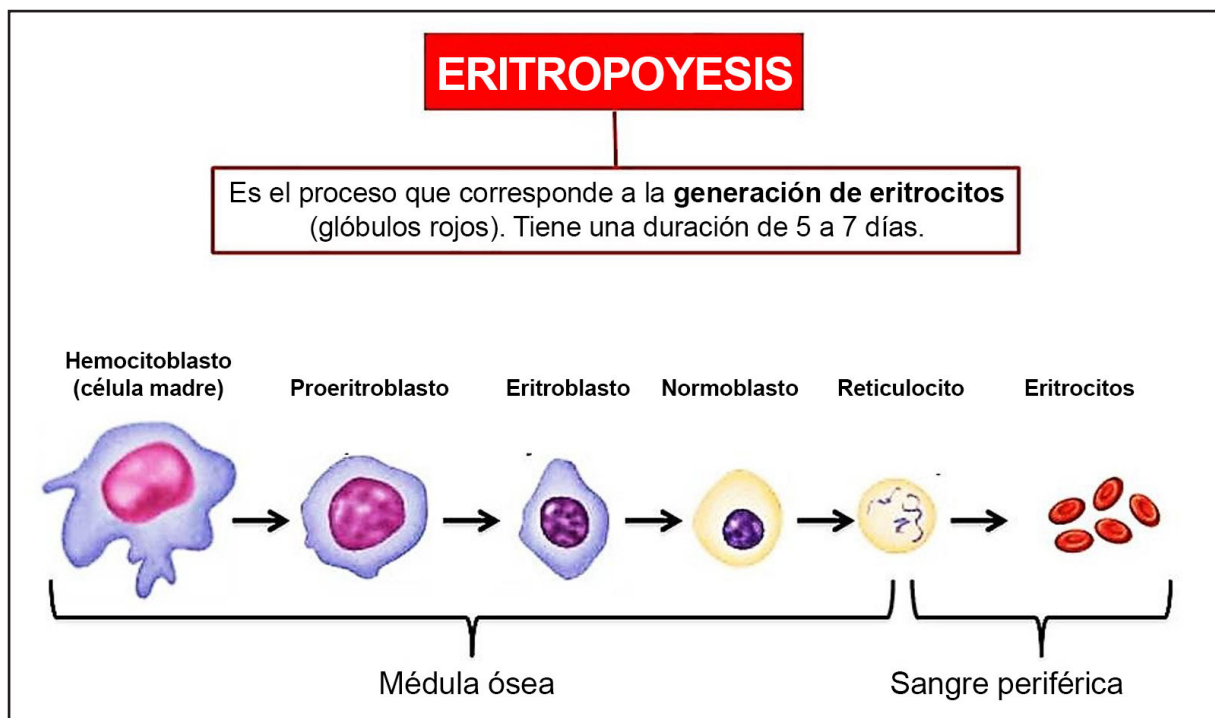
Fig. 1.9 Eritropoyesis (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).

En la **fig. 1.10** se señala la colonia (CFU-E) que desarrolla la eritropoyesis.



**Fig. 1.10 Eritropoyesis** (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).

La eritropoyesis dura 5 a 7 días (**fig. 1.11**).



**Fig. 1.11 Eritropoyesis.**

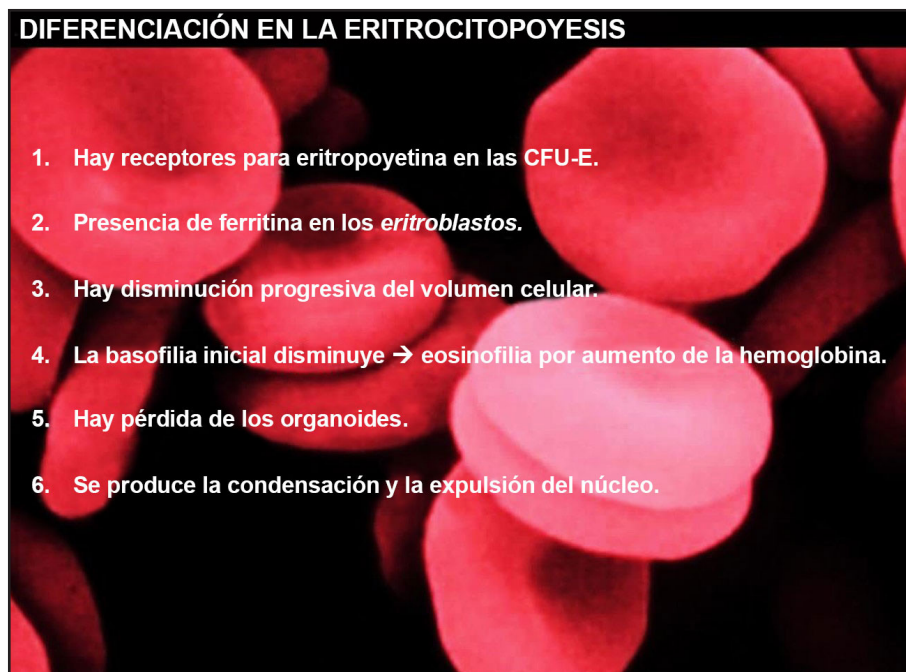


### - Regulación de la eritropoyesis

Los tejidos periféricos expresan su necesidad de oxígeno y regulan la masa de eritrocitos circulantes mediante la secreción de eritropoyetina (EPO) que es una glicoproteína de 34.000 dalton de peso molecular, sintetizada en un 90 % por las células peritubulares del riñón y en un 10 % por los hepatocitos. La disminución de la presión parcial de oxígeno ( $pO_2$ ) dispara un mecanismo celular conocido como sensor de oxígeno a través del HIF-1 (del inglés *hypoxia-inducible factor-1*) que activa la transcripción del gen de la EPO y un incremento en su secreción. Como otros factores de crecimiento, la EPO actúa por medio de receptores de superficie y segundos mensajeros citoplasmáticos. La CFU-E contiene pocos receptores y es poco influenciada por la EPO, pero a medida que estos progenitores maduran, el nivel de receptores va aumentando, siendo máximo en la CFU-E y menor en los proeritroblastos. La EPO es necesaria para la supervivencia de estos progenitores e induce la proliferación y diferenciación de las CFU-E en proeritroblastos. Los altos niveles de EPO disminuyen el tiempo de tránsito medular de los eritroblastos con liberación precoz de reticulocitos jóvenes a la sangre. Los andrógenos, los esteroides y la tiroxina estimulan la eritropoyesis, aumentando la producción de EPO.

La eritropoyesis es influenciada por otros mecanismos independientes de la EPO poco conocidos, entre los que se especula con la existencia de algún producto de la destrucción de los hematíes que actúe como factor estimulante. Ello explicaría el incremento de la producción de hematíes en las anemias hemolíticas crónicas que cursan con niveles normales de EPO. Para una producción celular adecuada, además de la EPO, se necesitan otros componentes como el hierro, el ácido fólico, las vitaminas B12, B6, B1 y E, cobre, proteínas y carbohidratos.

En la **fig. 1.12** se presenta la **diferenciación en la eritropoyesis**.



**Fig. 1.12 Diferenciación en la eritropoyesis** (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).

## 1.6 Leucopoyesis

### A. Granulocitopoyesis (figs. 1.13-1.14)

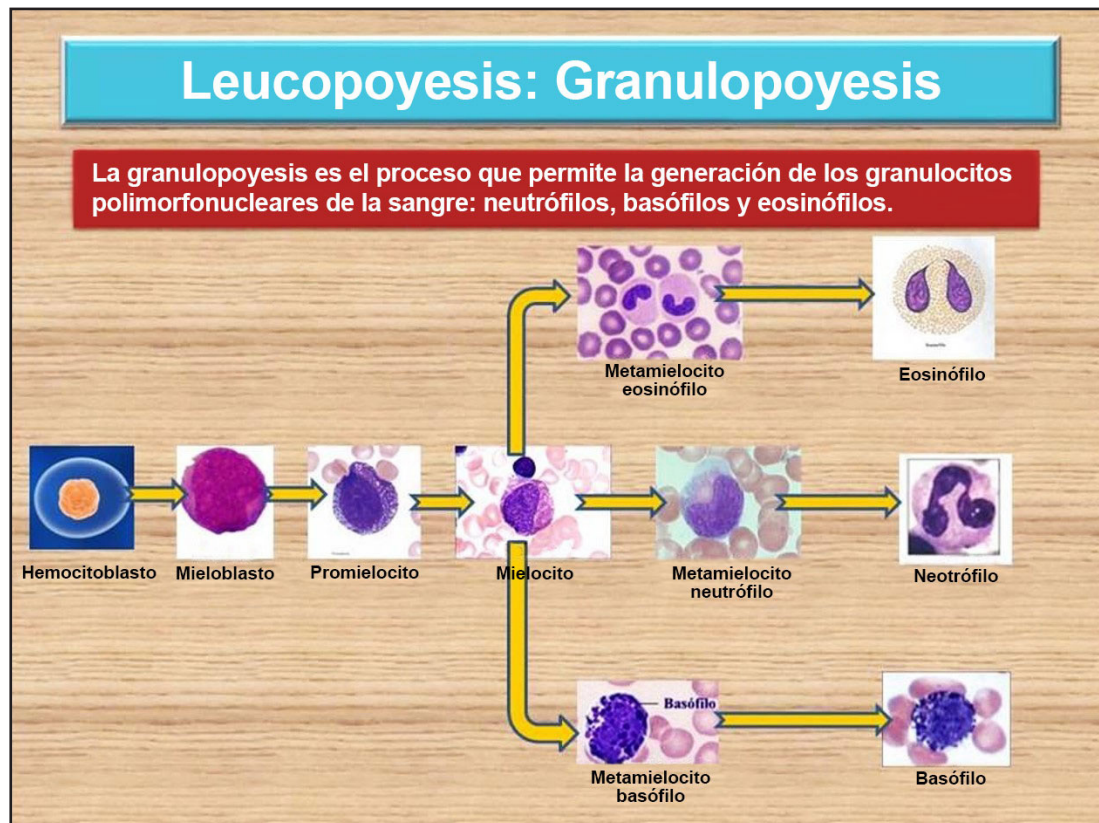


Fig. 1.13 Granulocitopoyesis.

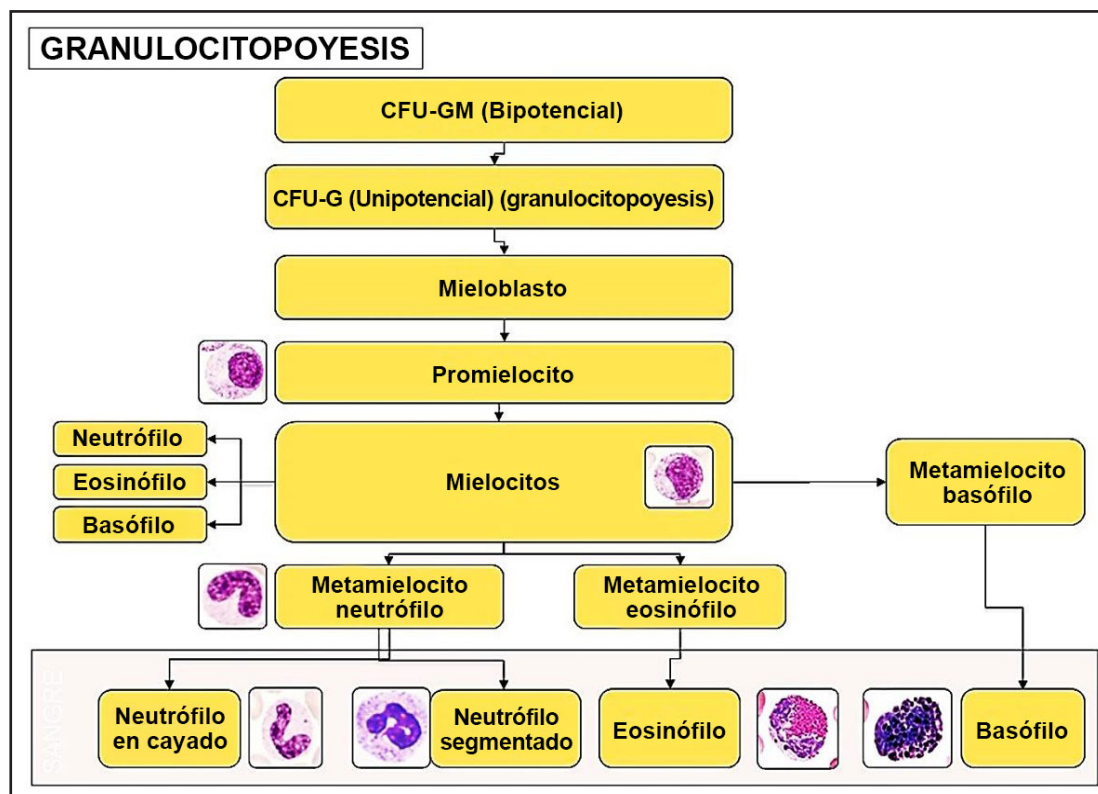
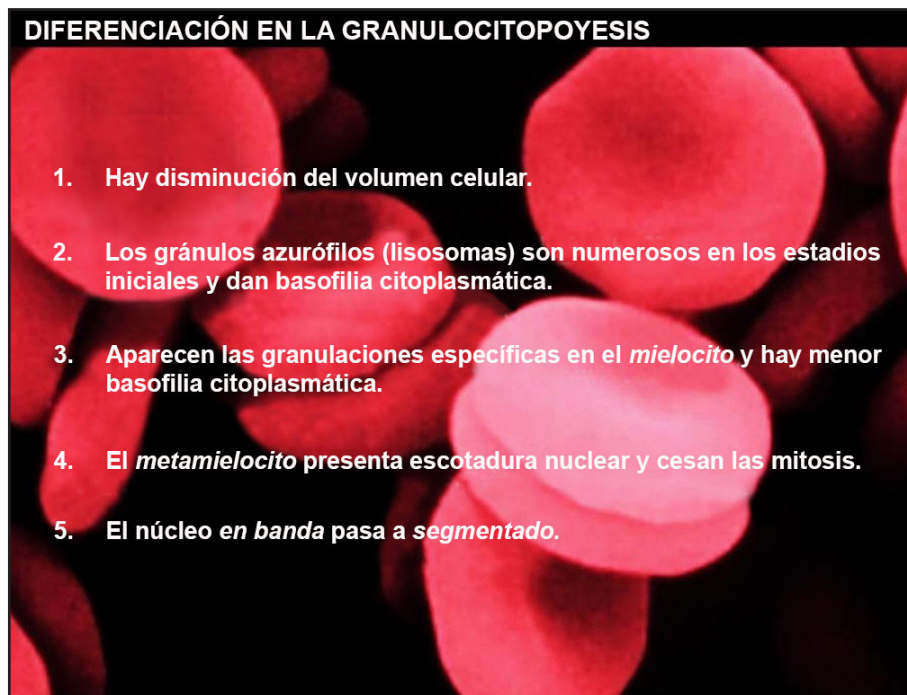


Fig. 1.14 Granulocitopoyesis.

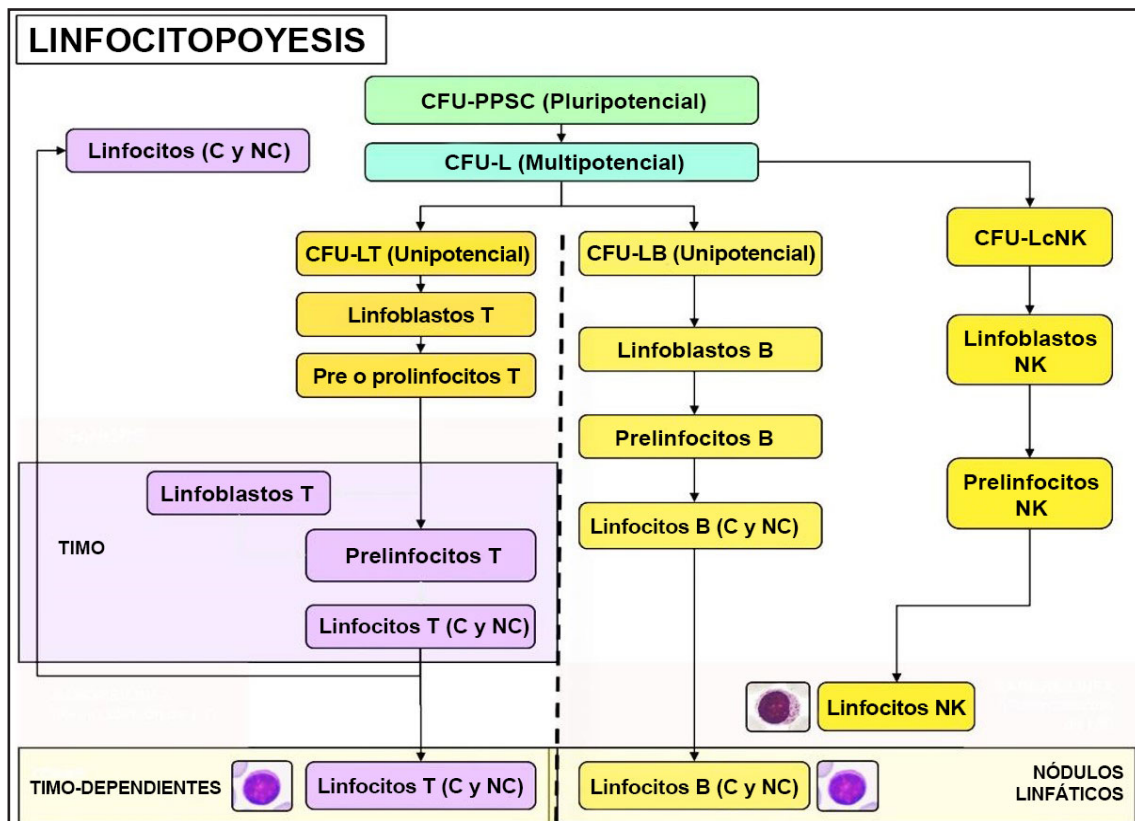
La **fig. 1.15** muestra la **diferenciación en la granulocitopoyesis**.



**Fig. 1.15** Diferenciación en la granulocitopoyesis (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).

### B. Linfopoyeís (figs. 1.16-1.17)

La **fig. 1.16** muestra los linfocitos y las colonias pluri y multipotenciales que las originan.



**Fig. 1.16** Linfopoyesis (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).

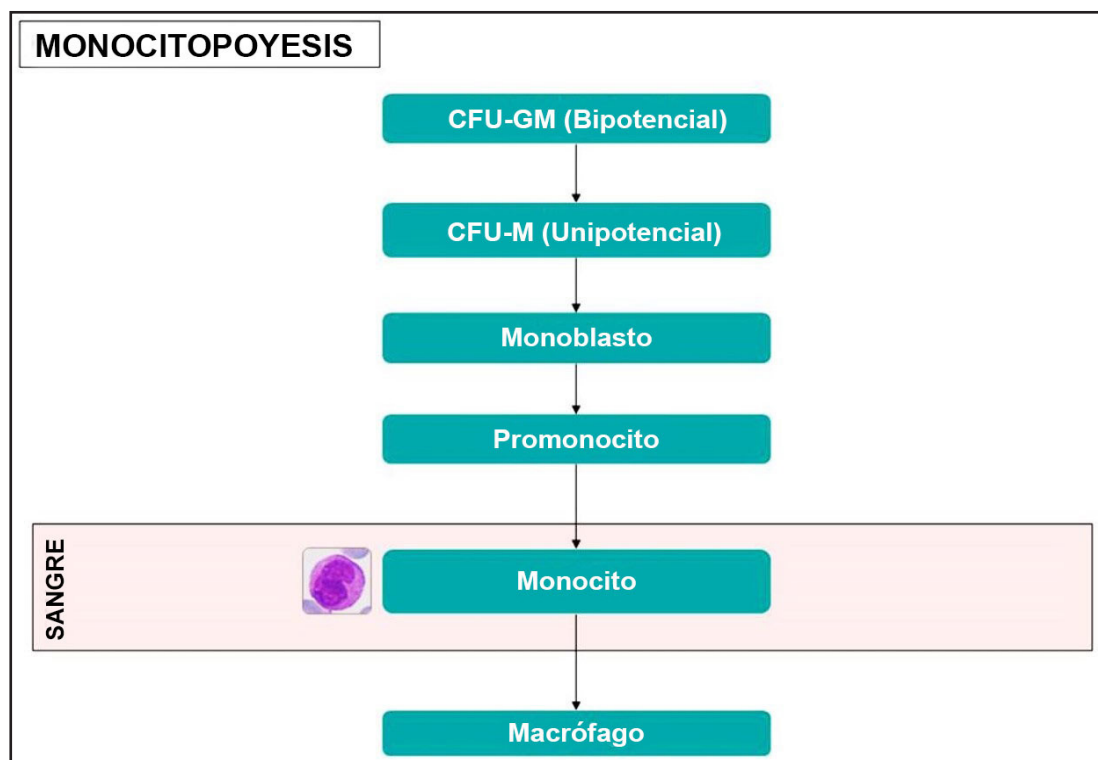


La fig. 1.17 muestra la **diferenciación en la linfopoyesis**.



**Fig. 1.17 Diferenciación en la linfopoyesis** (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).

C. *Monocitopoyesis* (fig. 1.18)

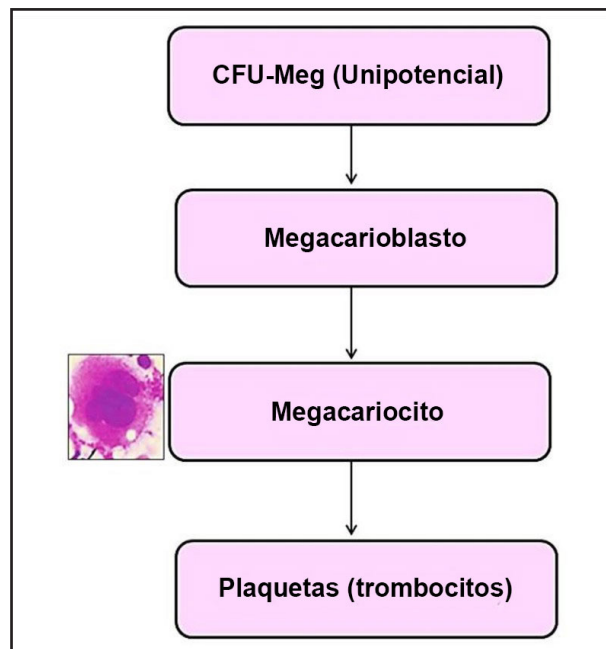


**Fig. 1.18 Monocitopoyesis** (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).



## 1.7 Trombocitopoyesis (figs. 1.19-1.20)

En la **fig. 1.19** se presentan en médula ósea: colonia CFU-Meg (unipotencial), megacarioblasto, megacariocito y en sangre: plaquetas o trombocitos.



**Fig. 1.19 Trombocitopoyesis** (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).

La **fig. 1.20** muestra la **diferenciación en la trombopoyesis**.

DIFERENCIACIÓN EN LA TROMBOCITOPOYESIS
<ol style="list-style-type: none"><li>1. La proliferación llega hasta <i>megacarioblastos</i>.</li><li>2. Los <i>megacarioblastos</i> (grandes, basófilos, núcleos no lobulados) dan <i>megacariocitos</i> (gigantes, eosinófilos, núcleos poliploides o multilobulados).</li><li>3. Las prolongaciones megacariocíticas se fragmentan para dar las <i>plaquetas</i> en el interior de los capilares.</li></ol>

**Fig. 1.20 Diferenciación en la trombocitopoyesis.**

---

## Referencias

- Comazzetto S et al. Nichos que regulan las células madre y la hematopoyesis en médula ósea adulta. Dev Cel 56 (13): 1848-1860, 2021.
- Cónsole GM, Vidal MS. Atlas de Histología. Ed. Journal, 2016.
- Dzierzak E, Bigas A. Desarrollo de la sangre: dependencia e independencia de las células madre hematopoyéticas. Stem Cell 22 (5): 639-651, 2018.
- Doulatov S et al. Hematopoiesis: a human perspective. Cell Stem Cell 10:120-36, 2012.
- Eaves C. Hematopoietic stem cells: concepts, definitions, and the new reality. Blood (17):2605-13, 2015.

- Fujino T et al. Mecanismos implicados en el envejecimiento de las células madre hematopoyéticas. *Cell Mol Life Sci* 79 (9): 473, 2022.
- Haas S et al. Causas y consecuencias de la heterogeneidad de las células madre hematopoyéticas. *Stem Cell* 22 (5): 627-638, 2018.
- Lucas D. Organización estructural de la médula ósea y su papel en la hematocitopoyesis. *Curr Opin Hematol* 28(1):36-42, 2021.
- Marco JM et al. La hematopoyesis definitiva en el saco vitelino emerge del endotelio hemogénico sensible a Wnt independientemente de la circulación y la identidad arterial. *Stem Cell* 34 (2): 431-44, 2016.
- Mendelsshon A, Frenette PS. Hematopoietic stem cell niche maintenance during homeostasis and regeneration. *Nat Med* 20(8):833-46, 2014.
- Méndez-Ferrer S et al. Bone marrow stem cells: current and emerging concepts. *Ann N Y Acad Sci* 1335:32-44, 2015.
- Morrison SJ, Scadden DT. El nicho de la médula ósea para las células madre hematopoyéticas. *Nature* 505 (7483): 327-34, 2014.
- Xia li et al. Mecanismos y estrategias de rejuvenecimiento de células madre hematopoyéticas envejecidas. *J Hematol Oncol* 13 (1): 31, 2020.

## CAPÍTULO 2

# EMBRIOLOGÍA. HISTOLOGÍA DE LA MÉDULA ÓSEA Y DE LA SANGRE

### 2.1 Embriología de la médula ósea (MO)

La médula ósea (MO) es de *origen mesodérmico*.

Mesodermo → mesénquima → tejido conectivo especializado → tejido hemopoyético (MO) (fig. 2.1).



Fig. 2.1 Embriología de la sangre (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).

### 2.2 Histología de la médula ósea (MO)

La MO brinda el microambiente para el anidamiento, la proliferación y la diferenciación de las células madre hemopoyéticas. La MO se halla a nivel de las trabéculas del hueso esponjoso: *médula ósea roja o activa* y cuando se infiltra de adipocitos se inactiva: *médula ósea amarilla*. En los neonatos toda la médula ósea forma células sanguíneas, mientras que en el adulto la hemopoyesis se limita a ciertas regiones: vértebras, costillas, esternón, coxales, epífisis proximales del húmero y fémur.

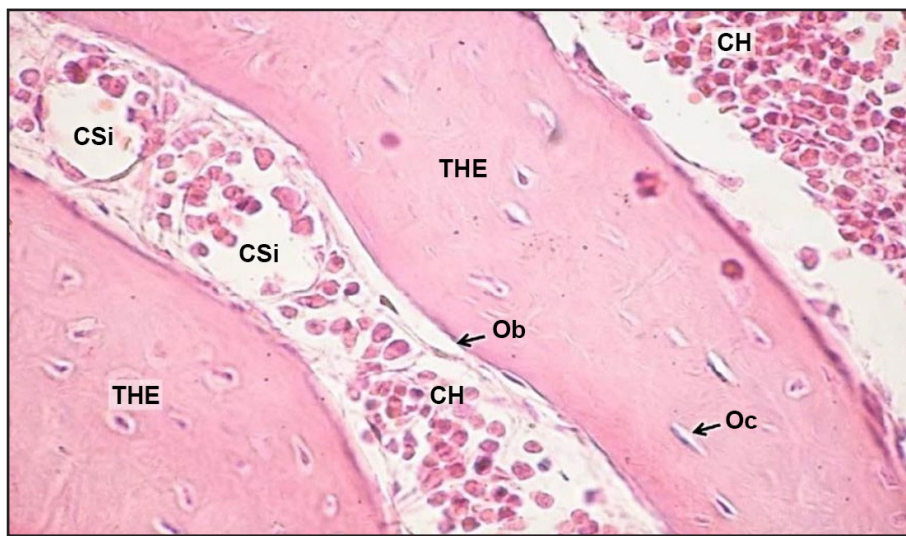
## Parénquima (Figs. 2.2 a 2.8)

**a. Compartimiento vascular:** *sinusoides*: tienen una luz amplia y una pared permeable revestida por un *endotelio* (simple plano), una *lámina basal discontinua* y una cubierta incompleta de *células adventicias*, por donde las células sanguíneas maduras entran a la circulación a través de los *poros transendoteliales transitorios*.

**b. Compartimiento hemocitopoyético:** presentan células madre y las células precursoras de las células sanguíneas. Las células sanguíneas maduras sólo viven un tiempo limitado en el torrente circulatorio.

En la **fig. 2.2** se observa el compartimiento hemocitopoyético con sus capilares sinusoides y las *trabéculas de hueso esponjoso* con núcleos de *osteocitos* y *osteoblastos* en la superficie trabecular.

En el proceso de maduración se produce el paso de las células hematopoyéticas diferenciadas desde los cordones medulares a la sangre periférica, a través de la *pared sinusoidal* que está constituida por endotelio, membrana basal y adventicia.



**Fig. 2.2 Médula ósea (MO).** Se observan *trabéculas de hueso esponjoso* (THE) de matriz eosinófila. Núcleos de *osteocitos* (Oc) en sus lagunas óseas y *osteoblastos* (Ob) en la superficie trabecular. *Compartimiento hemocitopoyético* (CH) con sus *capilares sinusoides* (CSi). H-E 600x (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).

Para el desarrollo de las células madre se necesitan:

- a. Células:** endoteliales, reticulares, macrófagos, linfocitos, adipocitos, osteoblastos.
- b. Factores solubles:** factores de crecimiento, citoquinas, interleuquinas, quimioquinas.
- c. Proteínas de la matriz extracelular:** fibronectina, colágeno, laminina.
- d. Moléculas de adhesión:** VLA-4 (del inglés *very late antigen 4*), VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1*), ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule 1*), ICAM-3 (*intercellular adhesion molecule 3*), PECAM-1 (*platelet endothelial cell adhesion molecule 1*).

- **Células madre o *stem cells*:** tienen capacidad de autorrenovación ya que originan otras células madre, con capacidad de diferenciación hacia uno o varios linajes de células diferenciadas maduras.

*Tipos de células madre:*

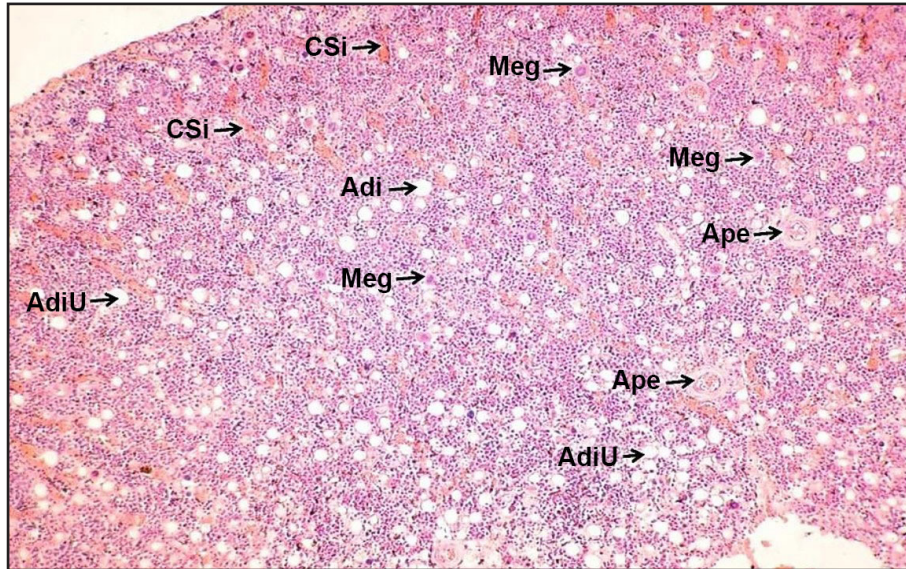
- *Célula madre totipotencial:* capaz de producir cualquier célula del cuerpo, incluyendo los tejidos extraembrionarios.

- *Célula madre pluripotencial:* con capacidad de producir células de cualquiera de las tres capas germinales (endodermo, mesodermo y ectodermo). Puede dar origen a cualquier célula fetal o adulta, pero no tiene el potencial para producir tejido extraembrionario (ej.: placenta).

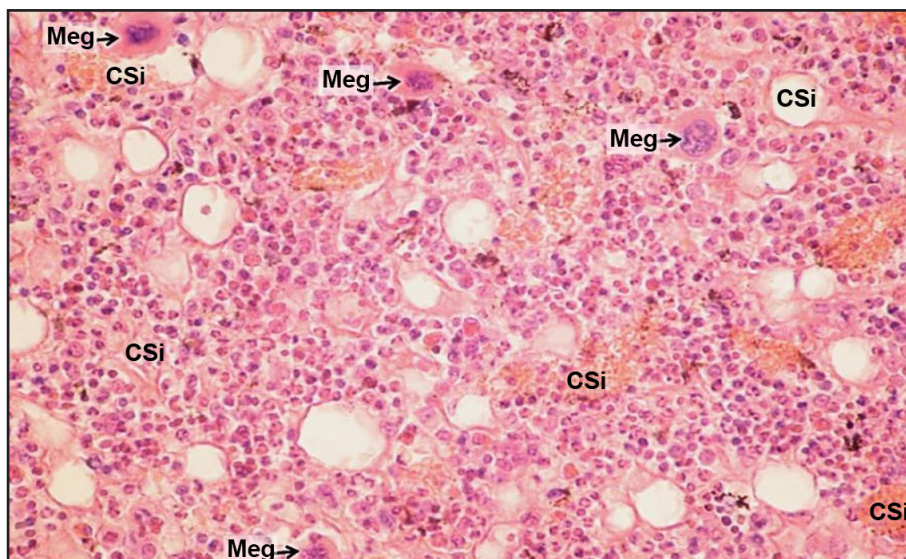


- *Célula madre multipotencial*: capaz de producir células específicas de una misma capa germinal (endodermo, mesodermo o endodermo). Se encuentran en todos los tejidos en muy pequeña proporción y son capaces de reemplazar las células destruidas en los mismos. La célula madre hematopoyética es el prototipo de *célula madre multipotencial* que da origen a todas las células de la sangre y del sistema inmune, manteniendo la hematopoyesis durante toda la vida.

**a. Médula ósea roja activa:** desarrolla todas las líneas hemopoyéticas.



**Fig. 2.3 Médula ósea roja activa** (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal). Se ve un predominio de la *serie eritropoyética* (eritroblastos) responsables de la síntesis de Hb. Se señalan algunos *megacariocitos* (Meg) precursores de plaquetas. Hay regular número de *adipocitos uniloculares* (AdiU) debido al grado de actividad medular. Las luces corresponden a *capilares sinusoides* (CSi) y *arterias pequeñas* (Ape). H-E 200x.

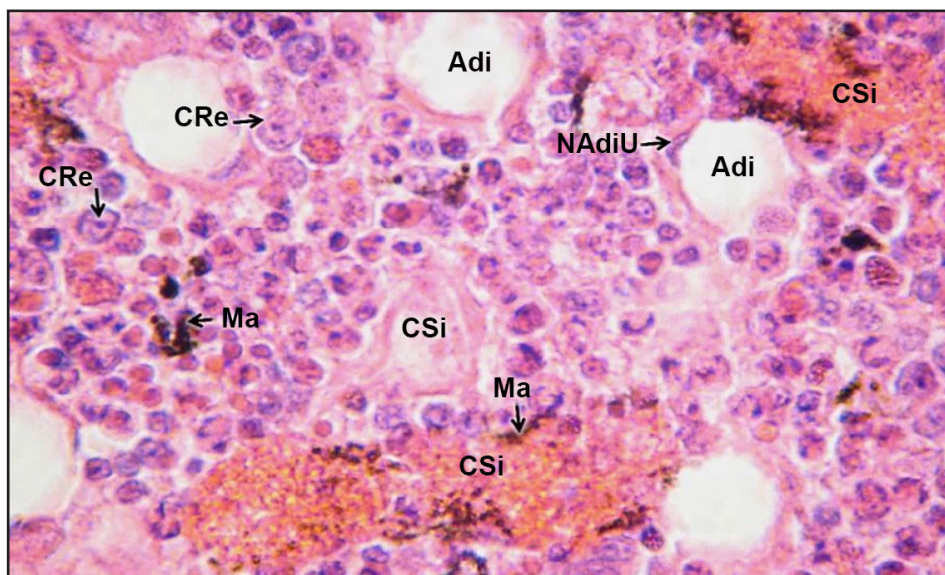


**Fig. 2.4 Médula ósea roja activa** (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal). Se observa una médula ósea activa en la que se señalan cuatro *megacariocitos* (Meg) gigantes con núcleos poliploides y citoplasma eosinófilo que son precursores de plaquetas. El compartimiento vascular está representado por numerosos *capilares sinusoides* (CSi). H-E 500x.

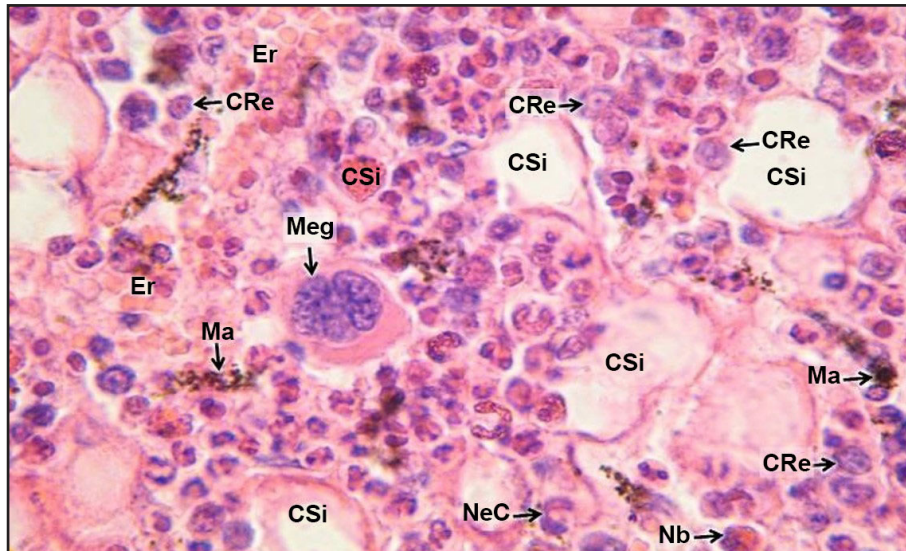




**Fig. 2.5 Médula ósea roja activa** (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal). Se destacan: un *megacariocito* (Meg), algunos *adipocitos* (Adi), *células reticulares* (CRe) con núcleo grande de cromatina laxa, *capilares sinusoides* (CSi) y *macrófagos* (Ma) con tinta china fagocitada. H-E/ tinta china 900x.

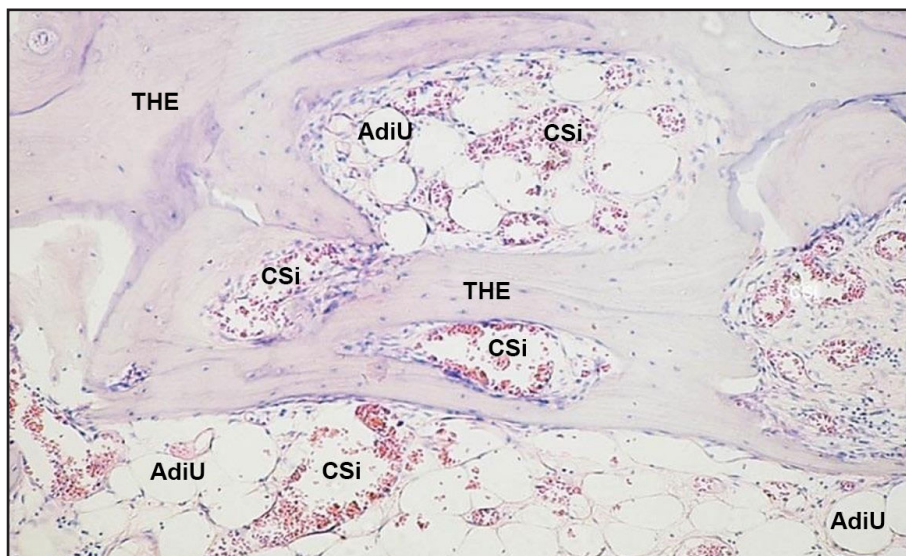


**Fig. 2.6 Médula ósea roja activa** (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal). En la microfotografía se observan *capilares sinusoides* (CSi) con eritrocitos y *células reticulares* (CRe) con sus núcleos característicos. Se muestran algunos *adipocitos* (Adi) y se marca un *núcleo de adipocito unilocular* (NAdiU). Se señalan *macrófagos* (Ma) con tinta china fagocitada (grumos marrones). H-E/tinta china 900x.



**Fig. 2.7 Médula ósea roja activa** (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal). Se observan varios *capilares sinusoides* (CSi) de luces amplias y cerca de sus paredes se ven *macrófagos* (Ma) identificables por la tinta china fagocitada. Las *células reticulares* (CRe), componentes del estroma, se reconocen por sus núcleos de cromatina laxa y nucléolo visible. Hay un sector con *eritrocitos* (Er) extravasados (la médula ósea no es reservorio de glóbulos rojos ya que al madurar pasan inmediatamente a la circulación). Se señala un *normoblasto* (Nb) con citoplasma eosinófilo y núcleo picnótico excéntrico (precursor del eritrocito). Además, se marca un *neutrófilo en cayado* (NeC) que representa una transición madurativa entre el metamielocito neutrófilo y el neutrófilo maduro de núcleo segmentado. También se ve un *megacariocito* (Meg) precursor de plaquetas. H-E/ tinta china 900x.

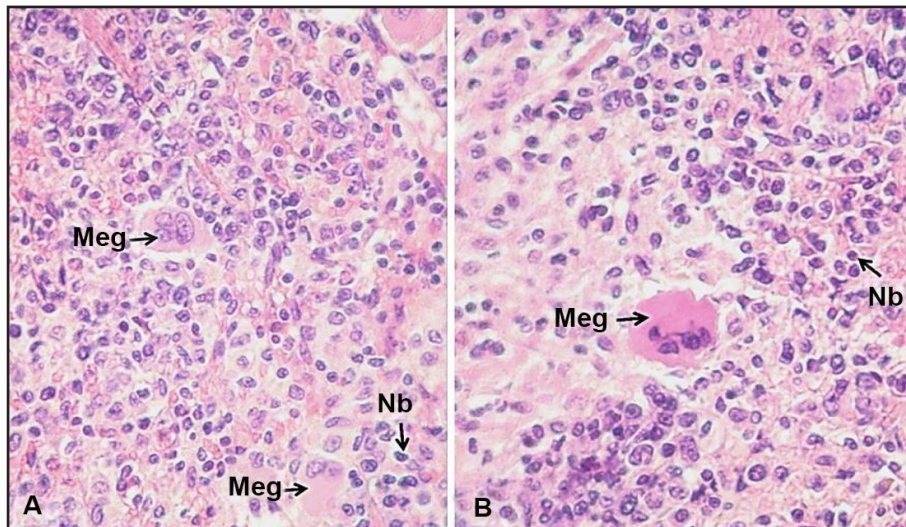
**b. Médula ósea amarillenta inactiva:** con limitada capacidad hemocitopoyética y se halla infiltrada por adipocitos uniloculares.



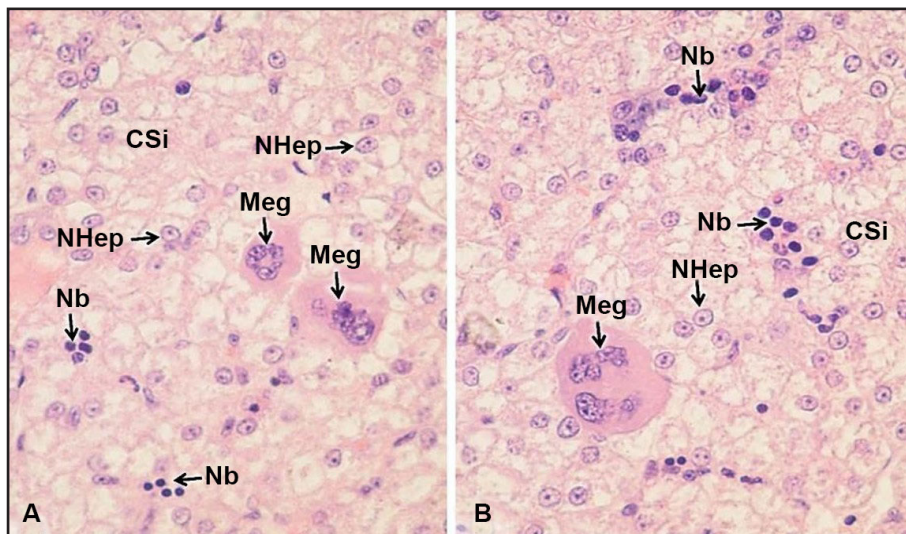
**Fig. 2.8 Médula ósea amarilla inactiva.** La microfotografía muestra una médula ósea inactiva con numerosos *adipocitos uniloculares* (AdiU) que conservan su potencialidad hemocitopoyética, reemplazando a las células sanguíneas en desarrollo. Se observan varios *capilares sinusoides* (CSi) y *trabéculas de hueso esponjoso* (THE). H-E 300x (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).



En las **figs. 2.9 y 2.10** se ven imágenes de *hematopoyesis esplénica y hepática*.



**Fig. 2.9 Hemopoyesis esplénica** (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal). En ambas imágenes se ve pulpa roja esplénica con capilares sinusoides y su celularidad característica: linfocitos, plasmocitos, macrófagos, granulocitos, células dendríticas y eritrocitos que llegan para ser filtrados y degradados en el bazo. También se evidencian signos de hemopoyesis esplénica ante la presencia de *megacariocitos* (Meg) (dos en A y uno en B) y algunos núcleos picnóticos redondeados compatibles con *normoblastos* (Nb). H-E 800x.



**Fig. 2.10 Hemopoyesis hepática** (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal). Microfotografías que muestran la etapa hepática de la hemopoyesis. Se señalan varios *megacariocitos* (Meg) (dos en A y uno en B) en un fondo de *núcleos de hepatocitos* (NHep). Además, en ambas imágenes se presentan pequeños grupos de núcleos redondeados de cromatina densa que corresponden a *normoblastos* (Nb) (precursores de los eritrocitos) que se hallan cercanos a *capilares sinusoides* (CSi). H-E 900x.

## 2.3 Histología de la sangre (figs. 2.11-2.12)

Es un *tejido conectivo especializado* de origen mesodérmico compuesto por células: eritrocitos (glóbulos rojos), leucocitos (glóbulos blancos), trombocitos (plaquetas) y plasma. En la extracción de sangre se forman capas de plasma, glóbulos blancos-plaquetas y glóbulos rojos. El **hematocrito** es el volumen de glóbulos rojos en relación al volumen sanguíneo.



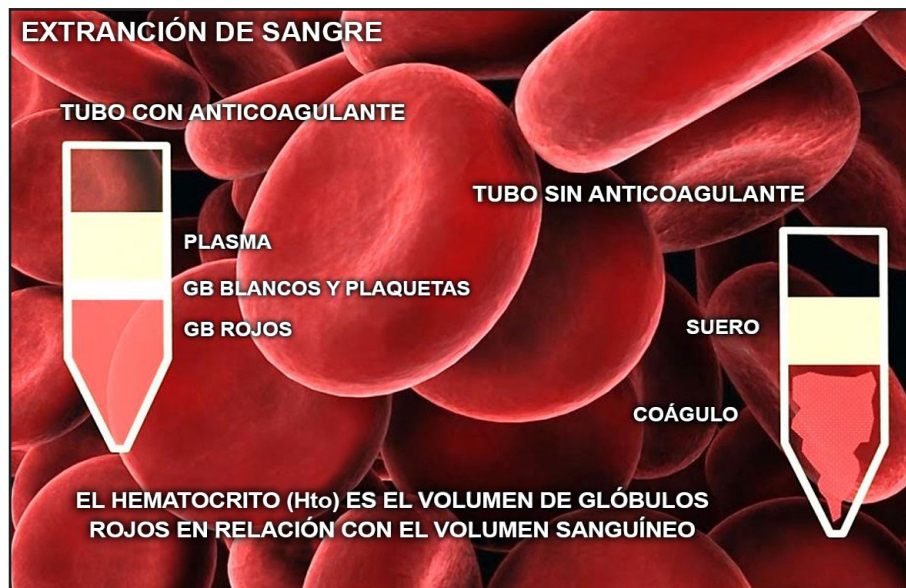


Fig. 2.11 Extracción de sangre (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).

**A. Células:** glóbulos rojos (hematíes, eritrocitos), **glóbulos blancos** (leucocitos) y **plaquetas** (trombocitos).

**B. Matriz extracelular líquida: plasma** (*rico en proteínas*). Mujeres: 3.7 l; hombres: 4.5 l. **Histofisiología:** transporte de gases, fagocitosis, inmunidad celular y humoral (inmunoglobulinas), hemostasia y coagulación de la sangre.

**1. Glóbulos rojos:** discos bicóncavos anucleados, sin orgánoides y de dm: 8  $\mu\text{m}$ . Mantienen su forma gracias a las proteínas del plasmalema (espectrina-actina). Vida media: 120 días. Son destruidos por los macrófagos del bazo, hígado y médula ósea. Contienen Hb, proteína de transporte-intercambio de  $\text{O}_2$  Y  $\text{CO}_2$  (figs. 2.12 a 2.15).

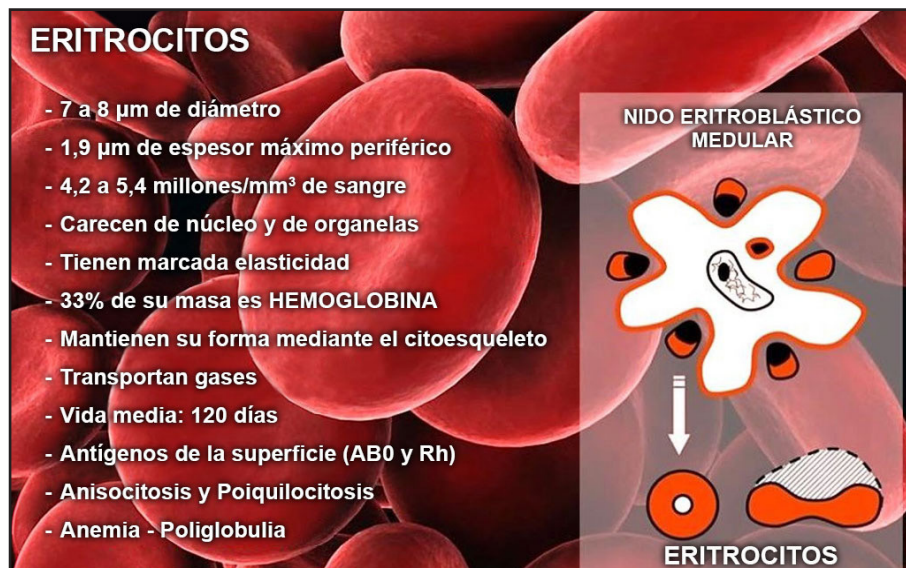
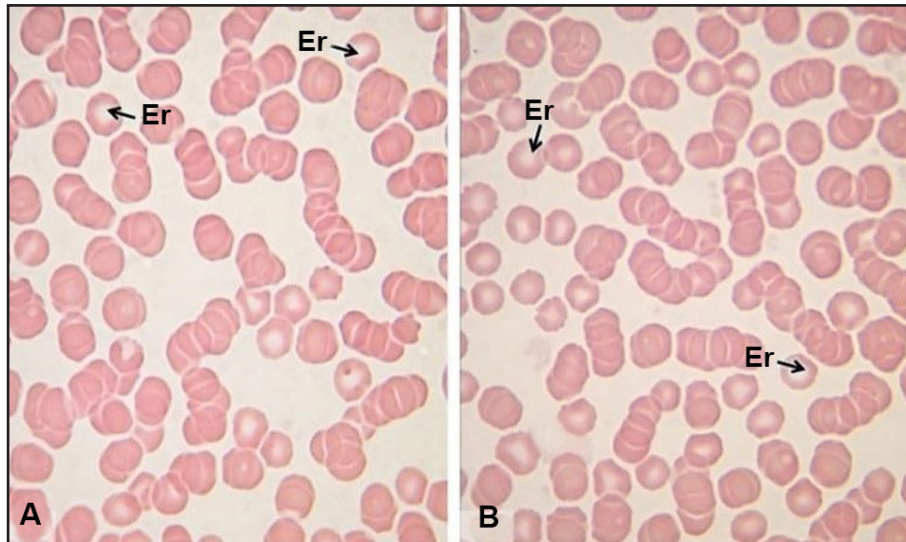
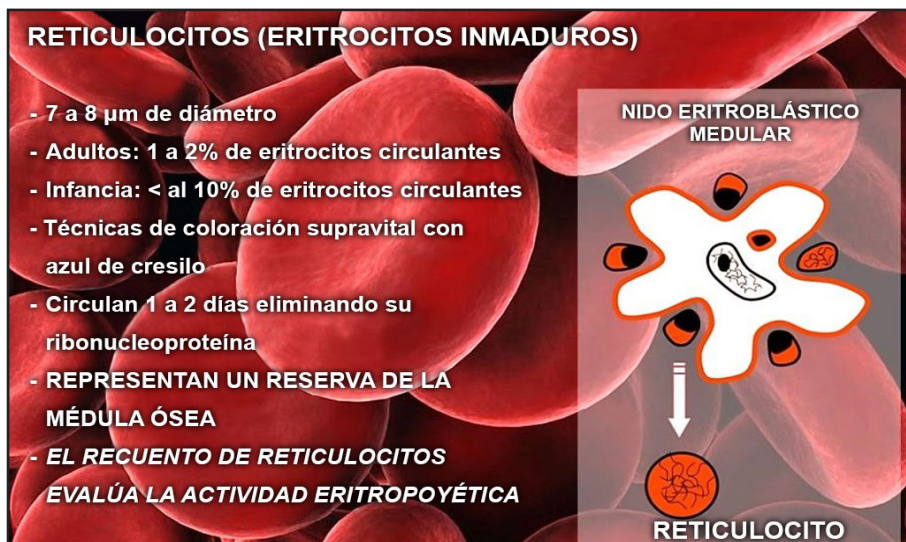


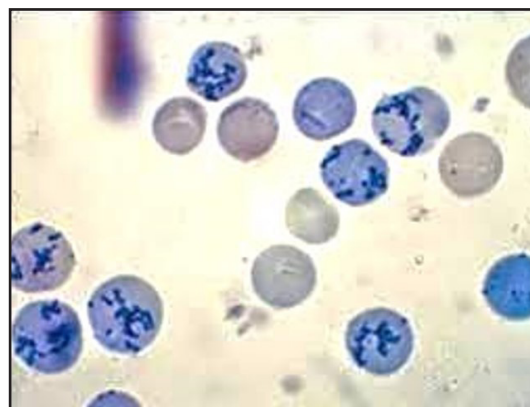
Fig. 2.12 Eritrocitos y nido eritroblástico medular (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).



**Fig. 2.13 Eritrocitos (Er)** (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal). **Extendido de sangre:** se ven eritrocitos (Er) eosinófilos (discos bicóncavos, anucleados, con mayor espesor periférico). Cuando el flujo sanguíneo se ralentiza tienden a formar pilas de monedas o "rouleaux" (flechas). Giemsa 600x (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).



**Fig. 2.14 Reticulocitos** (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal). **Reticulocitos (eritrocitos inmaduros).** Tamaño: 7-8  $\mu\text{m}$ ; 1-2% de eritrocitos circulantes. Constituyen una reserva de la médula ósea y permiten evaluar la actividad eritropoyética.



**Fig. 2.15 Reticulocitos:** red de ribonucleoproteína (azul de cresilo, 900x) (Lab. Jaco).



## 2.4 Estructura del eritrocito

### a. Membrana

Está compuesta por *lípidos, proteínas y carbohidratos*, distribuidos de tal forma que le aseguran al eritrocito su *forma circular discoide* y lo ayudan a mantener la deformación y la elasticidad necesarias para los pasajes que realiza a través de los capilares de la microvasculatura. Su cara externa, cargada negativamente, deja difundir aniones y aporta las fuerzas repulsivas electrostáticas necesarias para evitar que se adhiera al endotelio. La *membrana eritrocitaria* es responsable de su *diversidad antigénica*.

- **Lípidos:** constituyen un 40 % de su membrana y están representados en *fosfolípidos, colesterol no esterificado y glicolípidos*. Se disponen formando una doble capa. Las porciones hidrófilas de los fosfolípidos están en contacto con las soluciones acuosas del interior y del exterior de la célula, mientras que los grupos hidrófobos, conjuntamente con el colesterol, se orientan hacia la parte interna de la bicapa. En la doble capa, los 4 fosfolípidos más importantes están distribuidos de modo irregular. La fosfatidilcolina y la esfingomielina se ubican en la capa externa y la fosfatidiletanolamina y la fosfatidilserina en la capa interna. El colesterol se encuentra distribuido entre las 2 capas. El confinamiento de la fosfatidilserina hacia la parte interna le asegura la supervivencia al eritrocito, puesto que el macrófago reconoce y fagocita a los eritrocitos que la exponen hacia la superficie externa. Esto evita la adhesión de los eritrocitos a las células endoteliales. La proporción de colesterol/fosfolípidos es un factor determinante para la deformación de la membrana, de modo que un aumento de colesterol tiende a hacer a la membrana más rígida y a producir los cambios de forma, que se conocen como *acantocitosis*.

- **Proteínas:** constituyen el 50 % de la membrana del hematíe y comprenden dos grandes grupos: *proteínas integrales* y del *esqueleto o periféricas*. Las proteínas integrales se hallan en la bicapa lipídica, a la que se unen mediante enlaces de carácter apolar. Se han caracterizado más de 50 proteínas integrales y la mayoría son glicoproteínas ricas en ácido siálico, con los residuos hidrocarbonados dispuestos hacia el exterior de la membrana, lo que contribuye a formar los antígenos de los grupos sanguíneos en una estructura denominada *glicocálix*. Las más importantes son la banda 3 y las glicoforinas, las cuales participan en el mantenimiento de la forma eritrocitaria mediante anclajes con proteínas del citoesqueleto, lo que permite su fijación a la capa lipídica. La función de las proteínas integrales es variada: proteínas de transporte, moléculas de adhesión, receptoras de señales. Entre las que cumplen funciones de transporte están: la *banda 3* (transportadora de iones cloro y bicarbonato); *acuaforina* (transporte de agua); *glut 1* (transportadora de glucosa y de ácido dehidroascórbico); *proteína antigénica Kidd* (transportadora de urea); *glicoproteína asociada al Rh* (transportadora de gases, probablemente CO<sub>2</sub>) y *ATPasa* (bombas enzimáticas reguladoras del intercambio de Na y K transmembrana). Como molécula de adhesión funciona la proteína de membrana *ICAM-4* que interactúa con integrinas y lamininas.

Las proteínas periféricas forman el *citoesqueleto* del hematíe y están en íntimo contacto con la Hb. Estas proteínas se disocian de la membrana, son solubles en medio acuoso y desempeñan un papel clave en la forma del hematíe. Las más importantes son: *espectrina, actina* (proteína 5), *ankirina* (proteína 2,1), *proteína 4,1, aducina, dematina, tropomiosina y tropomodulina*. La más abundante es la espectrina, proteína fibrilar compuesta por dos cadenas ( $\alpha$  y  $\beta$ ) que interactúan entre sí y con el resto de las proteínas dando estabilidad estructural al esqueleto y a la deformación del eritrocito.

- **Carbohidratos:** constituyen el 10 % de la membrana del hematíe y están presentes como *glicolípidos y glicoproteínas*. Son determinantes antigénicos de sistemas de grupos sanguíneos como el ABO.

- **Hemoglobina (Hb):** representa un tercio del volumen del eritrocito. Es una molécula de 68 kDa constituida por 4 subunidades, cada una de ellas compuesta por una *cadena de globina* (subunidad proteica) y por un *grupo hemo*. Las 4 cadenas de globina se disponen en parejas de 2 globinas idénticas (ej.,  $\alpha_2 \beta_2$ ) y forman una estructura globular con unos huecos donde se ubican los *grupos hemo* compuestos

por un *anillo de protoporfirina* e *Fe* que se une a la cadena de globina por un enlace covalente en sitios específicos de la cadena polipeptídica. Las cadenas de globina dejan un espacio en su región central, para el 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) de gran importancia funcional. El 65 % de la Hb se sintetiza en el eritroblasto y el 35 % en el reticulocito.

- **Globinas:** el ser humano puede sintetizar 6 tipos diferentes de *cadenas de globina*: alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ), gamma ( $\gamma$ ), delta ( $\delta$ ), épsilon ( $\epsilon$ ) y zeta ( $\zeta$ ), codificadas por genes situados en los *cromosomas 11 y 16*. Cada molécula de Hb contiene 4 cadenas, iguales 2 a 2. La síntesis de las diferentes cadenas de globina va cambiando durante el desarrollo, de manera que en el feto predomina la **Hb F** ( $\alpha_2\gamma_2$ ), mientras que en el adulto el 96 % es **Hb A** ( $\alpha_2\beta_2$ ). El conocimiento de la secuencia de aparición de las cadenas de globina permite comprender la patogenia y clínica de la talasemia.

- **Grupo hemo:** compuesto por *protoporfirina IX* y  $Fe^{++}$ . La síntesis de protoporfirina se realiza en las mitocondrias a partir de la glicina y el succinil-CoA que son transformados en ácido  $\delta$ -aminolevulínico (ALA) por medio del ALA-sintetasa y la vitamina B6. El hierro en estado reducido ( $Fe^{++}$ ) se incorpora al anillo de la porfirina por acción de la hemosintetasa. Cuando al grupo hemo se oxida ( $Fe^{+++}$ ), la Hb se convierte en metahemoglobina y pierde su capacidad de unión con el oxígeno.

- **Componentes no hemoglobínicos:** corresponden al agua, sales, sustratos, cofactores y enzimas.

## 2.5 Funciones del eritrocito

La principal función del eritrocito es el transporte de gases:  $O_2$  desde los pulmones a los tejidos y  $CO_2$  en sentido inverso. Esta función la ejerce mediante la Hb, que además interviene en la regulación del pH sanguíneo merced a su capacidad amortiguadora. La Hb sanguínea tiene dos formas: la oxihemoglobina (predominio arterial) y la desoxihemoglobina (predominio en sangre venosa). La proporción de ambas depende de la concentración de  $O_2$  o  $pO_2$  y de otros factores como el pH y la temperatura. Cuando el Fe del grupo hemo está en estado reducido ( $Fe^{++}$ ) puede unirse reversiblemente con el  $O_2$  y el  $CO_2$ . Al incorporar la primera molécula de  $O_2$ , la Hb sufre un cambio conformacional que expande la molécula y favorece la incorporación de nuevas moléculas de  $O_2$ . Esto ocurre en lugares con alta  $pO_2$  (capilares pulmonares), de modo que cuanto mayor sea la  $pO_2$ , mayor será la proporción de oxihemoglobina. En los tejidos, la  $pO_2$  es baja. Para llevar a cabo su función, el hematíe de 7,5  $\mu$  de diámetro tiene que deformarse, pasar a través de capilares de 3  $\mu$ , resistir la presión a través de la válvula aórtica y sobrevivir el paso por el bazo y el sistema reticuloendotelial. El eritrocito tiene capacidad para deformarse, deslizarse y circular, sin que se produzca su agregación, fragmentación o fusión.

## 2.6 Glóbulos blancos o leucocitos

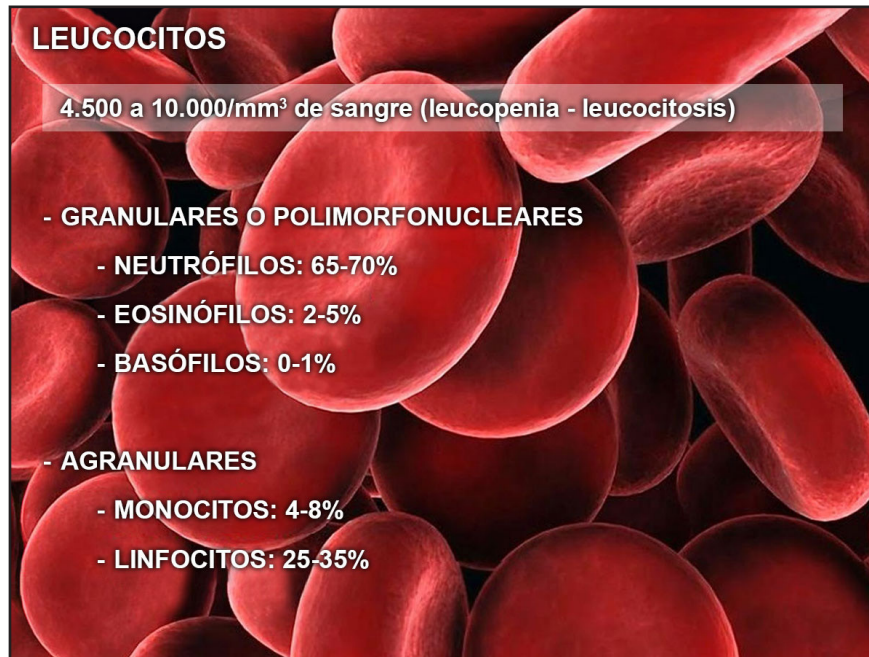
a. *Granulocitos* o polimorfonucleares:

- **Neutrófilos.**
- **Eosinófilos.**
- **Basófilos.**

B. *Agranulocitos:*

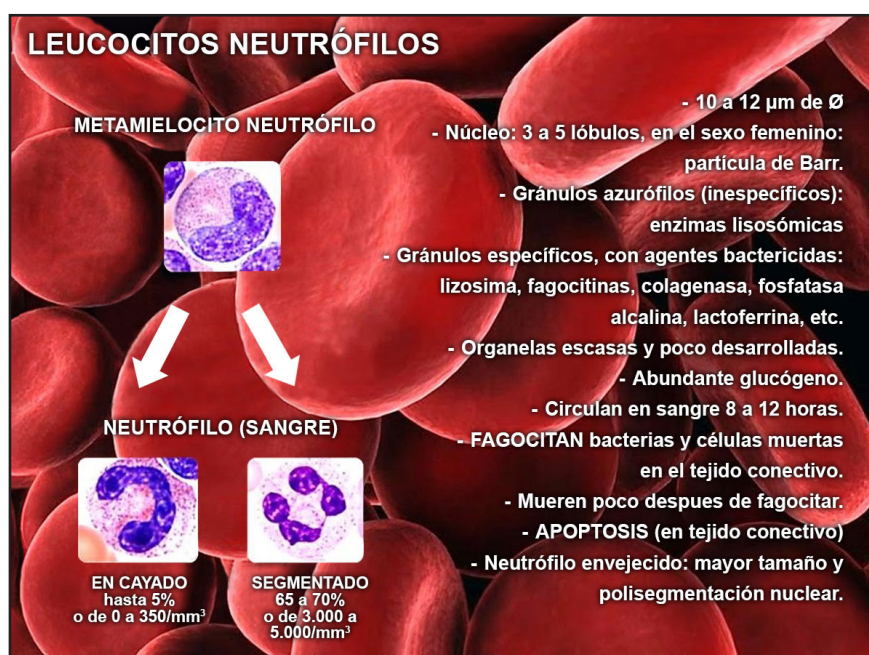
- **Linfocitos.**
- **Monocitos.**

- **Clasificación CD** (cúmulo de diferenciación): se basa en las moléculas de superficie de los leucocitos. La detección de una molécula superficial CD indica un tipo leucocítico determinado (hay 140 tipos) (fig. 2.16).



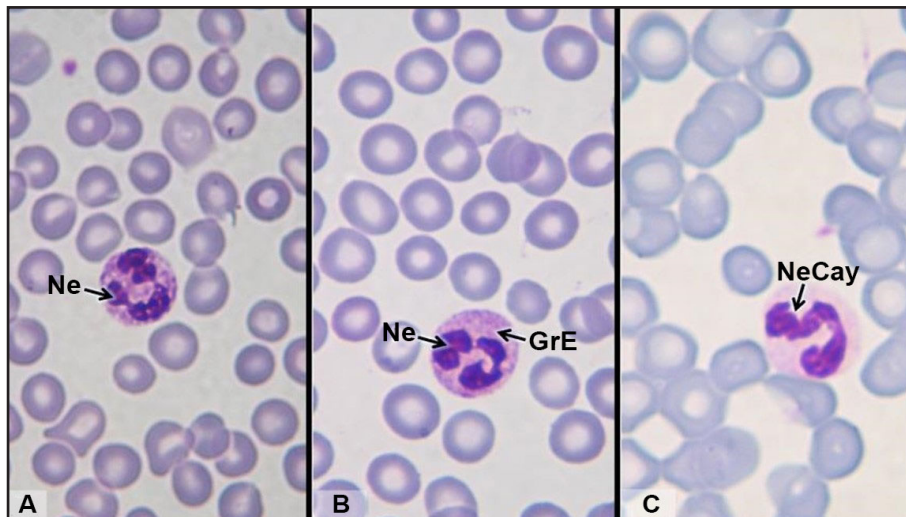
**Fig. 2.16 Leucocitos** (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal). Se establece su número y tipos: granulares: neutrófilos: 65-70%, eosinófilos: 2-5%, basófilos: 0-1%. Agranulares: monocitos 4-8% y linfocitos 25-35%.

**a. Leucocitos neutrófilos:** con agentes bacteriostáticos y bactericidas, actuando como fagocitos activos en los procesos inflamatorios agudos. Miden 10-12  $\mu\text{m}$  de diámetro y presentan un núcleo segmentado (3 a 5 lóbulos). Presentan gránulos azurófilos inespecíficos. Circulan en la sangre 8 a 12 horas. El 90 % de los neutrófilos está en la médula ósea y un 10 % en la sangre. Tienen gránulos azurófilos y específicos. En las mujeres el *cromosoma X* aparece con forma de *palillo de tambor* y se denomina *corpúsculo de Barr* (figs. 2.17-2.18).



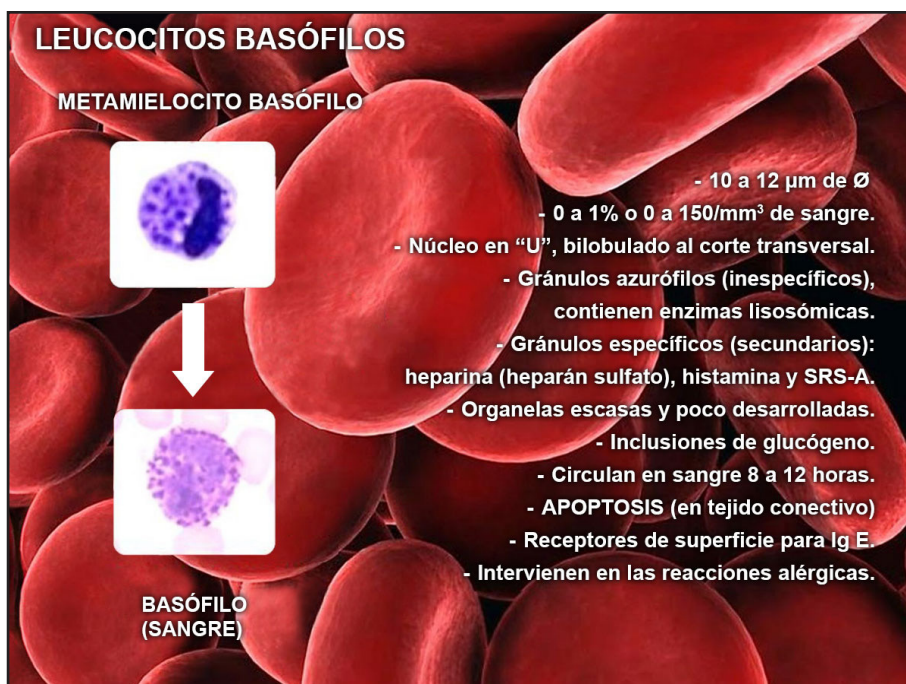
**Fig. 2.17 Neutrófilos** (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).





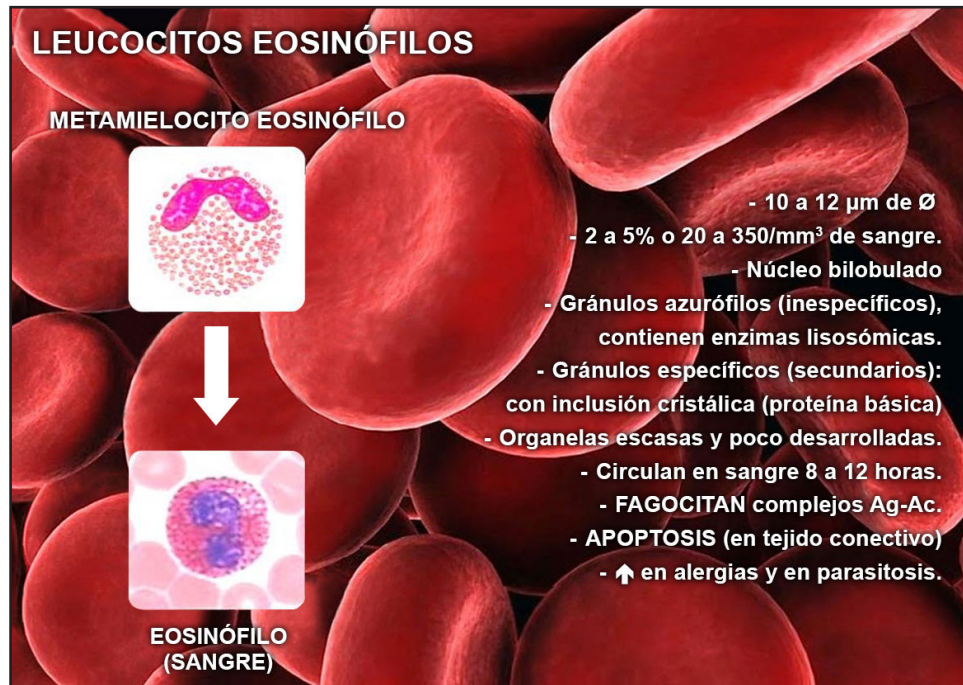
**Fig. 2.18 Neutrófilos en extendido de sangre** (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal). **A-B.** Neutrófilos (Ne) con núcleos polilobulados (segmentados, maduros) y gránulos citoplasmáticos azurófilos (GrE) (violeta tenue). **C.** Neutrófilo en "cayado" (NeCay) o en "banda" (no segmentado) que es liberado por la médula ósea antes de su maduración (infecciones bacterianas). Hay un fondo de eritrocitos. Pappenheim 1000x.

**b. Leucocitos basófilos:** presentan un núcleo redondeado con escotadura que está oculta por los gránulos basófilos que contienen heparina e histamina. Miden 10-12  $\mu\text{m}$ . Circulan 8 a 12 horas y presentan receptores de membrana para la IgE que liberan agentes vasoactivos en los procesos alérgicos (fig. 2.19).



**Fig. 2.19 Basófilos** (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).

**c. Leucocitos eosinófilos:** su núcleo aparece bilobulado (forma de anteojo). Miden 10 a 12  $\mu\text{m}$  y muestran gránulos citoplasmáticos eosinófilos lisosómicos (histaminasa, peroxidasa) con proteínas activas en las reacciones alérgicas e infestaciones parasitarias. Circulan 8 a 12 horas y fagocitan complejos Ag-Ac (fig. 2.20).



**Fig. 2.20 Eosinófilos** (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).

**d. Linfocitos:** miden entre 6 a 12  $\mu\text{m}$  y representan el 35 % de los leucocitos. Tienen núcleo redondeado y un reborde citoplasmático delgado. Son activos y pasan a través de los endotelios.

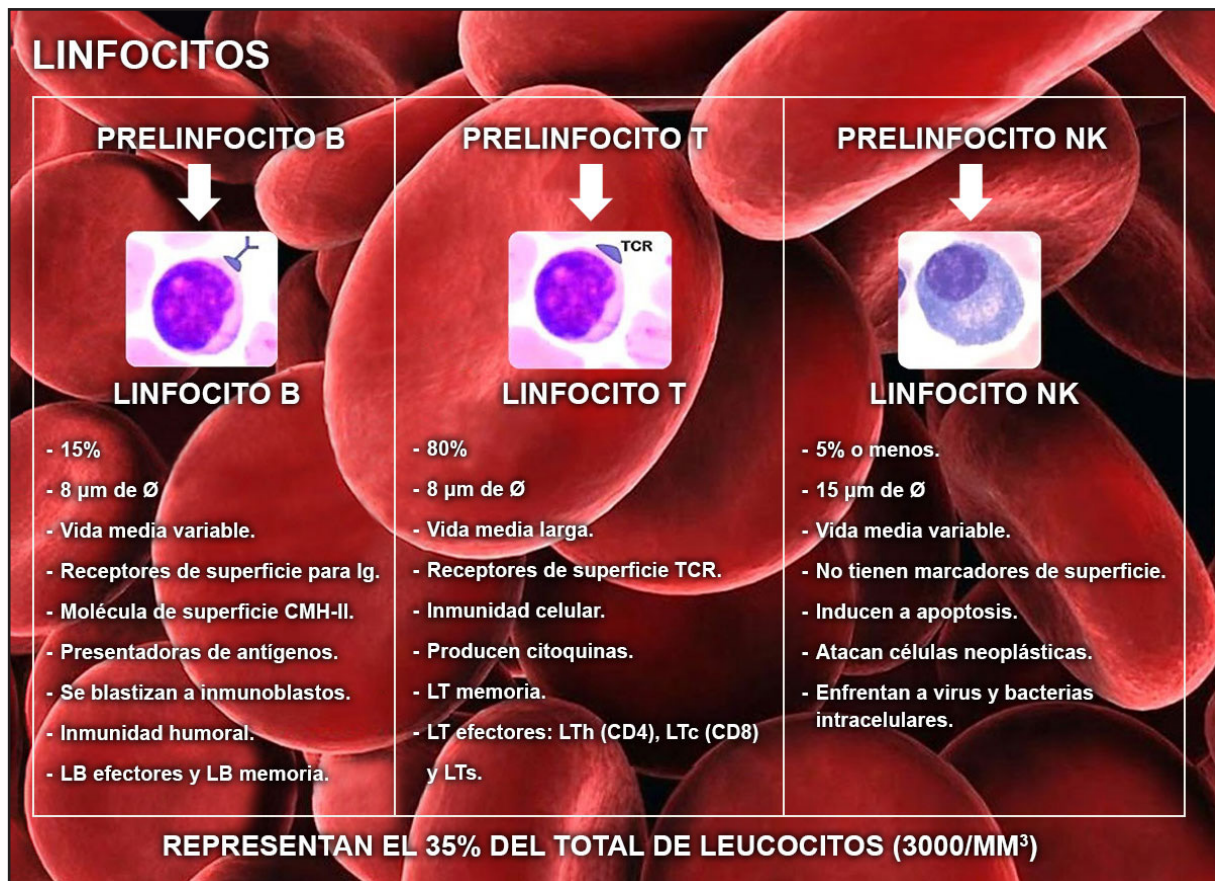
Hay **LT**, **LB** y **linfocitos natural killer** (asesinos naturales) (**NK**). Los **LT** (timo) (vida media prolongada) participan en la inmunidad celular y los **LB** (médula ósea) (vida media variada) actúan en la inmunidad mediada por anticuerpos: **inmunidad humoral**. Los **NK** (médula ósea) destruyen células infectadas por virus y células neoplásicas (figs. 2.21-2.22).

**LB:** 15%, 8  $\mu\text{m}$  de dm. Tienen receptores de superficie para Ig y molécula de superficie CMHII. Vida media: variable. Se blastizan a *immunoblastos*. Representan la **inmunidad humoral** y son presentadores de Ag. Hay **LB** efectoros y **LB** memoria.

**LT:** 80%, 8  $\mu\text{m}$  de dm. Receptores de superficie: TCR. Representan la **inmunidad celular**. Tienen vida media larga. Hay **LT** efectoros (**CD4**: colaboradores o helpers, **CD8**: citotóxicos, **CDs**: supresores) y memoria. Producen citoquinas.

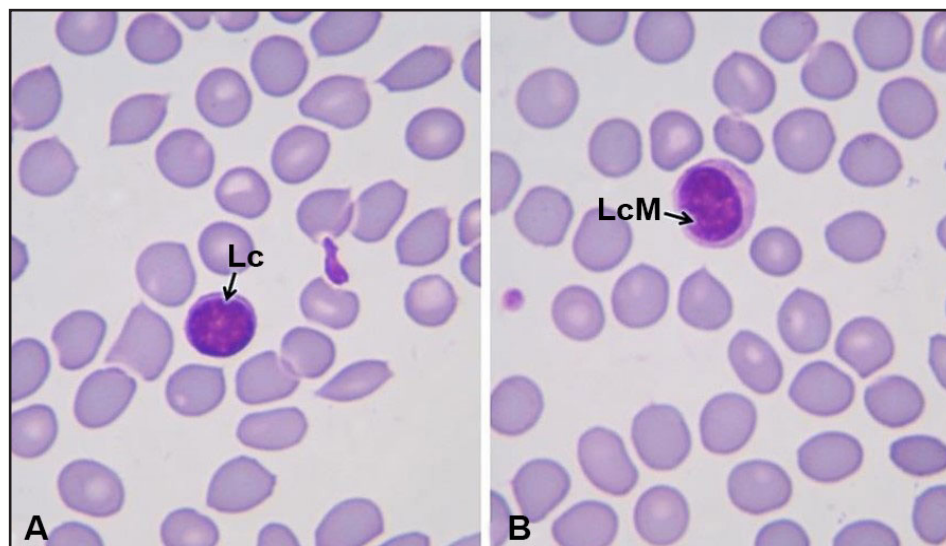
**NK:** 5%, 15  $\mu\text{m}$  de dm. Vida media: variable. Atacan células neoplásicas e infectadas por virus y bacterias.





**Fig. 2.21 Linfocitos** (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).

**Linfocitos: LcB, LcT y LcNK.** Porcentajes: 35% de los leucocitos. LcB: 15%, LcT 80%, LNK menos 5%. Diámetros: LcT y LcB 8  $\mu\text{m}$ , LcNK: 15  $\mu\text{m}$ . Vida media: LcB: variable, LcT y LcNK: larga. Receptores: LcB: receptores para Ig, LcT: TCR. Funciones: LcB: presentadores de Ag, LcT: inmunidad celular: citoquinas y LcNK: citólisis de células neoplásicas e infectadas con virus y bacterias.



**Fig. 2.22 Linfocitos** (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).

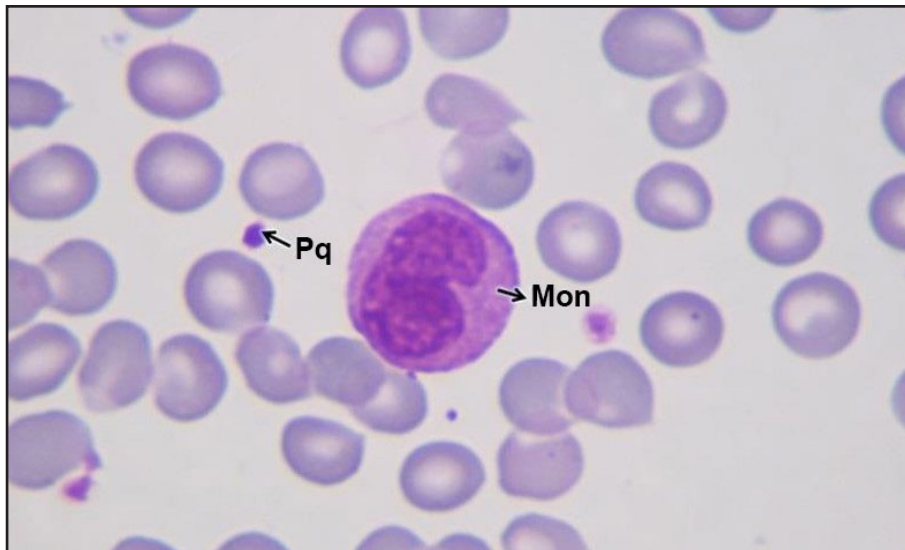
**Extendidos de sangre. A.** La imagen muestra un *linfocito* (Lc) *pequeño* (25-35% del total de leucocitos) con núcleo redondeado basófilo y reborde citoplasmático delgado. **B.** Se observa un *linfocito mediano* (LcM) con mayor cantidad de citoplasma que equivale al linfocito grande de los órganos linfáticos. Se trata de una forma inmadura que se ve en las infecciones virales e indica mayor actividad de la médula ósea. Los linfocitos B y T, con diferentes receptores de membrana, sólo se distinguen mediante inmunocitoquímica. Se ve un fondo de eritrocitos. Pappenheim 1000x.



e. **Leucocitos monocitos:** 4-8%, miden 12-18  $\mu\text{m}$ , tienen un núcleo arriñonado y un citoplasma con gránulos azurófilos lisosómicos. Permanecen 36-72 horas en sangre y luego migran al tejido conectivo donde se transforman en *histiocitos* (*macrófagos*) y actúan como células presentadores de antígeno (Ag) (figs. 2.23-2.24).



**Fig. 2.23 Monocitos** (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).



**Fig. 2.24 Monocitos** (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal). **Extendido de sangre.** Se observa un monocito (Mon) de gran tamaño, con núcleo "arriñonado" y citoplasma basófilo con granulaciones azurófilas (lisosomas), al migrar al conectivo constituye un histiocito. Hay acúmulos *plaquetarios* (Pq) y un fondo de eritrocitos. Pappenheim 1000x.

## 2.7 Plaquetas o trombocitos

150.000 a 350.000/mm<sup>3</sup> Son fragmentos citoplasmáticos limitados por membrana que se originan en los *megacariocitos*. Vida media: 10 días. Indispensables para la *hemostasia* y la *coagulación de la sangre*. Un tercio de los trombocitos son secuestrados por el bazo y el resto circula por la sangre. Tienen un cen-

tro o *granulómero* con gránulos y una periferia o *hialómero* sin gránulos con un anillo que contiene 10-15 microtúbulos y filamentos contráctiles. Tienen gránulos  $\alpha$  específicos y  $\beta/\delta$  con serotonina (fig. 2.25).

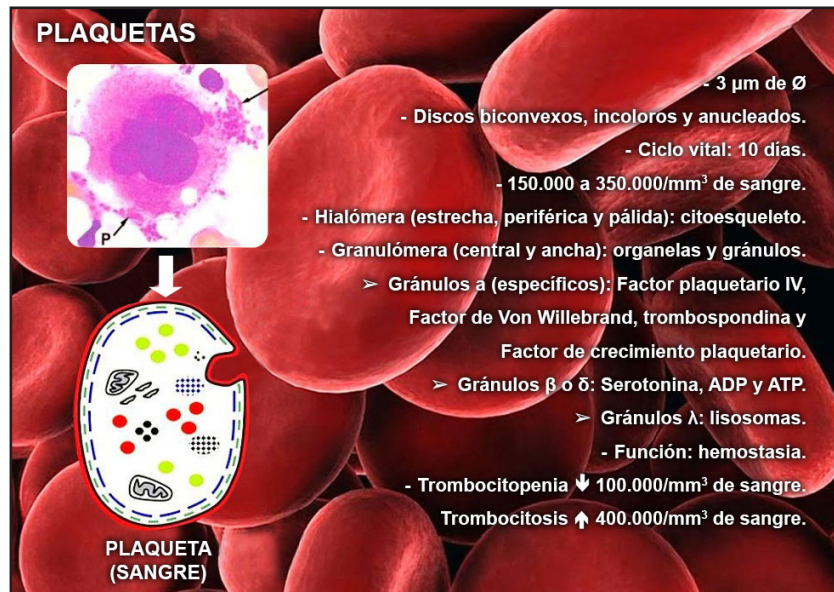


Fig. 2.25 Plaquetas (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).

**Hemograma normal.** Se indican los valores absolutos de eritrocitos (4.2 a 5.4 millones por mm<sup>3</sup>), hemoglobina (12 a 15 g%) y hematocrito (39 a 45%). Fórmula leucocitaria porcentual y absoluta: neutrófilos: 65-70% - 3.000 a 5.000/mm<sup>3</sup>; eosinófilos: 2-5 % - 20 a 350/mm<sup>3</sup>; basófilos: 0-1% - 0 a 150/mm<sup>3</sup>; monocitos: 4-8%; 400 a 800/mm<sup>3</sup>; linfocitos: 25-35% - 1.500 a 3.000/mm<sup>3</sup>).

## 2.8 Componentes del plasma

En la fig. 2.26 se muestran los componentes del plasma: agua, proteínas, electrolitos, sustancias reguladoras, nitrogenadas no proteicas, nutritivas y gases.

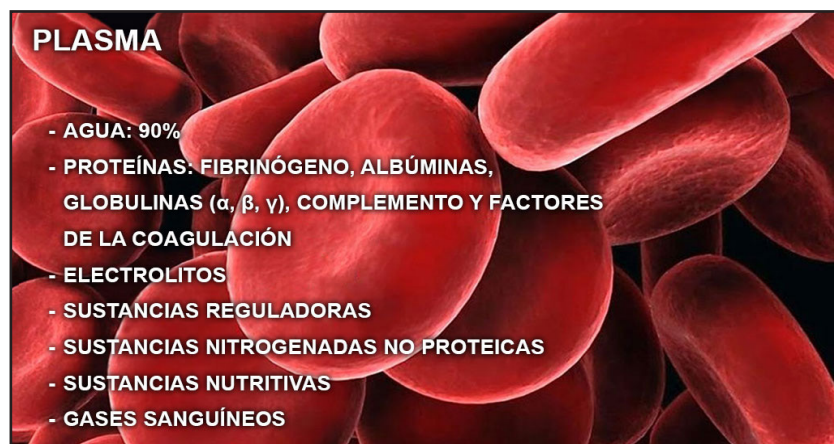


Fig. 2.26 Componentes del plasma (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).

## 2.9 Embriología - Histología de los órganos linfoides

El **sistema linfático** está integrado por *órganos primarios* (médula ósea y timo), *órganos secundarios* (ganglios linfáticos y bazo), **tejidos linfáticos asociados a mucosas y piel** (difusos y nodulares: amígdalas, placas de Peyer), así como **sangre, linfa** (ultrafiltrado del plasma sanguíneo) y **conductos linfáticos**.

### a. Sacos linfáticos

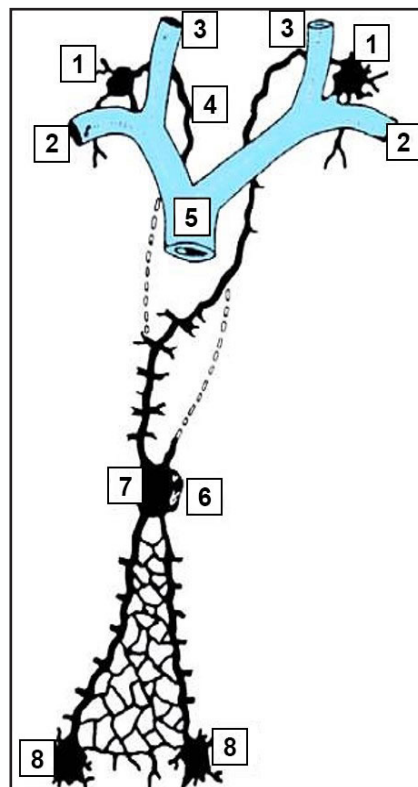
Los primeros esbozos aparecen como **sacos linfáticos**. Su origen no está aún bien definido. Algunos sostienen que provienen del endotelio venoso y otros que se desarrollan en el mesodermo, a partir de los islotes macizos que luego se canalizan. Los **sacos linfáticos primarios** se forman entre el final de la quinta semana y la octava semana de desarrollo (fig. 2.27).

1. **Dos sacos yugulares:** aparecen en el ángulo entre las venas cardinales anteriores (unión de las futuras venas subclavia y yugular interna).

2. **Un saco retroperitoneal:** se desarrolla en la raíz del mesenterio, a la altura de las glándulas suprarrenales, sobre la pared abdominal posterior.

3. **Una cisterna magna de Pecquet:** se origina en el dorso del *saco retroperitoneal*.

4. **Dos sacos ilíacos o posteriores:** se forman cerca de las venas cardinales posteriores (correspondientes al origen de las venas ilíacas).



**Fig. 2.27 Sacos linfáticos primarios.** (Gómez Dumm CLA. Embriología Humana, cap. 20, Cósole GM).

1. Sacos linfáticos yugulares. 2. Venas subclavas. 3. Venas yugulares internas. 4. Conducto linfático derecho. 5. Vena cava superior. 6. Saco linfático retroperitoneal. 7. Cisterna de Pecquet. 8. Sacos linfáticos ilíacos.

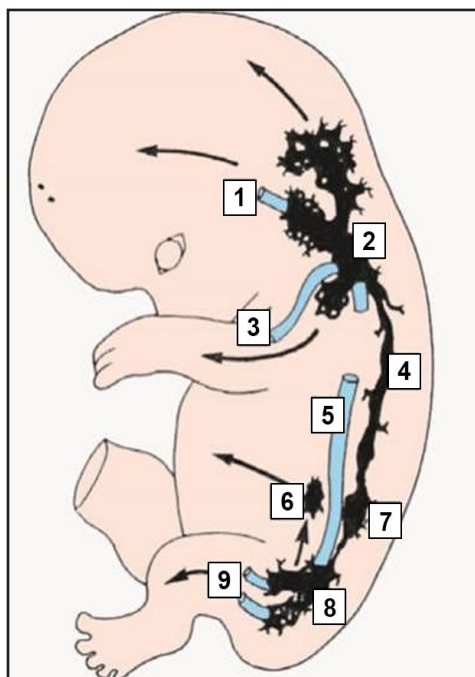
### b. Vasos linfáticos

Los **vasos linfáticos** se interconectan con los **sacos linfáticos**. Entre los sacos yugulares y la cisterna de Pecquet se forman los dos vasos llamados **conductos torácicos primitivos**, los que se comunican entre sí mediante un anastomosis oblicua. El **conducto torácico definitivo** (lado izquierdo) se forma a partir de la porción cefálica del **conducto torácico izquierdo**, porción anastomótica y porción caudal del conducto torácico derecho. El **conducto linfático derecho** se origina a partir de la porción cefálica



del conducto torácico derecho. Desde los **sacos linfáticos primarios** crecen los **vasos linfáticos** que van a drenar las distintas partes del cuerpo (**fig. 2.28**).

A partir de los sacos yugulares se desarrollan vasos hacia la cabeza, el cuello y los miembros superiores. Desde la cisterna de Pecquet y el saco retroperitoneal parten vasos hacia el intestino. Luego, de los sacos ilíacos se desarrollan vasos linfáticos para la parte inferior del tronco y los miembros inferiores. Los vasos linfáticos menores conducen la linfa desde los tejidos al **conducto torácico** o al **conducto linfático derecho** y éstos la vuelcan en las venas braquiocefálicas.



**Fig. 2.28 Sistema linfático primitivo.** (Gómez Dumm CLA. Embriología Humana, cap. 20, Cónsole GM).

1. Vena yugular interna. 2. Saco linfático yugular. 3. Vena subclavia. 4. Conducto torácico. 5. Vena cava inferior. 6. Cisterna retroperitoneal. 7. Cisterna de Pecquet. 8. Saco linfático iliaco. 9. Venas ilíacas.

### c. Válvulas linfáticas

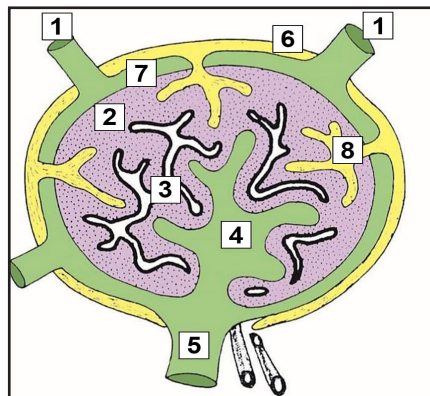
Con respecto a las **válvulas linfáticas**, aparecen al final del segundo mes a nivel de los sacos linfáticos yugulares y en la parte superior del conducto torácico. Durante el quinto mes de la vida fetal se habría formado un **sistema valvular completo** en los linfáticos superficiales y profundos, aunque no estarían del todo desarrollados.

### d. Ganglios linfáticos

Aparecen durante el tercer mes de la vida intrauterina. Se forman a lo largo de los vasos linfáticos, en plexos que son el resultado de la división de los senos linfáticos primitivos. De esta manera, las células mesodérmicas situadas alrededor de los sacos y vasos, invaden sus paredes y desarrollan una **mallla reticular** de tejido linfático y **senos** por donde circula la linfa.

Se ha estructurado un **seno subcapsular o marginal**, en conexión con los **vasos linfáticos aferentes y eferentes**. El mesénquima forma la **cápsula** que emite **trabéculas** conectivas hacia el interior y se establece la circulación sanguínea del ganglio. Los linfocitos iniciales provienen de la **médula ósea (LB)** y del

**timo (LT)**, pero luego maduran en los ganglios linfáticos, ya que la función hematopoyética ganglionar comienza en el feto en el cuarto mes de vida fetal (**fig. 2.29**).



**Fig. 2.29 Ganglio linfático en desarrollo.**

(Gómez Dumm CLA. Embriología Humana, cap. 20, Cónsole GM).

1. Vasos linfáticos aferentes. 2. Tejido linfático.
3. Vasos sanguíneos. 4. Sacos linfáticos medulares. 5. Vasos linfáticos eferentes. 6. Cápsula.
7. Seno subcapsular o marginal. 8. Trabéculas.

El desarrollo completo de los ganglios linfáticos se alcanza luego de cierto tiempo, a partir del nacimiento, cuando se diferencian los diferentes **compartimientos**:

**a. Folicular o cortical externo: folículos primarios y secundarios** con predominio de centroblastos, centrocitos, LB y células foliculares reticulares.

**b. Paracortical:** con predominio de LT, células interdigitadas y vénulas postcapilares

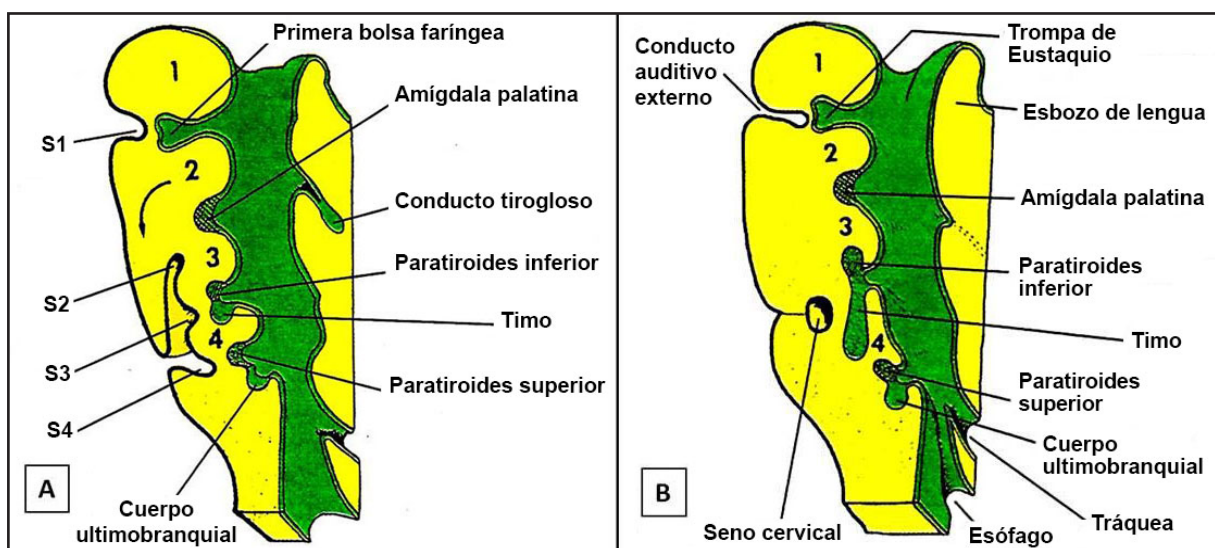
**c. Medular:** **cordones medulares** con LB, células plasmáticas y macrófagos.

**d. Sinusoidal:** **senos subcapsular, senos corticales y medulares**, con linfocitos pequeños, macrófagos sinusoidales y células endoteliales.

#### e. Amígdalas

##### - Amígdalas palatinas.

En la sexta semana del desarrollo, aparecen los esbozos de las **amígdalas palatinas** (**fig. 2.30 A-B**). El **endodermo** del segundo par de bolsas faríngeas origina el **epitelio** de las mismas, el **mesodermo** de los arcos branquiales segundo y tercero aportan **mesénquima**, **cápsula** y **vasos sanguíneos**. A las 20 semanas, nidan los linfocitos provenientes de la médula ósea y del timo, formándose los **nódulos linfoides** y el **tejido linfático difuso**. El **endodermo** prolifera hacia el mesénquima y se forman las **criptas amigdalinas**.



**Fig. 2.30 A-B Amígdalas palatinas.** (Gómez Dumm CLA. Embriología Humana, cap. 20, Cónsole GM).

- **Amígdala faríngea (adenoides).**

Se forma a partir del *mesodermo del techo de la nasofaringe*. En la *mallla reticular* se alojan linfocitos provenientes de la médula ósea y el timo. Se origina **tejido linfoide difuso** y algunos **nódulos linfoides**.

- **Amígdala lingual.**

Se origina a partir del *mesodermo de la raíz de la lengua* y se desarrolla de modo similar a la amígdala faríngea.

- **Amígdala tubárica.**

Se desarrolla a partir del *mesodermo vecino al primer par de bolsas faríngeas*, en la desembocadura faríngea de la trompa de Eustaquio.

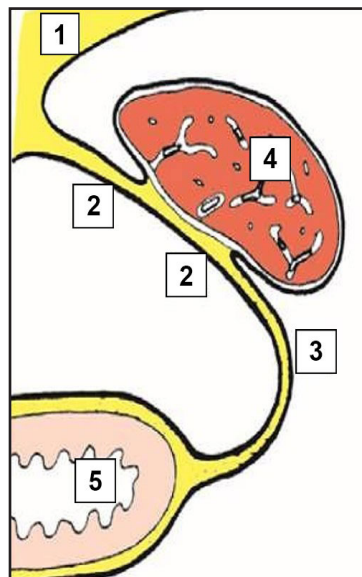
*f. Nódulos linfáticos y tejido linfático difuso*

La piel y las mucosas digestiva, respiratoria, genital y urinaria originan un **tejido linfático difuso y nodular** (parte central B dependiente y periferia T dependiente) que permiten la defensa frente a las numerosas noxas externas.

*g. Bazo*

Este órgano aparece en la quinta semana de desarrollo intrauterino, como un engrosamiento en la cara izquierda del mesogastrio dorsal (**fig. 2.31**). Un grupo de células mesodérmicas que se desarrollan alrededor de los vasos sanguíneos, forman la **cápsula**, las **trabéculas** y la **mallla reticular** donde se sostienen la **pulpa roja** y la **pulpa blanca**, que corresponden al parénquima del bazo.

El bazo origina hematíes, plaquetas y mielocitos entre los meses tercero y sexto de la vida fetal. La linfopoyesis persiste luego del nacimiento. El tejido linfático aparece prematuramente por **nidación de LB** provenientes de la **médula ósea** y **LT del timo**. A los seis meses la **pulpa blanca** esplénica presenta aspecto *nodular*, con *vaina periarteriolar de LT* y *nódulos de LB*.

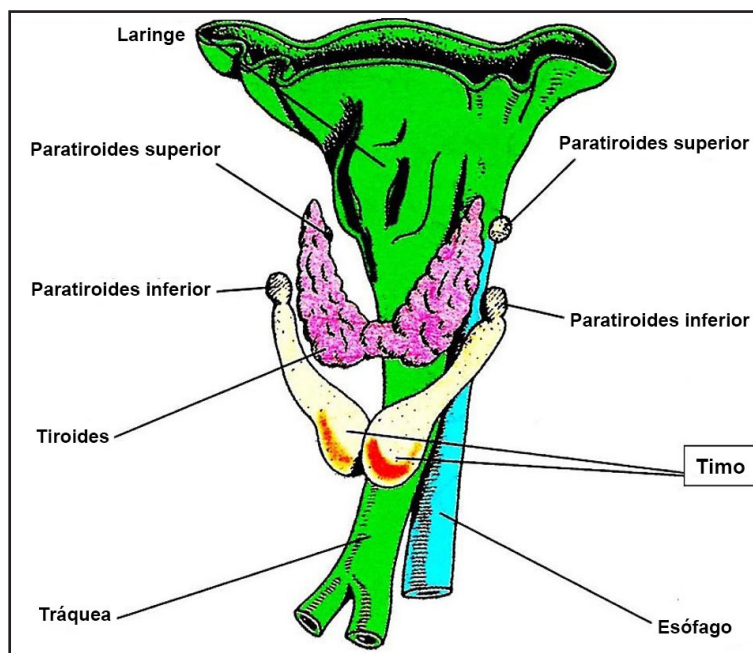


**Fig. 2.31 Bazo.** (Gómez Dumm CLA. Embriología Humana, cap. 20, Cónsole GM).  
1. Pared dorsal. 2. Mesogastrio dorsal.  
3. Ligamento gastroesplénico. 4. Bazo.  
5. Estómago.

*h. Timo*

Se origina en el *endodermo del ala ventral del tercer par de bolsas faríngeas* durante la sexta semana del desarrollo. Cada *esbozo tímico* se alarga y se adelgaza en su porción proximal. Al final de la séptima semana los esbozos tímicos han emigrado caudalmente para fusionarse en la línea media, arrastran-

do en su movimiento a las paratiroides inferiores. Las colas de los esbozos tímicos se desintegran (**fig. 2.32**). Queda así constituido un **órgano bilobulado** que se localiza en el *mediastino ánterosuperior*. El *endodermo tímico* origina el **citorretículo**, mientras que el *tejido conectivo derivado de la cresta neural* aporta la **cápsula tímica** y las **trabéculas**, por lo que la ausencia de la cresta neural determina fallas en el desarrollo tímico. A las 9 semanas de gestación, el citorretículo aloja *linfocitos provenientes de la médula ósea (protimocitos)*. Bajo la influencia de las células retículoepiteliales (CRE) del citorretículo, los protimocitos proliferan y se redistribuyen formando las zonas cortical y medular. A las 15 semanas, algunas *células CRE medulares* forman pequeños *corpúsculos de Hassall*.



**Fig. 2.32 Tímo.** (Gómez Dumm CLA. Embriología Humana, cap. 20, Cónsole GM).

Se han descrito dos modelos de desarrollo de las células epiteliales tímicas. El primero se refiere a que *células progenitoras endodérmicas* dan origen a una *celula progenitora tímica* que origina dos células progenitoras epiteliales: *cortical* y *medular*. El segundo modelo propone que la *celula progenitora endodérmica* origina directamente a los *progenitores epiteliales cortical* y *medular*.

#### - Embriología molecular linfática:

**1. Vasos linfáticos:** se ha demostrado que un subconjunto de células endoteliales venosas se diferencian en *células endoteliales linfáticas* (LEC) que se organizan en sacos linfáticos. Los brotes de estos sacos dan lugar a un plexo primitivo de vasos linfáticos. También se ha informado que los progenitores de LEC, llamados *linfangioblastos*, contribuyen a la formación de vasos linfáticos. La red linfática primitiva se remodela en un patrón jerárquico de vasos colectores iniciales y valvulados. Un conjunto de genes regula el desarrollo linfático. Los capilares linfáticos ayudan a mantener la homeostasis del líquido tisular al absorber el líquido extravasado y transportarlo de regreso a la circulación venosa a través de vasos linfáticos colectores más grandes. Además, los vasos linfáticos juegan un papel importante en la vigilancia inmune, sirviendo como el principal conducto de antígenos y células presentadoras de antígeno desde la periferia a los ganglios linfáticos, permitiendo así el inicio de la respuesta inmune.

- **Prox1** (gen homeobox 1) que codifica un factor de transcripción homeodominio, fue el primer gen demostrado como esencial para el desarrollo adecuado del sistema linfático. El **Prox1** mantiene la identidad linfática también en el organismo adulto y, por lo tanto, es un marcador LEC universal. La sobreexpresión de **Prox1** es suficiente para dirigir las células endoteliales hacia un destino linfático.

- **Sox18:** se activa por la vía de señalización MAPK/ERK dentro de las venas embrionarias de ratón, induce la expresión de **Prox1** en la misma subpoblación de EC venosas. La pérdida de **Sox18** funcional produce edema.

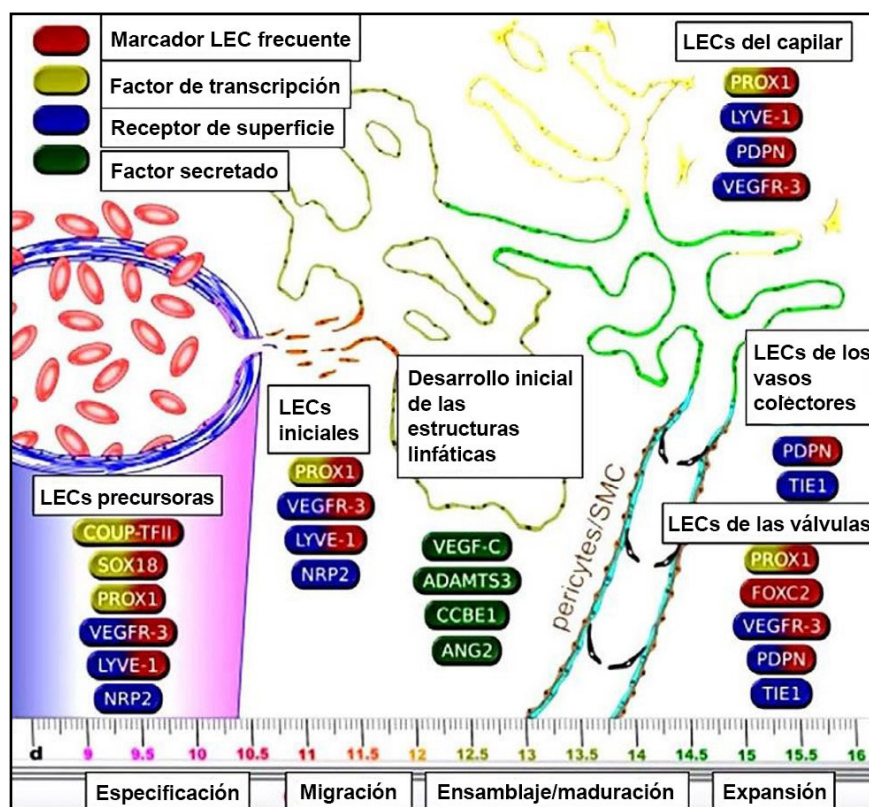


- **COUP 2 (Coup-TFII)**, también conocido como Nr2f2): promueve la identidad venosa al suprimir la expresión del gen arterial. Más tarde, **Coup-TFII** activa la expresión de **Prox1** en las venas embrionarias de ratón. Además, se descubrió que era necesaria una interacción directa entre **Coup-TFII** y **Prox1** para el mantenimiento de la expresión de **Prox1** durante las primeras etapas de la especificación y diferenciación de células endoteliales linfáticas (LEC).

- **VEGFR-3** (factor de crecimiento endotelial vascular receptor-3): es el principal receptor de tirosina quinasa que impulsa la proliferación y migración de LEC. El activador principal para **VEGFR-3** es el factor de crecimiento endotelial vascular C (**VEGF-C**). Sin embargo, antes de que el VEGF-C pueda señalizar, necesita ser activado por un complejo de proteína extracelular compuesto por colágeno y proteína de dominios EGF. Los receptores VEGF son los principales receptores de señalización para las células endoteliales y, en su mayor parte, son específicos para las mismas.

### Moléculas clave y marcadoras en el desarrollo de los vasos linfáticos

La expresión de **SOX18** y **COUP-TFII** en las venas embrionarias inducen la expresión de **PROX1** en las células endoteliales venosas. Las *células progenitoras* linfáticas que expresan **PROX1** van a convertirse en *células endoteliales linfáticas (LEC)*. Las células endoteliales venosas que expresan **PROX1** emigran tras señales de **VEGFR-C** mediadas por **VEGFR-3**. Se pensó que los vasos linfáticos se desarrollaban a partir de las estructuras linfáticas derivadas de las venas por *linfangiogénesis*. Sin embargo, existe evidencia de que la red linfática mesentérica se ensambla a partir de precursores diferenciales no venosos. En la **fig. 2.33** se ve el desarrollo de las LECs.



**Fig. 2.33 LECs y factores de transcripción** (Elsevier).

**2. Ganglios linfáticos (GL):** son esenciales para las interacciones entre las células presentadoras de antígeno y los linfocitos que dan como resultado respuestas inmunes adaptativas que protegen al huésped contra los patógenos invasores. La arquitectura especializada de los GL facilita las interacciones afines entre las células dendríticas cargadas de antígeno y los linfocitos que expresan su receptor específico, así como las interacciones de las células B-T que están en el centro de las respuestas inmunes adaptativas duraderas. Los GL se desarrollan durante la embriogénesis como resultado de una serie de interacciones cruzadas entre un linaje celular hematopoyético llamado células inductoras de tejido linfoide y células estromales de origen mesenquimático.



La organogénesis ganglionar resulta de interacciones complejas de redes moleculares y celulares en las que las células progenitoras se especifican, proliferan y diferencian. Estos eventos secuenciales se organizan mediante moléculas de señalización que activan programas de expresión génica específicos de células progenitoras no comprometidas. Por lo tanto, es concebible que el desarrollo de GL se base en mecanismos similares para la adquisición de la identidad celular (especificación) y que las células mesenquimáticas no comprometidas asuman un destino de GL antes de la proliferación y formación del anágeno. Una vez especificadas, las células mesenquimáticas participan en conexiones cruzadas con las células linfoides y esto asegura la expansión de GL junto con la diferenciación de células mesenquimáticas.

**a. Células inductoras de tejido linfóide (LTi):** derivadas de precursores de células linfoides y pertenecientes a la familia de células linfoides innatas. LTi expresan CD45, CD4, receptor de interleuquina-7  $\alpha$ , integrina  $\alpha 4\beta 7$ , activador del receptor de NF- $\kappa$ B (RANK/TRANCE-R) y su ligando RANKL/TRANCE, linfotóxina  $\alpha 1\beta 2$  (LT1 $\beta$ 2) y el receptor de quimioquina CXCR5

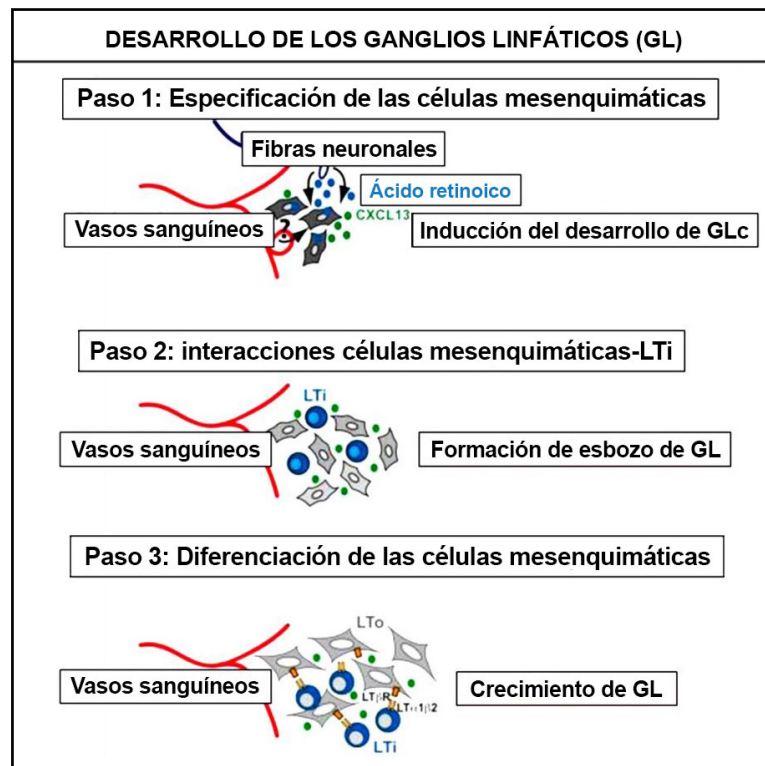
**b. Células progenitoras mesenquimáticas:** cuyo origen aún no se ha dilucidado. Secretan quimioquina CXC-quimioquina ligando 13 (CXCL13). Las células mesenquimáticas son CD45 -, receptor de PDGF  $\alpha$  +, receptor de linfotóxina  $\beta$  + (LT $\beta$ R), molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1-) y molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1-).

- **Paso 1:** el ácido retinoico producido por las neuronas estimula a las células mesenquimáticas para que expresen la quimioquina CXCL13.

- **Paso 2:** la expresión de CXCL13 por las células mesenquimáticas atrae a las células inductoras de tejido linfóide (LTi) al sitio donde se desarrollaran los ganglios linfáticos. Las células LTi se agruparán y podrían señalizarse entre sí a través de RANKL-RANK.

- **Paso 3:** la señalización de RANGO en las células LTi inducirá altos niveles de expresión de LT $\alpha 1\beta 2$ . La unión de este último a LT $\beta$ R en las células mesenquimáticas inducirá la expresión de las moléculas de adhesión celular VCAM-1, ICAM-1 y MAdCAM-1, así como CXCL13, CCL21 y CCL19 para iniciar un ciclo de retroalimentación positiva que atraerá grandes cantidades de LTi células al GL y, por lo tanto, dan como resultado la formación de la estructura de los órganos.

En la **figura 2.34** se observa el desarrollo de los GL.



**Fig. 2.34 Desarrollo de los GL** (Brendolan y col.).

- **Células reticulares marginales (CRM):** se encuentran debajo del seno subcapsular de GL. Estas células estromales expresan MAdCAM-1, CXCL13, VCAM-1, ICAM-1, BP3 y RANK-L y su maduración no parece depender de las señales de las células T o B, pero requieren el compromiso de la ruta de LT, posiblemente por las células LT<sub>i</sub> o su contraparte adulta para mantener las características fenotípicas de estas células.

- **Células dendríticas foliculares (CDF):** se localizan en el centro del folículo de células B y aparecen una semana después del nacimiento. Se originarían en las células progenitoras perivasculares. Se requieren señales derivadas de células B para la maduración de CDF.

- **Células reticulares fibroblásticas (CRF):** población heterogénea de células estromales distribuidas en la zona T de los órganos linfoides secundarios y forman el sistema de conductos, una red de canales ricos en colágeno rodeados de fibroblastos que permiten que las quimioquinas y los antígenos, lleguen a las zonas de células T.

**3. Timo:** las *células epiteliales tímicas* (TEC) son los componentes clave en el microambiente tímico para el desarrollo de células T. Las TEC corticales y medulares, derivan de un progenitor bipotente común y experimentan un desarrollo gradual controlado por múltiples niveles de señales para madurar y desarrollar los *timocitos*. Miembros de la familia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNFR), incluido el activador del receptor para NF  $\kappa$  B (RANK), CD40 y el receptor de linfotóxina  $\beta$  (LT $\beta$ ) que controla el microambiente medular tímico y el establecimiento de la auto-tolerancia. Además, los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF), las señales **Wnt** y **Notch** son esenciales para el establecimiento del microambiente tímico funcional. Los factores de transcripción **Foxn1** y el regulador autoinmune (**Air**) son potentes moduladores del desarrollo, la diferenciación y la autotolerancia de TEC.

En el **cuadro 2.1** se observan las diferencias moleculares entre TEC corticales (cTEC) y TEC medulares (mTEC):

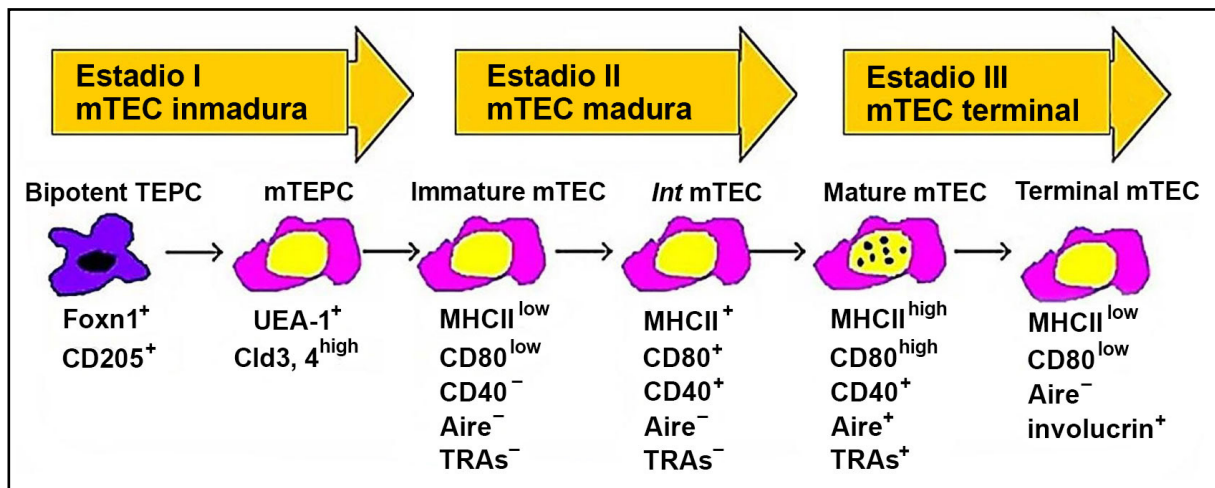
Células TEC	cTEC (corteza)	mTECs (médula)
Expresión de citoqueratina	K8, K18	K5, K14
Marcador de superficie	Ly51, CD205	UEA-1, CD80
Maduración	MHCII, $\beta$ 5t	MHCII, CD80, Air, TRAs (Ag tejido restringido)
Proteasas	$\beta$ 5t, cathepsina-L, TSSP (serinaproteasa)	IFN- $\gamma$ - inducida por $\beta$ 5i, $\beta$ 1i, $\beta$ 2i
		Cathepsina-L, S
Selección de células T	Positivo	Negativo

**Cuadro 2.1** Células TEC cTEC (corteza) mTECs (médula).

### Etapas del desarrollo de mTEC y los marcadores relevantes

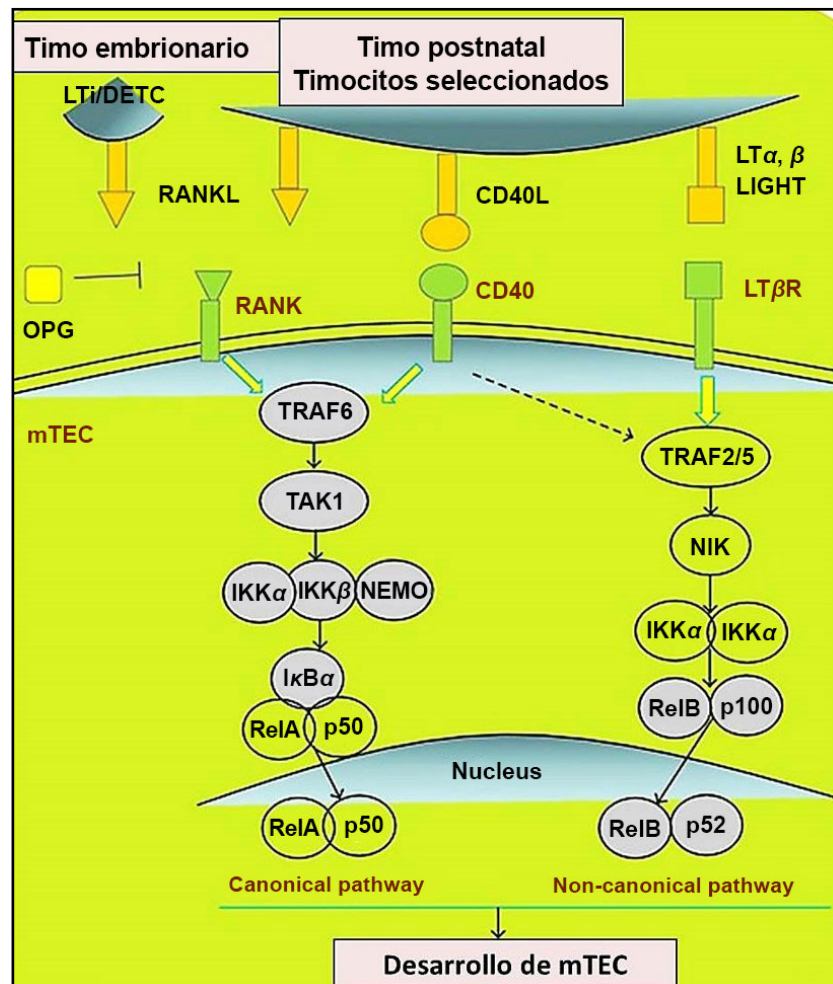
El desarrollo de mTEC se divide en 3 etapas: los **TEPC CD205** + se desarrollan primero los *progenitores específicos* para mTEC, caracterizados por la alta expresión de claudina-3 y claudina-4 (**UEA-1 + Cld 3,4**). Se convierten en **mTEC inmaduros** que expresan **UEA-1** pero bajo nivel de **MHCII** y moléculas coestimuladoras **CD80** y **CD40**. A medida que las mTEC se desarrollan aún más en la etapa madura media, la expresión de **MHCII**, **CD80** y **CD40** se regula al alza, pero aún sin expresión de **Air** y antígenos restringidos a tejidos (**TRA**). Los mTEC maduros completos expresan altamente **MHCII**, **CD80**, **Air** (**UEA-1 + MHCII high CD80 high Air +**), así como la regulación al alza de **TRA** independientes e independientes del Air. Finalmente, los mTEC maduros entran en la etapa de diferenciación terminal como **Air - CD80 int / low MHCII low involucrina + mTECs**.

La **fig. 2.35** muestra los estadios I, II y III de maduración de las mTEC:



**Fig. 2.35** mTEC (Sun y col.).

La **fig. 2.36** presenta los efectos y las vías de señalización de TNFR en las TEC.



**Fig. 2.36** Vías de señalización de las TEC (Sun y col.).

- **TEC y receptor del factor de necrosis tumoral (TNFR):** junto al activador del receptor para NF  $\kappa$  B (RANK), CD40 y las señales del receptor de linfotoxina  $\beta$  (LT  $\beta$  R), es especialmente importante para la formación y desarrollo de los mTEC.

En el *timo embrionario*, **RANKL** es proporcionado por **CD4+** **CD3-** células inductoras de tejido linfóide (LTi) y células T epidérmicas invariantes **V $\gamma$ 5+**, mientras que en el *timo posnatal*, **RANKL**, **CD40L** y **LT  $\beta$  R** ligandos **LT $\alpha$** , **LT $\beta$**  y **LIGHT** se proporcionan de forma exclusiva por células T maduras seleccionadas positivamente. En las vías clásicas **NF- $\kappa$ B**, el factor 6 asociado a TNFR (**TRAF6**) activa la quinasa activadora de TGF- $\beta$ 1 (**TAK1**), que a su vez activa la IKK complejo compuesto por **IKK $\alpha$** , **IKK $\beta$**  y **NEMO**. El complejo IKK fosforila I $\kappa$ B  $\alpha$  para la degradación, lo que lleva a la translocación del complejo RelA/p50 al núcleo. Las vías no clásicas de **NF- $\kappa$ B** activan **p52/RelB** a través de **TRAF2/5**. IKK  $\alpha$  es fosforilada por **NIK** que a su vez desencadena la degradación parcial de **p100** a **p52** y luego la translocación al núcleo junto con **RelB**.

- **TEC y FGF**: estimulan la timopoyesis y promueven la diferenciación trabajando tanto en timocitos como en TEC. El **FGF8** influye en las TEC indirectamente al regular la supervivencia y diferenciación de las células de la cresta neural. **FGF7** y **FGF10** se conducen principalmente como factores nutricionales que promueven la proliferación TEC pero no la diferenciación. La pérdida de **FGF10** causa defectos en el desarrollo del timo y altera el patrón de expresión de citoqueratina tímica.

- **TEC y Wnt**: los receptores **Wnt** se expresan en mTEC y cTEC y regulan la expresión de **Foxn1**. **Wnt4** controla la timopoyesis y el tamaño del timo. La sobreexpresión de **DKK1**, un inhibidor de Wnt4 en TEC, conduce a la atrofia tímica.

- **TEC y Watch**: las TEC expresan varios receptores **Notch** y sus ligandos que resultan esenciales para el compromiso y la maduración del linaje de células T.

- **TEC y Foxn1**: su deficiencia provoca un timo atrófico y regula la diferenciación y la función de mTEC y cTEC en el timo fetal y adulto.

En el proceso de organogénesis del timo participan diferentes genes que codifican para factores transcripcionales: **Hox-a3**, **Pax-1**, **Pax-9**, **Ela-1** y **Foxn-1**. Estos productos génicos son indispensables para desencadenar una cascada de los eventos que incluyen: iniciación, posición, crecimiento, separación y diferenciación del tejido tímico.

El timo provee un microambiente óptimo para el desarrollo de **LT**.

Las células **CRE subcapsulares o nodrizas** y las **medulares** tienen origen **ectodérmico** y secretan **timosina**, **timulina** y **timopoyetina**. Las células **CRE corticales** son de **origen endodérmico**. Las CRE subcapsulares reciben **timocitos o linfocitos negativos dobles**, dado que no expresan **CD4** y **CD8**.

Diferentes eventos secuenciales tienen lugar durante este proceso de maduración celular, que incluyen: la recombinación somática y la expresión de los genes para los receptores de células T.

Las moléculas celulares son expresadas sobre los timocitos en maduración, entre las que se encuentran: **c-Kit**, **CD-44**, **CD-25**, **CD-4**, **CD-8** y **CD-3**, las que definen los diferentes estados de maduración de las células T:

- **Pro-T**.
- **Pre-T o doble negativa (CD4-/CD8-)**.
- **Cortical o doble positiva (CD4+/CD8+)**.
- **T inmadura o simple positiva (CD4+) o (CD8+)**.
- **T madura**: emerge a la sangre periférica y va a poblar los órganos linfoides periféricos.

Las CRE corticales hacen la **selección positiva**, al reconocer el antígeno mayor de histocompatibilidad.

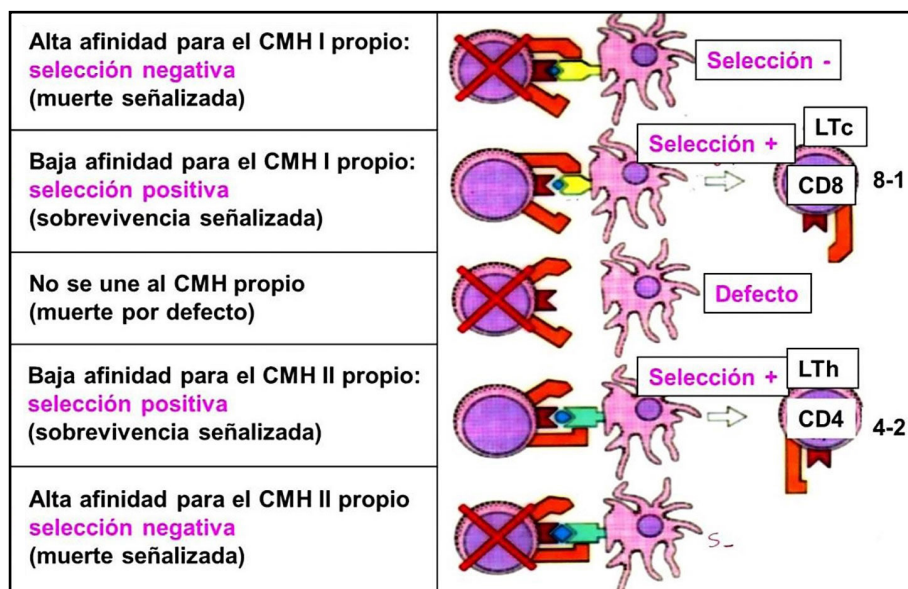
Las CRE medulares, junto a las células interdigitadas dendríticas, se encargan de la **selección negativa**, al reconocer los antígenos del receptor de célula T.

La célula madre se diferencia a una célula Pro T doble negativa (CD4-/CD8-) que da una célula PreT → célula inmadura doble positiva CD4+/CD8+ que diferencia:

1. Célula T con receptor de célula T (RCT) que hace un fuerte reconocimiento del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase II + péptido → LT CD4+ → **selección positiva**.
2. Célula T con receptor de célula T (RCT) que hace un fuerte reconocimiento del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase I + péptido → LT CD8+ → **selección positiva**.
3. Célula que no reconoce CMH I o II + péptido → apoptosis: muerte por negligencia.
4. Célula que reconoce CMH I o II + péptido + péptidos propios → apoptosis → **selección negativa**.



Quedan formados **LT-CD8 (citotóxicos)** y **LT-CD4 (colaboradores)** que salen a la circulación sanguínea. Un total del 98% de los timocitos van a la *apoptosis*, a través de dichos procesos de selección y luego colonizan: *bazo, amígdalas, nódulos linfoides y tejido linfático difuso de mucosas y piel* (fig. 2.37).



**Fig. 2.37 Maduración linfocítica en el timo: LT-CD4 (colaboradores) y LT-CD8 (citotóxicos).**  
(Atlas de Histología, Cónsole GM, Vidal MS, 2016).

## Referencias

- Anderson G et al. Establishment and functioning of intrathymic microenvironments. *Immunol Rev* 10-27, 2009.
- Benezech C et al. Ontogenia de las células organizadoras del estroma durante el desarrollo de los ganglios linfáticos. *J Immunol* 184:4521-4530, 2010.
- Blackburn CC, Manley NR. Developing a new paradigm for thymus organogenesis. *Nat Rev Immunol* 4:278-89, 2004.
- Brendolan A, Caamano JH. Diferenciación de células mesenquimáticas durante la organogénesis de ganglios linfáticos. *Front Immunol* 3:38, 2012.
- Carlson BM. *Human Embryology & Developmental Biology*. St Louis, Mosby-Year Book.
- Cermenati S et al. Sox18 interactúa genéticamente con VegfC para regular la linfangiogénesis en el pez cebra. *Arterioscler Trombo Vasc Biol* 33:1.238-1.247, 2013.
- Cónsole GM, Vidal MS. *Atlas de Histología*. Ed. Journal, 2016.
- Console GM. *Enfermedades moleculares. Embriogénesis, genética y epigenética*. EDULP y Red de Universidades Nacionales (REUN): Editorial de la UNLP, 2020.
- Gómez Dumm CLA y col. *Atlas y Texto*. Ed. El Ateneo, 2003.
- Hess E et al. RANKL induce el crecimiento organizado de los ganglios linfáticos mediante la proliferación de células del estroma. *J Immunol* 188:1245-1254, 2012.
- Itoi M et al. Mesenchymal cells are required for functional development of thymic epithelial cells. *Int Immunol* 19:953-64, 2007.
- Liu Y-J et al. TSLP: an epithelial cell cytokine that regulates T cell differentiation by conditioning dendritic cell maturation. *Annu Rev Immunol* 25:193-219, 2007.



- Núñez H et al. Foxp3 induction in human and murine precedes the CD4+ CD8+ stage but requires early T-cell receptor expression. *Immunol Cell Biol* 88:523-8, 2010.
- Schwarz BA et al. Selective thymus settling regulated by cytokine and chemokine receptors. *J Immunol* 178:2008-17, 2007.
- Semo J et al. Development of the lymphatic system: new questions and paradigms. *Development* 143: 924-935, 2016.
- Sun L et al. Thymic epithelial cell development and its dysfunction in human diseases. *Biomed Res Int* :206929, 2014.
- Vellguth S, van Gaudecker B, Muller HK. The development of the human spleen. *Cell Tissue Res* 242:579, 1985.
- Wurbel MA, Malissen B, Campbell JJ. Complex regulation of CCR9 at multiple discrete stages of T cell development. *Eur J Immunol* 36:73-81, 2006.

## CAPÍTULO 3

---

# CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES HEMOPOYÉTICAS

### A. Enfermedades eritrocitarias.

#### Anemias según etiología:

- a. Arregenerativas o centrales.
- b. Regenerativas o periféricas.

#### Anemias según morfología:

- a. Microcíticas.
- b. Normocíticas.
- c. Macrocíticas.

### 1. Anemia ferropénica.

- 1.1 Anemia por deficiencia de hierro.

### 2. Anemias megaloblásticas.

- 2.1 Anemia por deficiencia de vitamina B12.
- 2.2 Anemia por deficiencia de ácido fólico.
- 2.3 Anemia por deficiencia de vitamina B12 y ácido fólico.
- 2.4 Anemia perniciosa.

### 3. Anemias hemolíticas.

#### A. Anemias hemolíticas corpusculares o intrínsecas.

##### a. Anemias intracorporales hereditarias con enzimopatías.

1. Anemia por deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6FD).
2. Anemia por deficiencia de piruvato-quinasa.
3. Anemia por deficiencia de pirimidina nucleotidasa.

##### b. Anemias hemolíticas hereditarias con alteraciones de membrana.

4. Esferocitosis hereditaria.

5. Eliptocitosis hereditaria.
6. Estomatocitosis hereditaria.
7. Xerocitosis hereditaria.

***B. Intracorpúsculares adquiridas:***

8. Hemoglobinuria paroxística nocturna.

***C. Anemias hemolíticas extracorpúsculares o extrínsecas:***

9. Hiperesplenismo.
10. Anemias hemolíticas autoinmunes.
11. Anemias hemolíticas medicamentosas.

**Anemias hemolíticas microangiopáticas:**

12. Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT).
13. Síndrome urémico hemolítico (SUH).

**Anemias hemolíticas macroangiopáticas:**

14. Por ejercicio.
15. Origen cardíaco.
16. Anemias hemolíticas por infecciones eritrocitarias.
17. Anemias hemolíticas por agentes físico-químicos.
18. Anemias hemolíticas por toxinas.
19. Enfermedad hemolítica del recién nacido

## **4. Hemoglobinopatías y talasemias.**

**Hemoglobinopatías estructurales.**

- 4.1 Cadenas  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\lambda$ ,  $\delta$ .
- 4.2 Fusión de cadenas:  $\delta\beta$ ;  $\beta\delta$ ;  $\lambda\beta$ .
- 4.3 Persistencia hereditaria de la hemoglobina F.

**Hemoglobinopatías adquiridas.**

**Hb S.**

- 4.4 Heterocigota: rasgo falciforme o drepanocítico.
- 4.5 Homocigota: anemia de células falciformes.
- 4.6 Hb S/ $\beta$  talasemia.
- 4.7 Hb S/Hb C.
- 4.8 Hb S/Hb D.
- 4.9 Hb S/Hb F.

**Talasemias.**

**$\alpha$  talasemias**

- 4.10  $\alpha^+$  talasemia silente (portador).
- 4.11  $\alpha^0$  talasemia menor o rasgo talasémico.
- 4.12  $\alpha$  talasemia intermedia.
- 4.13  $\alpha$  talasemia mayor.
- 4.14  $\alpha$  talasemia homocigota
- 4.15 Enfermedad de la Hb H.
- 4.16  $\alpha$  talasemia no delección

### **β talasemias.**

- 4.17 β talasemia menor o rasgo talasémico.
- 4.18 β talasemia mayor (anemia de Cooley).
- 4.19 β talasemia intermedia.

## **5. Anemias aplásicas.**

- 5.1 Aplasia pura de glóbulos rojos adquirida: eritroblastopenia.
- 5.2 Anemia aplásica constitucional.
- 5.3 Anemia aguda posthemorrágica.
- 5.4 Anemia por enfermedades crónicas.

## **6. Enfermedades leucocitarias.**

- 6.1 Agranulocitosis.
- 6.2 Desórdenes funcionales de neutrófilos.
- 6.3. Eosinofilia.

## **7. Enfermedades plaquetarias.**

### **a. Defectos de la coagulación.**

- 7.1 Coagulación intravascular diseminada. Afibrogenemia.
- 7.2 Hemofilia A, B y C.
- 7.3 Enfermedad de von Willebrand.
- 7.4 Desórdenes por anticoagulantes.

### **b. Púrpura.**

- 7.5 Púrpura alérgica.
- 7.6 Defectos plaquetarios cualitativos.
- 7.7 Púrpura no trombocitopénica.
- 7.8 Trombocitopenias primarias.
- 7.9 Trombocitopenias secundarias.

## **8. Histiocitosis.**

- 8.1 Histiocitosis de células Langerhans.
- 8.2 Linfohistiocitosis hemofagocítica.
- 8.3 Otros síndromes histiocíticos.

## **9. Inmunodeficiencias.**

### **a. Inmunodeficiencia con defectos de anticuerpos predominantes.**

- 9.1 Hipogammaglobulinemia hereditaria.
- 9.2 Hipogammaglobulinemia no-familiar.
- 9.3 Deficiencia selectiva de inmunoglobulina A (IgA).



- 9.4 Deficiencia selectiva de inmunoglobulina G (IgG).
- 9.5 Deficiencia selectiva de inmunoglobulina M (IgM).
- 9.6 Inmunodeficiencia con incremento de inmunoglobulina M (IgM).
- 9.7 Deficiencia de anticuerpos con Igs casi normales o con hiperinmunoglobulinemia.
- 9.8 Hipogammaglobulinemia transitoria infantil.
- 9.9 Síndrome de la hiperinmunoglobulina E (IgE).

**b. Inmunodeficiencias combinadas.**

- 9.10 Inmunodeficiencia combinada severa con disgenesia reticular.
- 9.11 Inmunodeficiencia combinada severa con número bajo de células T y B.
- 9.12 Inmunodeficiencia combinada severa con número bajo o normal de células B.
- 9.13 Deficiencia de adenosina deaminasa.
- 9.14 Síndrome de Nezelof.
- 9.15 Deficiencia de nucleósido fosforilasa purina.
- 9.16 Deficiencia del complejo mayor de histocompatibilidad clase I.
- 9.17 Deficiencia del complejo mayor de histocompatibilidad clase II.
- 9.18 Síndrome de Wiskott-Aldrich.
- 9.19 Síndrome de DiGeorge.
- 9.20 Inmunodeficiencia defectiva hereditaria como respuesta al virus de Epstein-Barr.
- 9.21 Inmunodeficiencia por defecto de la función linfocítica del antígeno-1.
- 9.22 Inmunodeficiencia por defectos en el sistema del complemento.

## **10. Neoplasias hematológicas (OMS).**

**a. Neoplasias mieloproliferativas crónicas:**

- 10.1 Leucemia mieloide crónica.
- 10.2 Leucemia neutrofílica crónica.
- 10.3 Policitemia vera.
- 10.4 Mielofibrosis primaria.
- 10.5 Trombocitemia esencial.
- 10.6 Leucemia eosinofílica crónica.
- 10.7 Mastocitosis sistémica.

**b. Síndromes mielodisplásicos.**

- 10.8 Citopenia refractaria con displasia unilineal.
- 10.9 Anemia refractaria sideroblástica.
- 10.10 Citopenia refractaria con displasia multilineal.
- 10.11 Anemia refractaria con exceso de blastos.
- 10.12 Síndrome mielodisplásico con del (5q) aislada.
- 10.13 Síndrome mielodisplásico inclasificable.
- 10.14 Síndrome mielodisplásico infantil.

**c. Neoplasia mielodisplásicas/mieloproliferativas.**

- 10.15 Leucemia mielomonocítica crónica.
- 10.16 Leucemia mieloide crónica atípica, BCR-ABL negativa.
- 10.17 Leucemia mielomonocítica juvenil.
- 10.18 Neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa inclasificable.

**d. Leucemias mieloides agudas (LMA).**

- 10.19 LMA con alteraciones recurrentes: LMA con t(8;21) (q22;q22); RUNX1.
- 10.20 LMA con cambios relacionados con mielodisplasia.
- 10.21 LMA con cambios relacionados con terapias previas.
- 10.22 LMA sin características propias de las categorías anteriores.

- 10.23 Sarcoma mieloide.
- 10.24 Proliferaciones mieloides relacionadas con síndrome de Down.
- 10.25 Neoplasia de células blásticas dendríticas plasmocitoides.

**e. Neoplasias hematológicas linfoides.**

**Neoplasias linfoides de células precursoras.**

- 10.26 Linfoma/leucemia linfoblástico de células B.
- 10.27 Linfoma/leucemia linfoblástico de células T.

**Neoplasias de células B maduras.**

- 10.28 Leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico.
- 10.29 Leucemia prolinfocítica de células B.
- 10.30 Linfoma de células B de la zona marginal esplénica.
- 10.31 Tricoleucemia.
- 10.32 Linfoma linfoplasmocítico/macroglobulinemia de Waldenstrom.
- 10.33 Mieloma de células plasmáticas/plasmocitoma extraóseo.
- 10.34 Linfoma de zona marginal del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT).
- 10.35 Linfoma de zona marginal ganglionar.
- 10.36 Linfoma folicular.
- 10.37 Linfoma primario centrofolicular.
- 10.38 Linfoma de células del manto.
- 10.39 Linfoma difuso de células B grandes, no especificado.
- 10.40 Linfoma de células B grandes rico en células T e histiocitos.
- 10.41 Linfoma primario de células B grandes del sistema nervioso central.
- 10.42 Linfoma primario de células B grandes de extremidades inferiores.
- 10.43 Granulomatosis linfomatoide.
- 10.44 Linfoma primario mediastínico de células B grandes.
- 10.45 Linfoma intravascular.
- 10.46 Linfoma plasmoblástico.
- 10.47 Linfoma primario de cavidades.
- 10.48 Linfoma de Burkitt.

**Neoplasias de células T y células NK maduras.**

- 10.49 Leucemia prolinfocítica de células T.
- 10.50 Leucemia linfocítica T de células granulares.
- 10.51 Proceso linfoproliferativo de células NK granulares, indolente.
- 10.52 Leucemia de células NK agresiva.
- 10.53 Leucemia/linfoma de células T del adulto.
- 10.54 Linfoma extraganglionar de células NK/T de tipo nasal.
- 10.55 Linfoma de células T, asociado a enteropatía.
- 10.56 Linfoma hepato-esplénico.
- 10.57 Linfoma de células T subcutáneo pseudo paniculítico.
- 10.58 Micosis fungoide/síndrome de Sézary.
- 10.59 Síndromes linfoproliferativos CD30 positivos cutáneos primarios.
- 10.60 Papulosis linfomatoide.
- 10.61 Linfoma de células grandes anaplásico, cutáneo primario.
- 10.62 Linfoma primario cutáneo de células T g-d.
- 10.63 Linfoma de células T periférico, no especificado.
- 10.64 Linfoma de células T angioinmunoblástico.
- 10.65 Linfoma de células grandes anaplásico, ALK+.
- 10.66 Linfoma de células grandes anaplásico, ALK-.

**Linfomas de Hodgkin:**

- 10.67 Linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular.

10.68 Linfoma de Hodgkin clásico:

- Esclero-nodular.
- Rico en linfocitos.
- Celularidad mixta.
- Con depleción linfocitaria.

**Linfomas no Hodgkin:**

- 10.69 Linfoma linfoplasmocítico.
- 10.70 Linfoma de células del manto.
- 10.71 Linfoma folicular.
- 10.72 Linfoma diferenciado de células B grandes.
- 10.73 Linfoma de Burkitt.
- 10.74 Linfoma de linfocitos B de la zona marginal.
- 10.75 Linfoma de células T y NK maduras.
- 10.76 Micosis fungoides.
- 10.77 Síndrome de Sézary.
- 10.78 Linfoma linfoblástico de células NK.
- 10.79 Linfoma angioinmunoblástico.
- 10.80 Linfoma asociado a mucosa (MALT).
- 10.81 Linfoma anaplásico de células T.

---

**Referencias**

- Gaman M et al. The implications of revised WHO classification (2008) of chronic myeloid neoplasms. Romanian Journal of Internal Medicine 49(1): 25-30, 2011.
- Vardiman JW et al. La revisión de 2008 de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de neoplasias mieloides y leucemia aguda: justificación y cambios importantes. Blood 114(5):937-51, 2009.

## CAPÍTULO 4

---

### ENFERMEDADES ERITROCITARIAS: ANEMIAS

#### Enfermedades eritrocitarias:

##### *Anemias*

La **anemia** presenta un **descenso de la masa eritrocitaria**. La Organización Mundial de la Salud (OMS) la define como una condición en la que el número de glóbulos rojos (eritrocitos) o su capacidad de transportar oxígeno resultan insuficientes para cubrir las necesidades fisiológicas. Se calcula que un 30 % de la población mundial presenta anemia y en la mitad existe carencia de hierro (Fe).

La anemia es el resultado de los siguientes mecanismos básicos:

- **Hemorragia.**
- **Eritropoyesis alterada.**
- **Hemólisis.**

Los defectos de producción se caracterizan por una disminución en la cifra de **reticulocitos o reticulocitopenia**. La vida media de los hematíes es de 120 días. La presencia de hematíes de pequeño tamaño o **microcitos** sugiere que el defecto de producción se debe a un trastorno en la síntesis del grupo hemo o de la globina (ferropenia, talasemia y defectos en la síntesis de hemoglobina). En contraste, si los hematíes son de gran tamaño o **macroцитos**, sugiere un defecto en la síntesis de ADN por trastornos en el metabolismo de la vitamina B12 o del folato, o bien una interferencia en la síntesis de ADN por agentes quimioterápicos.

En la anemia se reduce la maduración eritrocitaria en unos 3 o 4 días, por lo que aumenta el número de **reticulocitos** y su tamaño. En la hemorragia aguda, la disminución del 30 % de la masa de eritrocitos puede producir *shock hipovolémico*, mientras que si la instauración es lenta, con anemias de igual intensidad, se ven pacientes asintomáticos. El grado de reducción en la capacidad de transporte y liberación de oxígeno por la **hemoglobina (Hb)** determina la clínica. La **Hb S** oxigena mejor que la **Hb A** y, por ello, tanto, niveles más bajos de Hb S son mejor tolerados que niveles superiores de Hb A. El grado de descenso de la concentración de Hb es un factor condicionante de las manifestaciones clínicas: cifras de 6 g/dl de Hb se toleran peor que 8 g/dl.

#### - Mecanismos compensadores que facilitan la oxigenación en la anemia:

a. **Incremento de la capacidad de la hemoglobina** para ceder oxígeno a los tejidos, como consecuencia de la desviación hacia la derecha de la curva de disociación de la Hb. Esta disminución de la afinidad de la Hb por el oxígeno es debida al descenso de pH y al aumento del 2,3-difosfoglicerato.



**b. Redistribución del flujo sanguíneo** hacia los tejidos más sensibles a la hipoxia (cerebro, miocardio), en perjuicio de otros como piel, sistema esplácnico y riñón.

**c. Aumento del gasto cardíaco:** se incrementa gracias a la disminución de la poscarga por el descenso de las resistencias periféricas y de la viscosidad sanguínea. En casos graves, la disminución de la concentración de oxígeno en la circulación coronaria servirá de estímulo para aumentar el flujo cardíaco. La presión sistólica suele mantenerse, pero la diastólica tiende a descender y la tensión diferencial aumenta.

**d. Aumento de la eritropoyesis** hasta 6-10 veces, mediado por el incremento de la producción de **eritropoyetina (EPO)**, que pasa de 10 mU/ml en condiciones basales a 10.000 mU/ml en la anemia. La hipoxia tisular determina un aumento de la expresión del factor inducido por la hipoxia 2 alfa (HIF-2α) que estimula la síntesis de EPO a nivel renal. La maduración eritrocitaria se reduce en unos 3 o 4 días con aumento del número y tamaño de los reticulocitos. La compensación de la anemia está determinada por una serie de factores, siendo de máxima importancia la *velocidad de instauración* de la misma.

#### 4.1 Clasificación etiológica de las anemias (fig. 4.1)

Arregenerativas (centrales)	Regenerativas (periféricas)
<p><i>Alteraciones en las células madre</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aplasias medulares</li> <li>- Eritroblastopenias</li> <li>- Dismielopoyesis</li> <li>- Síndromes mielodisplásicos</li> </ul> <p><i>Invasión medular</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucemias</li> <li>- Linfomas</li> <li>- Neoplasias</li> </ul> <p><i>Déficit y/o trastornos metabólicos de factores eritropoyéticos</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hierro: ferropenia (anemia ferropénica) y bloqueo macrofágico (enfermedades crónicas)</li> <li>- Vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico: anemias megaloblásticas</li> <li>- Hormonas: déficit de eritropoyetina, hormonas tiroideas, andrógenos y glucocorticoides</li> </ul>	<p><i>Pérdida sanguínea aguda</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anemia posthemorrágica aguda</li> </ul> <p><i>Hemolisis: anemias hemolíticas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Corpusculares, generalmente congénitas: membranopatías (esferocitosis hereditaria), enzimopatías (déficit de PK y G6PD) y hemoglobinopatías (estructurales y talasemias)</li> <li>- Extracorpúsculares, generalmente adquiridas: hiperesplenismo, inmunes (aloimunes, autoimunes y medicamentos), causas mecánicas (válvulas, prótesis, etc.) y agentes tóxicos (infecciones, venenos, químicos)</li> </ul>

Fig. 4.1 Clasificación etiológica de las anemias (Elsevier).

##### a. Arregenerativas (centrales):

*Alteraciones de las células madre:*

- Aplasias medulares.
- Eritroblastopenias.
- Dismielopoyesis.
- Síndromes mielodisplásicos.

*Invasión medular:*

- Leucemias.
- Linfomas.
- Neoplasias.

*Déficit y/o trastornos metabólicos de los factores hematopoyéticos.*

- Hierro: anemia ferropénica y bloqueo macrofágico: enfermedades crónicas.
- Vitamina B12 y ácido fólico. anemias megaloblásticas.
- Déficit hormonal: eritropoyetina, hormonas tiroideas, andrógenos, y glucocorticoides.

#### **b. Regenerativas (periféricas):**

*Hemorragia aguda:*

- **Anemia posthemorrágica aguda.**

*Hemólisis:*

- **Anemias hemolíticas:**

##### **a. Intracorpúsculares hereditarias.**

- Enzimopatías.
- Hemoglobinopatías.
- Membranopatías: esferocitosis hereditaria.

##### **b. Intracorpúsculares adquiridas.**

- Hemoglobinuria paroxística nocturna.

##### **c. Extracorpúsculares adquiridas.**

- Hiperesplenismo.
- Inmunes.
- Macro-microangiopáticas.
- Causas mecánicas.
- Infecciones.
- Toxinas.
- Medicamentos.

## **4.2 Clasificación morfológica de las anemias (fig. 4.2)**

#### **a. Anemias microcíticas:**

*Alteraciones del metabolismo del hierro:*

- 1.1 Anemia ferropénica.
- 1.2 Anemias por enfermedades crónicas.
- 1.3 Atransferrinemia.

*Alteraciones en la síntesis de globina:*

- 1.4 Síndromes talasémicos.

*Alteraciones en la síntesis de porfirinas y hemo:*

- 1.5 Anemia sideroblástica.
- 1.6 Alteraciones en el metabolismo de B6.
- 1.7 Intoxicación por plomo.

**b. Anemias normocíticas:**

- 2.1 Anemias de las enfermedades crónicas.
- 2.2 Anemias aplásicas.
- 2.3 Síndromes mielodisplásicos.
- 2.4 Infiltración medular.
- 2.5 Síndromes linfoproliferativos.

**c. Anemias macrocíticas:**

**a. Megaloblásticas:**

- 3.1 Déficit de B12: anemia perniciosa, malabsorción.
- 3.2 Déficit de ácido fólico: nutricional, alcoholismo.
- 3.3 Alteraciones hereditarias en la síntesis de ADN.
- 3.4 Alteraciones en la síntesis de ADN por fármacos.

**b. No megaloblásticas:**

*Eritropoyesis acelerada:*

- 3.5 Anemias hemolíticas con reticulocitosis.
- 3.6 Respuesta a la hemorragia aguda.

*Superficie aumentada de la membrana:*

- 3.7 Hepatopatía.
- 3.8 Post-esplenectomía.

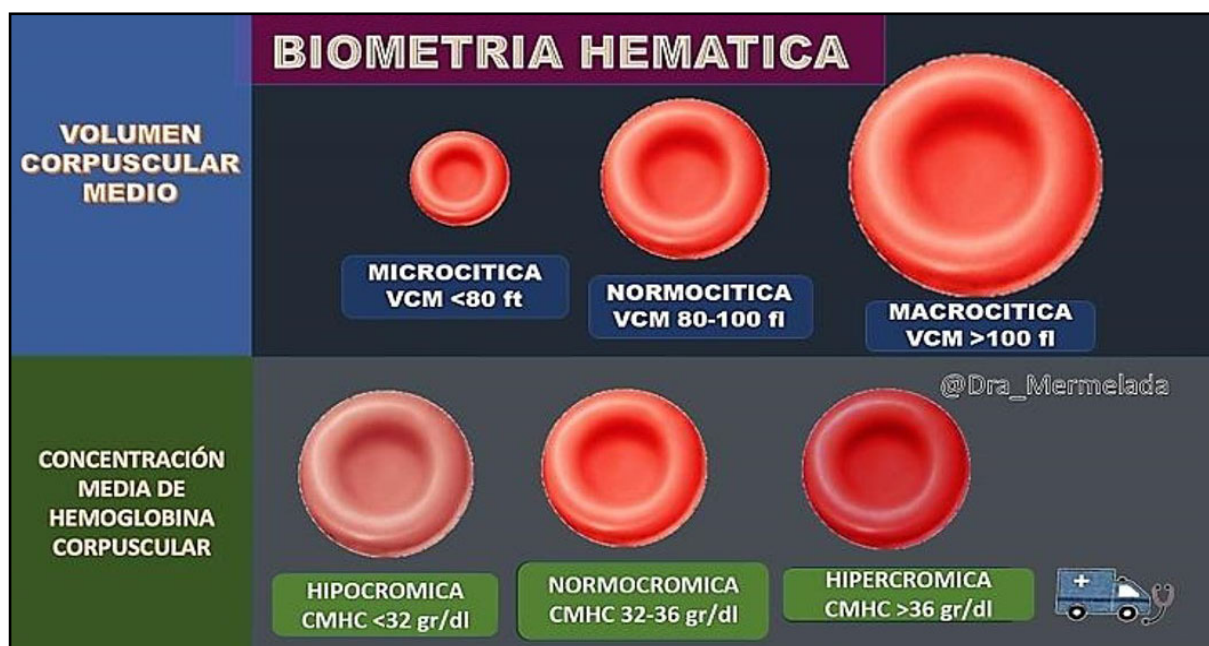
*Causa poco clara:*

- 3.9 Hipotiroidismo.
- 3.10 Anemias aplásicas, síndromes mielodisplásicos.

<p><i>Macrocíticas (VCM &gt; 95 fl)</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Megaloblásticas</li><li>- Hepatopatías</li><li>- Síndromes mielodisplásicos</li><li>- Hipotiroidismo</li><li>- Anemia aplásica (algunos casos)</li></ul> <p><i>Normocíticas (VCM = 80-95 fl)</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Anemia de las enfermedades crónicas</li><li>- Anemia aplásica (la mayoría)</li><li>- Anemia hemolítica no esferocítica</li><li>- Hemorragia aguda</li></ul> <p><i>Microcíticas e hipocromas (VCM &lt; 80 fl; CCMH &lt; 32 g)</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Ferropénica</li><li>- Talasemia</li><li>- Sideroblástica (algunos casos)</li></ul>
--

**Fig. 4.2 Clasificación morfológica de las anemias** (Elsevier).

La **fig. 4.3** muestra la biometría hemática y la fisiopatología de las anemias: volumen corpuscular medio y concentración media de hemoglobina corpuscular.



**Fig. 4.3** Biometría hemática (EduLabC).

El **cuadro 4.1** presenta las alteraciones morfológicas de los eritrocitos.

Cuadro 4.1	Forma del eritrocito	Enfermedad
<b>Dianocitos</b>	En diana	Hepatopatía, talasemia, ferropenia, esplenectomía, hemoglobinopatía C
<b>Esferocitos</b>	Sin palidez central Esféricos	Esferocitosis hereditaria Anemia hemolítica autoinmune
<b>Eliptocitos</b>	Ovalados	Eliptocitosis hereditaria
<b>Drepanocitos</b>	En hoz	Hemoglobinopatía S, drepanocitosis
<b>Esquistocitos</b>	Eritrocitos fragmentados	Anemia microangiopática, hemólisis
<b>Dacriocitos</b>	En lágrimas	Mielofibrosis primaria, infiltración medular
<b>Equinocitos</b>	Con espículas	Insuficiencia renal, déficit de piruvatoquinasa
<b>Acantocitos</b>	Prolongaciones largas	Hepatopatía, abetalipoproteinemia
<b>Estomatocitos</b>	Forma de boca	Estomatocitosis y esferocitosis hereditarias, hepatopatía, alcoholismo
<b>Excentrocitos</b>	Forma de célula mordida	Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, anemias hemolíticas por oxidantes
<b>Rouleaux</b>	Pilas de monedas	Mieloma, macroglobulinemia



La **fig. 4.4** muestra las anomalías de tamaño, color, forma e inclusiones de los eritrocitos.

Anormalidades del tamaño	Anormalidades del color	Anormalidades de la forma		Inclusiones	Anormalidades en la distribución
Normal	Hipocromía 1 <sup>+</sup>	Dianocito	Acantocito	Cuerpos de Pappenheimer	Aglutinación
Microcito	2 <sup>+</sup>	Esferocito	Esquistocito (célula de Helmet)	Anillos de Cabot	
Macrocito	3 <sup>+</sup>	Eliptocito	Esquistocito	Puntillado basófilo	Rouleaux
Macrocito elíptico	4 <sup>+</sup>	Estomatocito	Dacriocito	Cuerpo de Howell-Jolly	
Macrocito hipocrómico	Policromasia	Drepanocito	Equinocito	Formación de cristales	
	Reticulocito			HbSC	HbC

**Fig. 4.4** Alteraciones morfológicas de los eritrocitos (DocPlayer).

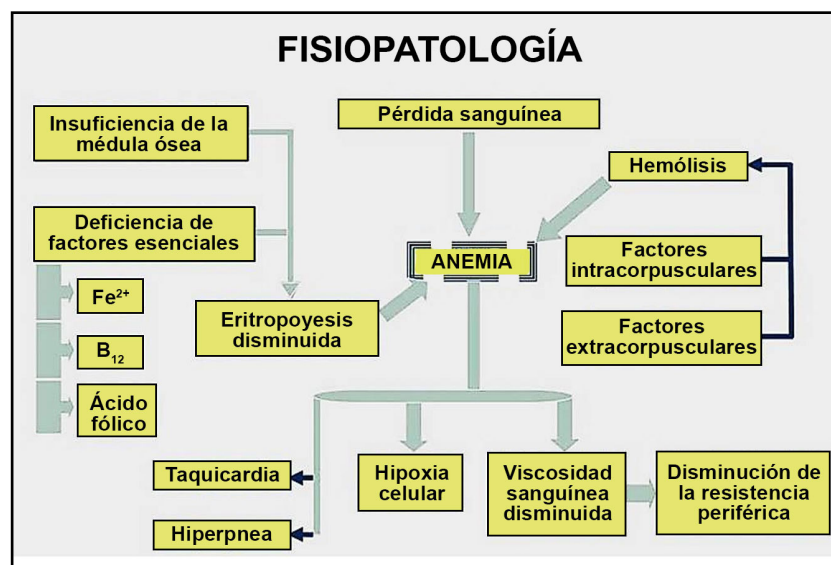
### Fisiopatología (fig. 4.5)

#### Causas:

- Pérdida sanguínea.
- Menor eritropoyesis.
- Hemólisis.

#### Consecuencias:

- Taquicardia- hiperpnea.
- Hipoxia celular.
- Menor viscosidad sanguínea.
- Menor resistencia periférica.



**Fig. 4.5** Fisiopatología de las anemias (Slideplayer).

### 4.3 Clasificación según severidad de las anemias

- a. **Leve:** Hb > 10 g/dl.
- b. **Moderada:** Hb entre 8-10 g/dl.
- c. **Grave:** Hb < 8 g/dl.

La **fig. 4.6** muestra un panorama global de las anemias:

#### Anemias microcíticas:

Anemia ferropénica, anemia de enfermedades crónicas, anemia sideroblástica. *Congénitas:* talasemias, hemoglobinopatías.

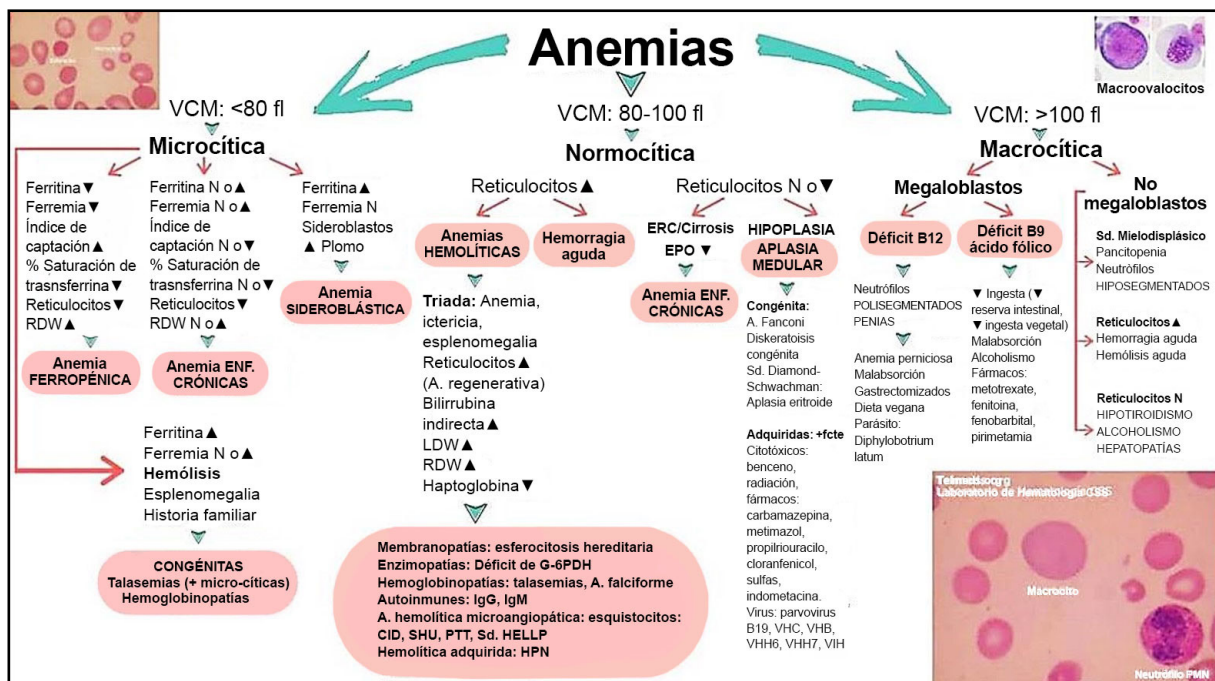
#### Anemias normocíticas:

##### Anemias hemolíticas:

- Membranopatías: esferocitosis hereditaria.
- Enzimopatías: déficit G6PD.
- Hemoglobinopatías: talasemia, anemia falciforme.
- Autoinmunes.
- Anemia hemolítica microangiopática.
- Adquiridas.
- Posthemorragia aguda.
- Anemias de enfermedades crónicas.
- Aplasia-hipoplasia medular (congénita/adquirida).

#### Anemias macrocíticas:

- Megaloblásticas: déficit B12, ácido fólico.
- No megaloblásticas: síndrome mielodisplásico, hemorragia/hemólisis aguda, hipotiroidismo, alcoholismo, hepatopatía.



**Fig. 4.6** Clasificación de las anemias (uDocz).

#### 4.4 Diagnóstico de las anemias (fig. 4.7)

**Anamnesis:** historia familiar, etnia, dieta, fármacos, síndromes hemorrágicos/hemolíticos. **Exploración física:** piel, mucosas, faneras, disnea, taquicardia, etc.

**Laboratorio:** hemograma, reticulocitos, frotis.

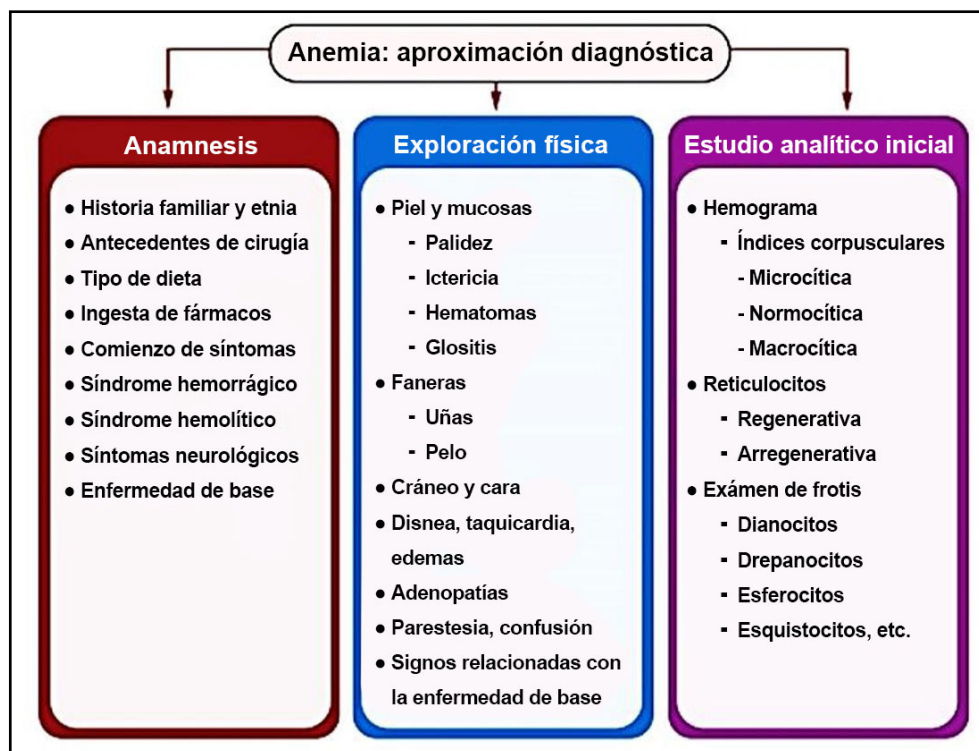


Fig. 4.7 Aproximación diagnóstica (unizar.es).

**a. Hemograma:** número de hematíes, alteraciones morfológicas de los eritrocitos.

**b. Hematocrito.**

**c. Hemoglobina (Hb):** es el parámetro más importante para el diagnóstico de anemia. El límite inferior de la normalidad en adultos es de 13 g/dl en varones, de 12 g/dl en mujeres no embarazadas, de 11 g/dl en embarazadas y de 11,5 g/dl en niños de 2 a 9 años, e inferior en los de menor edad.

**d. Volumen corpuscular medio (VCM):** es el tamaño promedio de los glóbulos rojos. Es un dato clave para establecer una primera orientación diagnóstica de la anemia y nos permite clasificar la anemia en función de si el VCM es bajo, normal o elevado.

**e. Hemoglobina corpuscular media (HCM):** es la cantidad de hemoglobina promedio de un hematíe. Una HCM baja indica la disminución del contenido de hemoglobina por célula y se traduce en hipocromía en el frotis de sangre periférica. Esto se puede ver en la deficiencia de hierro y hemoglobinopatías.

**f. Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM):** es la cantidad de hemoglobina relativa al tamaño del hematíe. Los valores muy bajos de CHCM son típicos de la anemia por deficiencia de hierro y los valores muy altos reflejan esferocitosis o aglutinación de glóbulos rojos.

**g. Amplitud en la curva de distribución de los eritrocitos (ADE):** es una medida de la variación del tamaño de los hematíes, que se refleja en el grado de anisocitosis en el frotis de la sangre periférica. Una ADE elevada se puede observar en la deficiencia de hierro y en pacientes con anemia que han recibido transfusiones.

**h. Recuento de reticulocitos:** otro parámetro fundamental para orientar el diagnóstico porque permite clasificar las anemias en *regenerativas* o *arregenerativas*. Se determina por recuento directo en el frotis (azul de metileno/azul de cresilo), o, con más precisión, por medio de contadores automatizados usando un colorante fluorescente (naranja de tiazol) que se une al ARN de los reticulocitos. Se expresa en

% sobre el número de eritrocitos: normal es 0,5-2 %, o en número absoluto: normal: 25.000-85.000/ $\mu$ l). Si la cifra absoluta es superior a 100.000/ $\mu$ l, indica un incremento adecuado de la eritropoyesis en respuesta a la anemia y suele observarse en las anemias hemolíticas. Es más fiable utilizar el número absoluto de reticulocitos que su % porque este último puede ofrecer valores falsamente elevados si el número de eritrocitos es bajo. Si no se dispone del valor absoluto, se debe utilizar el índice de producción **reticulocitario (IPR)**. Si el índice es inferior al 2 %, refleja una anemia hipoproliferativa y si es superior al 2-3 %, indica una anemia regenerativa. El hemograma revela la cifra de leucocitos y plaquetas.

**i. Frotis de sangre periférica:** el frotis es la extensión de una gota de sangre sobre un portaobjeto y teñida con un colorante apropiado (May-Grünwald-Giemsa). Permite el estudio de la morfología de los hematíes y las alteraciones de color-tamaño y confirma los índices eritrocitarios, como la microcitosis y la macrocitosis aportadas por el VCM y la anisocitosis revelada por la ADE. Si los eritrocitos son pálidos se denominan *hipocrómicos* (por disminución del contenido de Hb por ferropenia o talasemia). La *poli-licromasia* (tonalidad gris azulada en los eritrocitos) se observa en caso de *reticulocitosis*. Los *eritroblastos o eritrocitos nucleados* en sangre periférica pueden aparecer en las anemias hemolíticas con intensa reticulocitosis y reflejan una intensa eritropoyesis. Este hallazgo se acompaña también de precursores granulocíticos y se denomina *síndrome leucoeritroblástico*.

**j. Sideremia:** normal en adultos es de 50-170  $\mu$ g/dl. Está descendida en la anemia ferropénica y por enfermedades crónicas: hepatopatías, hemocromatosis y anemias diseritropoyéticas.

**k. Capacidad de fijación del Fe por la transferrina:** aumenta en la anemia ferropénica, disminuye cuando hay sobrecarga férrica y en la anemia de enfermedades crónicas.

**l. Índice de saturación de la transferrina (IST):** es el % de la *transferrina saturada por el Fe*: normal un 30 %; si es inferior al 16 % se usa como criterio de déficit de hierro. En la anemia ferropénica suele ser inferior al 10 %. Está descendido en *anemia de las enfermedades crónicas* y elevado en la *hemocromatosis* (más del 60 %).

**m. Ferritina sérica:** adultos varones: 20-400 ng/ml y mujeres de 15-120 ng/ml. En situaciones de sobrecarga férrica es superior a 400 ng/ml. Está disminuida en el déficit de hierro, siendo la determinación más sensible y específica. Si es superior a 80-100 ng/ml se excluye un déficit de hierro y si es menor de 12 ng/ml indica déficit de hierro.

**n. Niveles séricos del receptor soluble de la transferrina (RST):** niveles normales: 4-9  $\mu$ g/l.

**m. Niveles séricos de vitamina B12 y ácido fólico:** son importantes en el estudio de las anemias macrocíticas. Los valores normales de ácido fólico sérico son mayores de 3,5  $\mu$ g/l y de vitamina B12 de 200-900 ng/l.

Según la OMS se definen como anemia los siguientes parámetros (**cuadro 4.2**).

Cuadro 4.2 Definición de anemia según la OMS		
	Mujeres	Hombres
Niveles de hemoglobina	< 12 g/dl	< 13 g/dl
Recuento eritrocitario	< 3,8 x 10 <sup>12</sup> /l	< 4,5 x 10 <sup>12</sup> /l
Hematocrito	< 35 %	< 40 %

## 4.5 Clínica de las anemias

Son el resultado de la hipoxia tisular y de los mecanismos de compensación.

**a. Piel, mucosas y faneras:** *palidez* es el signo más característico de la anemia. Las localizaciones idóneas para explorarla son la mucosa de la conjuntiva ocular, velo del paladar y región subungueal. La presencia de *uñas excavadas* es característica de la anemia ferropénica. La *ictericia* aparece en las anemias hemolíticas.



**b. Sistema muscular:** *astenia, laxitud, debilidad muscular generalizada, calambres, intolerancia al esfuerzo.*

**c. Aparato cardiocirculatorio:** *disnea de esfuerzo* (que se hace de reposo), taquicardia, *aumento de la tensión diferencial, soplo sistólico funcional.* Si la anemia progresa, pueden aparecer *insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica o arritmias.* Anemias de etiología hemorrágica: *hipotensión postural* y *enhemorragia aguda intensa: shock hipovolémico.*

**d. Sistema nervioso:** *acúfenos, mareos, cefalea, falta de concentración, parestesias y dificultad para la marcha* son típicas de la anemia por déficit de vitamina B12.

**e. Aparato gastro-intestinal:** *anorexia, náuseas, estreñimiento* por vasoconstricción esplácnica.

**f. Aparato génito-urinario:** *edemas, amenorrea y disminución de la libido.*

---

## Referencias

- Bain BJ. Diagnosis from the blood smear. N Engl J Med 353:498-507, 2005.
- Broadway-Duren JB, Klaassen H. Anemias. Crit Care Nurs Clin North Am 25 (4):411-26, 2013.
- Cascio MJ, DeLoughery TG. Anemia: Evaluación y Pruebas de Diagnóstico. Med Clin North Am 101(2):263-284, 2017.
- Chaparro C, Suchdev PS. Epidemiología, fisiopatología y etiología de la anemia en países de ingresos bajos y medianos. Ann NY Acad Sci 1450 (1):15-31, 2019.
- DeLoughery TG. Anemia: ¡Las cosas han cambiado! Med Clin North Am 101(2):xv-xvi, 2017.
- García SH, Fernández LAF. Nuevos métodos para la clasificación morfológica de eritrocitos. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc 4068-4071, 2019.
- Gómez Ramírez S et al. Anemia en los ancianos. Clínica médica (Barc) 149 (11): 496-503, 2017.
- Jansen V. Diagnóstico de la anemia: una descripción sinóptica y un enfoque práctico. Transfus Apher Ciencia 58(4):375-385, 2019.
- Newhall DA et al. Anemia: Una enfermedad o síntoma. Neth J Med 78 (3): 104-110, 2020.
- Vado J. Morfología de los glóbulos rojos. Int J Lab Hematol 35 (3): 351-7, 2013.

## CAPÍTULO 5

---

### ANEMIA FERROPÉNICA Y OTRAS ANEMIAS MICROCÍTICAS

*Enfermedades eritrocitarias:*

#### 5.1 Anemia por deficiencia de hierro (anemia ferropénica)

Se debe a una **eritropoyesis deficiente por falta o disminución del hierro medular**. El déficit de Fe genera agotamiento de las reservas y falta de disponibilidad. Cursa con *hiposideremia*, *índice de saturación de la transferrina (IST)* y *ferritina* bajos. Es el resultado final del balance negativo de Fe, con *depleción de los depósitos de hierro y eritropoyesis deficiente en Fe*. La anemia ferropénica es la causa de consulta hematológica más frecuente y el tipo de anemia más común. Se estima que existen unos 2.000 millones de personas con alguna forma de déficit de Fe y de ellos 1.000 millones tienen anemia ferropénica.

Existe un balance negativo del Fe por cuestiones fisiológicas: **hemorragia, embarazo, crecimiento, menor ingesta**. Hay un equilibrio entre *absorción y pérdida de Fe*. Se absorbe 1 mg diario (estómago, duodeno yeyuno superior) y se pierde 1 mg diario (exfoliación de piel y mucosas).

El Fe que no es usado en la eritropoyesis, se almacena como **ferritina**. Es un micronutriente esencial que interviene en: transporte de oxígeno, respiración celular, síntesis de ADN y proliferación celular. Dada su gran capacidad para formar radicales libres, el Fe está siempre unido a proteínas. El 65 % del hierro del organismo está en el **grupo hemo de la hemoglobina**, mientras que un 4-6 % se haya en la **mioglobina** y en **citocromos-catalasas**. El Fe de los depósitos constituye el 25-30 % restante y se encuentra almacenado como **ferritina y hemosiderina** en los *macrófagos* del bazo, hígado y médula ósea. La **ferritina** es un complejo hidrosoluble de Fe y una proteína: la **apoferritina**. La **hemosiderina** es una proteína similar a la ferritina con mayor contenido de Fe.

En la **anemia ferropénica** se producen dos defectos: (fig. 5.1).

a. *Mal metabolismo del Fe: anemia sideropénica* por ingesta disminuida, malabsorción o aumento de la pérdida

b. *Bloqueo de inserción del Fe en la protoporfirina: anemia sideroblástica* por falla en la inserción: defecto adquirido o hereditario: **anemia sideroblástica** o *inadecuada utilización del Fe en los macrófagos*.

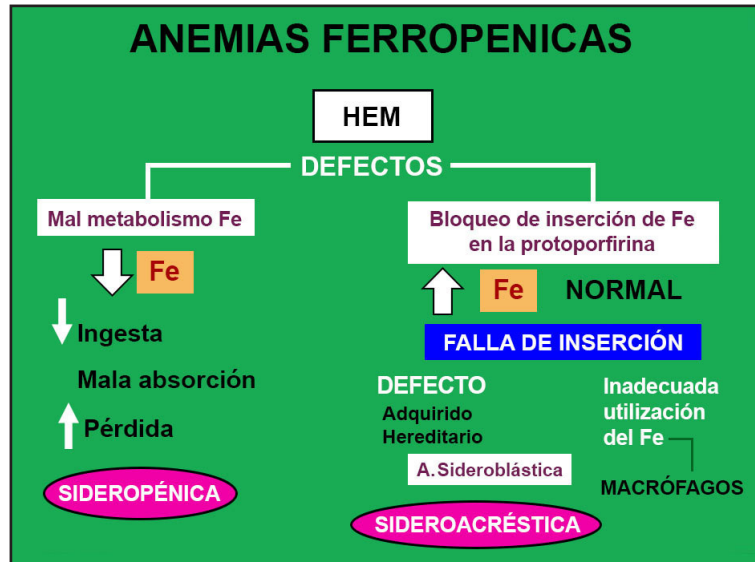


Fig. 5.1 Anemias ferropénicas (Slideshare).

### Causas (fig. 5.2)

- Ingesta inadecuada.
- Mala absorción del Fe.
- Pérdida crónica de sangre.
- Hemólisis intravascular por hemoglobinuria.
  - Agotamiento de los depósitos de hierro: glóbulos rojos sin cambios.
  - Eritropoyesis con déficit de hierro: marcador de protoporfirina libre.
  - Anemia por déficit de hierro: microeritrocitos hipocrómicos.

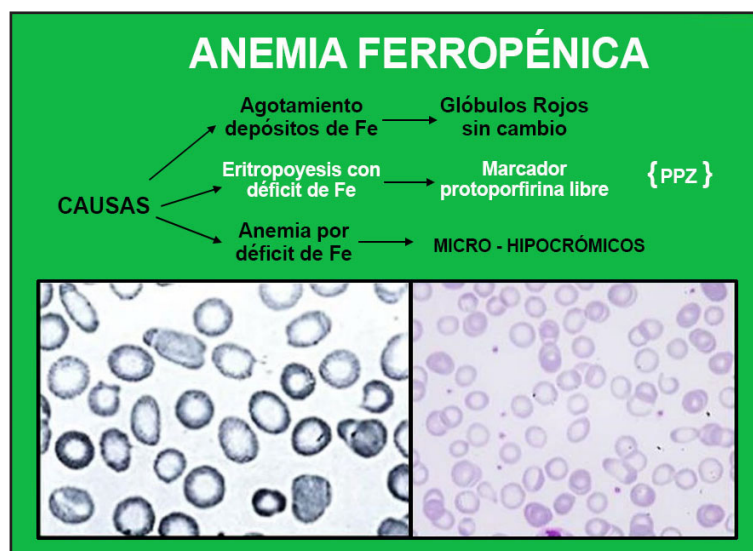


Fig. 5.2 Anemia ferropénica: causas y frotis (Slideshare).

### Metabolismo del hierro (figs. 5.3 a 5.6)

- *Función del Fe*: transporte de oxígeno (0.1%); hemoglobina (Hb): 70% y mioglobina.
- *Estructuras con hierro*: enzimas y citocromos mitocondriales.
- *Almacenamiento*: 27%.

El Fe existe en cantidades mínimas en el plasma y en los líquidos extracelulares, unido a la **transferrina**, una  $\beta$  globulina sintetizada en el hígado que lo transporta, lo mantiene hidrosoluble y lo libera en los tejidos. Una molécula de transferrina liga firmemente 2 moléculas hierro ( $\text{Fe}^{+++}$ ) y lo transporta desde las *células mucosas intestinales* hasta los *eritroblastos de la médula ósea* que tienen grandes cantidades de receptores de la transferrina o a los *macrófagos del sistema mononuclear fagocítico*.

- **Niveles de transferrina sérica**: 170 a 290 mg/dl. En el laboratorio se determina su capacidad para fijar o transportar Fe como la **capacidad total de fijación del hierro (CTFH)**. Cuando se compara (valor normal: 250-370  $\mu\text{g/dl}$ ) con la concentración sérica de Fe (normal: 40-150  $\mu\text{g/dl}$ ), obtenemos una estimación del % de transferrina que está saturada, obteniendo el **índice de saturación de la transferrina (IST)**, cuyo valor normal oscila entre 20 % y 45 %. Las pérdidas diarias de hierro por descamación de células desde intestino, tracto urinario y piel son de 1 mg en el varón y de 1,5-2 mg en la mujer (mayor por pérdidas menstruales). Solamente se pierden cantidades significativas de hierro cuando hay hemorragias (2 ml de sangre contienen 1 mg de hierro). La dieta normal contiene Fe en cantidad superior al necesario, unos 7 mg de hierro por cada 1.000 calorías, del que se absorben entre el 5 % y el 10 %. La absorción del Fe se realiza en la mucosa del duodeno y yeyuno proximal, pero para ello necesita estar en forma reducida ( $\text{Fe}^{++}$ , ferroso). Dado que la mayoría del Fe inorgánico de la dieta está en forma férrica ( $\text{Fe}^{+++}$ ), en las vellosidades en cepillo del enterocito existe una enzima llamada **ferroreductasa**, que lo transforma a su forma ferrosa y solo así puede penetrar en el citoplasma de la célula a través de una proteína transportadora llamada **DMT-1** (*divalent metal transporter 1*). Los ácidos orgánicos (vitamina C, ácido cítrico, láctico) y los azúcares (sorbitol, fructosa) son potenciadores de la absorción del Fe no hemo, mientras que los antiácidos, polifenoles (té, café) y fitatos (cereales y fibras) tienen efectos inhibitorios en la absorción del Fe.

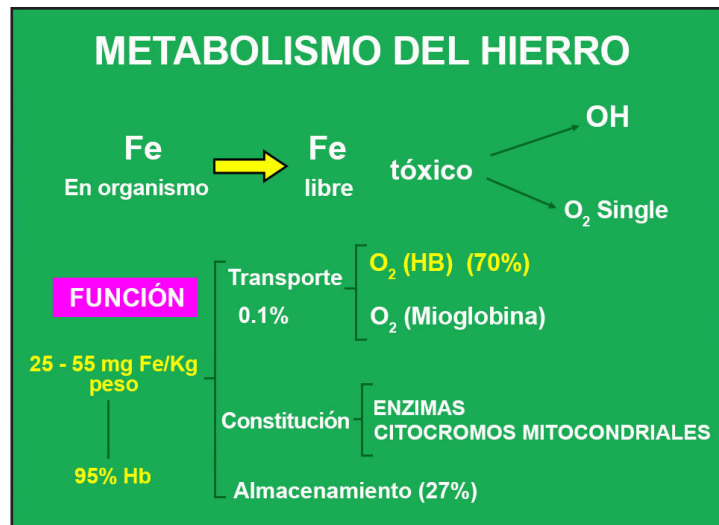


Fig. 5.3 Metabolismo del hierro: 95% Hb (Slideshare).

Una vez en el interior del enterocito, el  $\text{Fe}^{++}$  puede seguir dos destinos:

1. Se une a la **ferritina** y es eliminado en la descamación fisiológica en la luz intestinal.
2. Pasa a la circulación sanguínea para ser utilizado por los *eritroblastos*.

El hierro ferroso ( $\text{Fe}^{++}$ ) que no se une a la ferritina es oxidado a hierro férrico ( $\text{Fe}^{+++}$ ) por la **hefastina** y es transportado desde el enterocito al capilar sanguíneo a través de la **ferroportina**, una proteína transportadora de la membrana basolateral, cuya función está regulada por la **hepcidina** que tiene un papel central en la homeostasis del Fe. Una vez que el hierro férrico ( $\text{Fe}^{+++}$ ) atraviesa la membrana del enterocito, se incorpora a la **transferrina**, que es su proteína transportadora en el plasma. El **complejo transferrina- $\text{Fe}^{+++}$**  llega a la red capilar, desde donde se distribuye a los eritroblastos y macrófagos de la médula ósea para ser



usado en la *eritropoyesis*. Los precursores eritroides y otras células con alta necesidad de Fe tienen un elevado número de **receptores para la transferrina**. Los eritroblastos pueden tener hasta 800.000 receptores de transferrina por célula, mientras que los eritrocitos maduros carecen de ellos. Una vez que el ligando (Tf-Fe) se une al receptor, todo el complejo se invagina y forma un *endosoma*. La acidificación del endosoma permite el desacoplamiento del Fe que queda libre para incorporarse a las mitocondrias en la síntesis del hemo. La *transferrina sin hierro* es la **apotransferrina**. El receptor queda en la vesícula y es transportado de nuevo a la membrana, donde se libera la apotransferrina para ser reutilizada y el receptor queda anclado en la superficie. El receptor sérico de la transferrina es un fragmento proteolítico que contiene la porción extracelular de la molécula. Cuando los hematíes envejecen, los macrófagos de bazo e hígado los fagocitan y se encargan de reciclar el Fe de la Hb. El Fe es transportado a través de la **ferroportina** situada en la membrana de los macrófagos al exterior de la célula, donde se une a la **transferrina**. El organismo regula el contenido de Fe corporal modulando la cantidad que se absorbe a nivel de la mucosa intestinal. Este mecanismo depende la **hepcidina** que inactiva a la **ferroportina** de la membrana basal del enterocito, impidiendo el paso del Fe a la circulación y favoreciendo su eliminación con el recambio de la mucosa intestinal.

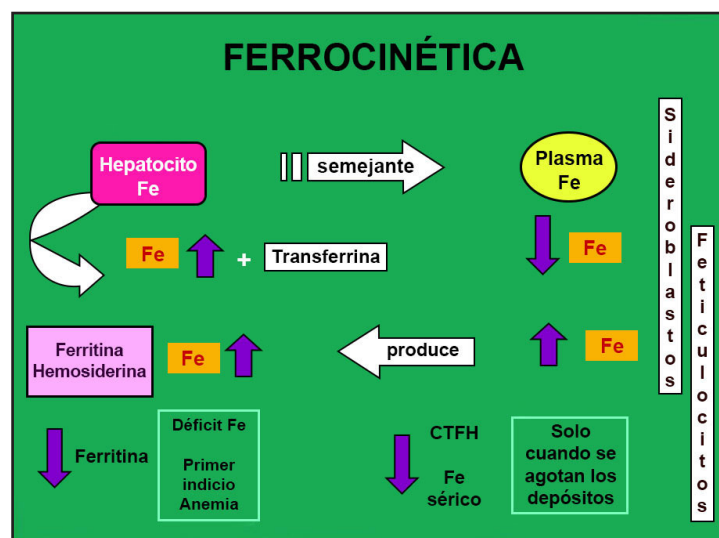


Fig. 5.4 Ferrocínética: ferritina-hemosiderina (Slideshare).



Fig. 5.5 Absorción del hierro:  $Fe^{+++} \rightarrow Fe^{++}$  (Slideshare).

En conjunto, la homeostasis del Fe es un complejo mecanismo en el que la **hepcidina** tiene un papel clave. Este mecanismo requiere un control meticuloso de la absorción intestinal del Fe, su utilización resulta eficaz en: eritropoyesis, reciclaje adecuado de los eritrocitos viejos y depósito controlado en los

macrófagos y hepatocitos. El Fe se almacena en médula ósea, bazo, hígado como **ferritina** y **hemossiderina**. Hidróxido férrico + proteínas: **apoferritina** (fig. 5.6).

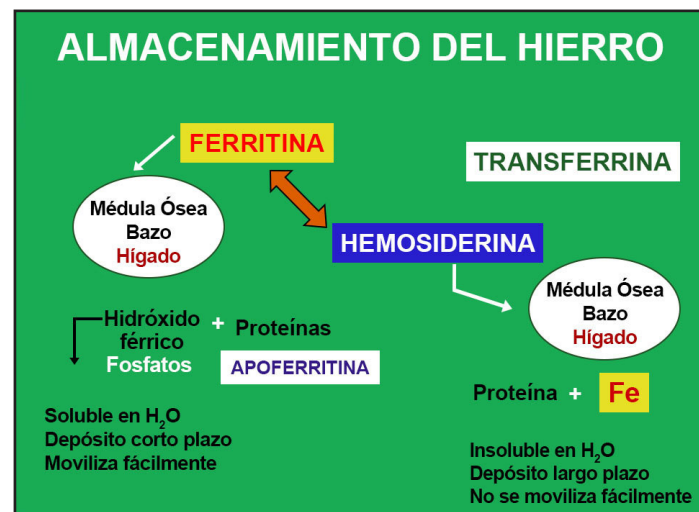


Fig. 5.6 Almacenamiento del hierro: ferritina-hemosiderina (Slideshare).

- Transferrina y receptor de transferrina (figs. 5.7-5.8)

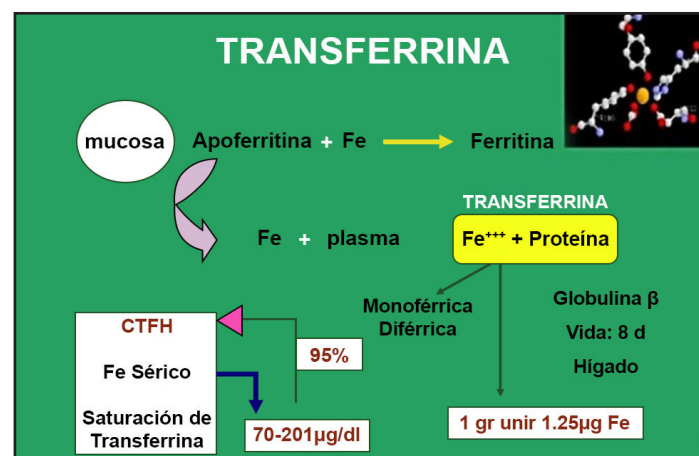


Fig. 5.7 Transferrina (Slideshare).

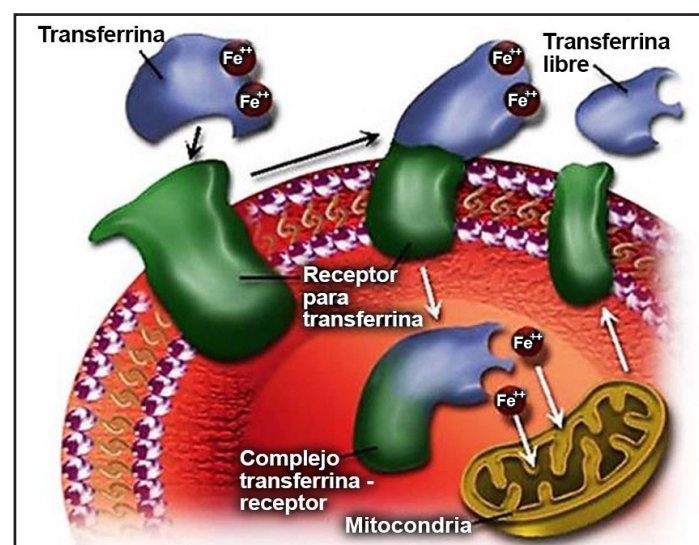


Fig.5.8 Transferrina y su receptor (Slideshare).

### Diagnóstico (fig. 5.9)

- **Frotis de sangre periférica:** anemia microcítica hipocrómica, anisocitosis, dianocitosis.
- **Número de eritrocitos:** descendido.
- **Recuento de reticulocitos:** bajo.
- **Leucocitos:** leucopenia discreta.
- **Plaquetas:** trombocitosis discreta en pacientes con hemorragia activa, trombopenia en anemias muy graves.
- **Hemoglobina:** descendida:  $< 13$  g/dl en el hombre y  $< 12$  g/dl en la mujer. La hemoglobina glucosilada puede aumentar en la anemia ferropénica y, por consiguiente, inducir a error en el seguimiento de los pacientes diabéticos.
- **Concentración de hemoglobina reticulocitaria (CHr):** descendida: indicador precoz y sensible de ferropenia.
- **Hematocrito:**  $< 43$  % (hombres) y  $< 35$  % (mujeres).
- **Hierro sérico:** descendido.
- **Volumen corpuscular medio (VCM):**  $< 80$  fl.
- **Hemoglobina corpuscular media (HCM):**  $< 27$  pg.
- **Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM):**  $< 30$  g/l.
- **Amplitud de la distribución eritrocitaria (ADE):**  $> 15$  %.
- **Índice de saturación de la transferrina: IST:** bajo.
- **Receptor soluble de transferrina: RST:** elevado.
- **Cociente RST/logaritmo de la ferritina:** elevado:  $> 2$ .
- **Protoporfirina libre unida al zinc:** normal  $30 \mu\text{g/dl}$ . Anemia:  $+ \text{ de } 100 \mu\text{g/dl}$ .
- **Capacidad total de captación del hierro (CTIH):** aumentada.
- **Ferritina sérica:** menos de  $30 \mu\text{g/l}$ ,  $< 12\text{ng/ml}$ . Su concentración sérica se correlaciona con los depósitos de hierro, por lo que es el mejor método indirecto para su valoración. Tiene una alta sensibilidad y también tiene una buena correlación con el IST. Sin embargo, sus niveles pueden elevarse sin ferropenia, en estados inflamatorios o neoplásicos.
- **Médula ósea:** hiperplasia eritroide, aumento de la actividad eritropoyética. Ausencia de hierro en los *macrófagos* y una disminución de los *sideroblastos* ( $< 10$  %).

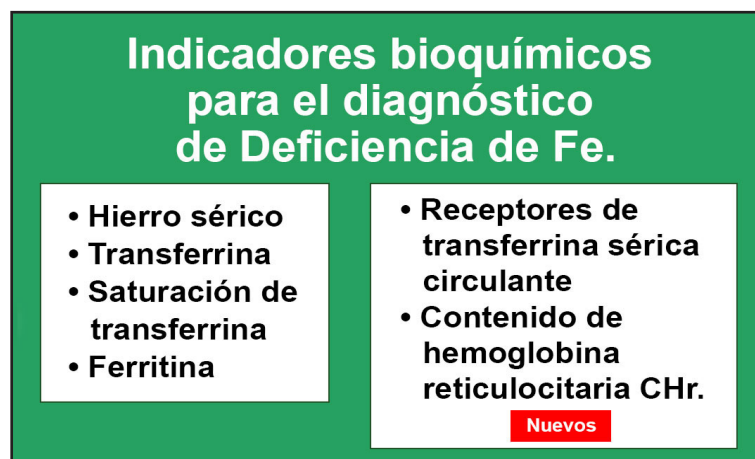


Fig. 5.9 Diagnóstico: indicadores bioquímicos (Slideshare).

### Clínica (fig. 5.10)

- **Alteraciones tróficas de la piel y faneras:** palidez, piel seca y descamativa, fragilidad del cabello, alopecia, encanecimiento precoz. Es usual la fragilidad de uñas, que a veces se aplanan o incluso adquieren curvatura cóncava (coiloniquia).
- **Mucosas:** queilitis angular, estomatitis y glositis, con lengua lisa, despapilada, roja y brillante. **Síndrome de Plummer-Vinson:** anemia ferropénica, disfagia y membranas esofágicas. Niños: atrofia de la mucosa gástrica, malabsorción y melenas. Mujeres: oligoamenorrea o metrorragia.
- **Alteraciones neurológicas:** incapacidad para concentrarse, labilidad emocional, cefaleas, trastornos del sueño, parestesias, ataxia y síndrome de piernas inquietas.
- Fatiga, debilidad, cansancio, hipoxia, taquipnea.
- Niños: retraso en el crecimiento, deficiencia de aprendizaje, irritabilidad.
- Síndrome de Pica: pagofagia, geofagia, amilofagia.



Fig. 5.10 Clínica (Slideshare).

### Tratamiento (fig. 5.11)

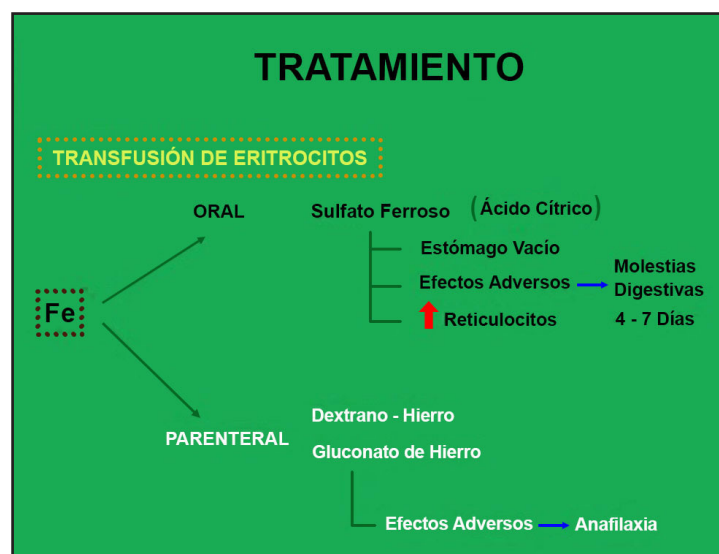


Fig. 5.11 Tratamiento: oral y parenteral (Slideshare).

**a. Transfusión de eritrocitos.**

**b. Hierro por vía oral:** sulfato, succinato, gluconato ferroso. Es un tratamiento económico y de menor riesgo. En el caso del sulfato  $\text{Fe}^{++}$ , un comprimido de 200 mg es equivalente a 60 mg de hierro elemental. La dosis total de Fe ha de administrarse en 3-4 tomas separadas, en ayunas para facilitar su absorción. Si existe intolerancia se puede administrar con los alimentos, aunque la absorción será menor. El tratamiento con antiácidos dificulta la absorción del Fe. La dosis en niños es de 50-100 mg Fe/día.

**c. Hierro por vía parenteral:** dextrano-hierro, gluconato de hierro. Existen nuevos preparados férricos liposomados (hierro pirofosfato liposomado) con mejor tolerancia y disponibilidad, que se absorben íntegramente a través de las células M intestinales por endocitosis. Deben administrarse unos 100 mg de hierro elemental al día. La administración endovenosa de Fe está indicada en los siguientes casos:

- *Fallo del tratamiento oral:* intolerancia al Fe oral.
- *Malabsorción:* gastrectomía, derivación duodenal, gastritis atrófica, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, infección por *H. pylori*.
- *Refractariedad al tratamiento oral.*
- *Anemia refractaria a Fe genéticamente inducida (IRIDA).*
- *Necesidad de recuperación rápida:* anemia grave: 2do ó 3er trimestre del embarazo.
- *Sangrado crónico:* no se equilibra con Fe oral.
- Testigos de Jehová.
- *Tratamiento con eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO):* pacientes con insuficiencia renal crónica.

Se dispone de varios preparados de Fe endovenoso seguros y eficaces como el hierro sacarosa. Existe una nueva generación de compuestos que permiten la administración de altas dosis en una sola vez, como el *ferumoxitol*, el *hierro carboximaltosa* y el *hierro isomaltósido*. La dosis total de Fe parenteral que se ha de suministrar se puede calcular con la siguiente fórmula, que incluye un suplemento de 500 o 1.000 mg para restaurar las reservas:

$$\text{Fe total [mg]} = \text{peso corporal [kg]} \times (15 \text{ Hb [g/dl]} - \text{Hb real [g/l]}) \times 2,4 + 1.000 \text{ [500] mg}$$

Las reacciones adversas más frecuentes al Fe endovenoso son: alteraciones transitorias del gusto, hipotensión, fiebre, reacciones en el punto de inyección y náuseas. Las reacciones anafilactoides son raras. La respuesta óptima implica una elevación de los reticulocitos y de 1 g de Hb por semana. El tratamiento debe seguir hasta normalizar la concentración de Hb y al menos otros 3 meses para llenar los depósitos. Si al cabo de 1 mes no hay respuesta terapéutica adecuada, debe pensarse en las siguientes causas:

- a) Falta de respuesta al tratamiento.
- b) Las pérdidas continúan o superan a los aportes.
- c) Existe una malabsorción del hierro.
- d) El diagnóstico de anemia ferropénica es incorrecto o coexiste otro tipo de anemia. Tras comprobar que la respuesta es correcta se prescribe Fe durante 4-6 meses. Al menos 10 días después de finalizar el tratamiento, se realizará otro control de hemograma y metabolismo del Fe. Si los depósitos están replecionados, la cifra de ferritina será superior a 50 ng/ml y el paciente puede ser dado de alta.

En caso de haber utilizado Fe parenteral, el control final debe realizarse transcurrido al menos 1 mes desde la última dosis. Existe una anemia ferropénica refractaria al hierro (**IRIDA**) (enfermedad autosómica recesiva) con *hepcidina* elevada y que responde al Fe parenteral.

- *Otras anemias microcíticas*

## 5.2 Anemia de las enfermedades crónicas (AEC)

La AEC es moderada y cursa con sideremia baja y ferritina alta. Es la anemia más frecuente después de la anemia ferropénica y la más habitual entre ancianos.



## Etiología

- *Enfermedades autoinmunes.*
- *Infecciones crónicas.*
- *Neoplasias.*
- *Otras:* insuficiencia renal, obesidad, envejecimiento.

Presenta una eritropoyesis deficiente en Fe, debida al bloqueo del tránsito del Fe desde los macrófagos a los eritroblastos. El Fe es incapaz de incorporarse a los eritroblastos y es almacenado por el sistema macrofágico fagocítico (SMF). Además, hay una inhibición de la eritropoyesis y una discreta disminución de la vida media de los hematíes. La enfermedad de base provoca una activación de las células del SMF y de LT CD3+, que van a liberar una amplia gama de citoquinas proinflamatorias. Los macrófagos activados liberan IL-6, IL-1, IL-10, factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), mientras que los LT activados producirán interferón- $\gamma$ . La IL-6 tiene un papel clave al inducir la síntesis hepática de la hepcidina que se une a la ferroportina, molécula exportadora de Fe en los macrófagos, causando su internalización y degradación, lo que provoca el bloqueo del Fe en los macrófagos con una menor liberación de Fe a los progenitores eritroides.

## Diagnóstico

- *Anemia:* normocítica moderada y microcítica hipocrómica cuando es más grave.
- *Hb:* 8-10 g/dl.
- *Índice de reticulocitos:* bajo en relación con el grado de anemia, veces es normal.
- *Ferritina sérica:* aumentada ( $> 100$  ng/ml) (dato fundamental).
- *Fe sérico:* bajo.
- *CTFH:* normal o baja.
- *IST:* normal o bajo
- *RST:* normal o bajo.
- *Cociente RST/logaritmo de la ferritina:* bajo ( $< 1$ ).
- *Médula ósea:* Fe en los macrófagos aumentado y sideroblastos disminuidos.

## Clínica

- Síntomas del trastorno de base.
- Síndrome anémico.

## Tratamiento

- Tratar la enfermedad subyacente.
- Está contraindicado el tratamiento con Fe porque puede agravar el atrapamiento de Fe en los depósitos.
- La excepción es la coexistencia del proceso crónico con *ferropenia* por otros factores (ej.: sangrado).

En estos casos, antes de iniciar la ferroterapia, es necesario confirmar el déficit de Fe (niveles de ferritina sérica entre 30 y 100 ng/ml). Deben investigarse deficiencias asociadas de otros factores: ácido fólico y vitamina B12.

- Transfusión de concentrado de hematíes no está indicada, salvo en la anemia severa muy sintomática.
- Puede indicarse el uso de rHuEPO (a dosis de 100-150 U/kg, por vía subcutánea o intravenosa, 3 veces en semana) con el objetivo de evitar transfusiones y la sobrecarga correspondiente de Fe. El tratamiento con rHuEPO debe ser en períodos cortos y monitorizando la eficacia con los niveles de Hb, hasta un máximo de 12 g/dl. Está indicado en los pacientes con insuficiencia renal crónica y en la anemia del cáncer tratado con quimioterapia. El tratamiento con rHuEPO suele ser eficaz en más del 80 % de los pacientes, aunque no está exento de complicaciones como hipertensión arterial y mayor riesgo de trombosis. El rHuEPO debe ir acompañado por suplementos de Fe para ser eficaz.

## 5.3 Anemias sideroblásticas

Constituyen un grupo heterogéneo de anemias con diversa patogénesis que tienen en común una característica citomorfológica: la presencia de *sideroblastos en anillo en la médula ósea*. Tienen un defecto en la síntesis del grupo hemo que provoca el acúmulo de Fe en forma de *gránulos de ferritina en las mitocondrias perinucleares de los eritroblastos* (tinción de Perls) y una *eritropoyesis ineficaz*.

### a. Anemias sideroblásticas congénitas

Están ligadas al cromosoma X, son autosómicas y debidas a mutaciones en el ADN mitocondrial. La forma más frecuente es una mutación que afecta al *gen ALA2* con más de 20 mutaciones diferentes que sintetiza la  $\delta$ -aminolevulínico sintetasa, catalizadora de la primera etapa de la síntesis de *protoporfirina* junto con su cofactor: *piridoxina o vitamina B6*, a nivel de los *precursores eritroides*.

#### Diagnóstico

- *Fotis*: anemia microcítica hipocrómica. Se ve una doble población eritrocítica: microcitos y normocitos, punteado basófilo y cuerpos de Pappenheimer.
- *Índice de reticulocitos*: bajo.
- *Ferritina e IST*: elevados.
- *Médula ósea*: aumento del Fe en macrófagos, sideroblastos en anillo e hiperplasia eritroide con una eritropoyesis ineficaz.

#### Tratamiento

Un 50 % de los pacientes (con mutación que altera la asociación catalítica entre *ALA2* y piridoxal fosfato) responden parcialmente a la vitamina B6 (piridoxina): 50-200 mg/día por vía oral. Las dosis más altas pueden producir neuropatía periférica. Los pacientes que no responden y requieren transfusiones periódicas de hematíes deben recibir también quelantes del Fe, para prevenir la hemocromatosis secundaria.

### b. Anemias sideroblásticas adquiridas

- *Clonales*: incluye la denominada *anemia refractaria con sideroblastos en anillo*, la cual se explica dentro de los síndromes mielodisplásicos. Pero también se pueden ver sideroblastos en anillo en las citopenias refractarias con displasia multilínea (CRDM) y en la anemia refractaria con sideroblastos en anillo asociada a trombocitosis (ARSA-T). Aunque es raro, existen casos de transformación clonal a leucemia aguda mieloide.
- *Secundarias*: se presenta luego de la exposición a drogas o a tóxicos, o bien debida a déficit de cobre y son habitualmente reversibles.

#### Diagnóstico

- *Hemograma*: anemia moderada normocítica y normocrómica, o discretamente macrocítica (alcoholismo).
- *Índice reticulocitario*: bajo.
- *Frotis*: doble población: una de hematíes microcíticos e hipocrómicos y otra macrocítica.
- *Médula ósea*: grados variables de *hiperplasia eritroide* con *aumento de los depósitos de Fe y sideroblastos en anillo*.
- *Intoxicación por plomo (saturnismo)*: se produce un bloqueo enzimático adquirido a diferentes niveles (ALA-deshidrasa, protoporfirinógeno oxidasa y ferroquelatasa). Los niveles de plomo en sangre y orina son elevados, y se hallan cifras altas de ácido  $\delta$ -aminolevulínico (ALA) y coproporfirina III. En la clínica se observan: cólicos abdominales, (simulando una apendicitis y/o neuropatía periférica), una línea hiperpigmentada en las encías (ribete de Burton) y punteado basófilo en el frotis (precipitados de ácido ribonucleico en los hematíes).

- **Déficit de cobre:** se presenta en pacientes que han llevado alimentación enteral o parenteral por largo tiempo, tras gastrectomía, asociada a tratamiento con quelantes del Cu, o a ingesta excesiva de zinc, el cual interfiere con la absorción del Cu. El cobre es un componente fundamental de la citocromo oxidasa del complejo IV de la cadena respiratoria mitocondrial, por lo que su deficiencia puede interferir con el manejo del Fe en la mitocondria. Esta forma de anemia sideroblástica suele asociarse con neutropenia y en el aspirado medular se puede observar un bloqueo madurativo en la serie mieloide, a la vez que vacuolización citoplasmática en precursores mieloides y eritroides.

### Tratamiento

- *Eliminar la causa* (si se conoce).
- *Tratamiento transfusional de soporte.*
- *Alcoholismo:* suplementos de ácido fólico.
- *Intoxicación por plomo:* quelante EDTA cálcico-disódico.

---

### Referencias

- Auerbach M, Ballard H. Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy and safety. *Hematology Am Soc Hematol* 10:338-47, 2010.
- Bottomley SS, Fleming MD. Sideroblastic anemia: diagnosis and management. *Hematol Oncol Clin North Am* 28:653-70, 2014.
- Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med* 372(19):1832-43, 2015.
- Comité Nacional de Hematología. La anemia por deficiencia de hierro. Guía para el diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatría* 107 (4): 353-61, 2009.
- de Las Cuevas Allende R et al. Anemia de enfermedades crónicas: Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Clínica Médica (Barc)* 156 (5): 235-242, 2021.
- DeLoughery TG. Microcytic anemia. *N Engl J Med* 371(14):1324-31, 2014.
- Ducamp S. La genética molecular de la anemia sideroblástica. *Blood* 133 (1): 59-69, 2019.
- Fraenkel PG. Understanding anemia of chronic disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*:14-18, 2015.
- Fujiwara T. Anemia sideroblástica. *Rinsho Ketsueki* 60(5):408-416, 2019.
- García Erce JA et al. Manejo de la deficiencia de hierro en diversas condiciones clínicas y papel del hierro intravenoso: recomendaciones del Grupo Español de Eritropatología de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. *Rev Clin Esp (Barc)* 220(1):31-42, 2020.
- Macollunco-Flores PT et al. Programas nacionales para la prevención y el tratamiento de la anemia ferropénica en los países de América del Sur. *Salud Publica Mex* 60(4):386-387, 2018.
- Pagani A et al. Hepcidina y anemia: una estrecha relación. *Front Fisiol* 10:1294, 2019.
- Poggiali E et al. Anemia of chronic disease: a unique defect of iron recycling for many different chronic diseases. *Eur J Intern Med* 25(1):12-7, 2014.
- Thomas DW et al. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Hematol* 161(5):639-48, 2013.

## CAPÍTULO 6

### ANEMIAS MEGALOBLÁSTICAS

Clasificación de las anemias megaloblásticas (Fig. 6.1)

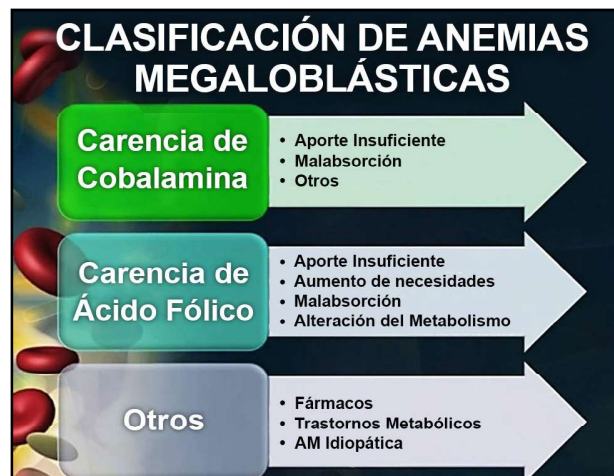


Fig. 6.1 Clasificación de las anemias megaloblásticas (Slideplayer).

#### 6.1 Anemias por deficiencia de vitamina B12 (cobalamina) (figs. 6.2 a 6.4)

La **vitamina B12** tiene dos funciones enzimáticas importantes en el metabolismo:

- Isomerización de la metilmalonil-CoA, como cofactor de la metilmalonil-CoA mutasa.
- Metilación de la homocisteína a metionina, como cofactor de la metionina sintetasa.

Se origina una **anemia megaloblástica** debido a una síntesis defectuosa del ADN que determina una hematopoyesis caracterizada por:

- Aumento de tamaño de los precursores de las 3 series*: afecta más al citoplasma.
- Asincronía madurativa nucleocitoplasmática*: los núcleos tardan en madurar: con una cromatina poco condensada, mientras que los citoplasmas maduran correctamente.
- Hematopoyesis ineficaz*: con hemólisis intramedular que determina la liberación de lactatodeshidrogenasa (LDH) y toma aspecto megaloblástico.

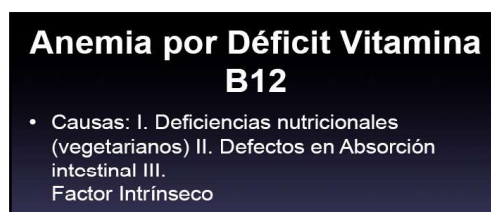


Fig. 6.2 Anemia por déficit de vitamina B12: causas (Slideplayer).

## Anemia por Déficit B12

- Hallazgos diagnósticos:
- Anemia Moderada a severa, macrocítica (aum vcm)
- Leucopenia asociada a neutrófilos hipersegmentados
- Disminución Vitamina B12 en sangre
- Anticuerpos anti-factor intrínseco

Fig. 6.3 Hallazgos diagnósticos por déficit de B12 (Slideplayer).

### - Eritropoyesis:

- Megaloblastos en la médula ósea.
- Anemia macrocítica en la sangre periférica.
- Volumen corpuscular medio (VCM): aumentado.
- Frotis de sangre periférica: macrocitos, ovalocitos y poiquilocitos.

### - Granulopoyesis:

- Precursores gigantes en la médula ósea.
- Leucopenia con elementos hipersegmentados en la sangre periférica.

### - Trombopoyesis:

- Megacariocitos gigantes multinucleados y granulación alterada en la médula ósea.
- Trombopenia con anisocitosis plaquetaria en la sangre periférica.

## Déficit de Vit B12

- Asociados a Síndromes de Mala-absorción intestinal:
- 1. Enfermedad intestinal difusa (Chrons, Ileitis)
- 2. Parasitosis (Ingesta de pescado crudo, taenia)
- 3. Sobrecrecimiento de bacterias en Diverticulosis

Fig. 6.4 Déficit de vitamina B12: síndromes de mala-absorción asociados (Slideplayer).

La deficiencia de vitamina B12 produce tres trastornos básicos:

a. Falta de conversión a *succinil-CoA* con acumulación de *metilmalonil-CoA* y su conversión a ácido *metilmalónico*.

b. Las células no sintetizan **tetrahidrofolatos (THF)**, el folato se almacena en forma de *5-metil-THF* y se produce una *síntesis alterada de ADN*. La etapa fundamental de la maduración nuclear es la formación de *timidilato*, reacción catalizada por la enzima *timidilato sintetasa*, de la que es cofactor el ácido fólico en su forma activa 5,10-metileno-THF. La vitamina B12 es, a su vez, un cofactor para la conversión de **5-metil-THF** (forma circulante del ácido fólico).

c. Cuando hay una deficiencia prolongada de vitamina B12 se producirá un defecto en la conversión de *homocisteína a metionina*. Este bloqueo provoca un aumento de los niveles plasmáticos de homocis-



teína y un descenso en la 5-adenosil-metionina, importante metabolito en la conservación de la mielina. Los trastornos neurológicos característicos en la anemia megaloblástica por déficit de B12 son la expresión de esta *desmielinización*.

La única fuente extrínseca de vitamina B12 son los productos de origen animal. Las necesidades diarias se estiman en 1 a 2 µg. Dado que el contenido corporal total de vitamina B12 está en torno a 2-3 mg y que son mínimas las pérdidas diarias, se explica que el déficit de B12 no se desarrolle hasta años después de que ha cesado su aporte.

Para su absorción intestinal, la B12 precisa de una glicoproteína de PM 45 kDa que segregan las células parietales del estómago, denominada **factor intrínseco de Castle**. A nivel gástrico, la vitamina B12 se libera de los alimentos por acción del ácido y de la pepsina y se liga a las *haptocorrinas* que al pasar al duodeno, las proteasas pancreáticas desligan y se produce la fijación de la vitamina B12 al factor intrínseco (FI). Cada molécula liga 2 moléculas de vitamina B12. El complejo **FI-B12** alcanza la mucosa del íleon terminal y se acopla a un receptor específico del complejo que se denomina *cubilina* que se endocita en la célula intestinal, donde se libera la vitamina B12. Una vez absorbida y liberada al torrente circulatorio se une a una proteína, la transcobalamina 2 (TCII) que la transporta hasta el hígado, la médula ósea y otros tejidos. Las alteraciones en la síntesis y codificación del FI, de los receptores del complejo Cbl-FI o de la TCII dan lugar a **anemia megaloblástica por malabsorción**.

La TCII une solo el 20 % de la vitamina B12. Además de la TCII, la vitamina B12 se une a la *haptocorrina* y otras proteínas (TCI y TCIII), que la fijan pero no la transportan, de modo que, cuando existe un déficit congénito o adquirido de TCII, se produce una anemia megaloblástica. La fuente de TCI y TCIII son los leucocitos neutrófilos, observándose niveles elevados en los síndromes mieloproliferativos (policitemia vera y leucemia mieloide crónica).

## 6.2 Anemias por deficiencia de ácido fólico (folatos) (figs. 6.5-6.6)

Las necesidades diarias de folato en el adulto son de aproximadamente 100 µg, aunque en situaciones fisiológicas y en el embarazo o períodos de crecimiento, aumenta hasta alcanzar 400 µg. Se halla en: vegetales verdes, frutas, nueces, hígado y riñón son ricos, aunque la cocción los destruye. La absorción de folatos se realiza en el yeyuno proximal y no precisa cofactores pero necesita la digestión enzimática de los alimentos por la folato desconjugasa intestinal, que transforma los *poliglutamatos* en *monoglutamatos*.

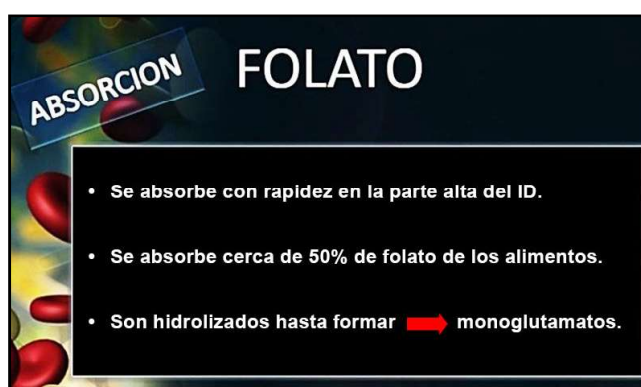


Fig. 6.5 Folato: absorción (Slideplayer).

El ácido fólico o ácido **pteroilglutámico** se encuentra en los alimentos en forma de *poliglutamatos* que es la única fuente de obtención para el ser humano. Los poliglutamatos son hidrolizados a *monoglutamatos* en el intestino delgado para poder ser absorbidos. La vitamina C facilita su absorción, mientras que el alcohol la disminuye. Una vez en el interior de la célula intestinal, los monoglutamatos son transformados en ácido *metil-THF*, que es la forma circulante en el plasma, por medio de la enzima dihidrofolato reductasa (**DHFR**).

Las formas reducidas de ácido fólico, los **THF**, son las que funcionan como coenzimas activas que intervienen en los siguientes procesos:

a. *Catabolismo de la histidina*: al desprenderse del grupo formimino (ácido formiminoglutámico) es transformado en ácido glutámico.

b. *Metilación de la homocisteína a metionina*: esta reacción precisa la intervención de una enzima (metionina sintetasa), dependiente de la vitamina B12, por lo que tiene especial interés en la interrelación metabólica entre la vitamina B12 y los folatos.

c. *Síntesis de desoxitimidilato a partir de desoxiuridilato*: en el proceso, el 5-10-metil-THF no sólo se desmetila, sino que se reduce a dihidrofolato, que se reconvertirá a **THF**.

El déficit de folato produce una disminución de **THF** intracelular, lo que a su vez causa una reducción de la síntesis de desoxitimidilato y altera la síntesis del ADN, provocando una *hematopoyesis megaloblástica*.

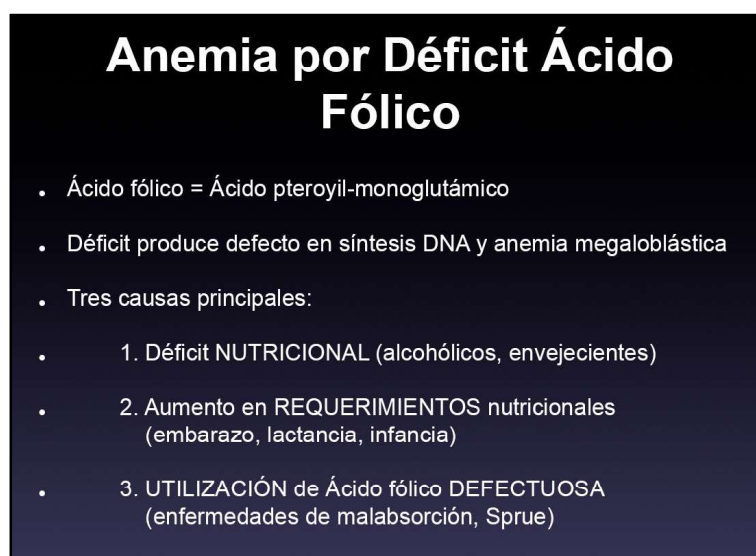


Fig. 6.6 Anemia por déficit de ácido fólico: causas (Slideplayer).

**Causas de la anemia por déficit de folatos:** esta anemia es frecuente en ancianos que viven solos, alimentados exclusivamente con leche y galletas. El déficit de ácido fólico en el embarazo ha disminuido debido a la profilaxis que se hace con complejos vitamínicos, entre los que se encuentra el ácido fólico.

Otras causas: alcoholismo, malnutrición y fármacos: citostáticos como el metotrexato; antibióticos (cotrimoxazol) ejercen una acción antagonista del ácido fólico por su efecto inhibitor sobre la DHFR; anticonvulsivantes, anticonceptivos, hipoglucemiantes conducen a la megaloblastosis.

### Diagnóstico

- Niveles bajos de ácido fólico en el suero.

### Clínica

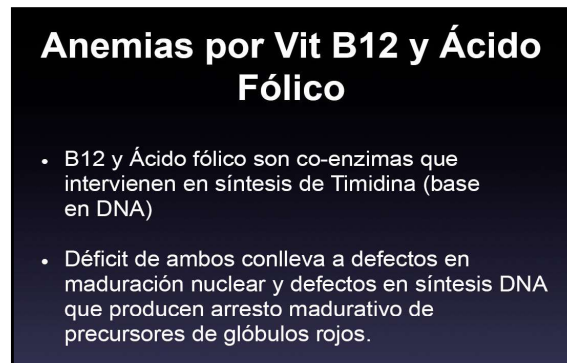
Es superponible a la descrita para cualquier tipo de anemia megaloblástica. La deficiencia de folato no produce síntomas de daño del sistema nervioso central, aunque durante el embarazo se asocia a defectos del tubo neural en el feto.

### Tratamiento

- Ácido fólico en dosis de 1-5 mg/día por vía oral. En caso necesario, puede darse por vía parenteral en forma de ácido folínico o formil THF (ampollas de 3 y 50 mg).

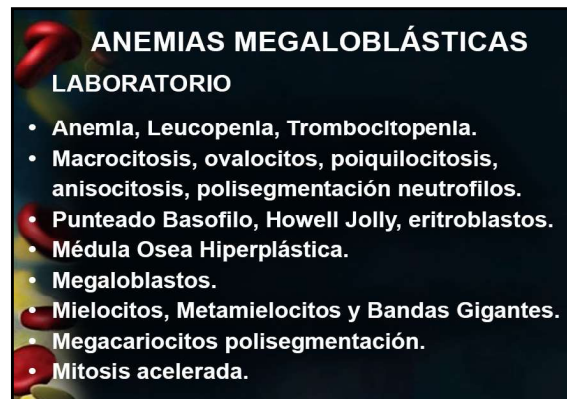
### 6.3 Anemias por déficit de vitamina B12 y ácido fólico (fig. 6.7)

- La vitamina B12 y el ácido fólico son co-enzimas que intervienen en la síntesis de timidina.
- El déficit de ambos conlleva a defectos en la maduración y en la síntesis de ADN que provocan detención madurativa de los precursores de los hematíes.



**Fig. 6.7 Anemias por déficit de vitamina B 12 y ácido fólico** (Slideplayer).

### Diagnóstico (fig. 6.8)

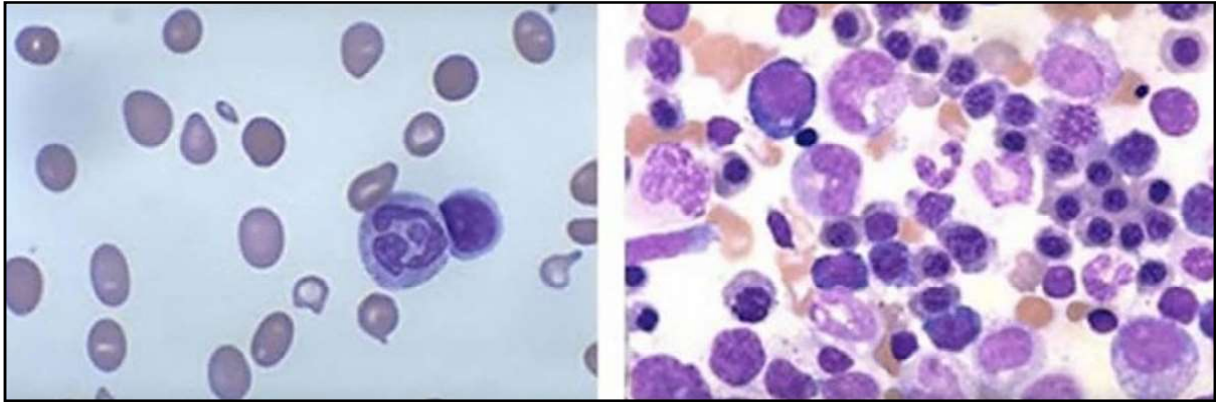


**Fig. 6.8 Anemias megaloblásticas: laboratorio** (Slideplayer).

- Frotis de sangre periférica y médula ósea (figs. 6.9 a 6.13)
- *Macroцитos ovales normocrómicos* y los *neutrófilos hipersegmentados o pleocariocitos*. Hay *anisocitosis*, *poiquilocitosis* y en ocasiones pueden verse hematíes fragmentados.
- Leucopenia moderada.
- Trombopenia discreta.
- En los déficits de larga evolución puede aparecer pancitopenia grave.
- Monocitos y eosinófilos pueden presentar también una segmentación anómala.
- Anisocitosis plaquetaria.



**Fig. 6.9 Anemias megaloblásticas: morfología** (Slideplayer).

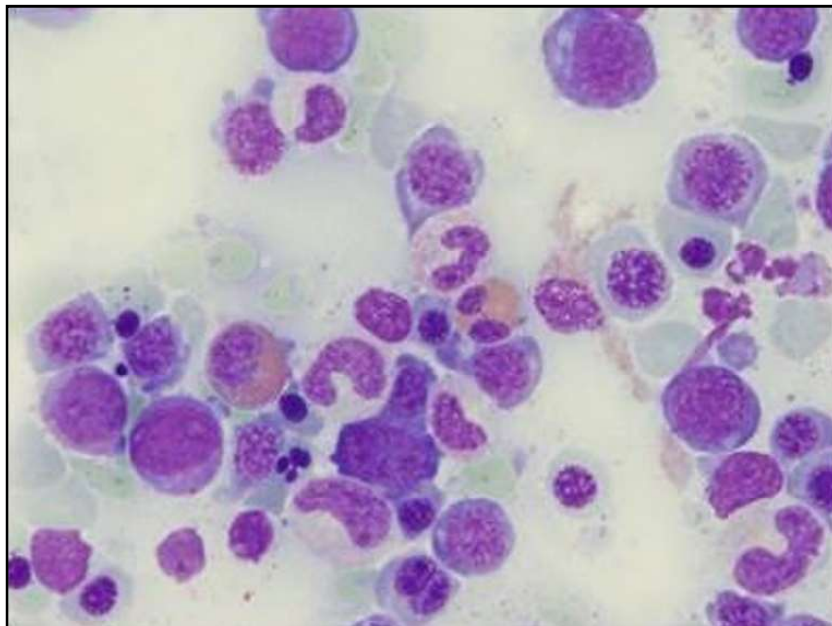


**Fig. 6.10 Anemias megaloblásticas: sangre periférica y médula ósea** (Slideplayer).

Frotis de sangre periférica: hipersegmentación nuclear de neutrófilos.

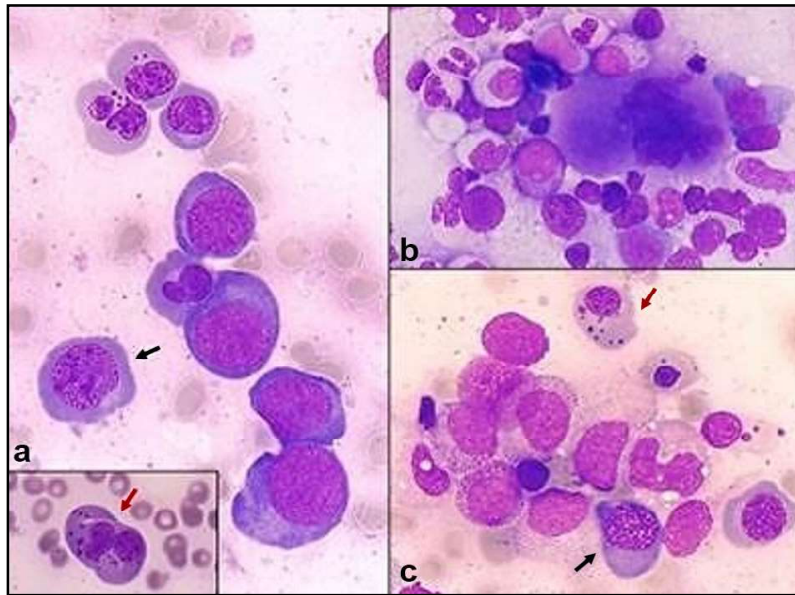
Frotis de médula ósea: patrón granuloso de la cromatina de las tres series, megaloblastos, metamielocitos gigantes.

- **Médula ósea:** hay *hiperplasia eritroide* con una relación mieloeritroide disminuida y la mayoría de los eritroblastos en maduración son destruidos en la propia médula. Los precursores eritroides son de gran tamaño: *megaloblastos* y presentan asincronía madurativa, siendo el núcleo inmaduro mientras el citoplasma madura normalmente. La cromatina nuclear reticulada se dispone en acúmulos que dan una apariencia morfológica típica (lluvia sobre arena). Son frecuentes los *megaloblastos polinucleados* por mitosis sin citocinesis. Se ve: punteado basófilo, anillos de Cabot y cuerpos de Howell-Jolly. En la serie mieloide hay *metamielocitos gigantes*, antecesores de los *neutrófilos polisegmentados* de sangre periférica. Se observan *megacariocitos grandes* no formadores de plaquetas.

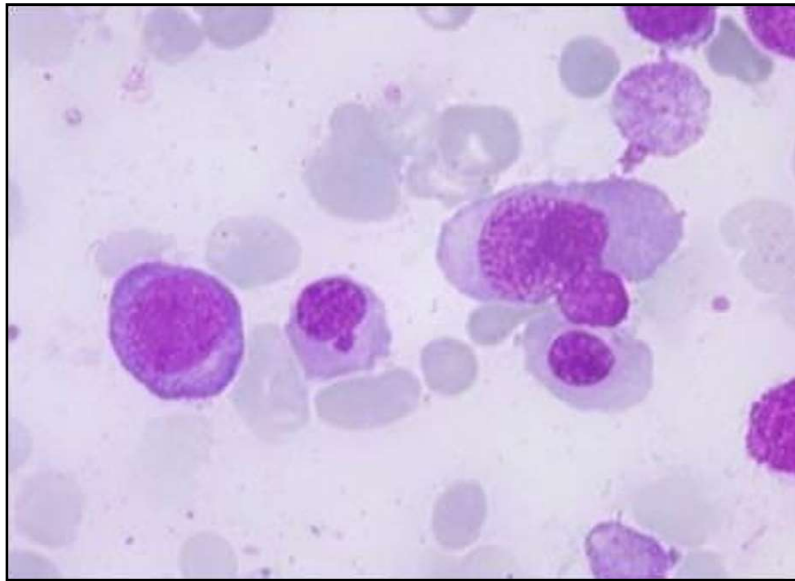


**Fig. 6.11 Anemia megaloblástica: médula ósea** (Atlas del Gech).





**Fig. 6.12 Anemia megaloblástica: médula ósea (Atlas del Gech).**  
a. Eritroblastos de características megaloblásticas con cromatina perlada (flecha negra, a-c. Eritroblastos con cariorrexis y distorsión nuclear (flecha roja).  
b. Megacariocito de gran tamaño hiperlobulado y serie granulocítica con elementos megaloblásticos, algunos hipogranulados.  
c. Serie granulocítica con núcleos de gran tamaño y asincronismo madurativo entre núcleo y citoplasma, con algún elemento hipogranulado e imágenes de cariorrexis en los eritroblastos.



**Fig. 6.13 Diseritropoyesis en médula ósea: núcleos irregulares, megaloblastosis.**  
(Atlas del Gench).

- **Nivel de vitamina B12 sérica:** inferior a 100 pg/ml con un nivel normal o elevado de folato establece el déficit de vitamina B12 como causa de la anemia megaloblástica.

- **Nivel de folato sérico:** inferior a 3 µg/ml con un nivel de vitamina B12 normal sugiere el déficit de folato como causa de la anemia megaloblástica.

Aunque la determinación del folato eritrocitario (valor normal 150-700 µg/ml) no es una prueba de rutina, es el único indicador real del estado de los depósitos celulares de folato y es de gran utilidad en aquellos niveles séricos de folato de interpretación dudosa (3-5 µg/ml).

Los pacientes con déficit de vitamina B12 tienen malabsorción a consecuencia de:

- *Anemia perniciosa:* gastritis autoinmune con atrofia gástrica.



- *Gastrectomía extensa*: todos los pacientes que sobreviven más de 4 años a la intervención desarrollan una anemia megaloblástica si no se hace un tratamiento profiláctico mensual con vitamina B12.
- *Síndrome de asa ciega*: por resecciones quirúrgicas se produce un estancamiento de contenido intestinal y un sobrecrecimiento bacteriano, que consume la vitamina B12 ingerida por el individuo antes de su absorción. Se corrigen con un tratamiento antibiótico.
- *Diphyllobothrium latum* (botriocéfalo): es otra causa frecuente de deficiencia de B12.
- *Vegetarianos estrictos*: pueden desarrollar deficiencias leves de vitamina B12 que se manifiestan por un ligero aumento del VCM en los hematíes, en ocasiones asociado a síntomas neurológicos vagos.
- *Enfermedad de Imerslund-Grasbeck*: en los niños es la causa más frecuente de déficit de vitamina B12 que cursa con anemia megaloblástica y proteinuria. Es un trastorno hereditario de la absorción del complejo FI-B12 en el íleon.

#### Clínica de las anemias megaloblásticas: manifestaciones neurológicas (fig. 6.14)

ANEMIAS MEGALOBLÁSTICAS			
MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES CON A.P.			
	SÍNTOMAS	HALLAZGOS FÍSICOS	LOCALIZACIÓN DE LESIÓN
Leve	Parestesias	Ninguno o leve alteración del tacto, sensación de T.	Nervio Periférico? Columna dorsal
Moderada	Debilidad Inestabilidad de pie. Mareos	Disminución de la vibración y sentido de la posición	Columna Dorsal
Severa	Debilidad severa	Signo de Romberg Hiperreflexia Clonus Signo de Babinsky	Columna lateral y dorsal

Fig. 6.14 Clínica de las anemias megaloblásticas (Slideplayer).

#### 6.4 Anemia perniciosa (AP) o anemia de Addison-Biermer (figs. 6.15 a 6.19)

Es la causa más frecuente de deficiencia grave de B12 en el adulto. Es una *gastritis autoinmune* que provoca la destrucción de las *células parietales gástricas* y la ausencia de **factor intrínseco** para unirse a la vitamina B12. Ocasiona *aclorhidria* debido a la *atrofia de la mucosa gástrica*. Edad media del diagnóstico: 60 a 70 años.

## ANEMIA PERNICIOSA

- Causa más frecuente de carencia de B12.
- Se debe a ausencia de FI sea por:
  1. Atrofia de mucosa gástrica
  2. Destrucción Autoinmunitaria de células parietales.

Enfermedad propia de ancianos.  
Incidencia alta en pacientes con otros procesos inmunitarios.  
Data característico: Atrofia Gástrica.

Fig. 6.15 Anemia perniciosa (Slideplayer).

# Anemia Perniciosa

- Déficit Vitamina B12 (cobalamina)
- Es un tipo específico de anemia megaloblástica
- Hay defecto en producción de FACTOR INTRÍNSECO
- Factor Intrínseco es producido por celular parietales gástricas
- Causa más frecuente = Gastritis atrófica auto-inmune

Fig. 6.16 Anemia perniciosa (Slideplayer).

# Anemia Perniciosa

- Prevalencia en raza Caucásica y países Escandinavos.
- Edad media (60 años) inicio insidioso.
- Patogenesis: Ataque auto-inmune a mucosa gástrica destruye células parietales y conlleva a gastritis atrófica crónica.
- 75% hay producción de Anticuerpos tipo I que bloquean el acoplamiento de Vit B12 y Factor intrínseco.

Fig. 6.17 Anemia perniciosa (Slideplayer).

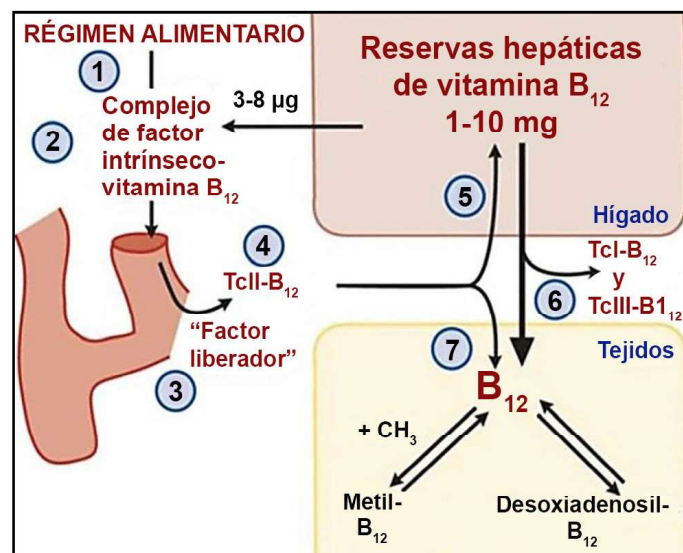


Fig. 6.18 Factor intrínseco y B12 (Slideshare).



### Tratamiento (fig. 6.21)

- **Transfusión:** si la gravedad clínica de la anemia aconseja (ancianos, pacientes con cardiopatía isquémica asociada).

- **Vitamina B12 intramuscular y ácido fólico oral:** tratamiento con *cianocobalamina* en dosis de 1.000 µg/día en inyección intramuscular profunda durante 2 semanas; luego una inyección semanal hasta que se corrija la anemia y luego una al mes. El tratamiento oral a altas dosis (1.000-2.000 µg/día) también puede ser eficaz, ya que entre el 0,5 % y el 4 % de la vitamina B12 oral administrada se absorbe por difusión pasiva. La duración del tratamiento dependerá de la etiología, y será de por vida en los pacientes con anemia perniciosa, gastrectomizados, ileostomizados o con alteraciones congénitas.



Fig. 6.21 Anemia perniciosa: tratamiento (Slideshare).

### Referencias

- Bennett M. Anemia megaloblástica. JR Coll Médicos Edinb 50(4):456-461, 2020.
- Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. Blood 112:2214- 21, 2008.
- Hlaing Oo T. Dificultades diagnósticas en la anemia perniciosa. Discov Med 28(155):247-253, 2019.
- Hvas AM, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency. An update. Haematologica 91:1506-12, 2006.
- Lu H et al. Anemia megaloblástica sensible a tiamina o síndrome de Rogers: revisión de la literatura. Rev Med Interno 40(1):20-27, 2019.
- Pardo-Cabello AJ et al. Vitamina B12: ¿Para algo más que el tratamiento de la anemia megaloblástica? Rev Clin Esp (Barc) S2254-8874(23)00006-1, 2023.
- Rodríguez de Santiago E et al. Anemia perniciosa. Del pasado al presente. Rev Clin Esp (Barc) 215(5):276-84, 2015.
- Socha DS et al. Anemia megaloblástica severa: deficiencia de vitaminas y otras causas. Cleve Clin J Med 87(3):153-164, 2020.
- Solomon LR. Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. Blood Rev 21:113-30, 2007.
- Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med 368(2):149- 60, 2013.
- Thomes RM, Rosenstein LJ. Anemia perniciosa. Blood 135 (19): 1719, 2020.
- Wolffenbuttel BHR et al. Las muchas caras de la deficiencia de cobalamina (vitamina B<sub>12</sub>). Mayo Clin Proc Innov 3(2):200-214, 2019.

## CAPÍTULO 7

### ANEMIAS HEMOLÍTICAS

Las **anemias hemolíticas** presentan un acortamiento de la vida media de los hematíes que en condiciones normales es de unos 120 días. La destrucción acelerada de hematíes o *hemólisis* determina un incremento en su producción. El *aumento de la eritropoyesis* en la médula ósea, mediado por la *eritropoyetina* y otros factores estimulantes originan una salida a la sangre periférica de formas no maduras de hematíes: los *reticulocitos*. La Hb liberada tras la destrucción de hematíes es catabolizada y se traduce en un aumento de la bilirrubina e ictericia. La respuesta medular aumenta la producción de la serie roja unas 6 a 8 veces. Si la hemólisis no es muy intensa, la capacidad medular de producción compensa la hemólisis y no exista anemia, existiendo una *hemólisis compensada*. Los pacientes pueden sufrir un brusco aumento de la destrucción de hematíes que excede la capacidad de producción de la médula ósea o una detención de la eritropoyesis que origina una *crisis aplásica*.

#### - Clasificación de las anemias hemolíticas (fig. 7.1):

- a. *Anemias hemolíticas intracorporales hereditarias por enzimopatías.*
  - 7.1 Anemia por deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6FD).
  - 7.2 Anemia por deficiencia de piruvato-quinasa.
  - 7.3 Anemia por deficiencia de pirimidina nucleotidasa.
- b. *Anemias hemolíticas intracorporales hereditarias con alteraciones de membrana.*
  - 7.4 Esferocitosis hereditaria.
  - 7.5 Eliptocitosis hereditaria.
  - 7.6 Estomatocitosis hereditaria.
  - 7.7 Xerocitosis hereditaria.
- c. *Anemias hemolíticas extracorporales o extrínsecas.*
  - 7.8 Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).
  - 7.9 Hiperesplenismo.
  - 7.10 Anemia hemolítica autoinmune (AHAI).
  - 7.11 Anemia hemolítica medicamentosa.
- d. *Anemias hemolíticas microangiopáticas.*
  - 7.12 Anemia hemolítica microangiopática.
  - 7.13 Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT).
  - 7.14 Síndrome urémico hemolítico (SUH).
- e. *Anemias hemolíticas macroangiopáticas.*
  - 7.15 Anemia hemolítica cardíaca traumática.
  - 7.16 Hemoglobinuria de la marcha.
  - 7.17 Anemias hemolíticas por agentes físicos y químicos.
  - 7.18 Anemias hemolíticas por agentes infecciosos eritrocitarios.



- 7.19 Anemias hemolíticas por toxinas.
- 7.20 Enfermedad hemolítica del recién nacido.
- 7.21 Anemias hemolíticas postransfusionales.

**Fisiopatología:** existen dos mecanismos de destrucción eritrocitaria:

- **Hemólisis intravascular:** destrucción en la circulación sanguínea.
- **Hemólisis extravascular:** los hematíes son fagocitados por los *macrófagos* del sistema mononuclear fagocítico (hígado, bazo y médula ósea).

La *hemólisis intravascular* libera Hb al plasma (*hemoglobinemia*) con posibilidad de eliminación por orina (*hemoglobinuria*). La Hb libre en plasma se une a la *haptoglobina*, formando un complejo que se transporta al hígado. En el parénquima hepático se libera el *grupo hemo* de la Hb que se convierte en *Fe* y *biliverdina* y se cataboliza a *bilirrubina indirecta*. Cuando se supera la capacidad fijadora de la *haptoglobina*, la Hb libre restante en el plasma es eliminada por el riñón, donde es capturada por las células tubulares renales, que la degradan y acumulan Fe como *hemosiderina*. Cuando estas células se descaman crean un sedimento urinario con *hemosiderinuria*.



**Fig. 7.1 Anemias hemolíticas: clasificación** (Slideplayer).

## Diagnóstico

- *Anemia con reticulocitosis*.
- *Bilirrubina indirecta* y *lactatodeshidrogenasa (LDH)*: aumentadas.
- *Haptoglobina*: descendida.
- *Frotis*: las formas anómalas de los hematíes indican *membranopatías*. Entre los defectos corpusculares, la **esferocitosis hereditaria** es la causa más frecuente de anemia hemolítica hereditaria.
- *Test de Coombs directo*: negativo: proporciona el diagnóstico diferencial con la anemia hemolítica autoinmune (AHAI).
- *Otros defectos*: *eliptocitosis hereditaria*: hematíes con mayor diámetro longitudinal y *estomatocitosis hereditaria*: hematíes con una zona clara central que simula la forma de una boca o estoma. *Esquistocitos* (hematíes pequeños fragmentados): indica *hemólisis mecánica*. Algunas hemoglobinopatías: *cuerpos de Heinz* debidos a precipitados de moléculas de Hbs en los hematíes.

## Clínica

Las manifestaciones clínicas dependen de la intensidad de la anemia, de su presentación aguda o crónica y del mecanismo fisiopatológico. El cuadro clínico puede presentarse de forma brusca, con anemia sintomática:

- *Mareos, astenia, cansancio, malestar general*.
- *Palpitaciones*.
- *Dolor abdominal*.
- *Ictericia y/o palidez*.
- *Orina de color rojo oscuro*: por hemoglobinuria.
- Proceso crónico: *palidez mucocutánea, ictericia conjuntival y esplenomegalia*.

## A. Anemias hemolíticas intracorpúsculares hereditarias por enzimopatías

### 7.1 Anemia por deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6FD) (fig. 7.2)

- Es la *eritroenzimopatía* con hemólisis aguda más frecuente.
- Vía oxidativa: cuando los hematíes son sometidos a sustancias oxidativas, no tienen capacidad para neutralizarlas y se produce *precipitación de las moléculas de Hb (cuerpos de Heinz)*, *rigidez de la célula* y *hemólisis*. La **G6FD** es una enzima que interviene en la vía de las pentosas-fosfato y que proporciona a las células capacidad reductora, esencial para evitar el estrés oxidativo celular.
- Genética: ligada al *cromosoma X* (en el mundo: 400 millones de personas).



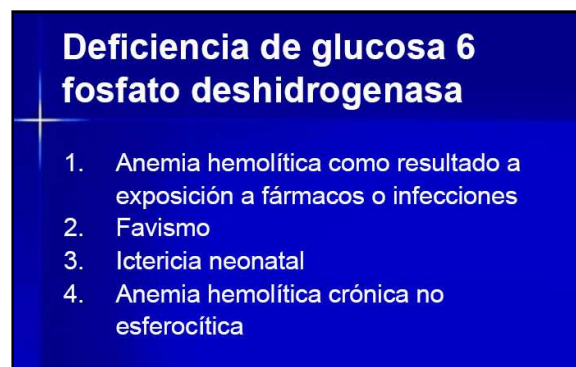
**Fig. 7.2 Anemias hemolíticas: enzimopatías eritrocitarias**  
(Slideplayer).

#### Diagnóstico

- *Hemólisis intravascular aguda.*
- *Precipitados de Hb desnaturalizada: cuerpos de Heinz.*
- *Anomalías del citoesqueleto.*
- *Medición de la actividad enzimática de la G6FD.*

#### Clínica (fig. 7.3)

La mayoría de los pacientes varones pueden sufrir *crisis hemolítica intravascular aguda*.



**Fig. 7.3 Anemia hemolítica, favismo, ictericia neonatal**  
(Slideplayer).

- *Anemia hemolítica por exposición a agentes oxidantes: malestar, dolor abdominal o lumbar y orinas oscuras.*
- *Favismo.*
- *Ictericia neonatal.*
- *Anemia hemolítica crónica no esferocítica.*

### Tratamiento (fig. 7.4)

- Sin tratamiento específico.
- Crisis agudas: hidratación del paciente y transfusión de concentrados de hematíes.
- Evitar la exposición a los agentes oxidativos.
- Hemólisis crónica: esplenectomía, colecistectomía por cálculos biliares.

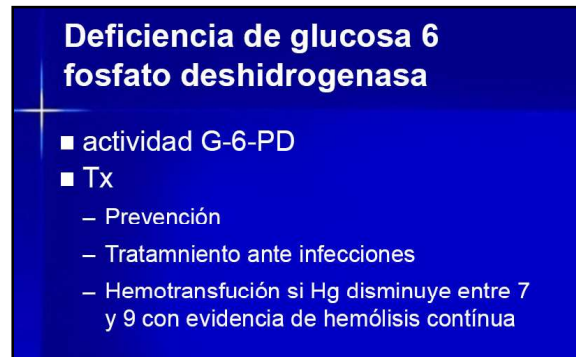


Fig. 7.4 Tratamiento (Slideplayer).

## 7.2 Anemia por deficiencia de piruvato-quinasa (fig. 7.5)

Se transmite de forma *autosómica recesiva* y su incidencia es baja: solo hay descritos unos 500 casos.

La piruvato-quinasa es una de las enzimas que participa en la *vía de la glicólisis anaerobia* y su deficiencia origina que no se produzca energía suficiente como ATP para mantener la función e integridad eritrocitaria.

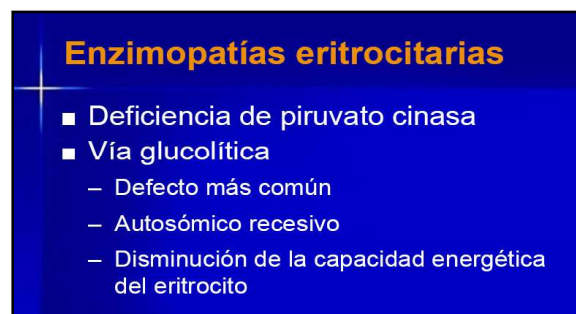


Fig. 7.5 Deficiencia de piruvato-quinasa (Slideplayer).

### Diagnóstico (fig. 7.6)

- Intensa reticulocitosis.
- Alteraciones morfológicas de los eritrocitos.
- Vida media eritrocitaria: alterada.
- Determinación de piruvato-quinasa (PK) eritrocitaria.

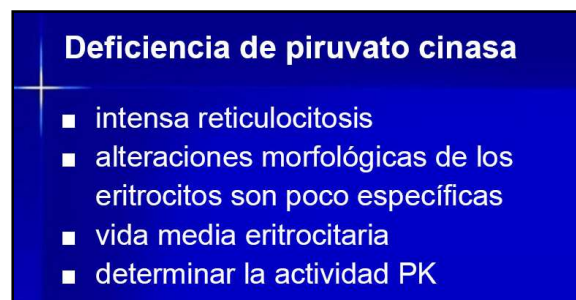


Fig. 7.6 Deficiencia de piruvato-quinasa: diagnóstico (Slideplayer).

### Tratamiento (fig. 7.7)

- Casos leves: presentan hemólisis crónica compensada.
- Tratamiento de sostén.
- Transfusiones.
- **Esplenectomía**: indicada para reducir o eliminar las necesidades transfusionales.
- Vigilar la sobrecarga de Fe: en pacientes con transfusiones crónicas.

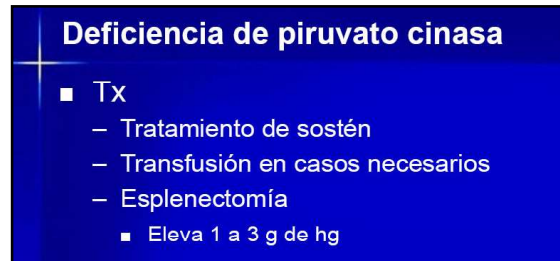


Fig. 7.7 Deficiencia de piruvato-quinasa: tratamiento (Slideplayer).

### 7.3 Anemia por deficiencia de pirimidina nucleotidasa

Esta enzima pertenece a la *vía del metabolismo nucleotídico*. La deficiencia hereditaria es rara, se transmite de forma *autosómica recesiva* y produce una *anemia hemolítica compensada*, aunque con *crisis eritroblastopénicas transitorias* en la infancia.

#### Diagnóstico

- *Punteado basófilo*: en los hematíes por una degradación anormal del ARN ribosómico.
- *Medición de la actividad enzimática intraeritrocitaria*.

### B. Anemias hemolíticas intracorpúsculares hereditarias con alteraciones de membrana

La membrana eritrocitaria está compuesta por una *doble capa lipídica* atravesada por *proteínas transmembrana*. En la membrana interna hay una red de *proteínas del esqueleto* que permiten a los hematíes ser flexibles al atravesar los capilares de la microvasculatura. Cuando existen membranopatías se pierde esta capacidad y se acorta su vida media al ser retirados de forma precoz de la circulación por el bazo que tiene estrechos sinusoides.

### 7.4 Esferocitosis hereditaria (figs. 7.8-7.9)

La *esferocitosis hereditaria* es la forma más común de anemia hemolítica hereditaria: forma *autosómica dominante* (75%). Tiene defectos en las proteínas del citoesqueleto:  **$\beta$ -espectrina, proteína banda 3, anquirina y proteína 4.2**. Hay pérdida de la membrana y cambio eritrocítico: *discoideos*  $\rightarrow$  *esferocitos* que son atrapados en la circulación esplénica.



Fig. 7.8 Defectos hereditarios de membrana: esferocitosis hereditaria (Slideplayer).

Mecanismos moleculares de la esferocitosis hereditaria			
Proteína alterada	Gen	Frecuencia#	Anemia
Ankirina	ANK-1	70%	Leve/moderada*
Banda 3 (proteína AE1)			
– EH AE1 (-)	EPB 3	20%	Leve/moderada**
– EH 4.2 (-)		5%	Leve/moderada**
β-espectrina	SPTB	3%	Leve/moderada***
Proteína 4.2	ELB42	2%	Moderada****
α-espectrina	SPTA1	1%	Grave*****

Fig. 7.9 Mecanismos moleculares de la esferocitosis hereditaria (Slideplayer).

**Fisiopatología (fig. 7.10):** defecto del citoesqueleto → inestabilidad de membrana → pérdida de membrana → disminución relación superficie/volumen → disminución de deformidad celular → atrapamiento esplénico → eritroestasis → hemólisis → fagocitosis.

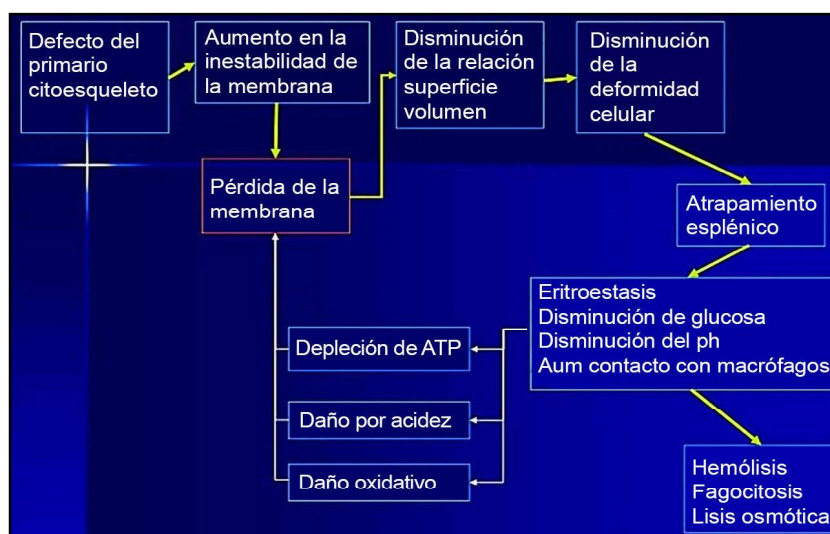


Fig. 7.10 Fisiopatología de la esferocitosis hereditaria (Slideplayer).

### Diagnóstico (fig. 7.11)

- *Historia familiar:* esferocitosis hereditaria o de ictericia, cálculos biliares y anemia.
- *Reticulocitosis* (5-20%) y *esferocitosis*: fragilidad aumentada.
- *Hiperbilirrubinemia*.
- *Esplenomegalia*.
- *Volumen corpuscular medio (VCM):* bajo.
- *Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM):* alta (> 36%).
- *Test directo de antiglobulina:* test de Coombs directo: negativo.
- *Estudio mutacional del gen:* codificador de la proteína afectada.
- *Test EMA (eosina-5'-maleimida) (citometría de flujo):* mayor sensibilidad y especificidad.

Laboratorio	
–	Reticulocitos mayor del 5 al 20%
–	Esferocitos
–	Aumento de la Concentración HCM (>36%)
–	Fragilidad osmótica aumentada
–	Prueba de antiglobulina directa anormal

Fig. 7.11 Laboratorio de la esferocitosis hereditaria (Slideplayer).



### Clínica (fig. 7.12)

Los pacientes presentan un *síndrome hemolítico crónico* desde el portador asintomático a casos de hemólisis grave. La gravedad del cuadro se valora en función del *grado de anemia, reticulocitosis y actividad hemolítica*.

Presenta: anemia, esplenomegalia, ictericia, crisis aplásicas y megaloblásticas, úlcera crónica de tobillo.

■ Manifestaciones Clínicas
<ul style="list-style-type: none"><li>- Anemia</li><li>- Esplenomegalia</li><li>- Ictericia</li><li>- Crisis aplásicas</li><li>- Crisis megaloblásticas</li><li>- Respuesta excelente a la esplenomegalia</li><li>- Úlcera crónica en tobillo</li></ul>

Fig. 7.12 Clínica de la esferocitosis hereditaria (Slideplayer).

**Clasificación clínica de la esferocitosis hereditaria:** portador silencioso, formas: leve, moderada, grave (fig. 7.13).

Clasificación clínica de Esferocitosis hereditaria					
	Portador silencioso	Leve	Moderada	Ligeramente grave	Grave
Hg	NI	11-15	8-12	6-8	< 6
Reticulocitos	1-3	< 6	> 8	> 10	> 10
Bilirubina	0-1	3-8	> 2	2-3	> 3
Extendido Periférico	NI	Pocos esferocitos	Esferocitosis evidente	Esferocitosis evidente	Esferocitosis
Fragilidad osmótica Fresca	NI	NI o ↑	Muy aumentada	Muy aumentada	Muy aumentada
Incubada	Ligeramente aumentada	Muy aumentada	Muy aumentada	Muy aumentada	Muy aumentada
otros	Padres de pacientes con EH no dominante	Hemólisis compensada	Hemólisis parcialmente compensada	Recesiva y dominante	Dependiente de transfusiones

Fig. 7.13 Esferocitosis hereditaria: formas clínicas (Slideplayer).

### Tratamiento

- *Esplenectomía*: alarga la vida media de los hematíes. Sin embargo, dado que se incrementa el riesgo de infecciones, esta medida debe valorarse en función de los síntomas y las complicaciones. Se indica en anemias graves que requieren transfusiones.

- *Colecistectomía*: cuando hay cólicos biliares por litiasis o barro biliar.

- *Transfusión de hematíes/suplementos de ácido fólico*: en pacientes con anemia grave o en crisis aplásicas.

## 7.5 Eliptocitosis hereditaria (fig. 7.14)

La *eliptocitosis hereditaria* presenta hematíes en forma *ovalada o elíptica* en el frotis. Se transmite de forma *autosómica dominante*. La membrana se fragmenta y aparecen formas eritroides aberrantes: *poiquilocitos*, *esquistocitos*. Hay defectos en las uniones laterales de la membrana: *proteína 4.1*, *espectrinas*. Forma grave: *piropoiquilocitosis congénita* en pacientes homocigotos o dobles heterocigotos para mutaciones en la *espectrina*. Se crean defectos en las *proteínas del citoesqueleto*: *tetradímeros* en las cadenas de la *espectrina*. Defecto en la *banda 4.1*: enlace alterado entre *espectrina* y *actina*. Se ven desde portadores asintomáticos a anemias graves en homocigotos.



Fig. 7.14 Eliptocitosis hereditaria (Slideplayer).

### Diagnóstico (fig. 7.15)

- Frotis de sangre periférica: eliptocitos.
- Prueba de fragmentación eritrocitaria.
- Electroforesis de las proteínas de la membrana eritrocitaria.
- PCR.

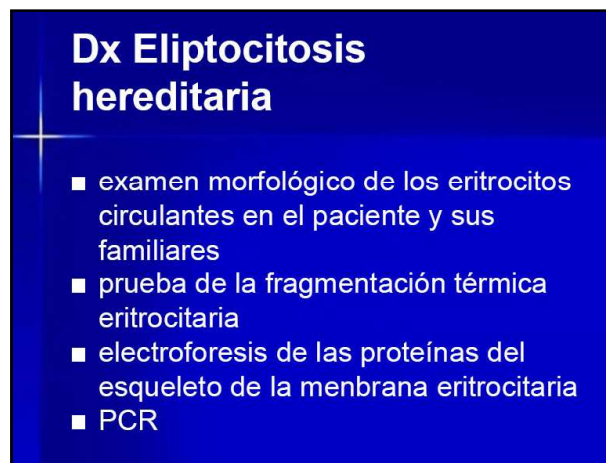


Fig. 7.15 Eliptocitosis hereditaria: diagnóstico (Slideplayer).

## 7.6 Estomatocitosis hereditaria (fig. 7.16)

Tiene deficiencia de la proteína integral *estomatina* o *banda 7.2b* y la entrada de Na supera a la salida de K → **edema**. Los hematíes presentan una *palidez central en forma de boca*.

### Diagnóstico

- *Hematíes hiperhidratados*: gran volumen en forma de boca.
- *Deficiencia de la bomba de Na:K*.
- *CHCM*: disminuida.
- *Resistencia osmótica*: reducida.

### Clínica

Presenta un *síndrome hemolítico crónico*. Son desórdenes muy infrecuentes donde la esplenectomía está contraindicada por complicaciones trombóticas posteriores.



Fig. 7.16 Estomatocitosis hereditaria: diagnóstico (Slideplayer).

## 7.7 Xerocitosis hereditaria (fig. 7.17)

La *xerocitosis hereditaria* es un desorden raro causado por defectos en la permeabilidad eritrocitaria. Se hereda de *forma autosómica dominante*. Se caracteriza por *anemia hemolítica* de gravedad variable y *sobrecarga de Fe*.

### Diagnóstico

- *Secuenciación del gen Piezo*.
- *Eritrocitos deshidratados*: se pierde K.
- *Concentración de hemoglobina corpuscular media (HCM)*: alta.
- *Frotis*: no patognomónico.
- *Marcadores de hemólisis*.
- *Curva de fragilidad osmótica*: resistente.

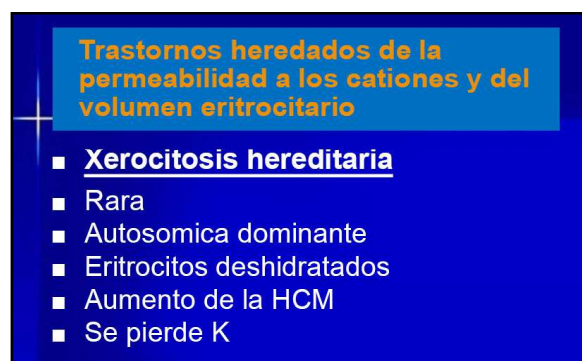


Fig. 7.17 Xerocitosis hereditaria (Slideplayer).

Alteraciones de las formas eritrocitarias, causas y síndromes (figs. 7.18-7.19).

Forma Eritrocitaria y Dx		
Forma	Causa	Sx
Esferocitos	Pérdida de la membrana	Esferocitosis hereditaria
Dianocitos	Aumento del cociente superficie / volumen	Autoinmune Hemoglobinopatías
Esquistocitos	Ruptura traumática de la membrana	Procesos microangopaticos, prótesis intravasculares
Hematies falciformes	Pollimerización de la Hg S	Sx drepanocíticos

Fig. 7.18 Formas eritrocitarias (Slideplayer).

Forma Eritrocitaria y Dx		
Forma	Causa	Sx
Acantocitos	Anormalidad de los lípidos de la membrana	Hepatopatías (anemias con hematíes espiculados)
Hematíes aglutinados	Anticuerpos IgM	Enf por crioaglutininas
Cuerpos de Heinz	Hg precipitada	Hemoglobinas inestables, agresión oxidante

Fig. 7.19 Formas eritrocitarias (Slideplayer).

## 7.8 Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) (figs. 7.20 a 7.22)

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad rara con una incidencia de 1-5 casos por millón de habitantes/año. La edad media de aparición se sitúa entre 30-50 años. Se caracteriza por hemólisis intravascular y fenómenos recurrentes de trombosis y pancitopenia de grado variable.

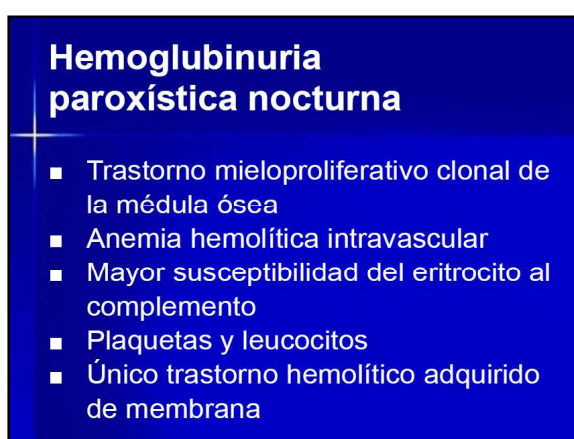
### Fisiopatología

Se produce por una **proliferación clonal de células progenitoras hematopoyéticas** que presentan una mutación somática en el *gen PIG-A*, situado en el brazo corto del *cromosoma X (Xp22.1)* que conduce a la alteración de la síntesis del glucosil-fosfatidil-inositol (GPI), molécula requerida para el anclaje de las proteínas a la membrana celular.

- Proteínas inhibidoras fisiológicas de la activación del complemento: factor acelerador de la degradación del complemento (**DAF, CD55**) y factor inhibidor de la lisis de membrana (**MIRL, CD59**), cuya ausencia produce hemólisis y activación de la hemostasia.

- CD14, el CD16 y el CD58 (LAF-3).

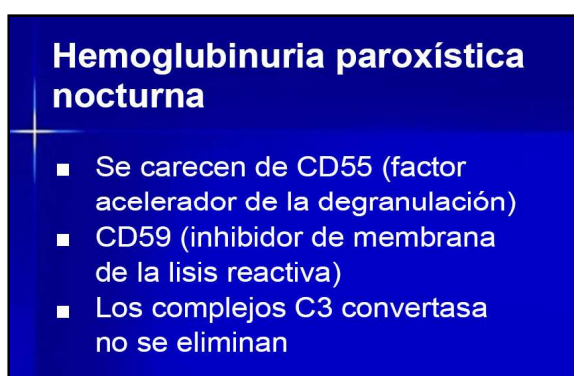
- Enzimas de membrana: acetilcolinesterasa, fosfatasa alcalina granulocítica y 5-ectonucleotidasa.



**Hemoglobulinuria paroxística nocturna**

- Trastorno mieloproliferativo clonal de la médula ósea
- Anemia hemolítica intravascular
- Mayor susceptibilidad del eritrocito al complemento
- Plaquetas y leucocitos
- Único trastorno hemolítico adquirido de membrana

**Fig. 7.20 Hemoglobulinuria paroxística nocturna**  
(Slideplayer).



**Hemoglobulinuria paroxística nocturna**

- Se carecen de CD55 (factor acelerador de la degranulación)
- CD59 (inhibidor de membrana de la lisis reactiva)
- Los complejos C3 convertasa no se eliminan

**Fig. 7.21 Hemoglobulinuria paroxística nocturna: sin CD55 Y CD59**  
(Slideplayer).



El *sistema del complemento* nos defiende de las infecciones, eliminando restos celulares y complejos inmunes circulantes. La molécula de **C3** circula de forma inactiva y cuando se activa, cambia de conformación estructural. La convertasa lo escinde en **C3a** y **C3b**. Este último se ancla mediante el enlace covalente a la membrana celular y genera vesículas de exocitosis que exponen las partes internas de las membranas celulares.

- Forma complejos de ataque a la membrana con formación de poros y lisis celular
- En la actualidad se ha detectado la disminución o desaparición de la expresión de más de veinte proteínas de membrana, que emplean el mismo sistema de anclaje

**Fig. 7.22 Hemoglobinuria paroxística nocturna: poros y lisis** (Slideplayer).

#### Diagnóstico (fig. 7.23)

- *Hemosiderinuria*.
- *Anemia*: moderada o grave, ligero descenso de leucocitos y plaquetas.
- *Reticulocitos*: aumentados.
- *LDH*: elevada.
- *Haptoglobina*: descendida.
- *Bilirrubina indirecta*: aumentada.
- *Citometría de flujo de alta sensibilidad*: usando anticuerpos monoclonales dirigidos contra las proteínas ancladas por GPI: hematíes (CD55, CD59), leucocitos (CD 66/67, CD14, CD16, CD24).
- *Aspirado de médula ósea* (tinción de Perls): hiperplasia de la serie roja o aplasia.
- *Análisis citogenético*.

- DX

  - anemia, leucopenia y trombocitopenia de intensidad variable
  - reticulocitos, elevación de LDH y de bilirrubina y descenso de la cifra de haptoglobina
  - Hemosiderinuria
  - hiperplasia de la serie roja o aplasia global
  - hemólisis eritrocitaria provocada en un medio acidificado
  - *identificación de los defectos proteicos*
    - CD55 y CD59 (serie roja), CD66/67 para los granulocitos y CD14, CD55 y CD59 para los monocitos

**Fig. 7.23 Hemoglobinuria paroxística nocturna: DX** (Slideplayer).

### Clínica (fig. 7.24)

El cuadro clínico varía en función de la expansión del clon HPN, existiendo casos con pocos síntomas y otros muy graves. El comienzo suele ser insidioso y la enfermedad tiene un curso crónico, con brotes recurrentes. La supervivencia media sin tratamiento es de 10-15 años tras el diagnóstico. Se produce **hemólisis intravascular**.

- *Anemia hemolítica crónica*: astenia, palidez, subictericia, esplenomegalia.
- *Crisis de hemólisis aguda nocturna*: dolor lumbar y hemoglobinuria (orinas oscuras). Las exacerbaciones nocturnas se deben al incremento de la hemólisis durante el sueño por la acidificación del suero.
- *Hemólisis crónica*: hemosiderinuria persistente (sedimento de orina, tinción de Perls).
- *Trombofilia*: las complicaciones trombóticas son frecuentes y suponen la principal causa de mortalidad en pacientes con HPN. Las trombosis afectan el territorio venoso: venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari), vena porta o las mesentéricas, provocando un dolor abdominal intenso.
- *Citopenias y fracaso medular*: existe una estrecha relación entre la HPN y la aplasia medular. La mayoría de los pacientes con HPN presentan citopenias de grado variable en el curso de su evolución y un 25 % pueden desarrollar una aplasia medular secundaria.
- *Otras manifestaciones clínicas*: insuficiencia renal crónica, hipertensión pulmonar grave y afectación del músculo liso: disfagia, espasmos esofágicos, disfunción eréctil, dolor abdominal.

**Clínica**

1. anemia hemolítica crónica con ocasionales episodios de agudización nocturna, coincidiendo con infecciones o con la administración de medicamentos o transfusiones
2. trombosis de territorios venosos
3. defecto hemopoyético que puede cursar con pancitopenia
4. posible asociación de un defecto inmune con infecciones de repetición

**Fig. 7.24 Hemoglobinuria paroxística nocturna: clínica**  
(Slideplayer).

### Tratamiento (fig. 7.25)

- Hiperhidratación.
- **Transfusión**: concentrados de hematíes lavados en caso de anemia sintomática y episodios agudos de hemoglobinuria.
- **Suplementos de ácido fólico-Fe**: cuando sean deficitarios.
- **Profilaxis antitrombótica y tratamiento anticoagulante de las trombosis**.
- **Eculizumab**: anticuerpo monoclonal humanizado que actúa bloqueando la fracción C5 del complemento que impide la activación del complemento y la hemólisis.
- **Trasplante de médula ósea alogénico**: único tratamiento potencialmente curativo, pero, dada la elevada morbilidad del procedimiento, debe plantearse sólo en los pacientes jóvenes con mala evolución, a pesar del tratamiento con eculizumab o con aplasia medular grave asociada.

**Tx**

- Transfusiones
- Anticoagulantes
- Tratamiento con hierro
- Esteroide
- Trasplante de MO

**Fig. 7.25 Hemoglobinuria paroxística nocturna: TX**  
(Slideplayer).

- **Anemias hemolíticas extracorpúsculares adquiridas (fig. 7.26).**

- 7.9 Hiperesplenismo.
- 7.10 Anemia hemolítica autoinmune (AHA).
- 7.11 Anemia hemolítica medicamentosa.
- 7.12 Anemias hemolíticas microangiopáticas: por ejercicio, origen cardíaco.
- 7.13 Anemias hemolíticas macroangiopáticas.
- 7.14 Anemias hemolíticas por infecciones eritrocíticas.
- 7.15 Anemias hemolíticas por agentes físico-químicos.
- 7.16 Anemias hemolíticas por toxinas.
- 7.17 Síndrome urémico hemolítico.

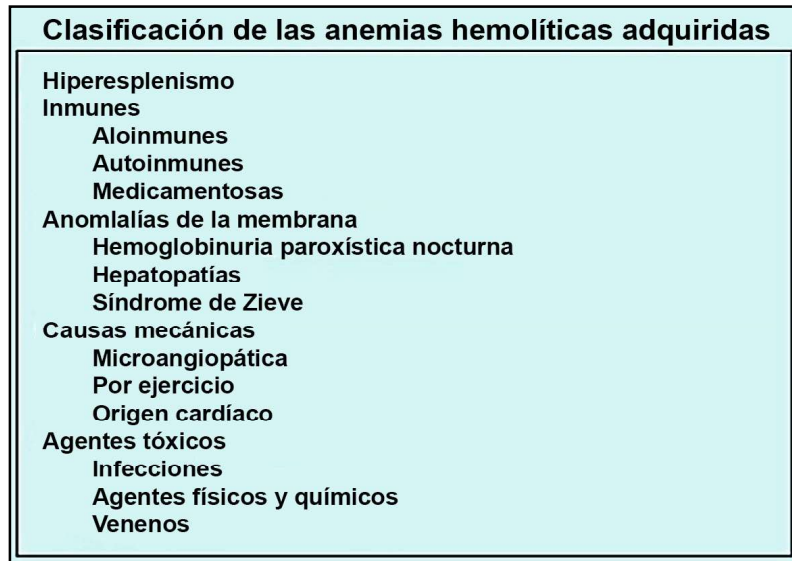


Fig. 7.26 Anemias hemolíticas adquiridas (Slideplayer).

## 7.9 Hiperesplenismo

En condiciones normales el bazo tiene un 5 % de la masa total de hematíes, hasta la mitad del *pool* marginal de neutrófilos y un 30 % de la masa plaquetaria. En la esplenomegalia se puede almacenar hasta el 40 % de las células rojas y el 90 % de plaquetas. Se habla de **hiperesplenismo** cuando existe una hiperfunción esplénica caracterizada por:

- *Esplenomegalia*: gran destrucción de hematíes normales, plaquetas y neutrófilos.
- *Disminución de las cifras de hematíes, leucocitos y plaquetas*.
- *Médula ósea*: normal o con hiperplasia compensadora.
- *Frotis*: esferocitos, reticulocitos, aumento de las formas en banda, plaquetas inmaduras circulantes.
- *Test de Coombs*: negativo.

### Tratamiento

- *Esplenectomía*.
- *Tratar la enfermedad subyacente*.

- **Anemias hemolíticas extracorpúsculares inmunes.**

Existe daño de las células rojas ocasionado por factores extrínsecos. Hay destrucción prematura del eritrocito por acción de componentes plasmáticos relacionados con el sistema inmune: Igs (autoanticuerpos), complemento o agentes farmacológicos inmunógenos. La lesión irreversible de la membrana determina la **hemólisis**.

## 7.10 Anemia hemolítica autoinmune (AHAI)

Está producida por *autoanticuerpos*. Es la causa más frecuente de hemólisis adquirida. El diagnóstico de la AHAI se basa en la detección anticuerpos dirigidos contra los propios hematíes. La técnica utilizada para detectarlos es el test de Coombs directo (TCD), que, salvo raras excepciones, será siempre positivo.

De acuerdo con la temperatura óptima de reacción de los anticuerpos, las AHAI se pueden clasificar en:

- AHAI por *autoanticuerpos calientes* (IgG), con actividad hemolítica a 37 °C.
- AHAI por *autoanticuerpos fríos* (IgM) o crioaglutininas, con capacidad aglutinante y hemolítica entre 0 °C y 20 °C.
- AHAI por *autoanticuerpos bifásicos* (anticuerpo de Donath-Landsteiner) que se fijan a la membrana a baja temperatura y producen hemólisis a 37 °C.

### Fisiopatología

El mecanismo difiere según el tipo de autoanticuerpo implicado.

a. Algunos de los antígenos de la membrana del hematíe serán modificados por enzimas bacterianas, sustancias químicas o antígenos bacterianos o víricos, convirtiéndose en *autoantigénicos*.

b. Se producen anticuerpos frente a antígenos heterólogos de estructura similar a los de las de células rojas normales: *reacción cruzada*.

c. Anomalía dentro del propio sistema inmune que pierde la capacidad de reconocer los antígenos como propios.

En las AHAI por *anticuerpos calientes* la hemólisis sería *extravascular*. Los eritrocitos sensibilizados con autoanticuerpos calientes (IgG) son destruidos por el sistema mononuclear fagocítico (SMF) hepático-esplénico y en la médula ósea por eritrofagocitosis.

En las AHAI por *anticuerpos fríos* la hemólisis sería *intravascular*. Los *anticuerpos IgM* son moléculas pentaméricas que tienen múltiples puntos de unión para el complemento. Los *anticuerpos IgG* pueden o no fijar complemento, dependiendo de la especificidad antigénica más que de la subclase de IgG. La fijación del complemento requiere dos lugares cercanos de unión del anticuerpo para formar el doblete de IgG que se necesitan.

### - Anemia hemolítica autoinmune mediada por autoanticuerpos calientes de tipo IgG.

Los autoanticuerpos de tipo IgG reaccionan con los antígenos de los hematíes a la temperatura del organismo (37 °C) y son denominados *autoanticuerpos calientes*.

### Diagnóstico

- *Hemograma: anemia de grado variable, normocítica normocrómica*, aunque si la respuesta reticulocitaria es intensa se producirá una macrocitosis. Los leucocitos pueden ser normales o estar elevados de forma reactiva y el número de plaquetas es normal.

- *Frotis de sangre periférica: anemia regenerativa con índice de reticulocitos muy elevado, con anisocitosis, macrocitosis y policromatofilia*. También se observarán abundantes *esferocitos* y algunos *eritroblastos*.

- *Test de Coombs directo*: positivo con antisuero antihumano poliespecífico. De forma excepcional, algunos pacientes pueden tener el test de Coombs directo negativo, si hay pocas moléculas de IgG.

- *Test de Coombs indirecto*: positivo también en el 75 % de los pacientes. Tanto el autoanticuerpo libre en suero como el obtenido por elución de los hematíes reaccionan con los hematíes normales, mostrando una especificidad para todos los antígenos del sistema Rh (panaglutinina).

- *Bilirrubina indirecta y lactatodeshidrogenasa (LDH)*: elevadas

- *Haptoglobina y hemopexina séricas*: reducidas.

- *Medulograma*: hiperplasia de la serie roja.

## Clínica

La *forma idiopática adquirida* se da en ambos sexos y a todas las edades. Aunque se denomina idiopática, una investigación cuidadosa conducirá al diagnóstico. Las enfermedades que con más frecuencia se asocian con la AHAI por anticuerpos calientes son los síndromes linfoproliferativos (linfomas, leucemia linfóide crónica), seguidos de las colagenopatías autoinmunes (lupus eritematoso sistémico).

- *Anemia: debilidad.*
- *Ictericia.*
- *Esplenomegalia.*

## Tratamiento

- **Transfusiones:** puede presentarse como una emergencia que aconseja la transfusión inmediata del paciente. El autoanticuerpo unido a las células y el que está libre en suero hacen difícil el tipaje ABO y Rh del paciente. Si la transfusión es imprescindible, se tendrá en cuenta que la vida media de los hematíes transfundidos será reducida: se deben escoger las unidades con el fenotipo más compatible porque se desarrollan aloanticuerpos.

- **Glucocorticoides:** prednisona, 1-1,5 mg/kg/día durante 3 semanas. El objetivo es que la Hb alcance un valor de 110 g/l. Los esteroides suprimen la fagocitosis de los hematíes sensibilizados por IgG en el SMF, anulan la síntesis de autoanticuerpos e inhiben la interacción antígeno-anticuerpo. La dosis inicial de prednisona debe mantenerse durante un mínimo de 3 semanas antes de considerarla ineficaz. Una vez que la cifra de Hb del paciente se ha estabilizado en niveles normales, se reduce la prednisona de forma progresiva hasta suspenderla. La corticoterapia constituye el tratamiento de elección y consigue la remisión del 80 % de los casos idiopáticos y del 50 % de los secundarios.

- **Esplenectomía:** es el tratamiento de elección en los casos refractarios a corticoides. Consigue la remisión del 70 % de los casos idiopáticos y del 30 % de las formas secundarias.

- **Rituximab:** es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano anti-CD20, obtenido por ingeniería genética que representa una Ig glicosilada. Actúa contra los LB (CD20+) e inhibe los mecanismos de la respuesta inmune: producción de anticuerpos e interacción LB-LT.

- **Inmunosupresores: azatioprina:** dosis de 50-200 mg/día, **ciclofosfamida** a dosis de 50-150 mg/día, **ciclosporina**. Se logra la remisión de la hemólisis en el 40-60 % de los enfermos resistentes a esteroides y esplenectomía.

- **Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.**

- **Tratamiento de la enfermedad subyacente:** eliminación de agente causales.

## - **Anemia hemolítica autoinmune mediada por autoanticuerpos fríos (IgM) o enfermedad por crioglobulinas**

Las aglutininas frías IgM, fijadoras de complemento, existen a bajo título en casi los sueros humanos normales. Estos anticuerpos carecen de significación clínica, su temperatura óptima de reacción (4°C) impide la aglutinación y la hemólisis *in vivo*. En determinadas situaciones clínicas el individuo puede sintetizar una crioglobulina IgM a alto título con capacidad para reaccionar a temperaturas que pueden alcanzar los hematíes al circular por los capilares de extremidades, donde la temperatura es menor, induciendo la hemólisis *in vivo*.

Cuando los hematíes sensibilizados circulan por áreas corporales más calientes, la IgM se desprende del hematíe, pero la secuencia de activación del complemento prosigue y si la cantidad de C1q fijada fue suficiente es posible la activación con *hemólisis intravascular*. Lo usual es que la activación se pare con la fijación de C3b y como las células de Kupffer hepáticas tienen receptores para **C3b**, se produce allí la fagocitosis de los hematíes sensibilizados. El C3b, por la acción del *factor inactivador del C3b (factor I)* y del **factor H**, es transformado en **C3b inactivo**, que por la acción del factor I, es escindido en **C3c** y **C3d**. El **C3d** permanece en la membrana del hematíe. Las células sensibilizadas con ausencia del receptor el **C3d** en los macrófagos escapan a la hemólisis.



## Diagnóstico

- *Anemia.*
- *Autoaglutinación en el frotis (hematíes en “pilas de monedas”):* máxima a 4°C y desaparece a 37°C. Los hematíes fijan pequeñas cantidades de *autoanticuerpo IgM* (Coombs directo débilmente positivo), que es lábil y desaparece de la superficie de los hematíes, de forma que solo queda la fracción **C3 (C3b, C3c y C3d)**. Sin embargo, el suero contiene concentraciones elevadas de dicho anticuerpo.
- *Título de crioaglutininas:* alto.
- *Velocidad de sedimentación globular:* muy aumentada.

## Clínica

- *Anemia hemolítica crónica* con o sin ictericia.
- *Crisis hemolítica intravascular aguda con hemoglobinuria* (tinción de Perls en el sedimento de orina) por exposición al frío.
- *Acrocianosis:* las partes expuestas presentan coloración azulada y dolor, causados por la agregación de los hematíes en los vasos superficiales.
- *Esplenomegalia y/o adenopatías.*

## Tratamiento

- **Evitar la exposición al frío:** medida profiláctica básica.
- **Tratamiento de la enfermedad de base:** neumonía, linfoma, etc.
- **Inmunosupresores:** ciclofosfamida (resultados pobres).
- **Rituximab:** buenos resultados y respuestas duraderas en más de la mitad de los pacientes.
- **Igs intravenosas y recambio plasmático terapéutico.**
- **Esteroides y esplenectomía:** son poco eficaces.

## 7.11 Anemia hemolítica medicamentosa

En un 20-35 % se descubre un fármaco como factor causal de la hemólisis.

### a. Hemólisis autoinmune asociada a tratamiento con $\alpha$ -metildopa: *por anticuerpos independientes del fármaco.*

En individuos predispuestos, los fármacos inducen al sistema inmune a generar *autoanticuerpos*, generalmente IgG, contra proteínas de la membrana del hematíe contra proteínas del grupo sanguíneo Rh. Los autoanticuerpos se unen a la superficie del hematíe en ausencia del fármaco (**anticuerpos independientes del fármaco**) y son indistinguibles de la AHAI, con un test de Coombs directo positivo. La posibilidad de desarrollar el anticuerpo es proporcional a la dosis y duración del tratamiento farmacológico. El ejemplo más característico de este mecanismo es el de la  $\alpha$ -**metildopa** (tratamiento de la hipertensión) y algunos **antiinflamatorios no esteroideos**.

## Diagnóstico

- *Anemia:* en relación con el grado de hemólisis.
- *Frotis de sangre periférica:* aumento de reticulocitos, policromasia y esferocitosis.
- *Test de Coombs directo:* positivo, con antisuero poliespecífico anti-IgG.
- *El test de Coombs indirecto:* también positivo, con o sin el fármaco.
- *Signos inespecíficos de hemólisis:* positivos.

## Clínica

Desde los 3 a 6 meses de iniciar el tratamiento, el 10-36 % de los enfermos muestran un test de Coombs directo positivo. La hemólisis se desarrolla gradualmente, suele ser moderada y es de predominio extravascular (secuestro esplénico).

## Tratamiento

- **Retirar del fármaco:** es el único tratamiento necesario. El proceso hemolítico remite a las semanas. El test de Coombs directo puede persistir positivo hasta 18 meses después.
- **Transfusión y tratamiento con esteroides:** en casos raros.

### b. Mecanismo autoinmune por anticuerpos dependientes del fármaco.

Es necesaria la presencia del fármaco y del anticuerpo simultáneamente para que se desencadene el mecanismo.

- *Mecanismo hapteno o adsorción de fármaco. Prototipo: penicilina.* En este mecanismo el medicamento se fija a la membrana eritrocitaria y actúa como hapteno, es decir, se une al anticuerpo sin que este contacte directamente con ninguna estructura eritrocitaria. Se produce con fármacos de bajo PM que se unen a una proteína (hapteno) para ser inmunógenas y desarrollar anticuerpos. El anticuerpo formado (IgG) se une al medicamento adsorbido en la membrana y provoca su secuestro esplénico. Esta anemia hemolítica inducida por penicilina se produce con dosis altas del fármaco, ocurre tras 7-10 días de iniciar el tratamiento y cesa entre 1-2 semanas de retirarlo. También la pueden desencadenar **otros antibióticos: cefalosporinas, tetraciclinas, eritromicina.**

- *Mecanismo complejo inmune o neoantígeno. Prototipo: quinidina.* Los fármacos de este grupo se unen débilmente a la membrana del hematíe y sólo se precisa una pequeña cantidad del agente para desencadenar la crisis hemolítica mediada por el complemento. Se forma un neoantígeno cuando el medicamento interacciona con la superficie del hematíe y genera autoanticuerpos contra el hematíe que solo actuarían en presencia del fármaco. Los autoanticuerpos, habitualmente IgM o IgG, actúan siempre en presencia de complemento; se unen al fármaco y a la proteína formando un complejo ternario que desencadena la activación del complemento y la hemólisis intravascular. Otros fármacos que actúan así: ácido acetilsalicílico y paracetamol.

## Diagnóstico

- **Hemograma:** anemia intensa (Hb: hasta 2-4 g/dl). A veces: leucopenia y trombopenia.
- **Frotis de sangre periférica:** reticulocitosis (hasta un 30 %) y esferocitosis.
- **Test de Coombs directo positivo para IgG y complemento:** mecanismo hapteno: crisis subaguda de hemólisis moderada y mecanismo neoantígeno/crisis aguda de hemólisis intravascular: hemoglobina libre en plasma, hemoglobinuria, hemosiderinuria.
- **Test de Coombs indirecto:** positivo únicamente en presencia del fármaco.

## Clínica

- *Anemias hemolíticas de comienzo agudo y datos de hemólisis intravascular (hemoglobinuria)* en los días que siguen al inicio del tratamiento con el fármaco sospechoso. La crisis hemolítica puede ocurrir luego de una sola dosis del medicamento, si el paciente había sido expuesto previamente al mismo.
- *Insuficiencia renal aguda:* secundaria a la hemólisis intravascular.

## Tratamiento

- **Retirar el fármaco sospechoso:** no debe administrarse nunca más.
- **Transfusión:** anemia aguda muy intensa.
- **Esteroides:** uso controvertido.

## D. Anemias hemolíticas microangiopáticas

Se produce una resistencia al flujo sanguíneo debido a microtrombos o enfermedad intrínseca de la pared vascular. Presentan hemólisis intravascular grave, trombocitopenia y deterioro rápido de la función renal. Se observa en:

- Anemia hemolítica microangiopática
- Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT).

- *Síndrome urémico hemolítico (SUH).*
- *Síndrome de coagulación intravascular diseminada (CID).*
- *Neoplasias avanzadas.*

## 7.12 Anemia hemolítica microangiopática (figs. 7.27)



**Fig. 7.27 Anemia hemolítica microangiopática** (Slideplayer).



**Fig. 7.28 Otras anemias hemolíticas microangiopáticas** (Slideplayer).

## 7.13 Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) (fig. 7.29).

Síndrome clínico caracterizado por:

- *Anemia hemolítica.*
- *Plaquetopenia.*
- *Disfunción neurológica.*
- *Fiebre.*
- *Insuficiencia renal progresiva.*
- *Oclusiones trombóticas en la microcirculación.*



**Fig. 7.29 Púrpura trombótica trombocitopénica (clínica)** (Slideplayer).

### 7.14 Síndrome urémico hemolítico (SUH) (fig. 7.30).

Presenta:

- Anemia hemolítica.
- Plaquetopenia.
- Insuficiencia renal grave.
- Infección entérica.
- Toxina de E. coli.

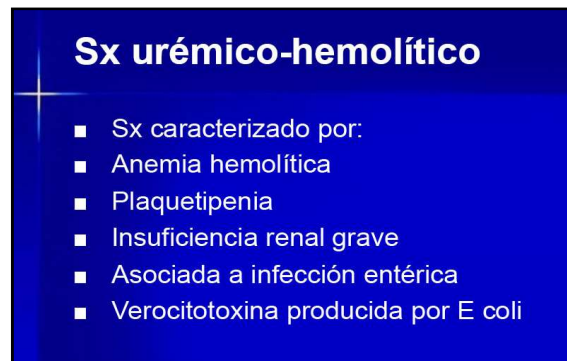


Fig. 7.30 Sx urémico-hemolítico (Slideplayer).

### E. Anemias hemolíticas macroangiopáticas (fig. 7.31)



Fig. 7.31 Anemias hemolíticas macrovasculares (Slideplayer).

### 7.15 Anemia hemolítica cardíaca traumática

Como consecuencia de un flujo sanguíneo turbulento en: estenosis o regurgitaciones aórticas, derivación aortofemoral o traumas en válvulas protésicas malfuncionantes, puede producirse *hemólisis intravascular*.

- *Anemia*: moderada.
- *Frotis*: esquistocitos y reticulocitos aumentados.
- *Test de Coombs directo*: negativo.

### 7.16 Hemoglobinuria de la marcha

La marcha prolongada o carreras pueden inducir una *anemia hemolítica intravascular transitoria discreta* tras el ejercicio. El mecanismo parece ser el trauma de los hematíes al circular repetidamente por los pequeños vasos de la planta del pie. Suele darse en deportistas profesionales.

- *Hemoglobinemia y hemoglobinuria*: remiten espontáneamente sin precisar tratamiento.
- *Usar plantillas o calzado de suela blanda*.

### 7.17 Anemias hemolíticas por agentes físicos y químicos

- *Hepatopatías crónicas terminales*: anemia hemolítica con células espiculadas (acantocitos o *spur-cells*).
- *Hepatitis alcohólica aguda*: a veces se produce una hemólisis brusca, con fiebre, hepatomegalia e ictericia (síndrome de Zieve).
- *Intoxicación*: por arsénico, plomo, cobre, compuestos clorados y otros productos industriales, venenos de insectos, grandes quemaduras o exposición a altas tensiones de oxígeno.

### 7.18 Anemias hemolíticas por agentes infecciosos eritrocitarios

Una gran variedad de microorganismos pueden ocasionar anemia hemolítica. Entre los principales mecanismos se encuentran los siguientes:

- *Microorganismos que invaden hematíes*: malaria, bartonelosis o babesiosis.
- *Toxinas hemolíticas*: *Clostridium perfringens*.
- *Autoanticuerpos o depósito de complejos inmunes en la membrana del hematíe*.

El grado de hemólisis y el lugar de hemólisis es muy variable: esplénico en la malaria, intravascular en la infección por *Clostridium*. El tratamiento se basa en los antibióticos, aunque a veces son necesarias las transfusiones.

### 7.19 Anemias hemolíticas por toxinas

- *Toxina de E. coli* (SUH).
- *Toxina hemolítica de serpientes*.

### 7.20 Enfermedad hemolítica del recién nacido (figs. 7.32)

Se producen cuando se transfunden eritrocitos que contienen antígenos para los que el receptor tiene anticuerpos (ABO; Rh entre otros).

#### Reacciones hemolíticas postransfusionales

- Se produce cuando se transfunden hematíes que contienen antígenos para los cuales el receptor tiene anticuerpos.
- Éstos pueden ser naturales (sistema ABO) o inmunes (sistema Rh y Kell, entre otros).

Fig. 7.32 Anemias hemolíticas postransfusionales (Slideplayer).

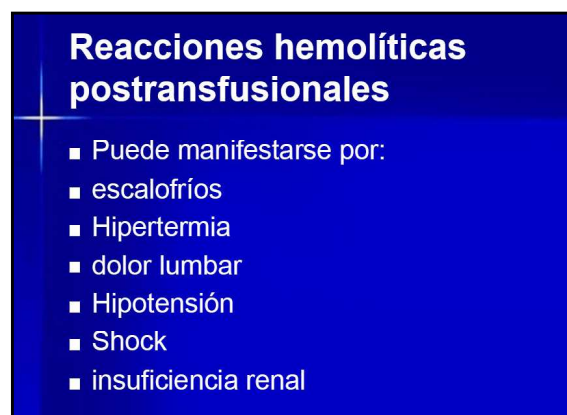


**Diagnóstico:** LDH sérica, descenso de la haptoglobina, > Hb hemoglobinuria (fig. 7.33).



**Fig. 7.33 Anemias hemolíticas postransfusionales: Dx**  
(Slideplayer).

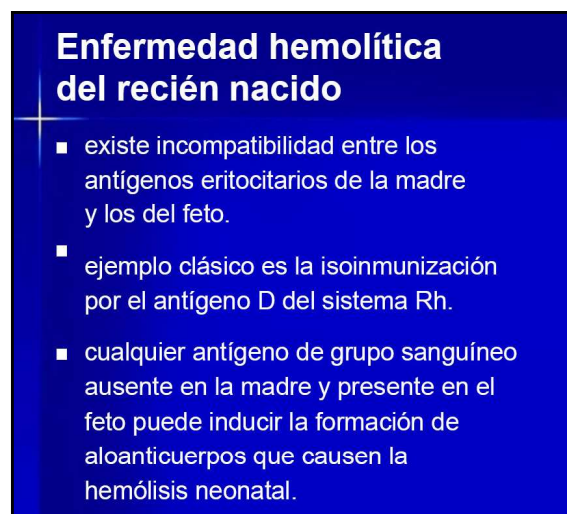
**Clínica:** escalofríos, fiebre, dolor lumbar, hipotensión, shock, insuficiencia renal (fig. 7.34).



**Fig. 7.34 Anemias hemolíticas postransfusionales: clínica**  
(Slideplayer).

## 7.21 Anemias hemolíticas postransfusionales (figs. 7.35-7.36)

Hemólisis por incompatibilidad entre antígenos eritrocitarios de la madre y del feto.



**Fig. 7.35 Enfermedad hemolítica del recién nacido**  
(Slideplayer).

La mujer entra en contacto con el antígeno por transfusión o embarazo anterior. En el segundo contacto con el antígeno los anticuerpos (IgG) atraviesan la placenta y se fijan en los hematíes del feto provocando **hemólisis**.

**Enfermedad hemolítica del recién nacido**

- La mujer puede entrar en contacto por primera vez con el antígeno por una transfusión o por un embarazo
- Cuando se produce el segundo contacto con el antígeno, habitualmente en el segundo embarazo, los anticuerpos de clase IgG (especialmente IgG3 o IgG1) desarrollados en la madre atraviesan la placenta y se fijan a los hematíes del feto portadores del antígeno correspondiente, produciendo su hemólisis

**Fig. 7.36 Enfermedad hemolítica del recién nacido**  
(Slideplayer).

#### Diagnóstico (fig. 7.37).

- *Frotis*: anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia. Reticulocitos.
- *LDH*: elevada.
- *Bilirrubina*: elevada.
- *Hemosiderinuria*.
- *Hiperplasia de la serie roja*.
- *Defectos proteicos*: CD55/59 serie roja. CD66/67 granulocitos; CD14/55/59: monocitos.
- *Prueba de Coombs directa*: en hematíes del recién nacido.
- *Prueba de Coombs indirecta*: en suero de la madre.

**Dx**

- anemia, leucopenia y trombocitopenia de intensidad variable
- reticulocitos, elevación de LDH y de bilirrubina y descenso de la cifra de haptoglobina
- Hemosiderinuria
- hiperplasia de la serie roja o aplasia global
- hemólisis eritrocitaria provocada en un medio acidificado
- identificación de los defectos proteicos
  - CD55 y CD59 (serie roja), CD66/67 para los granulocitos y CD14, CD55 y CD59 para los monocitos

**Fig. 7.37 Enfermedad hemolítica del recién nacido: Dx**  
(Slideplayer).

#### Tratamiento

- Hidratación.
- Fototerapia: usando luces azules especiales para convertir la bilirrubina en una forma que es más fácil eliminar para el cuerpo del bebé
- Anticuerpos (inmunoglobulina intravenosa o IGIV) para ayudar a proteger los glóbulos rojos del bebé y que no sean destruidos
- Medicamentos para elevar la presión arterial si baja demasiado
- Casos graves: exanguinotransfusión. Esto implica extraer grandes cantidades de sangre del bebé y, por lo tanto, de bilirrubina adicional y anticuerpos. Se infunde sangre fresca de donante.

---

## Referencias

### **Anemias hemolíticas corpusculares o intrínsecas.**

- Bolton-Maggs PHB et al. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis-2011 update. *Br J Haematol* 156:37-49, 2011.
- Brodsky RA. Complement in hemolytic anemia. *Blood* 126(22):2459-65, 2015.
- Comité Nacional de Hematología. Hugo Donato H y col. Esferocitosis hereditaria: Revisión. Parte I. Historia, demografía, patogenia y diagnóstico. *Arch Argent Pediatr* 113 (1): 69-80, 2015.
- Comité Nacional de Hematología. Hugo Donato H y col. Esferocitosis hereditaria. Parte II. Sintomatología, evolución, complicaciones y tratamiento. *Arch Argent Pediatr* 113 (2): 168-76, 2015.
- Del Orbe R et al. Detection of new pathogenic mutations in patients with congenital haemolytic anaemia using next-generation sequencing. *Int J Lab Hematol* 38(6):629-38, 2016.
- Hillmen P et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 162:62-73, 2013.
- King MJ et al. International Council for Standardization in Hematology. ICSH guidelines for the laboratory diagnosis of nonimmune hereditary red cell membrane disorders. *Int J Lab Hematol* 37(3):304-25, 2015.
- Korakolva P et al. Rare hereditary red blood cell enzymopathies associated with hemolytic anemia - pathophysiology, clinical aspects, and laboratory diagnosis. *Int J Lab Hematol* 36(3):388-97, 2014.
- Luzzatto L et al. Management of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria: a personal view. *Br J Haematol* 153:709-20, 2011.
- Luzzatto L et al. Glucose-6-Phosphate dehydrogenase deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am* 30(2):373-93, 2016.
- Sánchez Sánchez NJ et al. Manejo de la deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa en los países occidentales. Una revisión de la literatura. *Semergen* 46(1):68-74, 2020.
- Villegas A et al. Declaración de consenso español para el diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. *Clínica médica (Barc)* 146 (6): 278.e1-7, 2016.
- Woessner S et al. Anemias hemolíticas congénitas enzimopénicas. Aspectos clínico-hematológicos. *Blood* 16(4):337-65, 1971.

### **Anemias hemolíticas extracorpúsculares o extrínsecas.**

- Argüello Marina M et al. Anemia hemolítica autoinmune. *Clínica médica (Barc)* 160(1):30-38, 2023.
- Barcellini W. Current treatment strategies in autoimmune hemolytic disorders. *Expert Rev Hematol* 8(5):681-91, 2015.
- Brodsky RA. Complement in hemolytic anemia. *Blood* 126(22):2459-65, 2015.
- Garratty G. Immune hemolytic anemia caused by drugs. *Expert Opin Drug Saf* 11(4):635-42, 2012.
- Gutiérrez Jomarrón I et al. Anemias hemolíticas autoinmunes: un estudio retrospectivo de 93 pacientes. *Clínica médica (Barc)* 154 (9): 331-337, 2020.
- Jager U et al. Diagnóstico y tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune en adultos: recomendaciones de la Primera Reunión Internacional de Consenso. *Blood* 41:100648, 2020.
- Leger RM et al. How we investigate drug-induced immune hemolytic anemia. *Immunohematology* 30(2):85-94, 2014.
- Michalak SS et al. Anemia hemolítica autoinmune: conocimiento actual y perspectivas. *Envejecimiento inmunológico* 17 (1):38, 2020.
- Michel M. Classification and therapeutic approaches in autoimmune hemolytic anemia. *Expert Rev Hematol* 4(6): 607-18, 2011.
- Petz LD. Cold antibody autoimmune hemolytic anemias. *Blood Rev* 22:1-15, 2008.

## CAPÍTULO 8

### HEMOGLOBINOPATÍAS Y TALASEMIAS

#### A. Hemoglobinopatías

Son las alteraciones monogénicas más frecuentes en el mundo. Se estima que un 5% de la población mundial es portadora de una alteración en la síntesis de la Hb y el 2.4 por mil de los nacimientos van a presentar una de estas alteraciones.

**a. Alteración cualitativa: hemoglobinopatías estructurales:** se produce la síntesis en cantidades normales de una *cadena de globina anormal*.

**b. Alteración cuantitativa: talasemias:** con *disminución o ausencia de síntesis de al menos 1 de las cadenas de globina* que forman la hemoglobina (Hb).

**Molécula de Hb:** es una proteína globular eritrocitaria que transporta O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub>. Presenta 4 *cadenas polipeptídicas de globina* y un grupo *Hemo*. Valores: hombre: 13-18 g/dl y mujer: 12-16 g/dl (Figs. 8.1-8.2).

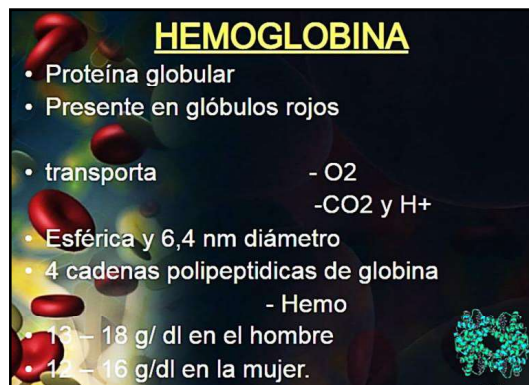


Fig. 8.1 Hemoglobina (Slideplayer).

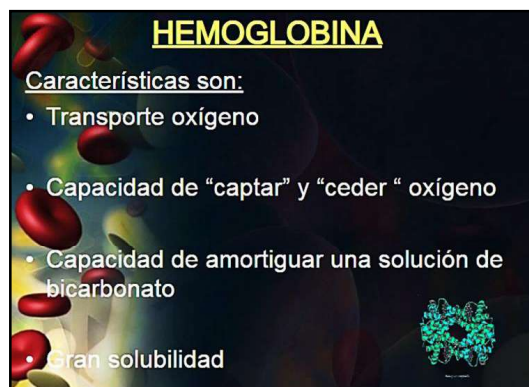


Fig. 8.2 Hemoglobina (Slideplayer).

### Tipos de Hb: (figs. 8.3-8.4)

- Adulto: Hb A1:  $2\alpha$  y  $2\beta$  (96%); Hb A2:  $2\alpha$  y  $2\delta$  (3%).
- Feto: Hb F:  $2\alpha$  y  $2\lambda$  (1%).

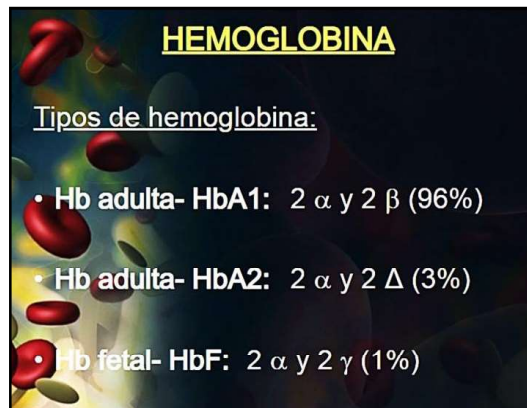


Fig. 8.3 Tipos de Hb (Slideplayer).

HEMOGLOBINAS VARIANTES		
	Composición	Condición Asociada
Hemoglobina A	$\alpha_2 \beta_2$	Hemoglobina Normal en Adultos (97%)
Hemoglobina A2	$\alpha_2 \delta_2$	Hemoglobina Normal en Adultos (2-3%)
Hemoglobina F	$\alpha_2 \gamma_2$	Hemoglobina normal Fetal
Hemoglobina S	$\alpha_2 \beta s_2$ Valina en cadena $\beta$	Enfermedad de células falciformes
Hemoglobina C	$\alpha_2 \beta c_2$ Lisina en cadena $\beta$	Enfermedad de la Hemoglobina C
Hemoglobina de Bart	$\gamma_4$	Alfa talasemia
Hemoglobina H	$\beta_4$	Alfa talasemia

Fig. 8.4 Variantes de Hb (Slideplayer).

En la fig. 8.5 se presenta la estructura de la Hb: grupo Hemo (hierro/Fe) y 2 pares de cadenas de globina  $\alpha$  y  $\beta$ .

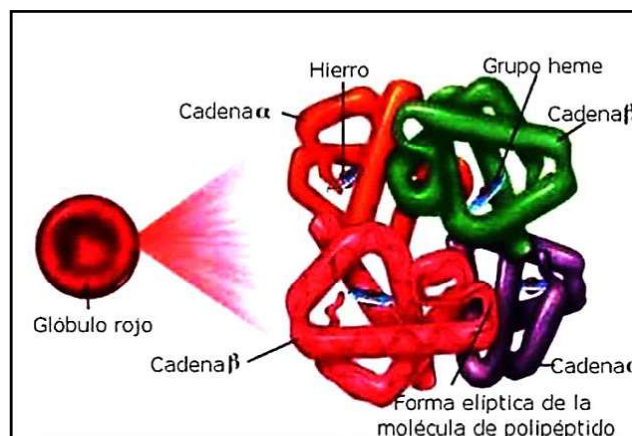


Fig. 8.5 Estructura de la Hb (Slideplayer).



La Hb tiene un PM de 68.000 daltons. El ser humano puede sintetizar 6 tipos diferentes de cadenas de globina: alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ), gamma ( $\gamma$ ), delta ( $\delta$ ), épsilon ( $\epsilon$ ) y zeta ( $\zeta$ ). A su vez, las cadenas  $\gamma$  tienen dos subtipos. La síntesis de las diferentes cadenas va cambiando a lo largo del desarrollo, de manera que las Hb presentes durante la vida embrionaria y fetal son diferentes de las del adulto.

#### a. Hemoglobinas embrionarias (3 subtipos)

Durante el período embrionario, cuando la eritropoyesis se produce en el saco vitelino, se sintetizan la **Hb Gower I** ( $\zeta 2 \epsilon 2$ ), la **Hb Gower II** ( $\alpha 2 \epsilon 2$ ) y la **Hb Portland** ( $\zeta 2 \gamma 2$ ). La Hb Gower I es la primera en aparecer y su síntesis dura menos de 6 semanas; la Hb Gower II y la Portland se sintetizan entre las semanas 4 a 13 de la gestación. Todas ellas desaparecen al final del primer trimestre de la gestación.

#### b. Hemoglobina fetal ( $\alpha 2 \gamma 2$ ) (Hb F)

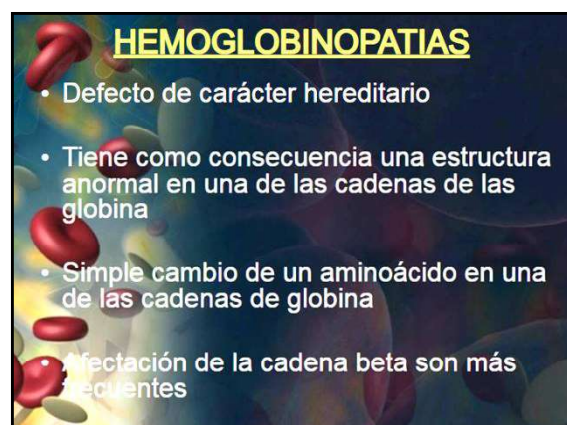
La hemoglobina fetal se sintetiza en el hígado. Es la Hb principal desde la semana 8 de gestación hasta el nacimiento y constituye en este período hasta el 75 % de la Hb. Consta de dos cadenas  $\alpha$  y dos cadenas  $\gamma$ . A partir del nacimiento desciende y a los 6 meses de vida no constituye más del 3 % y en el adulto es inferior al 1 %. Existen dos subtipos de **Hb F**:  $\alpha 2 \text{G}\gamma 2$  que predomina en el feto y  $\alpha 2 \text{A}\gamma 2$ , cuyos residuos se ven en el adulto.

#### c. Hemoglobina del adulto (Hb A) (2 subgrupos)

- **Hb A ( $\alpha 2 \beta 2$ )**: es la principal del adulto y está constituida por **2 cadenas  $\alpha$**  y **2 cadenas  $\beta$**  que se sintetizan en los eritroblastos (65 %) y en los reticulocitos (35%).

- **Hb A2 ( $\alpha 2 \delta 2$ )**: en la electroforesis de la Hb del adulto normal hay una pequeña porción no superior al 3 % que no emigra con el componente principal y permanece muy próxima al punto de origen. Esta fracción ha sido denominada **A2** y está constituida por **2 cadenas  $\alpha$**  y **2 cadenas  $\delta$** . Debido a la alta proporción de **Hb A** en el adulto (96 %), los trastornos que afectan a la síntesis de cadenas  $\gamma$  o  $\delta$  tienen pocas consecuencias clínicas.

En las **figs. 8.6-8.7** se presentan las hemoglobinopatías. Se trata de un defecto hereditario con alteración de las cadenas de globinas. El simple cambio de un aminoácido (Aa) determina un cambio de la estructura.



**Fig. 8.6 Hemoglobinopatías** (Slideplayer).



Fig. 8.7 Clasificación de las hemoglobinopatías (Slideplayer).

### 1. Hemoglobinopatías estructurales: Hb S, Hb C, Hb E

Las **hemoglobinopatías estructurales** tienen una nomenclatura específica que se basa en asignarles el nombre del descubridor, seguido del lugar y tipo del aminoácido (**Aa**) sustituido, así como la posición que ocupa en la hélice de la globina. Así la **Hb S** se designaría como **β6(A3) Glu-Val**. Al principio se utilizaron las letras del alfabeto de una forma ordenada reservándose la **A** para la fracción mayor de la Hb del adulto, **F** para la del feto y **S** para la causante de la enfermedad falciforme (*sickle*), **Hb C, E, D**, etc., hasta que se agotaron. Las alteraciones estructurales de la cadena  $\beta$  son más frecuentes que las de la  $\alpha$  y se encuentran las tres variantes de mayor prevalencia: **Hb S, Hb C y Hb E**.

La consecuencia final de la mutación es una *alteración de las propiedades fisicoquímicas de la Hb* que dependen del **Aa** mutado y de la posición que ocupe en la configuración espacial de la molécula con diferentes alteraciones:

#### a. Polimerización de las moléculas de Hb.

Algunas variantes de la Hb como la **Hb S**, al desoxigenarse, se polimeriza y forma estructuras insolubles-cristalinas alargadas denominadas *cueros tactoides* que alteran la forma de los hematíes dando rigidez a su membrana, lo que favorece la obstrucción de la microcirculación capilar. La **Hb C** también se agrega en condiciones de *hipoxia*, ocasionando *dianocitosis*, pero la hemólisis suele ser moderada. No se producen las crisis oclusivas con la **Hb S**.

#### b. Alteración de la afinidad de la Hb por el oxígeno.

La sustitución de algún **Aa** de la cadena de globina provoca un aumento de la afinidad de la Hb por el oxígeno, lo que dificulta su liberación tisular y genera *hipoxia* y *poliglobulia familiar* (**Hb San Diego**). El diagnóstico se hace evidente al realizar una curva de disociación de la Hb que se desvía a la izquierda.

#### c. Inestabilidad de la molécula de Hb.

Algunas alteraciones estructurales implican cambios en lugares esenciales para la estabilidad molecular con *desnaturalización* y *precipitados* en forma de *agregados* (*cueros de inclusión*) que se evidencian con tinciones especiales (azul de cresilo brillante) y provocan diferentes grados de hemólisis crónica. Se han descrito más de 100 variantes, de las cuales la **Hb Köln** es la más frecuente.

#### d. Acumulación de metahemoglobina.

Cuando la sustitución del **Aa** condiciona una disminución de la afinidad por el  $O_2$  de la Hb, ésta se encuentra desoxigenada y determina la aparición de *cianosis*. En otras situaciones los cambios reemplazan las histidinas, lo que trae como consecuencia que el átomo de Fe del hemo no se reduzca al

estado ferroso y se mantenga en la forma férrica: **metahemoglobina (Hb M)**. Dado que esta Hb no puede ligar oxígeno, el estado homocigoto es incompatible con la vida. Estado heterocigoto: **Hb M** 40% del total.

### 8.1 Hemoglobinopatía S: enfermedad falciforme (EF), drepanocitosis o anemia de células falciformes (ACF) (figs. 8.8-8.9)

La ACF es muy frecuente y afecta al 8% de la población negra americana y al 25% de la africana en su forma heterocigota y puede observarse en países del Mediterráneo donde la incidencia se está incrementando debido a los fenómenos migratorios. El individuo es portador de la mutación del **gen de la Hb S** en al menos uno de sus genes de globina  $\beta$ . Si el otro gen  $\beta$  es normal (portador heterocigoto de la mutación, S/A), el individuo tiene lo que se denomina *rasgo falciforme* (benigno).

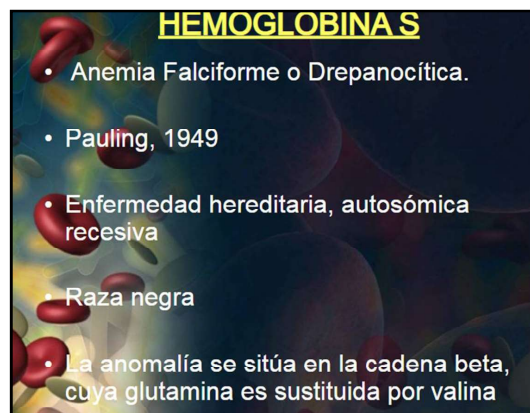


Fig. 8.8 Hb S: anemia falciforme (Slideplayer).

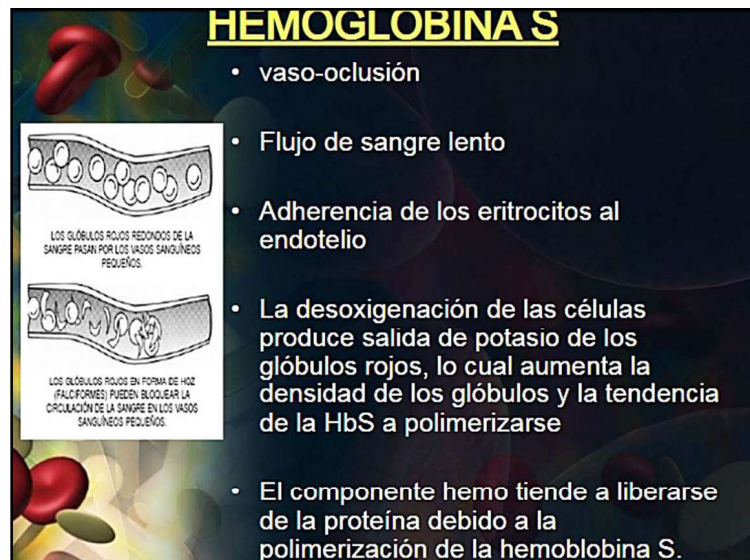


Fig. 8.9 Hb S: anemia falciforme (Slideplayer).

#### Fisiopatología

La base genética estriba en la sustitución de una única base, *tiamina por adenina*, en el codón sexto del gen de globina  $\beta$ , lo que provoca el cambio de un único aminoácido (**Aa**), *glutámico* (GAG) por *valina* (GTG) en la sexta posición de la cadena  $\beta$  de globina. La consecuencia es la for-

mación de la Hb S, o  $\beta 6(A3)$  Glu-Val, que al desoxigenarse polimeriza y se dispone en estructuras rígidas alargadas que hacen que el hematíe adopte *forma de hoz* (en inglés *sickle*) (fig. 8.10).

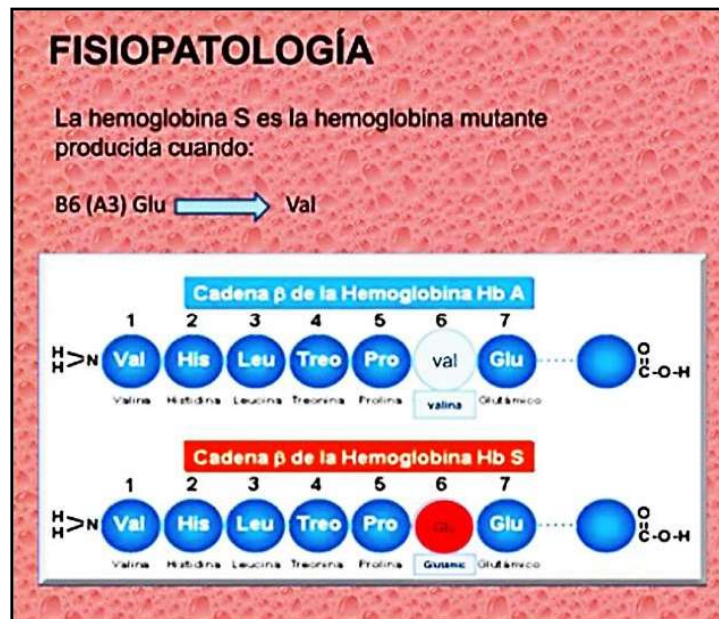


Fig. 8.10 Fisiopatología de la enfermedad falciforme: Glu → Val (Slideshare).

**Genética:** rasgo autosómico dominante incompleto (fig. 8.11)

- Heterocigota/rasgo falciforme (HbAS).
- Homocigota: anemia falciforme (HbSS).
- Doble heterocigota HbS-talasemia (HbS-Tal).
- Doble heterocigota HbS-HbC (HbSC).

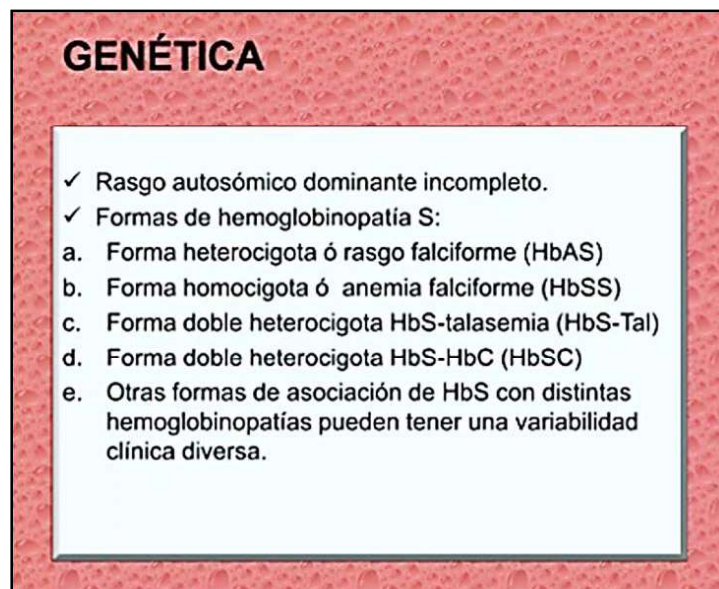


Fig. 8.11 Genética de la enfermedad falciforme (Slideshare).

La rigidez de los *hematíes falciformes* aumenta la *viscosidad sanguínea* y provoca *obstrucción en la circulación capilar*. Los neutrófilos han tomado importancia en la génesis de las *crisis vasooclusivas* debido que liberan ADN e histonas del núcleo de los neutrófilos activados, con agregados de hematíes y células endoteliales. La *hemólisis crónica* se genera por el daño de la membrana eritrocitaria que provoca *tac-*



toides insolubles y libera Hb a la circulación, provocando fenómenos inflamatorios, consumo de óxido nítrico (estrés oxidativo). La enfermedad falciforme se considera una enfermedad inflamatoria crónica.

#### a. Rasgo falciforme o rasgo drepanocítico.

Se ve en *sujetos asintomáticos*. Tienen hemograma normal. Las pruebas de detección de la falciformación son positivas. La electroforesis de Hb demuestra el 55-60% de **Hb A** y el 30-50% de **Hb S**. Debe hacerse consejo genético y educar a los pacientes de forma que eviten situaciones que produzcan hipoxia tisular o deshidratación importante (ejercicio extremo) e insistir en que no tienen una enfermedad y sólo deben tomar precauciones.

#### b. Enfermedad falciforme, drepanocitosis, anemia de células falciformes

En general, el sujeto es *homocigoto* para **Hb S** y permanece asintomático hasta la segunda mitad del primer año de vida, dado que en el período fetal y posnatal inmediato el porcentaje de **Hb F** es suficiente como para atenuar la falciformación.

#### Diagnóstico (fig. 8.12)

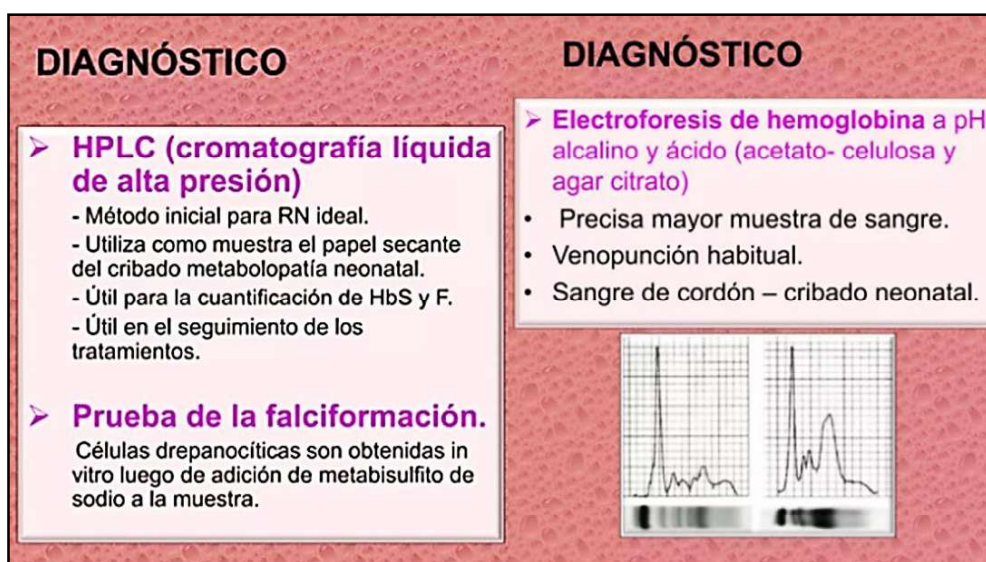


Fig. 8.12 Diagnóstico de la enfermedad falciforme (Slideshare).

- *Anemia*: normocítica, normocrónica y regenerativa. Moderada hasta los 6 meses de edad y persiste a lo largo de toda la vida, con mayor gravedad.
- *Recuento de reticulocitos*: alto.
- *Concentración de Hb*: entre 5 y 10 g/dl.
- *Frotis de sangre periférica*: número variable de *hematíes en forma de hoz*, punteado basófilo y eritroblastos circulantes, además de cuerpos de Howell-Jolly (reflejo del bazo atrófico). Suele haber leucocitosis y trombocitosis discreta.
- *Lactatodeshidrogenasa (LDH)*: elevada (hemólisis crónica).
- *Métodos electroforéticos y cromatográficos de alta resolución*: son los utilizados para el diagnóstico. En la electroforesis de Hb se muestra la **banda de Hb S**, que emigra más lentamente que la **Hb F**, representando el 75-95 %. La concentración de **Hb A2** es normal o ligeramente incrementada. La **Hb F** es variable. No hay **Hb A**.
- *Prueba de falciformación*.
- *Estudios de ADN*: diagnóstico prenatal.



### Clínica (figs. 8.13 a 8.15)

Las manifestaciones clínicas de estos pacientes son múltiples y su gravedad puede variar entre pacientes con el mismo genotipo. Los individuos homocigotos (S/S) y talasemia S/ $\beta$ o tienen un fenotipo más grave que aquéllos con S/C o talasemia  $\beta$ +/S. La clínica principal es consecuencia de la *hemólisis* y *fenómenos vaso-oclusivos* que provocan *isquemia tisular e infartos*. El *síndrome anémico es moderado*, en general bien compensado, ya que la **Hb S** cede el oxígeno a los tejidos más fácilmente que la **Hb A**.

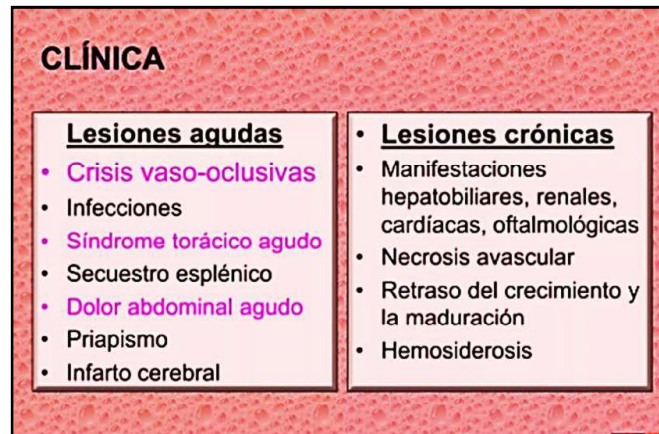


Fig. 8.13 Clínica de la enfermedad falciforme (Slideshare).

#### - Manifestaciones agudas

- *Crisis oclusivas*. Son las más frecuentes y pueden afectar a todos los órganos. En los niños se desencadenan por infecciones.
- *Dolor vasooclusivo*. Comienzo: repentino y atribuible a la obstrucción de la microcirculación por la falciformación. La más frecuente se produce a nivel óseo y articular, causando un *dolor intenso y signos inflamatorios*. Los signos Rx aparecen una vez resuelta la crisis. Localización: síndrome de la mano y del pie (dactilitis) por la oclusión de los pequeños vasos. Se ve en niños con una edad inferior a 4 años.
- *Crisis cerebrales*. Existe un alto riesgo de *ictus*. Sin tratamiento, un 11 % de los pacientes podrían sufrir un ictus antes de los 20 años y un 25 % antes de los 40. La prevención primaria se hace con la detección precoz de anomalías circulatorias cerebrales (ecografía doppler transcraneal).
- *Crisis pulmonares*. La circulación por la arteria pulmonar tiene una baja tensión de oxígeno y un flujo lento, lo que facilita la falciformación. Se observan diferentes complicaciones agudas y crónicas: *síndrome torácico agudo*: fiebre, taquipnea, dolor torácico, leucocitosis, dificultad respiratoria e infiltrados pulmonares.
- *Crisis abdominales*. Cuadros de *abdomen agudo* por infartos de mesenterio.

Los pacientes con enfermedad falciforme tienen una **anemia hemolítica crónica compensada**. En ocasiones se produce una caída brusca en los niveles de Hb que puede ser causada por:

- *Crisis aplásicas*. Son más frecuentes en la infancia debido a virosis (parvovirus B19) o exposición a fármacos. Presentan una caída brusca de la Hb con disminución de los reticulocitos. Otra causa: depleción de folatos secundaria al consumo por la hiperplasia eritroide crónica.
- *Crisis de secuestración esplénica*. Se produce por fenómenos de vasooclusión dentro del bazo y gran acúmulo de hematíes. Cursan con *esplenomegalia aguda*, *dolor abdominal intenso* y *shock hipovolémico*. La Hb desciende por debajo de 3 g/dl. Hay reticulocitosis.
- *Crisis hiperhemolíticas*. Es una aceleración repentina del proceso hemolítico, de etiología variada que empeora la anemia, con reticulocitosis.
- *Infecciones*. Es la complicación más frecuente en la infancia y la causa más habitual de muerte a todas las edades. Se asocian con *hipoesplenismo secundario a infartos esplénicos repetidos*, *perfusión tisular reducida*, *uso de catéteres*, *hipoventilación*.

Las virosis (parvovirus, influenza H1N1 y virus Zika) incrementan la falciformación con mayor respuesta inflamatoria. La malaria es una causa común de morbilidad en niños con enfermedad

falciforme. Las infecciones más frecuentes son bacteriemias, meningitis e infecciones pulmonares por gérmenes encapsulados: osteomielitis (*Salmonella*), neumonías y septicemias (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Neisseria meningitidis*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*).

- **Priapismo.** La erección espontánea que permanece más de 2 a 4 hs, es frecuente y puede ser una emergencia médica.

#### - Manifestaciones crónicas

- **Retraso en el crecimiento y desarrollo:** hipogonadismo, hipopituitarismo e insuficiencia hipotalámica.

- **Complicaciones esqueléticas:** *dactilitis* en los niños; *osteoporosis*, *necrosis avascular* y *osteomielitis* en los adultos.

- **Retinopatía.** Se produce por isquemia y oclusión de la arteria retiniana, con retinopatía proliferativa asociada, hemorragia vítrea y desprendimiento de retina. Es conveniente evaluar a los niños a partir de los 10 años.

- **Hipertensión pulmonar.** Incrementa el riesgo de mortalidad y afecta al 10 % de adultos con enfermedad falciforme.

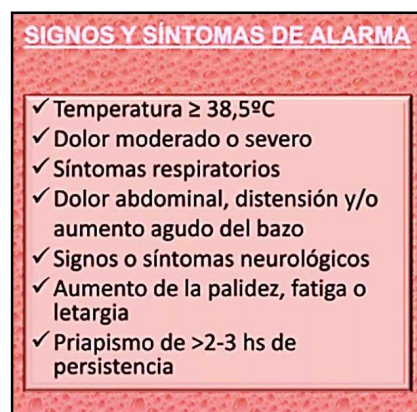
Puede ser valorada por ecocardiografía, midiendo la velocidad de regurgitación tricuspídea y el péptido natriurético cerebral aumentado.

- **Complicaciones cardíacas.** Pueden verse *disfunciones del ventrículo izquierdo* con o sin hipertensión pulmonar.

- **Complicaciones renales.** Se puede desarrollar *insuficiencia renal*. Son frecuentes los defectos en la *concentración de la orina*, *hematurias no dolorosas*, *infartos renales* y *mayor incidencia de carcinoma medular renal*.

- **Riesgo trombótico.** El estado de hipercoagulabilidad hace que los pacientes presenten riesgo trombótico venoso elevado (adultos, embarazadas y sujetos esplenectomizados).

- **Úlceras en las piernas:** Se infectan con *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas*, son dolorosas y suelen aparecer después de los 10 años de modo espontáneo o después de traumatismos.



**Fig. 8.14 Signos y síntomas de alarma** (Slideshare).



**Fig. 8.15 Crisis vaso-oclusivas** (Slideshare).

## Tratamiento

- *Prevención de las complicaciones:* profilaxis con penicilina, inmunizaciones, hidroxiurea y transfusiones.
- *Antibióticos.* Penicilina (125 a 250 mg de penicilina V/dos veces al día) o eritromicina, en los primeros 3 meses de vida y continuar al menos hasta los 5 años.
- *Vacunaciones.* Para *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, antigripal con virus inactivados y de la hepatitis B.
- *Manejo del síndrome febril.* La fiebre debe ser considerada una emergencia médica y si el paciente tiene más de 38.5°C debe acudir a un servicio de urgencias.
- *Suplementos vitamínicos.* Deben recibir ácido fólico (1 mg/día), vitamina D y calcio si se requieren, así como suplementos vitamínicos sin Fe a menos que tengan ferropenia.
- *Hidroxiurea.* Es beneficiosa para disminuir los eventos clínicos graves, con buena tolerancia y baja mutagenicidad. Los niños de entre 18-24 meses y los adultos con enfermedad falciforme sintomáticos deben recibir hidroxiurea. Se aconseja una dosis inicial de 10 a 15 mg/kg al día, con un incremento posterior.
- *Transfusión.* Mejora la oxigenación y disminuye el porcentaje de **Hb S** y los fenómenos vasooclusivos, reduciendo la morbilidad de ictus o síndrome torácico agudo. Los pacientes politransfundidos deben recibir tratamiento quelante.
- *Tromboprofilaxis.* Los pacientes deben recibir profilaxis antitrombótica.
- *Factores estimulantes de crecimiento de granulocitos (G-CSF)* está contraindicado debido al riesgo de fallo multiorgánico y muerte.
- *Trasplante de progenitores hematopoyéticos.* Es el único tratamiento curativo (supervivencia mayor del 95 % a los 15 años). Es un procedimiento de riesgo, aunque va disminuyendo con los adelantos técnicos.
- *Terapia génica.* Es otro enfoque terapéutico de corrección definitiva de la enfermedad. Se están ensayando nuevos protocolos con resultados promisorios.

## 8.2 Persistencia hereditaria de Hb F

Agrupar una serie de trastornos en los que hay una *síntesis persistente de Hb F en la vida adulta* por sobreexpresión de los genes  $\gamma$ , sin alteraciones hematológicas. En algunos casos es debido a: grandes deleciones de los genes  $\beta$  y  $\delta$  con la pérdida de las zonas reguladoras intergénicas (silenciadoras) de estos genes  $\gamma$ , mutaciones puntuales en los promotores de estos genes  $\gamma$ , mutaciones en otros determinantes fuera del locus o *cluster*  $\beta$  (mutaciones en el 2 intrón del gen *bd11A*, situado en el brazo corto del  *cromosoma 2*), mutaciones (polimorfismos) en la zona entre el gen HBS1L Y MYB, a nivel del brazo largo del  *cromosoma 6*. En estas deleciones el aumento de síntesis de **Hb F** es suficiente para compensar la falta de síntesis de cadenas  $\beta$  y  $\delta$  sin desequilibrio de cadenas y por ello, *no hay ni microcitosis, ni hipocromía*. Las formas pueden ser homocigotas y heterocigotas. Además de la diferente movilidad electroforética, la **Hb F** se puede demostrar en el interior de los hematíes por medio de la técnica de Kleihauer.

## 8.3 Hemoglobina E

La Hb E resulta de una mutación en la cadena  $\beta$ . Los pacientes tienen anemia hemolítica y esplenomegalia leves. Es un rasgo benigno.

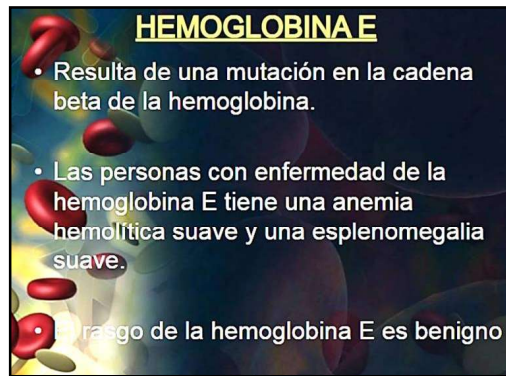


Fig. 8.16 Hb E (Slideolayer).

## B. Talasemias

La palabra **talasemia** proviene del griego θάλασσα: mar y αἷμα: sangre. Literalmente, sería *sangre marina*, pero en realidad el término hace referencia al Mar Mediterráneo, ya que en esta zona la enfermedad es más frecuente. Por ello, a veces se denomina también *anemia mediterránea*, pero su distribución es mundial. Cerca de un 5 % de la población mundial es portadora de una alteración en la síntesis de la Hb.

Presentan un *descenso o ausencia de síntesis de una cadena de globina* que determina una *menor hemoglobinización de los precursores eritroides y hematíes maduros* con *microcitosis e hipocromía* y *desequilibrio entre las cadenas deficitarias y no deficitarias*. Esto provoca el *precipitado de las cadenas no deficitarias* que interaccionan con las *proteínas de la membrana* y provocan su *desestructuración del eritrocito*.

En la  $\beta$ -talasemia, las *cadenas  $\alpha$*  en exceso son muy inestables, por lo que van a precipitar en los precursores eritroides en la médula ósea induciendo su apoptosis que condiciona una **eritropoyesis ineficaz**.

En la  $\alpha$ -talasemia, las *cadenas  $\beta/\gamma$*  en exceso son algo más estables y se pueden agrupar en *tetrámeros hemoglobínicos no funcionales*, conocidos como **Hb H** y **Hb Bart**, respectivamente. Dichos tetrámeros pueden precipitar más tarde en el hematíe maduro como *cuerpos de inclusión* fuera de la médula y así el grado de eritropoyesis ineficaz es mucho menor, existiendo un componente de hemólisis mayor que en la  $\beta$ -talasemia.

### Genética (figs. 8.17 a 8.21)

Los *síndromes talasémicos* constituyen un grupo de enfermedades hereditarias de amplio espectro que producen menos glóbulos rojos sanos y menos Hb normal por lo que van desde *anormalidades asintomáticas* hasta *grave anemia hemolítica microcítica*.

Existe un defecto del gen que controla la producción de las globinas. Estos trastornos se heredan con carácter *autosómico codominante*. Son muy heterogéneos desde el punto de vista molecular, fisiopatológico y clínico. Se clasifican según las cadenas deficitarias, siendo las más frecuentes las **talasemias  $\beta$  y  $\alpha$** , ya que constituyen la **Hb A** que es la que se expresa en la vida adulta.



Fig. 8.17 Talasemia.

Las **talasemias  $\alpha$  y  $\beta$**  se clasifican como  $\alpha\alpha$  ó  $\beta\beta$  cuando el alelo alterado no codifica nada de cadena,  $\alpha+$  ó  $\beta+$  cuando hay una disminución de la síntesis pero el alelo alterado todavía codifica algo.

- **Cadenas  $\alpha$  (HBA1 y HBA2):** hay 2 copias del gen que producen **cadenas  $\alpha$**  y cada uno codifica una  $\alpha$ -cadena y ambos genes están localizados en el **cromosoma 16**.

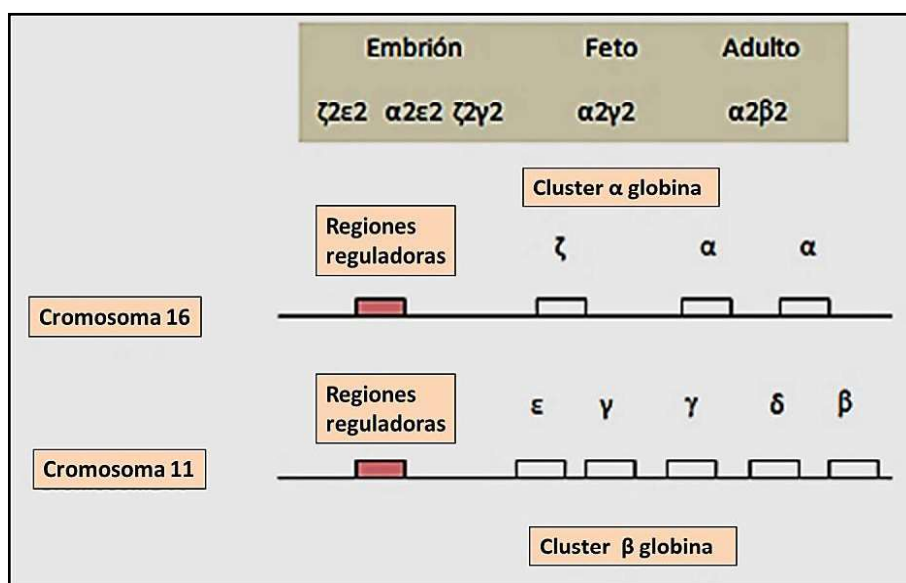
- **Cadenas  $\beta$  (HBB):** el gen que las codifica está localizado en el **cromosoma 11**.

En esta anemia se reduce la síntesis de 1 o más de las 4 cadenas de la globina, por lo general las 2  $\alpha$  y las 2  $\beta$  que forman parte de la Hb eritrocitaria. Las cadenas precipitan en ausencia de otras cadenas suficientes para unirse y esta precipitación altera la formación de los hematíes. Se producen menos hematíes de lo normal y los que se forman incluyen en su interior las *cadenas de Hb precipitadas*, de tal modo que no pueden pasar a través de los capilares y son destruidos de manera prematura. Para compensar la anemia, la médula ósea sufre *hiperplasia* al intentar producir suficientes eritrocitos y el bazo también aumenta de tamaño por incremento de la destrucción.

La síntesis de cada una de las cadenas de la Hb se codifica por genes situados en los **cromosomas 11** (*cluster o familia de genes  $\beta$* ) y **16** (*cluster o familia de genes  $\alpha$* ). Los individuos normales heredan 2 genes para la cadena  $\beta$ - $\delta$  y 4 genes para la cadena  $\gamma$ - $\alpha$ . Los genes para las cadenas  $\epsilon$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  y  $\beta$  ocupan locus adyacentes en el *cluster  $\beta$* , situado en la zona telomérica del *brazo corto del cromosoma 11*. Los genes  $\alpha$  y  $\zeta$  se localizan en el *cluster  $\alpha$* , situado cerca del telómero del *brazo corto del cromosoma 16*. En cada *cluster* existe una región reguladora que en el caso del *cluster  $\alpha$*  se denomina HS-40 y se sitúa unas 40 kb 5' del gen  $\zeta$  y en el *cluster  $\beta$* : esta región recibe el nombre  $\beta$ -LCR (locus control región) y se encuentra situado 5' al gen  $\epsilon$  a unos 20 kb. Estas regiones son necesarias para que se expresen los genes y las deleciones pueden determinar que no se sintetice la cadena, a pesar de que el gen se encuentre intacto (**fig. 8.18**).

TALASEMIA $\alpha$	TALASEMIA $\beta$
■ <b>Deleciones</b>	■ Mutaciones cromosoma 11.
■ Son dos genes (en total 4 informaciones)	■ Se conocen hasta 300 diferentes.
■ Dos deleciones: leve anemia.	■ Heterocigóticos compuestos.
■ Tres deleciones: anemia, esplenomegalia,...	■ Talasemia $\beta$ menor
■ Cuatro deleciones: muerte	■ Talasemia $\beta$ mayor: anemia de Cooley

**Fig. 8.18** Genética de las talasemias  $\alpha$  y  $\beta$  (Slideplayer).



**Fig. 8.19** Talasemias  $\alpha$  y  $\beta$  según deleciones ((SEQC).



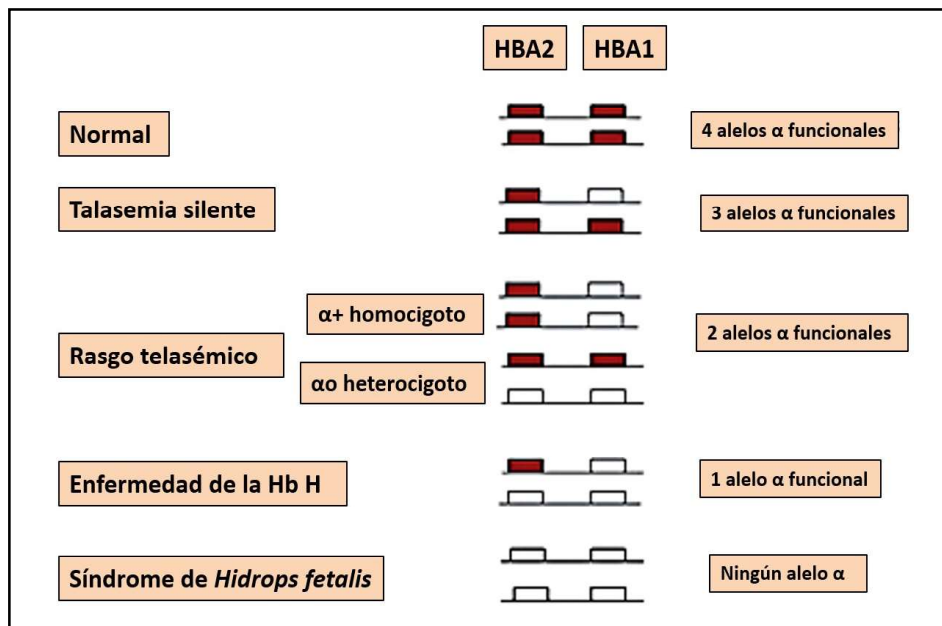


Fig. 8.20 Genética de la HBA2 y HBA1 (SEQC).

- **Gen de la globina:** está compuesto por 3 exones, 2 intrones y 2 extremos 5' y 3' UTR que se transcriben y no se traducen. El primer paso de la transcripción del ADN a ARN es la unión al primero de la enzima *ARN-polimerasa*. Esto se realiza al nivel de la denominada *región promotora*, que posee dos secuencias de nucleótidos esenciales para iniciar la transcripción del ADN. Las mutaciones a este nivel alteran la transcripción y son la causa de las talasemias. En el extremo 3' UTR del ADN se encuentra la secuencia ATAAAA que proporciona la señal para el final de la transcripción. El ARN debe madurar y deshacerse de los intrones no codificantes en un complejo procesamiento denominado *splicing*. Las zonas de rotura para el *splicing* vienen marcadas por parejas de nucleótidos precisos (GT o AG). Todo ello da lugar al ARNm maduro que pasa del núcleo al citoplasma y es traducido en los ribosomas con el resultado final de la *formación de la cadena de globina*.

La herencia de las Hb anormales sigue la *genética mendeliana clásica*. Si los 2 progenitores son *heterocigotos* para una variante de Hb, el 25 % de los hijos serán *homocigotos*, el 25 % serán *normales* y el 50 % *portadores*. A veces, el individuo hereda dos variantes diferentes de la cadena  $\beta$ , una de cada progenitor: estado *doble heterocigótico*. También la patología del gen  $\beta$  se puede asociar con  **$\alpha$ -talasemia** que influye en la expresión clínica de la hemoglobinopatía (fig. 8.21).

En muchas ocasiones, el *estado homocigoto es incompatible con la vida*, así las variantes inestables de la Hb y las que tienen propiedades anormales para ligar oxígeno se encuentran sólo en estado heterocigótico. Cerca del 90 % de estas Hb anormales son sustituciones de un solo aminoácido (Aa), debido al reemplazo de una sola base en el codón del ADN que determina una alteración en el mensaje genético y la sustitución de un Aa en la cadena de la globina. Con menos frecuencia se producen adiciones de nucleótidos (inserciones) o pérdidas (deleciones).

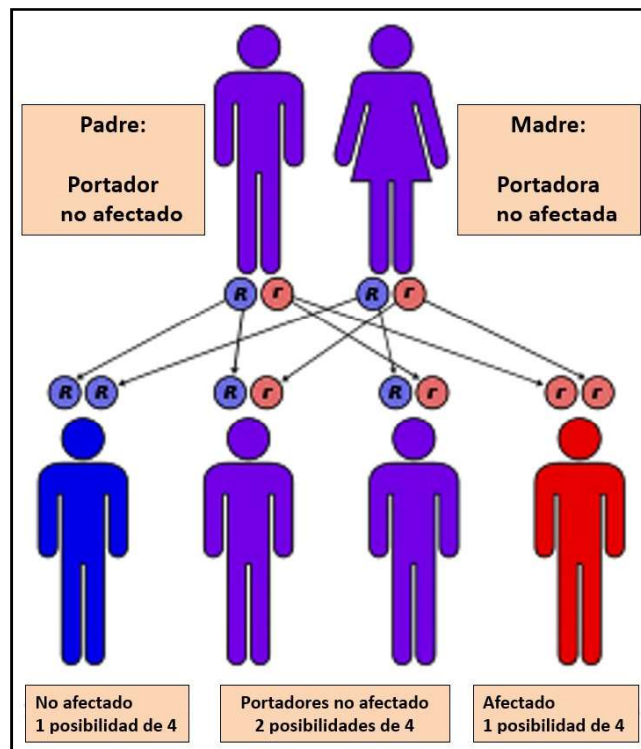


Fig. 8.21 Hb anormales: herencia mendeliana clásica (Slideplayer).

La disminución o ausencia de síntesis de una cadena de globina en las talasemias va a determinar una **menor hemoglobinización** de los precursores eritroides y hematíes maduros, condicionando la existencia de **microcitosis e hipocromía** que constituyen su característica diagnóstica.

Se produce un desequilibrio entre las cadenas deficitarias y no deficitarias, precipitando las cadenas no deficitarias que van a interaccionar con las proteínas de la membrana. En la  $\beta$ -talasemia, las cadenas  $\alpha$  sobrantes o en exceso son muy inestables, por lo que van a precipitar en los precursores eritroides de la médula ósea induciendo su apoptosis, lo que va a condicionar una *eritropoyesis ineficaz*. Sin embargo, en la  $\alpha$ -talasemia, las cadenas en exceso  $\beta/\gamma$  son algo más estables y se pueden agrupar en tetrámeros Hb no funcionantes, conocidos como **Hb H** y **Hb Bart**, respectivamente. Estos tetrámeros pueden precipitar más tardíamente en el hematíe maduro como *cuerpos de inclusión* fuera de la médula y, por ello, el grado de *eritropoyesis ineficaz* es mucho menor.

Los síndromes **talasémicos** constituyen un grupo de trastornos que en la mayoría de los casos se heredan con *carácter autosómico codominante* y muy heterogéneos desde el punto de vista molecular, fisiopatológico y clínico. Se clasifican según las cadenas deficitarias, siendo las más importantes por su frecuencia las **talasemias  $\beta$  y  $\alpha$** , ya que constituyen la Hb A expresada en la vida posnatal. También se incluyen en las talasemias las *hemoglobinopatías estructurales*, en las que además del defecto cualitativo también hay una disminución en la síntesis de esa cadena anormal. Además, las talasemias  $\alpha$  y  $\beta$  se clasifican como  **$\alpha\alpha$  ó  $\beta\beta$**  cuando el alelo alterado no codifica nada de cadena, y  **$\alpha+$  ó  $\beta+$**  cuando hay una disminución de la síntesis pero el alelo alterado todavía codifica algo de síntesis de la cadena.

## 8.4 $\alpha$ -talasemias

La mayoría se debe a delección (pérdida total de un gen) de alguno de los 4 genes de la cadena  $\alpha$  ( $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ ): 2 heredados del padre y 2 de la madre. Sólo 10 % son debidas a mutaciones puntuales, inserciones o delecciones en los genes  $\alpha$ : se les denomina  *$\alpha$ -talasemias no delección*. Presentan altera-

ciones genéticas a nivel del *cromosoma 16 (16p13.3)*, forma *autosómica recesiva* con *deficiencia de las cadenas  $\alpha$*  (figs. 8.22-8.23).

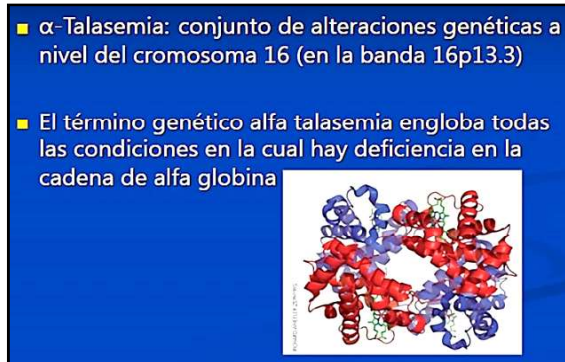


Fig. 8.22  $\alpha$  talasemias (slideplayer).

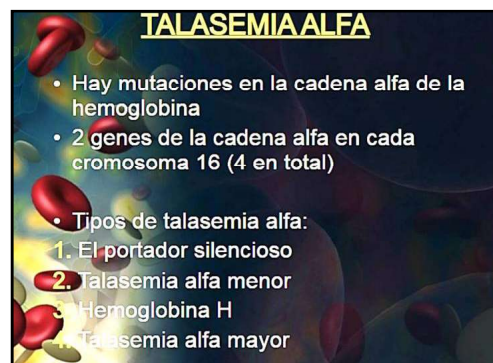


Fig. 8.23  $\alpha$  talasemias (slideplayer).

#### Tipos de talasemias $\alpha$ : genética (figs. 8.24 a 8.26)

**a. Rasgo  $\alpha$  talasémico (portador silente):** las mutaciones de la *cadena  $\alpha$  en el cromosoma 16* afecta a uno de los genes de un cromosoma causando una *talasemia asintomática* caracterizada por algunas **Hbs** con 3  $\beta$  y 1  $\alpha$  globina. Se descubre con análisis de ADN y biología molecular.

**b.  $\alpha$  talasemia menor.**

**c.  $\alpha$  talasemia mayor (adultos).** Las mutaciones de la *cadena  $\alpha$  en el cromosoma 16* afecta a **3 genes** (involucran a ambos cromosomas homólogos). Causan una talasemia grave caracterizada por la mayoría de las **Hb** con 3 cadenas  $\beta$  y 1  $\alpha$  globina. Los afectados cursan con *hemólisis intravascular* causando *anemia* grave. El alelo  $\alpha^+$  es por no delección y la expresión es mayor que si fuera por delección, de forma que se pueden comportar su fenotipo como una talasemia intermedia grave o mayor.

**d. Enfermedad de la Hb H.**

**e. Hb de Bart: hidropesía fetal.**

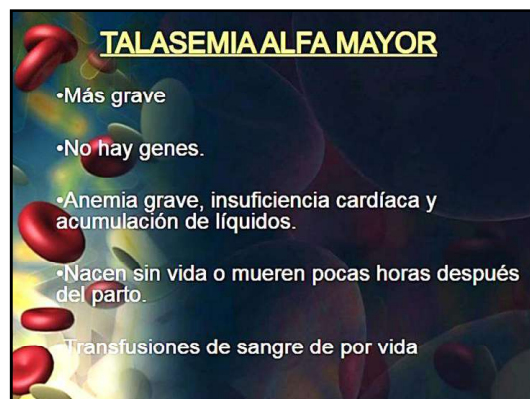


Fig. 8.24  $\alpha$  talasemia mayor (slideplayer).



Fig. 8.25  $\alpha$  talasemia menor (slideplayer).

- La  $\alpha$ -talasemia es un trastorno hereditario de carácter autosómico recesivo.
- Caracterizado por una anemia microcítica e hipocrómica.
- Los componentes heterocigotos y algunos homocigotos pueden presentar desde una forma moderada a severa.

Fig. 8.26  $\alpha$  talasemias (slideplayer).

## Genética (figs. 8.27 a 8.31)

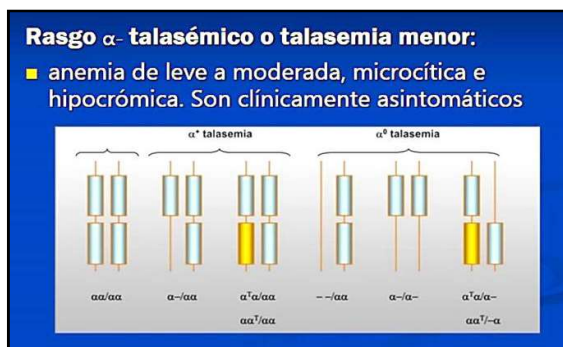


Fig. 8.27 Genética: rasgo  $\alpha$  talasémico y talasemia menor (Slideshare).

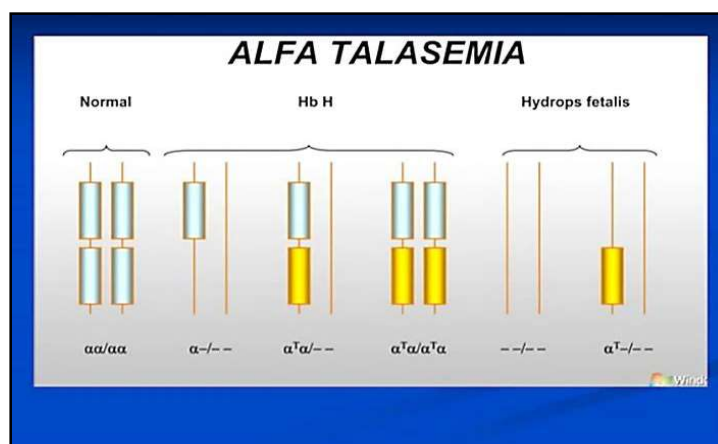


Fig. 8.28 Genética: enfermedad de Hb H e hidropesía fetal (Slideshare).





### Diagnóstico (fig. 8.32)

- $\alpha$  globina normal: menos del 30%.
- Hb: 2.6-13.3 g/dl.
- Hb H: 0.8-40%.
- Índice de eritrocitos.
- Biología molecular/tasa de síntesis de cadenas  $\alpha/\beta$  de globina: rasgo  $\alpha$ -talasémico.
- Electroforesis de Hb.
- Southern blot: detecta las deleciones específicas de los genes. Pueden identificarse utilizando diferentes enzimas de restricción que den lugar a grandes fragmentos de ADN y sondas complementarias para reconocer el tamaño de los fragmentos obtenidos.
- PCR-gap: estudio molecular que utiliza *primers* que flanqueen los puntos de corte de las deleciones.
- MLPA (*multiple-ligation probe amplification*): utiliza múltiples sondas que se pueden unir a diferentes zonas a lo largo del *cluster* y sólo se amplifican si se han unido a estas zonas específicas.

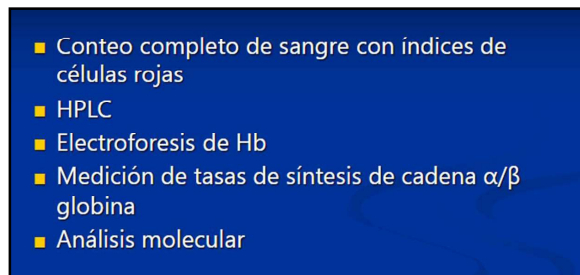


Fig. 8.32 Diagnóstico de las  $\alpha$  talasemias (Slideshare).

### Clínica (fig. 8.33)

Las manifestaciones clínicas de las  $\alpha$  talasemias dependen del número de genes delecionados o del grado de la mutación específica. La ausencia de 1 gen ( $-\alpha/\alpha\alpha$ ) o portador silente no produce sintomatología, ni alteraciones hematológicas

- Anemia: Hb: 2.6-13.3 g/dl, Hb H: 0.8-40%.
- Esplenomegalia.
- Retardo del crecimiento.
- Episodios hemolíticos.
- Sobrecarga de Fe.

Clínica de las $\alpha$ talasemias
<ul style="list-style-type: none"><li>• Se produce menos del 30% de la cantidad normal de alfa globina.</li><li>• Anemia (2,6-13,3 gr/dl)</li><li>• Hb H (0,8-40%)</li><li>• Esplenomegalia</li><li>• Los niños pueden presentar retardo en el crecimiento.</li><li>• Episodios agudos hemolíticos, en respuesta a medicamentos o infecciones.</li><li>• Sobrecarga de hierro.</li></ul>

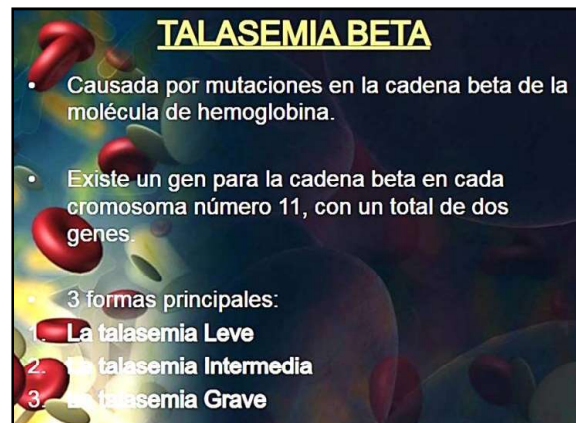
Fig. 8.33 Clínica de las  $\alpha$  talasemias (Slideshare).

**a. Portadores silentes de  $\alpha$ -talasemia ( $-\alpha/\alpha\alpha$ ):** este tipo de  $\alpha$ -talasemias se define por la **delección de 1 gen  $\alpha$  ( $-\alpha/\alpha\alpha$ )** y se denomina  $\alpha^+$ -*talasemia heterocigota*. El paciente está totalmente *asintomático*. Se diagnostica mediante estudios familiares o de biología molecular. Los *hematíes no son microcíticos o muy discretamente microcíticos* y los niveles de **Hb A2** y **Hb F** son normales. En neonatos puede haber un 1-2 % de **Hb Bart** en los primeros 3 meses de vida.

**b. Rasgo  $\alpha$ -talasemia ( $-\alpha/-\alpha$ ) o ( $--/\alpha\alpha$ ):** presentan **delección de 2 genes**. La pérdida de un gen  $\alpha$  en cada cromosoma se denomina  $\alpha^+$ -*talasemia homocigota*, dado que existe un defecto parcial de síntesis en cada alelo. La pérdida de 2 genes  $\alpha$  en el mismo cromosoma se manifiesta por una abolición total de la síntesis de cadena  $\alpha$ , de ahí el nombre de  $\alpha^0$ -*talasemia heterocigota*. Hay reducción de la Hb muy discreta y la microcitosis con VCM de 60-70 fl es el único hallazgo, ya que los niveles de **Hb A2** y **Hb F** suelen ser normales.

## 8.5 $\beta$ talasemias (figs. 8.34 a 8.39)

Causa: mutaciones en la cadena  $\beta$  de la molécula de Hb. Existe un gen para cadena  $\beta$  en cada cromosoma 11 (2 genes). Formas: menor, intermedia, mayor.



**Fig. 8.34 Talasemia  $\beta$**  (Slideplayer).

- **Talasemia menor o rasgo talasémico:** corresponde a los *portadores asintomáticos*. Las mutaciones de la cadena  $\beta$  en el *cromosoma 11* afectan a uno de los genes causando una talasemia leve, Hb con  $3\alpha$  y  $1\beta$  globina. En el hemograma hay *anemia y microcitosis*. VCM < 70fl y HCM < 23pg. Síntomas: no hay o son leves (**figs. 8.35-8.36**).

-  **$\beta^+$  talasemia intermedia.** Anemia moderada a severa, microcitosis e hipocromía. Hb 8-10 g/dl. Puede haber hepatoesplenomegalia, focos de hematopoyesis extramedular, cardiomegalia y cambios esqueléticos, transfusiones: variable (**figs. 8.37-8.38**).

- **Talasemia mayor (anemia de Cooley):** constituye la *forma más grave* de la enfermedad y se caracteriza por la *dependencia transfusional de por vida* (**fig. 8.39**).

-  **$\beta^0$  talasemia mayor o anemia de Cooley.** Las mutaciones de la cadena  $\beta$  en el *cromosoma 11* afectan a ambos genes y causan la más grave de las talasemias con falta total de  $\beta$  globina. Las 4 cadenas  $\alpha$  se combinan en defecto de las cadenas  $\beta$  formando una Hb inestable que se precipita en los glóbulos rojos causando *hemólisis*. Se presenta en la niñez. *Anemia grave* (microcitos hipocrómicos) (**fig. 8.39**).

- **Talasemia silente:** el déficit de síntesis es tan leve que los que la padecen están *asintomáticos* y *no tienen microcitosis ni hipocromía*.

## 1. LA TALASEMIA MENOR

- Denominada rasgo talasémico
- Causada por una mutación en un gen de globina beta.
- La mayoría de las personas afectadas no presenta síntomas aunque algunas padecen anemia leve.
- Las personas afectadas pueden transmitir el gen normal a sus descendientes.

Fig. 8.35  $\beta$  talasemia menor (Slideplayer).

## RELACIÓN GENOFENOTIPO

❖ **Clasificación  $\beta$  Talasemia Menor**

- ❖  $\beta$  Talasemia Menor Hb A<sub>2</sub> aumentada
- ❖  $\beta$  Talasemia Menor Hb A<sub>2</sub> normal
  - > Morfología típica de Talasemia
  - > Sin alteraciones hematológicas "Portadores silentes"
- ❖  $\beta$  Talasemia Menor Hb F o Hb A<sub>2</sub> inusualmente altas
- ❖  $\beta$  Talasemia con herencia dominante
- ❖  $\beta$  Talasemia genéticamente no asociada a locus  $\beta$

Fig. 8.36  $\beta$  talasemia menor (Slideplayer).

## 2. LA TALASEMIA INTERMEDIA

- Resultado de anomalías en ambos genes de globina beta.
- Son menos graves que las que causan la talasemia mayor.
- Los niños afectados padecen anemia de leve a moderada, presentan agrandamiento del bazo y anomalías en los huesos.
- Necesitan transfusiones de sangre para reducir las complicaciones.

Fig. 8.37  $\beta$  talasemia intermedia (Slideplayer).

## $\beta$ TALASEMIA INTERMEDIA

❖ El término es descriptivo de una situación clínica muy amplia caracterizada por:

- ❖ Anemia moderada Hemoglobina 8-10g/dl
- ❖ Anemia severa
- ❖ Esplenomegalia variable a severa. Hiperesplenismo
- ❖ Focos de hematopoyesis extramedular
- ❖ Malformaciones óseas variables. Osteoporosis. Fracturas
- ❖ Crecimiento variable
- ❖ Requerimiento transfusional variable

Fig. 8.38  $\beta$  talasemia intermedia (Slideplayer).

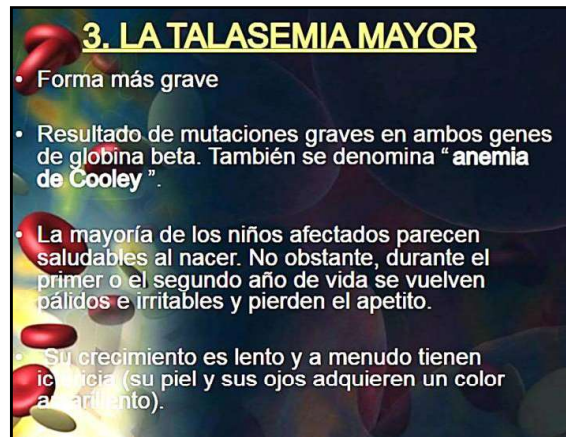


Fig. 8.39  $\beta$  talasemia mayor (Slideplayer).

### Alteraciones moleculares

Se han descrito más de 150 mutaciones de genes  $\beta$ -talasémicos en grupos étnicos que se identifican mediante biología molecular. La mayoría de los defectos moleculares corresponden a mutaciones puntuales de un único nucleótido con inserciones o deleciones de pocos nucleótidos que alteran uno de los mecanismos moleculares involucrados en la expresión del gen: transcripción, procesamiento del pre-ARNm y traducción.

Las mutaciones que afectan a la *transcripción* se localizan en la zona promotora y determinan una reducción de la síntesis de la cadena. Las que afectan al *procesamiento del ARN* se localizan en los intrones y en las zonas 5' y 3' UTR. Las mutaciones que afectan a la *traducción* se localizan en los exones y determinan una ausencia de síntesis por el alelo mutado. También se han descrito mutaciones en los exones que no interfieren en la traducción sino en el procesamiento del ARNm. Además de interferir en el procesamiento del ARNm, pueden dar lugar a un cambio de Aa de la estructura de la cadena de globina, originando una *hemoglobinopatía estructural* que tiene una expresión fenotípica de talasemia, como en el caso de la **Hb E**. Otro mecanismo molecular consiste en que la mutación determine la formación de cadenas muy inestables que aunque sintetizadas en cantidad normal, precipitan antes de unirse a las cadenas normales en los precursores eritroides (**Hb Durham**). Las deleciones pueden afectar sólo al gen  $\beta$ , dando lugar a una  $\beta$ -talasemia o más frecuente a los genes  $\delta$  y  $\beta$ , dando lugar a una  $\delta\beta$ -talasemia; a los genes  $\gamma$ ,  $\delta$  y  $\beta$ , dando lugar a una  $\gamma\delta\beta$ -talasemia y a todo el *cluster*  $\beta$  a la región reguladora  $\beta$ -LCR, dando en estos dos últimos casos a una  $\epsilon\gamma\delta\beta$ -talasemia.

### Fisiopatología

El desequilibrio entre las cadenas  $\alpha$  no deficitarias y las  $\beta$  deficitarias constituye el factor más importante en la expresión fenotípica. La **anemia**  $\rightarrow$  estimula la síntesis de **eritropoyetina**  $\rightarrow$  aumenta la **eritropoyesis ineficaz** (determinada por la precipitación de las cadenas  $\alpha$  no deficitarias que inducen la apoptosis de los precursores eritroides)  $\rightarrow$  se produce **expansión de la cavidad medular** con **alteraciones óseas y fracturas patológicas**  $\rightarrow$  se forman **focos de eritropoyesis extramedular** (bazo, hígado y masas paravertebrales)  $\rightarrow$  hay **aumento de la absorción de Fe intestinal** (disminución de hepcidina) y **transfusiones**  $\rightarrow$  **hemocromatosis secundaria**.



## Diagnóstico (figs. 8.40 a 8.43)

	Menor	Intermedia	Mayor
Hemoglobina	10-14	6-10	<6
MCV	60-80	50-70	50-60
MCH	28-32	22-28	16-22
RDW	Normal	Aumentada ligeramente	Aumentada
Policromasia	Muy poca	Moderada	Notoria
Anisocitosis	Ninguna	Moderada	Notoria
Poiquilocitosis	Ninguna	Moderada	Notoria

Fig. 8.40  $\beta$  talasemias: diagnóstico (Slideplayer).

Las talasemias pueden diagnosticarse por: hemograma, datos morfológicos y electroforesis y/o cromatografía de Hb. Pocas veces es necesario medir la síntesis de cadenas de globina *in vitro* o usar técnicas de biología molecular para su diagnóstico prenatal en vellosidades coriónicas. *Diagnóstico prenatal*: se hace con la sangre del cordón desde las 12 semanas. Hay 3 tipos de Hb: **Hb F**: (2  $\alpha$  y 2  $\gamma$ ), **Hb A**: (2  $\alpha$  y 2 $\beta$ ), **Hb A2**: (2  $\alpha$  y 2 $\delta$ ).

### a. $\beta^+$ talasemia menor:

- Hb: normal o discretamente disminuida: 10-14 g/dl.
- Recuento de eritrocitos: elevado o normal.
- VCM: reducido: 60-80 fl.
- HCM: reducida: 28-32 pg.
- Amplitud de distribución eritrocitaria (ADE o RDW): normal o discretamente elevada.
- Frotis de sangre: anisopoiquilocitosis, hipocromía.
- Electroforesis o cromatografía de Hb: moderada elevación de **Hb A2** (3,5-6 %) y **Hb F** normal o ligeramente aumentada (< 5 %).
- Fe: deficitario, lleva a una disminución de la **Hb A2**.

### b. $\beta^0$ talasemia mayor o anemia de Cooley.

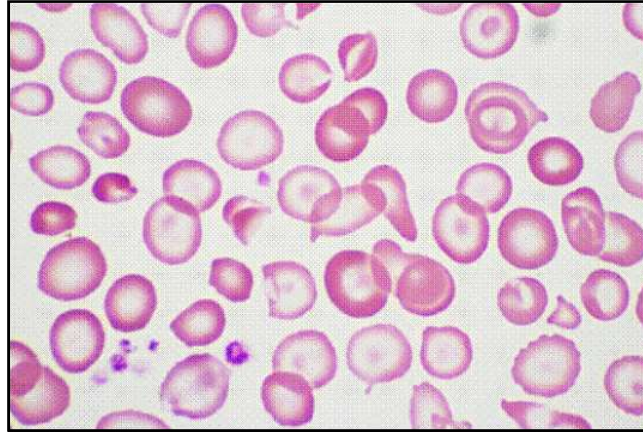
- Anemia: grave.
- ADE o RDW: aumentada.
- Hb: entre 3 y 6 g/dl.
- VCM: bajo: 50-60 fl.
- HCM: bajo: 16-22 pg.
- Frotis de sangre periférica: hematíes muy hipocrómicos y microcíticos, con punteado basófilo y dianocitosis. Hay eritroblastos circulantes e intensa anisopoiquilocitosis. Reticulocitos: elevados.
- Patrón electroforético o cromatográfico: **Hb F** (60-95 %); **Hb A2**: escasa y **Hb A**: variable.
- Resistencia osmótica: aumentada.
- Médula ósea: hiperplasia eritroide con diseritropoyesis y aumento de los depósitos de Fe (tinción de Perls).
- Bilirrubina indirecta y urobilinógeno: aumentados debido a la hemólisis.
- Fe y ferritina séricos: aumentados.
- Capacidad de fijación total de la transferrina: descendida.
- Rx de cráneo: típica.
- RM: valoración de los depósitos de Fe hepático y cardíaco.
- Hb F: > 50 %.
- Hb A2: < 4 %.

### c. $\beta$ talasemia intermedia:

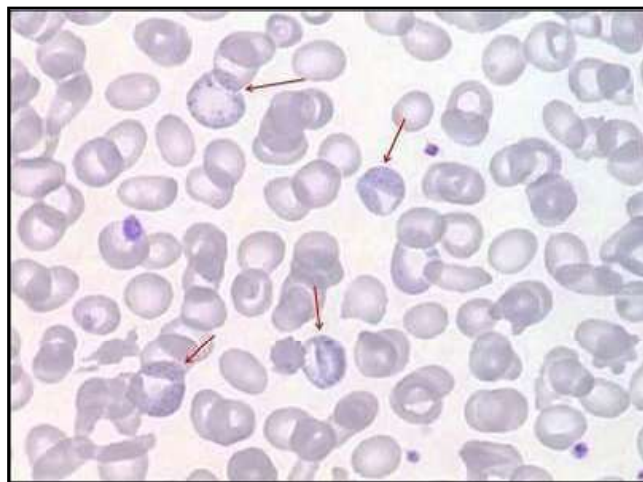
- Anemia: moderada a severa.
- Hb: 6-10 g/dl.
- VCM: 50-70 fl.



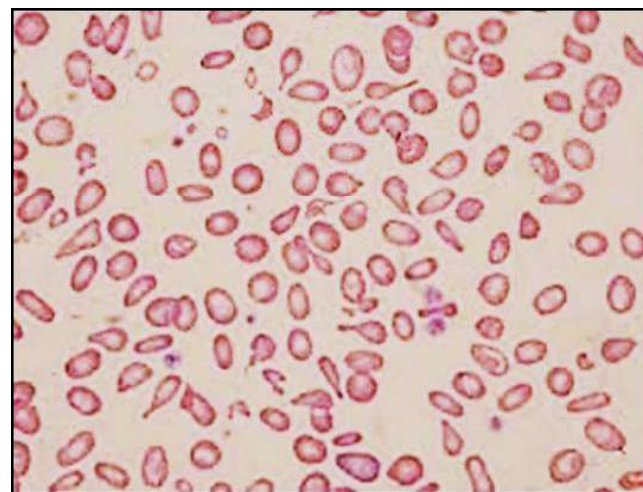
- HCM: 22-28 pg.
- ADE o RDW: ligero aumento.
- Frotis de sangre periférica: policromasia, anisopoiquilocitosis moderada, hipocromía.
- Hb F: 10 - 50 %.
- Hb A2: > 4 %.



**Fig. 8.41  $\beta$  talasemia mayor:** anisopoiquilocitosis, hipocromía (iStok).



**Fig. 8.42  $\beta$  talasemia menor:** anisopoiquilocitosis, hematíes: punteado basófilo ( ) (Atlas Gech).



**Fig. 8.43  $\beta$  talasemia intermedia:** anisopoiquilocitosis, hipocromía, dacriocitos: en lágrimas. (Atlas del Gech).

## Clínica

- **$\beta$ -talasemia heterocigota (menor o rasgo talasémico).**
- Sujetos asintomáticos.
- **$\beta$ -talasemia homocigota (mayor o anemia de Cooley)**
  - Anemia hemolítica progresiva.
  - Detención del crecimiento.
  - *Hepatoesplenomegalia e ictericia.*
  - *Cambios óseos:* por hiperplasia eritroide hay expansión medular: cráneo “en cepillo (adelgazamiento de la cortical) (fig. 8.44), facies (facies mongoloide, prominencia de la mandíbula), columna y extremidades. Fracturas patológicas por rarefacción ósea.
  - *Cardiopatías:* por efecto de la anemia y la hemosiderosis. Si no se les trata con un régimen transfusional adecuado, la mayoría mueren en la juventud por *miocardiopatía, trombosis pulmonares o infecciones*. Si se inicia un programa de trasfusiones periódicas, el crecimiento y el desarrollo es normal hasta los 10 años. Luego están en riesgo de desarrollar complicaciones graves relacionados con la sobrecarga de Fe postransfusional: *miocardiopatía dilatada, pericarditis, hepatitis crónica, fibrosis y cirrosis, diabetes mellitus, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, hipopituitarismo, insuficiencia suprarrenal.*

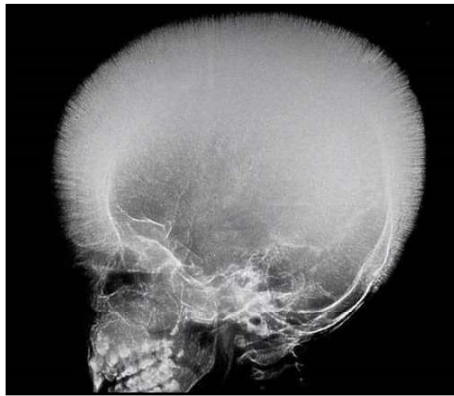


Fig. 8.44 Rx de cráneo en cepillo.

### - $\beta$ -talasemia intermedia.

La presentación clínica de la  $\beta$ -talasemia intermedia es muy variable y comprende desde casos leves con poca repercusión clínica a casos graves que requieren transfusiones de forma ocasional. Cursa con anemia moderada a severa, esplenomegalia variable, hiperesplenismo, hematopoyesis extramedular, malformaciones óseas, osteoporosis, fracturas, crecimiento variable.

## Tratamiento

- **Prevención de las formas homocigotas:** diagnóstico precoz de los portadores, consejo genético y diagnóstico prenatal.

- **Transfusiones de sangre:** se utiliza para los tipos más graves de talasemia:  $\beta$ -talasemia mayor. Se necesitan transfusiones cada 2 o 3 semanas para mantener la Hb en niveles normales y prevenir complicaciones. Se hacen transfusiones en presencia de una *anemia grave*, con una Hb inferior a 7 g/dl durante más de 2 semanas. También se requieren transfusiones frente a un retraso en el crecimiento, deformidades óseas y aumento de la esplenomegalia. Las transfusiones deben realizarse con hematíes lavados para evitar las reacciones inmunes y las aloinmunizaciones.

- **Suplemento de ácido fólico:** en el caso de que el individuo afectado sólo padezca anemia.

- **Tratamiento con quelante de Fe:** las transfusiones de sangre repetidas pueden resultar en la acumulación de Fe en corazón, hígado y otros órganos. Para prevenir estos daños, los pacientes reciben *quelantes de Fe*. Se utilizan: **deferroxamina (DFO)**, **deferiprona (DFP)** y **deferasirox (DFX)** que fijan el

Fe y ayudan al organismo a deshacerse de su exceso. El tratamiento quelante debe comenzarse después de los 2 años de edad, cuando el paciente ha recibido entre 10 y 20 transfusiones y cuando la ferritina es mayor de 1.000 µg/l o cuando la concentración de Fe hepático (CHH) es superior a 3 mg Fe/g (peso seco de tejido hepático).

**DFO:** se utiliza a dosis de 25-50 mg/kg/noche, 5 días a la semana, a pasar en 8-12 horas mediante una bomba de infusión subcutánea.

**DFP:** es el primer quelante oral y su uso está restringido para casos de sobrecarga férrica con talasemia mayor en los que el tratamiento con DFO está contraindicado o es inadecuado en mayores de 10 años. Es menos eficaz que la DFO a nivel hepático pero es más eficaz en la eliminación del Fe cardíaco. Un 0,5-1 % de los pacientes presentan *agranulocitosis*, lo que obliga a monitorizar la cifra de neutrófilos y, en ese caso, no se puede reintroducir el quelante.

**DFX:** aprobado para el tratamiento de la sobrecarga férrica crónica debida a transfusiones sanguíneas frecuentes en pacientes con  $\beta$ -talasemia mayor. También ha sido aprobada en pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones, con edad de 10 ó más años y cuando el tratamiento con DFO está contraindicado. Presenta una buena absorción oral con una vida media larga de 12 a 16 horas, por lo que se utiliza en una única dosis diaria de 20-30 mg/kg. Este tratamiento, por su comodidad, ha sido ampliamente aceptado por pacientes y familiares. Tiene muy pocos efectos adversos, pero hay que controlar la creatinina sérica por la posibilidad rara de insuficiencia renal aguda.

- **Trasplante de médula ósea:** tratamiento curativo. Este método es eficaz cuando el donante es compatible. Con el trasplante de médula se logra curar al 85% de los pacientes. Sin embargo, sólo el 30% de los pacientes de talasemia consiguen un miembro de la familia que esté en condiciones de ser donante. Si el paciente se encuentra en condiciones óptimas (mínima hepatoesplenomegalia, sin siderosis importante y sin fibrosis) y el trasplante se realiza a partir de un hermano HLA idéntico. Puede tener una supervivencia libre de enfermedad del 94 %, frente al 50 % en pacientes de mayor riesgo.

- **Terapia génica:** por ser la  $\beta$ -talasemia una enfermedad causada por un único gen ha sido objeto de estudio de la terapia génica. Los mayores avances se han logrado empleando *vectores lentivirales*.

- **Esplenectomía:** debe plantearse en niños mayores de 5 años si se superan los 200 a 220 ml de eritrocitos/kg al año, especialmente si el bazo supera los 6 cm por debajo del reborde costal, si la esplenomegalia es masiva y si el niño tiene neutropenia/ trombopenia por hiperesplenismo.

En la **fig. 8.45** se presentan las diferencias entre *talasemia* y *anemia ferropénica*.

Talasemia vs deficiencia de hierro		
	Talasemia	Deficiencia hierro
Anemia	Variable	Variable
MCV	<70	<80
Frotis.	Microcítica/hipocromica Celulas en tiro de blanco	Normal a microcítica/hipocromica Sin celulas tiro blanco
Indice reticulocítico	<2	<2
Razon medular.	>2:1	1:1-1:3
Hierro serico	Aumentado	Muy bajo
Porcentaje de saturación.	>50	<10
Reservas hierro medular.	Aumentada	Ausente
Ferritina serica.	>100	<12
Bilirrubina/LDH	Aumentada	Normal.

**Fig. 8.45 Talasemia vs deficiencia de Fe (Slideshare).**

## 8.6 Enfermedad de la Hb H

Los pacientes presentan una copia funcional del gen de la  $\alpha$ -globina y esto induce una *anemia moderada con inclusiones en los eritrocitos* producidas por **Hb H**. Hay 3 genes de globina  $\alpha$  faltantes o anormales. Presenta una anemia leve a moderada, esplenomegalia y cálculos biliares (**fig. 8.46**).

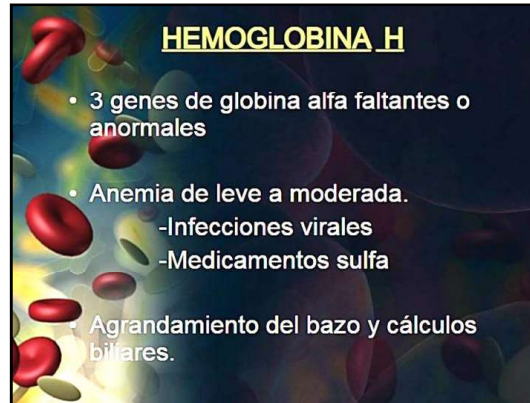


Fig. 8.46 Hb H (slideplayer).

Diagnóstico (figs. 8.47-8.48).

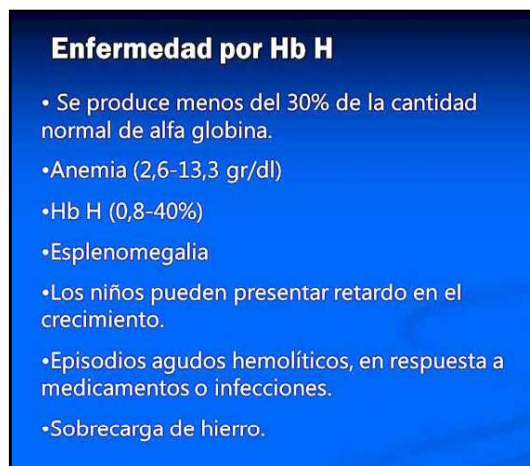
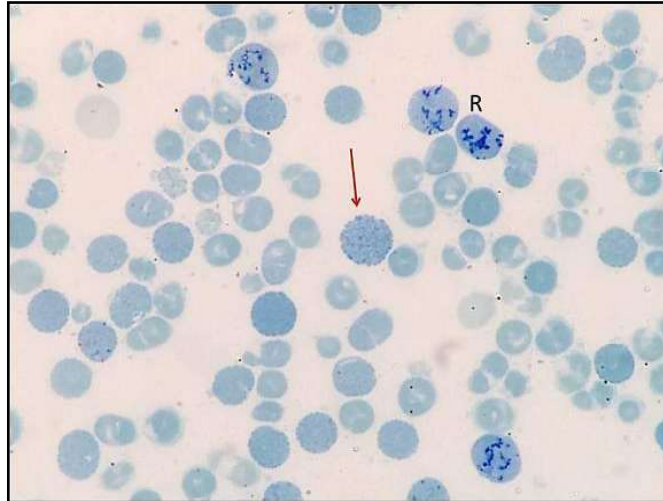


Fig. 8.47 Enfermedad por Hb H (slideplayer).

- Anemia: 2,6-13,3 g/dl.
- Hb: 0,8 a 40%
- VCM/HCM: bajos.
- Frotis de sangre periférica: hematíes hipocrómicos y microcíticos, con importante punteado basófilo y dianocitosis. Hay eritroblastos circulantes, anisopoiquilocitosis y reticulocitos elevados (R) (**fig. 8.48**).
- Patrón electroforético o cromatográfico: la mayor parte de **Hb F** (60-95 %), pequeño porcentaje de **Hb A2** y cantidad variable de **Hb A**.
- Resistencia osmótica: aumentada.
- Médula ósea: hiperplasia eritroide con diseritropoyesis y aumento de los depósitos de Fe (tinción de Perls).
- Bilirrubina indirecta y urobilinógeno: aumentados debido a la hemólisis.
- Fe y ferritina séricos: aumentados.
- Capacidad de fijación total de la transferrina: descendida.
- Rx de cráneo: típica.
- RNM: valoración de los depósitos de Fe hepático y cardíaco.





**Fig. 8.48 Frotis de sangre en la enfermedad por Hb H** (Atlas del GECH). Eritrocitos: punteado basófilo (flecha) y reticulocitos R.

### Clínica

Los pacientes tienen una expresión fenotípica de *talasemia intermedia*.

- Anemia.
- Esplenomegalia.
- Retardo del crecimiento.
- Episodios agudos de hemólisis por infecciones o medicamentos.

### Tratamiento (fig. 8.49).

**TRATAMIENTO**

- Rasgo alfa talasémico :
  - No necesita tratamiento ya que su anemia es muy leve debido a la compensación de glóbulos rojos.
  - Anemia por deficiencias nutricionales
- Enfermedad por Hb H:
  - Pueden necesitar terapia transfusional intermitente.
  - La enfermedad no delecional tienen esplenomegalia y requieren transfusiones más regulares y esplenectomía en última instancia.

**Fig. 8.49 Tratamiento en la enfermedad por Hb H** (slideplayer).

- Restaurar la Hb a 8-9 g/dl con terapia transfusional intermitente.
- Hidratación.
- Evaluación de electrolitos en sangre.
- Esplenectomía en última instancia.



## 8.7 Síndrome de hidropesía fetal

Presenta grave deficiencia en la expresión de las globinas  $\alpha$ .

### Clínica (fig. 8.50)

- Palidez y edema.
- Insuficiencia cardíaca.
- Anemia intrauterina.
- Hepatoesplenomegalia.
- Retraso del crecimiento cerebral.
- Deformidades esqueléticas y cardiovasculares.
- *Aumento de la placenta.*
- *El niño muere en útero o al nacer.*
- *Sobrecarga de Fe.*

Síndrome de hidropesía fetal por Hb de Bart
<ul style="list-style-type: none"><li>■ Graves deficiencias en la expresión de la mayoría de las globinas <math>\alpha</math>.</li><li>■ Niño pálido edematoso</li><li>■ insuficiencia cardíaca</li><li>■ Anemia prolongada intrauterina</li><li>■ Hepatoesplenomegalia pronunciada</li><li>■ Retraso en el crecimiento del cerebro</li><li>■ Deformidades esqueléticas y cardiovasculares.</li><li>■ Aumento brusco de la placenta.</li><li>■ Muere en útero (23-28 semanas) o al nacer.</li></ul>

Fig. 8.50 Síndrome de hidropesía fetal (Slideshare).

### - Formas infrecuentes de talasemias:

**a.  $\delta\beta$ -talasemia:** hay una *supresión de la síntesis de cadenas  $\beta$  y  $\delta$  ocasionadas por delecciones de estos genes en el cromosoma 11*. Se observa con relativa frecuencia en el área mediterránea. La forma heterocigota cursa de manera asintomática, con elevación de la **Hb F** (5-20 %) y el resto de las Hb normales.

**b.  $\epsilon\gamma\delta\beta$ -talasemia:** existe una *ausencia de síntesis de las cadenas  $\epsilon$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  y  $\beta$  debido a delecciones de todo el cluster  $\beta$  o del  $\beta$ -LCR*. No se han descrito casos homocigotos porque se piensa que son incompatibles con la vida. Los casos heterocigotos presentan *anemia microcítica* muy marcada al nacimiento, con requerimientos trasfusionales. Alcanzan la primera infancia con niveles de Hb superponibles a las  $\beta$ -talasemias heterocigotas, aunque con **Hb A2** y **Hb F** normal. La mayoría de estos casos corresponden a mutaciones *de novo*, lo que dificulta el diagnóstico.

**c. Hb Lepore y variantes:** es consecuencia de un *crossing-over no homólogo entre los genes  $\beta$  y  $\delta$* , con el resultado de un gen híbrido que codifica una *globina mixta  $\delta\beta$* , pero cuya síntesis está disminuida. Hay formas heterocigotas y homocigotas con expresión clínica similar a las  $\beta$ -talasemias.

---

## Referencias

Alonso L et al. Trasplante de progenitores hematopoyéticos en pacientes pediátricos con talasemia y drepanocitosis: una experiencia del Grupo de Trabajo Español de Trasplante de Médula Ósea en Niños (GETMON). *Clínica Médica (Barc)* 152 (4): 135-140, 2019.

- Bain BJ. Delta beta talasemia. *Soy J Hematol* 95(1):116, 2020.
- Barnett R. Talasemia. *Lancet* 394 (10204): 1135, 2019.
- Brandow S, RI Liem RI. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de células falciformes. *Hematol Oncol* 15 (1): 20, 2022.
- Canter J et al. Directrices de la Sociedad Estadounidense de Hematología de 2021 para la enfermedad de células falciformes: trasplante de células madre. *Blood Adv* 5 (18): 3668-3689, 2021.
- de Araujo JT et al. Hemoglobinopatías: aspectos moleculares, genéticos y clínicos. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo* 42(6):260-6, 1987.
- Giaccio V et al. Terapia Génica para Beta-Hemoglobinopatías: Hitos, Nuevas Terapias y Retos. *Diagn Mol Ther* (2): 173-186, 2019.
- Grech L et al. Nuevas terapias en  $\beta$ -talasemia. *Br J Clin Pharmacol* 88(6):2509-2524, 2022.
- Hartevelde CL et al. Las hemoglobinopatías, los mecanismos moleculares de la enfermedad y el diagnóstico. *Int J Lab Hematol* 44 (Supl. 1):28-36, 2022.
- Higgs DR et al. Thalassaemia. *Lancet* 379(9813): 373-83, 2012.
- Higgs DR. The molecular basis of  $\alpha$ -thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med* 3(1):1-15, 2013.
- Hoban MD et al. Genetic treatment of a molecular disorder: gene therapy approaches to sickle cell disease. *Blood* 127(7):839-48, 2016.
- Hoppe C, Neumayr L. Enfermedad de células falciformes: seguimiento, tratamiento actual y terapias en desarrollo. *Hematol Oncol Clin North Am* 33(3):355-371, 2019.
- Katsantoni E. Estudios genómicos en hemoglobinopatías. *Diag Mol* 23 (2): 223-234, 2019.
- Kattamis A. Talasemia. *Lancet* 399 (10343): 2310-2324, 2022.
- Kavanagh PL et al. Enfermedad de células falciformes: una revisión. *JAMA* 328(1):57-68, 2022.
- Khandros E, Kwiatkowski JL. Beta talasemia: seguimiento y nuevos enfoques de tratamiento. *Hematol Oncol Clin North Am* 33(3):339-353, 2019.
- Lopes A et al. Prevalencia de complicaciones cardiovasculares en individuos con anemia de células falciformes y otras hemoglobinopatías: una revisión sistemática. *Arq Bras Cardiol* 119 (6): 893-899, 2022.
- Magrín E et al. Resultados a largo plazo de la terapia génica lentiviral para las  $\beta$ -hemoglobinopatías: el ensayo HGB-205. *Nat Med* 28 (1): 81-88, 2022.
- Musallam KM et al.  $\beta$ -thalassemia intermedia: a clinical perspective. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2(7):1-15, 2012.
- Olowoyeye A, Okwundu CI. Terapia génica para la enfermedad de células falciformes. *Base de datos Cochrane* 11 (11): CD007652, 2020.
- Pinto VM et al. Enfermedad de células falciformes: una revisión para el internista. *Int Emerg Med* 14 (7): 1051-1064, 2019.
- Sundt P et al. Fisiopatología de la enfermedad de células falciformes. *Annu Rev Pathol* 14: 263-292, 2019.
- Thein SL. The molecular basis of  $\beta$ -thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med* 3(5):1-24, 2013.
- Zhang D et al. Neutrophils, platelets, and inflammatory pathways at nexus of sickle cell disease pathophysiology. *Blood* 127(7):801-9, 2016.

## CAPÍTULO 9

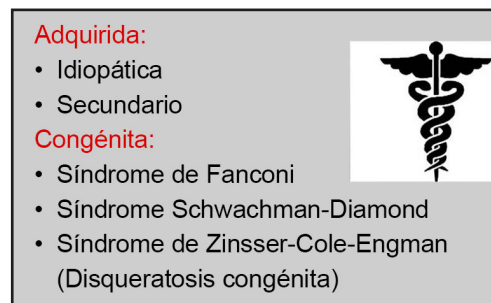
### ANEMIAS APLÁSICAS

#### *Anemias aplásicas (fig. 9.1)*

Las insuficiencias medulares constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por el fracaso de la función hematopoyética con alteración en la producción de hematíes, leucocitos y/o plaquetas. El problema radica en los *hemocitoblastos o células madre*. Pueden ser *cuantitativas* (disminución de la hematopoyesis: hipoplasia/aplasia medular) o *cualitativas* (hematopoyesis anómala: displasia medular). Afectan a las diferentes series provocando: *monocitopenia, bicitopenia o pancitopenia*.

**Grave:** celularidad de médula ósea < 25%, neutrófilos: <  $0.5 \times 10^9/\text{l}$ ; plaquetas: <  $20 \times 10^9/\text{l}$ ; reticulocitos: <  $20 \times 10^9/\text{l}$ . **Muy grave:** neutrófilos <  $0.2 \times 10^9/\text{l}$ .

En la **fig. 9.1** se presenta la clasificación de las anemias aplásicas.



**Fig. 9.1 Anemias aplásicas: clasificación** (slideplayer).

#### 9.1 Aplasia medular adquirida (AM)

La aplasia medular adquirida (AM) es una insuficiencia medular cuantitativa que afecta a las tres series hematopoyéticas. En la mayoría de los casos no se identifica una causa desencadenante de la enfermedad y es calificada como *idiopática*. En una minoría de ocasiones se atribuye a algún factor etiológico.

##### **Etiología**

a. *Idiopática*.

b. *Secundaria:*

- Radiaciones.

- Quimioterapia.

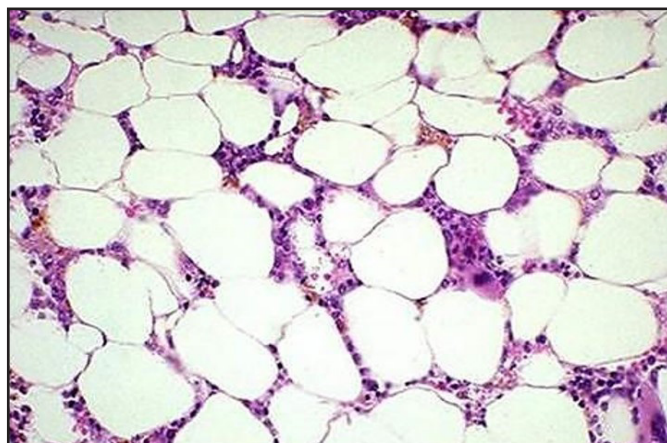
- Tóxicos/medicamentos: lesión directa sobre las células progenitoras hematopoyéticas que determina la disminución o ausencia de las mismas.

- Virosis: parvovirus B19, hepatitis B, VIH, mononucleosis infecciosa.

- *Genética*: se sugirió la existencia de mutaciones somáticas en estos pacientes (*PIG-A*, *DNMT3*, *ASXL1*, *BCOR-BCORL1*), según estudios de secuenciación génica masiva, que incluso han detectado hematopoyesis clonal con anomalías citogenéticas en pacientes que no desarrollan enfermedades clonales.
- *Enfermedad autoinmune*: el ataque al tejido hematopoyético se atribuye a *LT autorreactivos*. Este mecanismo parece ser el responsable de la mayoría de los casos de AM. Se demostró disminución de **LT reguladores** (CD4+, CD25+, FOXP3+) y aumento de **LT citotóxicos activados**. Dichos linfocitos sufren una expansión oligoclonal y producen interferón  $\lambda$  y factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , que no sólo inhiben el crecimiento de los progenitores hematopoyéticos, sino que inducen apoptosis mediada por Fas. Algunos progenitores hematopoyéticos que resisten a este ataque sufren una rápida expansión clonal y determinan la evolución a *mielodisplasias*, *leucemias agudas* o *hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)*.

### Diagnóstico

- *Frotis*: anemia normocrómica y normocítica, a veces macrocítica. Disminución selectiva de los neutrófilos con apariencia morfológica normal. La gravedad de la neutropenia es de alto valor pronóstico.
- *Trombopenia*: habitualmente con cifras inferiores a  $50 \times 10^9/l$ .
- *Recuento de reticulocitos*: valores bajos (anemia a/hiporregenerativa).
- *Aspirado de médula ósea*: marcada hipocelularidad con pérdida de tejido hematopoyético y sustitución del mismo por grasa que ocupa más del 75 % de la médula. Celularidad existente: linfocitos, células plasmáticas, histiocitos y mastocitos (**fig. 9.2**).
- *Biopsia ósea*: islotes de celularidad residual “médula en damero”. Es típica la ausencia casi total de megacariocitos.
- *Número de células CD34+*: en médula ósea, muy disminuido.
- *Anomalías citogenéticas*: están presentes en un 4 % a un 11 % de los pacientes con AM, predominando las anomalías numéricas y la disomía uniparental en 6p.
- *Cultivos celulares*: muestran una marcada reducción de unidades formadoras de colonias granulо-macrofágicas (UFC-GM), eritroides (BFU-E) y de células iniciadoras de cultivo a largo plazo (LTCIC).
- *Otros*: sideremia, índice de saturación de la transferrina y la ferritina: elevados, así como la hemoglobina fetal (Hb F).



**Fig. 9.2** Médula ósea: reemplazo del tejido hematopoyético por grasa.

### Clínica

El inicio de la enfermedad puede ser lentamente progresivo o agudo.

- *Cansancio*.
- *Disnea de esfuerzo*.
- *Mareos*.
- *Palidez*.
- *Susceptibilidad a infecciones graves*: neumonías, sepsis.
- *Hemorragias mucocutáneas*: epistaxis, gingivorragias, metrorragias, púrpura, equimosis por la trombopenia.
- *Exploración física*: ausencia de adenopatías, hepatomegalia.

El diagnóstico diferencial se plantea con otras causas de pancitopenia congénitas o adquiridas. La clínica y el estudio medular suelen ser suficientes para excluir la mayoría de los procesos. Debe realizarse un *cariotipo* que puede descubrir alteraciones cromosómicas típicas de una leucemia o un síndrome mielodisplásico que a veces comienzan con un cuadro aplásico. La *negatividad del test de fragilidad cromosómica* nos ayudará a descartar la anemia de Fanconi (AF).

### Tratamiento

a. *Eliminar la causa.*

b. *Tratamiento de soporte:* corregir las consecuencias de la anemia, trombopenia y leucopenia mediante transfusiones de hematíes/plaquetas y antimicrobianos. Tiene por objeto mantener cifras suficientes de Hb y plaquetas, así como la prevención y el tratamiento precoz de las infecciones.

c. *Tratamiento específico:*

- *Trasplante de médula ósea de hermano histocompatible (HLA-idéntico):* el trasplante de médula ósea alogénico consiste en la infusión de *células progenitoras hematopoyéticas del donante*, precedido de la administración de un régimen combinado de ciclofosfamida y globulina antitimocítica (ATG). El fallo/rechazo del injerto es más frecuente en los pacientes sensibilizados por transfusiones múltiples. La enfermedad del injerto contra el receptor (EICR) es una complicación con alta morbilidad y es provocada por los linfocitos del donante que reconocen como extraño al receptor y atacan sus tejidos.

- *Tratamiento inmunosupresor (ATG más ciclosporina A):* está indicado en los pacientes con AM grave mayores de 40 años o en los pacientes que no disponen de hermano HLA compatible.

## 9.2 Anemia de Fanconi

Fallo medular hereditario más frecuente. Se caracteriza por un síndrome de: *pancitopenia*, predisposición al desarrollo de enfermedades malignas y presencia de malformaciones congénitas (**fig. 9.3**).

### Genética

Presenta un defecto para la reparación del ADN que favorece el desarrollo de malformaciones congénitas, inestabilidad genómica con tendencia a muerte celular aumentada, sensibilidad excesiva a tóxicos y tendencia a tumores. Se produce por mutaciones en diversos genes, siendo los más frecuentes FANCA (60-65 %), FANCC (10-15 %) y FANCG (10 %). La herencia suele ser *autosómica recesiva*, aunque también existen casos *autosómicos dominantes o recesivos ligados al X*.



**Fig. 9.3 Anemia de Fanconi** (slideplayer).

### Diagnóstico

- *Descartar:* fallo medular, mielodisplasia, leucemia aguda mieloblástica, malformaciones congénitas típicas, toxicidad elevada en la quimioterapia o tumores de cabeza/cuello, sin factores ambientales desencadenantes. También en familiares de enfermos.



- *Pancitopenia.*
- *Fragilidad osmótica:* aumentada.
- *Estudios citogenéticos* de roturas cromosómicas espontáneas o inducidas por diepoxibutano o mitomicina C.
- *Estudios moleculares de mutaciones:* en los genes habitualmente afectados.
- *Riesgo de neoplasia malignas:* aumentado.

### Clínica (fig. 9.4)

*Malformaciones congénitas:* afectan a un 60-75 % de los pacientes.

- *Cutáneas:* hiperpigmentación, manchas “café con leche”.
- *Esqueléticas:* hipoplasia del dedo pulgar o del radio, micrognatia, espina bífida, anomalías vertebrales, retraso del crecimiento.
- *Gonadales:* micropene, atrofia testicular, útero bicorne, hipoplasia vaginal o uterina.
- *Renales:* riñón en herradura, agenesia o ectopia renal.
- *Neurológicas:* microcefalia, hidrocefalia, retraso mental.
- *Oculares:* microftalmía, hipertelorismo.
- *Digestivas.*
- *Cardíacas.*
- *Insuficiencia medular:* suele debutar entre los 2 y los 10 años pero hay casos más tardíos. A los 40 años se estima que el 90 % habrán desarrollado algún grado de fallo medular. Las *citopenias* son de intensidad variable y curso progresivo. Es frecuente que la *trombocitopenia* sea la citopenia inicial. En ocasiones la *macrocitosis* es la única alteración. El estudio medular muestra *hipoplasia variable*.
- *Aumento de incidencia de neoplasias:* la incidencia de leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos es 700-6.000 veces mayor que en la población general y a los 50 años un 40 % de los pacientes los habrán desarrollado. También son muy frecuentes los tumores epidermoides de cabeza y cuello, digestivos y urológicos.
- *Alteraciones endocrinas:* hipofisarias, alteraciones de crecimiento, tiroideas, adrenales, diabetes, displipemia, alteraciones del desarrollo sexual, etc.
- *Malformaciones en las vías génito-urinarias.*



**Fig. 9.4 Clínica** (slideplayer).

### Tratamiento

- *Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos:* es el único tratamiento curativo en caso de fallo medular grave, síndromes mielodisplásicos, leucemia aguda o aparición de alteraciones cromosómicas. El trasplante no mejora algunas manifestaciones de la enfermedad como la predisposición a tumores sólidos.
- *Andrógenos:* oximetolona, decanoato de nandrolona, danatrol, con un 50 % de respuestas en los pacientes sin trasplante.
- *Tratamiento inmunosupresor:* no es efectivo.
- *Soporte transfusional o la quelación de Fe:* están indicados.
- *Factores estimulantes (G-CSF, eritropoyetina):* no se recomiendan de forma rutinaria, pero pueden ser útiles puntualmente.
- *Terapia génica:* se postula como una posible arma terapéutica.

### 9.3 Síndrome de Shwachman- Diamond (fig. 9.5)

Presenta insuficiencia pancreática exocrina, disfunción de la médula ósea y condrodisplasias metafisiarias. Se hereda con carácter autosómico recesivo.

Es la segunda causa de insuficiencia pancreática exocrina en la infancia.

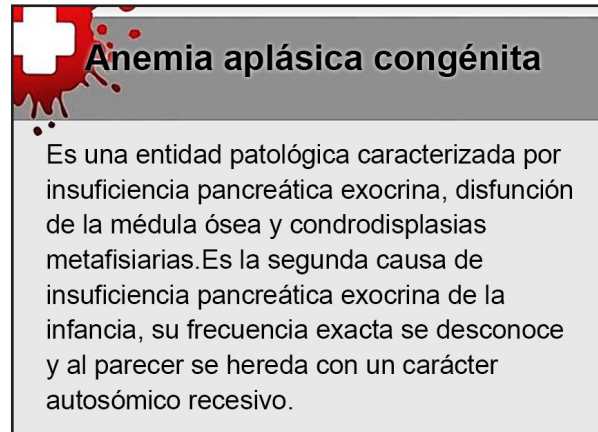


Fig. 9.5 Síndrome de Shwachman- Diamond (slideplayer).

### 9.4 Disqueratosis congénita (síndrome de Zinsser-Cole-Engman) (fig. 9.6)

Esta enfermedad hereditaria combina fallo medular, predisposición a neoplasias y distintas alteraciones somáticas. Se produce por mutaciones en distintos genes (*DKC1*, *TERC*, *TERT*, etc.) que se heredan con patrones variables (autosómico dominante, autosómico recesivo, o recesivas ligadas al X) y que provocan alteraciones en la enzima *telomerasa*. Esta enzima es crucial para el control de la longitud de los telómeros, que son secuencias de ADN repetitivas situadas al final de los cromosomas, protegiéndolos de roturas y fusiones anormales. El funcionamiento anormal de la telomerasa produce *telómeros cortos*. Este acortamiento altera la proliferación celular de la médula ósea.

Se caracteriza por distrofia de las uñas, atresia de los conductos lagrimales, atrofia testicular y desarrollo de neoplasias.



Fig. 9.6 Síndrome de Zinsser-Cole-Engman (slideplayer).

#### Diagnóstico

- *Cuadro clínico.*
- *Test de cribado de los telómeros:* se ve su longitud.
- *Estudio genético mutacional.*

## Clínica

- *Anemia aplásica.*
- *Predisposición a tumores:* unas 11 veces más frecuentes que en población general: síndromes mielodisplásicos, leucemias agudas y carcinomas escamosos de cabeza y cuello.
- *Tríada de alteraciones cutáneas:* lesiones hiperpigmentadas en cabeza y tronco, distrofias ungueales y lesiones leucoplásicas en mucosas, que se puede encontrar en un 50% de los pacientes.
- *Otras alteraciones frecuentes:* hepáticas y pulmonares (fibrosis pulmonar idiopática), encanecimiento prematuro del pelo, estatura corta, osteoporosis.

## Tratamiento

- *Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos:* el trasplante no disminuye el alto riesgo de padecer neoplasias epiteliales, ni problemas hepáticos o pulmonares.
- *Andrógenos:* en pacientes no candidatos a trasplante.
- *Terapia génica:* opción promisoría.

---

## Referencias

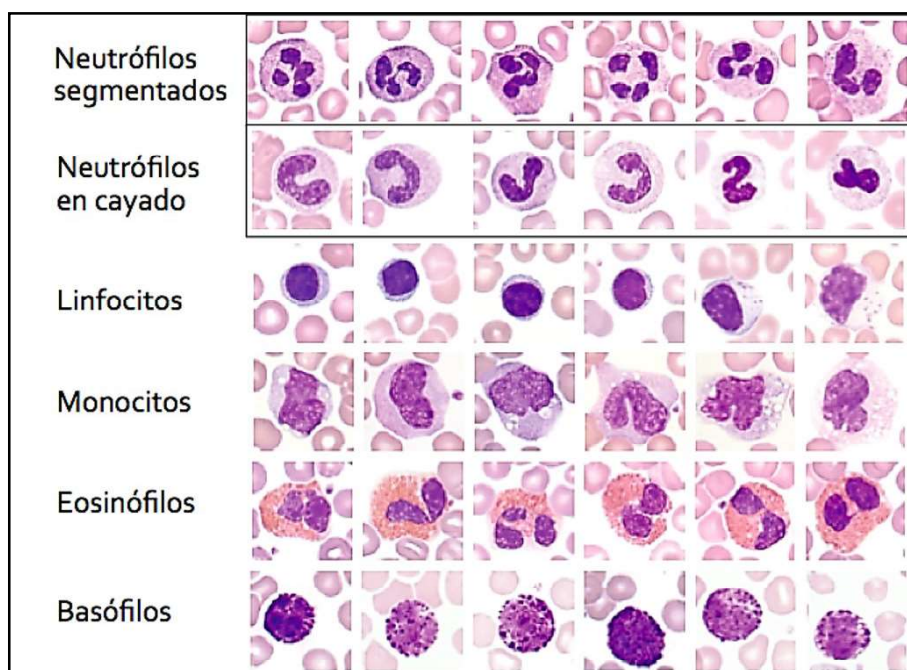
- Bhandari J et al. Anemia de Fanconi. StatPearls. Treasure Island (FL), 2022.
- Colden MA et al. Información sobre la aparición de la hemoglobinuria paroxística nocturna. Front Immunol 12: 830172, 2022.
- Furlong E, Carter T. Anemia aplásica: Conceptos actuales en diagnóstico y manejo. J Pediatr Salud Infantil 56(7):1023-1028, 2020.
- Guidice V, Selleri C. Anemia aplásica: Fisiopatología. Semin Hematol 59(1):13-20, 2022.
- Gurnari C, Maciejewski JP. Anemia aplásica: Quo vadis? Semin Hematol 59(1):54-55, 2022.
- Jorge JE et al. Anemia aplásica severa: trasplante alogénico de médula ósea como tratamiento de primera línea. Blood Advances 2 (15): 2020-2028, 2018.
- Marsh JC, Kulasekararaj AG. Management of the refractory aplastic anemia patient: what are the options. Blood 122(22):3561-7, 2013.
- Miano M, Dufour C. The diagnosis and treatment of aplastic anemia: a review. Int J Hematol 101: 527-35, 2015.
- Moore CA, Krishnan K. Anemia aplásica. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL), 2022.
- Noronha SA. Anemias aplásicas e hipoplásicas. Pediatría Rev 39(12):601-611, 2018.
- Ogawa S. Clonal hematopoiesis in acquired aplastic anemia. Blood 128(3): 337-347, 2016.
- Salido E et al. Anemia aplásica. Hemoglobinuria paroxística nocturna. Medicina. Programa de formación médica continuada acreditado 12(20):1135-41, 2016.
- Scheinberg P, Young NS. How I treat acquired aplastic anemia. Blood 120(6):1185-96, 2012.
- Townsley DM et al. Bone marrow failure and the telomeropathies. Blood 124(18):2775-2783, 2014.
- Yoshizato T et al. Somatic mutations and clonal hematopoiesis in aplastic anemia. N Engl J Med 373:35-47, 2015.
- Young NS. Conceptos actuales en la fisiopatología y tratamiento de la anemia aplásica. Hematología Am Soc Hematol Educ Program (1):76-81, 2013.
- Young NS. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 76-81, 2013.
- Zheng Li Xu, Xiao-Jun Huang. Trasplante de células madre haploidénticas para la anemia aplásica: los avances actuales y los desafíos futuros. Transplante médula ósea 56(4):779-785, 2021.

## CAPÍTULO 10

### ENFERMEDADES LEUCOCITARIAS

#### 10.1 Leucocitos

Granulocitos: neutrófilos, eosinófilos, basófilos. Agranulocitos: linfocitos y monocitos (**fig. 10.1**).



**Fig. 10.1 Leucocitos** (Prácticas de Hematología).

## 10.2 Leucopoyesis (fig. 10.2)

Célula madre → mieloblasto → promielocito → mielocito → metamielocito → célula en banda → célula segmentada.

Célula madre → monoblasto → promonocito → monocito.

Célula madre → linfoblasto → prolinfocito → linfocito.

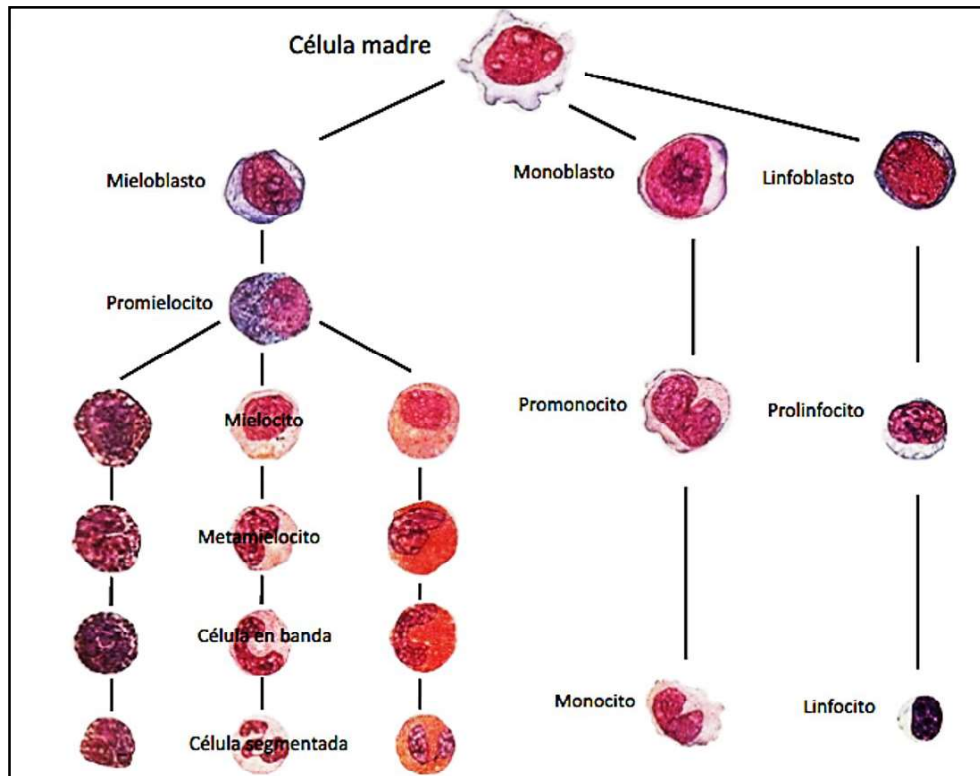


Fig. 10.2 Leucopoyesis (Slideplayer).

## 10.3 Leucocitosis y leucopenias

### 1. Neutrófilos

Número absoluto: 2.500-7.500/mm<sup>3</sup> y relativo: 60-70%.

Función: fagocitosis de bacterias y hongos.

Morfología: 9-14 µm, citoplasma rosáceo con gránulos, núcleo: 2 a 5 lóbulos (fig. 10.3).

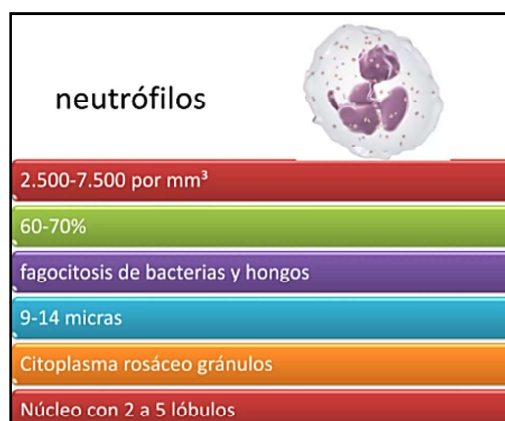


Fig. 10.3 Neutrófilos (slideshare).



## Función de los neutrófilos

Los neutrófilos nos defienden contra bacterias y hongos mediante:

a. *Gránulos azurófilos primarios*: lisosomas que contienen mieloperoxidasas y enzimas hidrolíticas necesarias para la destrucción de los microorganismos.

b. *Gránulos secundarios o específicos*: contienen lisozima, lactoferrina, transcobalamina I y otras sustancias que intervienen en la activación de la fagocitosis. Son peroxidasa negativos.

La fagocitosis se cumple en 4 etapas:

a. **Adhesión**: los neutrófilos migran desde la sangre a los tejidos mediante un proceso en el que intervienen moléculas de adhesión situadas en la membrana de los leucocitos que tienen sus receptores específicos en el endotelio vascular. Se adhieren a la superficie del endotelio mediante selectinas e integrinas y atraviesan la barrera endotelial.

b. **Quimiotaxis**: mecanismo por el cual los neutrófilos migran desde la sangre periférica en la dirección precisa hasta el foco de infección, donde se acumulan tras pasar entre las células endoteliales de la microcirculación. Las quimioquinas forman un gradiente químico que dirige el movimiento o diapédesis de los neutrófilos a los tejidos.

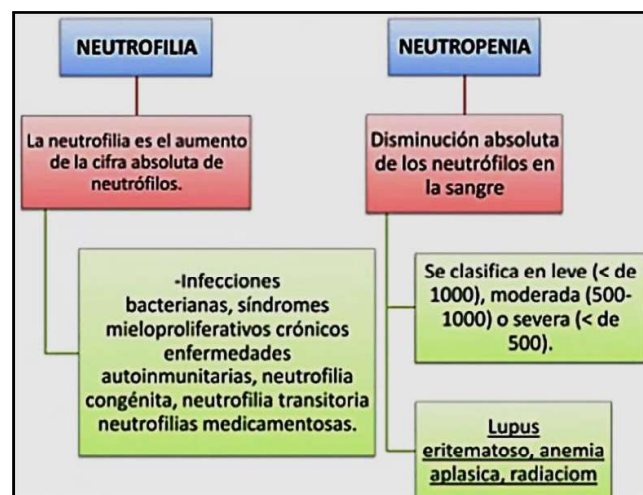
c. **Fagocitosis**: reconocen y fagocitan la bacteria o material extraño. El microorganismo se encuentra recubierto (opsonizado) por moléculas de IgG y complemento (C3b), ya que el neutrófilo posee receptores específicos de membrana para las mismas. La membrana se invagina y emite pseudópodos que engloban la partícula en una vacuola fagocítica o *fagosoma*.

d. **Bacteriólisis**: los gránulos primarios y secundarios se unen a bacteria y liberan su contenido (degranulación). La muerte microbiana depende de la acción lítica de las diferentes enzimas granulares y se generan metabolitos del oxígeno, de gran poder microbicida. Se forman radicales superóxido ( $O_2^-$ ), que dan lugar al peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) que actúa de sustrato para la mieloperoxidasa, que oxida los haluros en ácido hipocloroso y cloraminas, siendo estas últimas unos potentes microbicidas. Un mecanismo de detoxicación impide que el exceso de  $H_2O_2$  generado destruya al granulocito y dañe los tejidos adyacentes

Los pacientes con defectos congénitos suelen padecer infecciones bacterianas y fúngicas recurrentes en piel, oídos, vías respiratorias altas, ganglios linfáticos y huesos, siendo menos frecuentes las infecciones generalizadas o las del sistema nervioso.

**Leucocitosis**: es el incremento en el recuento de glóbulos blancos y puede aparecer en multitud de situaciones clínicas: infecciones, toma de fármacos, embarazo, trastornos autoinmunes/metabólicos y neoplasias.

En la **fig. 10.4** se presentan las enfermedades que cursan con **neutrofilia** y **neutropenia** (**fig. 10.4**).



**Fig. 10.4** Neutrofilia y neutropenia (slideshare).

**a. Neutrofilia:** aumento de la cifra absoluta de neutrófilos: infecciones bacterianas, síndromes mieloproliferativos, enfermedades autoinmunes, neutrofilia congénita, neutrofilia transitoria, neutrofilias medicamentosas.

### Mecanismos fisiopatológicos

- *Aumento de la producción medular:* respuesta fisiológica adecuada (procesos infecciosos e inflamatorios crónicos) o proliferación neoplásica (síndromes mieloproliferativos).

- *Liberación rápida del compartimento de reserva medular a la sangre periférica:* procesos agudos, liberación de endotoxinas y tratamiento esteroideo.

- *Distribución anómala del compartimiento vascular.* La neutrofilia inducida por el ejercicio o la infusión intravenosa de adrenalina es consecuencia del incremento del compartimento circulante a costa del marginal. Esta respuesta también ocurre en los procesos agudos: hipoxia, inflamación, infección.

- *Trastornos en la salida a los tejidos.* Los esteroides y algunos trastornos congénitos dificultan la migración de los neutrófilos circulantes a los tejidos y reducen la marginación.

Según la causa, las neutrofilias se dividen en primarias (no asociadas a patología) o secundarias (las más frecuentes).

- *Neutrofilia secundaria:* a procesos infecciosos o inflamatorios agudos. Suele acompañarse de un aumento de cayados y de la aparición ocasional de formas más inmaduras (metamielocitos, mielocitos) en la sangre periférica, definida como “desviación a la izquierda”. En leucocitosis extremas pueden también detectarse mieloblastos en sangre. Esta *reacción leucemoide* puede simular algunas formas de leucemia. También pueden verse en el citoplasma de los neutrófilos granulaciones tóxicas, vacuolización y cuerpos de Döhle. El tratamiento con GM-CSF y G-CSF determina neutrofilia, estimula la producción medular, moviliza el compartimento de reserva a la sangre periférica, alarga la vida de los granulocitos maduros y mejora su función.

**b. Neutropenia:** disminución absoluta de los neutrófilos en sangre. Se presenta en LES, anemia aplásica, radiación, infecciones de piel, boca, orofaringe y tracto digestivo.

Leve: < de 1.000; moderada: 500 a 1.000 o severa: < de 500.

**Neuropenias congénitas:** conjunto de trastornos hereditarios caracterizados por un bloqueo de la mielopoiesis que se detecta en edades tempranas y cuya patogenia se debe a alteraciones en los genes (*ELANE*, *G6PC3*, *HAX1*, *CXCR4*, etc.) implicados en la estabilidad y el tráfico de los gránulos citoplasmáticos. Dichas alteraciones impiden una correcta diferenciación granulocítica que se traduce en una detención madurativa en estadio de promielocito/mielocito y en una mayor apoptosis. La mayoría se debe a mutaciones del gen *ELANE* que codifica para la elastasa de los neutrófilos. En ocasiones afectan a la granulopoiesis y provocan neutropenias aisladas, pero en otros casos producen otras alteraciones como disfunción de los ribosomas, alteraciones de la inmunidad o insuficiencia medular. Aparecen como infecciones graves en la infancia y su manejo ha mejorado con la administración rutinaria de G-CSF. El único tratamiento curativo es el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

**a. Neutropenia congénita grave:** mutaciones en los genes *ELANE* y *GFI1*. Presenta infecciones graves de diferente localización. Tratamiento: G-CSF, trasplante alogénico de médula ósea.

**b. Síndrome de Kostman:** presenta alteraciones del gen *HAX1*, asociado a retraso mental.

**c. Síndrome de Shwachman-Diamond:** neutropenia intermitente con insuficiencia pancreática, esteatorrea, displasia metafisaria y baja estatura. Tratamiento: trasplante alogénico de médula ósea.

**d. Neutropenia cíclica:** mutación del gen *ELANE*. Presenta episodios recurrentes de neutropenia.

**e. Neutropenia familiar benigna:** la médula ósea puede ser normal o con hipoplasia de los precursores granulocíticos. No se conoce su genética.

**f. Agranulocitosis inducida por fármacos:** el término *agranulocitosis* se reserva para una entidad clínica caracterizada por la aparición brusca de una *neutropenia extrema*, luego de la administración de algunos fármacos con grave afectación del estado general, mialgias, fiebre y lesiones ulceronecroticas orofaríngeas. Los fármacos inducen la formación de anticuerpos que reaccionan contra los granulocitos,

sus precursores medulares o ambos. En otros casos, el medicamento produce una alteración de la diferenciación de los progenitores granulocíticos o bien de las tres series, pero se manifiesta inicialmente por granulocitopenia. El desarrollo de agranulocitosis es impredecible, por lo que se considera una reacción individual o idiosincrásica frente a los fármacos; no obstante, los sujetos con antecedentes inmunoalérgicos parecen tener una mayor susceptibilidad. Aquí no se consideran los agentes antineoplásicos utilizados en quimioterapia, cuyo mecanismo de acción es citotóxico directo.

### Diagnóstico

*Cuadro tóxico-infeccioso agudo grave:* mal estado general, fiebre alta con escalofríos e intenso dolor de garganta producido por úlceras necróticas en la faringe y en las amígdalas (angina agranulocítica); a veces existen úlceras en la región genital o anal y un exantema generalizado.

- *Hemograma:* la Hb y las plaquetas son normales; el recuento de leucocitos es variable, con tendencia a la leucopenia. Se presenta una disminución importante, o incluso ausencia total, de neutrófilos. La *neutropenia selectiva* es un rasgo típico que ayuda al diagnóstico diferencial con otras causas de neutropenia.

- *Medulograma:* hay ausencia parcial o total de precursores granulocíticos, mientras que los precursores eritroides y los megacariocitos son normales. Es una prueba clave para el diagnóstico diferencial con otras enfermedades.

### Tratamiento

- Identificar el agente causal e instaurar el tratamiento antibiótico eficaz. La recuperación medular varía según la naturaleza del fármaco, pero en general los granulocitos reaparecen en la sangre periférica en 1 a 2 semanas.

- Adoptar una serie de medidas de soporte intensivo contra la infección, como la terapia intravenosa con antibióticos de amplio espectro, el aislamiento del paciente, una higiene escrupulosa, dieta.

- Tratar con G-CSF en dosis de 5 µg/kg/día por vía subcutánea hasta la recuperación del recuento de neutrófilos. Si se administra de nuevo el fármaco, el cuadro clínico reaparecerá, por lo que debe prohibirse su utilización y la de otros compuestos relacionados.

## 2. Eosinófilos

Número absoluto: 50-500/mm<sup>3</sup> y relativo: 1-4%.

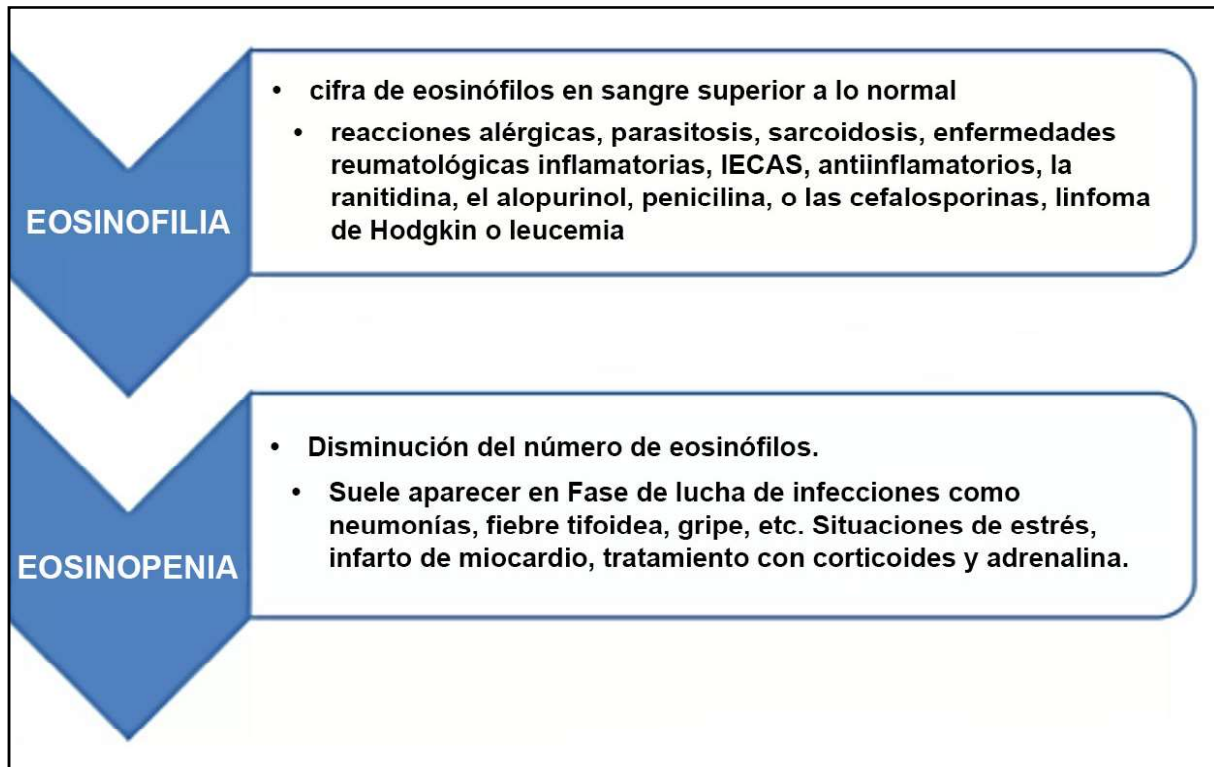
Función: procesos parasitarios y alérgicos.

Morfología: 10-15 µm, núcleo bilobulado, citoplasma con gránulos naranja (fig. 10.5).



**Fig. 10.5 Eosinófilos** (slideshare).

En la **fig. 10.6** se presentan las enfermedades que cursan con eosinofilia y eosinopenia.



**Fig. 10.6 Eosinofilia - eosinopenia** (slideshare).

**a. Eosinofilia:** cifra de eosinófilos en sangre superior a lo normal. Se observa en reacciones alérgicas, dermatitis, parasitosis, sarcoidosis, enfermedades reumatológicas inflamatorias, fármacos (antiinflamatorios, ranitidina, alopurinol, penicilina, cefalosporinas), linfoma de Hodgkin, leucemia.

- **Leucemia eosinofílica crónica:** entidad poco frecuente para cuyo diagnóstico se requiere la presencia de blastos en la médula ósea y en la sangre periférica y/o una alteración citogenética clonal o marcador molecular.

- **Síndrome hipereosinofílico idiopático:** con daño tisular asociado.

- **Hipereosinofilia idiopática:** si no se identifica daño orgánico secundario a la degranulación de los eosinófilos.

- **Eosinofilia crónica:** libera IL-5 por parte de los LT estimulados, mastocitos y algunas células neoplásicas. Se pueden producir daños sistémicos debido a la degranulación de los eosinófilos, provocando síntomas cardiovasculares y fibrosis cardíaca. La OMS reconoce una categoría de neoplasias mieloides y linfoides con eosinofilia y anomalías en los genes *PDGFRA*, *PDGFRB* y *FGFR1*, cuyo diagnóstico definitivo precisa estudios de citogenética y biología molecular.

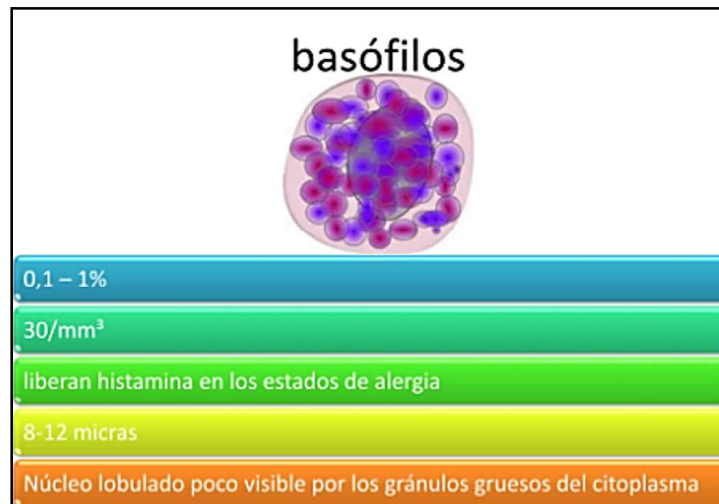
**b. Eosinopenia:** descenso del número de eosinófilos en sangre. Se ve en neumonías, fiebre tifoidea, gripe; estrés, terapia con corticoides y adrenalina, infarto de miocardio.

### 3. Basófilos

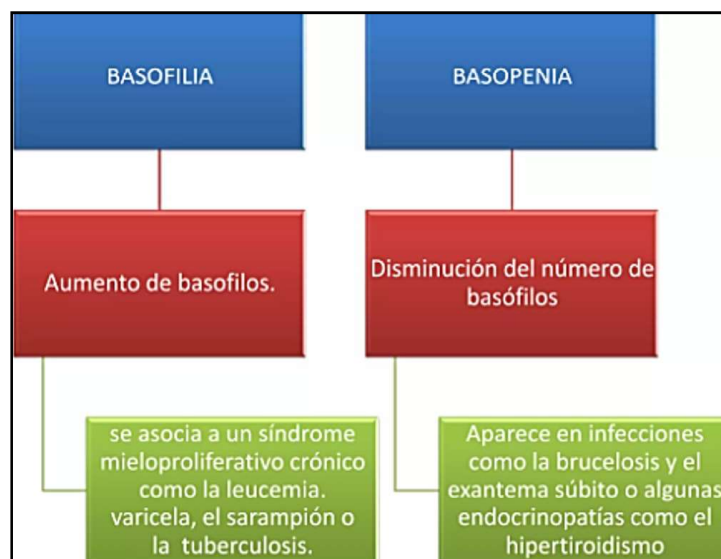
Número absoluto:  $30/\text{mm}^3$  y relativo: 0.1-1%.

Función: liberan histamina en los estados de alergia.

Morfología: 8-12  $\mu\text{m}$ , núcleo lobulado poco visible por los granos del citoplasma (**fig. 10.7**).



**Fig. 10.7 Basófilos** (slideshare).



**Fig. 10.8 Basofilia - basopenia** (slideshare).

**a. Basofilia:** aumento de basófilos en sangre. Se asocia a síndrome mieloproliferativo crónico como leucemia; varicela; sarampión; TBC.

**b. Basopenia:** descenso de basófilos en sangre. Aparece en infecciones: brucelosis, exantema súbito, hipertiroidismo.

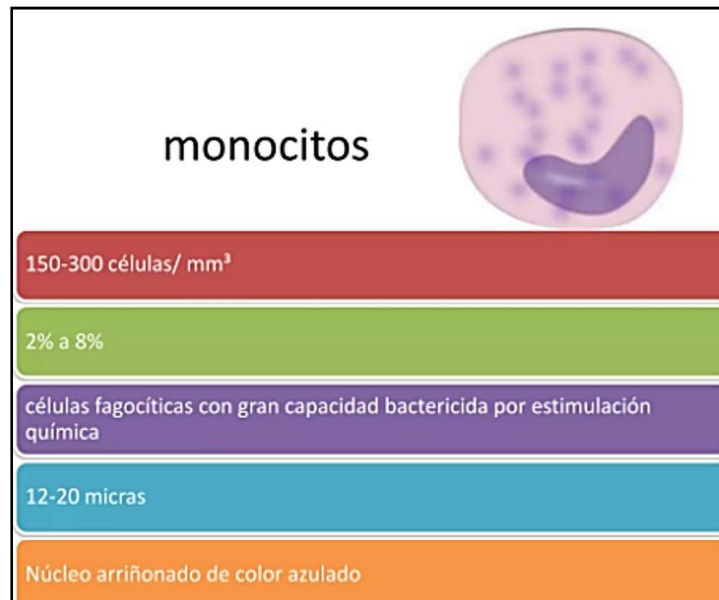


#### 4. Monocitos

Número absoluto: 150-300/mm<sup>3</sup> y relativo: 2-8%.

Función: células fagocíticas con capacidad bactericida.

Morfología: 12-20 µm, núcleo arriñonado de color azulado (**fig. 10.7**).



**Fig. 10.9 Monocitos** (slideshare).

En la **fig. 10.10** se presentan las enfermedades que cursan con monocitosis y monocitopenia.

MONOCITOSIS	MONOCITOPENIA
<ul style="list-style-type: none"><li>- Mayor cantidad de monocitos.</li><li>- Infecciones bacterianas crónicas.</li><li>- Neoplasias.</li><li>- Esplenomegalia.</li><li>- Hipotiroidismo.</li><li>- Enfermedad inflamatoria intestinal.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Menor cantidad de monocitos.</li><li>- Infecciones agudas.</li><li>- Leucemias agudas.</li><li>- Corticoterapia.</li><li>- Quimioterapia</li></ul>

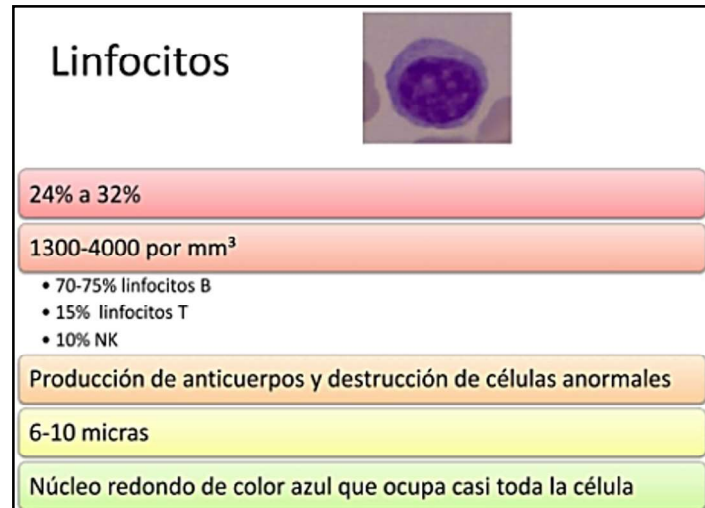
**Fig. 10.10 Monocitosis - monocitopenia.**

**a. Monocitosis:** hay aumento absoluto de monocitos en sangre periférica. Se ve en infecciones bacterianas crónicas (TBC, endocarditis bacteriana, sífilis); neoplasias: linfomas, neoplasias sólidas, leucemias; esplenomegalia; hipotiroidismo, enfermedad inflamatoria intestinal; artritis reumatoide, sarcoidosis, colitis ulcerosa, LES.

**b. Monocitopenia:** se presenta un menor número de monocitos. Se ve en infecciones agudas, leucemias agudas, corticoterapia, quimioterapia.

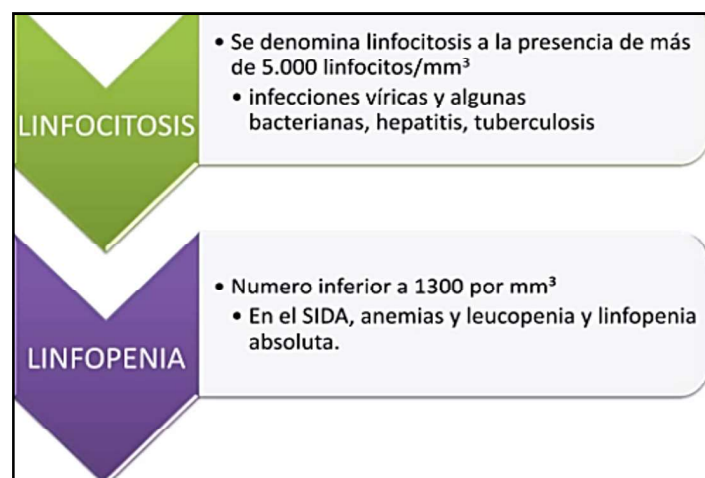
## 5. Linfocitos

Número absoluto: 1.300-4000/mm<sup>3</sup>; 75% de LB; 15% de LT; 10% de NK; relativo: 24-32%. Función: producción de anticuerpos y linfoquinas. Destruyen células anormales. Morfología: 6-10 µm, núcleo redondo de color azul que ocupa casi toda la célula (**fig. 10.7**).



**Fig. 10.11 Linfocitos** (slideshare).

En la **fig. 10.12** se citan las enfermedades que cursan con linfocitosis y linfopenia.



**Fig. 10.12 Linfocitosis - linfopenia** (slideshare).

**a. Linfocitosis:** aumento de linfocitos en sangre (más de 5.000 linfocitos/mm<sup>3</sup>). Se presenta en: infecciones virales (sarampión, rubéola, paperas, gripe, mononucleosis infecciosa aguda); infecciones crónicas: TBC, brucelosis, hepatitis, toxoplasmosis; neoplasias: leucemia linfocítica crónica, síndromes linfoproliferativos.

**b. Linfopenia:** descenso de linfocitos en sangre (menos de 1.300 linfocitos/mm<sup>3</sup>). Se ve en SIDA, anemias, linfopenias absolutas.

---

## Referencias

- Arpas T, Doubek M. Diagnóstico diferencial de leucocitosis y leucopenia. *VnitrLek* 68 (E-7):28-35, 2022.
- Chabot-Richards DS, George TI. Leukocytosis. *Int J Lab Hematol* 36(3):279-88, 2014.
- Christen D et al. Leucopenia: una guía diagnóstica para la rutina clínica. *Dtsch Med Wochenschr* 142 (23): 1744-1749, 2017.
- Dinauer MC. Disorders of neutrophil function: an overview. *Methods Mol Biol* 1124:501-15, 2014.
- Frater JL. Cómo investigo la neutropenia. *Int J Lab Hematol* 42 Suplemento 1: 121-132, 2020.
- Kolyvanos Naumann U et al. Leucocitosis. Síntomas principales: aumento del recuento de leucocitos en sangre periférica. *Praxis (Berna 1994)* 97 (6): 285-92, 2008.
- Mithoowani S et al. Neutropenia. *CMAJ* 194 (49): E1689, 2022.
- Riley LK, Rupert J. Evaluation of patients with leukocytosis. *Am Fam Physician* 92(11):1004-11, 2015.

# CAPÍTULO 11

## LEUCEMIAS

### 11.1 Leucemias: generalidades

Las leucemias constituyen un grupo de neoplasias clonales debidas a la transformación maligna de las células hematopoyéticas. Infiltran la médula ósea provocando fallo medular (anemia, neutropenia y trombocitopenia) y afectan varios órganos.

#### Clasificación:

- **Leucemias agudas (LA):** con células neoplásicas indiferenciadas (blastos).
  - a. **Leucemia aguda linfoide (LAL).**
  - b. **Leucemia aguda mieloide (LAM).**
- **Leucemias crónicas:** presentan células malignas con cierto grado de diferenciación, por lo que son menos invasivas y su curso es crónico.
  - c. **Leucemia crónica linfoide (LCL).**
  - d. **Leucemia crónica mieloide (LCM).**

#### Etiología (fig. 11.1)

Es multifactorial: se deben a **factores genéticos y epigenéticos:** envejecimiento, terapia antineoplásica, alteraciones cromosómicas, síndromes hereditarios, tabaquismo, factores ambientales.

- **Envejecimiento:** determina una mayor probabilidad de sufrir mutaciones. Se ha demostrado que hasta un 10 % de las personas mayores de 70 años, tienen más de una mutación clonal subclínica en su hematopoyesis.

- **Terapia antineoplásica:** aumenta los casos de *leucemias secundarias a la quimioterapia*.

- **Síndromes hereditarios:** predisposición a sufrir leucemias agudas: anemia de Fanconi, inmunodeficiencias y síndromes de Down, Nijmegen, Seckel, Bloom, Noonan y Li-Fraumeni, neurofibromatosis.

- **Factores ambientales:** agentes infecciosos (virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus del SIDA, virus de la hepatitis C), fármacos antineoplásicos, agentes químicos: benceno y agentes físicos: radiaciones.



Fig. 11.1 Etiología (slideplayer).

La transformación neoplásica de las células sanguíneas o sus precursores se produce mediante un *proceso de acumulación de mutaciones sucesivas en los genes*. Dichas mutaciones ocasionan defectos de maduración, proliferación aumentada y exceso de supervivencia, con acúmulo de células indiferenciadas en médula ósea/sangre y bloqueo de la hemopoyesis normal. Las mutaciones generan clones inestables, por lo que continúan sufriendo mutaciones adicionales. Es una *enfermedad multiclonal* que en el momento del diagnóstico tiene un clon dominante, pero guarda subclones que pueden reaparecer o mutar.

### Técnicas de estudio de las leucemias

**a. Traslocaciones cromosómicas balanceadas:** en las leucemias agudas *de novo* que afectan a pacientes jóvenes en las que se presenta un *intercambio de zonas enteras entre 2 cromosomas distintos* con la generación de 2 cromosomas anómalos. Los *neogenes de fusión* así generados codifican una *proteína de fusión*, como la proteína BCR-ABL en la t(9;22) o el gen MYC en la t(8;14). Las traslocaciones balanceadas son de buen pronóstico en la LAM y en su mayoría afectan a genes reguladores de factores de transcripción (CBF).

- **Leucemia aguda promielocítica (LAP):** t(15;17): fusión de los genes *PML-RAR-a*.

- **LAM:** 3 %: t(8;21), genes *RUNX-RUNX1*; inv(16) ó t(16;16), genes *CBFB*.

- **LMC:** 95%.

- **LAL:** adultos: 25 %, cromosoma Filadelfia (Ph) positivo.

- **LAL infantil:** 5 %. Genera una proteína de fusión de menor tamaño (p190).

**b. Alteraciones cromosómicas numéricas:** dan lugar a deleciones de grandes zonas del cromosoma y a pérdidas/ganancias de un cromosoma entero. Son típicas de las leucemias de pacientes de edad avanzada. Las *deleciones* afectan a los cromosomas 5, 6, 7, 11, 20 e Y. Provocan pérdida de genes supresores tumorales. Las *ganancias* determinan la sobreexpresión de genes y afectan a los cromosomas 8, 12, 19 y 21. Los pacientes que presentan anomalías numéricas tienen mal pronóstico.

**c. Técnicas moleculares:** han permitido describir casos de LAL y LAM, Ph negativos por técnicas convencionales, pero con mutaciones con repercusión funcional similar a BCR-ABL que afectan a otros genes. Las técnicas moleculares han detectado múltiples mutaciones en patrones de combinación (LA: 100 %).

**d. Citogenética:** más del 50 % de las LAM y el 70 % de las LAL tienen cariotipo (o FISH) normal. Se consideraban de pronóstico intermedio.

- *Mutaciones de clase I:* afectan a genes que regulan la *proliferación celular*. Alteran a genes que codifican *proteínquinastas* que traducen las señales extracelulares de la *proliferación*: mutaciones BCR-ABL o del grupo Ph-like, gen *FLT3* (*FLT3-TKD* o *FLT3-ITD*) y otros genes: *JAK2*, *NRAS* o *CKIT*.

- *Mutaciones de clase II:* alteran a genes reguladores de la *transcripción* que actúan en la *diferenciación celular*. Incluyen las mutaciones del grupo CBF, que se manifiestan como traslocaciones visibles por cariotipo, tales como t(8;21), t(15;17) e inv(16), también detectables por FISH o PCR. En pacientes con cariotipo normal serían las mutaciones del gen *CEBPA* que es de buen pronóstico en su forma bialélica.

- *Mutaciones de clase III:* son *mutaciones subcitogenéticas* del gen *MLL* en el Cr11q y de otros genes modificadores de la cromatina, mutaciones de genes de metilación del ADN: mutaciones de *IDH1/2*, *DNMT3*, *TET2* y *ASXL1*.

- *Mutaciones clases IV y V:* otras mutaciones como las del gen de la nucleofosmina *NPM1*, proteína transportadora del núcleo al citoplasma (30 % de las LAM con cariotipo normal) y tienen un pronóstico intermedio. Otras mutaciones afectan a genes del splicing del ARN, a la organización de la cromatina, al complejo cohesina o a la reparación del ADN con patrones complejos. Las mutaciones de *TP53*, gen regulador de la *apoptosis*, suelen ser eventos terminales en la evolución clonal con resistencia a la terapia.

### Leucemias agudas (LA)

Son *proliferaciones clonales malignas de células hematopoyéticas inmaduras* cuya acumulación progresiva conduce a la insuficiencia de la médula ósea y a la infiltración de diversos órganos. Las LA expresan un trastorno en el proceso de la *proliferación-diferenciación celular* que ocasiona el bloqueo de los proge-



nitores hematopoyéticos en un determinado estadio madurativo. Estas enfermedades pueden surgir *de novo*, en la evolución final de otras hemopatías o luego de quimioterapia.

Las LA constituyen un 10 % de todas las neoplasias, con una incidencia aproximada de 2-3 casos por cada 100.000 habitantes/año. Es la neoplasia infantil más frecuente (30 %), pero la mayoría se diagnostican en la edad adulta. En los niños prevalece la LAL (80 %), con un pico de máximo entre los 3-5 años de edad. Por el contrario, las LAM predominan en el adulto, con una mayor incidencia a partir de los 65 años.

Las LA se estudian mediante *morfología* (tinciones citoquímicas), *citogenética* (cariotipo, FISH), *inmunofenotipo* y *biología molecular* (PCR, NGS). El *inmunofenotipo* se basa en la expresión diferencial de antígenos de estirpe y en la adquisición secuencial de antígenos de diferenciación linfoide o mieloide (CD). La tipificación inmunológica es útil en la LAL o para definir las leucemias de linaje mixto. Los subgrupos se corresponden con los diferentes estadios de diferenciación de los LB y LT normales.

## 11.2 Leucemia linfoblástica aguda (LLA)

Es una proliferación maligna aguda de *células progenitoras linfoides*. Los linfocitos reemplazan al tejido hematopoyético normal de la médula ósea e infiltran ganglios linfáticos, bazo, hígado, meninges y otros órganos. La célula predominante es el **linfoblasto**. Es la más frecuente en poblaciones de nivel socioeconómico alto y constituyen un 30% de las neoplasias en niños. Es poco frecuente en adultos de mediana edad.

Presentan **CD10 (CALLA)+** (65 % en niños, 50 % en adultos), seguida de la **pro-B** en adultos (25 %) y la **pre-B** en niños (25 %). La de **estirpe B madura (tipo Burkitt)** es la variedad menos frecuente (< 5 %). Las de **estirpe T** suelen presentarse en varones adolescentes como una masa mediastínica (correspondiente al timo). Los blastos se tiñen con la fosfatasa ácida y su pronóstico es intermedio.

Un 80 % de los pacientes con LAL tienen *alteraciones del cariotipo: numéricas o estructurales*. Las *hiperdiploidías* que superan los 50 cromosomas, se asocian a buen pronóstico, mientras que las de menor número modal tienen un pronóstico intermedio, y las *hipodiploidías* son desfavorables. El mejor ejemplo es la t(9;22) (25 % en adultos y 5 % en niños). El oncogén *ABL* se trasloca al cromosoma 22, dando lugar a un gen híbrido *BCR-ABL*, con la particularidad de que el punto de ruptura en el *gen BCR* puede variar en la LAL y generar una proteína p190.

- **LLA-Ph positiva:** tienen mal pronóstico tanto en niños como en adultos, aunque mejora gracias al uso de los *inhibidores de tirosinquinasa*. Uno de los hallazgos moleculares en la LAL (10 % en niños y 30 % de adultos jóvenes), es el denominado **Ph-like**. En el 80 % estos casos tienen delección en genes de transcripción necesarios para la *linfopoyesis B*, como el *IKZF1* (gen *Ikaros*) y en el 90 % *actividad tirosinquinasa aumentada*, con afectación de genes como *ABL1*, *ABL2*, *CSFR1* y *CRLF2*, *JAK2* y *PDGFB*. En la mayoría de los casos la diferenciación entre la estirpe linfoide/linfoblástica (LLA) y mieloide/mieloblástica (LAM) de ambos tipos de leucemia se puede sospechar por la observación morfológica del aspecto de los blastos en el frotis de sangre periférica que se confirman por inmunofenotipo, estudios citogenéticos y moleculares.

### Clasificación (Fig. 11.2):

LLA de precursores B; LLA de precursores T y leucemia de Burkitt.

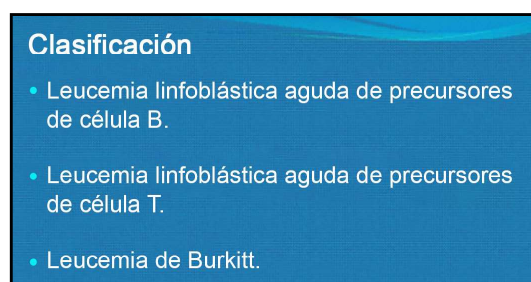


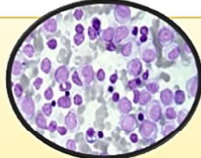
Fig. 11.2 Clasificación (slideshare).

- *Clasificación morfológica del grupo cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB):* se distinguen 3 subtipos de LAL, designados como **L1**, **L2** y **L3** (figs. 11.3 a 11.5).

**L1:** linfoblastos homogéneos y de tamaño reducido; núcleo redondo con hendiduras, sin nucléolo; citoplasma escaso con ligera basofilia.

**Clasificación FAB**

- **L1**
  - Más común en niños
  - Mejor pronóstico
  - Homogeneidad de los linfoblastos
  - Linfoblastos son de tamaño reducido predominantemente
  - Forma nuclear con hendiduras o muescas ocasionales
  - Nucléolos no prominentes o ausentes
  - Citoplasma escaso y ligeramente basófilo

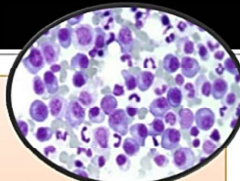


**Fig. 11.3 Clasificación FAB: L1** (slideplayer).

**L2:** tamaño heterogéneo, tamaño variable; núcleo irregular, con escotaduras, 1 o más nucléolos; citoplasma abundante, basofilia variable.

**Clasificación FAB**

- **L2**
  - Con mayor frecuencia en adultos
  - Inclusiones granulares
  - Heterogenicidad muy notable entre los blastos
  - Variabilidad de tamaño celular y dos veces más grandes que los linfocitos pequeños
  - Núcleo irregular con hendiduras y muescas
  - Nucléolos de diferentes tamaños frecuentemente grandes
  - Citoplasma abundante con basofilia variable

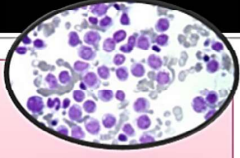


**Fig. 11.4 Clasificación FAB: L2** (slideplayer).

**L3:** blastos de tamaño homogéneo, células grandes; núcleo redondo u oval; citoplasma abundante con intensa basofilia y vacuolas.

**Clasificación FAB**

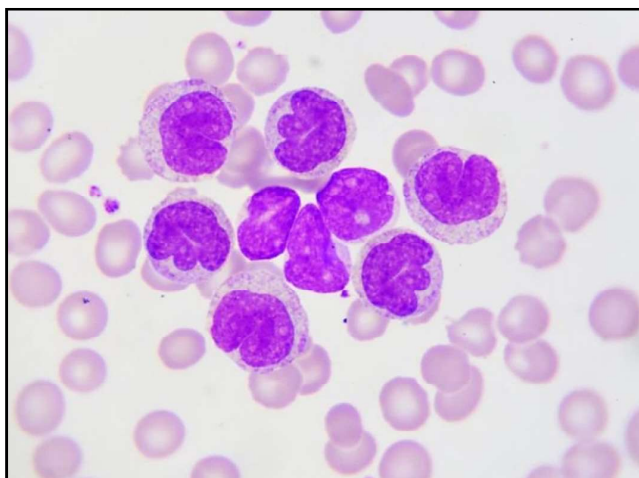
- **L3 (Tipo Burkitt)**
  - Variable más rara
  - Presente en adultos y niños
  - Linfoblastos similares a los del linfoma de Burkitt
  - Blastos homogéneos
  - Células grandes con citoplasma abundante e intensamente basófilo
  - Vacuolización citoplásmica notable
  - Núcleo oval o redondo con cromatina densa y finamente punteada
  - Uno o más nucléolos prominentes



**Fig. 11.5 Clasificación FAB: L3** (slideplayer).

La clasificación morfológica es poco útil y se superó con la clasificación inmunológica.

- **Leucemia linfoblástica aguda (LLA): frotis de médula ósea:** presenta *linfoblastos de linaje B* con núcleos grandes, cromatina homogénea y citoplasma escaso (**fig. 11.6**).



**Fig. 11.6 LLA** (Imagen: Getty).

- *Clasificación inmunológica:* el *inmunofenotipo* de los blastos leucémicos refleja la estirpe celular de la que provienen y el nivel de su bloqueo madurativo. Basados en estos conceptos y utilizando un panel de varios anticuerpos monoclonales, las *leucemias agudas linfoblásticas (LAL)* se clasifican en dos grandes grupos:

- **Estirpe B** (más del 80 % de los casos):
  - LLA de precursor B: 80%, morfología L1 y L2; expresa CD19, CD22, CD79.
  - LLA pro B (B1).
  - LLA común: CD 10 (B2).
  - LLA preB: IgM citoplasma+ (B3).
  - LLA B madura (5%, morfología L3) (B4): Ig de superficie o cadenas ligeras citoplasmáticas.
- **Estirpe T:**
  - LLA precursor T2 (15%, morfología L2): expresa CD3 (citoplasma o membrana).
  - LLA T precoz: CD3 citoplasma, CD7, CD5+/-, CD2+/-.
  - LLA T cortical: CD3 citoplasma y membrana: CD7, CD1a.
  - LLA T madura: CD3 membrana.

Los subgrupos en cada una de ellas se corresponden con los diferentes estadios de diferenciación de los LB y LT normales. La clasificación inmunológica tiene valor clínico-pronóstico y se correlaciona con las alteraciones genéticas.

- **Estirpe B madura (tipo Burkitt):** es la variedad menos frecuente (< 5 %). Son TdT negativas, morfología L3, marcador cromosómico específico, traslocación t(8;14) e implica al oncogén *cMYC*. Su pronóstico es malo, pero ha mejorado desde que se utiliza quimioinmunoterapia combinada.

- **Estirpe T:** se presenta en varones adolescentes como una masa mediastínica (correspondiente al timo). Los blastos se tiñen de forma característica con la fosfatasa ácida y su pronóstico es intermedio.

En el **cuadro 11.1** se muestra el inmunofenotipo de **LLA** y su frecuencia en adultos y niños.

LLA: Subtipos	Inmunofenotipo	Porcentaje adultos	Porcentaje niños
<b>T</b>	CD3, CD5, TdT+	24%	13%
<b>Pro B</b>	CD19, TdT+	11%	5%
<b>Común</b>	CD10, CD19, TdT+	52%	63%
<b>Pre B</b>	CD 19, IgC+, TdT+	9%	16%
<b>B</b>	CD19, IgS+, TdT-	3%	3%

- *Clasificación según anomalías citogenéticas y moleculares*: más del 80 % de los pacientes con LLA tienen alteraciones del cariotipo, numéricas o estructurales. El oncogén *ABL* se trasloca al cromosoma 22, dando lugar a un gen híbrido *BCR-ABL*, con punto de ruptura en el gen *BCR* que puede variar y generar una proteína p190 o p210 como en la LMC, ambas con actividad *tirosinquinasa*.

En el **cuadro 11.2** se muestra: traslocación, alteración molecular y frecuencia de LLA.

Traslocación	Alteración molecular	Adultos	Niños
t(1;19)	Fusión E2A/PBX1	3 %	5-6 %
t(9;22)	Fusión BCR/ABL	20-30%	3-5 %
t(4;11)	Fusión MLL/AF4	4%	1-2%
t(8;14)	Fusión MYC/IgH	2-4%	1-2%
t(1;14)	Fusión TIG2/TCRg	1%	3-4%
t(12;21)	Fusión TEL/AML	1-2%	18-20%

En la **fig. 11.7** se presenta la clasificación según variedades morfológicas, inmunitarias y citogenéticas en LLA.

CLASIFICACIÓN DE LA LLA			
CUADRO 105-2 CLASIFICACIÓN DE LA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA (ALL)			
Variedad inmunitaria	Casos (%)	Variedad de FAB	Alteraciones citogenéticas
ALL pre-B	75	L1, L2	t(9;22), t(4;11), t(1;19)
ALL de células T	20	L1, L2	14q11 o 7q34
ALL de células B	5	L3	t(8;14), t(8;22), t(2;8)


*Nota*: FAB, clasificación francoangloestadounidense.

**Fig. 11.7 Clasificación FAB según variedades** (slideplayer).

**Diagnóstico (figs. 11.8 a 11.14)**: extendidos de sangre periférica, laboratorio (anemia, neutropenia, trombocitopenia), mielograma, citogenética/molecular, inmunofenotipo.

### Diagnóstico

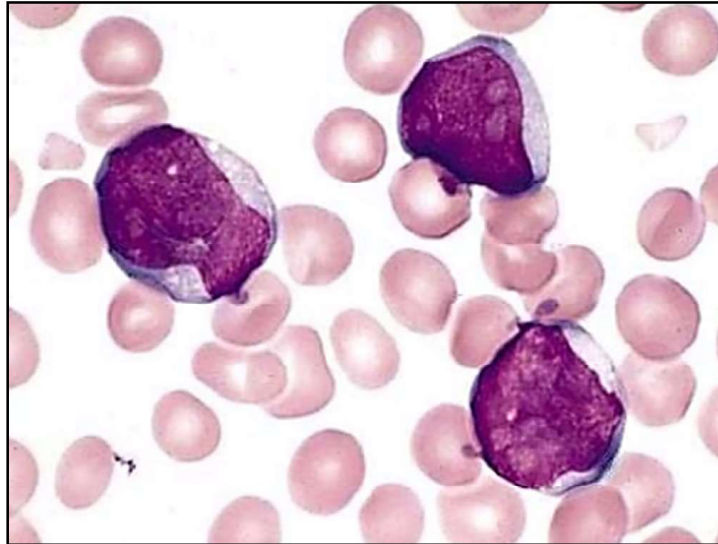
- Estudio de extendidos de sangre periférica (cuando la invasión es muy grave) o aspirado de médula ósea.
- Tinciones pancromáticas tipo May Grunwald-Giemsa, Wright o Romanowsky.



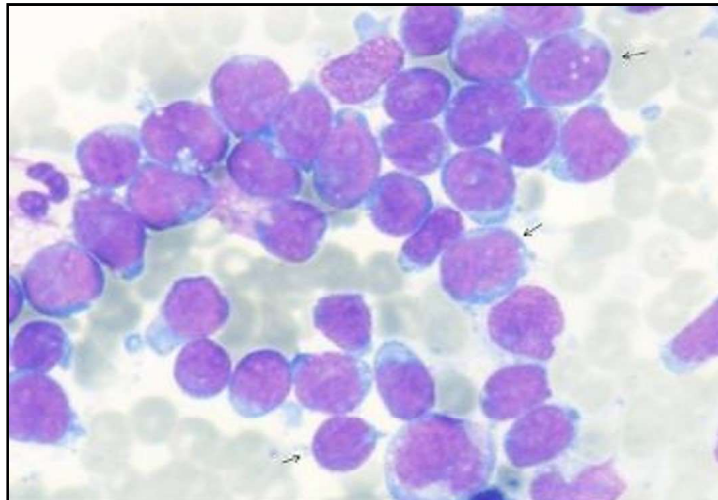
The diagram shows two procedures: on the left, a person's arm is shown with a needle drawing blood for a peripheral blood smear; on the right, a person's back is shown with a needle inserted into the spine for a bone marrow aspiration or biopsy.

**Fig. 11.8 Diagnóstico: extendidos de sangre periférica** (slideplayer).





**Fig. 11.9 Diagnóstico: LLA: extendidos de sangre periférica** (slideplayer).



**Fig. 11.10 Diagnóstico: leucemia linfoblástica aguda** (Atlas de Gech).

### Laboratorio

- Son comunes la anemia, neutropenia y trombocitopenia
- Anemia con hb <10g/dl
- 80% Px normocítica normocromica
- Los leucocitos pueden variar desde 100 a más de 1.000.000/ $\mu$ L (15 a 20% tiene más de 50.000/ $\mu$ L)
- Neutropenia (30% tienen menos de 500/ $\mu$ L)
- Plaquetas menor a 100,000/ $\mu$ L en 70% de los Px

**Fig. 11.11 Diagnóstico: laboratorio: anemia, neutropenia, trombocitopenia** (slideshare).



Estirpe blasto	citogenética/molecular	frecuencia%	características
Linfoblasto B ....	Hiperdiploide .....	25% .....	Edad <10 años, pronóstico favorable
Linfoblasto B ....	TEL/AML1 .....	25% .....	Edad 2 a 8 años pronóstico favorable
Linfoblasto B ....	t(9;22) .....	3% .....	Edad mayor, leucocitosis pronóstico favorable
B madura .....	t(8;14), otras 8q24 .....	2-3% .....	Mayor frecuencia en varones, enfermedad extramedular, hiperuricemia, buen pronóstico con Tx intenso
Pro B .....	t(4;11)/MLL reordenado ...	4% .....	La mayoría lactantes, con compromiso snc leucocitosis, viceromegalia, pronóstico
Pre B .....	t(1;19)/E2A-PBX1 .....	5% .....	leucocitosis, compromiso del snc pronóstico menos favorable
Linfoblasto T ....	14q11, 7135, 7p14 .....	10% .....	Varones, hiperleucocitosis, masa medistínica, pronóstico a mejorado con el uso de metotrexato en alta dosis

**Fig. 11.12 Diagnóstico: estirpes: citogenética/molecular** (slideshare).

## Diagnóstico

### Mielograma

- En una médula normal se puede encontrar < 5% de células inmaduras; para diagnosticar leucemia se requiere más de 25%. Con la tinción de May-Grunwald-Giemsa o Wright.

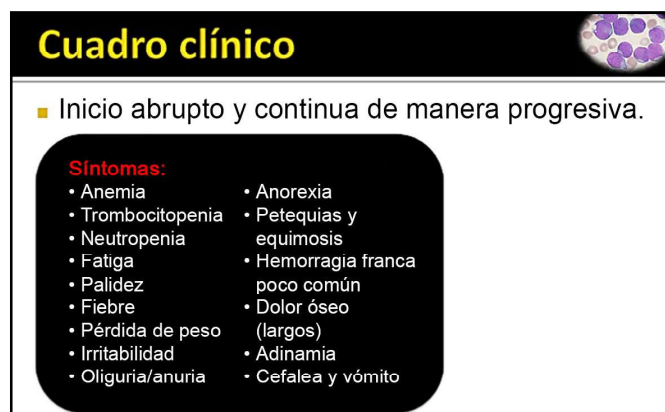
*La confirmación del diagnóstico se realiza mediante el estudio morfológico, citogenético y molecular del aspirado de médula ósea.*

**Fig. 11.13 Diagnóstico: mielograma: más de 25% de células inmaduras** (slideshare).

Fenotipo inmunitario de las LA			
Leucemia	Variantes	Ac. obligados	Ac. opcionales
LAL T	Ninguna	CD7, CD3c, CD2 CD34, CD45 Y I dI	
LAL B	Pro-B B Común Pro B B	CD79a, CD19, CD1), 1g's, cadenas u, I ILA-DR, I d I, CD34 y CD45	CD20 Y CD38

**Fig. 11.14 Fenotipo** (slideplayer).

**Clínica (figs. 11.15-11.16):** síndromes anémico, hemorrágico, febril, tumoral.



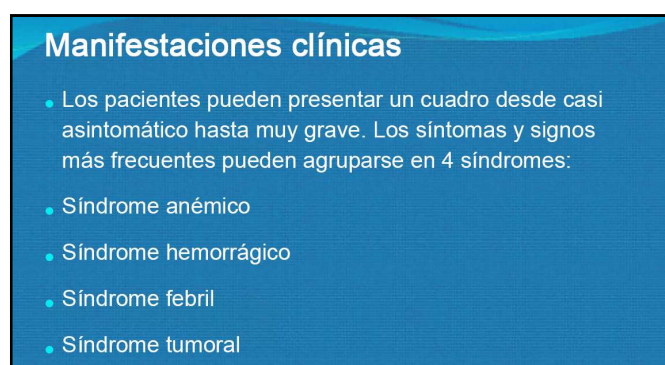
**Cuadro clínico**

■ Inicio abrupto y continua de manera progresiva.

**Síntomas:**

- Anemia
- Trombocitopenia
- Neutropenia
- Fatiga
- Palidez
- Fiebre
- Pérdida de peso
- Irritabilidad
- Oliguria/anuria
- Anorexia
- Petequias y equimosis
- Hemorragia franca poco común
- Dolor óseo (largos)
- Adinamia
- Cefalea y vómito

**Fig. 11.15 Clínica** (slideplayer).



**Manifestaciones clínicas**

- Los pacientes pueden presentar un cuadro desde casi asintomático hasta muy grave. Los síntomas y signos más frecuentes pueden agruparse en 4 síndromes:
- Síndrome anémico
- Síndrome hemorrágico
- Síndrome febril
- Síndrome tumoral

**Fig. 11.16 Clínica** (slideshare).

## **Tratamiento (figs. 11.17 a 11.21)**

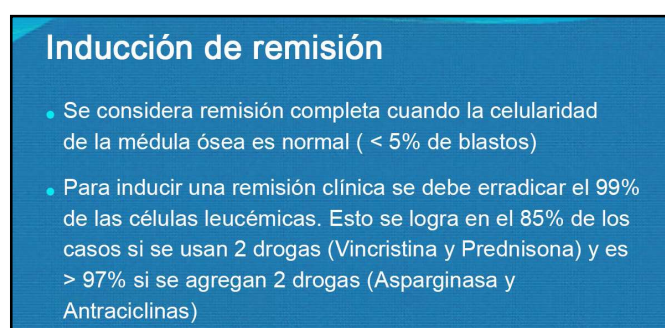
### **Fases:**

- **Inducción a la remisión:** glucocorticoides, vincristina, L-asparaginasa (4 semanas). Se puede asociar daunorrubicina. Un 90% de los pacientes alcanzan recuperación (RC).

- **Tratamiento posremisión:** cuando se alcanza la RC, debe administrarse terapia de consolidación e intensificación durante los 4-6 meses siguientes. En la **LAL** existen diversos protocolos: metotrexato, mercaptopurina, dexametasona, vincristina, asparaginasa, citarabina, ciclofosfamida, epipodofilotoxinas (VP-16/VM-26).

- **Tratamiento de continuación:** metotrexato IM semanal y mercaptopurina oral diaria durante 2 a 3 años.

- **Meningitis leucémica:** la quimioterapia sistémica atraviesa mal la barrera hematoencefálica, por lo que los blastos leucémicos pueden permanecer inaccesibles y causar una recaída. Se hacen inyecciones intratecales de metotrexato, citarabina e hidrocortisona (triple terapia intratecal). La irradiación craneal se ha abandonado debido a sus efectos adversos en el desarrollo intelectual y en el aprendizaje en niños. La citarabina intravenosa en dosis alta atraviesa la barrera hematoencefálica y ayuda a la profilaxis. No debe administrarse de forma simultánea al tratamiento intratecal por el riesgo de toxicidad acumulativa.



**Inducción de remisión**

- Se considera remisión completa cuando la celularidad de la médula ósea es normal ( $< 5\%$  de blastos)
- Para inducir una remisión clínica se debe erradicar el 99% de las células leucémicas. Esto se logra en el 85% de los casos si se usan 2 drogas (Vincristina y Prednisona) y es  $> 97\%$  si se agregan 2 drogas (Asparaginasa y Antraciclinas)

**Fig. 11.17 Inducción de remisión:** vincristina, prednisona, asparaginasa, antraciclinas (slideshare).

## Intensificación

- El objetivo es reducir la masa de células leucémicas antes que aparezca resistencia a drogas.
- Se utiliza inmediatamente después de obtenida la remisión, en general combina varias drogas algo diferentes a las usadas en la inducción. Tiene una duración de 4 a 6 meses.

**Fig. 11.18 Intensificación. 4-6 meses** (slideshare).

## Tratamiento del SNC

- El 50% de los Px presenta recaída por esto se desarrollaron diferentes formas de tratamiento "profiláctico" usando quimioterapia intratecal con Metotrexato (Mtx) y radioterapia craneoespinal. Actualmente se inicia en la inducción, con un número variable de dosis de Mtx intratecal y luego se completa en la intensificación con dosis altas de quimioterapia sistémica (Mtx +/- Citarabina)

**Fig. 11.19 Tratamiento del SNC:** metrotexato y radioterapia craneoespinal; citarabina. (slideshare).

## Terapia de continuación

- En los primeros pacientes que lograron remisión no se usó otro tratamiento y todos recayeron en 2 a 4 meses,
- por lo que se diseñó esta fase del tratamiento. Su objetivo es destruir los blastos leucémico remanentes, y sus progenitores, afectando en menor medida a la médula ósea y preservando la respuesta inmune del paciente. Lo más usado es Mtx semanal con 6 Mercaptopurina diaria, en general por vía oral.

**Fig. 11.20 Terapia de continuación:** metrotexato, mercaptopurina (slideshare).



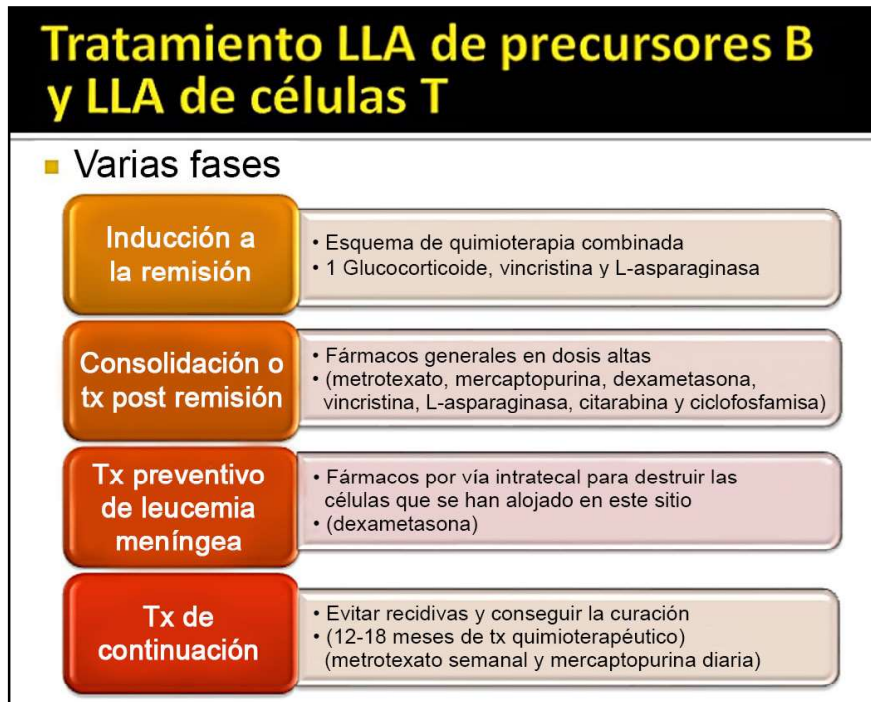


Fig. 11.21 Resumen del tratamiento de la LLA (slideplayer).

### 11.3 Leucemia mieloblástica aguda (LMA)

Es una neoplasia originada en la célula hematopoyética multipotencial con proliferación clonal de *células blásticas de estirpe mieloide*. Es la leucemia aguda más común en adultos (edad media: 65 años). Relación hombre/mujer: 5:3.

**Patogénesis (fig. 11.22):** aspectos genéticos cromosómicos y moleculares.

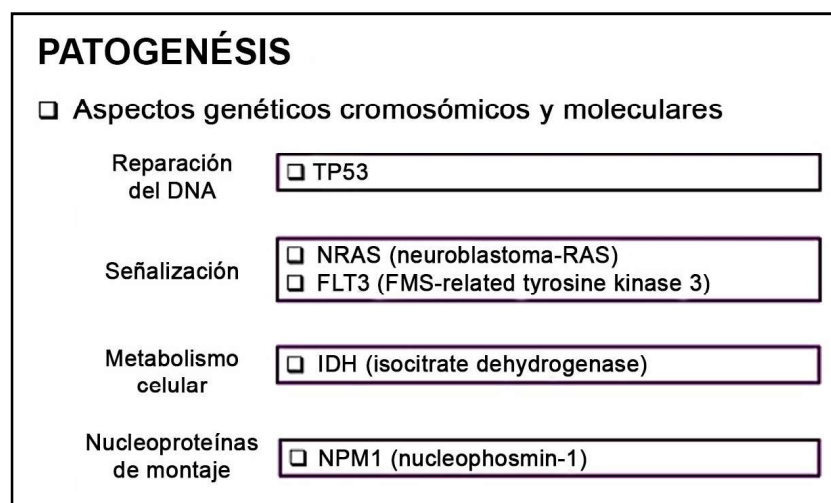


Fig. 11.22 Patogénesis de LMA: aspectos genéticos y moleculares (slideshare).

- *Clasificación del grupo cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB) (fig. 11.23).*

Las LMA son muy heterogéneas en su morfología, clínica, pronóstico y tratamiento. La clasificación del FAB distingue 8 subtipos, según el grado de diferenciación y maduración de las células predominantes, con un 20 % de blastos en la médula ósea para definirse como leucemia aguda. Las tinciones citoquímicas ayudan a diferenciar los subtipos. El inmunofenotipo es fundamental para complementar estos datos y ayudar a definir cada subtipo. Las alteraciones citogenéticas y moleculares tienen cierta correlación con esta clasificación.

<b>M0</b>	• Mielocítica mínimamente diferenciada
<b>M1</b>	• Mielocítica sin maduración
<b>M2</b>	• Mielocítica con maduración
<b>M3</b>	• Promielocítica
<b>M4</b>	• Mielomonocítica
<b>M5</b>	• Monocítica
<b>M6</b>	• Eritroleucemia
<b>M7</b>	• Megacariocítica

Fig. 11.23 M0 a M7 (slideplayer).

**a. Leucemia mieloblástica indiferenciada aguda:** su estirpe mieloide es irreconocible por morfología y citoquímica convencional. Se precisa un estudio inmunofenotípico (positivas para CD13, CD14 o CD33) o peroxidasa ultraestructural para su diagnóstico.

**b. Leucemia mieloblástica algo diferenciada aguda (M1 y M2):** en M1, un 3 % son positivas para la tinción de mieloperoxidasa. En M2, la diferenciación granulocítica es evidente, con promielocitos y formas maduras. También pueden observarse bastones de Auer que corresponden a gránulos primarios anormales. La M2 es la variante FAB más frecuente. El 30 % de las LAM-M2 se asocian a la t(8;21) con buen pronóstico.

**c. Leucemia promielocítica aguda (LPA) (M3):** la mayoría de las células leucémicas son *promielocitos anómalos* con gran cantidad de gránulos azurófilos gruesos en el citoplasma. Hay numerosos bastones de Auer. En la variante M3 microgranular los gránulos son pequeños y se identifica mediante inmunofenotipo/citogenética. Cursa con hiperleucocitosis y coagulación intravascular diseminada (CID) asociada, debido a la liberación de material procoagulante de los gránulos. Es patognomónica de esta leucemia la traslocación t(15;17) o sus variantes.

• **Leucemia monoblástica/monocítica aguda (M4 y M5):** en la M4 más del 20 % de los blastos presentan *diferenciación granulocítica* y otro 20 %, *monocítica*. La lisozima sérica y la urinaria están elevadas. El subgrupo M4 con eosinofilia (M4Eo), se ven precursores eosinófilos son muy prominentes y las células presentan anomalías cariotípicas en el cromosoma 16, inv(16) o t(16;16). En M5 el *componente monocítico* supera el 80% de las células blásticas, mientras que en el subtipo M5a la mayoría son *monoblastos inmaduros*, en el M5b existen *promonocitos* y *monocitos*. La lisozima suele estar muy elevada y puede verse infiltración extramedular.

• **Leucemia eritroide aguda (M6):** es una leucemia rara. Más de la mitad de las células medulares son *eritroblastos* con gran atipia y diseritropoyesis, muy positivos para la tinción de ácido peryódico de Schiff (PAS).

• **Leucemia megacarioblástica (M7):** más del 30 % de los blastos son de estirpe *megacariocítica*. A menudo los pacientes presentan pancitopenia y el aspirado medular es difícil de obtener debido a mielofibrosis. La biopsia ósea muestra *megacariocitos displásicos* y *blastos* de difícil tipificación morfológica que se identifican por la reacción de peroxidasa plaquetaria al microscopio electrónico o por anticuerpos monoclonales contra glicoproteínas plaquetarias.



## LMA con anomalías genéticas recurrentes (figs. 11.24 a 11.28)

### □ AML CON ANORMALIDADES GENÉTICAS RECURRENTE

#### AML con t (8;21) (q22; q22) RUNX1-RUNX1T1 (7%)

- ✓ Mieloblastos tienden a tener núcleo mellados
- ✓ el citoplasma es generalmente basófilo que puede contener algunos gránulos azulfuricos
- ✓ Los promielocitos, mielocitos y metamielocitos son prominentes y grandes, su citoplasma tiene aspecto ceroso anaranjado y carece de textura granular
- ✓ Común eosinofilia en MO

#### AML with inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11 (5%)

- ✓ Anomalías crom 16
- ✓ Tiene mieloblastos con un componente monocítico importante que puede causar reacción-negativa no específico de la esterasa y eosinófilos inmaduros anormales que tiene gránulos púrpura violetas

Fig. 11.24 LMA con anomalías genéticas recurrentes (slideshare).

### □ AML CON ANORMALIDADES GENÉTICAS RECURRENTE

#### Leucemia Promielocítica aguda con PML-RARA (13%)

- ✓ Gen en el crom 17
- ✓ Tienen forma de riñón o el núcleo bilobulado
- ✓ Gránulos azurofílicos gruesos
- ✓ Emergencia y gran mortalidad

#### AML con t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A (6%)

- ✓ Presentan coagulación intravascular diseminada
- ✓ Altas células blancas con infiltración gingival o de la piel
- ✓ Predominan Monoblastos y promonocitos

Fig. 11.25 LMA con anomalías genéticas recurrentes (slideshare).

### □ AML CON ANORMALIDADES GENÉTICAS RECURRENTE

#### AML con t(6;9)(p23; q34.1); DEK-NUP214 (1%)

- ✓ Basofilia
- ✓ Pancitopenia
- ✓ Displasia sola o múltiple
- ✓ Tumor de cel expresa CD13, CD33, CD38, CD45 y HLA-DR

#### AML con inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2,MECOM (1%)

- ✓ Tienen anemia pero tiene plaquetas normales o elevadas
- ✓ Se asocia con displasia
- ✓ Predominante en el linaje megacariocito
- ✓ Incremento de megacariocitos en MO

Fig. 11.26 LMA con anomalías genéticas recurrentes (slideshare).

## ❑ AML CON ANORMALIDADES GENÉTICAS RECURRENTE

### AML con t(1;22)(p13.3;q13.3);RBM15-MKL1 (<0.5%)

- ✓ marcada hepatoesplenomegalia
- ✓ Anemia
- ✓ Trombocitopenia
- ✓ Moderadamente elevado conteo de cel blancas

### AML con BCR-ABL1 (2%)

- ✓ El cromosoma philadelfia t(9;22)(q34;q11.2)
- ✓ Tiene una peor clínica

**Fig. 11.27 LMA con anomalías genéticas recurrentes** (slideshare).

## ❑ AML NO ESPECIFICA DE OTRA MANERA

### AML con mínima diferenciación (M0) 6%

- ❑ Las células blasticas son tamaño medio
- ❑ No hay gránulos citoplásmicos o Rocas de Auer
- ❑ Expresan los antígenos de la hematopoyesis temprana (ej: CD34, CD38, HLA-DR) y los antígenos de mieloides CD13, CD117 y CD33.

### AML sin maduración (M1) 25%

- ❑ células grandes con un colmo nuclear:
- ❑ citoplasma azul grisáceo
- ❑ núcleo que contiene uno a dos nucleolos distintos

**Fig. 11.28 LMA no específica** (slideshare).

- Clasificación inmunológica: CD (fig. 11.29).

• Estirpe mieloblástica	CD11, CD13, CD15, CD33, CD117, HLA-DR
• Estirpe promielocítica	CD11, CD13, CD15, CD33
• Estirpe monocítica	CD11, CD13, CD14, CD33, HLA-DR
• Estirpe mielomonocítica	CD11, CD13, CD14, CD15, CD32, CD33, HLA-DR
• Estirpe eritroblástica	GLICOFORINA, ESPECTRINA, ANTÍGENOS ABH, ANHIDRASA CARBÓNICA I, HLA-DR
• Estirpe megacarioblástica	CD34, CD41, CD42, CD61, FACTOR VON WILLEBRAND

**Fig. 11.29 LMA: CD** (slideplayer).

En el **cuadro 11.3** se muestran las diferencias entre LLA-LMA.

Características	LLA	LMA
<b>Morfología</b>	Blastos inmaduros	Cierta diferenciación mieloide
<b>Citoquímica</b>	Esterasas inespecíficas + Ácido peyódico de Schiff: +	Mieloperoxidasa + Ácido peyódico de Schiff: + Esterasas inespecíficas +
<b>Igs/genes TCR</b>	LAL B: genes de Ig reordenados LAL T: genes TCR reordenados	No ordenados
<b>Inmunofenotipo</b>	Específico de línea linfoide	Específico de línea mieloide
<b>Anomalías genéticas</b>	Traslocaciones	Traslocaciones

<b>Alteración citogenética</b>	<b>Variante FAB</b>	<b>Frecuencia en adultos</b>	<b>Genes de fusión resultantes</b>
t(8;21)(q22;q22)	M2	• 5-8 % (< 55 años) • Rara (> 55 años)	AML1/ETO
Inv(16)(p13;q22)	M4eo	• 10% (< 45 años) • Rara (> 45 años)	CBFβ/MYH11
t(16;16)(p13;q22)	M4eo	---	---
t(15;17)(q21;q11)	M3	• 15% (< 45 años) • Rara (> 45 años)	PML-RARα
Otras variantes que involucran al 17q11: t(11;17)(q23;q11) t(5;17)(q32;q11) t(11;17)(q13;q11)	M3	----	PLZF-RARα NPM-RARα NuMA-RARα
+8		10%	----
Cariotipo normal		15-20%	----
Alteraciones del 11q23 y sus variantes		5-7%	MLL
t(4;11)(q21;q23) t(9;11)(p22;q23) t(11;19)(q23;p13.1) t(11;19)(q23;p13.3)	M4, M5	----	MLL/AF4 MLL/AF9 MLL/ELL MLL/ENL
t(6;9)(p23;q34)	M2	<1%	DEK/CAN
t(3;3)(q21;q26)	----	3-5%	Ribophorin/EVI1
-5/del(5q)	M6	• <10% (< 45 años) • >10% (> 45 años)	----
-7/del(7q)	M6	• <10% (< 45 años) • >10% (> 45 años)	----

Fig. 11.30 LMA: citogenética (slideplayer).

<p>⊕ <b>LMA con anomalías citogenéticas características o recurrentes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LMA con t(8;21)(q22;q22); (AML1/ETO).</li> <li>• LMA con inv(16)(p13;q22) o t(16;16)(p13;q22); (CBFβ/MYH11).</li> <li>• Leucemia promielocítica aguda (LMA con t(15;17)(q22;q12); (PML/RARα) y variantes)</li> <li>• LMA con anomalías en 11q23 (MLL).</li> </ul>
<p>⊕ <b>LMA con displasia multilineaje</b></p>
<p>⊕ <b>LMA y SMD, relacionado con la terapia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LMA y SMD en relación con fármacos alquilantes</li> <li>• LMA relacionada con el inhibidor de la topoisomerasa II</li> </ul>
<p>⊕ <b>LMA sin otra especificación</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LMA, mínimamente diferenciada (clasificación FAB M0)</li> <li>• LMA sin maduración (clasificación FAB M1)</li> <li>• LMA con maduración (clasificación FAB M2)</li> <li>• Leucemia mielomonocítica aguda (LMMA) (clasificación FAB M4)</li> <li>• Leucemia monocítica aguda y leucemia monocítica aguda (clasific. FAB M5a y M5b)</li> <li>• Leucemias eritroides agudas (clasificaciones FAB M6a y M6b)</li> <li>• Leucemia megacarioblástica aguda (clasificación FAB M7)</li> <li>• LMA/trastorno mieloproliferativo transitorio en el síndrome de Down</li> <li>• Leucemia basofílica aguda</li> <li>• Panmielosis aguda con mielofibrosis</li> <li>• Sarcoma mieloide</li> </ul>

Fig. 11.31 LMA (slideplayer).



### Diagnóstico (fig. 11.32 a 11.34)

#### - Hemograma:

- *Anemia normocítica y normocrómica arregenerativa.*
- *Número de leucocitos:* muy variable: alto, normal o bajo, dependiendo del grado de expresión leucémica en la sangre periférica. En un pequeño porcentaje de pacientes no se detectan blastos en el frotis sanguíneo (formas aleucémicas), pero lo habitual es que la mayor parte de los leucocitos sean formas blásticas inmaduras, con algunos segmentados neutrófilos residuales (“*hiatus leucémico*”).
- *Neutropenia:* constante e intensa.
- *Trombopenia:* con anomalías morfológicas en las plaquetas, especialmente en la leucemia aguda megacarioblástica.
- **Estudio de coagulación:** como consecuencia de la fragilidad de algunos subtipos de células leucémicas, sobre todo en la LAP y en las monoblásticas, se produce lisis celular intravascular y liberación de material procoagulante, que puede desencadenar un **cuadro de CID** con consumo de factores de la coagulación (fibrinógeno, factor V, factor VIII).
- *Alargamiento de los tiempos de protrombina y tiempo de tromboplastina.*
- *Aumento de los productos de degradación del fibrinógeno (PDF y dímero D).*
- *Agravamiento de la trombocitopenia.*
- **Parámetros bioquímicos:** *hiperuricemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia.* En las LA con componente monocítico está elevada la *lisozima sérica*, cuya excreción por el riñón provoca daño tubular renal con hipopotasemia. *Lactatodeshidrogenasa (LDH):* elevada.
- **Punción lumbar: LCR:** glucosa, proteínas, citología y cultivos. Morfología e inmunofenotipo para identificar la presencia de blastos.
- **Médula ósea:** *hipercelular* con infiltración masiva de *blastos monomorfos* y una marcada *disminución de los precursores hematopoyéticos normales*. La presencia de un 20 % o más de blastos se admite como criterio diagnóstico de leucemia aguda, umbral que es importante para hacer el diagnóstico diferencial con los síndromes mielodisplásicos (SMD). Puede ocurrir que el aspirado medular sea muy dificultoso, por la existencia de mielofibrosis asociada (en la megacarioblástica) o por empaquetamiento.

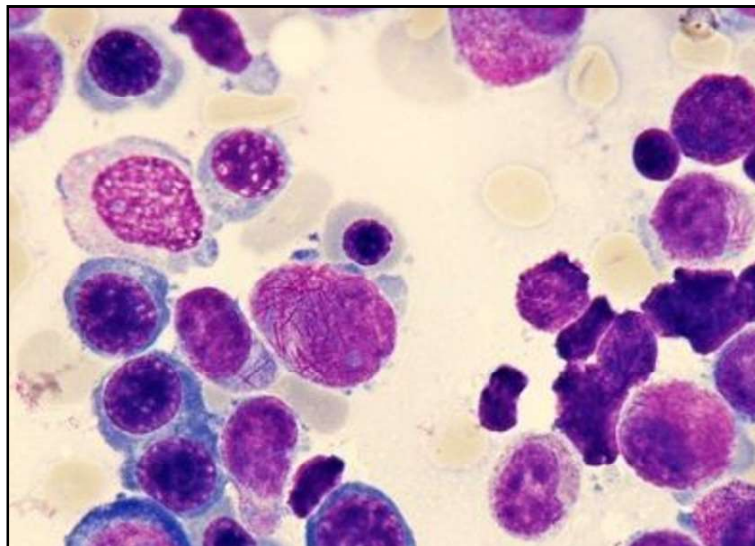
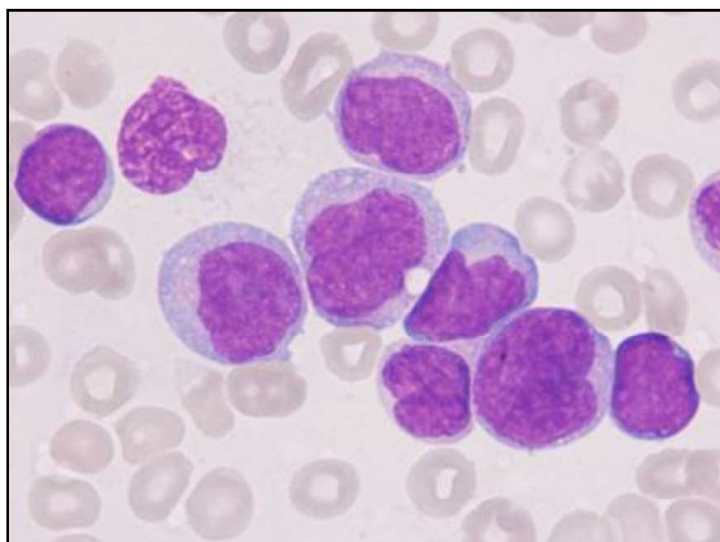
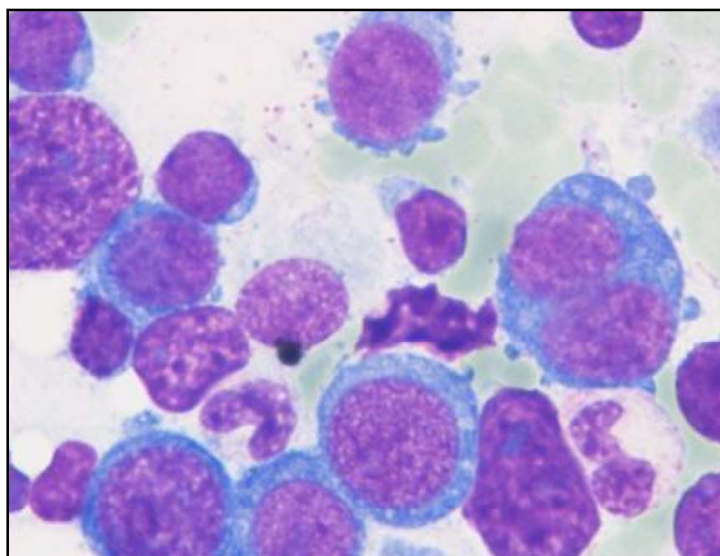


Fig. 11.32 Leucemia promielocítica aguda (Atlas de Gech).



**Fig. 11.33 Leucemia mieloide aguda** (Atlas de Gech).



**Fig. 11.34 Leucemia eritroide aguda** (Atlas de Gech).  
Eritroblastos megaloblásticos y dismórficos, algunos de ellos binucleares

### **Clínica (fig. 11.35)**

- **Insuficiencia de la médula ósea:** la acumulación progresiva de células leucémicas y la producción de factores inhibidores de la hematopoyesis provocan una disminución de los precursores normales de las series eritroide, granulocítica y megacariocítica. Todo ello se traduce en el descenso de las cifras periféricas de hematíes, granulocitos y plaquetas.

Se presenta:

- Síndrome anémico.
- *Susceptibilidad a infecciones:* bacterias, hongos, virus (herpes simple y zóster).
- *Diátesis hemorrágica:* hematomas espontáneos, púrpura petequeal, gingivorragias o epistaxis, hemorragias digestivas, CID.
- **Infiltración de órganos:** la infiltración medular masiva por las células leucémicas puede ocasionar dolor óseo.
- *Adenopatías:* más frecuentes en la LAL (60 %) que en la LMA (20 %), siendo característica la presentación en forma de masa mediastínica en las LAL de células T.
- *Hepatomegalia y esplenomegalia:* moderadas en la mayoría de los pacientes con LAL (80 %) y en una minoría de los que padecen LMA (30 %).



- *Hipertrofia gingival con úlceras orales.*
- *Infiltración de la piel, úlceras dérmicas y anorrectales (LMA con componente monocítico).*
- *Infiltración del sistema nervioso central:* se produce con frecuencia en las LAL y también en los subtipos monocitarios. *Síndrome meníngeo:* cefaleas, náuseas, vómitos y papiledema.
- *Infiltración de pulmón, ojos, nasofaringe, hueso o riñones.*

**Otras manifestaciones:** *astenia, debilidad o pérdida de peso.* Cuando la cifra de blastos circulantes es muy alta, puede producirse el denominado *síndrome de leucostasis*, originado por la obstrucción e invasión de los vasos de la microcirculación por microagregados de células leucémicas.



Fig. 11.35 LMA: clínica (slideshare).

## Tratamiento (fig. 11.36)

### Objetivos:

- Alcanzar la remisión completa (RC).
- Evitar la recidiva leucémica.

**a. Tratamiento de inducción:** los fármacos más efectivos en la LMA son la citarabina y las antraciclinas (daunorrubicina o idarrubicina). El esquema incluye la asociación de citarabina (7 días) e idarrubicina (3 días). Tras uno o dos ciclos, el 60-80 % de los pacientes entran en RC. Los anticuerpos monoclonales anti-CD33 pueden mejorar los resultados. Luego de la terapia de inducción se produce una aplasia profunda y duradera (3-5 semanas) que se asocia a una alta morbilidad (10-15 %) debida a complicaciones infecciosas. La toxicidad aumenta mucho con la edad y con las comorbilidades del paciente (cardiopatía, neuropatía o hepatopatía previas).

Esquema 3+7	
➤	Citosina arabinósido: 100 mg x m <sup>2</sup> /IC/diario/ días 1 – 7
➤	Rubidomicina: 60 mg x m <sup>2</sup> /vía EV/diario/ días 1 - 3
⇌	Si no se obtiene remisión completa con este primer ciclo se aplicará el siguiente esquema:
➤	Citosina arabinósido: 500 mg/m <sup>2</sup> /EV en 3 h c/12 h /días 1-2 y 6-7
➤	Rubidomicina: 60 mg x m <sup>2</sup> /vía EV/ días 3-5

Fig. 11.36 LMA: tratamiento (slideshare).

- **Tratamiento posremisión:** una vez obtenida la RC, se prosigue con un ciclo de consolidación igual a la inducción, seguido de 2 o 3 ciclos de intensificación, que deben incluir *citarabina* en dosis intermedia (4-8 dosis de 0,5-1 g/m<sup>2</sup>) o alta (6-12 dosis de 3 g/m<sup>2</sup>) asociada o no a *mitoxantrona*, *VP-16* o *amsacrina*. Estas terapias pueden dar aplasia de 3-5 semanas de duración. La incidencia de leucemia neuromeningea en la LMA es mucho menor que en la linfoblástica y aparece en las variantes M4 y M5.

- **Trasplante de progenitores hematopoyéticos:** es un tratamiento antileucémico eficaz. Con el trasplante alogénico de hermano o donante no emparentado compatible se obtiene una supervivencia en RC a largo plazo del 40-60 %, en pacientes jóvenes sin comorbilidades. La mortalidad tóxica es elevada (15-25 %) y el riesgo de recidiva es de 20-30 %.

- **Tratamiento de las recaídas:** los pacientes que recidivan tras la quimioterapia tienen mal pronóstico, con una supervivencia inferior a los 6 meses. En estos casos la indicación del trasplante alogénico es precisa.

- **Tratamiento de los pacientes mayores y de la leucemia aguda mieloblástica secundaria:** el tratamiento quimioterápico descrito es mucho menos efectivo y conlleva a una alta morbilidad. Además, la LMA de las personas mayores tiene con frecuencia anomalías citogenéticas o moleculares de alto riesgo. Las formas de LMA secundarias responden mal a la quimioterapia estándar, los porcentajes de RC son del 35-45 % y las remisiones son de corta duración. Los pacientes mayores con cariotipo complejo (más de 3 anomalías cromosómicas) alcanzan con baja frecuencia la RC. Por el contrario, los pacientes mayores con buen estado general, sin comorbilidades y genética intermedia pueden beneficiarse. Se administran agentes hipometilantes: *5-azacitidina* o *decitabina*, citotóxicos: *vosaroxin* o *daunorrubicina* y *citarabina*, inhibidores de tirosinquinasa (de *FLT3* o *cKIT*) o anticuerpos monoclonales (anti-CD33).

- **Tratamiento de la leucemia aguda promielocítica (LAP):** el descubrimiento de la fisiopatología de la leucemia promielocítica y las posibilidades de tratamiento que ha abierto es uno de los hitos más importantes de la terapia oncológica de los últimos 25 años.

La LPA era una LMA mortal tras el diagnóstico, debido a las complicaciones derivadas de la CID, con supervivencia a largo plazo de un 40 %. El tratamiento con **ATRA**, un derivado de la vitamina A, un retinoide que se puede administrar por vía oral. Inicialmente se administraba diariamente durante toda la inducción combinado con la quimioterapia estándar de inducción que en estudios sucesivos se minimizó hasta reducirse a dosis repetidas de *antraciclina* (*idarrubicina*) durante los primeros días de la inducción y ATRA oral diario durante 30-45 días. Con esta pauta se consigue la RC en cerca del 95 % de casos, con poca toxicidad y control de la CID. Se ha logrado una supervivencia del 85-95% a largo plazo.

- **Síndromes linfoproliferativos crónicos:** presentan acúmulos de LB o LT de aspecto morfológico maduro y función anormal. Infiltran sangre periférica y médula ósea.

- **Leucemias linfoides crónicas (fig. 11.37):** linajes B y T.

## Leucemias Crónicas Linfoides

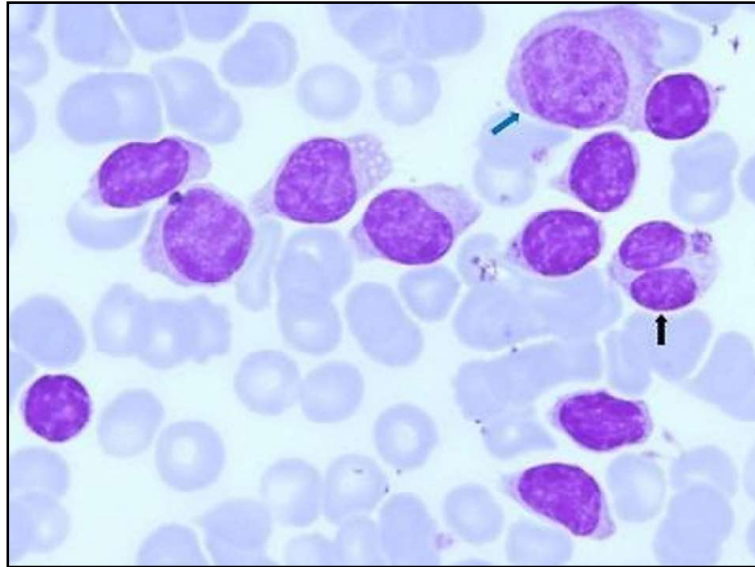
- **Linaje B**
  - Leucemia Linfática Crónica (LLC)
  - Leucemia Prolinfocítica B (LPL-B)
  - Leucemia de células Vellozas (LCV)
- **Linaje T**
  - Leucemia Prolinfocítica T (LPL-T)
  - Leucemia Linfocítica de Células T Granulares
  - Leucemia Agresiva de Células NK
  - Leucemia/linfoma T del Adulto HTLV1+

Fig. 11.37 Leucemias linfoides crónicas (slideplayer).

## 11.4 Leucemia linfática crónica (LLC)

Es una neoplasia linfoide monoclonal de linaje B que se acumulan en sangre periférica, médula ósea, bazo y ganglios linfáticos. Es la leucemia más común en Occidente: 4 a 5 casos/100.000 habitantes/año. Edad media: 72 años. Representa el 65% de las leucemias. Afecta más a los varones que a las mujeres, con una proporción 2:1 y a los sujetos de raza blanca. La enfermedad tiene un curso clínico muy heterogéneo, con pacientes que viven décadas sin necesidad de tratamiento y otros con una evolución rápidamente fatal.

Presenta: *numerosos linfocitos con grandes núcleos basófilos con formas difuminadas (fig. 11.38).*



**Fig. 11.38 Frotis de leucemia linfocítica crónica** (Atlas de Gech).

### Etiología

La etiología de la LLC es desconocida. No se ha relacionado con virus ni con radiaciones ionizantes, aunque la prevalencia es mayor en individuos en contacto con algunos herbicidas. Además, existe un claro componente genético. Se han documentado familias con múltiples casos de LLC y el riesgo de padecer la enfermedad entre los familiares de primer grado es de 2 a 7 veces superior al normal.

Las alteraciones en diversos protooncogenes y/o genes supresores tumorales resultan fundamentales en el desarrollo de la enfermedad. Un 80 % de los pacientes presentan alteraciones citogenéticas. La alteración genética más frecuente en la LLC es la delección 13q que se relaciona con buen pronóstico de la enfermedad. La delección 13q implica la pérdida de dos micro-ARN (mir-15a y mir16-1), lo que confiere ventaja proliferativa a la célula, debido a la supresión tumoral mediada por BCL-2. También se observa la delección 11q (gen *ATM*) y la delección 17p (gen *TP53*) que intervienen en la regulación de la apoptosis. Los linfocitos neoplásicos se acumulan porque tienen una vida media más larga que los normales. Ello es debido a la inhibición de la apoptosis por el gen *BCL-2*, cuya expresión se encuentra aumentada en la LLC. En la evolución clonal de la enfermedad se observa una mayor frecuencia de enfermos con mutaciones del gen supresor tumoral *TP53*. También es relevante el rol del receptor del linfocito B (BCR), en el que un componente crucial es la Ig de superficie (IgS), clave para la supervivencia del LB normal y de los clonales.

## Diagnóstico (fig. 11.39)

**Laboratorio**  
**Marcadores monoclonales**  
**Biología molecular**

- Linfocitosis  $> 5.0 \times 10^9/L$ . Linfocitos pequeños monomórficos con cromatina basofílica fuertemente agrupada en el núcleo; citoplasma débilmente basofílico; sombras o manchas. Anemia
- Trombocitopenia
- Prueba de Coombs directa en el 20% positiva
- Electroforesis de proteínas: hipogammaglobulinemia. 5% banda monoclonal
- Marcación inmunológica con citometría de flujo: positividad para CD 5, CD19, CD20, CD23, CD37, CD40, IgS. Variable CD38
- Anomalías citogenéticas en el 50 %. 13q-; +12q; 11q-; +14q; 17p-.

Fig. 11.39 Diagnóstico de LLC (slideplayer).

## Hemograma (fig. 11.40)

- *Linfocitosis absoluta*: es el dato biológico más característico de la LLC. La cifra de leucocitos es muy variable, pero por sí sola no constituye indicación de tratamiento. El 90 % o más son *linfocitos maduros* aparentemente normales, de pequeño tamaño, núcleo redondo o levemente irregular con la cromatina condensada en grumos y un citoplasma escaso y basófilo. Pueden observarse *prolinfocitos* (linfocitos más grandes con un nucléolo prominente) pero en un porcentaje inferior al 55 %.

- *Anemia normocítica y normocrómica*: en estadios avanzados de la enfermedad. Si existe un componente inmunohemolítico, la prueba de Coombs será positiva y aparecerán esferocitos y aumento de reticulocitos.

- *Trombocitopenia* infiltrativa y/o inmune en estadios avanzados.

- *Proteinograma*: *hipogammaglobulinemia* como consecuencia del trastorno madurativo y funcional de los LB.

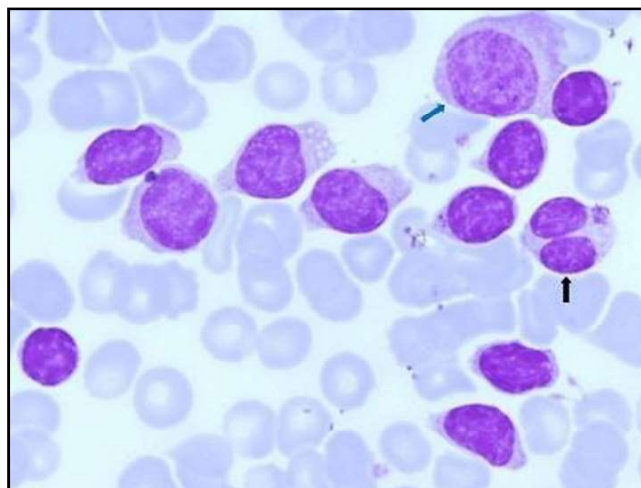
**HEMOGRAMA**

- > Linfocitosis en sangre periférica.
- > Característica la presencia en el frotis de las llamadas "sombras de Gumprecht" que corresponden con células que se han roto.
- > Hipogammaglobulinemia es frecuente
- > No hay blastos, ya que las cél. patológicas son linfocitos maduros

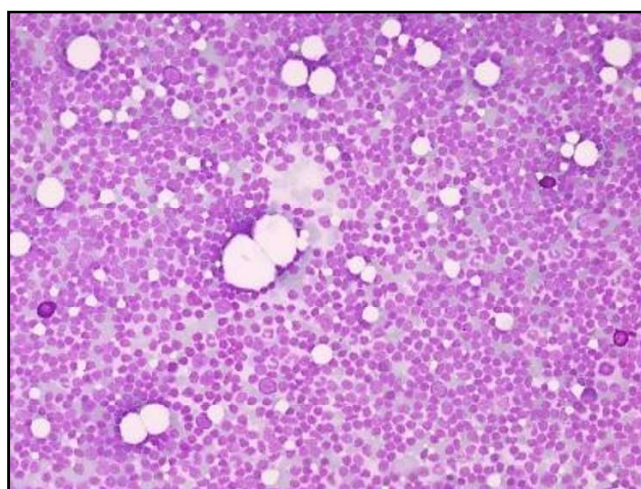
Fig. 11.40 Hemograma de LLC (slideshare).

- **Medulograma (figs. 11.40-11.41)**: médula ósea hiper celular o normocelular con una infiltración linfóide de grado variable ( $> 30\%$ ), con características morfológicas de *linfocitos maduros*, con cromatina en grumos y escaso citoplasma. Patrones: nodular, intersticial, difuso y mixto. Cabe reseñar que el diagnóstico de la LLC no requiere la realización de un aspirado/biopsia de médula ósea, ni de biopsia ganglionar, ya que el inmunofenotipo es suficiente para establecer un diagnóstico de certeza.





**Fig. 11.40 LLC** (Atlas de Gech).



**Fig. 11.41 Infiltrado medular en LLC** (Atlas de Gech).

- **Biopsia ganglionar:** existe una infiltración difusa por *LB maduros*, que adoptan un patrón pseudofolicular con áreas centrales más pálidas, llamadas *centros de proliferación*, en las que existe una proporción variable de prolinfocitos y parainmunoblastos.

- **Fenotipo inmunológico:** son CD5, CD19, CD20, CD23, CD37 positivos y tienen una expresión de IgS, IgM o IgD, con un sólo tipo de cadena ligera ( $\kappa$  o  $\lambda$ ), lo que es indicativo de monoclonalidad. Es llamativa la expresión de CD5, porque suele ser un antígeno de LT maduros. La expresión débil de CD20 y IgS orienta al diagnóstico.

- **Anomalías cromosómicas:** no existe un marcador genético específico que defina la LLC. Con técnicas de FISH se demuestra que alrededor del 80 % de los pacientes presentan anomalías del cariotipo. El estudio de estas alteraciones es muy importante, ya que tienen valor pronóstico y pueden ayudar a la decisión terapéutica. *Anomalías citogenéticas:* 13q-, 12q+, 11q-, 14q+, 17p- (50% de casos).

Las deleciones en 13q14 se encuentran en la mitad de los pacientes y tienen buen pronóstico. La trisomía 12 es la segunda alteración cromosómica en frecuencia (20 %), confiere un pronóstico intermedio y se demostró una relación con mutaciones en *NOTCH1*. Las deleciones en 11q22-q23 que implican al gen *ATM* afectan al 10-20 % de los pacientes y confieren un pronóstico adverso, con adenopatías voluminosas de localización abdominal. Las deleciones del 17p13 afectan a *TP53* y se producen en el 5-10 % de los pacientes en el momento del diagnóstico y hasta en el 25-30 % de los pacientes que sufren recaídas.

- **Reordenamiento genético:** mediante técnicas de biología molecular es posible detectar reordenamientos de los genes que codifican las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras de las Ig en la LLC. El estudio del estado mutacional de estos genes ha permitido descubrir dos formas biológicas de LLC: una con mutaciones somáticas del locus del gen *IGHV* y otro que no tiene mutaciones. Las formas



mutadas tienen un curso más indolente y una supervivencia más larga que las no mutadas. Las *mutaciones genéticas* (fig. 11.42) se estudian mediante técnicas de secuenciación masiva y permiten la evaluación del genoma de la LLC, confirmando su alta heterogeneidad genética y epigenética.

MUTACIONES				
	% al Diagnóstico	Mutación	Sobrevida a 5 años	Sobrevida a 10 años
Alto Riesgo	27%	TP53 y/o BIRC3	51%	29%
Intermedio	39%	- NOTCH1 y/r SF3B1 -del11q22-q23	66%	37%
Bajo Riesgo	17%	Normal/+12	78%	57%
Muy Bajo Riesgo	17%	del13q14	87%	69%

Fig. 11.42 Mutaciones en LLC (slideshare).

Las principales mutaciones genéticas en la LLC son:

- TP53. Relacionadas con muy mal pronóstico y con un aumento de frecuencia en el curso de la enfermedad.
- NOTCH1. Se observa en un 10-15 % de las LLC. Es más frecuente en pacientes con LLC no mutadas y en la trisomía 12. Se ha relacionado con un curso clínico más agresivo.
- SF3B1. Se halla presente en el 5-7 % de los pacientes. Esta mutación comporta mal pronóstico y refractariedad al tratamiento.
- BIRC3. Relacionada también con refractariedad a la fludarabina.
- MYD88. Se observa en el 2-3 % de pacientes y es más frecuente en pacientes con buen pronóstico y patrón mutado de IGHV.

**Alteraciones moleculares** (fig. 11.43): sobreexpresión del gen hcl-2 que provoca apoptosis y alarga la vida media de los LB.

CARACTERÍSTICAS MOLECULARES
➤ En la mayoría de los casos existe sobreexpresión del gen hcl-2, lo que provoca una disminución de la apoptosis con el consiguiente alargamiento de la vida media de los linfocitos B.

Fig. 11.43 Alteraciones moleculares en LLC (slideshare).

### Clínica (figs. 11.44 a 11.47)

La LLC tiene un comienzo lento e insidioso. Los motivos de consulta más frecuentes son las *adenopatías, cansancio, debilidad y pérdida de peso*. Sin embargo, en la actualidad, más del 75 % de los casos se descubre por accidente al realizar un hemograma de rutina en individuos asintomáticos.

- *Adenopatías*: se presentan en diferentes territorios ganglionares simétricos (cervicales, axilares, inguinales). Su tamaño es variable, usualmente moderado, aunque pueden aumentar mucho en estadios avanzados. Tienen consistencia elástica, no están adheridas, son indoloras y pueden causar síntomas compresivos según su localización.

- *Esplenomegalia*: dura e indolora.
- *Hepatomegalia*.

- *Síndrome de insuficiencia medular: anemia, diátesis hemorrágica y tendencia a infecciones.* Es debido a la infiltración de la médula ósea que provoca el desplazamiento de los progenitores hematopoyéticos normales.
- *Sintomatología B o constitucional: fiebre vespertina, pérdida de peso superior (más del 10 % del peso corporal), sudor nocturno.*
- *Infecciones a repetición (Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae), secundarias a hipogammaglobulinemia grave.* Las infecciones son la mayor causa de morbilidad y mortalidad en la LLC.

LLC Síntomas de Presentación	
• Linfadenopatias	(87%)
• Esplenomegalia	(54%)
• Hepatomegalia	(14%)
• Anemia Hemolítica Coombs +	(10%)
• Hipogammaglobulinemia	(10%)
• Hipergammaglobulinemia o aun gammopatía monoclonal	(15%)

Fig. 11.44 LLC (slideplayer).

LLC Características clínicas	
■	Generalmente mayores de 50 años
■	25 % asintomáticos: hallazgo de laboratorio
■	20 % tienen los 3 síntomas B
■	60 % consulta por agrandamiento de ganglios linfáticos
■	Astenia
■	Síntomas de anemia
■	Infecciones bacterianas o virales
■	Púrpura

Fig. 11.45 Clínica de la LLC (slideplayer).

En las figs. 11.46-11.47 se presentan las estadificaciones de Binet y Rai.

Estadificación de Binet			
Estadio	Sangre Periférica	Ganglios Linfáticos	Sobrevida Media (años)
A	Linfocitosis Hb > 10 gr/dl Plaquetas > 100 x 10 <sup>9</sup> /l	< 3 áreas afectadas	> 10
B	Linfocitosis Hb > 10 gr/dl Plaquetas > 100 x 10 <sup>9</sup> /l	> 3 áreas afectadas	7
C	Linfocitosis Hb < 10 gr/dl y/o Plaquetas < 100 x 10 <sup>9</sup> /l	Cualquier N° de áreas	2

Fig. 11.46 Estadificación de Binet (slideplayer).

Estadificación de Rai			
Estad Original	E. Revisado	Sangre Periférica	Sobre Vida (a)
0	Bajo Riesgo	Linfocitosis $>10 \times 10^9/l$ . MO $> 40\%$ de linfocitos	$> 12.5$
I	Riesgo Intermedio	Linfocitosis y adenopatías	8.4
II		Linfocitosis y esplenomegalia y/o hepatomegalia	5.9
III	Alto Riesgo	Linfocitosis y Hb $<11$ g/dl o Hto $<33$ Ganglios, bazo e hígado afecto no	1.6
IV		Linfocitosis. Pla $< 100 \times 10^9/l$ . Anemia y crecimiento de órganos si o no	1.6

Fig. 11.47 Estadificación de Rai (slideplayer).

### Tratamiento (figs. 11.48 a 11.51)

Con la excepción del trasplante alogénico que puede aplicarse a un número muy reducido de pacientes con LLC, no se conoce ningún tratamiento curativo para la LLC. **Opciones terapéuticas:** TACPH, quimioterapia con agente único o combinada.

TRATAMIENTO
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ No se tratan todos los casos de Leucemia linfática crónica.</li> <li>➤ Suele empezar a tratar en los estadios II y en los casos donde haya síntomas debidos a la enfermedad, datos biológicos de mal pronóstico o signos de progresión.</li> </ul>

Fig. 11.48 Tratamiento de la LLC (slideshare).

QUIMIOTERAPIA CONVENCIONAL
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ El tratamiento clásico es clorambucil vía oral de forma intermitente, en ocasiones asociado a prednisona.</li> <li>➤ Es muy útil cuando hay muchos linfocitos y cuando se asocian trastornos autoinmunes.</li> </ul>

Fig. 11.49 Tratamiento de la LLC (slideshare).

Indicaciones de tratamiento
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Edad</li> <li>■ Actividad de la enfermedad</li> <li>■ Enfermedades concomitantes</li> <li>■ Factores pronósticos</li> </ul>
<p><i>PS</i>  <i>Estadio clínico</i>  <i>BMO</i>  <i>CD23 soluble</i>  <i><math>\beta 2</math> microglobulina</i>  <i>Cariotipo</i>  <i>Estado mutacional</i></p>

Fig. 11.50 Tratamiento de la LLC (slideplayer).



Fig. 11.51 Tratamiento de la LLC (slideplayer).

#### - Agentes alquilantes:

- *Clorambucilo*: es el más empleado y puede administrarse como monoterapia, ajustando la dosis (4-8 mg por vía oral, diario) según el hemograma, hasta que el recuento leucocitario se normalice. Con más frecuencia se utiliza en dosis altas intermitentes, según el siguiente esquema: 0,8 mg/kg/día (40-80 mg) por vía oral, un solo día cada 3-4 semanas, hasta alcanzar la máxima respuesta. A día de hoy, el clorambucilo se reserva fundamentalmente para pacientes de edad avanzada, a menudo combinado con anticuerpos monoclonales anti-CD20.

- *Ciclofosfamida*: no tiene resistencia cruzada con el clorambucilo y se emplea como alternativa al mismo, ya que parece tener una eficacia similar en la LLC y combinado con los análogos de las purinas, muestra un efecto sinérgico beneficioso.

- *Poliquimioterapia tipo R-CHOP* (*rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona*): se reserva para pacientes con síndrome de Richter.

#### - Análogos de las purinas:

- *Fludarabina*: LLC en menores de 70 años y con buen estado general.

- *Esquema FCR* (*fludarabina, ciclofosfamida y rituximab*). La combinación de 6 ciclos de FCR produce unas respuestas globales del 90 % y un 45 % de respuestas completas. Es importante recordar que la fludarabina produce una inmunosupresión celular intensa y prolongada por disminución de los linfocitos CD4, lo que determina un aumento de las infecciones por virus y gérmenes oportunistas. Es recomendable realizar estudios serológicos virales antes de iniciar el tratamiento e iniciar una profilaxis antiinfecciosa con trimetoprim/sulfametoxazol y aciclovir.

#### - Anticuerpos monoclonales:

- *Alemtuzumab*: es un anticuerpo humanizado dirigido al antígeno CD52 presente en los LT, pero que también se expresa en los LB de la LLC. Se ha empleado como tratamiento de rescate pero ocasiona una profunda inmunodepresión y se asocia a tasas altas de reactivación de CMV y al desarrollo de infecciones oportunistas, por lo que su uso es muy limitado en el momento actual.

- *Rituximab*: es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 ampliamente utilizado en el tratamiento de neoplasias linfoides CD20+. Se demostró un gran sinergismo con la fludarabina y la ciclofosfamida en la combinación FCR. Puede producir síndrome de lisis tumoral en los pacientes con recuentos linfocitarios altos, por lo que en estos casos es recomendable un ajuste de dosis en el primer ciclo y el uso de alopurinol preventivo.

- *Obinutuzumab y ofatumumab*: son anticuerpos monoclonales anti-CD20 de segunda generación. Han sido aprobados en combinación con clorambucilo.

#### - Inhibidores del receptor del LB:

Se ha visto que la vía de señalización del receptor del LB tiene un papel clave en la supervivencia de las células de LLC. Existen múltiples quinasas que participan en la señalización del BCR: *tirosinquinasa de Bruton* (BTK), *tirosinquinasa del bazo* (Syk), *ZAP70*, *quinasas de la familia Src* (sobre todo Lyn) y *fosfatidilinositol-3-quinasa* (PI3K).



- **Inhibidores de BTK:** el *ibrutinib* es un inhibidor irreversible de BTK que se administra por vía oral (420 mg/día). Una de sus ventajas es la baja frecuencia de mielotoxicidad. Entre los efectos adversos destaca una mayor tendencia al sangrado, el desarrollo de fibrilación auricular, diarrea leve e infecciones.

- **Inhibidores de PI3K:** *idelalisib* es un inhibidor oral selectivo de la isoforma PI3K $\delta$ , que induce apoptosis en las células de LLC dependiente de tiempo y de dosis, sin afectar a la inmunidad mediada por LT, células NK, ni citotoxicidad mediada por anticuerpos. Los efectos adversos grado 3-4 de este fármaco son neutropenia, trombocitopenia, elevación de transaminasas, diarrea y fiebre.

#### - **Inhibidores de BCL-2:**

La proteína BCL-2 regula la apoptosis y forma parte de la vía de señalización de P53. BCL-2 está sobreexpresada en algunos pacientes con LLC y se asocia con mayor resistencia a fármacos y supervivencia del tumor. El *venetoclax* es eficaz en los pacientes con LLC y delección 17p y puede modificar la estrategia terapéutica de estos pacientes.

- **Esteroides:** la *prednisona* se usa habitualmente en el tratamiento de primera línea de la anemia hemolítica y de la trombocitopenia autoinmunes en dosis de 1 mg/kg/día.

- **Esplenectomía:** en algunos pacientes con hiperesplenismo, en los que presentan anemia hemolítica o trombopenia inmunes que no mejoran con esteroides o rituximab.

- Trasplante de médula ósea alogénico:

Está indicado en los pacientes jóvenes con donante HLA compatible que no responden al tratamiento y con factores de muy mal pronóstico, como los que presentan anomalías de *TP53*. La recomendación actual es intentar primero un inhibidor de BTK o PI3K antes de proceder con el trasplante, por lo que el número de trasplantes se ha reducido mucho en los últimos años.

## 11.5 Leucemia prolinfocítica B (LP-B) (figs. 11.52-11.53)

La leucemia prolinfocítica B (LP-B) es muy poco frecuente y afecta por igual a varones y a mujeres de 65-70 años. Más del 55% son *prolinfocitos neoplásicos* que se diferencian de los linfocitos de la LLC por tener un mayor tamaño, un citoplasma más abundante y un núcleo con la cromatina menos condensada, en el que destaca un nucléolo prominente.

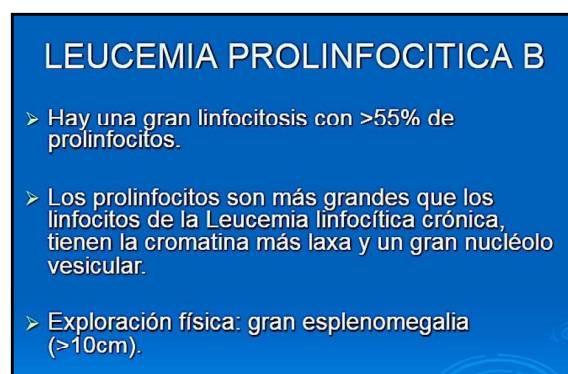


Fig. 11.52 Leucemia prolinfocítica B (LP-B)(slidesahare).

### Diagnóstico

Presenta linfocitosis y gran densidad de *Ig monoclonal*. Es *FMC7+* y suelen ser CD5, CD23 y CD43 negativos. Los estudios citogenéticos y moleculares demuestran que un 50% de los pacientes presentan delección de 17p y ausencia de mutaciones de los genes *IGHV* que explican el curso clínico agresivo y la resistencia al tratamiento. Es importante realizar estudios citogenéticos o de FISH porque muchos de los pacientes que se diagnosticaban como LP-B, en realidad presentaban una t(11;14) y hoy serían diagnosticados como un linfoma del manto leucemizado.

### Clínica

- *Esplenomegalia gigante con ausencia de adenopatías.*



### Tratamiento:

La LP-B tiende a progresar más rápidamente que la LLC típica y la respuesta al tratamiento es pobre, con una mediana de supervivencia de 2-3 años.

- *Poliquimioterapia tipo CHOP y análogos de las purinas*: respuestas de corta duración.
- *Esplenectomía*: puede mejorar los síntomas de algunos pacientes.
- *Inmunquimioterapia (R-CHOP)*.
- *Trasplante de progenitores hematopoyéticos*.

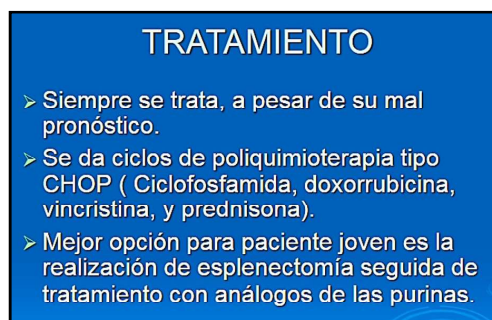


Fig. 11.53 Tratamiento de la LP-B (slidesahare).

## 11.6 Leucemia prolinfocítica T (LP-T)

En ocasiones la leucemia prolinfocítica es de estirpe T (LP-T).

### Diagnóstico

- *Linfocitosis* muy marcada.
- *Fenotipo inmunológico T colaborador* (CD3+CD4+, CD8-).

### Clínica

- *Hepatoesplenomegalia*.
- *Afectación* cutánea y de serosas (derrame pleural, ascitis) con un curso más agresivo que el de la LP-B.

### Tratamiento

- *Alemtuzumab (anti-CD52)* es el tratamiento de elección. La deoxicoformicina también puede ser de utilidad. La supervivencia es inferior a 1 año.
- *Trasplante alogénico*: en los pacientes que tengan la edad y el donante apropiado.

## 11.7 Leucemia de células vellosas (LCV) o tricoleucemia

Enfermedad (2%) rara con proliferación clonal de LB. Afecta a varones de mediana edad. Los linfocitos presentan prolongaciones en forma de pelos y un halo perinuclear con un aspecto de huevo frito. El *tricolinfocito* es fosfatasa ácida +. Presenta pequeñas inclusiones que en ME corresponden al complejo ribosómico-lamelar.

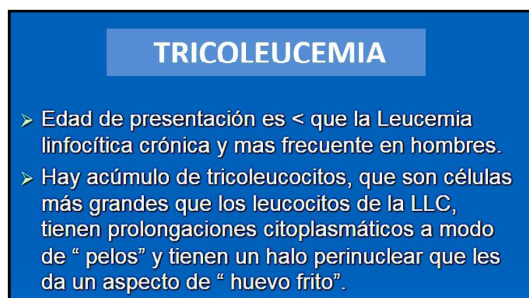


Fig. 11.54 Tricoleucemia (slidesahare).

## Diagnóstico

- *Pancitopenia con disminución de los granulocitos y monocitos*, así como un porcentaje variable de *tricolinfocitos* (10-50%).
- *Fenotipo inmunológico*: es compatible con una linfoproliferación B (IgS monoclonal), siendo característica la positividad para la anexina A1. Son CD103+, CD123+, CD25+, CD11c y FMC 7+.
- *Estudios moleculares*: demuestran que la inmensa mayoría de casos de la tricoleucemia clásica presentan la mutación V600E en el gen *BRAF*. Esta mutación es altamente sensible y específica.
- *Aspirado medular*: suele ser dificultoso por la existencia de fibrosis medular.
- *Biopsia ósea*: se descubre infiltración.
- *Bazo*: afectación de la pulpa roja, la formación de seudosinusoides y la atrofia de la pulpa blanca.

## Clínica (fig. 11.55)

- *Esplenomegalia* marcada.
- *Linfoadenopatía*: mínima o nula.
- Síndrome anémico y diátesis hemorrágica.
- *Infecciones oportunistas pulmonares*.

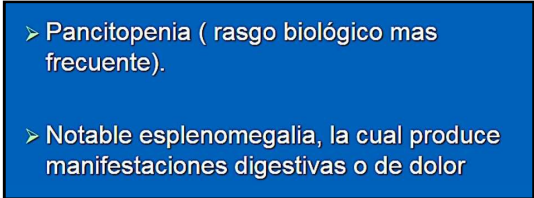
- 
- Pancitopenia ( rasgo biológico mas frecuente).
  - Notable esplenomegalia, la cual produce manifestaciones digestivas o de dolor

Fig. 11.55 Tricoleucemia (slidesahare).

## Tratamiento (Figs. 11.56-11.57)

### TRATAMIENTO


- 
- No todos los casos se tratan..
  - Sólo si hay citopenias intensa( anemia, trombocitopenia, granulocitopenia), infiltración medular >50%, infiltración cutánea, esplenomegalia sintomática o clínica de fenómenos autoinmunes.

Fig. 11.56 Tricoleucemia (slidesahare).

- *Control clínico en los pacientes asintomáticos*.
- *Esplenectomía*: tiene un papel paliativo, estando indicada en los pacientes con esplenomegalias masivas dolorosas.
- *Agentes alquilantes*: son poco satisfactorios y pueden aumentar el riesgo de infección que es la principal causa de muerte.
- *Análogos de las purinas*: 2-clorodeoxiadenosina (0,1 mg/m<sup>2</sup> en perfusión continua durante 7 días, o en perfusión de 2 hs durante 5 días o administrada por vía subcutánea) y la *deoxicoformicina* (4 mg/m<sup>2</sup> IV cada 2 semanas), obtienen una respuesta clínica y hematológica completa y duradera en el 75-90 % de los pacientes. Se está investigando la combinación de análogos de purinas con *rituximab*, un anticuerpo monoclonal anti-CD20.
- *Interferón  $\alpha$  recombinante*: en dosis de 3 millones de unidades en días alternos induce respuestas en más del 80 % de los pacientes, pero solo el 10 % de ellas son completas, y duran poco tiempo tras retirar el fármaco.
- *Vemurafenib* (inhibidor de *BRAF*) y *moxetumomab pasudotox* (anti-CD22 conjugado con una toxina).



Fig. 11.57 Tricoleucemia (slidesahare).

## 11.8 Leucemia linfocítica de células T granulares

Esta leucemia forma un grupo heterogéneo bajo el punto de vista clínico y fenotípico. Se pueden considerar dos grupos principales: origen linfoide T y NK. Presenta *linfocitos granulares* con un citoplasma abundante portador de gránulos azurófilos prominentes. A nivel ultraestructural, se observan gránulos con estructuras tubulares paralelas que contienen proteínas citolíticas: perforinas y granzima A.

### Diagnóstico

- *Linfocitosis*: de grado variable.
- *Fenotipo de LT citotóxico maduro*: CD3+, CD8+, TCRαβ+, CD16+ y negativos para el CD56 (85% de los casos). Mucho más raras son las variantes con fenotipo CD4+ o TCRγδ+.
- *Neutropenia grave*: asociada o no a anemia.
- *Hipergammaglobulinemia, autoanticuerpos, complejos inmunes*.

### Clínica

- *Esplenomegalia moderada*.

### Tratamiento:

- *Factor estimulante de crecimiento granulocítico (G-CSF)*: para la neutropenia.
- *Metotrexato, ciclosporina A, esteroides, ciclofosfamida y pentostatina*.

## 11.9 Leucemia de células NK

Algunos pacientes presentan una linfocitosis con elementos morfológicos parecidos a los linfocitos grandes granulares, pero el inmunofenotipo demuestra que se trata de una *proliferación de células NK maduras*. Suelen asociarse a otras enfermedades como tumores sólidos, vasculitis, neuropatía y procesos autoinmunes.

### Diagnóstico

- *Fenotipo*: se caracterizan por un aumento persistente en la sangre periférica de células con fenotipo NK: CD3-, CD16+, CD56+ débil, TIA1, granzima B y M+.

## 11.10 Leucemia-linfoma T del adulto HTLV1+

Es una neoplasia de LT maduros. La proliferación clonal está directamente relacionada con la infección por el virus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1) integrado al genoma de las células neoplásicas. La leucemia-linfoma T del adulto es una enfermedad endémica del sudoeste del Japón, regiones de África y del Caribe. Se han reconocido formas clínicas agudas, linfomatosas, crónicas y latentes. La más frecuente es la aguda.

## Diagnóstico

- *Linfocitos atípicos con núcleo plegado en hoja de trébol*: sangre periférica y médula ósea.
- *Fenotipo inmunológico*: corresponde a LT cooperadores (CD4+, CD8-), aunque *in vitro* se comportan funcionalmente como linfocitos T supresores.
- *Hipercalcemia*.
- *LDH: elevada*

## Clínica

- *Adenopatías generalizadas*.
- *Esplenomegalia*.
- *Lesiones dérmicas de tipo nodular*.
- *Lesiones óseas*.

## - Tratamiento

- *Interferón  $\alpha$  y zidovudina*.
- *Poliquimioterapia*: en formas linfomatosas, acompañada de tratamiento antirretroviral.
- *Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos*.
- *Mogamulizumab* (anticuerpo monoclonal anti-CCR4).

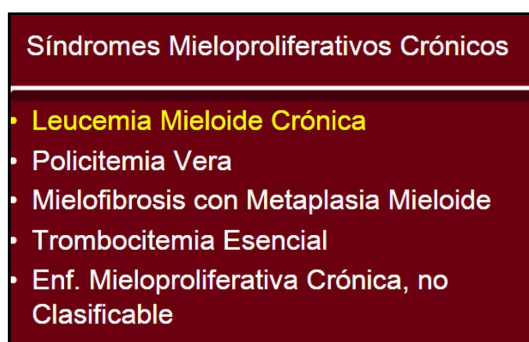
- **Neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMP)** incluyen un grupo de hemopatías clonales íntimamente relacionadas. Las NMP son enfermedades que afectan sobre todo a adultos entre los 50 y los 70 años de edad, y su incidencia oscila entre 6-10 casos por cada 100.000 habitantes/año.

La célula diana de la alteración clonal es la *célula tronco o célula madre (stem) mieloide* que origina afectación de las líneas granulocítica-monocítica, eritroide y megacariocítica. Inicialmente, todas presentan una proliferación incrementada y maduración de las tres líneas en la médula ósea y sangre periférica (panmielosis), aunque con predominio específico de una línea en cada enfermedad concreta. Son enfermedades crónicas, con una historia natural larga, que en el curso de su evolución pueden sufrir una progresión a fases más agresivas, que terminan en fallo medular debido a mielofibrosis o se transforman en leucemia aguda.

## Clasificación (fig. 11.58)

- **Leucemia mieloide crónica (LMC)**: proliferación granulocítica.
- **Policitemia vera (PV)**: proliferación eritroide.
- **Trombocitemia esencial (TE)**: proliferación megacariocítica.
- **Mielofibrosis primaria (MFP)**: proliferación megacariocítica asociada a proliferación fibroblástica reactiva.

Según clasificación de la OMS (2016) se catalogan las distintas entidades en función de sus características morfológicas, citogenéticas y moleculares. La diferencia fundamental con respecto a la clasificación previa (OMS 2008) es que la **mastocitosis** no se incluye ya en el apartado de las NMP, sino que figura como una entidad aparte.



**Fig. 11.58** Síndromes mieloproliferativos crónicos (slideplayer).

## Etiología

Las NMP carecen de etiología conocida, aunque se han relacionado algunos casos con la exposición a radiaciones ionizantes y determinados solventes orgánicos. Recientemente se ha observado que algunos individuos tienen una cierta predisposición a desarrollar NMP en base a determinados polimorfismos genéticos. El más importante es el denominado haplotipo 46/1 del gen *JAK2* que se asocia a un riesgo entre 3 y 5 veces superior de desarrollar una NMP con mutación activadora del gen *JAK2*. La teoría patogénica aceptada considera a las NMP como panmielopatías clonales, es decir, que como consecuencia de un estímulo oncogénico se produce la transformación maligna y posterior expansión clonal de una célula troncal hematopoyética pluripotente CD34+.

### - Anomalías citogenéticas y moleculares:

- LMC: t(9;22) (con el reordenamiento *BCR-ABL*).

- **Mutaciones:** gen *JAK2*, gen de la calreticulina (*CALR*), gen del receptor de la trombopoyetina (*c-MPL*), gen del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (*PDGFR*), gen del receptor del factor de crecimiento fibroblástico (*FGFR1*) y granulocítico (*CSF3R*) y gen del receptor del *stem cell factor* (*KIT*). El clon neoplásico tiene una gran inestabilidad genética, por lo que puede dar lugar a subclones con alteraciones secuenciales del cariotipo y comportamiento biológico progresivamente anómalo.

Suelen cursar con *esplenomegalia* y *hepatomegalia*, ocasionadas por el secuestro celular y por el desarrollo de hematopoyesis extramedular.

## 11.11 Leucemia mieloide crónica (LMC)

La LMC es una *neoplasia mieloproliferativa clonal de células madre* caracterizada por hiperplasia que compromete todas las líneas mieloides con gran aumento en la cifra total de leucocitos y granulocitos. Las células proliferantes presentan el **cromosoma Filadelfia (Ph')** y/o el reordenamiento *BCR-ABL*. La LMC representa el 15% de todas las leucemias humanas, tiene un ligero predominio masculino y se da con más frecuencia en la quinta y sexta décadas de la vida. Su incidencia anual es de 1-3 casos por cada 100.000 habitantes.

### Patogenia: el cromosoma Filadelfia (figs. 11.59-11.60)

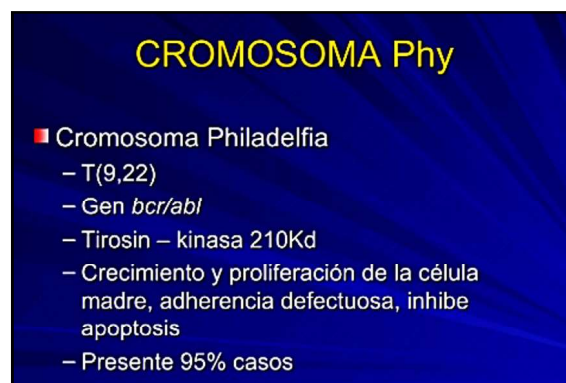


Fig. 11.59 Cromosoma Ph (slideshare).

El *cromosoma Ph'* es un cromosoma 22 disminuido de tamaño a consecuencia de un intercambio de material genético o traslocación recíproca con el cromosoma 9, designándose en términos citogenéticos como t(9;22)(q34;q11). El punto de rotura del cromosoma 22 es altamente específico y está restringido a una pequeña región de 5,8 kilobases (kb) dentro del gen *BCR*, denominada M-*BCR* (*major-breakpoint cluster region*), mientras que el punto de rotura en el cromosoma 9 es variable. El material genético intercambiado incluye el protooncogén *ABL*, situado inicialmente en el cromosoma 9, que se desplaza al cromosoma 22. El resultado de la fusión del gen *ABL* con las secuencias de ADN residuales del gen *BCR* situado en el brazo largo del cromosoma 22 es la creación de un nuevo gen quimérico (gen *BCR-ABL*),



que se transcribe en un ARNm anormal y éste a su vez codifica la síntesis de una proteína de fusión de 210 kb (la proteína BCR-ABL, p210), con actividad *tirosinquinasa* que no responde a la regulación normal, está permanentemente activada y es responsable de la activación de otras vías de transducción de señales al núcleo celular, que son determinantes en la adquisición del fenotipo leucémico en la LMC, caracterizado por el aumento de la proliferación celular, la reducción de la adhesión celular al estroma y la disminución de la apoptosis. El gen *BCR-ABL* estimula la producción de radicales libres de oxígeno a la vez que interfiere en los mecanismos de reparación del ADN, lo que promueve la adquisición de nuevas alteraciones moleculares en las células proliferantes. El conocimiento de esta patogenia ha tenido una enorme trascendencia para el desarrollo de fármacos dirigidos contra la diana molecular de la enfermedad, como el *imatinib*, que bloquea la actividad tirosinquinasa del *BCR-ABL*.

El lugar de rotura en el gen *BCR* puede influir en el fenotipo de la enfermedad. En la mayoría de los casos se produce en la región M-BCR, abarcando los exones 12-16, lo que da lugar a la proteína p210. Más raramente el punto de rotura ocurre en la región  $\mu$ BCR, abarcando los exones 17-20 y esto ocasiona una proteína de fusión de mayor tamaño: la p230. Los pacientes con esta proteína de fusión presentan una maduración neutrofílica y/o trombocitosis más prominentes. Cuando el punto de rotura se produce en la m-BCR (*minor-breakpoint cluster region*) que abarca los exones 1-2 del gen *BCR*, la proteína de fusión es de menor tamaño, p190, y con frecuencia se asocia a la leucemia aguda linfoblástica Ph' positiva. La m-BCR también puede darse en la LMC, y estos casos se asocian a monocitosis absoluta y pueden simular una leucemia mielomonocítica crónica.

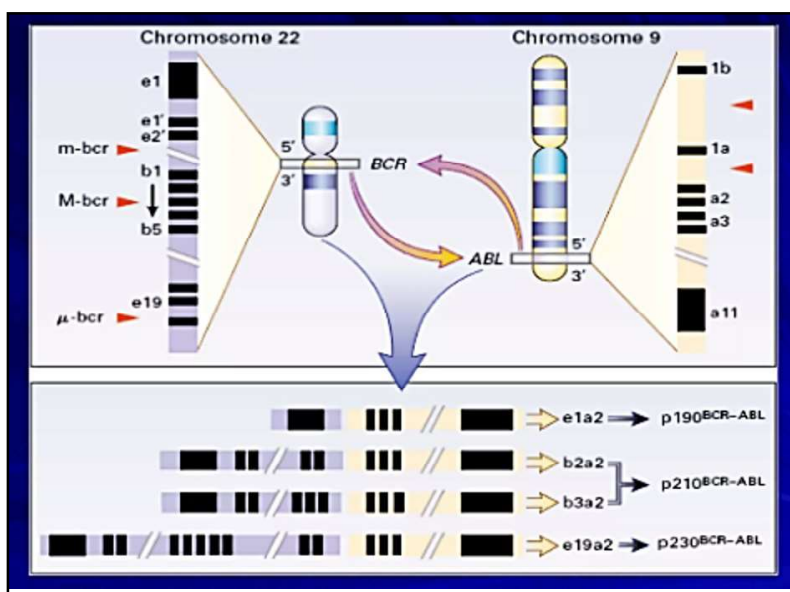


Fig. 11.60 Cromosomas 22 y 9 (slideshare).

El clon maligno sufre nuevas mutaciones que se manifiestan por la aparición de alteraciones citogenéticas añadidas al cromosoma Ph' y nuevas anomalías moleculares en los genes *TP53*, *p16*, *RAS*, *MYC* o *EVII*. Se observa una pérdida de la capacidad de diferenciación y maduración, con la consiguiente acumulación de células leucémicas inmaduras en médula ósea, sangre periférica y otros órganos. Esta leucemia aguda terminal o CB puede presentarse de forma abrupta o tras una fase intermedia caracterizada por el deterioro clínico del paciente (fase acelerada). La CB es de estirpe mieloide en el 70% de los pacientes y linfóide en el 20-30%.

La LMC fue la primera neoplasia en la que se descubrió la asociación con una anomalía citogenética adquirida. El estudio molecular de esta alteración citogenética permitió descubrir la base patogénica de la enfermedad y diseñar la primera molécula enfocada a una diana molecular, el *imatinib* que ha abierto una nueva era en la terapia antitumoral.

La presencia de una anomalía cromosómica específica, el **cromosoma Ph'**, confirma que la LMC es una enfermedad clonal que resulta de la transformación maligna de una célula progenitora pluripotencial hematopoyética. La anomalía está presente en: granulocitos, monocitos, serie roja, megacariocitos y linfocitos, por lo que la LMC es considerada un trastorno de la *célula madre pluripotencial* (UFC-LM).

#### Diagnóstico (figs. 11.61- 11.65)



Fig. 11.61 LMC: diagnóstico (slideshare).

- **Hemograma:** leucocitosis a expensas de granulocitos de morfología normal en todos los estadios de maduración. En el frotis predominan: neutrófilos segmentados, cayados y mielocitos, aunque también se observan abundantes metamielocitos, promielocitos y algunos mieloblastos (< 10 %). En el recuento celular la aparición de un doble pico de segmentados-cayados y de mielocitos, con un menor número de metamielocitos, es sumamente característico de la LMC. No hay rasgos displásicos significativos.

- **Basofilia absoluta:** es un hallazgo constante y típico de la LMC.
- **Eosinofilia absoluta.**
- Monocitosis (más rara).
- **Anemia normocítica y normocrómica:** se agrava en relación con el grado de insuficiencia medular.
- **Trombocitosis:** en la mitad de los casos y suele desaparecer en estadios avanzados de la enfermedad, ya sea por insuficiencia medular o por hipersplenismo.

- **Mielograma:** médula ósea hiper celular, con una marcada *hiperplasia granulocítica* a expensas de mielocitos y de elementos maduros, aunque están representados todos los estadios de diferenciación. También se aprecia basofilia y eosinofilia. Los precursores eritroides están proporcionalmente disminuidos (relación mielo-eritroide superior a 20:1). Los megacariocitos están aumentados y suelen tener un tamaño más pequeño del normal (megacariocitos enanos), con núcleos hipolobulados. El número de blastos es inferior al 5% en la FC.

- **Biopsia ósea:** no es rara la presencia de histiocitos azul marino, o células pseudo-Gaucher, como consecuencia del acúmulo de detritus por la excesiva destrucción celular.

- **Fosfatasa alcalina granulocítica (FAG):** disminuida o ausente en más del 90 % de los pacientes.
- **Vitamina B<sub>12</sub> sérica, ácido úrico y la lactatodeshidrogenasa (LDH):** elevados. Todo ello como expresión del aumento del recambio celular.

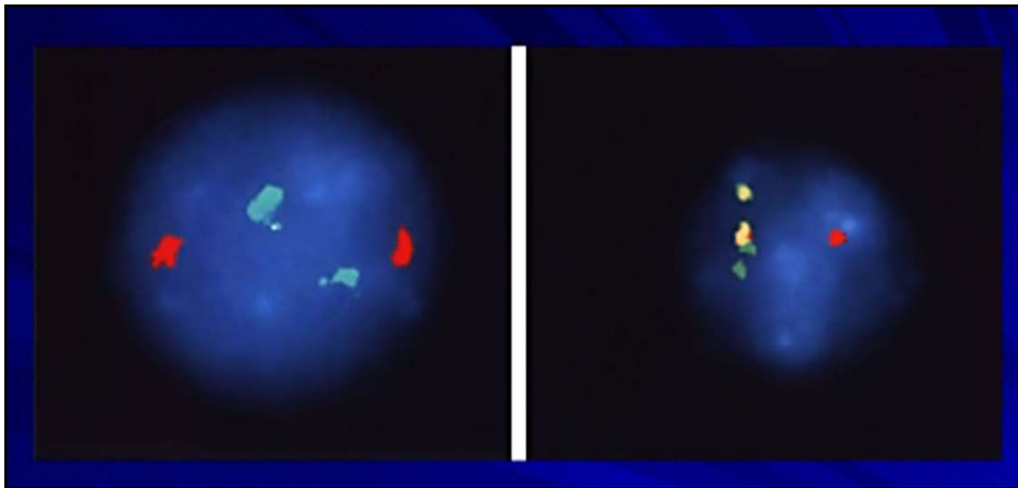
- **Citogenética:** cromosoma Ph' en el 95 % de los pacientes. Los casos restantes pueden tener traslocaciones variantes que involucren a otros cromosomas.

- **Estudio molecular:** mediante técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) sirve para detectar el ARN quimérico BCR-ABL. Este estudio es positivo en todos los casos Ph-positivos y en el 60 % de los Ph-negativos.

## Leucemia Mieloide Crónica Citogenética

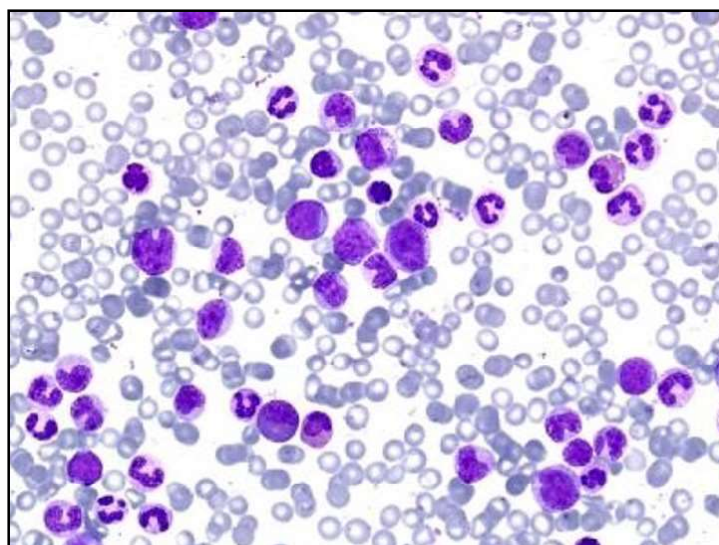
- Cromosoma Filadelfia
- Acortamiento del brazo largo del cromosoma 22 (22q-)
- Es el producto de la translocación  $t(9;22)(q34;q11)$
- Esta traslocación origina dos nuevos genes: el BCR/ABL sobre el cromosoma 22 y su recíproco ABL/BCR sobre el cromosoma 9
- La proteína de fusión BCR/ABL tiene actividad de tirosina quinasa, responsable de la leucemogénesis
- Según el sitio de ruptura en el gen BCR se obtienen proteínas quiméricas de 190, 210 y 230 Kd

**Fig. 11.62 LMC. Diagnóstico: citogenética** (slideplayer).

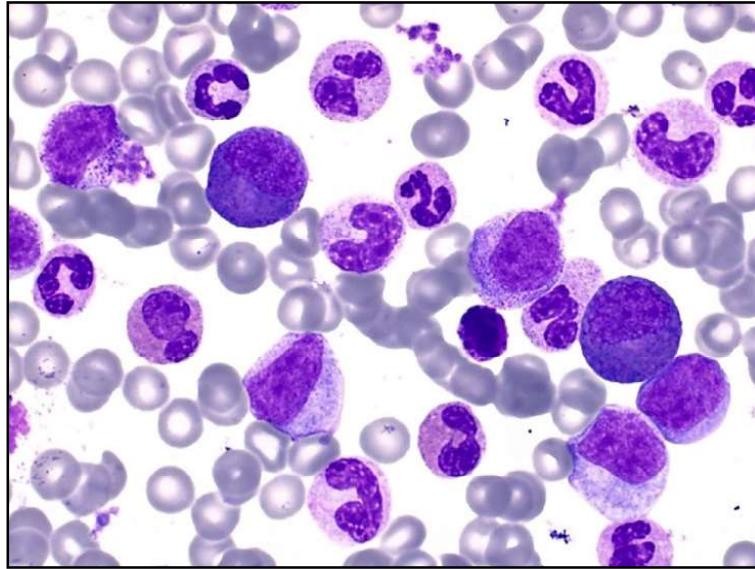


**Fig. 11.63 LMC. Diagnóstico: citogenética** (slideshare).

LMC FISH Gen bcr en rojo y abf en verde. Izq.: Patrón normal. Der: patrón bcr/abl -Phy.



**Fig. 11.64 LMC: frotis** (Atlas de Gech).



**Fig. 11.65 LMC: frotis** (Atlas de Gech).

### Clínica

- *Leucocitosis*: descubrimiento accidental en más de la mitad de los casos.
- Síndrome anémico progresivo, *astenia*, *anorexia*, *sudor nocturno*, *pérdida de peso*.
- *Esplenomegalia*: sensación de saciedad precoz, plenitud posprandial o dolor en el hipocondrio izquierdo.
- *Dolores óseos generalizados*.
- *Leucostasis*, con *trastornos visuales*, *síntomas neurológicos*, *pulmonares* o *priapismo*.
- Cólicos renales o artritis gotosa: por depósito de ácido úrico.

**Exploración física:** palidez cutaneomucosa, esplenomegalia (bazo firme y no doloroso), hepatomegalia. Las adenopatías son raras. Con leucostasis: dilatación de las venas retinianas y hemorragias con una típica área blanca central.

Fases de aceleración o transformación blástica: síntomas de insuficiencia medular (anemia y/o trombopenia), deterioro del estado general y aumento de la esplenomegalia.

**Fases:** crónica (FC), acelerada/aguda (FA9, crisis blástica (CB) (**figs. 11.66 a 11.69**).

<b>Fase Crónica</b>
– Blastos menos 10%
– Basófilos menos 20%
– No alteración clonal
<b>Fase Acelerada</b>
– Blastos 10-19%
– Basófilos sangre periférica $\geq 20\%$
– Trombocitopenia o trombocitosis severa
– Incremento de esplenomegalia
– Evolución clonal
<b>Fase Blástica</b>
– Blastos $\geq 20\%$
– Proliferación extramedular
– Grandes focos blastos en médula ósea

**Fig. 11.66 Fases de la LMC** (slideshare).



### LMC Clínica y Diagnóstico Fase Crónica

**Clínica:** Fatiga, anorexia, pérdida de peso, plenitud gástrica, esplenomegalia, hepatomegalia.

**Sangre periférica:** leucocitosis neutrofílica (>25.000), con predominio de mielocitos y neutrófilos maduros. Blastos 1% a 3%, eosinofilia, basofilia, trombocitosis (> 500.000), FAL ↓, hiperuricemia, B12 sérica y LDH elevadas.

**MO:** hipercelularidad, disminución de tejido adiposo, aumento de la relación M/E (10-30/1), escasos blastos, predominio de mielocitos y metamielocitos. Blastos + PM < 10% celularidad total. Leve aumento de fibras de reticulina .

Fig. 11.67 Fase crónica de la LMC (slideplayer).

### LMC Clínica y Diagnóstico Fase Acelerada

- Fiebre, dolores óseos, sudores nocturnos
- Esplenomegalia progresiva resistente a la quimioterapia
- Aumento del score FAL
- Anemia, trombocitopenia (<100.000) y leucocitosis resistentes a la quimioterapia.
- Trombocitosis inexplicable. Basofilia >20%
- Blastos en S/P o MO entre 10% a 20%
- Blastos + promielocitos en MO > 30%
- Anomalías citogenéticas adicionales

Fig. 11.68 Fase acelerada de la LMC (slideplayer).

### LMC Clínica y Diagnóstico Crisis Blástica

Se define por la presencia de >30% de blastos en S/P o MO

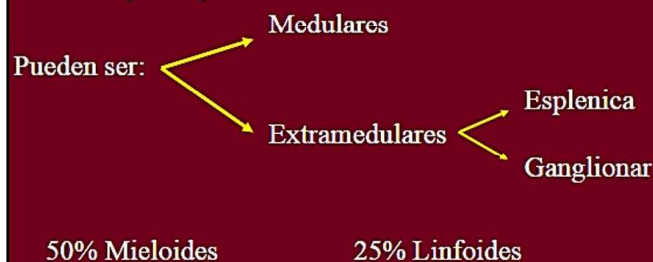


Fig. 11.69 Crisis blástica (slideplayer).



La evolución natural de la enfermedad en la mayoría de los pacientes, hasta la llegada de los inhibidores de tirosinquinasa (ITC), era la de pasar de una fase crónica (FC), fácilmente controlable con el tratamiento, a una fase aguda (FA) caracterizada por el deterioro clínico progresivo del paciente. El resultado final en pocos meses de evolución de la FA era la proliferación difusa de células blásticas inmaduras en la sangre periférica y en la médula ósea, es decir, la transformación a crisis blástica (CB) que era refractaria al tratamiento y determinaba la muerte del paciente. Hasta el 70% de las CB son de estirpe mieloide y el 20-30%, de estirpe linfóide. Se admite que un paciente está en CB cuando la cifra de blastos es del 20% o mayor en la sangre periférica o en el aspirado medular, o si en la biopsia ósea aparecen agregados de blastos.

#### Tratamiento (figs. 11.70-11.77)



**Tratamiento Objetivos**

- 1- Controlar las manifestaciones hematológicas de la enfermedad.
- 2- Prevenir la progresión de la enfermedad a una crisis blástica, y por lo tanto prolongar la supervivencia. (la supresión del clon Ph<sup>+</sup> debe ser el objetivo de toda estrategia terapéutica)

Fig. 11.70 Tratamiento: objetivos (slideplayer).



**LMC Tratamiento Específico**

- Busulfan
- Hidroxiurea
- INF- $\alpha$ . 3 MU 3 veces por semana  
5 MU/m<sup>2</sup> diarios
- INF- $\alpha$ /Ara C
- Imatinib (Glivec) 400-600 mg/día
- Trasplante Autólogo de Médula Osea
- Trasplante Alogeneico de Médula Osea

Fig. 11.71 Tratamiento específico (slideplayer).



**LMC Tratamiento**

- Busulfan
- Hidroxiurea

Pueden inducir respuesta hematológica en el 70% de los pacientes.

Pero ninguno induce respuesta citogenética.( supresión del clon con cromosoma Ph<sup>+</sup>)

Hidroxiurea tiene con respecto al Busulfan

> duración de la Fase Crónica	47 vs 37 meses
> supervivencia global	58 vs 45 meses

Menor toxicidad.

Fig. 11.72 Busulfan e hidroxiurea (slideplayer).

## Protein Kinasas como blancos terapeuticos

Las protein kinasas son enzimas que transfieren fosfatos del Adenosin Trifosfato (ATP) a aminoácidos específicos de proteínas sustratos.

La fosforilación de estas proteínas lleva a la activación de caminos de señalización/transducción, los cuales tienen un rol crítico en una variedad de procesos biológicos, incluidos el crecimiento, la diferenciación y la muerte celular.

Varias protein kinasas están desreguladas o sobreexpresadas en neoplasias de humanos siendo un blanco atractivo para una inhibición farmacológica selectiva.

La más extensamente estudiada es la tirosin kinasa BCR/ABL de la LMC

Fig. 11.73 Proteinquinazas (slideplayer).

### BCR/ABL

Sobre-expresión del RAS lleva a alteraciones en señales de transducción en las stem cells provocando mitosis anormales y expansión neoplásica.

Reduce la adhesión celular al estroma, alterando señales de membrana mediadas por moléculas de citoadhesión, lo que permite que los progenitores mieloides se mantengan más tiempo en fase de proliferación antes de ir a la diferenciación.

Disminuye la respuesta celular al estímulo apoptótico, proveyéndole mayor supervivencia al clon leucémico

Fig. 11.74 BCR/ABL (slideplayer).

### LMC Tratamiento

#### Imatinib (STI571)

Es un inhibidor potente de la ABL Tirosin Kinasa

La proteína BCR-ABL es el blanco ideal para el Imatinib, ya que esta mutación está presente en casi todos los pacientes con LMC y su actividad de tirosin kinasa es esencial en la habilidad de inducir leucemia.

El Imatinib específicamente inhibe o mata a las líneas mieloides en proliferación que contienen BCR-Abl, pero es mínimamente peligroso para las células normales.

Fig. 11.75 Imatinib (slideplayer).

LMC Tratamiento	
Imatinib (Glivec)	
Estudio randomizado 1106 pacientes (553 imatinib y 553 INF-A + dosis bajas Ara-C). <u>A 18 meses</u>	
RCG Mayor:	87,1% vs 34,7%
RCG Completa:	76,2% vs 14,5%
Sobrevida libre de progresión a fase acelerada o crisis blástica	
	96,7% vs 91,5%

Fig. 11.76 Imatinib (slideplayer).

LMC Tratamiento	
Trasplante Autólogo de Médula Osea	
Fundamento: algunos investigadores demostraron la coexistencia de precursores hematopoyéticos normales con Ph <sup>+</sup> en la MO y Sp de pacientes con LMC.	
Criopreservación con purga <i>in vitro</i> o <i>in vivo</i> .	
Criopreservación en fase crónica para reinfundir en aceleración.	

Fig. 11.77 Trasplante de médula ósea (slideplayer).

#### - **Inhibidores de las tirosinquinazas (ITC):**

- *Imatinib, nilotinib o dasatinib.*

Se define como *respuesta óptima* la que permite anticipar una supervivencia global del paciente similar a la de la población general, mientras que el fallo al tratamiento indica que la probabilidad de progresión es alta y debe realizarse un cambio de actitud terapéutica. La causa más importante de fallo al tratamiento con los ITC es la aparición de resistencias. La resistencia a los ITC es multifactorial, pero en la mayoría de los casos se debe a mutaciones que alteran el dominio de unión de los ITC a la proteína BCR-ABL.

#### **Tratamiento de segunda y posteriores líneas.**

Cuando se constata un fallo al tratamiento de primera línea debe procederse al cambio de fármaco.

- *Bosutinib*: un nuevo ITC2G, ha demostrado ser también una opción eficaz y segura. El estudio mutacional en pacientes con fallo al tratamiento es imprescindible, ya que puede ayudarnos en la toma de decisión acerca del fármaco más adecuado como rescate.

- *Ponatinib*: es el ITC más potente disponible, si bien se asocia a una tasa elevada de complicaciones cardiovasculares cuando se usa a la dosis usada.

#### - **Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.**

El alo-TPH es el único tratamiento que ha demostrado ser curativo de la LMC y por ello, ha sido el de elección en los enfermos jóvenes hasta la aparición de los ITC. La radioterapia/quimioterapia, seguidas de la infusión de progenitores hematopoyéticos de un donante sano HLA compatible, permite la erradicación del clon leucémico y el restablecimiento de una hematopoyesis normal. Desafortunadamente, la mortalidad relacionada con el alo-TPH (MRT) es elevada, debido principalmente a infecciones y a la enfermedad del injerto contra el receptor.

**- Otros fármacos útiles.**

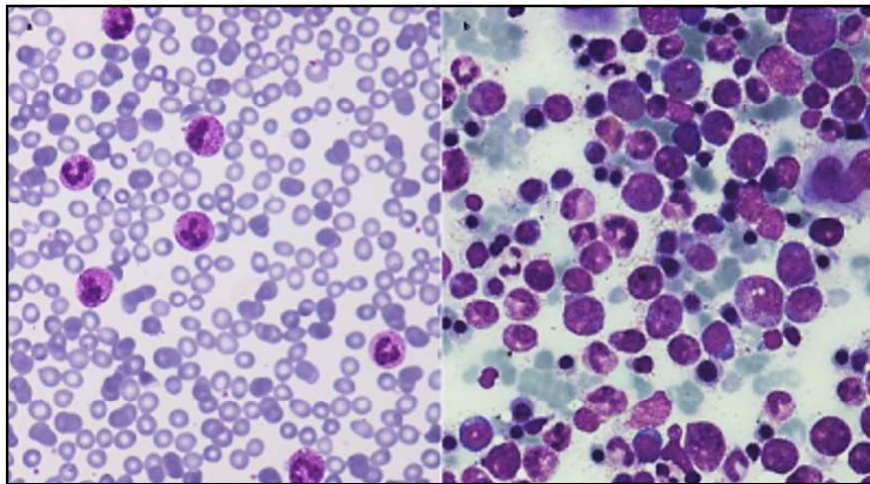
- *Hidroxiurea*: se continúa utilizando durante cortos periodos de tiempo hasta la confirmación del diagnóstico por técnicas citogenéticas o moleculares, así como para disminuir las leucocitosis extremas y en caso de síntomas de leucostasis está indicada la leucocitoaféresis por medio de separadores celulares en combinación con la hidroxiurea.

- *IFN- $\alpha$* : es una buena opción en las pacientes embarazadas, en las que los ITC están contraindicados o enfermos de bajo riesgo en los que no se pueden administrar dichos fármacos a consecuencia de comorbilidades o tratamientos concomitantes.

## 11.12 Leucemia neutrofilica crónica (LNC)

Es una enfermedad mieloproliferativa muy rara que se caracteriza por una leucocitosis neutrofilica en sangre periférica e hiperplasia mieloide a expensas de *granulocitos maduros*. El resto de las líneas es normal en número y morfología. La enfermedad se da en pacientes mayores de 60 años y cursa con hepatoesplenomegalia. También existe tendencia al sangrado cutáneo-mucoso.

### Diagnóstico (fig. 11.78)



**Fig. 11.78 LNC** (Atlas de Gech).

- a. Sangre periférica: neutrófilos con refuerzo de la granulación.
- b. Médula ósea hiper celular con incremento de la serie granulocítica.

- *Leucocitosis mantenida con neutrofilia*: mayor del 80 %.
- *Hiper celularidad neutrofilica en médula ósea*: sin aumento de blastos, ni fibrosis, ni displasia.
- *Estudio citogenético*: es normal en el 90% de los pacientes y en el resto de los casos se han observado anomalías clonales frecuentes en las hemopatías mieloides, como la +8, +9, +21, del(20q), del(11q) y del(12p). La mayoría de los pacientes (más del 80%) presenta mutaciones activadoras en el gen del receptor del factor de crecimiento de colonias granulocíticas (*CSF3R*), que constituyen un marcador específico de esta entidad.

### Clínica

Es una enfermedad de curso crónico, pero la supervivencia es variable, oscilando entre 6 meses y 20 años. Algunos pacientes evolucionan a mielodisplasia y leucemia aguda.

### Tratamiento

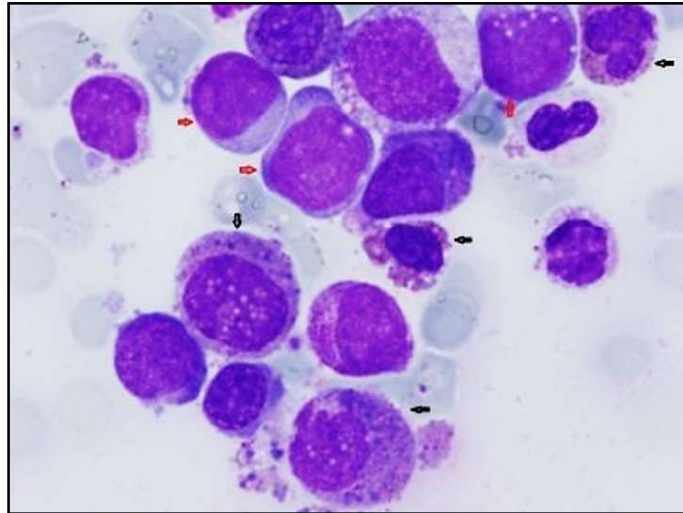
- *Hidroxiurea o IFN- $\alpha$* : a los pacientes con alto grado de mieloproliferación.
- *Inhibidores de JAK2*: dado que las mutaciones de *CSF3R* activan la vía de señalización de *JAK-STAT*.
- *Alo-TPH*: opción en los pacientes más jóvenes con signos de transformación.



### 11.13 Leucemia eosinofílica crónica (LEC)

La leucemia eosinofílica crónica (LEC) es una neoplasia mieloproliferativa de etiología desconocida con una proliferación clonal de progenitores eosinófilos que determina un aumento persistente de eosinófilos en médula ósea, sangre y tejidos periféricos.

**Diagnóstico (fig. 11.79)**



**Fig. 11.79 LEC** (Atlas de Gech).

Médula ósea: eosinófilos en todas sus fases madurativas (flecha negra), blastos (flecha roja)

- *Hemograma*: aumento de blastos.
- *Mielograma*: aumento de blastos (< 20 %).
- *Citogenética*: reordenamientos de *PDGFR-a* (cromosoma 4q12), *PDGFR-b* (cromosoma 5q33) y *FGFR1* (cromosoma 8p11). No existen anomalías citogenéticas o moleculares específicas de la LEC.

#### Clínica

La enfermedad tiene un curso clínico variable, con pacientes que viven estables durante décadas con síntomas leves y otros casos que progresan rápidamente a leucemia aguda.

- *Febrícula, tos, disnea, mialgias, prurito y diarrea.*
- *Fibrosis endomiocárdica y cardiomiopatía restrictiva*: debidas a infiltración eosinófila.
- *Fibrosis valvular*: facilita la formación de trombos intracardíacos y de embolismos graves.
- *Otras manifestaciones*: en SNC, neuropatía periférica, infiltrados pulmonares, síntomas reumatoideos.

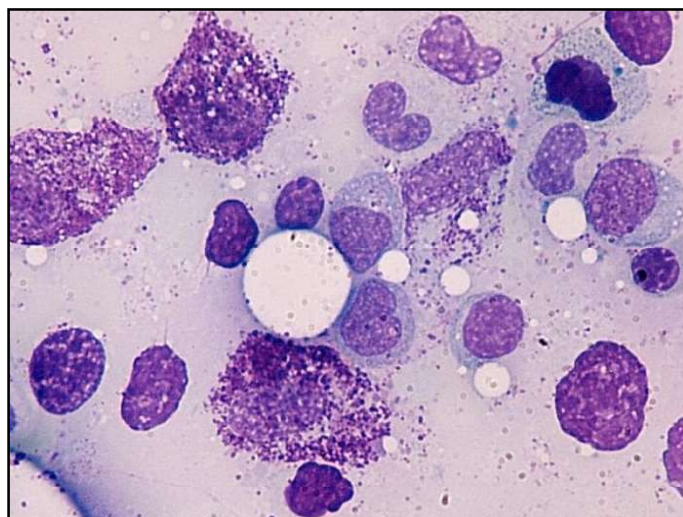
#### Tratamiento

- *Inhibidores de tirosincinasas*: *imatinib*.
- *Corticoides*.
- Hidroxiurea.
- IFN- $\alpha$ .
- Mepolizumab (anticuerpo frente a la IL-5).
- Alo-TPH.

### 11.14 Mastocitosis

Es una proliferación neoplásica clonal de mastocitos con mutaciones puntuales del gen *KIT*. Se caracteriza por la presencia de agregados multifocales compactos o infiltrados de *mastocitos anómalos*. Se presenta a cualquier edad (más en niños).





**Fig. 11.80 Mastocitosis** (Atlas de Gech).  
Infiltración medular por mastocitos atípicos.

### Diagnóstico

- *Histopatología*: infiltración por mastocitos atípicos.
- *Fenotipo*: positivos para CD117 (*KIT*), CD2 y CD25.
- *Triptasa sérica*: elevada.

### Clínica

La enfermedad tiene un curso clínico variable, con pacientes que viven estables durante décadas con síntomas leves y otros casos que progresan rápidamente a leucemia aguda.

- *Piel*: lesiones *maculopapulosis pigmentadas* que dan prurito y urticaria debido a la liberación de histamina.
- *Neoplasias invasivas*: provocan fallo multiorgánico y muerte precoz.
- *Dolor abdominal, diarrea, hipotensión, síncope, taquicardia, sudor, síntomas respiratorios.*
- *Hepatoesplenomegalia y adenopatías.*
- *Lesiones osteoescleróticas y osteolíticas*: en pelvis y huesos largos.
- Febrícula, tos, disnea, mialgias, prurito y diarrea.

### Tratamiento

- *Inhibidores de tirosinquinasa: imatinib.*
- *Corticoides.*
- *Hidroxiurea.*
- *IFN- $\alpha$ .*
- *Imatinib.*
- *Mepolizumab* (anticuerpo frente a la IL-5).
- *Alo-TPH.*

---

### Referencias

- Apperley JF. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet* 385(9976):1447-59, 2015.
- Arber DA et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127(20):2391-405, 2016.

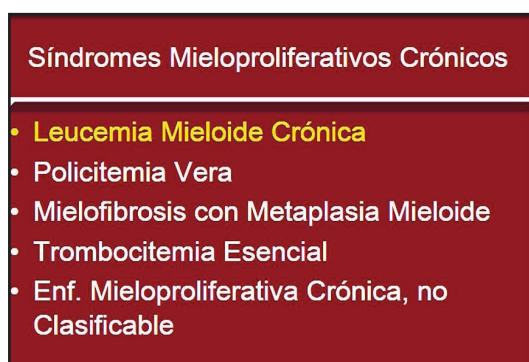
- Arriaga-Pizano L et al. Informe de la Primera Reunión Nacional de Consenso para la Inmunofenotipificación de Leucemias Agudas. *Gac Med Mex* 155(1):20-29, 2019.
- Barba P, Elorza I. Trasplante alogénico de células madre en la era de las nuevas terapias para la leucemia linfoblástica aguda. *Clínica médica (Barc)* 153 (1): 28-34, 2019.
- Boissel N, Rabian F. Inmunoterapias en la leucemia aguda. *Terapia* 77(2):241-250, 2022.
- Cachafeiro Chapa AI et al. Experiencia con la medicación y necesidades relacionadas del paciente con leucemia mieloide crónica tratada con inhibidores de la tirosina quinasa: revisión sistemática. *Farm Hosp* S1130-6343(22)00004-6, 2023.
- Cerchione C, Juan Martinelli J. Leucemias agudas en 2020: estado del arte. *Minerva Med* 111 (5): 384-385, 2020.
- Ding L et al. Clonal evolution in relapsed acute myeloid leukaemia revealed by whole-genome sequencing. *Nature* 481(7382):506-10, 2012.
- Döhner H et al. Diagnosis and management of acute myeloid. *Blood* 115(3):453-74, 2010. - Döhner H et al. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 373(12):1136-52, 2015.
- Dombret H, Gardin C. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. *Blood* 127(1):53-61, 2016.
- Druker BJ. Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. *Blood* 112:4808-17, 2008.
- Fabbri G, Dalla-Favera R. The molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Cancer* 16:145- 62, 2016.
- García-Marco JA et al. Actualización de la guía clínica del Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica para el manejo de la leucemia linfocítica crónica. *Clínica médica (Barc)* 148 (8): 381.e1-381.e9, 2017.
- Grimwade D, Ivey A, Huntly BJ. Molecular landscape of acute myeloid leukemia in younger adults and its clinical relevance. *Blood* 127(1):29-41, 2016.
- Grove CS, Vassiliou GS. Acute myeloid leukaemia: a paradigm for the clonal evolution of cancer? *Dis Model Mech* 7(8):941-51, 2014.
- Hallek M et al. International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 111:5446-56, 2008.
- Hehlmann R et al. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet* 370:342-50, 2007.
- Heuser, Ofrá Y et al. Leucemia mieloide aguda en pacientes adultos: Guía de práctica clínica de la ESMO para diagnóstico, tratamiento y seguimiento. *Ann Oncol* 31(6):697-712, 2020.
- Infante MS et al. Alteraciones moleculares en la leucemia mieloide aguda y sus implicaciones clínicas y terapéuticas. *Clínica médica (Barc)* 151 (9): 362-367, 2018.
- Jain N, O'Brian S. Initial treatment of CLL: integrating biology and functional status. *Blood* 126(4):463-70, 2015.
- Jaiswal S et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med* 371(26):2488-98, 2014.
- Jiménez Morales S et al. Leucemia linfoblástica aguda: una perspectiva genómica. *Bol Med Hosp Infantil Mex* 74(1):13-26, 2017.
- Juliussen G et al. Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. *Blood* 119(17):3890-9, 2012.
- Kalmanti L et al Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: data from the randomized CML-study IV. *Leukemia* 29(5):1123-32, 2015.
- Kayser S, Levis MJ. Actualizaciones sobre terapias dirigidas para la leucemia mieloide aguda. *Br J Haematol* 196 (2): 316-328, 2022.
- Lamy T, Loughran TP. How I treat LGL leukemia. *Blood* 117:2764-74, 2011.
- Malard F, Mohty M. Leucemia linfoblástica aguda. *Lancet* 395 (10230): 1146-1162, 2020.
- Nair R et al. Nuevas estrategias para tratar la AML: nuevos conocimientos sobre las vías de supervivencia de la AML y las terapias combinadas. *Leucemia* 35 (2): 299-311, 2021.

- Navarrete-Meneses MP, Patricia Pérez Vera P. Alteraciones epigenéticas en la leucemia linfoblástica aguda. *Bol Med Hosp Infantil Mex* 74(4):243-264, 2017.
- O'Brien SG et al; IRIS Investigators. Imatinib compared with interferon and low dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 348:994-1004, 2003.
- Ossenkoppele G, Löwenberg B. How I treat the older patient with acute myeloid leukemia. *Blood* 125(5):767-74, 2015.
- Papaemmanuil E, Döhner H, Campbell PJ. Genomic Classification in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 375(9):900-1, 2016.
- Patel JP et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 366(12):1079-89, 2012.
- Pelcovits A, Rabin Niroula R. Leucemia mieloide aguda: una revisión. *RI Med J* 103 (3): 38-40, 2020.
- Puente XS et al. Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature* 475(7354): 101-5, 2011.
- Radich JP. Chronic myeloid leukemia 2010: Where are we now and where can we go? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*:122-8, 2010.
- Risnik D et al. Efectos inmunorreguladores de Lurbinectedina en la leucemia linfocítica crónica. *Cancer Immunol* 69(5):813-824, 2020.
- Sarvaria A et al. Current therapy and new directions in the treatment of hairy cell leukemia: a review. *JAMA Oncol* 2:123-9, 2016.
- Shiffer CA. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 357(3):258-65, 2007.
- Stilgenbauer S. Prognostic markers and standard management of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 368-77, 2015.
- Swaminathan S et al. Mechanisms of clonal evolution in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Immunol* 16(7):766-74, 2015.
- Valent P. Diagnosis and management of mastocytosis: an emerging challenge in applied hematology. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* (1):98-105, 2015.
- Vetrie D et al. La célula madre de la leucemia: similitudes, diferencias y perspectivas clínicas en CML y AML. *Nat Rev Cancer* 20(3):158-173, 2020.
- Woyach JA, Johnson AJ. Targeted therapies in CLL: mechanisms of resistance and strategies for management. *Blood* 126(4):471-7, 2015.

## CAPÍTULO 12

# SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS

*Síndromes mieloproliferativos crónicos (fig. 12.1)*



**Fig. 12.1** Síndromes mieloproliferaerativos crónicos (slideplayer).

### 12.1 Leucemia mieloide crónica (ver capítulo 11)

### 12.2 Policitemia vera (PV) (fig. 12.2)

La policitemia vera (PV) es una *neoplasia mieloproliferativa debida a una proliferación clonal de la célula madre pluripotencial* que presenta en la mayoría de los casos mutaciones en el gen *JAK2*. Se caracteriza por un *aumento en la producción de glóbulos rojos (poliglobulia)* que determina una elevación de la Hb y del hematocrito.



**Fig. 12.2** Policitemia vera (slideshare).

Los procesos mieloproliferativos crónicos muestran correlación entre los cambios moleculares en los genes JAK2, MPL y CALR, el patrón morfológico de la médula ósea y el perfil clínico-hematológico de los pacientes.

### *Etiopatogenia*

Es desconocida, aunque puede existir una cierta predisposición genética, y también se ha sugerido su relación con la exposición a radiaciones ionizantes y a tóxicos ambientales.

El incremento en la producción de glóbulos rojos es independiente del mecanismo fisiológico que regula la eritropoyesis y ocasiona un aumento de la masa eritrocitaria. Los cultivos medulares de pacientes con PV presentan diferenciación eritroide (aparición de unidades formadoras de colonias eritroides grandes y abundantes y pequeñas y escasas), sin necesidad de añadir eritropoyetina. El nivel plasmático de *eritropoyetina* está siempre disminuido.

El clon patológico se debe a la mutación V617F en el exón 14 del gen *JAK2* que ocasiona la codificación de una proteína JAK2 con actividad tirosinquinasa constitutiva, presente en el 95 % de los pacientes con PV. La mutación V617F de JAK2 se detectó tanto en los precursores maduros como en las células progenitoras pluripotentes por lo que afecta no solo a la línea eritroide sino también a la mieloide y a la megacariocítica. La proteína JAK2 es intracelular e interviene en las vías de señalización intracelular. En condiciones fisiológicas permanece desfosforilada sin que se transmita ninguna señal al interior celular. Cuando la *eritropoyetina* se une a su receptor (R-EPO) se produce una dimerización del receptor y la fosforilación de la proteína JAK2. Una vez activada, JAK2 activa a su vez una serie de proteínas que intervienen en la cascada de señalización al núcleo celular, incluyendo factores de transcripción como la familia STAT, la vía PI3K/Akt o la vía Ras/Raf/MAPK. Todas estas señales llegan al núcleo y favorecen la transcripción de genes que determinan *un aumento en la proliferación celular*. Cuando la proteína JAK2 alberga la mutación V617F, permanece fosforilada en ausencia de ligando, lo que da como resultado una activación continua de las vías de transmisión de señales. Como la mutación se produce en un progenitor hematopoyético indiferenciado, se origina un estímulo de las tres series, ya que la proteína JAK2 está implicada en la transmisión de señales de la eritropoyetina, del factor de crecimiento granulocítico y de la trombopoyetina.

La PV suele comenzar en la sexta década de la vida, aunque un pequeño porcentaje de pacientes son más jóvenes. Su incidencia anual oscila entre 1-4 casos por cada 100.000 habitantes/año. Hombres/mujeres 2:1.

**POLICITEMIA VERA Y ERITROCITOSIS**

- La eritrocitosis en la PV se acompaña de supresión de la producción de EPO.
- La masa eritrocitaria aumentada se debe a una producción excesiva más que a una prolongación de la supervivencia de GR.
- Todo sugiere que el defecto está a nivel de la célula progenitora hematopoyética.
- Estos hallazgos permiten distinguir PV de otras causas secundarias de eritrocitosis.

**Fig. 12.3 Policitemia vera (PV)** (slideplayer).



## Diagnóstico (figs. 12.4 a 12.6)

### Hemograma:

- *Glóbulos rojos, Hb y valor del hematocrito*: aumentados. Los hematíes son normocrómicos y normocíticos, aunque si existe déficit de Fe por sangrado pueden ser microcíticos. Los reticulocitos suelen estar normales o aumentados en caso de sangrado. Leucocitos están moderadamente elevados, a expensas de los neutrófilos.

- *Trombocitosis*.

- *Proteína JAK2*: con actividad tirosinquinasa constitutiva, presente en el 95 % de los pacientes con PV y en el 50 % de aquellos con otras neoplasias mieloproliferativas.

- *Masa eritrocitaria*: aumentada: técnicas de radioisótopos utilizando el cromo 51.

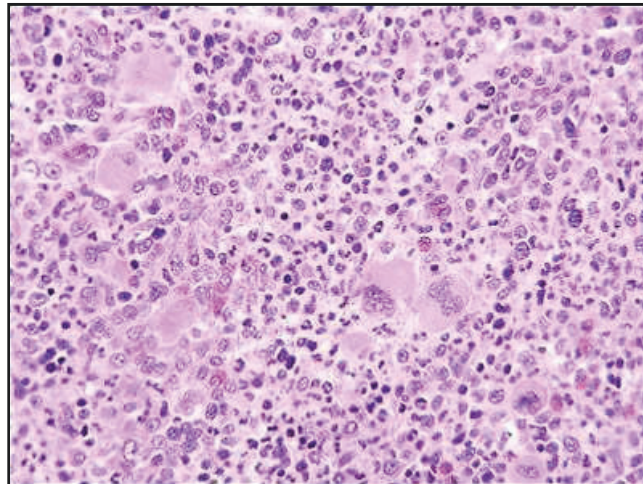
- *Médula ósea*: hipercelular, con aumento de las tres líneas hematopoyéticas (panmielosis). Es prominente el aumento de los precursores eritroides y de los megacariocitos que presentan núcleos hiperlobulados y tienden a formar acúmulos cerca de las trabéculas óseas (**figs. 12.4-12.5**).

- *Mutación V617F en el gen JAK2*: determinada por técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en más del 90 % de los pacientes.

- *Eritropoyetina sérica*: disminuida.

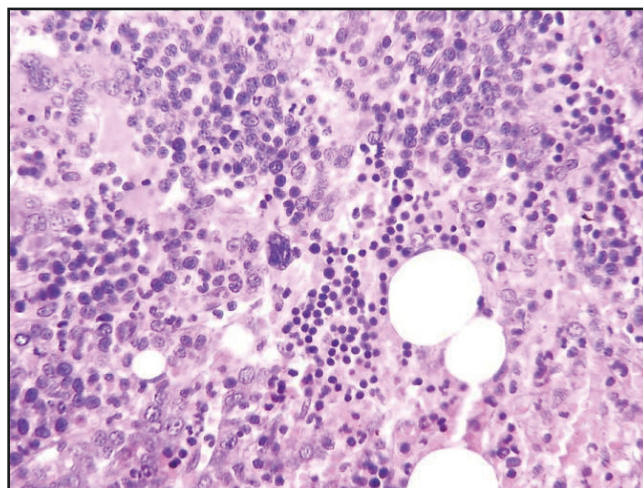
- *Ácido úrico y la lactatodeshidrogenasa (LDH)*: elevados.

- *Fosfatasa alcalina granulocítica (FAG)*: elevada.

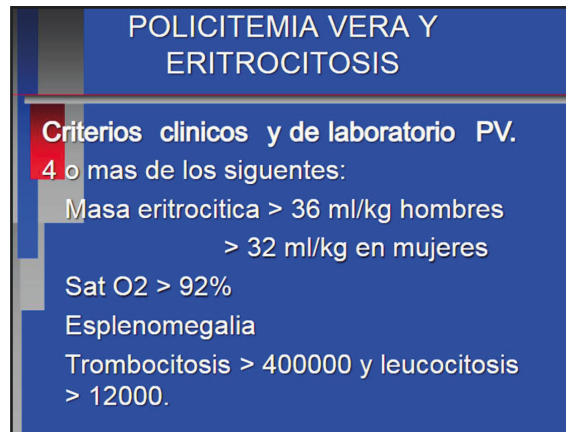


**Fig. 12.4 PV** (Atlas de Gech).

Panmielosis: proliferación de series eritroide, granulocítica y megacariocítica.

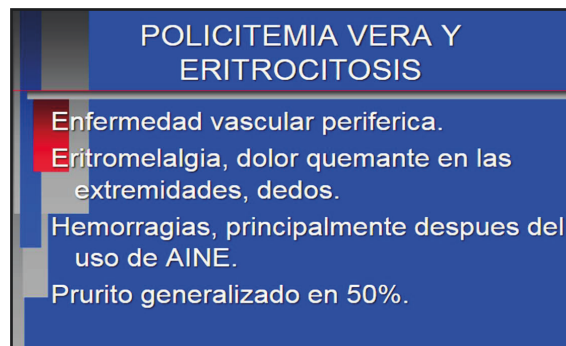


**Fig. 12.5 PV: hiperplasia de serie roja (precursores eritroides)** (Atlas de Gech).



**Fig. 12.6 PV: criterio clínicos y de diagnóstico** (slideplayer).

### **Clínica (figs. 12.7)**



**Fig. 12.7 PV: clínica** (slideplayer).

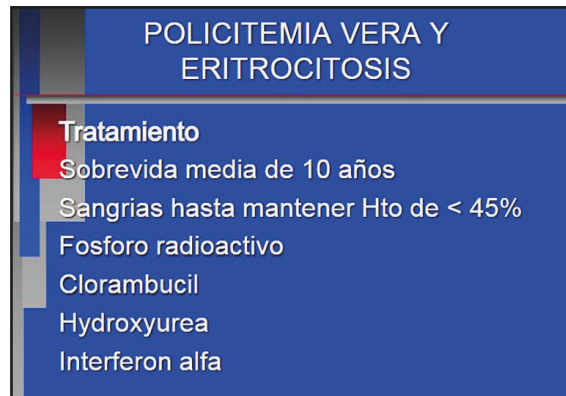
- Síntomas de hipertensión y *enfermedad vascular: eritromelalgia*.
- Síndrome de *hiperviscosidad*: cefaleas, mareos, visión borrosa, acúfenos, vértigo, parestesias, disnea de esfuerzo, ortopnea y cansancio.
- *Prurito*: a menudo exacerbado tras un baño de agua caliente, es un dato muy significativo y frecuente.
- Síntomas de úlcera péptica.
- *Episodios trombóticos por hiperviscosidad*: venosos o arteriales. Las trombosis venosas profundas o los infartos de miocardio o cerebro pueden ser la primera manifestación de la enfermedad.
- *Fenómenos hemorrágicos*: tubo digestivo.
- *Exploración física*: rubicundez facial de los pacientes (facies roja, no cianótica) con sufusión conjuntival y dilatación de los vasos de la retina. *Esplenomegalia, hepatomegalia*.

La enfermedad es de evolución lenta y se reconocen tres estadios evolutivos: prepolicitémico, de estado y acelerado o terminal.

### **Tratamiento (fig. 12.8)**

Se pretende es disminuir la masa eritrocitaria y mantener unas cifras hemoperiféricas normales, para reducir así el síndrome de hiperviscosidad y el riesgo de complicaciones trombóticas.

- *Flebotomías (sangrías)*.
- *Mielosupresión*: con agentes citorreductores: agentes alquilantes (clorambucilo, busulfano); fósforo radiactivo (P32); hidroxuurea) de elección.
- *Ácido acetilsalicílico (AAS)*: en dosis bajas (100 mg/día) siempre que no existan contraindicaciones (úlceras, alergias o trombocitosis extremas con riesgo hemorrágico).
- *Interferón alfa recombinante*: de elección en mujeres embarazadas y en los pacientes más jóvenes.
- *Ruxolitinib*: con actividad anti-JAK2.



**Fig. 12.8 PV: tratamiento** (slideplayer).

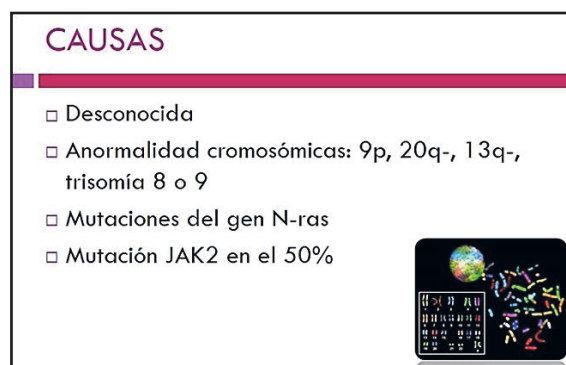
La eritrocitaféresis terapéutica es una estrategia más eficiente en comparación con la flebotomía para reducir los niveles de hematocrito en la eritrocitosis primaria y secundaria. Se puede decir que es una estrategia segura para lograr la depleción del hematocrito en un tiempo más corto que la flebotomía, específicamente en pacientes con PV (Parra Salinas y col., 2020).

### 12.3 Mielofibrosis primaria (MFP)

Los términos *mielofibrosis primaria* (MFP), *mielofibrosis idiopática*, *metaplasia mieloide agnógena* y *osteomielosclerosis* definen a una neoplasia mieloproliferativa crónica (NMP) caracterizada por la presencia de *fibrosis medular*, *hematopoyesis extramedular* (metaplasia mieloide) esplénica y hepática, así como *osteosclerosis*.

#### *Etiopatogenia* (fig. 12.9)

La MFP se origina en un *progenitor hemopoyético clonal* común a las series mieloide y linfoide en la cual la *fibrosis de la médula ósea* constituye un fenómeno secundario a una reacción de las células del microambiente medular como consecuencia de la liberación de *citoquinas* por parte de las células neoplásicas. Los pacientes con MFP presentan: *aumento del número de células del estroma*, *angiogénesis* y *osteosclerosis*. Son alteraciones en el microambiente medular que coexisten con alteraciones en la concentración de diversas citoquinas que intervienen en la fibrosis, angiogénesis y osteogénesis. La reacción estromal es un proceso mediado por las citoquinas producidas por el clon hematopoyético maligno. Los monocitos y megacariocitos liberan factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y calmodulina; factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) que induce la síntesis de colágeno y factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) que interviene en la angiogénesis.



**Fig. 12.9 MFP: causas** (slideplayer).

Se han detectado mutaciones en tres genes (*JAK2* V617F, *CALR* exón 9, y *MPL*) que implican cuatro genotipos. El genotipo más frecuente es el *JAK2* V617F (50%), *CALR* (25%); *MPL* (5%). Un 10-15% de los pacientes carecen de mutaciones en estos 3 genes: triples negativos. Se ha observado que en la MFP existe una hiperactivación de la vía *JAK/STAT*, lo que ha permitido el desarrollo de fármacos dirigidos a inhibir dicha vía (ruxolitinib).

#### Diagnóstico (figs. 12.10- 12.11)

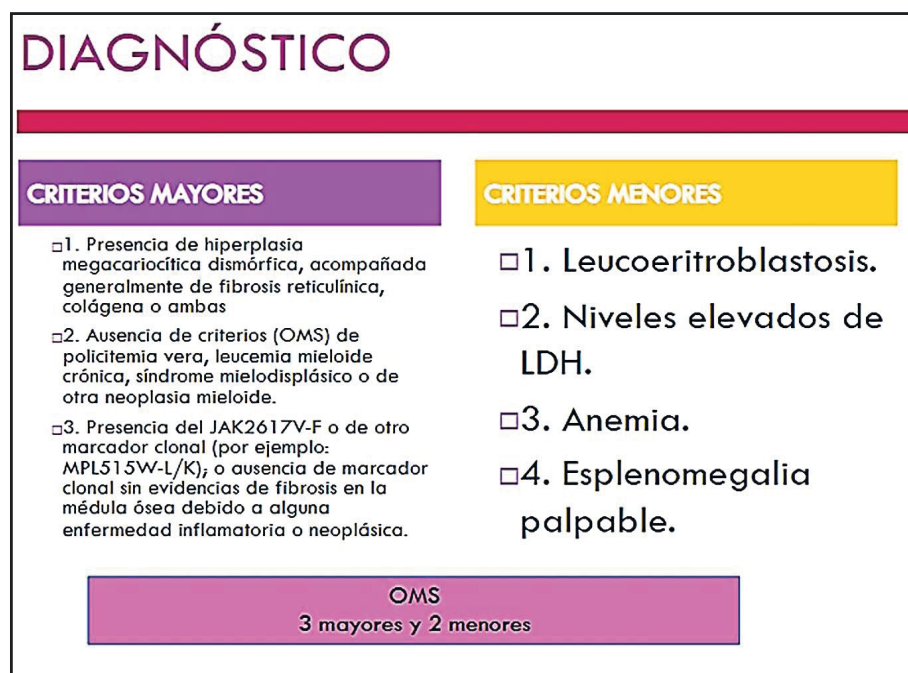


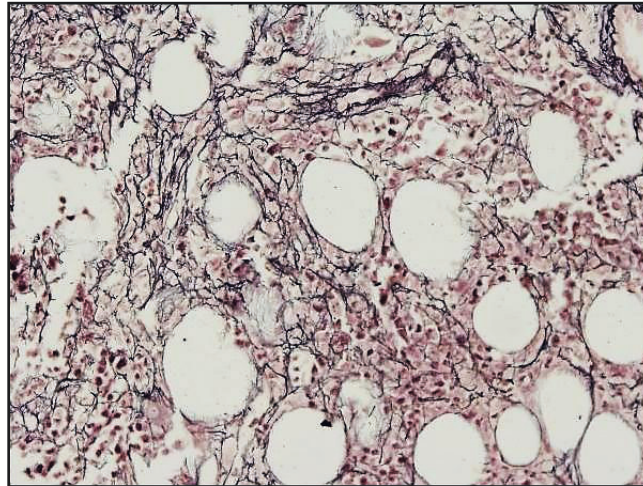
Fig. 12.10 MFP: diagnóstico (slideplayer).

#### Hemograma:

- *Anemia de origen multifactorial*: diseritropoyesis, hiperesplenismo, aumento del volumen plasmático, inmune.
- *Leucopenia y trombocitopenia*.
- *Reacción leucoeritroblástica*: presencia de eritroblastos y de abundantes hematíes en gota de lágrima o dacriocitos.
- *Leucocitosis con desviación a la izquierda*: mielocitos, metamielocitos y cayados.
- *Eosinofilia y basofilia*.
- *Plaquetas*: dismórficas, pueden verse micromegacariocitos.
- *Médula ósea*: el hueso es muy duro a la punción y en la aspiración medular no se obtienen grumos (punción blanca). Para el diagnóstico es necesario realizar una biopsia de médula ósea que demuestra: proliferación de fibroblastos y aumento difuso de las fibras de la reticulina, rodeado de islotes de tejido hematopoyético con aumento de megacariocitos atípicos. En el inicio, la médula puede ser hiperplásica a expensas de precursores mieloides y megacariocíticos con signos de dishemopoyesis. Posteriormente, el tejido funcional es reemplazado por la *fibrosis reticulínica*. Se hace tinción de plata para fibras de reticulina.
- *Neoformación ósea*: evento final que ocasiona un aumento de la fosfatasa alcalina sérica y de la densidad radiológica de los huesos: *mielofibrosis con osteosclerosis*.
- *Estudio mutacional*: es básico en el diagnóstico ya que permite establecer el origen clonal de la enfermedad en la mayoría de los pacientes y determinar el genotipo.
- *Ácido úrico y lactatodeshidrogenasa (LDH)*: elevadas.
- *Fosfatasa alcalina granulocítica*: elevada, aunque puede estar normal o disminuida.
- *Ácido fólico*: disminuido.



- *Vitamina B12 y su capacidad de fijación*: elevadas.
- *Citogenética*: alteraciones cromosómicas en el 25-50 % de los casos, con frecuencia de los cromosomas 13 y 20.



**Fig. 12.11 MFP: diagnóstico histopatológico** (Atlas de Gech).  
Médula ósea con celularidad aumentada, panmielosis y agregados densos de megacariocitos atípicos. MFP: grado 2 (reticulina).

#### Clínica (fig. 12.12)

La MFP afecta a pacientes mayores de 60 años, sin predominio de sexo. Es una enfermedad heterogénea en cuanto a su presentación clínica y evolución. Un 20% de los pacientes se encuentran asintomáticos en el momento del diagnóstico.

CUADRO CLÍNICO	
FASE PRE-FIBRÓTICA	FASE FIBRÓTICA
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Anemia moderada</li> <li><input type="checkbox"/> Ausencia de leucoeritroblastosis o moderada</li> <li><input type="checkbox"/> Poiquilocitosis ausente o moderada</li> <li><input type="checkbox"/> Leucocitosis ligera-moderada</li> <li><input type="checkbox"/> MO hiper celular</li> <li><input type="checkbox"/> Proliferación de neutrófilos y megacariocitos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Leucoeritroblastosis</li> <li><input type="checkbox"/> Poiquilocitosis</li> <li><input type="checkbox"/> Anemia moderada-marcada</li> <li><input type="checkbox"/> Leucos y plaquetas variable</li> <li><input type="checkbox"/> Reticulina y colágeno aumentado en MO</li> <li><input type="checkbox"/> Disminución de células en MO</li> <li><input type="checkbox"/> Proliferación de megacariocitos</li> </ul>

**Fig. 12.12 MFP: clínica** (slideplayer).

- *Anemia*: es la manifestación clínica más frecuente de la MFP (50%).
- *Pérdida de peso, sudoración nocturna, fiebre* (25% de los pacientes).
- *Esplenomegalia*: sensación de saciedad precoz o el dolor en el hipocondrio izquierdo.
- *Diarrea*: por compresión que ejerce el bazo sobre el colon.
- *Complicaciones hemorrágicas por trombocitopenia* (30%).
- *Hipertensión portal*: ascitis, sangrado por varices esofágicas, fallo hepático o hemosiderosis secundaria.
- *Complicaciones trombóticas* (11%).



### Tratamiento (fig. 12.13)

Un porcentaje de pacientes están asintomáticos y pueden permanecer estables sin necesidad de tratamiento.

- **Trasplante de progenitores hemopoyéticos (TPH):** es la única modalidad terapéutica curativa pero se asocia a una mortalidad del 30 % y, por ello, está indicado en pacientes con edad inferior a 45 años que presentan criterios de alto riesgo o que han fracasado con el tratamiento convencional.

- **Tratamiento con ruxolitinib:** inhibidor de la vía JAK-STAT.

- **Tratamiento de la anemia:** *andrógenos y eritropoyetina*. Cuando la anemia presenta un componente inmunohemolítico: terapia con *esteroides, inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida y pomalidomida)* pero su toxicidad y elevado precio limitan su uso. *Transfusiones periódicas de concentrados de hemáties*.

- **Esplenectomía.**

- **Anagrelide. Hidroxiurea.**

## TRATAMIENTO

- Apoyo y dirigida a las complicaciones
- Clorhidrato de anagrelide: actividad trombocitopénica
- Eritropoyetina humana recombinante, andrógenos (danazol), prednisona (hemolítica)
- Sustitución de hierro y ácido fólico
- Esplenectomía: hiperesplenismo
- Hidroxiurea : disminución de hepato-esplenomegalia, leucocitosis y trombocitosis
- Trasplante de **médula ósea**

Fig. 12.13 MFP: tratamiento (slideplayer).

### 12.4 Trombocitemia esencial (TE) (fig. 12.14)

La trombocitemia esencial (TE) es un síndrome mieloproliferativo que se caracteriza por *trombocitosis persistente* en sangre periférica, *hiperplasia megacariocítica* en médula ósea y en clínica presenta *tendencia trombótica y/o hemorrágica*.

## DEFINICIÓN

**La Trombocitemia Esencial es un síndrome mieloproliferativo que se caracteriza por una trombocitosis mantenida en sangre periférica y una hiperplasia de megacariocitos maduros en médula ósea, y que clínicamente se manifiesta por una tendencia a trombóticas y/o hemorrágicas.**



Fig. 12.14 TE (slideplayer).

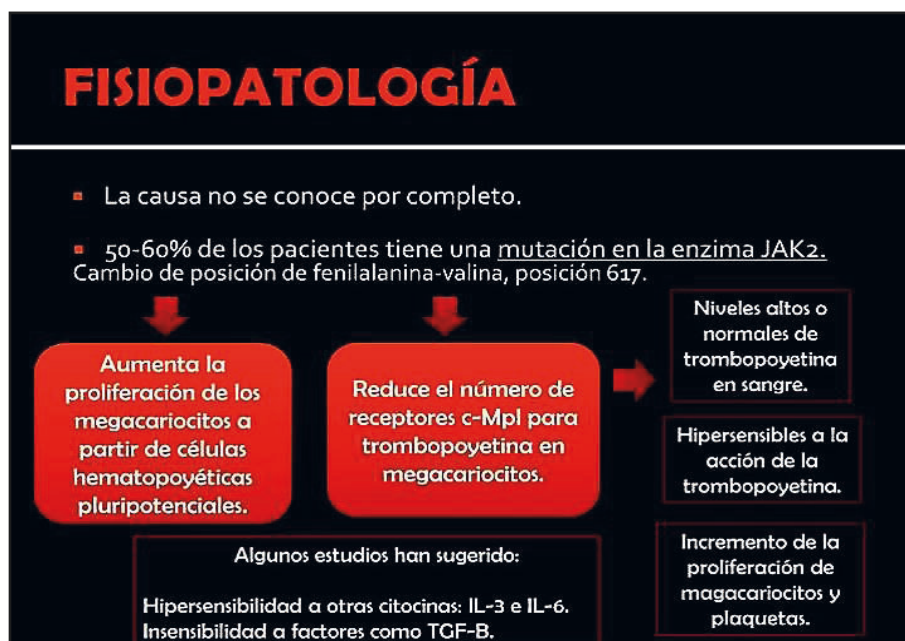
Tiene una incidencia es de 2-3 casos/100.000 habitantes/año. Presenta predominio en el sexo femenino y un 15 % del total de pacientes tienen menos de 40 años, lo que constituye un hecho diferencial respecto al resto de NMP Ph-negativas. Al diagnóstico presenta una edad mediana de 55-60 años.

En la trombocitemia esencial (TE), los pacientes con la mutación JAK2 V617F presentaban más leucocitos y neutrófilos que los pacientes que presentaban la mutación CALR, que tenían más plaquetas y mayor necesidad de terapia citorreductora. Estos hallazgos respaldan el hecho de que el estado mutacional en TE parece definir subtipos de pacientes con cursos clínicos y pronósticos muy diferentes (Medina Vega y col., 2019).

La *trombocitopenia inmunitaria primaria*, antes conocida como púrpura trombocitopénica inmunitaria, es una enfermedad cuyo manejo clínico y terapéutico siempre ha sido controvertido. El grupo de trabajo de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica ha actualizado sus guías para el diagnóstico y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria en niños. El principal objetivo es reducir la variabilidad clínica en los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, con el fin de obtener mejores resultados clínicos con mínimos eventos adversos y una buena calidad de vida (Monteagudo y col., 2019).

### *Etiopatogenia (fig. 12.15)*

Su causa se desconoce. La TE tiene origen clonal en una *célula madre hematopoyética pluripotente* se estableció al demostrar en pacientes el mismo tipo de isoenzima de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) en plaquetas, granulocitos y hematíes.



**Fig. 12.15 Fisiopatología de TE** (slideplayer).

Los pacientes con TE presentan la mutación JAK2 V617F en un 50-60%, un 15-25 % deleciones o inserciones en el exón 9 del gen de la calreticulina (CALR) en un 15-25% y mutaciones en el exón 10 del gen MPL en un 3-5%. El resto de pacientes que no presentan ninguna de estas 3 mutaciones constituye un grupo que se denomina triple-negativo.

## Diagnóstico (fig. 12.16 a 12.18)

DIAGNÓSTICO	
CRITERIOS DE LA OMS 2008 PARA LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL	
Recuento de plaquetas $>$ o igual a $450 \times 10^9/L$	
Biopsia medular con proliferación sobre todo de la serie megacariocítica con incremento del número y tamaño de los megacariocitos maduros; ausencia de exceso de granulopoyesis neutrofílica o de desviación izquierda.	
No se cumplen los criterios diagnósticos de la OMS para PV <sup>a</sup> , MFP <sup>b</sup> , LMC <sup>c</sup> , SMD <sup>d</sup> u otra neoplasia mieloide.	
Demostración de la mutación JAK2 V617F u otro marcador clonal; no evidencia de trombocitosis reactiva <sup>e</sup> .	

Fig. 12.16 Diagnóstico de TE (slideplayer).

- *Plaquetas*: variable, oscila desde un aumento discreto ( $> 450 \times 10^9/l$ ) a cifras superiores. - *Leucocitosis*: moderada.
- *Concentración de Hb y hematocrito*: normales.
- *Ferritina sérica*: normal, excepto en los pacientes con sangrado previo.
- *Médula ósea*: megacariocitos anormalmente grandes con núcleos hiperlobulados que se disponen en acúmulos, sin fibrosis reticulínica (figs. 12.17-12.18).
- *Alteraciones moleculares*: JAK2 V617F, CALR y MPL como criterios clave del diagnóstico.

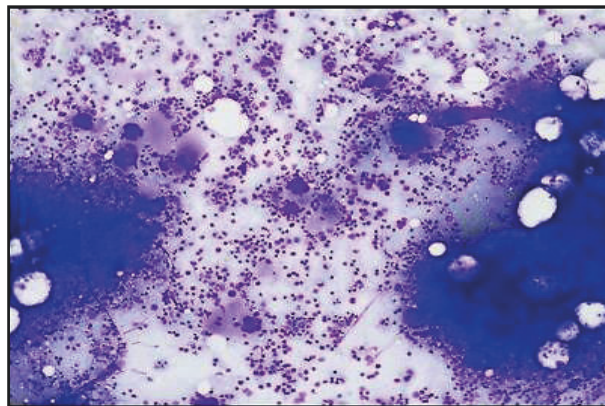


Fig. 12.17 Mielograma de TE (Atlas de Gech).

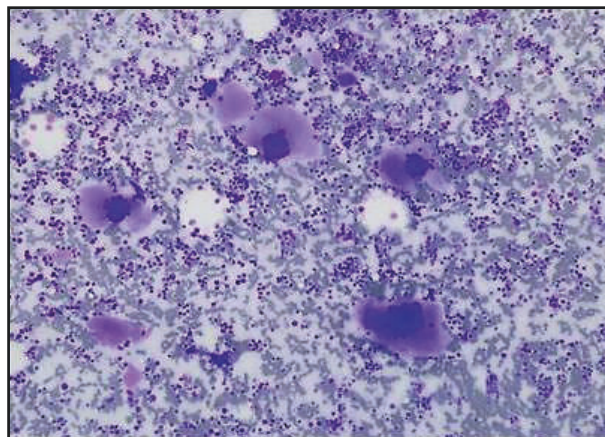


Fig. 12.18 Mielograma de TE (Atlas de Gech).  
Se observan abundantes megacariocitos, algunos de gran tamaño e hiperlobulados.

### Clínica (figs. 12.19 a 12.23)

Un 40-50% de los pacientes se hallan asintomáticos en el momento del diagnóstico. La trombocitosis suele ser la primera manifestación de la enfermedad y con frecuencia se descubre de forma fortuita en un hemograma.

Un 20-30% de los pacientes presentan síndrome constitucional: sudor, prurito y fiebre.

En la *exploración física*: anodina, pues en menos de un 10 % de los pacientes existe *esplenomegalia palpable* que habitualmente suele ser de pequeño tamaño. El hallazgo de un bazo de gran tamaño debe hacer sospechar otro tipo de NMP.

También se observa una *hepatomegalia leve*.

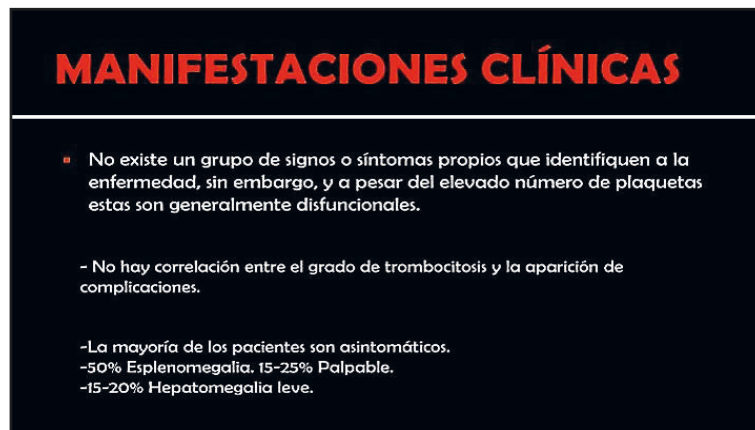


Fig. 12.19 Clínica de TE (slideserve).

- *Alteraciones en la microcirculación*: características de la enfermedad. Se produce en las pequeñas arteriolas de las extremidades y está causada por la obstrucción de las mismas por acúmulos de plaquetas. Cuadro típico: dolor y sensación intensa de quemazón en los pies muy característico: eritromelalgia. Cuando las microoclusiones se producen en el sistema nervioso central presentan: accidente isquémico, escotomas, visión borrosa, cefaleas, afasia, migraña, vértigo, parestesias. El ácido acetilsalicílico (AAS) revierte rápida y completamente la sintomatología en la mayoría de los pacientes (fig. 12.20).

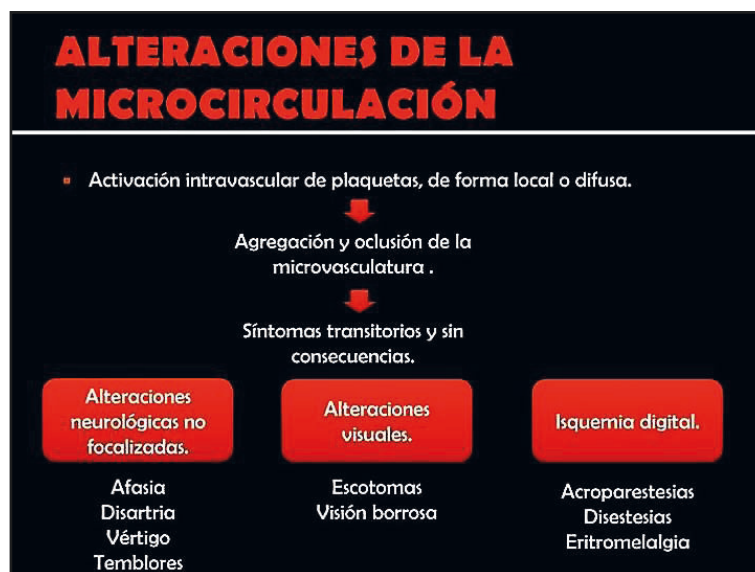


Fig. 12.20 Alteraciones de la microcirculación en TE (slideserve).

- *Alteraciones trombóticas*: la trombosis arterial es más frecuente que la venosa y por orden de frecuencia afecta a los territorios cerebrovascular, coronario y vascular periférico. La trombosis venosa pue-



de observarse en las venas de las extremidades inferiores, territorio venoso esplácnico y senos cerebrales. Los pacientes con mutación *JAK2* V617F presentan un mayor riesgo de complicaciones trombóticas (arteriales o venosas) que los pacientes con mutaciones en el gen de la *CALR* (fig. 12.21).

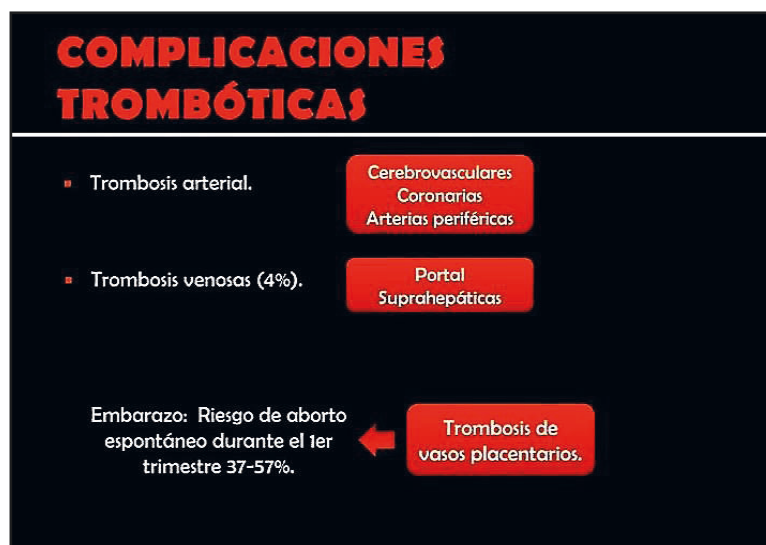


Fig. 12.21 Complicaciones trombóticas en TE (slideserve).

- Alteraciones hemorrágicas: piel y mucosas (< 10%) (fig. 12.22).



Fig. 12.22 Complicaciones hemorrágicas TE (slideserve).

### Tratamiento (Figs. 12.23 a 12.25)

- **Objetivos del tratamiento:** prevención de la aparición o recurrencia de complicaciones trombóticas y/o hemorrágicas, el control de los síntomas asociados a la enfermedad, minimizar el riesgo de transformación a mielofibrosis y leucemia aguda.

- **Valorar el riesgo de complicaciones vasculares:** historia de trombosis previa o en el momento del diagnóstico y/o una edad mayor de 60 años. Se debería iniciar un tratamiento citorreductor con el objetivo de normalizar la cifra de plaquetas.

- **Administración de AAS:** pacientes de bajo riesgo con mutación *JAK2* V617F o con factores de riesgo cardiovascular: profilaxis antitrombótica el AAS 100 mg/día. El AAS como profilaxis primaria no reduce el riesgo de trombosis en los pacientes con TE de bajo riesgo con mutaciones en gen *CALR* y puede aumentar el riesgo de hemorragia. En los pacientes con antecedente de trombosis arterial: tratamiento antiagregante. En pacientes con trombosis venosa: anticoagulantes y citorreductores.



- **Citorreducción:** *hidroxiurea (HU)* constituye la mejor opción como tratamiento de primera línea en los pacientes de más de 60 años. En pacientes muy jóvenes (< 40 años) es preferible utilizar una primera línea de citorreducción con *anagrelida* o *interferón*.

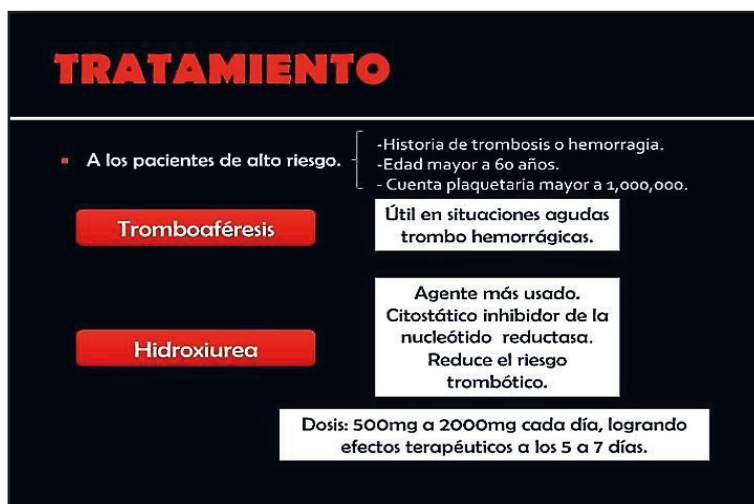


Fig. 12.23 Tratamiento de TE (slideserve).



Fig. 12.24 Tratamiento de TE (slideserve).

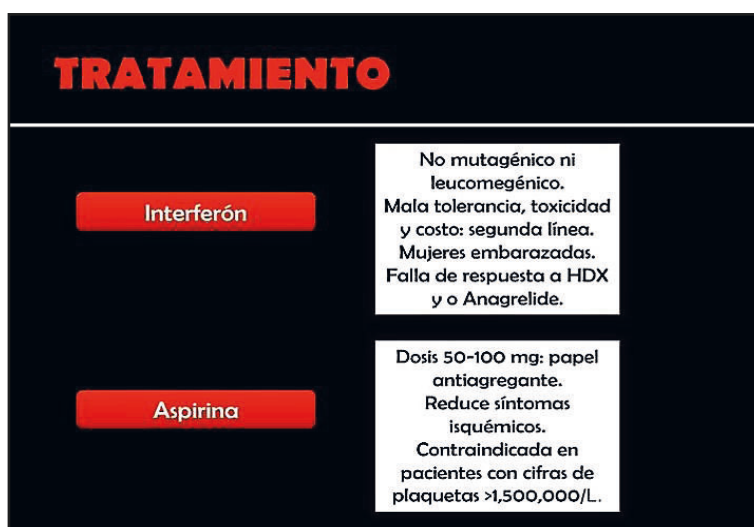


Fig. 12.25 Tratamiento de TE (slideserve).

**Se estudió** la proporción de pacientes con policitemia vera (PV) o trombocitemia esencial (TE) y trombosis previa al diagnóstico que presentaban eritrocitosis o trombocitosis previa a la trombosis. Una proporción significativa de pacientes con trombosis previa al diagnóstico de PV y TE presenta eritrocitosis o trombocitosis previa al episodio de trombosis. Esto podría permitir anticipar el diagnóstico y el tratamiento (Lakhwani y col., 2022).

---

## Referencias

- Abdel-Wahab OI, Levine RL. Primary myelofibrosis: update on definition, pathogenesis and treatment. *Ann Rev Med* 60:233-45, 2009.
- Alvarez-Larrán A et al. Treatment of essential thrombocythemia. *Med Clin (Barc)* 141(6):260-4, 2013.
- Alvarez-Larrán A, Besses C. Antiplatelet therapy in the management of myeloproliferative neoplasms. *Curr Hematol Malig Rep* 9(4):319-23, 2014.
- Arber DA et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127(20):2391-405, 2016.
- Barbui T et al. Myeloproliferative neoplasms: Morphology and clinical practice. *Am J Hematol* 91(4):430-3, 2016.
- Barbui T et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 29(6):761-70, 2011.
- Barosi G et al. Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera: result of the European LeukemiaNet conference. *Blood* 113:4829-33, 2009.
- Beer P, Green AR. Pathogenesis and management of essential thrombocythemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 9: 621-8, 2009.
- Besses C, Alvarez-Larrán A. How to treat essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 16 Suppl S114-23, 2016.
- Cazzola M, Kralovics R. From Janus kinase 2 to calreticulin: the clinically relevant genomic landscape of myeloproliferative neoplasms. *Blood* 123(24):3714-9, 2014.
- Cervantes F et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the international working group for myelofibrosis research and treatment. *Blood* 113:2895-901, 2009.
- Cervantes F. How I treat myelofibrosis. *Blood* 124(17):2635-42, 2014.
- Chen AT, Prchal JT. JAK2 kinase inhibitors and myeloproliferative disorders. *Curr Opin Hematol* 17(2):110-6, 2010.
- Geyer HL, Mesa RA. Therapy for myeloproliferative neoplasms: when, with agent, and how? *Blood* 124(24):3529-37, 2014.
- Harrison CN et al. British Committee for Standards in Haematology. Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis. *Br J Haematol* 149(3): 352-75, 2010.
- Kilpivaara O, Levine RL. JAK2 and MPL mutations in myeloproliferative neoplasms: discovery and science. *Leukemia* 22:1813-7, 2008.
- Kremianskaya M et al. Why does my patient have erythrocytosis? *Hematol Oncol Clin* 26:267-83, 2012.
- Lakhwani S et al. Relevancia del diagnóstico precoz en policitemia vera y trombocitemia esencial: la experiencia de un solo centro. *Rev Clin Esp (Barc)* 222(3):169-173, 2022.
- Lee G, Arcasoy MO. The clinical and laboratory evaluation of the patient with erythrocytosis. *Eur J Intern Med* 26(5):297-302, 2015.
- Levine RL, Gilliland DG. Myeloproliferative disorders. *Blood* 112:2190-8, 2008.
- Medina Vega L et al. Análisis clínico, molecular e histopatológico integral de la médula ósea en la neoplasia mieloproliferativa crónica. *Rev Clin Esp (Barc)* 219 (8): 440-444, 2019.

- Mesa RA. Assessing new therapies and their overall impact in myelofibrosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*:115-21, 2010.
- Monteagudo E et al. Protocolo para el estudio y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria: PTI-2018. *An Pediatr (edición inglesa)* 91(2):127.e1-127.e10, 2019
- Nangalia J et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med* 369(25):2391-405, 2013.
- Parra Salinas I et al. Eritroaféresis terapéutica: experiencia en pacientes con policitemia vera y eritrocitosis secundaria. *Clínica médica (Barc)* 154 (1): 16-19, 2020.
- Rumi E, Cazzola M. How I treat essential thrombocythemia. *Blood* 128(20): 2403-14, 2016.
- Tefferi A et al. An overview on CALR and CSF3R mutations and a proposal for revision of WHO diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 28(7):1407-13, 2014. - Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 22:14-22, 2008.
- Tefferi A et al. Longterm survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood* 124(16):2507-13, 2014.
- Vannucchi AM et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of Polycythemia Vera. *N Engl J Med* 372:426-35, 2015.

## CAPÍTULO 13

### SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Los **síndromes mielodisplásicos** (SMD) son enfermedades clonales de la *célula madre hematopoyética* (*stem*) en las que una disfunción de la médula ósea hace que se pierda la capacidad de formar células de la sangre totalmente maduras. Esto determina un *aumento del número de células inmaduras displásicas* en médula ósea y sangre periférica, con *insuficiencia medular crónica* (**fig. 13.1**).

Los SMD presentan:

- *Hematopoyesis ineficaz*: con el desarrollo de *citopenias crónicas* que son refractarias al tratamiento con suplementos (hierro, vitaminas, etc.).
- *Displasia celular*: se presentan anomalías morfológicas que reflejan los trastornos de la maduración de al menos una de las 3 series hematopoyéticas: *dishemoyesis*.



**Fig. 13.1 Características de SMD** (slideserve).

#### Etiopatogenia

La etiología de los SMD primarios es desconocida. Los SMD secundarios pueden deberse a terapias antineoplásicas, químicos (benceno, pesticidas), radioterapia, factores genéticos.

- *Alteraciones genéticas somáticas recurrentes*: mutaciones, ganancias y pérdidas de cromosomas.
- *Alteraciones epigenéticas*: modificaciones genéticas, reversibles y heredables que ocurren en ausencia de cambios en la secuencia de nucleótidos del ADN. Se produce una transcripción aberrante de genes involucrados en el crecimiento, la proliferación, la diferenciación y la apoptosis celular. Entre los mecanismos epigenéticos se citan la *metilación del ADN* y la *acetilación de histonas*.
  - a. *Metilación del ADN*: impide la unión de factores de transcripción y propicia la estructura cerrada de la cromatina. La metilación se produce en las *islas CpG* (regiones con alta concentración de citosina y guanina) que son reconocidas por las enzimas ADN-metiltransferasas y metilan las citosinas de la cadena recién sintetizada, con memoria del estado metilado en la molécula hija de ADN.

b. *Modificación de histonas*: la cromatina está conformada por una unidad básica o nucleosoma, formado por proteínas de tipo histonas que mantienen el ADN superplegado. Las histonas sufren diversas modificaciones postraduccionales: acetilación, fosforilación, metilación, isomerización de prolinas y ubiquitinización que son fundamentales en la regulación de la expresión génica. La acetilación de las histonas confiere a la cromatina una conformación muy represora de la transcripción y contribuye, junto con la metilación del ADN, al silenciamiento génico.

La transformación inicial se produce en la célula madre hematopoyética, de la que surge un *clon anormal o dishematopoyético*. El daño inicial de los progenitores hematopoyéticos está inducido por sustancias químicas, radiaciones, fármacos citotóxicos o mutaciones espontáneas. Las sucesivas alteraciones adicionales pueden afectar a estas células, con una ventaja proliferativa sobre la hematopoyesis normal, a la cual van desplazando. Además, se producen alteraciones en el microambiente medular con mayor angiogénesis e inhibición de la apoptosis en el clon patológico. Para que se manifieste *efecto leucemogénico* se requiere la pérdida de función de ambos alelos de un gen supresor de tumores. La *haploinsuficiencia* o pérdida de función de una sola copia del gen determina una reducción de los productos del gen. Existen evidencias de que este último mecanismo es fundamental en determinados SMD con deleciones de 5q, 7q y 20q.

El desplazamiento de la hematopoyesis normal ocasiona la *hematopoyesis ineficaz* y la *generación de citopenias periféricas*. Además, la línea en expansión manifiesta una importante inestabilidad genética que conduce a la formación de nuevas clones con trastornos genéticos secundarios que pueden tener como expresión final el desarrollo de una *leucemia aguda*. Los genes implicados con mayor frecuencia en los SMD son los relacionados con el remodelado (*splicing*) del ARNm (*SF3B1* y *SRSF2*), los implicados en la metilación del ADN (*TET2* y *DNMT3A*), algunos que participan en el remodelado de la cromatina (*ASXL1*) y otros que intervienen en la regulación de la transcripción del ADN a ARN (*RUNX1* y *TP53*).

## Epidemiología

Los SMD tienen *un curso clínico y una supervivencia variables*, así como un riesgo aumentado de *evolución a leucemia mieloblástica aguda*. Se producen en personas mayores de 50 años (mediana de edad: 74 años) y predominan ligeramente en los varones, con una incidencia aproximada de 3,5-10 casos/100.000 habitantes/año. Mayor incidencia en hombres que en mujeres. Pueden observarse también en personas jóvenes e incluso en la infancia. La muerte sobreviene por complicaciones derivadas de las *citopenias*: *infecciones, hemorragias, complicaciones cardíacas por sobrecarga férrica transfusional*, más que por su evolución a leucemia aguda que se da en una cuarta parte de los casos.

## Clasificación (figs. 13.2 a 13.5)

**SMD: primarios (*de novo*) y secundarios**: después de quimioterapia-radioterapia-exposición a derivados benzólicos. Los casos secundarios tienen una evolución más desfavorable.

**13.1 Anemia refractaria (AR) simple**: con diseritropoyesis y anemia.

**13.2 Anemia refractaria sideroblástica (ARS)**: con diseritropoyesis y anemia sideroblástica.

**13.3 Anemia refractaria con exceso de blastos (AREB)**: dismielopoyesis y blastos.

**13.4 Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB<sub>t</sub>)**: dismielopoyesis y blastos en transformación.

**13.5 Leucemia mieloide monocítica crónica (LMMC)**: disgranulopoyesis y aumento de monocitos.

**13.6 Síndrome 5q**: se reserva a los casos de SMD que presentan *anemia* (por lo general, macrocítica), *trombocitosis*, *< 1 % de blastos en sangre periférica*; *< 5 % en médula ósea* y presencia de una *deleción aislada e intersticial del brazo largo del cromosoma 5* en el estudio citogenético. Se ve con mayor frecuencia en mujeres, sigue un curso indolente con escasa progresión clínica y responde a la lenalidomida. La deleción 5q implica la pérdida intersticial de la banda 5q31 que regula la hematopoyesis. En la misma se han identificado multitud de genes y factores reguladores (*RPS14*, *miRNA 145*, *miRNA 146*, *C-FMS*, *FER*, *IRF1*, *EGR1*).



☛ Dentro de los síndromes mielodisplásicos se presentan entidades con pronósticos muy diferentes según FAB como:

- ☛ Anemia refractaria simple ( AR)
- ☛ Anemia refractaria sideroblástica (ARS)
- ☛ Anemia refractaria con exceso de blastos (AREB)
- ☛ Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB<sub>T</sub>)
- ☛ Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC)

Fig. 13.2 Clasificación de los SMD (slideserve).

**Según los tipos de síndromes mielodisplásicos cual es el rasgo + importante de cada uno**

- ☺ En la AR y ARS la diseritropoyesis y la anemia es lo fundamental.
- ☺ En la AREB Y LA AREBT hay blastos y dismielopoyesis de las tres series.
- ☺ En la LMMC hay fundamentalmente disgranulopoyesis, pero lo + característico es el aumento de monocitos(> 1.000/uL en sangre periférica suele hacer el DX)

Fig. 13.3 Rasgos en los SMD (slideserve).

- ☺ La diferencia entre AR Y ARS es la existencia de sideroblastos en anillo en el segundo tipo.
- ☺ La AREB y AREBT se diferencian por el % de blastos.

Fig. 13.4 Diferencias en AR/ARS y AREB/AREB<sub>T</sub> (slideserve).

- ✕ **Diseritropoyesis:** defectos en la hemoglobinización, cambios megaloblásticos, fragmentos nucleares ( núcleos en trébol), reticulositos bajos( maduración precoz del eritroblasto).
- ✕ **Disgranulopoyesis:** núcleos hipo ó hipersegmentados, hipogranularidad ó granulación anormal, basofilia intensa en el citoplasma.
- ✕ **Distrombopoyesis:** micromegacariositos, núcleos múltiples y pequeños, PK grandes agregadas.

Fig. 13.5 Dismielpoyesis en los SMD (slideserve).

## Diagnóstico (figs. 13.6 a 13.11)

El diagnóstico de SMD se debe sospechar en todo paciente de edad avanzada que presente una anemia, acompañada o no de otras citopenias. El cuadro no suele responder a los tratamientos habituales (“anemia refractaria al tratamiento”). Se pueden detectar cambios dishemopoyéticos en el frotis de la sangre periférica.

- **Mielodisplasia:** pueden verse hasta un 5-10% de elementos displásicos en la médula ósea (dishemopoyesis fisiológica). Puede haber mielodisplasia en otras enfermedades: deficiencias vitamínicas, talasemias, hepatopatías, fármacos, etc.

- **Citopenias:**

- Hb: < 100 g/l (< 10g/dl).

- Neutrófilos: <  $1.8 \times 10^9/l$  (< 1.800/ $\mu$ l).

- Plaquetas: <  $100 \times 10^9/l$  (< 100.000/ $\mu$ l).

Las cifras hematoperiféricas por encima de estos valores: no invalidan el diagnóstico de SMD si existen dismorfias y/o alteraciones citogenéticas.

- **Hemograma:**

Se ven una o varias **citopenias:** anemia (90 %); trombocitopenia (45 %) y neutropenia (40 %). Si existe monocitosis persistente (absoluta: más de  $1,0 \times 10^9/l$  y relativa: más del 10 %), probablemente estemos ante una LMMC en vez de un SMD, especialmente si se acompaña de displasia de la serie granulocítica.

**Dishemopoyesis:**

**Valoración cualitativa de la displasia:**

**a. Sangre periférica:**

- *Anemia macrocítica normocrómica*, aunque en los SMD con sideroblastos en anillo es posible que sea normocítica e hipocrómica. El índice reticulocitario es bajo para el grado de anemia. Se observan alteraciones del tamaño y de la forma de los hematíes: *anisopoiquilocitosis*, o presencia de un punteado basófilo grueso.

- *Neutropenia:* aislada es excepcional y casi siempre forma parte del cuadro de pancitopenia. Hay *disgranulopoyesis:* disminución/ausencia de granulación citoplasmática en los neutrófilos y anomalías en la segmentación nuclear, siendo típica la hiposegmentación. También pueden evidenciarse *cuerpos de Döhle* que aparecen como inclusiones citoplasmáticas basófilas.

- *Anisotrombia, plaquetas gigantes* (macrotrombocitos) y *plaquetas degranuladas* o con *prolongaciones pseudopódicas*.

**b. Médula ósea: dismielopoyesis.**

Biopsias *normocelulares o hiper celulares* en la mayor parte de los casos. Las diferentes líneas celulares muestran una variada semiología dismórfica. Es hipocelular (SMD hipoplásicos) en el 15%.

- *Serie eritroide: diseritropoyesis:* formas megaloblásticas, cariorrexis, binuclearidad o multinuclearidad, puentes intercitoplasmáticos, asincronismos madurativos y punteado basófilo.

- *Serie granulocítica: disgranulopoyesis* que se manifiesta como una desviación a la izquierda, con predominio de formas inmaduras, elementos degranulados, cuerpos de Döhle, condensación cromatínica, hiposegmentación nuclear, hipogranulación y formas gigantes.

- *Serie megacariocítica: distrombopoyesis* que se expresa de diversas formas: megacariocitos hipoploides o multinucleados con núcleos dispersos y las distintas dismorfias plaquetarias.

- **Citoquímica:** detección del *Fe medular* (tinción de Perls) y de *sideroblastos en anillo:* eritroblastos que muestran un acúmulo intramitocondrial de Fe que no puede incorporarse al grupo *hemo* y que se dispone formando gránulos de forma concéntrica en torno al núcleo.

- **Blastos tipo 1:** mieloblastos con alta relación núcleo-citoplásmica, nucléolos prominentes y sin granulación citoplasmática. **Blastos tipo 2:** presentan algún gránulo azurófilo y un núcleo de localización central. A diferencia de los promielocitos, los blastos carecen de una zona clara alrededor del núcleo, denominada *arcoplasma*. Su porcentaje en la médula define distintas entidades dentro de los SMD y cuando son un 20 % o más de los elementos formes medulares se habla de *leucemia aguda*.

Al enumerar sistemáticamente los blastos, el 22 % de los pacientes con SMD-E y el 12 % con SMD de toda la serie diagnosticada dentro de las categorías de la OMS con < 5 % de blastos en la médula ósea fueron reclasificados en categorías de mayor riesgo y mostraron una supervivencia general más pobre que los que permanecieron en las categorías iniciales. Con independencia de la presencia de hiperplasia eritroide, calcular el porcentaje de blastos de médula ósea mejora la evaluación pronóstica de SMD (Areñillas y col., 2016).

**- Fibrosis:**

- *Precursores granulopoyéticos inmaduros:* en disposición anormal (central, en racimos)
- *Estudios funcionales de los neutrófilos:* alteraciones del quimiotactismo, fagocitosis, bacteriólisis, etc.

**- Valoración cuantitativa de la displasia.**

- *Diseritropoyesis:* > 10 % de eritroblastos displásicos.
- *Disgranulopoyesis:* > 10 % de granulocitos displásicos.
- *Dismegacariopoyesis:* > 10 % de megacariocitos displásicos.

**- Otros parámetros:**

- *Sideremia, ferritina sérica y eritrocítica:* aumentadas.
- *Lactatodeshidrogenasa (LDH), ácido úrico:* pueden estar elevados.
- *Bilirrubina, haptoglobina sérica:* descendidas, como expresión de la hemólisis intramedular.

**- Citometría de flujo:**

- Ningún parámetro inmunofenotípico ha demostrado ser específico de los SMD.
- Diagnóstico diferencial con otras citopenias no clonales.

**- Estudios citogenéticos:** son imprescindibles desde el punto de vista pronóstico.

- *Anomalías cromosómicas:* han permitido esclarecer la patogenia de estas enfermedades. Además, sirve de ayuda en el diagnóstico diferencial y tiene importancia en el pronóstico y en la decisión terapéutica. Se encuentran alteraciones citogenéticas en el 40-50 % de los SMD *de novo* y en más del 80 % de los secundarios a tratamientos radioterápicos y/o quimioterápicos.

- *Anomalías del cariotipo:* afectan a los cromosomas 5, 7 y 8. Suponen el 30% de las alteraciones cromosómicas de los SMD (deleciones totales o parciales) de los cromosomas 5 y 7 y más raro en otros cromosomas (12, 20, Y) y en la trisomía del cromosoma 8. La delección de material cromosómico supone la pérdida de *genes supresores tumorales, cambios epigenéticos y alteración en la producción de factores reguladores de la hematopoyesis*. Las *traslocaciones* son muy poco frecuentes en los SMD y la leucemia mielomonocítica crónica (CMML), a diferencia de las leucemias y los linfomas).

Se estudió el impacto pronóstico de las traslocaciones en el contexto de la clasificación citogenética. Se evaluaron 1.653 pacientes del Registro Español de SMD diagnosticados de SMD o LMMC y cariotipo anormal por análisis citogenético convencional. Se identificaron traslocaciones en 168 pacientes (grupo T). En comparación con los 1.485 pacientes con cariotipo anormal sin translocaciones (grupo no T), el grupo T tuvo una mayor proporción de pacientes con anemia refractaria con exceso de blastos y puntuaciones más altas. Las traslocaciones se asociaron con una supervivencia significativamente más corta. La presencia de traslocaciones identifica un subgrupo de pacientes con SMD/LMMC con una presentación clínica más agresiva que puede explicarse por una mayor incidencia de cariotipos complejos (Nomdedeu y col, 2016).

La clasificación de los SMD se ha complicado debido a la gran heterogeneidad tanto en el fenotipo clínico como en las características morfológicas y citogenéticas. De acuerdo con los hallazgos citogenéticos, se desarrolló una clasificación de SMD en cinco subgrupos. El conocimiento de las anomalías citogenéticas ha llevado al estudio de genes implicados en diversos reordenamientos cromosómicos. Además, la secuenciación del ADN ha ayudado a identificar mutaciones en aproximadamente 50 genes relacionados con la transducción de señales, la metilación del ADN, la regulación transcripcional y el empalme del ARN. Este enfoque será una herramienta esencial para el desarrollo de protocolos de terapia dirigida (Borjas-Gutiérrez y col., 2017).

**- Estudios de cultivo in vitro de la médula ósea.**

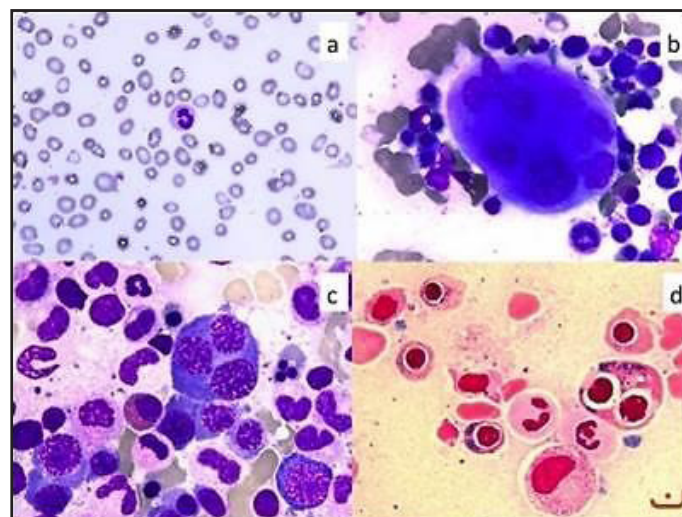
El patrón de crecimiento es diferente en las diversas formas de SMD. Presentan un patrón de crecimiento disminuido o ausente, tanto para las colonias mixtas como para las granulocito-macrofágicas (UFC-GM), eritroides o megacariocíticas.

	Blastos SP	Blastos MO	Otras carac
AR	< 1%	< 5%	S. Anillo <15% M.O
ARS	< 1%	< 5%	S. Anillo <15% M.O
AREB	< 5%	5-20%	
AREB <sub>I</sub>	> 5%	21-29%	Bastones Auer
LMMC	< 5%	5-20%	Monocitos en SP >1000/uL

**Fig. 13.6 Diagnóstico en SMD** (slideserve).

✱ En SP anemia normocrómica con VCM nl ó alto ( dx diferencial Anemia Megalo).  
 ✱ Descenso de los reticulocitos, leucocitos, PK ó cualquier combinación de estas citopenias.  
 ✱ Dado que la dismielopoiesis es el reflejo morfológico de la alteración funcional, los test de función celular están alterados( p.e agregación PK, fagocitosis.)

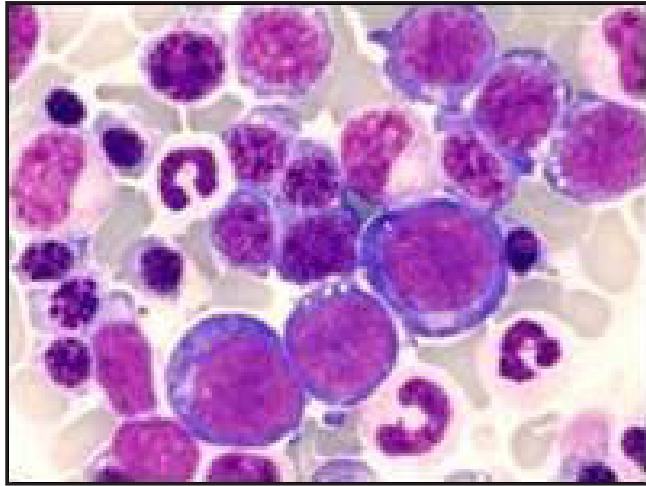
**Fig. 13.7 SMD: diagnóstico** (slideserve).



**Fig. 13.8 SMD: diagnóstico** (Atlas de Gech).

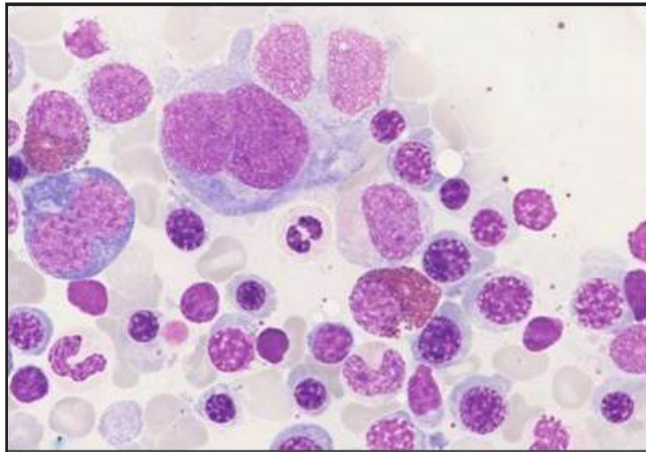
a. Sangre periférica: anisopoikilocitosis. b. Médula ósea: un megacario-cito con núcleos dispersos. c. Médula ósea: serie eritroide: eritroblastos trinucleados, asincronía madurativa, punteado basófilo; serie granulopoyética: formas megaloblásticas e hipogranuladas. d. Tinción de Perls: sideroblastos tipo I, tipo II y en anillo, algunos con marcados rasgos displásicos (binucleados).



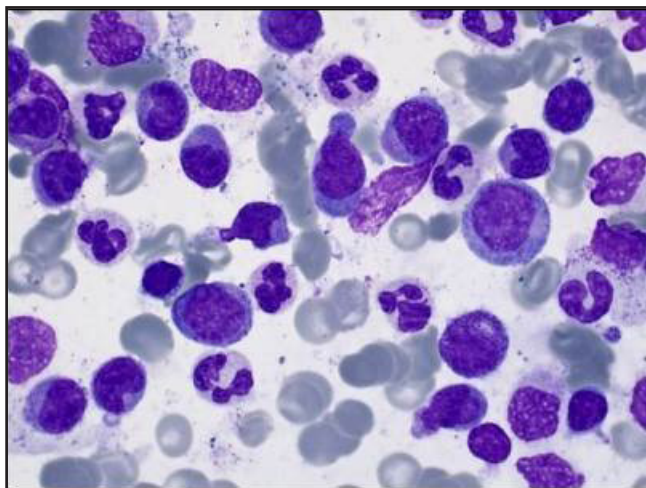


**Fig. 13.9 SMD: diagnóstico AR** (Atlas de Gech).

Hiperplasia eritroide con predominio de eritroblastos basófilos. Asincronismo madurativo y cromatina megaloblástica; algún neutrófilo hipogranulado y alguno con rasgos macroblásticos.



**Fig. 13.10 SMD: diagnóstico AR<sub>S</sub>** (Atlas de Gech).



**Fig. 13.11 SMD: diagnóstico LMMC** (Atlas de Gech).

Médula ósea hipercelular con proliferación monocítica y granulocítica, 7% de blastos (monoblastos+mieloblastos+promonocitos) y disgranulopoyesis.



## Clínica

Se trata de procesos que suelen observarse en sujetos de edad avanzada y cuya expresión clínica principal deriva del *síndrome de insuficiencia medular* (síndrome anémico, hemorrágico y aumento de infecciones).

- *Síndrome anémico* (60 %): disnea, cansancio, palpitaciones, acúfenos, *angor pectoris*, etc. - *Síndrome constitucional* (35 %): astenia, anorexia o malestar inespecífico.

- *Diátesis hemorrágica relevante* (20 %).

- *Episodios infecciosos de repetición*: con alto índice de mortalidad, así como diversos fenómenos autoinmunes.

- *Exploración física*: palidez cutaneomucosa (75 %), hemorragias en piel y mucosas (20 %), hepatomegalia o esplenomegalia: raras (excepto en los pacientes que desarrollan una hemosiderosis postransfusional).

## Tratamiento (figs. 13.12 a 13.15)

- *Ningún tratamiento es satisfactorio.*

- *Vigilancia activa*: no todas las personas con un SMD requieren tratamiento. Si el paciente está asintomático, no presenta citopenias graves y su supervivencia estimada es mayor de 30 meses, puede no necesitar iniciar ningún tratamiento.

- *Tratamiento de soporte*: adaptado al riesgo, con transfusión de concentrados de hematíes y/o plaquetas, administración de agentes estimulantes de la eritropoyesis para combatir la anemia (eritropoyetina o darbepoyetina), antibióticos para tratar las infecciones y el uso frecuente de los quelantes del Fe.

- *Trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico (alo-TPH)*: aplicable a un pequeño porcentaje de los pacientes. Las principales causas de fracaso del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (alotrasplante) en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) y síndromes mielodisplásicos (SMD) son la recaída y la mortalidad relacionada con el trasplante. Se han diseñado diferentes puntuaciones para predecir el pronóstico de estos pacientes. El objetivo de este estudio fue evaluar qué puntuación o combinación tiene mejor capacidad predictiva de resultados. En pacientes con LMA y SMD sometidos a alotrasplante, la combinación de puntajes HCT-CI y DRI proporcionó la mejor estratificación para OS (Fernández-Caballero y col., 2022).

En los pacientes con síndrome mielodisplásico de alto riesgo (HR-MDS, por sus siglas en inglés) el tratamiento de HR-MDS es un desafío. El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, el único enfoque curativo, es factible en una minoría de pacientes en buen estado físico o de condición física intermedia (< 70 años) que están dispuestos a enfrentar los riesgos del procedimiento. La respuesta a azacitidina y decitabina, los únicos fármacos aprobados para HR-MDS, es parcial y transitoria en la mayoría de los pacientes. A pesar de los avances de la última década en la comprensión de las múltiples funciones moleculares, celulares y trastornos inmunológicos implicados en la patogenia del síndrome mielodisplásico, existen limitaciones en su tratamiento (Sanz, 2019).

En encuestas a hematólogos se observó que priorizan la edad a la hora de seleccionar el tratamiento y los pediatras recomiendan el trasplante de precursores hematopoyéticos (Crisp y col., 2019).

- *Agentes hipometilantes: 5-azacitidina y decitabina*: prolongan la supervivencia, reducen el riesgo de transformación leucémica y mejoran su calidad de vida.

- *Agentes quelantes de Fe*: cuando se desarrolla una sobrecarga férrica (hemosiderosis) con ferritina sérica mayor de 1.000 ng/ml (índice de saturación de transferrina elevado) puede ser necesario administrar un tratamiento quelante del Fe. Se usan *deferasiroxi* y *deferiprona*.

- *Agentes inmunomoduladores: lenalidomida* (derivado de la talidomida). Es eficaz en los pacientes con delección 5q, en los que elimina selectivamente el clon tumoral produciendo una tasa de respuestas del 75 % en forma de independencia transfusional y más del 50 % de respuestas citogenéticas.

- *Agentes inmunosupresores*: En algunos SMD existe una respuesta inmune frente a los progenitores anormales, lo que es más frecuente en los SMD hipoplásicos. Estos pacientes pueden responder a un tratamiento inmunosupresor (30%), especialmente si el tratamiento va dirigido a los LT, como ocurre

con combinación *globulina antitimocítica (ATG)-ciclosporina A*. Un tratamiento inmunosupresor usa *glucocorticoides o ciclosporina*.

- *Quimioterapia intensiva y trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos*

La quimioterapia intensiva está indicada en los pacientes de mayor riesgo en presencia de más de un 10 % de blastos en la médula ósea o más de un 5 % en sangre periférica, con el objetivo de facilitar la realización del alo-TPH.



Fig. 13.12 SMD: tratamiento (slideplayer).

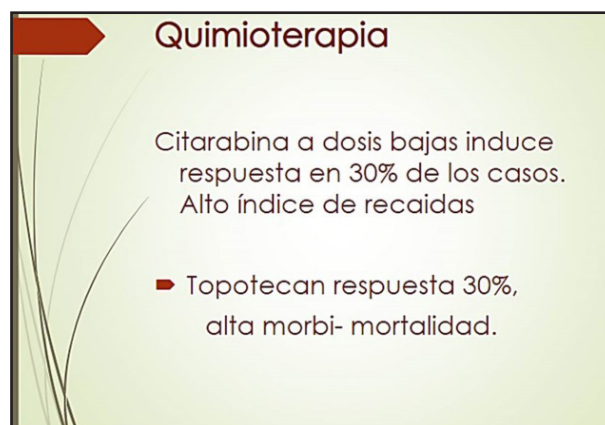


Fig. 13.13 SMD: tratamiento (slideplayer).

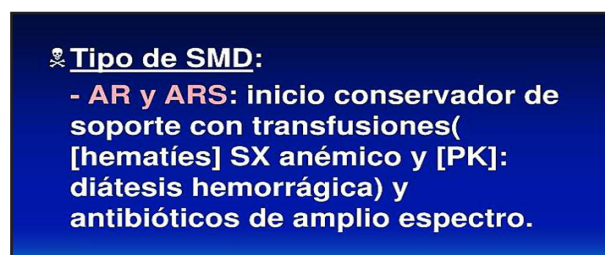


Fig. 13.14 SMD: tratamiento AR-ARS (slideplayer).



Fig. 13.15 SMD: tratamiento AREB - AREBT - LMMC (slideplayer).

### ***Pacientes de “menor riesgo” (IPSS-R muy bajo o bajo):***

Los objetivos del tratamiento de los pacientes con SMD de bajo riesgo son mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia. En estos casos suele ser suficiente con una vigilancia activa y un tratamiento de soporte activo. Si el paciente tiene un SMD con alteración aislada de 5q y es dependiente de transfusiones, puede beneficiarse del tratamiento con *lenalidomida*.

### ***Pacientes de “mayor riesgo” (IPSS-R alto o muy alto):***

Estos pacientes tienen mal pronóstico, con una rápida evolución a leucemia aguda y una corta supervivencia, por lo que si el sujeto tiene una buena situación basal, el objetivo debe ser la curación. Se efectuará un *alo-TPH*, generalmente precedido de tratamiento (en presencia de más del 10 % de blastos) con *quimioterapia intensiva* del tipo utilizado en la leucemia mieloide aguda o hipometilantes (especialmente si presenta una citogenética desfavorable). Si no es posible el trasplante, el tratamiento se debe basar en el uso de *agentes hipometilantes*.

### ***Pacientes de riesgo intermedio:***

Se trata de llevarlos hacia uno de los dos grupos anteriores en función de su configuración en los denominados “factores modificadores” del IPSS-R (edad, estado funcional según la escala ECOG, ferritina sérica, LDH, beta2-microglobulina), la presencia de trombocitopenia muy marcada ( $< 30 \times 10^9/l$ ) o la existencia de mutaciones genéticas que pueden refinar el pronóstico (buen pronóstico: *SF3B1*; mal pronóstico: *TP53*, *CBL*, *EZH2*, *RUNX1*, *U2AF1* o *ASXL1*). Si la supervivencia estimada es menor de 30 meses, el GESMD considera que deberían manejarse como pacientes de mayor riesgo.

- 
- A slide with a blue gradient background containing two bullet points in white text. The first bullet point is preceded by a red dot and the second by a skull and crossbones icon.
- **En la LMMC se puede utilizar hidroxiurea de forma similar a la leucemia mieloide crónica.**
  - ☠ **El índice pronóstico internacional es una herramienta que complementa la actitud terapéutica global de los SMD, pero siempre teniendo en cuenta la edad y EGOG del sujeto.**

**Fig. 13.16 SMD: tratamiento LMMC** (slideplayer).

### ***Síndromes mielodisplásicos secundarios (posradioterapia-posquimioterapia)***

Estos cuadros suelen ocurrir de 5 a 10 años después del tratamiento, si el paciente estuvo expuesto a agentes alquilantes, aunque en los que recibieron inhibidores de la topoisomerasa II suele ocurrir antes (2-3 años). Además del tipo de citostático usado, la edad avanzada y la esplenectomía aumentan el riesgo de SMD secundario.

- **Clínica:** se manifiestan con pancitopenia y médula hipoplásica, frecuentemente fibrótica, con displasia trilineal y escasos blastos; con el tiempo se produce un exceso de blastos que lleva a una leucemia aguda mieloblástica.

- **Tratamiento:** La respuesta terapéutica es escasa. En la gran mayoría de los casos se pueden demostrar alteraciones citogenéticas específicas que involucran casi siempre al cromosoma 7 (monosomía 7) y/o al cromosoma 5.

### ***Síndrome mielodisplásico hipocelular o hipoplásico.***

Cursa con una *médula hipocelular desde su inicio* (10-15 % de los SMD). Se requiere una biopsia medular para constatar la hipocelularidad y demostrar que la celularidad medular ocupe menos del 30 % de la extensión del cilindro óseo.

### **Síndrome mielodisplásico con fibrosis.**

Se trata de un SMD que cursa con *intensa fibrosis medular* demostrada en la biopsia de la médula ósea. Además, se aprecia una *displasia trilineal y aumento de los megacariocitos y megacarioblastos medulares*. Se relaciona con la producción de reticulina y colágeno medular, aunque no suelen existir mutaciones en el gen de la calreticulina (CALR). Cursa con *intensa pancitopenia y ausencia de hepatoesplenomegalia*. La supervivencia es más corta que la del SMD con exceso de blastos. Se debe realizar el diagnóstico diferencial con la mielofibrosis primaria (que tiene gran esplenomegalia, presenta dacriocitos y reacción leucoeritroblástica y con frecuencia asocia mutaciones en el gen de la CALR) y con la leucemia aguda megacarioblástica (en la que suele haber blastosis en la sangre periférica).

---

## **Referencias**

- Arber DA, Hasserjian RP. Reclassifying myelodysplastic syndromes: what's in the new WHO and why. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 294-8, 2015.
- Arenillas L et al. Considering bone marrow blasts from non-erythroid cellularity improves the prognostic evaluation of myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol 34(27):3284-92, 2016.
- Bernal T et al. Effectiveness of azacitidine in unselected high-risk myelodysplastic syndromes: results from the Spanish registry. Leukemia 29(9):1875-81, 2015.
- Borjas-Gutiérrez C et al. Citogenética de los síndromes mielodisplásicos y su impacto como factor pronóstico. Rev Med Inst Mex 55(4):481-489, 2017.
- Chamseddine AN et al. Unraveling myelodysplastic syndromes: Current knowledge and future directions. Curr Oncol Rep 18(1):4, 2016.
- Crisp R et al. Preferencias y limitaciones de los hematólogos para abordar la complejidad de los síndromes mielodisplásicos. Medicina (Bs As) 79(3):174-184, 2019.
- Fenaux P et al. ESMO guidelines working group. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 25 Suppl 3:57-69, 2014.
- Fernández-Caballero M et al. Impacto de las puntuaciones de riesgo en el resultado de pacientes con neoplasias mieloides después de un alotrasplante de células madre. Clínica médica (Barc) 158 (10): 451-457, 2022
- Gangat N et al. Myelodysplastic syndromes: Contemporary review and how we treat. Am J Hematol 91(1):76-89, 2016.
- Nomdedeu M et al. Spanish Group of Myelodysplastic Syndromes. Prognostic impact of chromosomal translocations in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia patients. A study by the Spanish group of myelodysplastic syndromes. Gen Chrom Cancer 55(4):322-7, 2016.
- Ramos F et al. Bone marrow fibrosis in myelodysplastic syndromes: a prospective evaluation including mutational analysis. Oncotarget 7(21):30492-503, 2016.
- Sanz GF. En MSD ¿mayor riesgo es mayor recompensa? Hematología Am Soc Hematol Educ Program (1): 381-390, 2019.
- Savona MR et al. An international consortium proposal of uniform response criteria for myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) in adults. Blood 125(12):1857-65, 2015.
- Scott BL, Deeg HJ. Myelodysplastic syndromes. Ann Rev Med 61:345-58, 2010.
- Valcárcel D et al. Use of newer prognostic indices for patients with myelodysplastic syndromes in the low and intermediate-1 risk categories: a population-based study. Lancet Hematol 2(6):e260-6, 2015.

# CAPÍTULO 14

## SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS Y LINFOMAS HODGKIN Y NO HODGKIN

### I. Síndromes linfoproliferativos

Dentro del término *síndromes linfoproliferativos* (SLP) se incluye un conjunto de hemopatías malignas que tienen en común la proliferación y/o acumulación de las células del sistema linfoide como resultado de su expansión de naturaleza clonal. ¿Qué es un **síndrome linfoproliferativo**? Como su nombre lo indica es una alteración del tejido linfoide caracterizado por una *hiperplasia descontrolada*. En el **cuadro 14.1** se presenta la clasificación básica de los síndromes linfoproliferativos.

SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS BENIGNOS	
<b>INFECCIOSOS</b>	<b>VIRALES:</b> VIH: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida VEB: mononucleosis infecciosa CMV: mononucleosis infecciosa VHH: enfermedad de Castleman  <b>PARASITARIOS:</b> Ej: toxoplasma
<b>METABÓLICOS:</b>	Enfermedad de Gaucher Enfermedad de Niemann-Pick Enfermedad de Tay-Sachs Granuloma eosinófilo Enfermedad de Letterer-Siwe Enfermedad de Hand-Schuller-Christian
<b>INMUNE:</b>	Síndrome linfoproliferativo autoinmune Síndrome linfoproliferativo postransplante

**Cuadro 14.1** Clasificación de los síndromes linfoproliferativos.  
 VIH: virus de inmunodeficiencia humana. VEB: virus de Epstein Barr.  
 CMV: citomegalovirus. VHH: virus del herpes humano.

#### A. Síndromes linfoproliferativos infecciosos virales

#### 14.1 Mononucleosis infecciosa (VEB)

Es un síndrome linfoproliferativo autolimitado causado por el Virus de Epstein Barr (VEB), de evolución benigna que presenta fiebre, odinofagia, **adenopatías cervicales**, fatiga, cefalea y en casos característicos: **linfocitosis atípica**. La mayoría de los pacientes se recupera de modo espontáneo en 4-6 semanas. Se transmite por saliva, contacto sexual, vías respiratorias, transfusiones.



*Complicaciones:* rotura esplénica, infección secundaria de la garganta, compromiso neurológico y complicaciones hematológicas.

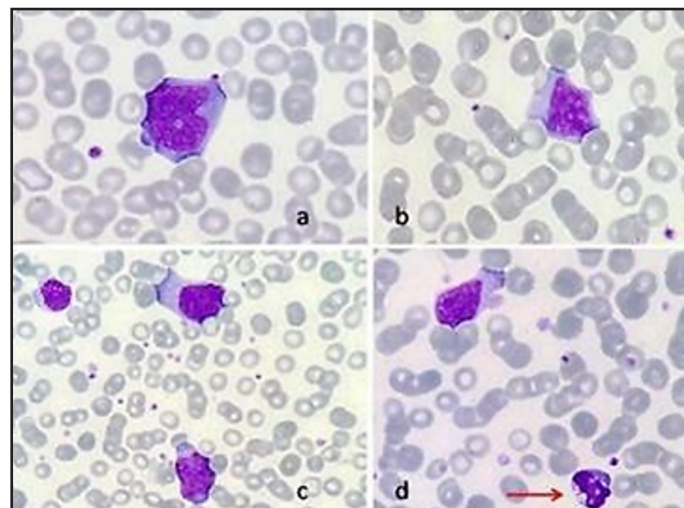
### Etiología

**a. Virus de Epstein-Barr (VEB).** Se ve en menores de 5 años y en la segunda década. Hay tropismo por los LB donde ocurre la infección latente que puede reactivarse en períodos de inmunosupresión.

**Fisiopatología:** VEB → células epiteliales de orofaringe → LB → virus que se incorpora al genoma → producción de proteínas víricas. Receptor para VEB: **CD21**. El LB se transforma en una célula activada proliferante. Hay producción de Ac IgM específicos para Ag víricos y Ac no relacionados con Ag víricos-Ac heterófilo. Los LB proliferan indefinidamente de no ser por los LT que desarrollan una intensa respuesta inmunitaria para detener la proliferación de los LB transformados por el virus.

**Clínica:** linfadenopatía y esplenomegalia. Los síntomas alcanzan su mayor intensidad al final de la primera semana y declinan progresivamente. Cuadro febril de 2-3 semanas de duración, faringitis, adenopaias cervicales, mialgias, exantema cutáneo.

En la **fig. 14.1 a-d** se observa un **frotis** de mononucleosis infecciosa.



**Fig. 14.1 a-d. Frotis de mononucleosis infecciosa** (Atlas de Gech).  
a. Célula linfóide de gran tamaño, núcleo irregular y citoplasma basófilo irregular. b. Linfocito mediano con nucléolos y citoplasma basófilo. c. Dos linfocitos activados y linfocito pequeño a la izquierda. d. Linfocito estimulado con citoplasma basófilo; flecha: célula linfóide apoptótica.

## 14.2 Citomegalovirus (CMV)

Afecta a adolescentes y adultos, 40% de los casos ocurre a los 30 años. Presenta faringitis, adenopatías, fiebre. La esplenomegalia es infrecuente.

**Tratamiento:** ganciclovir en casos severos.

## 14.3 Herpes virus (VHH)

Se han observado *herpes virus humanos 6A y 6B (VHH-6A/6B)* con *linfotropismo T*. Aunque ha resultado difícil determinar el grado en que están implicados en la patogenia de muchas enfermedades, la evidencia sugiere que la infección primaria y la reactivación de ambos virus pueden inducir o contribuir a la progresión de varios trastornos linfoproliferativos que varían de benignos a malignos e incluye en-

fermedad parecida a la mononucleosis infecciosa, síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos/ reacción farmacológica con eosinofilia y LH de tipo esclerosis nodular.

## 14.4 Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)

**Etiología:** *retrovirus de la inmunodeficiencia humana (VIH)* (fig. 14.2). De acuerdo al conteo de LT-CD4 se determinan las categorías clínicas: asintomático, infección aguda o SIDA.

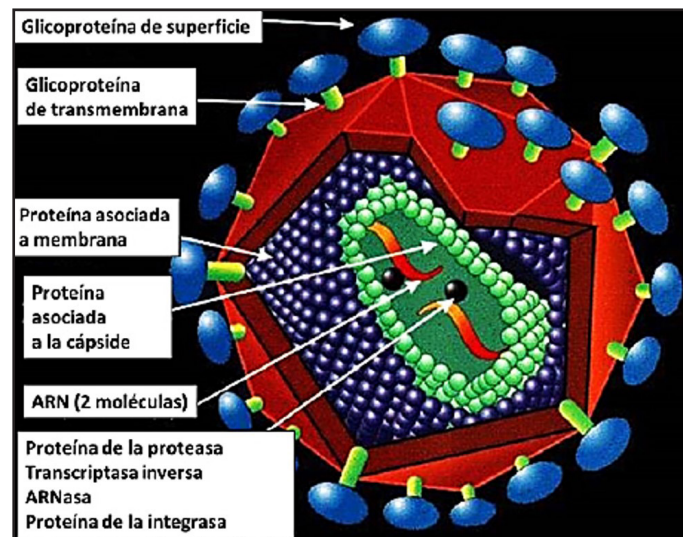


Fig. 14.2 VIH (cofa.org)

**Fisiopatología:** infecta LT-CD4: receptor para VIH.

- Los viriones infectan células.
- Las células infectadas atraviesan el epitelio.
- Son recibidas por células dendríticas (DC) (en horas).
- Los LT-CD4+ activados se infectan y diseminan el virus (en días).
- Los LT-CD4+ quedan como reservorio en el tejido linfóide (en semanas).
- Los LT-CD8+ hacen un control parcial.
- La respuesta tardía lleva a la producción sostenida de VIH (en años) (fig. 14.3).

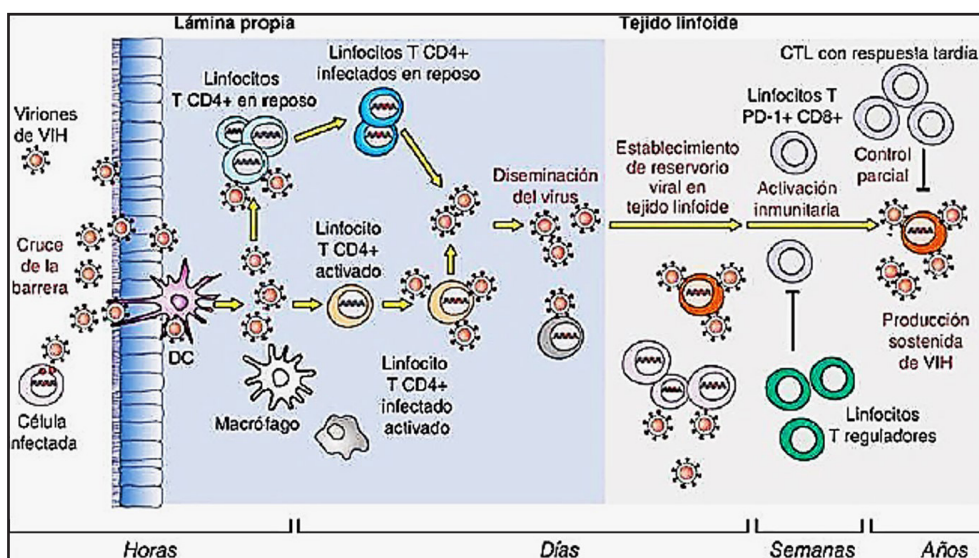


Fig. 14.3 Ciclo de diseminación del VIH (accessmedicina).

**Clínica:** afecta a todas las líneas celulares. Puede presentar: anemia, granulocitopenia, trombocitopenia y más notablemente, *linfopenia* progresiva. Las complicaciones pueden causar *pancitopenia*.

**Tratamiento:** nucleósidos análogos (zidovdina, didanosina, zalcitabina, stavudina, lamivudina) e inhibidores de la proteasa (indinavir, ritonavir, saquinavir).

## 14.5 Enfermedad de Castleman (VHH-8)

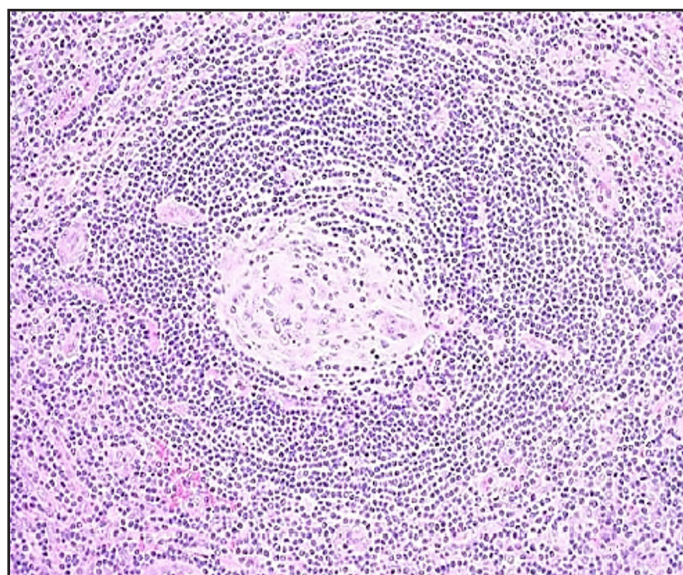
La **enfermedad de Castleman** es un *trastorno linfoproliferativo de células B con etiología desconocida* que puede ser *uni o multicéntrica*. Se asocia a una **infección por el virus del herpes humano 8 (VHH-8)** en personas con el virus de la inmunodeficiencia humana. Este virus también se ha relacionado con el desarrollo del sarcoma de Kaposi. Las personas VIH+ tienen más probabilidades de tener tanto la enfermedad de Castleman como el sarcoma de Kaposi. El **VHH-8** puede provocar reproducción rápida de las células del sistema inmune. Dichas células producen *interleuquina-6* que contribuye al crecimiento en exceso de las células linfáticas. Las personas con la enfermedad de Castleman unicéntrica no suelen estar infectadas con el VHH-8.

### Histopatología (fig. 14.4)

1. La *variante vascular hialina* se caracteriza por un incremento marcado de folículos anormales con centros germinales atróficos (hialinizados) y amplias zonas periféricas de pequeños linfocitos alrededor de los centros germinales que dan un aspecto de “bulbo de cebolla”. El tejido linfoide interfolicular está hipervascularizado, contiene gran número de vasos sanguíneos pequeños proliferantes. Se ven sinusoides obliterados.

2. La *variante de células plasmáticas* tiene centros germinales hiperplásicos, con folículos hialinos vasculares. La región interfolicular es vascular y contiene células plasmáticas.

3. La *enfermedad de Castleman con VHH-8* se caracteriza por preservación de la arquitectura nodal y proliferación de folículos que varían de hiperplásicos a involucionados. La región interfolicular contiene vasos sanguíneos proliferantes y células plasmáticas maduras VHH-8 e incremento en el número de inmunoblastos en las zonas externas de algunos folículos que pueden invadir los centros germinales. Estas células podrían formar microlinfomas.



**Fig. 14.4 Enfermedad de Castleman** (nivalos).

### Clínica

- *Forma unicéntrica:* en la mayoría de las personas con síndrome linfoproliferativo (Castleman) se presenta un ganglio linfático aumentado, generalmente en el tórax o el abdomen y es muchas veces el único síntoma de



la enfermedad. Un **nódulo linfático aumentado** en el tórax puede presionar la tráquea, produciendo problemas respiratorios, y cuando se presenta en el abdomen puede causar problemas digestivos y dolor.

- *Forma multicéntrica*: los pacientes presentan más de un lugar con ganglios aumentados que pueden estar localizados en el tórax o el abdomen y también en axilas, ingle y cuello; muchas veces pueden ser vistos o palpados como nódulos bajo la piel. La forma multicéntrica de la enfermedad también puede afectar el tejido linfático de los órganos internos produciendo hepatoesplenomegalia.

**Síntomas**: fiebre, fatiga (anemia), sudoración nocturna, disminución de peso, vómitos, neuropatía, problemas en la piel.

### Tratamiento

*Unicéntrico*: cirugía. *Multicéntrico*: terapias sistémicas: quimioterapia, anticuerpos monoclonales, corticosteroides, medicamentos antivirales y moduladores inmunes.

## B. Síndromes linfoproliferativos infecciosos parasitarios

### 14.6 Toxoplasmosis

**Etiología**: *Toxoplasma gondii*: es un protozoo coccidio intracelular estricto. Habita en todos lados, pero prefiere el trópico (fig. 14.5).



Fig. 14.5 *Toxoplasma gondii* (cofa.org).

*Huéspedes intermedios*: humano, oveja, ratón, cerdo, aves.

*Huésped definitivo*: felino (gato) (fig. 14.6).

*Transmisión*: oral, sangre. El parásito penetra a través de la mucosa intestinal del huésped e induce secreción de IgA secretora específica. Se activan los macrófagos y hay muerte del parásito o replicación del mismo dentro de la célula.

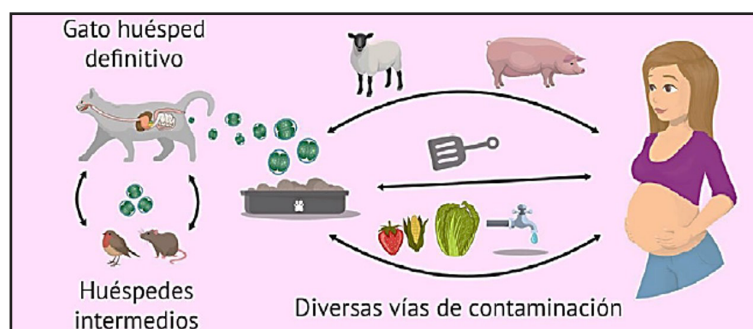
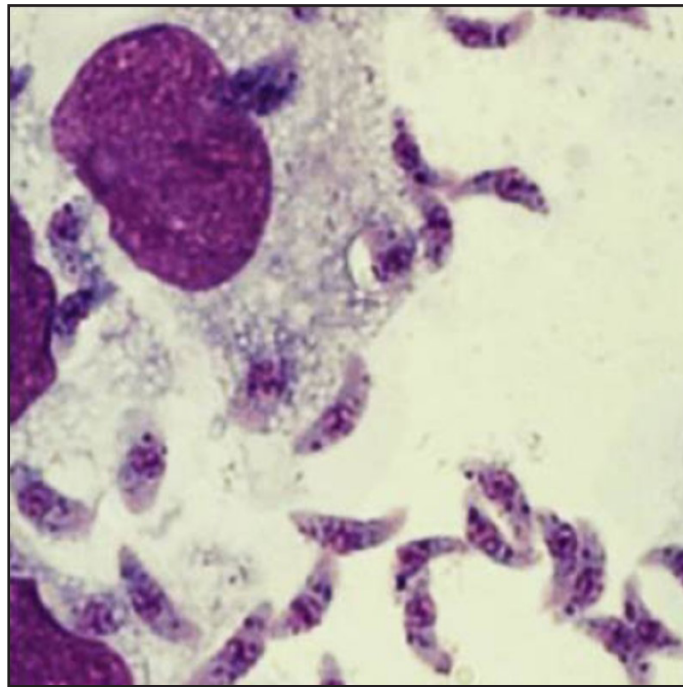


Fig. 14.6 Diseminación del toxoplasma (reproduccionasistida).

**Histopatología:** se observan *toxoplasmas* en cerebro (**fig. 14.7**).



**Fig. 14.7 Toxoplasmas en cerebro** (Atlas de Gech).

**Clínica:** en el individuo inmunocompetente pasa inadvertido en el 80-90%. Hay frecuente *linfadenopatía cervical*. Toma varios órganos.

**Tratamiento:** pirimetamina + sulfadiazina o clindamicina.

### *C. Síndromes linfoproliferativos metabólicos*

## **14.7 Enfermedad de Gaucher**

En la **enfermedad de Gaucher** los *macrófagos acumulan glucocerebrósidos por deficiencia de la enzima glucocerebrosidasa* (enfermedad lisosómica).

**Etiología:** genética. Hay deficiencia hereditaria de una de las enzimas lisosomales requeridas para la degradación glucolídica (cromosoma 1). Hay 100 mutaciones detectadas, deleciones y fusión de genes causantes de la enfermedad.

### **Clinica**

**Tipo 1:** ausencia de síntomas neurológicos.

**Tipo 2:** neuropatía infantil aguda.

**Tipo 3:** juvenil. Es un desorden neuropático con aparición tardía de los síntomas y un mejor pronóstico. Presenta esplenomegalia, retardo del crecimiento, enfermedad pulmonar severa, cianosis, síntomas neurológicos, lesiones esqueléticas.

En la **fig. 14.8** se observa un frotis con una *célula de Gaucher: macrófago cargado de glucocerebrósidos* que dan al citoplasma un aspecto de papel de pergamino.





**Fig. 14.8 Célula de Gaucher (Gaucher tipo 1)** (Atlas de Gech).

**Tratamiento:** sustitutivo con reposición de la enzima.

## 14.8 Enfermedad de Niemann-Pick

Enfermedad caracterizada por *acumulación de esfingomielina y colesterol en los macrófagos* (enfermedad lisosómica) *de órganos importantes como hígado y bazo*. Hay 4 formas A, B, C, D. Las más frecuentes son las 3 primeras.

**Etiología:** enfermedad genética heredada de forma autosómica recesiva.

### Clínica.

**Tipo A:** la esfingomielina se acumula en todos los tejidos, entre los que se incluye el cerebro. Es poco frecuente, pero muy severa y se manifiesta en etapas muy tempranas de la vida, en los tres primeros meses. Presenta abdomen de gran tamaño, pérdida progresiva de las habilidades motoras tempranas y mancha roja fresa en el ojo.

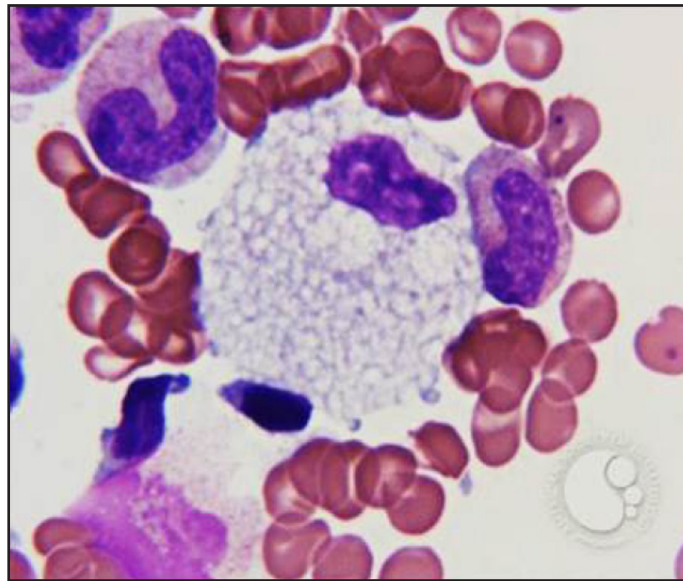
**Tipo B:** los órganos más dañados son los pulmones, pero no hay afectación neurológica, por lo que el pronóstico es mejor. Se presenta en la infancia y en la adolescencia.

Tanto el *tipo A* como el *tipo B* se originan por un *déficit de esfingomielinasa*, una enzima que ayuda a descomponer la esfingomielina. La esfingomielina mejora el aislamiento de las células nerviosas y favorece la transmisión del impulso nervioso; sin embargo, si no se metaboliza por la deficiencia de esfingomielinasa, da lugar a una acumulación dañina.

**Tipo C:** ictericia al nacimiento. Hepatoesplenomegalia, ataxia, distonía, convulsiones. **Está causada por una lipidosis (trastorno metabólico que provoca una acumulación de lípidos en órganos como el bazo, el hígado y el cerebro)**, lo que deriva en una grave afección neurológica. Se puede presentar también de forma precoz en la infancia o más tarde, durante la adolescencia.

**Tipo D:** se la considera una **variación del tipo C** y tiene muy similares manifestaciones. Algunos autores citan la existencia de un quinto tipo E que afectaría a adultos.

En la **fig. 14.9** se presenta un frotis de la enfermedad de Niemann-Pick.



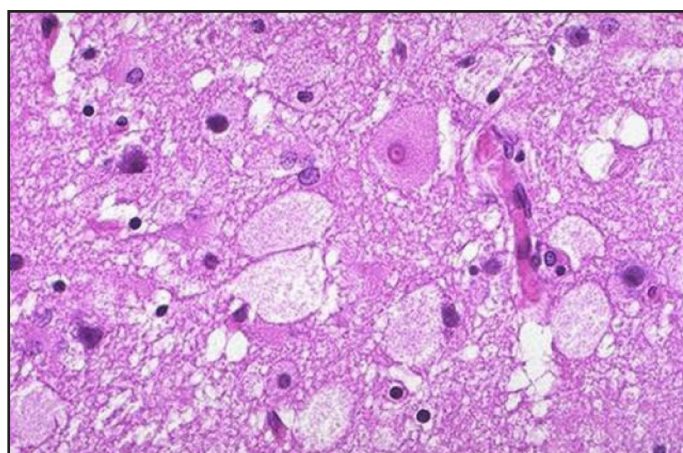
**Fig. 14.9 Médula ósea: macrófago con esfingomielina** (Am Society Hematology).

**Tratamiento:** terapia génica, reemplazo de enzimas.

## 14.9 Enfermedad de Tay-Sachs

**Etiología:** se altera el *metabolismo de los gangliósidos por deficiencia de la enzima B-hexosaminidasa* (enfermedad lisosómica). Los gangliósidos se acumulan en los macrófagos del tejido nervioso, con deterioro neurológico. Se hereda como un trastorno autosómico recesivo. Se presenta en judíos. Hay formas infantil, juvenil y del adulto.

**Histopatología:** *depósito de gangliósidos en macrófagos (fig. 14.10).*



**Fig. 14.10 Cerebro: neuronas hipertrofiadas con gangliósidos en macrófagos (googlesites).**

**Clínica:** pérdida de habilidades motoras, ceguera, sordera, demencia, convulsiones, parálisis.

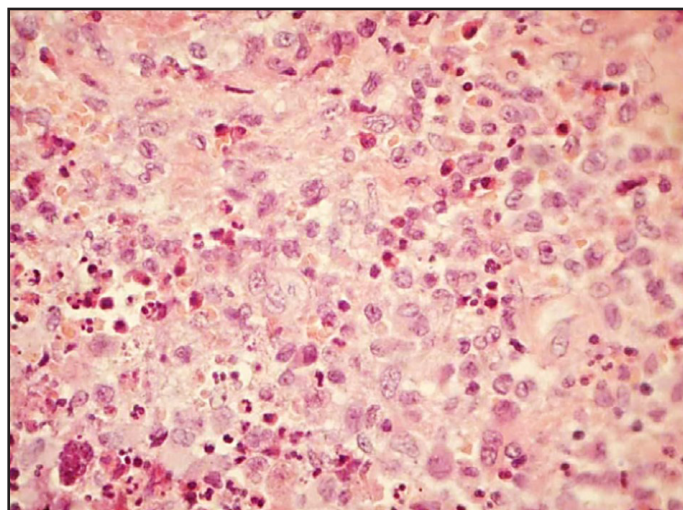
**Tratamiento:** medidas de soporte.

## 14.10 Histiocitosis X

Las **histiocitosis** constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades de causa desconocida que se caracterizan por la *proliferación de células del sistema mononuclear fagocítico: monocitos, macrófagos, células dendríticas*, en diferentes órganos y sistemas. Dicha proliferación puede ser *localizada* (lesión aislada en piel o hueso) o *generalizada*, afectando varios órganos o sistemas. Son enfermedades poco frecuentes y de predominio en la edad infantil. Presentan una *reacción granulomatosa* frente a: infecciones crónicas, respuesta del injerto contra el huésped, síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X o lipoidosis hereditarias.

**A. Granuloma eosinofílico:** *forma benigna con lesiones óseas únicas de tipo lítico*. Es una enfermedad infrecuente que suele afectar de forma predominante a los varones. Se desarrolla durante la infancia y la adolescencia.

**Histopatología:** se observa una proliferación granulomatosa con varios tipos celulares: linfocitos, macrófagos, plasmocitos y *gran número de eosinófilos* (**fig. 14.11**).



**Fig. 14.11 Granuloma eosinofílico** (Patol. oral).

**Clínica:** afecta a uno o múltiples huesos, los más frecuentes son los del cráneo, huesos largos, costillas, vértebras y mandíbula. Los hallazgos radiológicos craneales consisten en lesiones osteolíticas redondeadas de bordes marcados y que pueden traspasar las capas óseas.

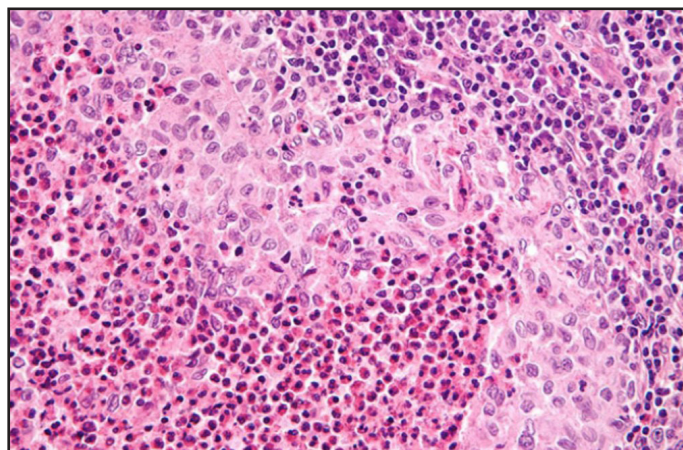
**Tratamiento:** dependerá de la afectación clínica del paciente.

**B. Enfermedad de Letterer Siwe:** *histiocitosis X de forma aguda diseminada y de mal pronóstico*

**C. Enfermedad de Hand-Schuller-Christian:** *forma crónica multifocal*. Es una histiocitosis X que afecta a niños y jóvenes.



**Histopatología:** se observa *lesión proliferativa de histiocitos no neoplásica* secundaria a defectos de la inmunoregulación (**fig. 14.12**).



**Fig. 14.12. Histiocitosis X** (Pinterest).

**Clínica:** presenta la triada: *exoftalmos, diabetes insípida y granulomas o lesiones líticas óseas*. Toma piel, mucosa oral, SNC, ganglios linfáticos, hígado, pulmón, bazo, tracto gastrointestinal. La diabetes insípida se produce por lesión del tallo hipotalámico.

#### *D. Síndromes linfoproliferativos inmunes*

### **14.11 Síndrome linfoproliferativo autoinmune (SLA)**

El **SLA** resulta de un defecto en la *apoptosis de los linfocitos* que cursa con *linfadenopatía, hepatoesplenomegalia y manifestaciones autoinmunes*. La herencia es autosómica dominante con penetración variable. Las mutaciones en la mayoría de los pacientes se producen en el gen que codifica para la proteína Fas. Algunas formas no implican mutaciones del gen *FAS*. Los autoanticuerpos de estos pacientes se dirigen en la mayoría de los casos contra eritrocitos, neutrófilos y plaquetas produciéndose con frecuencia *anemia hemolítica, neutropenia autoinmune y púrpura trombocitopénica autoinmune*. Cursa con expansión marcada de LT que expresan un receptor de células T alfa/beta, pero son dobles negativos para los marcadores de superficie CD4 y CD8 (TCR alfa/beta+ CD4- CD8-). La proliferación linfocitaria es, por lo general, benigna, pero en estos pacientes se incrementa el riesgo de desarrollar linfoma de Hodgkin (LH) y linfoma no Hodgkin (LNH). La linfoproliferación no maligna se manifiesta en los primeros años de vida, aumenta y disminuye de modo inexplicable y luego suele descender sin tratamiento en la segunda década. Aunque la autoinmunidad a menudo no está presente en el momento del diagnóstico o en el momento de la linfoproliferación, los autoanticuerpos pueden detectarse antes de que la enfermedad autoinmune se manifieste clínicamente.

#### **Fisiopatología y genética**

El SLA se define como un *defecto en la vía de la apoptosis linfocitaria*. En condiciones normales, los LT y LB activados aumentan la expresión de **Fas (CD95)** y los LT activados incrementan la expresión de Fas-ligando. Fas y Fas-ligando interactúan activando el dominio asociado a Fas que pone en marcha la *cascada de la caspasa* que culmina en la degradación de ADN, proteólisis y **apoptosis o muerte celular**. La apoptosis mediada por Fas es conocida como vía extrínseca de la apoptosis, existiendo una vía intrínseca que se activa por etiologías que producen estrés celular, disminuyendo la permeabilidad de la membrana mitocondrial y activando la apoptosis. Una apoptosis defectuosa conlleva a linfoproliferación, alteraciones autoinmunes y cáncer. En el 70% de los pacientes con SLA se encuentra una mutación

genética responsable. La mayoría (60-70%) son mutaciones del gen FAS en la línea germinal con *herencia autosómica dominante*, mientras que en un 10% de los casos se trata de *mutaciones somáticas del mismo gen*. Es menos frecuente que la mutación se presente en el Fas-ligando (FAS-L) (< 1%) y en la caspasa 10 (2-3% de los casos). Hasta en un 20-30% no se identifica ninguna mutación genética.

### Diagnóstico

- Pruebas anormales de biomarcadores: interleuquina-10 y 18, ligando Fas y vitamina B12.
- Defecto en el receptor del factor de necrosis tumoral *in vitro* 6 (Fas) mediado por apoptosis.
- Las células T expresan el receptor  $\alpha/\beta$ , pero carecen tanto de CD4 como de CD8.
- Identificación de variantes patógenas en genes relevantes para la vía Fas de la apoptosis. Estos genes incluyen *FAS*, *CASP10* y *FASGL*. Hasta un 20% de los pacientes con manifestaciones clínicas no han tenido una etiología genética identificada.

**Histopatología:** se observa *preservación arquitectural, con hiperplasia folicular reactiva, marcada expansión paracortical* y un índice proliferativo tan alto que sugiere un linfoma, justificando algunas interpretaciones erróneas (fig. 14.13).

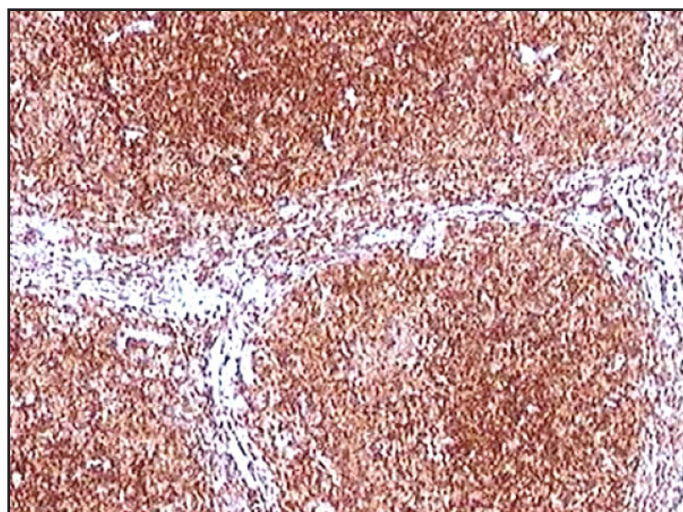


Fig. 14.13 Síndrome linfoproliferativo autoinmune (Fenexer).

### Clínica

La difusión de los avances en el conocimiento del SLA ha permitido que esta rara entidad se diagnostique cada vez con mayor frecuencia. La edad media de presentación está a los 2 años. Los hallazgos clínicos más frecuentes son: *linfadenopatía*, *hepatomegalia* (45%) y/o *esplenomegalia* (85%). Estos hallazgos clínicos obligan a plantear un diagnóstico diferencial con neoplasia e infecciones. La linfoproliferación afecta a las cadenas cervicales, axilares e inguinales. El mediastino y el retroperitoneo también suelen estar afectados cuando se realizan estudios de imagen. En ocasiones, la linfoproliferación es masiva y compromete órganos vitales. Las alteraciones autoinmunes constituyen la segunda manifestación en frecuencia, presentando *citopenias autoinmunes* que afectan a la serie roja (anemia hemolítica autoinmune), a la serie megacariocítica (trombocitopenia inmune con anticuerpos antiplaquetarios positivos) y a la serie granulocítica (neutropenia autoinmune con anticuerpos antineutrófilos positivos). Los pacientes con SLA tienen un riesgo aumentado de desarrollar procesos malignos, siendo el linfoma no Hodgkin el más frecuente. Los de mayor riesgo son los de mutación dominante negativa del gen FAS.

**Tratamiento:** se centra en la linfoproliferación, el hiperesplenismo, los linfomas y las citopenias:

- **Corticosteroides y terapia inmunosupresora:** no disminuyen la linfadenopatía a largo plazo y se reservan para complicaciones graves de la linfoproliferación y/o manifestaciones autoinmunes. La experiencia con *sirolimus* sugiere que es el agente preferido en el tratamiento de la linfoproliferación.



- **Esplenectomía:** se reserva como una opción de último recurso en el tratamiento de citopenias refractarias y/o hiperesplenía grave potencialmente mortales debido al alto riesgo de recurrencia y de sepsis posesplenectomía.

- **Prevención de manifestaciones primarias:** el *trasplante de médula ósea* (hemocultivo hematopoyético) es el único tratamiento curativo y se ha realizado principalmente con fenotipos clínicos graves con FAS causado por variantes patogénicas bialélicas, con severidad y/o citopenias autoinmunes refractarias, con linfoma y frente a complicaciones a partir de la terapia inmunosupresora.

- **Agentes/circunstancias que se deben evitar:** se desaconseja la esplenectomía, ya que generalmente no conduce a la remisión permanente de la autoinmunidad y se asocia con un mayor riesgo de infección. La aspirina y otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos deben usarse con precaución en individuos con trombocitopenia inmune, ya que pueden interferir con la función plaquetaria.

El diagnóstico definitivo de SLA requiere la presencia de los 2 criterios necesarios linfadenopatía y/o esplenomegalia de causa no infecciosa ni maligna de al menos 6 meses de evolución. Cuando el paciente cumple los 2 criterios necesarios y cualquiera de los criterios accesorios clasificados actualmente como secundarios, se considera como diagnóstico probable el SLA.

## 14.12 Síndrome linfoproliferativo postrasplante

Los trastornos linfoproliferativos postrasplante forman un grupo heterogéneo que complican los trasplantes de médula ósea y de órganos sólidos. Presentan una histología polimórfica o monomórfica. Si bien ambos son el resultado final de las terapias inmunosupresoras, se cree que sus orígenes son diferentes. Se ve con mayor fuerza en los receptores de trasplantes que fueron positivos al VEB en el momento del trasplante. Las causas potenciales son los cambios en los regímenes inmunosupresores con un mayor uso de tacrolimus. Los receptores de trasplante en general tienen un aumento de seis veces en el riesgo de desarrollar cualquier tipo de LNH y los síndromes linfoproliferativos ocurren hasta en un 10% de los receptores.

## II. Linfomas

**A. Desarrollo de los LB.** Las células progenitoras B originan células B no comprometidas o vírgenes que van al centro germinal donde se enfrentan a antígenos (Ag) y se forman células B comprometidas, células B memoria y plasmocitos (fig. 14.14).

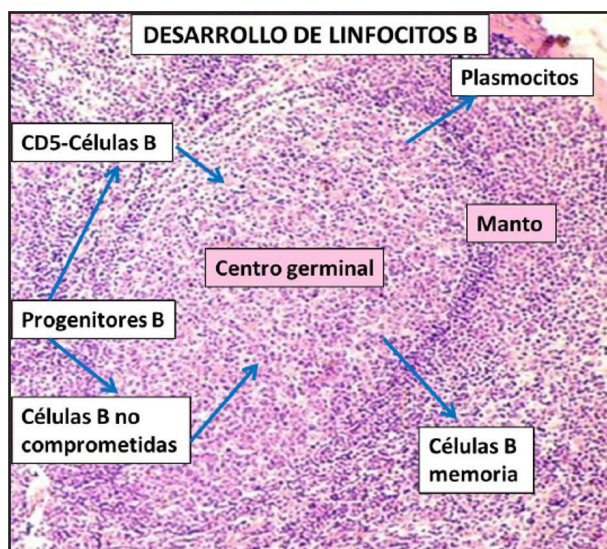
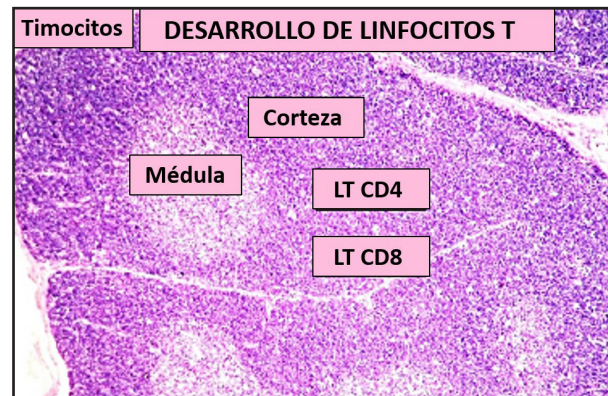


Fig. 14.14 Desarrollo de LB.

**B. Desarrollo de los LT.** Los linfocitos provenientes de la médula ósea, llegan al *timo* donde se produce *selección positiva y negativa* que determina su diferenciación en *LT colaboradores (CD4+)* y *citotóxicos (CD8+)* que se ubican en las zonas T dependientes de los órganos y tejidos linfáticos (**fig. 14.15**).



**Fig. 14.15** Desarrollo de LT.

## 1. Neoplasias de células B (figs 14.16 a 14.19)

### **Células progenitoras B:**

- Leucemia linfoide aguda/linfoma linfoblástico.

### **Células B maduras (CD5):**

- Leucemia linfoide crónica.

*Manto:* linfoma del manto.

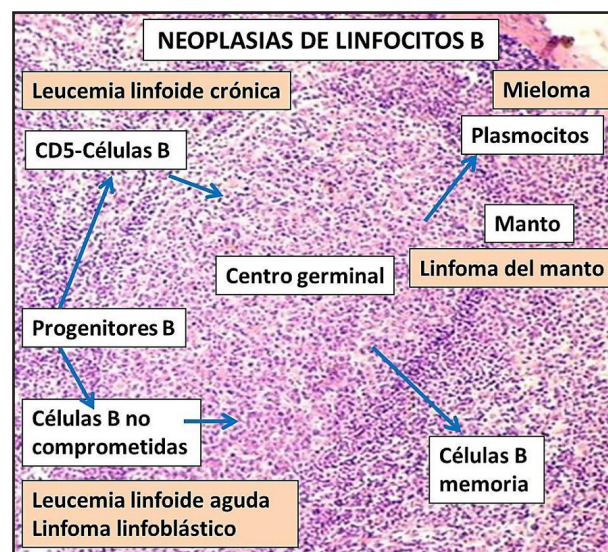
*Plasmocitos:* mieloma.

### **Células B memoria:**

- Leucemia linfoide crónica y prolinfocítica.
- Linfoma Burkitt.
- Linfoma de mucosas (MALT).
- Linfoma difuso de células B.

### **Centro germinal:**

- Linfoma folicular.
- Linfoma de Hodgkin (LH).



**Fig. 14.16** Neoplasias de LB.



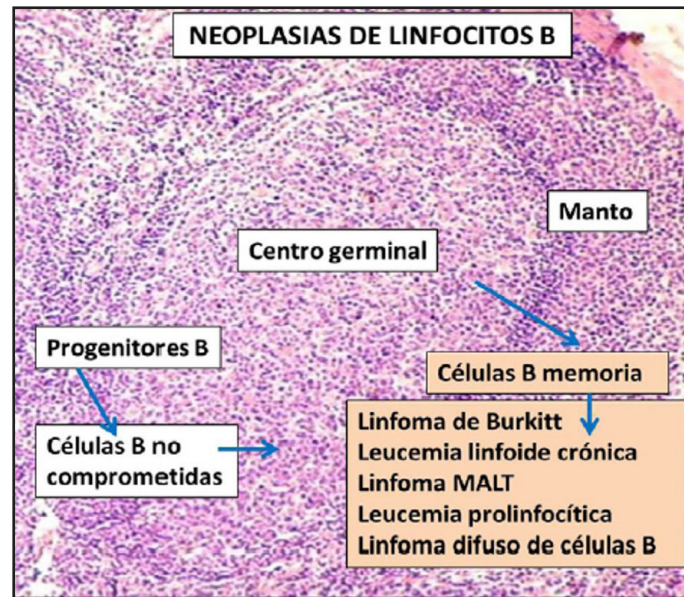


Fig. 14.17 Neoplasias de LB.

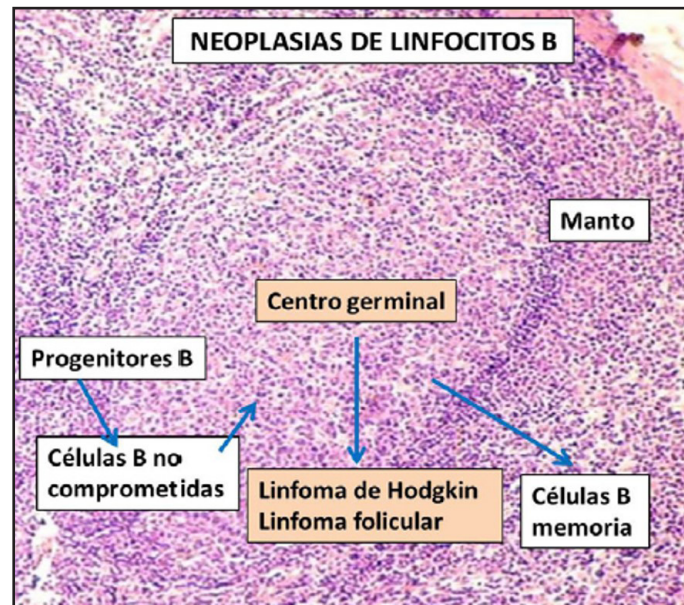


Fig. 14.18 Neoplasias de LB.

Las **células B no comprometidas (vírgenes)** migran a los órganos linfoides secundarios donde se exponen al Ag y se diferencian en **centroblastos (CB)** que experimentan expansión clonal dentro de la zona oscura del centro germinal. Durante la proliferación, el proceso de **hipermutación somática (HMS)** introduce mutaciones puntuales en la región variable de las secuencias de Ig, generando así células B con **receptores de células B (RCB)**. Luego los **centroblastos** se diferencian en **centrocitos (CC)** y migran a la zona clara. Sólo las células B con mutaciones que mejoran la afinidad del Ag interactuarán con las **células dendríticas foliculares (CDF)** y recibirán las señales de supervivencia de células T para evadir la apoptosis. Las células B seleccionadas con Ag se someten a nuevas rondas de proliferación, mutación y selección reciclando a la zona oscura. Las células B dentro de la zona clara pueden someterse a **recombinación de cambio de clase de Ig** antes de salir del centro germinal, ya sea como **células B memoria o células plasmáticas**. Por ello, las células B del centro germinal son





**Genética:** la LLA presenta *hiperdiploidía*, *polidiploidía* y *translocaciones* (**cuadro 14.2**).

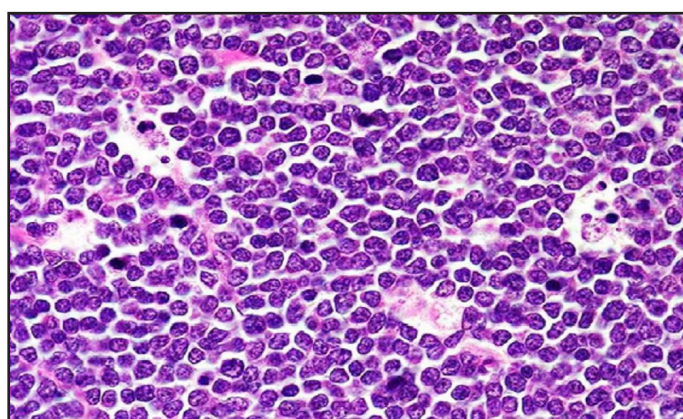
Se ha comprobado que la *hiperdiploidía* (> 51 cromosomas) en los linfoblastos es un factor de buen pronóstico. Se debería a que las células leucémicas hiperdiploides tienen una mayor predisposición a la apoptosis, porque son capaces de acumular mayor concentración de metabolitos activos del metotrexato (poliglutamatos).

Translocaciones (LLA)	Frecuencia	Genes afectados	Características
t(1;19)(q23;p13)	5-6%	E2A-PBX1	Fenotipo pre-B, hiperleucocitosis
t(9;22)(q34;p11)	3-5%	BCR-ABL	Cromosoma Filadelfia, hiperleucocitosis.
t(4;11)(q21;p23)	2%	MLL-AF4	Estirpe B, hiperleucocitosis.
t(12;21)(p13;q22)	25%	TEL-AML	Fenotipo B. Buen pronóstico.

#### 14.14 Linfoma linfoblástico B (LBL) (5%)

*Neoplasia maligna ganglionar de células precursoras inmaduras B o T (linfoblastos)*. Representa un 50% de LNH pediátricos o adultos jóvenes. El 80% se presenta como una *leucemia linfoblástica aguda* y el resto con afectación de ganglios linfáticos, huesos y piel. Las células malignas son de inmunofenotipo T: TdT+ (85%) e inmunofenotipo B (15%). Las características morfológicas e inmunológicas son indistinguibles de la leucemia aguda linfoblástica T o B. Es leucemia con más del 25 % de blastos. Los pacientes suelen debutar con una masa mediastínica voluminosa y de rápido crecimiento que puede producir la compresión de la vía aérea y/o de la vena cava superior, derrame pleural o pericárdico, sin adenopatías periféricas. Hay alto porcentaje de casos que infiltran médula ósea y SNC.

**Histopatología:** *infiltrado difuso de células precursoras T* (90%) con escaso citoplasma y núcleos blásticos. Las células neoplásicas son de estirpe B (10%) (**fig. 14.21**)



**Fig.14.21 Linfoma linfoblástico agudo** (es.slideshare.net).

**Inmunofenotipos:** enzima deoxinucleotidil transferasa terminal (**Tdt**)+ (95% de los prelinfoblastos); CD7+, CD3e+, CD43+, CD1a+/-, PAX5+.

**Manifestaciones clínicas:** los pacientes presentan distrés respiratorio. Toma la región supradiafragmática y compromete ganglios axilares, supraclaviculares y cervicales.



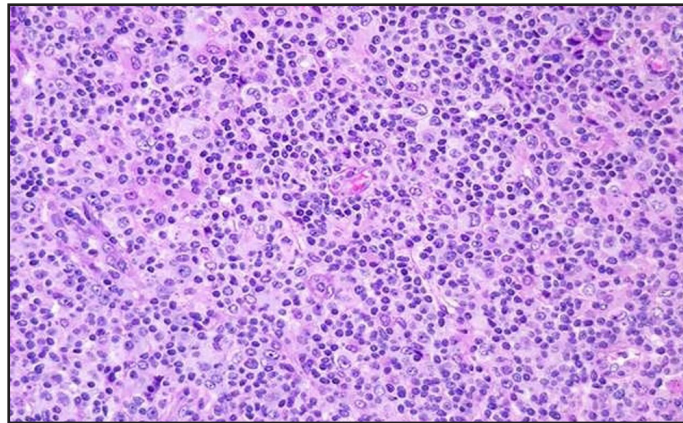
## *B. Neoplasias de células B periféricas (maduras)*

### **14.15 Linfoma linfocítico de LB pequeños (4%)**

Linfoma indolente considerado como una contrapartida ganglionar de la leucemia linfocítica crónica. Constituye una *proliferación de células B que se localiza en los ganglios linfáticos*. Se ve en pacientes de edad avanzada. Predominio en varones 2:1.

El 5 % se transforma en linfoma difuso de células grandes invasivo (síndrome de Richter).

**Histopatología:** muestra *infiltrado de linfocitos pequeños* con núcleos redondeados o irregulares, cromatina densa, citoplasma claro. Los *prolinfocitos* forman aglomerados o *centros de proliferación* que son patognomónicos (**fig. 14.22**).



**Fig. 14.22 Linfoma linfocítico de células pequeñas** (slideplayer).

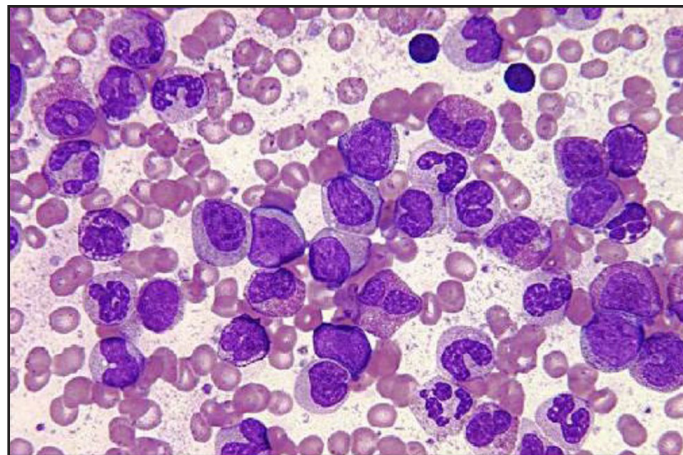
**Inmunofenotipo:** CD20+, CD5+, CD43+, CD19+, CD23+, p27+, IgD+, CD10-, ciclina D1-.

**Genética:** reordenamientos de IgL. Trisomía 12 (30%). Anomalías: del 13q14 (25%); del 11q22-23; t/14; 19; BCL1/2/3: inhibición de apoptosis.

**Manifestaciones clínicas:** presenta linfadenopatías.

### **14.16 Leucemia linfocítica crónica (20%)**

Afecta a 1 de cada 20.000 personas de 50 años y alcanza a 1 de cada 3.300 en personas de más de 80 años (**fig. 14.23**).



**Fig. 14.23 LLC** (el espectador).

**Genética:** *deleciones:* del13q (50%), del12-14, del11q3 (5-20%), del 17;6q (3-10%), del11q del17p (pronóstico desfavorable).

- Alteraciones del cromosoma 14.

- Reordenamiento de IgH/IgL.

- Se han detectado **mutaciones somáticas** desconocidas, entre las cuales cabe mencionar las observadas en los **genes NOTCH1, SF3B1, BIRC3 y MYD88** que podrían constituir nuevos marcadores moleculares.

### 14.17 Linfoma linfoplasmocítico (Macroglobulinemia de Waldenström (1%))

Es una *neoplasia de células B con diferenciación plasmocítica*. Aparece en adultos de 60-80 años. Se asocia a una *sobreproducción de IgM monoclonal*. Es una enfermedad progresiva e incurable (sobrevida 4 años). Puede asociarse a anemia hemolítica, crioglobulinemia y síndrome de hiperviscosidad.

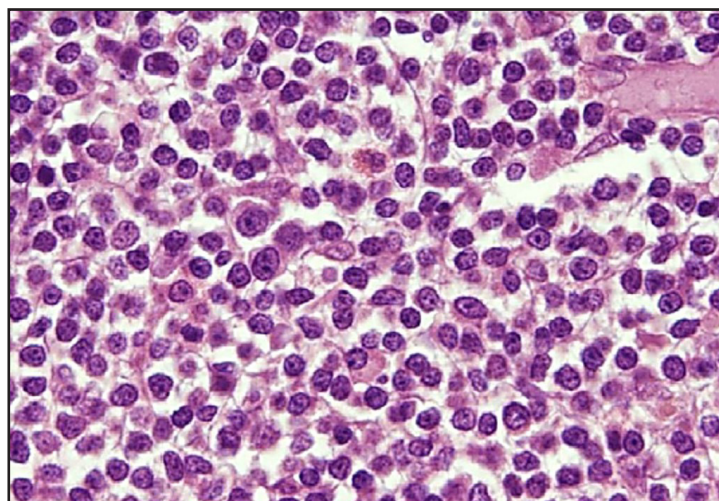
**Histopatología (fig. 14.24):** se observa infiltrado difuso de:

a. *Linfocitos.*

b. *Linfocitos plasmocitoides.*

c. *Celulas plasmáticas* que secretan IgM monoclonal que se diagnostica como *macroglobulinemia de Waldestrom*.

d. *Hiperplasia de mastocitos.*



**Fig. 14.24 Linfoma linfoplasmocítico** (Atlas de Gech).

**Inmunofenotipos:** CD20++, CD23+, CD45+, CD27+, CD19++, CD56-, CD10-, IgS: **IgM+**, IgD+.

Las células plasmáticas en el linfoma fueron más propensas a expresar CD19, CD45 y la Ig de superficie y menos propensas a expresar CD56 como en los casos de mieloma.

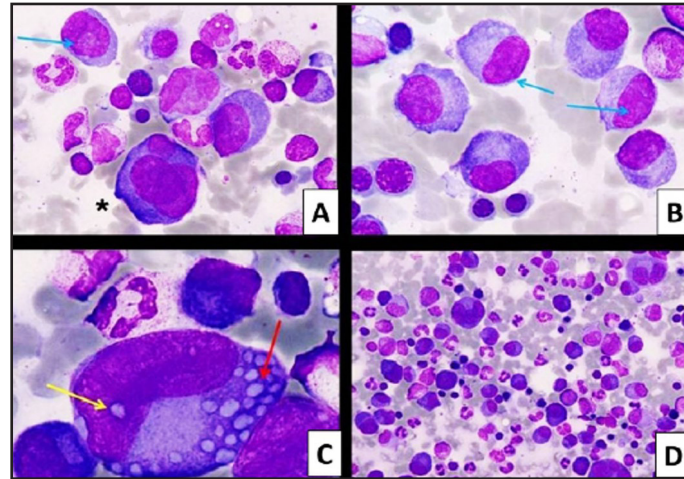
**Genética: translocaciones:** t(9;14) (p13;q32). Gen: PAX5: *función:* gen homeobox. Reordenamiento de genes en IgH/IgL. MYD88L265P.

**Manifestaciones clínicas:** el motivo de consulta: astenia progresiva (anemia), síntomas B, manifestaciones por hiperviscosidad y linfadenopatía.

## 14.18 Mieloma múltiple (1%)

Es una *gammopatía monoclonal* con múltiples masas tumorales formadas por *neoplasias de células plasmáticas con afectación politópica del esqueleto, ganglios y piel*. Presenta lesiones osteolíticas: columna (66%), costillas (44%), cráneo (31%), pelvis (28%), fémur (24%), clavícula (10%), escápula (10%).

**Histopatología:** *plasmoblastos y plasmocitos, células multinucleadas, células en llama, células de Mott con gotas citoplasmáticas azules y células con inclusiones: fibrillas, bastones cristalinos, cuerpos de Russell y cuerpos de Dutcher (fig. 14.25).*



**Fig. 14.25 Aspirado de médula ósea en mieloma** (Atlas de Gech).

Plasmocitos con núcleos excéntricos. Algunas células son bi-trinucleadas.

A-B: plasmocitos (flechas azules). C: cuerpos de Russell (flechas rojas). Cuerpos de Dutcher (flechas amarillas).

**Inmunofenotipo:** plasmocitos de médula ósea: CD38+ y CD138+, CD19-, CD20-, CD117-.

**Genética:** las aberraciones genéticas se han utilizado como base para clasificar la enfermedad, establecer categorías de pronóstico y como marcadores predictivos de una respuesta terapéutica.

### a. Mieloma de riesgo alto (25%):

**FISH:** del17p13 (p53): cromosoma 13: mal pronóstico. t(4;14) (p16; q32).

**Gen de fusión IgH-MMSET:** sobreexpresa FGFR3 (menor sobrevida). t(14;16) (q32,q23). **Gen:** factor de transcripción c-maf que estimula la progresión en el ciclo celular mediante la sobreexpresión de ciclina D2 (menor sobrevida).

**Citogenética:** del13q14: regula el ciclo celular (corta sobrevida). **Hipodiploidía.**

### b. Mieloma de riesgo estándar (75%):

**t(11;14) (q13;q32). Gen:** de ciclina D1 **t(6;14). Hiperdiploidía:** es considerada favorable en la remisión (mayor sobrevida).

**Anormalidades del cromosoma 1** (muy frecuente): en recientes estudios se ha correlacionado la amplificación de la región cromosómica **1q21** con la sobreexpresión del **gen CKS1B**. El producto de este gen forma parte de un complejo sistema que regula la entrada a la fase S del ciclo celular (menor sobrevida). En las **mutaciones Ras** hay menor sobrevida.

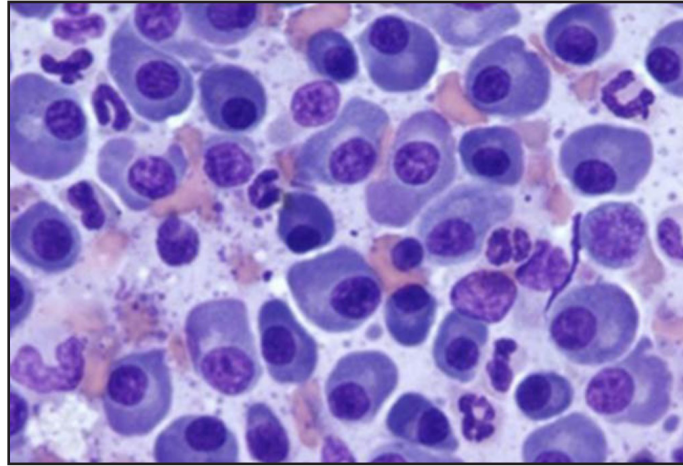
**Manifestaciones clínicas:** dolores óseos, fracturas patológicas, hipercalcemia por reabsorción ósea, confusión mental, debilidad, poliuria. Proteinuria de Bence Jones con lesiones renales. Amiloidosis por producción excesiva de cadenas ligeras de Ig. Infecciones. Anemia normocítica normocrómica, leucopenia y trombocitopenia. Rx: defectos en sacabocados o “imagen en pompa de jabón”.



## 14.19 Plasmocitoma

*Proliferación aislada de células plasmáticas que secretan una sola inmunoglobulina o sus fragmentos.*

**Histopatología:** se observan células plasmáticas proliferantes (**fig. 14.26**).



**Fig. 14.26 Plasmocitoma** (fcarreras.org).

**Genética:** **deleciones:** del13q y reordenamiento de 14q. **Translocación:** (4;14) (p16,3; q32). **Función:** afecta la *proliferación celular*.

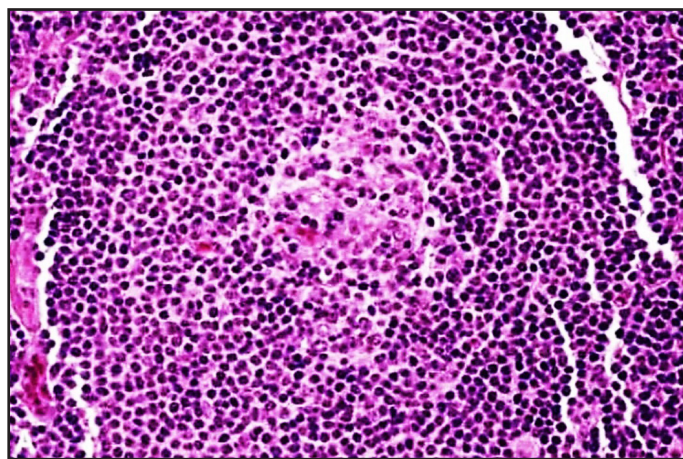
**Inmunofenotipos:** CD19+, CD20+, CD5+, CD23-, IgS+ (IgM, IgD), ciclina D1+, CD 138+.

**Manifestaciones clínicas:** presenta adenopatías generalizadas. Afecta la médula ósea, hígado y bazo en el 50% de los casos. Una minoría muestra síntomas B. Cursa con linfocitosis.

## 14.20 Linfoma de células del manto (5-10%)

El *linfoma de células del manto* es el resultado de una *transformación maligna de un LB maduro en el borde exterior del folículo de un ganglio linfático: la zona del manto (borde exterior del folículo)*. El LB transformado se multiplica en forma descontrolada. Predomina en sexo masculino de 40-60 años.

**Histopatología:** presenta una *proliferación neoplásica de células linfoides similares a las células del manto*. Son células monomorfas de tamaño intermedio, con núcleo irregular o hendido que rodean un *centro germinal atrófico* (**fig. 14.27**). Puede presentar un patrón de crecimiento: difuso (más frecuente), nodular o mixto.



**Fig. 14.27 Linfoma de células del manto** (slideshare).

**Genética:** la patogénesis involucra una disrupción simultánea de los mecanismos implicados en la respuesta al daño del ADN, la apoptosis (mutación del gen **ATM**, **p53**) y la *sobrevida* (sobreexpresión de BCL2, AKT, mTOR, entre otros). *Translocación:* t(11;14) (q13;q32): gen BCL1: *función:* regulador de las fases G1/S.

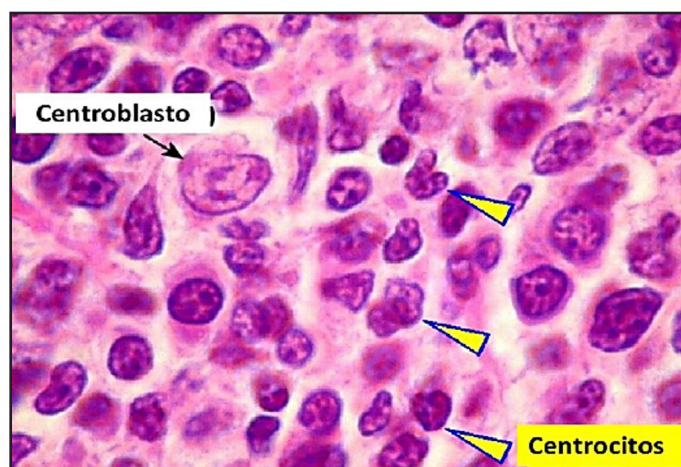
**Inmunofenotipo:** CD5+, CD43+, CD20+, CD3+, ciclina D1+, CD5+, IgD+, IgM+, BCL2+, **CD23-**, CD10-.

**Manifestaciones clínicas:** inapetencia, pérdida de peso, fiebre, sudor nocturno, náuseas o vómitos, dolor abdominal, fatiga (anemia), hemorragias (trombocitopenia) o pueden estar libres de síntomas. Hay *linfadenopatías indoloras*. Afecta: médula ósea (80 %), tubo digestivo (poliposis colónica) o anillo de Waldeyer. Supervivencia: 3-5 años (menos de 1 año en variantes blásticas). Sólo un pequeñísimo porcentaje de pacientes debutan en estadios localizados o con una enfermedad de carácter más indolente.

### 14.21 Linfoma folicular (20-30%)

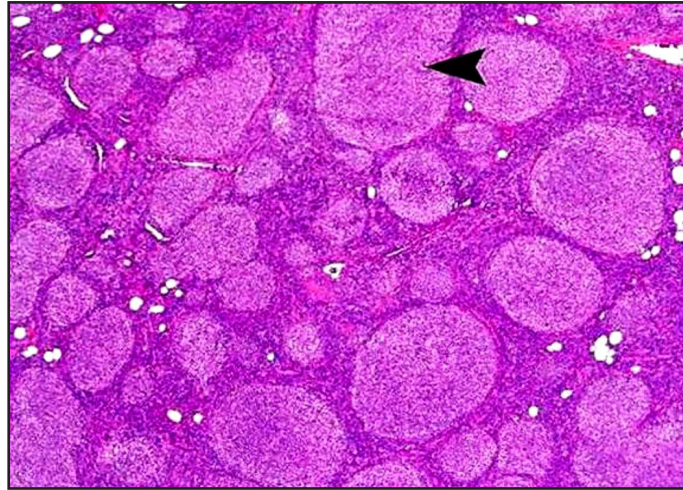
*Proliferación neoplásica de centroblastos/centrocitos foliculares.* Es el segundo linfoma más frecuente, representando el 20-30 % de todos los LNH de inmunofenotipo B. Es el prototipo de los linfomas indolentes. Debuta con *adenopatías indoloras laterocervicales, axilares o inguinales*. Crece lentamente y su tamaño fluctúa. Pueden remitir de forma espontánea (15 %). La OMS recomienda la subdivisión del linfoma folicular en 3 grados en función del promedio de centroblastos por campo, pero no reconoce una forma de caracterizada por un predominio de grandes células hendidas (centrocitos) sin suficientes centroblastos. Es la forma más frecuente de LNH (45% de los linfomas de adultos). Aparece en la mediana edad. Masculino-femenino 1:1. Sobrevida media: 7-9 años. Un 30-50% de los casos sufren transformación maligna en linfoma difuso de células B. La transformación a leucemia/linfoma linfoblástico es rara.

**Histopatología:** patrón de crecimiento folicular con folículos pálidos y fibrosis folicular y/o interfolicular. **Centrocitos:** células hendidas y con cromatina gruesa a fina, nucléolos ausentes y cantidades pequeñas de citoplasma pálido. El diámetro nuclear medio de las células escindidas grandes es de 10 µm. **Centroblastos:** células grandes con 3 nucléolos periféricos (**figs. 14.28-14.29**).



**Fig. 14.28 Linfoma folicular** (anatpatUNICAMT).





**Fig. 14.29 Linfoma folicular** (slideshare).

**Inmunofenotipo:** CD19+, CD20++, CD10+ (CALLA), ciclinaD1-, CD5-, BCL2+, BCL6+, IgS+.

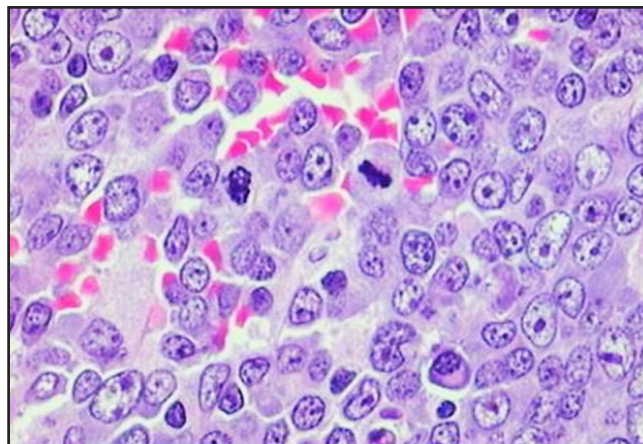
**Genética:** t(14;18), con reordenamiento del gen *BCL2/IgH* que conlleva la sobreexpresión de la proteína BCL-2, con efecto antiapoptótico que induce la persistencia de la célula neoplásica, incrementando la posibilidad de que se produzcan nuevos episodios oncogénicos.

**Manifestaciones clínicas:** tiene un curso indolente con altibajos. Se detectan *adenopatías generalizadas indoloras, hepatoesplenomegalia e infiltración de la médula ósea* (70 %).

## 14.22 Linfoma difuso de células B grandes (30%)

**Proliferación de LB grandes atípicos.** Es un tumor agresivo que aparece en la sexta década de vida, pero puede aparecer en niños. Constituye un 60-70% de *neoplasias linfoides agresivas*. Tiene leve predominio masculino. Son linfomas muy asociados a inmunodeficiencias. Se divide según la célula de origen en *subtipos de células B del centro germinal (CGB) y de células B activadas (ABC)* y un 10-15% de *inclasificables*. El subtipo CGB tiene mejor pronóstico que el subtipo ABC. Los tumores GCB y ABC tienen diferentes perfiles de mutación. Sobrevida: 5 años (60-70%).

**Histopatología:** la morfología de la célula neoplásica es variable: *centroblástica, inmunoblástica y anaplásica*. Se ven núcleos ovales, vesiculosos, cromatina en membrana nuclear, 2-3 nucléolos centrales y citoplasma pálido. Patrón de crecimiento difuso que borra la arquitectura folicular (**fig. 14.30**).



**Fig. 14.30 Linfoma difuso de células B grandes** (conganat).

**Genética:** translocación/mutación 3q27.

**Inmunofenotipos:** CD19+, CD23+, CD22+, CD20+, IgS+, CD10+, BCL6+ (marcadores de los centros germinativos), CD3-, CD5-.

**Manifestaciones clínicas:** adenopatías dolorosas de crecimiento rápido, síntomas B e infiltración extraganglionar: anillo de Waldeyer, orofaringe, piel, hueso y cerebro, bazo, hígado y tardíamente médula ósea. Localización extraganglionar más frecuente: gástrica. **Variantes:**

- **Linfoma de células B asociado a inmunodeficiencia:** hay inmunodeficiencia grave de LT. Las células B neoplásicas suelen ser VEB positivas latentes.

- **Linfoma de células B grandes de las cavidades corporales:** cursan con derrames pleurales o ascíticos malignos. Las células están infectadas por el virus herpes humano 8.

Producen muerte rápida si no se tratan. Con quimioterapia combinada intensiva se logra remisión en 60-80% de los casos. Un 50% permanece asintomático durante varios años. Las mutaciones P53 tienen mal pronóstico.

- **Linfoma de células B anaplásicas (2%):** CD30+, ALK+, CD3+, EMA+, ALK+, CD20-, CD15-.

## 14.23 Linfoma de Burkitt (5%)

Es un **linfoma linfoblástico B**. Es la contrapartida de la leucemia aguda linfoblástica.

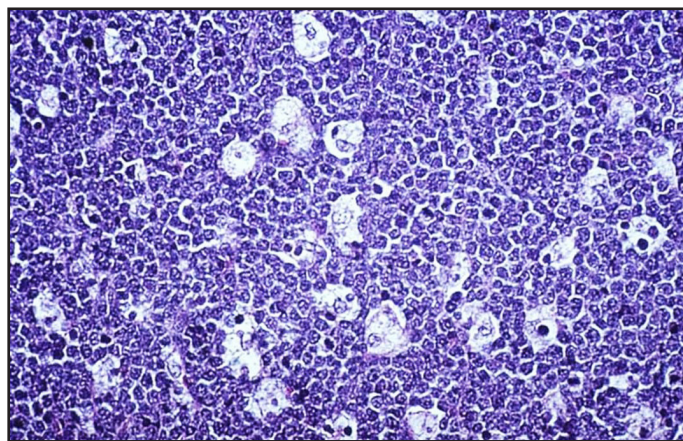
**A. Linfoma de Burkitt africano (endémico).** Con infección latente de VEB.

**B. Linfoma de Burkitt esporádico.** Una minoría con infección VEB.

**C. Linfomas agresivos en pacientes con VIH.** Un 25% agrega infección VEB.

El linfoma de Burkitt endémico afecta sobre todo a niños varones (3:1) entre los 5 y 10 años, en forma de gran masa tumoral que afecta: huesos de la mandíbula y a los tejidos adyacentes, aunque también puede debutar como un tumor abdominal. Su asociación con la infección por el VEB se ha demostrado en el 97 % de los casos. Es el tumor de crecimiento más rápido que se conoce (tiempo de duplicación 24 horas). Es extremadamente sensible a la quimioterapia y la curación es posible en un 60 %.

**Histopatología:** aspecto de “cielo estrellado” con un fondo de células linfoides y áreas claras con macrófagos pálidos (fig. 14.31).



**Fig. 14.31 Linfoma de Burkitt** (Atlas de Gech).

**Inmunofenotipos:** IgS (IgM), CD19+, CD20+, CD10+, CD5+, BCL6+.

**Genética:** presenta anomalías citogenéticas características que implican al cromosoma 8; en el 75 % de los casos, la t(8;14) y en el 25 % resta-te, la t(2;8) o la t(8;22). Estas translocaciones juxtaponen el oncogén *cMYC* (cromosoma 8) a los genes que codifican las cadenas pesadas y ligeras (kappa y lambda) de las Igs, situados en los cromosomas 14, 2 y 22, respectivamente.

**Manifestaciones clínicas:** el africano afecta la mandíbula y las vísceras abdominales. El esporádico toma peritoneo y región ileocecal.

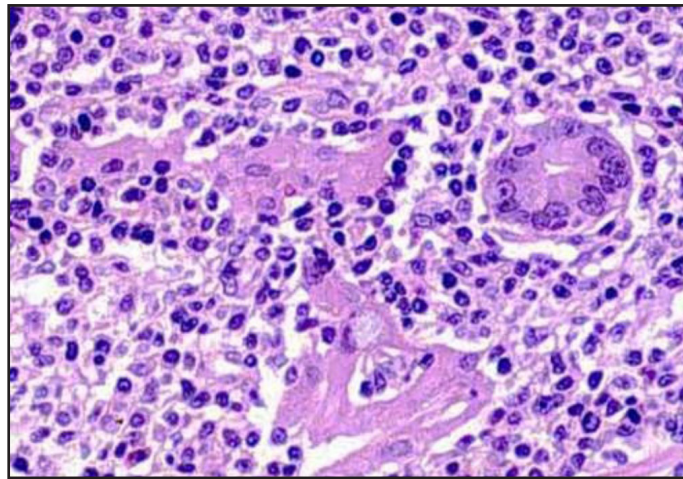


## 14.24 Linfoma de LB de zona marginal (5%)

Su origen está en la zona marginal del ganglio linfático, inmediatamente por fuera del manto folicular. Se trata de un compartimiento de los folículos linfoides, muy desarrollado en los órganos linfoides sometidos a un alto influjo de antígenos. Toma *ganglios linfáticos, bazo y tejidos extraganglionares*. Aparece en la mediana edad. Se originan en tejidos afectados por procesos inflamatorios crónicos.

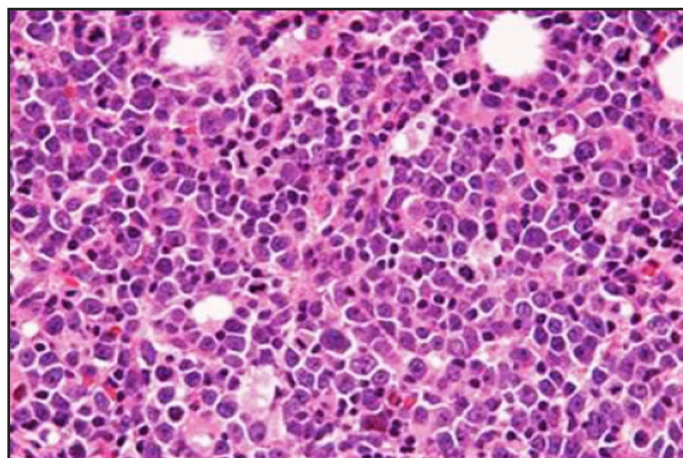
Los linfomas del tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT, del inglés *mucosa associated lymphoid tissue*) pertenecen a este grupo y son los más frecuentes (**fig. 14.32**). El MALT constituye una parte especializada del sistema inmune cuya principal función es la respuesta inmune primaria a los antígenos que se presentan en tubo digestivo, anillo de Waldeyer, tiroides, pulmón, ojo, mama y piel. Es habitual que en su etiopatogenia exista una enfermedad inflamatoria o inmune previa.

La infección por *Helicobacter pylori* es típica del linfoma MALT gástrico y la infección por *Chlamydia* del linfoma MALT conjuntival, mientras que la tiroiditis de Hashimoto o el síndrome de Sjögren preceden el desarrollo de los linfomas de localización tiroidea o de las glándulas salivales.



**Fig. 14.32 Linfoma MALT (rutgers.edu).**

**Histopatología:** en MALT se presentan lesiones linfoepiteliales que resultan de la invasión del epitelio columnar por linfocitos neoplásicos. Se observan LB pequeños, centrocitos, células monocitoides, plasmocitos y blastos (**fig. 14.33**).



**Fig. 14.33 Linfoma LB de zona marginal (hematologia).**

**Inmunofenotipos:**

1. **Nodal:** CD11c+, PanB: CD19+, Cd20+, CD22+.

2. **Extranodal: MALT:** CD19+, CD20+, CD21+, CD22+, CD79a+, CD5-, CD10-, CD23-, IgM+, CD43+.

3. **Esplénico:** CD20+, CD79a+, cD5-, IgM+, IgD+.

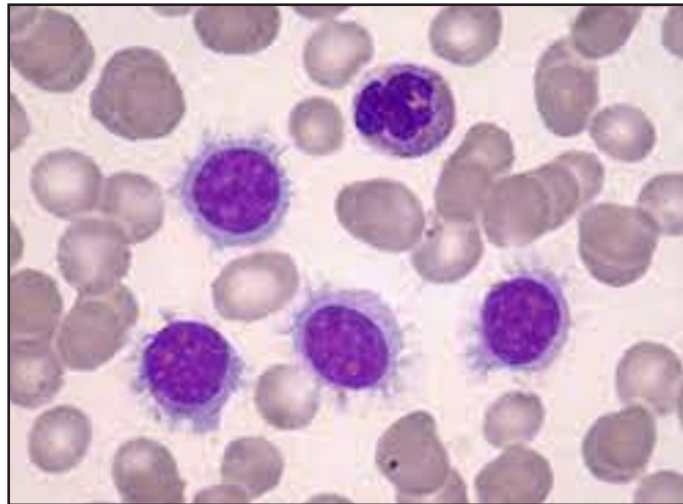
**Genética: MALT:** t(11;18), t(14,18).

**Manifestaciones clínicas:** afecta tracto gastrointestinal (localización gástrica), pulmón, bazo, cabeza y cuello, glándulas salivares, globo ocular, piel. Presentan esplenomegalia, linfocitosis, infiltración de médula ósea y citopenias (por esplenismo). La mayoría se presenta como lesiones localizadas en estadio clínico I-II. Supervivencia > 70% a 5 los años.

## 14.25 Tricoleucemia (2%)

*Leucemia de células B características que afecta a hombres de edad media (4:1).*

**Histopatología:** células leucémicas con finas proyecciones similares a pelos (**fig. 14.34**).

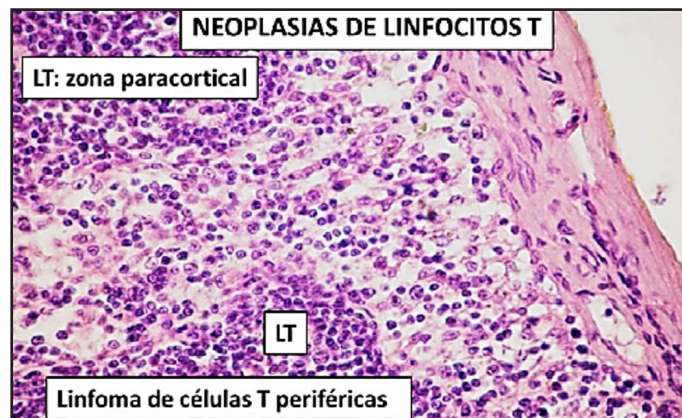


**Fig. 14.34 Frotis de tricoleucemia** (atlas de Gech).

**Inmunofenotipos:** anexina A1.

## 2. Neoplasias de LT

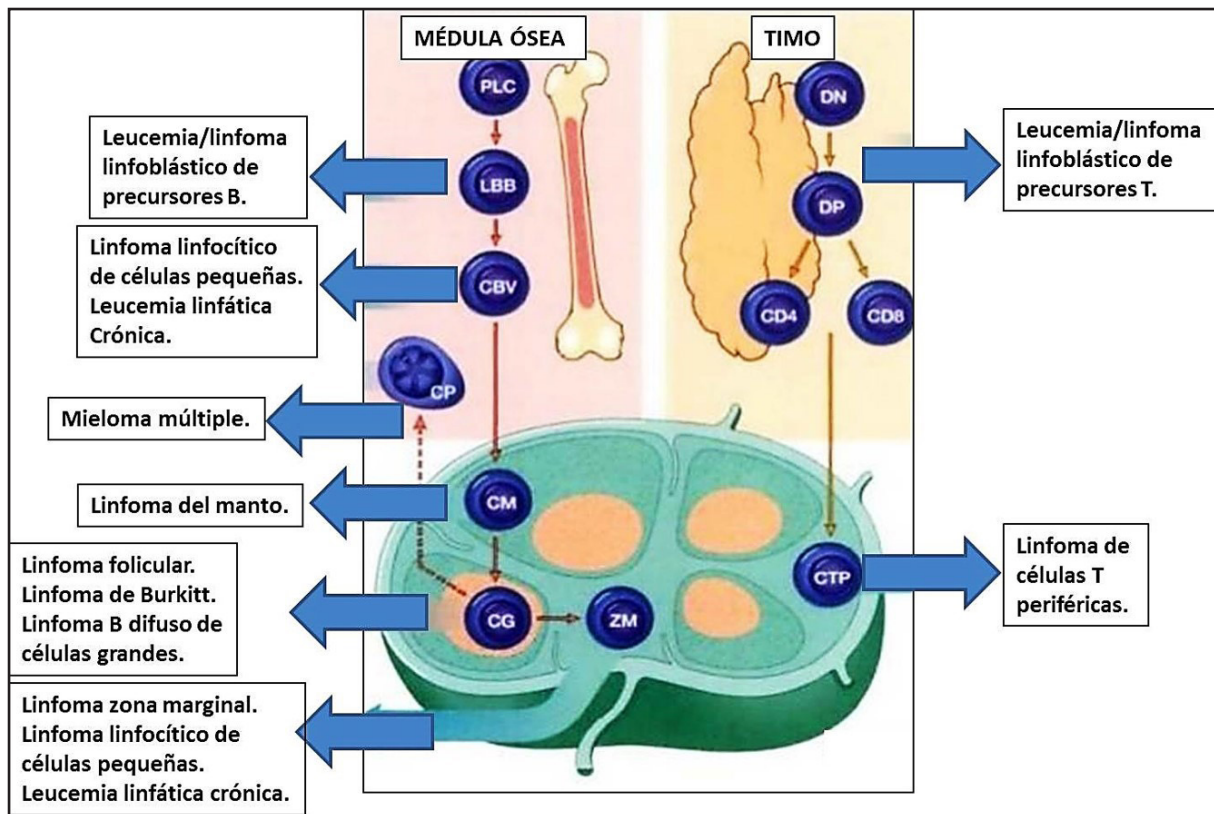
Los LT de la *zona paracortical del ganglio linfático* originan *linfoma de células T periféricas* (**fig. 14.35**).



**Fig. 14.35 Neoplasias de LT.**



La **fig. 14.36** sintetiza las neoplasias de LB y LT (médula ósea y timo).



**Fig. 14.36 Neoplasias de LB y LT (es.slideshare.net).**

**LBB:** leucemia/linfoma linfoblástico de precursores B; **CBV:** linfoma linfocítico de células pequeñas/leucemia linfática crónica; **CP:** mieloma múltiple; **CM:** linfoma del manto; **CG:** centro germinal: linfoma folicular, linfoma de Burkitt, linfoma difuso de células grandes; **ZM:** linfoma de zona marginal, linfoma linfocítico de células pequeñas, leucemia linfática crónica; **DN-DP:** leucemia/linfoma linfoblástico de precursores T; **CTP:** linfoma de células T periféricas.

**Estadificación (cuadro 14.3 y fig. 14.37):**

ESTADÍO	DESCRIPCIÓN SEGÚN ANN ARBOR
I	Compromiso ganglionar de un sitio.
II	Compromiso ganglionar de más de un sitio del mismo lado del diafragma.
III	Compromiso ganglionar arriba y abajo del diafragma.
IV	Compromiso extranodal.
A	Sin síntomas B.
B	1. Fiebre > 38°C sin infección. 2. Sudoración nocturna. 3. Pérdida de peso.

**Cuadro 14.3 Estadíos en linfomas.**

- A. Extensión del linfoma: TAC de tórax, abdomen y pelvis.
- B. Biopsia de médula ósea.
- C. Biopsia de sitios afectados.
- I.** Grupo ganglionar de una región a nivel supradiaphragmático.
- II.** Grupos ganglionares de varias regiones supradiaphragmáticas.

III. Grupos ganglionares de varias regiones supra e infra diafragmáticas.

IV. Sitios extraganglionares (fig. 14.34).

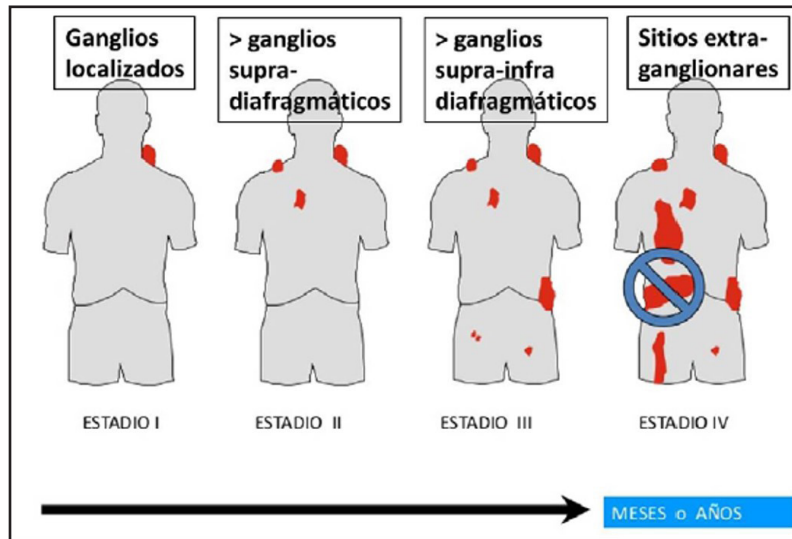


Fig. 14.37 Biopsias según estadios de linfomas (es.slideshare.net).

### Clasificación de las neoplasias linfoides (OMS 2016)

Se presentan los distintos subtipos de *linfoma Hodgkin (LH)* y *no Hodgkin (LNH)*. Los linfomas foliculares y de células B grandes son los dos tipos más generalizados y representan cerca del 50% de los casos. La clasificación identifica grupos homogéneos de entidades bien definidas en las que se considera: histología, inmunofenotipos, citogenética, marcadores moleculares y clínica.

#### I. Neoplasias de células precursoras B, T y NK.

1. Leucemia/linfoma linfoblástico de precursores B (5%).
2. Leucemia/linfoma linfoblástico de precursores T.
3. Linfoma blástico de células NK.

#### II. Neoplasias de células maduras periféricas.

##### A. Neoplasias de células maduras B

1. Leucemia linfocítica crónica (20-30%)/linfoma linfocítico de células pequeñas.
2. Leucemia prolinfocítica B.
3. Linfoma linfoplasmocítico (15).
4. Linfoma de células del manto (5-10%).
5. Tricoleucemia.
6. Mieloma múltiple (células plasmáticas) (1%).
7. Gammapatía monoclonal de significancia indeterminada (GMSI) (IgM).
8. Linfoma folicular (20-25%).
9. Linfoma de linfocitos B de zona marginal ganglionar (5%).
10. Leucemia de células pilosas.
11. Plasmocitoma solitario de hueso.
12. Plasmocitoma extraóseo.
13. Amiloidosis primaria.
14. Enfermedad de cadenas pesadas.
15. Linfoma difuso de células B grandes (20-30%).
16. Linfoma de linfocitos B en mucosas (MALT) (10%).
17. Linfoma de mediastínico primario células B grandes.

18. *Linfoma intravascular de células B grandes.*  
20. *Linfoma/leucemia de Burkitt (5%).*

### III. Neoplasias de células NK y células T maduras.

1. Leucemia prolinfocítica de células T.
2. Leucemia prolinfocítica de células T grandes granulares.

#### **Linfadenopatías asintomáticas (80%).**

- Ictericia intrahepática.
- Disnea, tos, sibilancias por compresión traqueobronquial.
- Esplenomegalia.
- Hepatomegalia.
- Pérdida de peso.
- Fiebre, sudor nocturno.

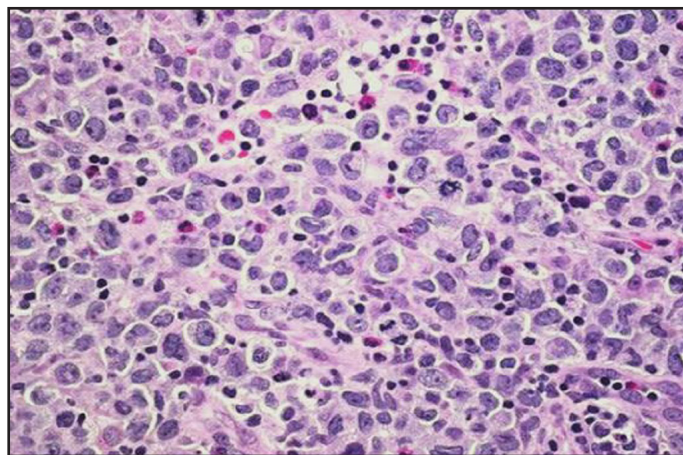
### *C. Neoplasias de células T y NK maduras*

#### **14.26. Linfoma de células T maduras**

Son *neoplasias de LT T y NK maduras*. Tienen un proceso progresivo y mortal en 6 meses a 1 año. El linfoma extranodal de células T/NK está estrechamente asociado con la infección por el VEB. Los pacientes con positividad del pretratamiento VEB-ADN pueden predecir un mal pronóstico.

Los *linfomas de inmunofenotipo T* son mucho menos frecuentes que los de inmunofenotipo B, representando el 15 % de los LNH. Salvo la micosis fungoide/síndrome de Sézary, el linfoma anaplásico cutáneo positivo para ALK (quinasa de linfoma anaplásico) y la variante indolente del linfoma/leucemia T del adulto que tienen un comportamiento indolente, el resto de los LNH T son entidades agresivas y de peor pronóstico que los linfomas agresivos B, ya que presentan una mayor refractariedad a los tratamientos immunoquimioterápicos. Actualmente se subclasifican en función del lugar de afectación predominante en el momento del diagnóstico. Se distinguen los siguientes grupos: cutáneos, ganglionares, extraganglionares y leucémicos.

**Histopatología:** *células neoplásicas de tamaño medio a grande, con marcado pleomorfismo, cromatina en grumos y nucléolos definidos. Con frecuencia hay células RS gigantes con núcleos cerebriformes. La presencia de células hiperlobuladas es característica de la sangre periférica (fig. 14.38).*



**Fig. 14.38 Linfoma de células T maduras** (aequum).

**Inmunofenotipos:** CD3+, CD4+, CD8-, RCT+, CD25+, CD28+.

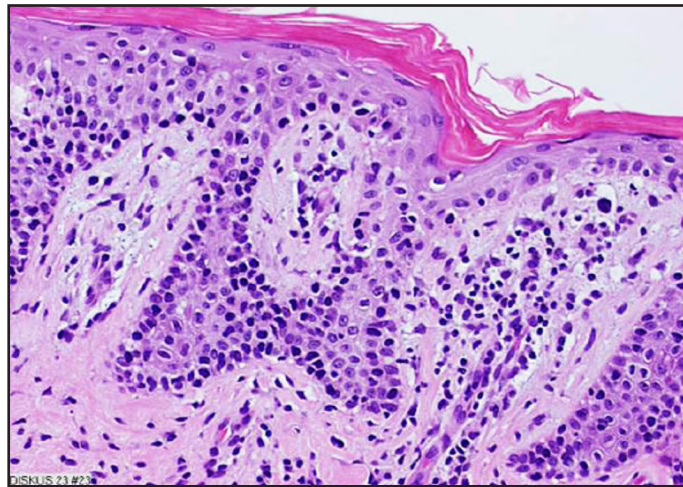
**Manifestaciones clínicas:** formas clínicas variables, incluyendo una forma aguda con enfermedad diseminada, hepatoesplenomegalia, hipercalcemia. Altamente agresivo. Hay formas linfomatosas, crónica y quiescente.

## 14.27 Micosis fungoides

Es un *linfoma cutáneo primario epidermotropo* caracterizado por una proliferación de *LT neoplásicos CD4+*. Supervivencia de 8-9 años. Fue descrita inicialmente por Alibert (1806), denominándola de esta manera porque las lesiones adoptaban un aspecto semejante a hongos. Posteriormente, Bazin (1870) dió individualidad propia a la enfermedad e hizo su descripción clínica con los tres estadios evolutivos clásicos. La micosis fungoide es considerada un linfoma indolente.

- *Estadio T1 (placas aisladas):* más de 9 años de supervivencia.
- *Estadio T2 (placas generalizadas):* más de 7 años de supervivencia.
- *Estadio T3 (tumores cutáneos):* aproximadamente 4 años de supervivencia.
- *Estadio T4 (eritrodermia generalizada y leucemización):* menos de 3 años de supervivencia.

**Histopatología:** *infiltrado epidermotrópico de LT pequeños o intermedios*. La presencia de *exocitosis epidérmica* por células aisladas es más frecuente que la formación de auténticos *abscesos de Pautrier* en dermis. En la mayoría de los casos la célula proliferante es el *LT colaborador memoria*. Puede faltar atipia citológica. Progresar a formas con infiltrado en banda y luego tumoral. Las *células T muestran núcleo cerebriforme y pliegues en la membrana nuclear (fig. 14.39)*.



**Fig. 14.39 Micosis fungoides** (Pathologyoutlines).

**Inmunofenotipos:** CD3+, CD4+, CD5+, CD43+, CD45+, CD45RO+, Tdt-, CD4-, CD8-, CD7-, CD20-, CD30-.

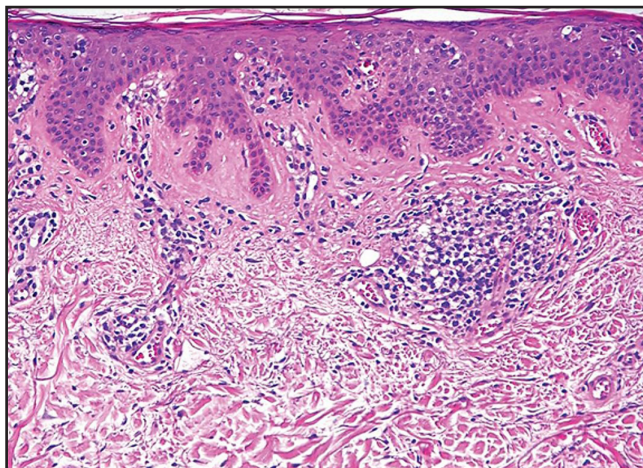
**Manifestaciones clínicas:** lesión cutánea con manchas, placas o nódulos, eritrodermia. Tumor indolente, puede transformarse en linfoma de alto grado. Abarcan un amplio espectro que va desde la forma clásica (tipo Alibert Bazin) a otras variantes clinicopatológicas. El pronóstico depende de la extensión y tipo de lesión cutánea y de si existe o no afectación ganglionar, visceral o de sangre periférica.



## 14.28 Síndrome de Sézary

Comparte los rasgos de la *micosis fungoides*, con *eritrodermia*, *afectación de la sangre periférica y ganglionar generalizada*. La afectación de médula ósea es rara. En el síndrome de Sézary existe *eritrodermia generalizada* que ocasionalmente es *exfoliativa e intensamente pruriginosa*, *linfadenopatía generalizada* y presencia de *LT neoplásicos*. Se lo considera un *linfoma agresivo* con una supervivencia de 10-20% a los 5 años.

**Histopatología:** se observa *gran poliformismo celular T* (fig. 14.40).



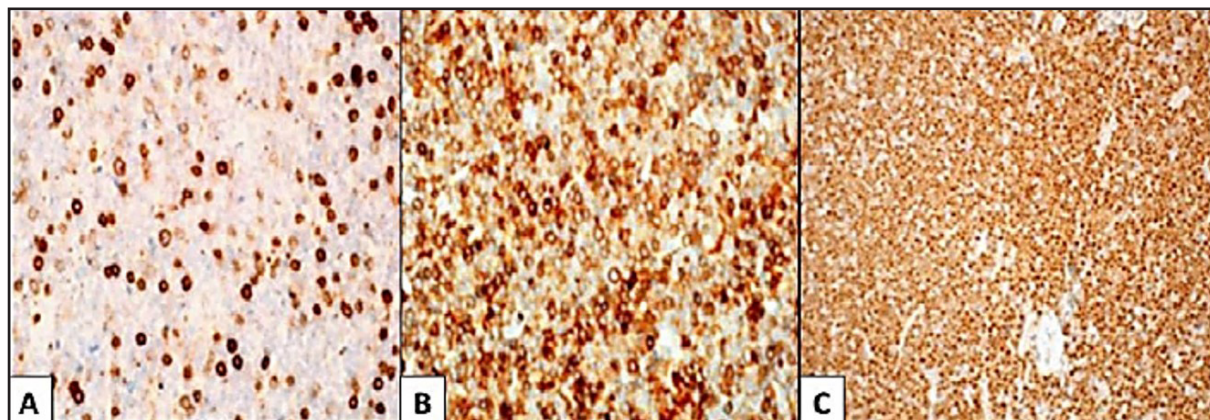
**Fig. 14.40 Síndrome de Sézary** (SciELO, Chile).  
Infiltración por linfocitos atípicos perivasculares, con fibrosis papilar y leve epidermotropismo.

**Inmunofenotipo:** CD3+, CD4+, CD5+, CD43+, CD45+, CD45RO+, Tdt-, CD4-, CD8-, CD7-, CD20-, CD30-.

## 14.29 Linfoma linfoblástico de células NK

Es una neoplasia *hemocitopoyética linfoblástica de NK* rara. Es definido en la clasificación de la OMS en la categoría de *leucemias agudas de linaje ambiguo*.

**Histopatología:** proliferación de *linfocitos NK* (fig. 14.41).



**Fig. 14.41 IHQ de linfoma linfoblástico de células NK** (Sedick, 2017).

**A.** Hay positividad para CD3 (parcial). **B.** CD7+ **C.** Tdt+. Es CD20-.

**Inmunofenotipo:** CD3+, CD7+, CD56+, CD2+, ausencia de marcadores de células B y mieloides; CD20-, Tdt+.

### 14.30 Linfoma angioinmunoblástico

Es una *neoplasia linfoide paracortical T polimorfa*. El cuadro afecta a pacientes adultos con síntomas sistémicos. Esta entidad era conocida antiguamente por el nombre de *linfadenopatía angioinmunoblástica con disproteinemia*. Las células neoplásicas son CD4+ y CD8+, con predominio de las primeras. Los inmunoblastos son habitualmente VEB+, pudiendo recordar a la célula RS, motivo por el que puede confundirse su diagnóstico con el LH.

**Histopatología:** *infiltración paracortical por celularidad polimorfa: células T pequeñas e intermedias, inmunoblastos de fenotipo T o B, plasmocitos, eosinófilos con vénulas epitelioides proliferantes rodeadas por células dendríticas foliculares con depósito de material amorfo acidófilo intersticial (fig. 14.42).*

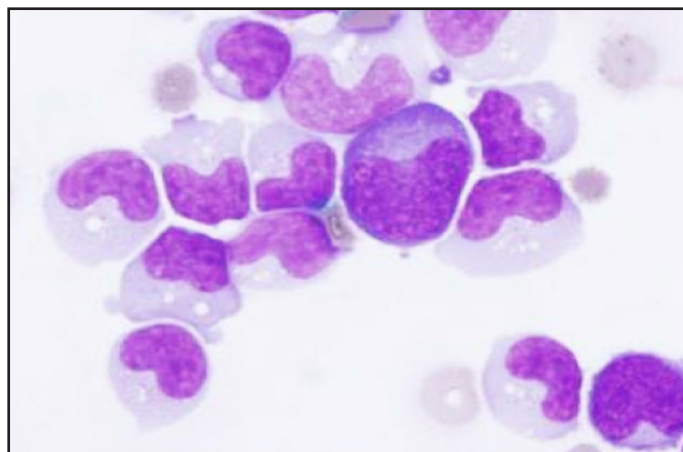


Fig. 14.42 Linfoma angioinmunoblástico (frotis) (Atlas de Gech).

**Inmunofenotipos:** CD4+, CXCL13, aumento de células dendríticas CD21+ y RCTr. Pueden contener inmunoblastos B: CD30+, VEB+.

**Manifestaciones clínicas:** fiebre, pérdida de peso, hipergammaglobulinemia, rash cutáneo, adenopatías, hepatoesplenomegalia. Hay ocasionales remisiones espontáneas. Puede progresar a linfoma de células grandes (T o B). Se asocia a fenómenos autoinmunes (hipergammaglobulinemia policlonal, anemia con Coombs+, trombopenia autoinmune y presencia de anticuerpos antimúsculo liso con eosinofilia).

### 3. Linfoma Hodgkin (LH)

El linfoma Hodgkin (LH), descrito por primera vez por Thomas Hodgkin en 1832, se considera un grupo heterogéneo de neoplasias clonales derivadas de los LB del centro germinal. Surge en los ganglios linfáticos, preferentemente en los cervicales.

#### Etiopatogenia

La etiología del LH se desconoce pero se citan *factores etiológicos posibles*.

- **Factores genéticos:** aunque existen casos familiares, la mayoría de los casos con LH no tienen una base hereditaria. Es 99 veces más frecuente en un gemelo homocigoto de un sujeto afectado que en la población general, lo que apoya la sospecha de un factor hereditario. No está clara la asociación con el sistema HLA.

- **Antecedentes médicos:** se lo ha relacionado con algunas inmunodeficiencias congénitas y adquiridas, enfermedades autoinmunes. También han descrito mayor riesgo en los pacientes amigdalectomizados y apendicectomizados.

- **Factores ocupacionales:** está relacionado con algunos trabajos industriales con plomo, madera, sustancias orgánicas.

- **Infección por el virus de Epstein-Barr:** está demostrado que el 45-60% de los pacientes con LH han estado en contacto con el virus de Epstein-Barr (VEB), puesto que han padecido mononucleosis infecciosa, o presentan niveles elevados de anticuerpos contra el VEB o el virus está presente en las células del linfoma.

La hipótesis se sustenta en los siguientes datos:

- Los individuos que han padecido una mononucleosis infecciosa presentan un riesgo tres veces más alto de padecer la enfermedad.
- En un 50% de los casos de LH, es posible demostrar la integración del virus de Epstein-Barr (VEB) en las células tumorales, sobre todo en las formas de esclerosis nodular y celularidad mixta (75 %).
- Expresión de proteínas nucleares del VEB en células neoplásicas: LMP-1/EBNA-1.
- Existencia de grupos (*clusters*) familiares y geográficos.
- Alteraciones en el número de cromosomas (aneuploidías) y ganancias recurrentes de material genético en diferentes cromosomas (2p, 9p, 12q). La infección por el VEB aportaría algunas de las alteraciones genéticas para el desarrollo del LH.
- La célula maligna derivada de las células B del centro germinal, presenta reordenamientos clonales de los genes de las cadenas pesadas de las Igs (98%).
- Las células de Reed-Sternberg (RS) albergan lesiones genéticas que alteran la regulación de múltiples vías de señalización y de factores de transcripción, incluyendo receptores de tirosinquinasa, NFκB y JAK/STAT, promotores de la proliferación y disminución de la apoptosis.

### Clasificación

En la clasificación OMS (2016) se consideran dos tipos de LH según las diferencias morfológicas e inmunofenotípicas de las células tumorales y su diferente historia natural:

- **Linfoma de Hodgkin no clásico esclero-nodular** (5 %). Las células malignas expresan marcadores de células B y son positivas para CD20, CD79a, BCL-6 y CD45. En la mayoría de los casos están presentes la cadena J y el antígeno de membrana epitelial (EMA, del inglés *epithelial membrane antigen*). Es negativa para CD15 y CD30.

- **Linfoma de Hodgkin clásico** (95 %). Las células RS malignas o de Hodgkin han perdido la mayoría de los marcadores de célula B y, por tanto, son negativas para CD20 y CD79a, así como para CD45 y para la cadena J, pero típicamente son positivas para CD30 y CD15. El LH clásico se subdivide en cuatro subtipos que comparten el mismo inmunofenotipo, pero con características diferenciales morfológicas: esclerosis nodular, celularidad mixta, predominio de linfocitos y depleción linfocitaria.

#### Variante clásica (cuadro 14.4)

- Esclerosis nodular (40-80%).
- Celularidad mixta (20-40%).
- Predominio linfocitario (2-4%).
- Depleción linfocitaria (raro).

HODKIN CLÁSICO Tipo histológico	%	Clínica
Esclerosis nodular	40-80%	Mujeres < 45 años Estadio II Mediastino Curso indolente
Celularidad mixta	20-40%	Estadios más avanzados Curso agresivo
Predominio linfocitario nodular	2-10%	Curso indolente 10% evoluciona a no agresivo Sobrevida larga
Depleción linfocitaria	Raro	Curso agresivo

**Cuadro 14.4 Hodgkin clásico: subtipos.**



### 14.31 No clásico

Es una variedad poco frecuente (5 %). La arquitectura ganglionar está borrada por un infiltrado nodular y está constituido por linfocitos pequeños, histiocitos y ocasionales células plasmáticas. Los linfocitos pequeños acompañantes son LB y LT CD4+/CD57+. Esta característica es importante para el diagnóstico diferencial con los linfomas B de células grandes ricos en células T que presentan un patrón más difuso, con ausencia de LB pequeños y presencia de LT-CD8+ y células TIA1+. La enfermedad suele estar localizada en el momento del diagnóstico y tiene un curso clínico indolente aunque con recaídas múltiples (que no empeoran el pronóstico) y capacidad de transformación a linfoma no Hodgkin (LNH) de células grandes a veces con un gran componente de LT, muy parecida a los linfomas B ricos en células T. Las formas localizadas se tratan con RT.

### 14.32 Clásico: esclerosis nodular, celularidad mixta, predominio linfocíticos, depleción linfocitaria.

#### a. Linfoma de Hodgkin clásico de esclerosis nodular (fig. 14.43)

Se caracteriza por la existencia de amplias blandas de fibras colágenas, que surgen a partir de la cápsula ganglionar y delimitan nódulos de tejido linfomatoso. Las células RS son variables en número, pero tienden a ser multinucleadas y con más cantidad de citoplasma que en otros subtipos. Con frecuencia, al fijarlas en formol, el citoplasma se retrae y deja un espacio claro alrededor (células lacunares). Presenta numerosos eosinófilos, histiocitos y, en menor grado, neutrófilos. Esta variedad histológica es la más frecuente (40-80 %), afecta más a jóvenes con alto nivel socioeconómico y suele presentarse con adenopatías mediastínicas que forman masas voluminosas. Hasta en el 40 % de los casos se detecta el VEB. Tiene buen pronóstico.

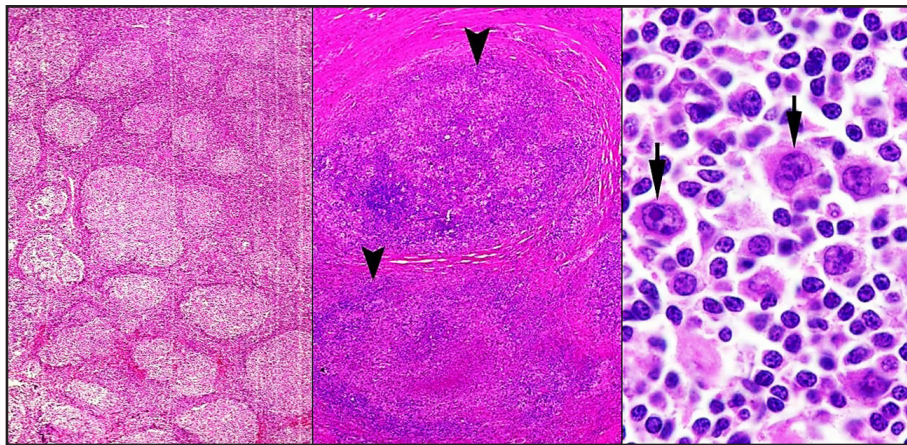
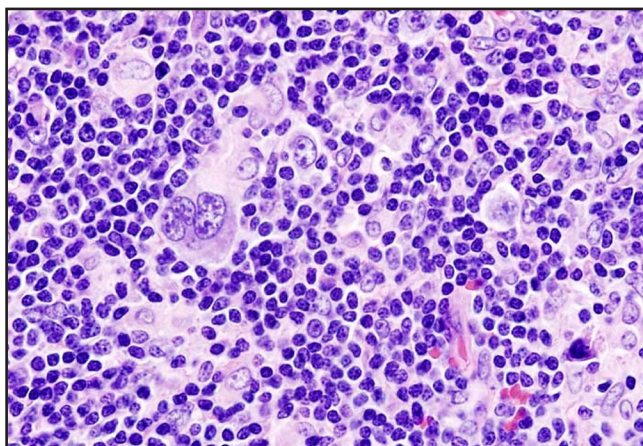


Fig. 14.43 LH clásico con esclerosis nodular (Pathpedia).

#### b. Linfoma de Hodgkin clásico de celularidad mixta (figs. 14.44-14.45)

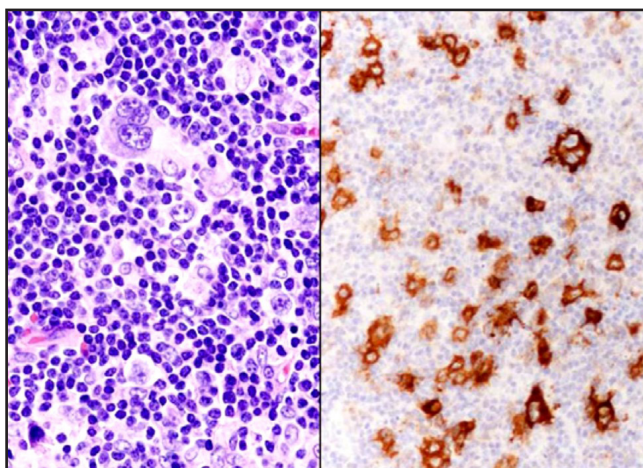
Existe un gran polimorfismo histológico, con cantidad intermedia de linfocitos e histiocitos, frecuentes células RS binucleadas, así como un número variable de neutrófilos, eosinófilos y células plasmáticas. No hay fibrosis. Se ve en un 20-40 % de los casos, es más frecuente en los pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) positivo y predomina en varones con menos nivel socioeconómico. El 75 % expresan proteínas VEB. Suele estar en estadios avanzados en el momento del diagnóstico y cursa con frecuente afectación abdominal y esplénica.





**Fig. 14.44 LH clásico celularidad mixta** (slideplayer).

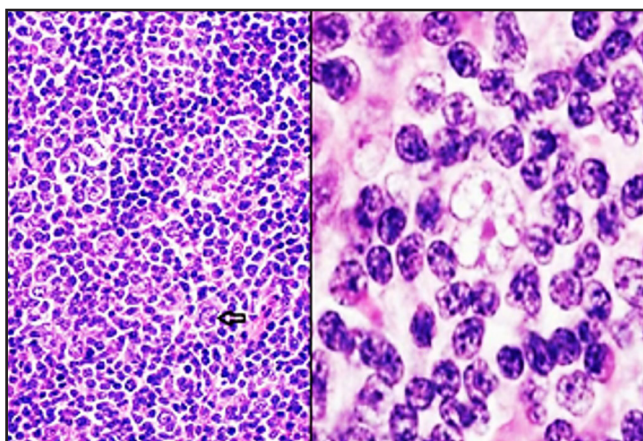
**Celularidad mixta:** se ven infiltrados polimorfos: linfocitos, eosinófilos, plasmocitos, macrófagos. Numerosas células de Reed-Sternberg (RS). Células de Hodgkin (CH).



**Fig. 14.45 LH clásico celularidad mixta y células RS inmunomarcadas.** (doccherck.com/atlasgeneticsoncology.org)

### c. Linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos (fig. 14.46)

Frecuencia: 2-10 %. El infiltrado ganglionar está constituido por linfocitos maduros e histiocitos, con aisladas células RS y de Hodgkin. Suele darse en varones con enfermedad localizada y está asociada a un buen pronóstico. Se reconocen dos subtipos: el nodular y el difuso. El diagnóstico diferencial con el LHPLN no siempre es fácil y se realiza por el inmunofenotipo.



**Fig. 14.46 LH clásico rico en linfocitos** (slideplayer).

#### d. Linfoma de Hodgkin clásico depleción linfocítica (fig. 14.47)

En este tipo histológico predominan las células de Hodgkin y RS sobre los linfocitos que son escasos. En ocasiones las células RS son muy pleomórficas y adoptan un patrón sarcomatoso o existe fibrosis difusa con pocas CRS. Esta variedad es muy rara (1%) y suele presentarse en estadios avanzados con participación retroperitoneal, infiltrado de la médula ósea y sintomatología general. Se suele asociar a infección por el VIH. Es el subtipo de peor pronóstico.

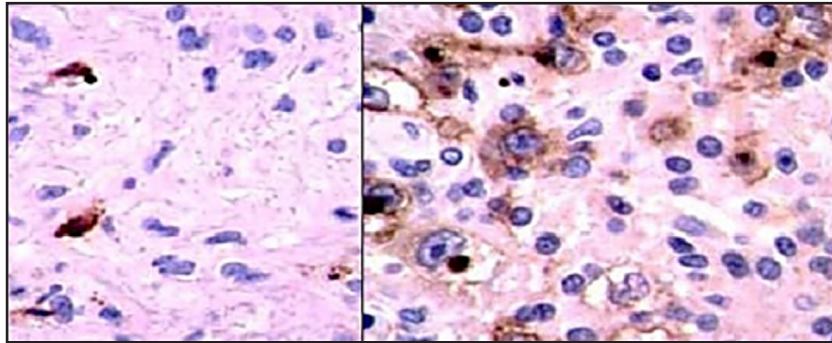


Fig. 14.47 LH clásico con depleción linfocitaria (Carballo y col.).

#### Células de LH:

- **Célula de Reed-Sternberg (RS):** célula gigante de 15-45  $\mu\text{m}$ , con abundante citoplasma discretamente basófilo con dos núcleos de cromatina laxa, dispuestos uno frente a otro, lo que da una *imagen de espejo*. Cada núcleo posee un nucléolo eosinófilo muy prominente, rodeado por un halo claro que confiere a la célula un aspecto peculiar, en *ojos de búho* (fig. 14.48).

- **RS polinucleada:** más de dos núcleos.

- **RS polilobulada:** núcleo único polilobulado.

- **Célula de Hodgkin:** célula grande (20  $\mu\text{m}$ ) de citoplasma pálido, núcleo vesiculoso con marginación de la cromatina y con nucléolo prominente. Por sí sola no es suficiente para establecer el diagnóstico.

- **Célula lacunar:** es un artefacto que surge al fijar las células con formol, lo que hace que el citoplasma se retraiga y deje un espacio claro (laguna) alrededor del núcleo.

- **Célula de predominio linfocítico (PL) o célula linfocítica/histiocítica (L/H):** células grandes con escaso citoplasma y un núcleo polilobulado que le da un aspecto en palomita de maíz. Nucléolo: múltiple, basófilo y más pequeño. Es característica del LHPLN.

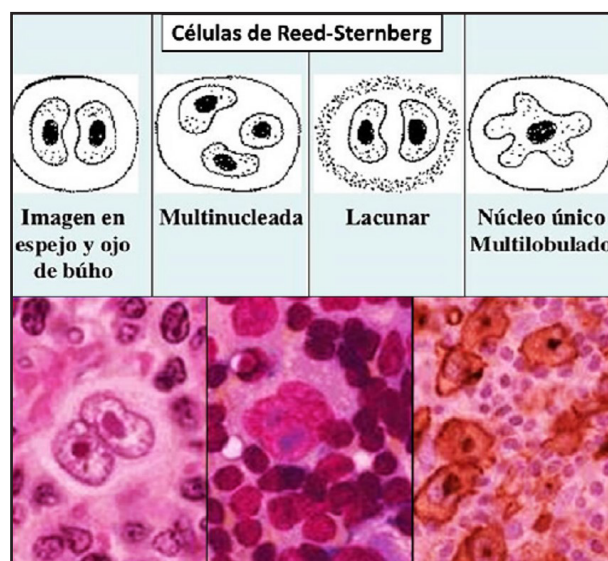


Fig. 14.48 Tipos de células de Reed- Sternberg (RS) (MSD).



### Laboratorio:

- *Anemia normocítica y normocrómica*: en los estadios avanzados.
- *Sideremia*: baja.
- *Ferritina*: elevada.
- *Leucocitosis con neutrofilia, eosinofilia, linfopenia y trombocitosis*.
- *Velocidad de sedimentación globular (VSG)*: aumentada.
- *Inmunidad celular mediada por LT*: alterada.
- *Infiltración medular*: infrecuente.

### Clínica

- *Adenopatías*: el área ganglionar más comúnmente afectada es la cervical-supraclavicular (60-80 %), seguida de la axilar (10-20 %) y la inguinal (5-10 %). En algunos subtipos, como el LHPLN, la mayoría de los pacientes no tienen síntomas y pueden presentar su adenopatía durante largos períodos de tiempo.

- *Adenopatías mediastínicas*: descubiertas en una Rx de tórax en un paciente asintomático o con tos seca no productiva. Hay ensanchamiento bilateral en el mediastino medio y en el superior que ha sido descrito como “mediastino en chimenea”. Esta presentación es típica de las mujeres jóvenes con la variante histológica de esclerosis nodular. Conviene recordar que la afectación intratorácica está presente en el momento del diagnóstico en el 75 % de los pacientes. En ocasiones, las adenopatías crecen tanto que determinan problemas compresivos, como el síndrome de la vena cava superior, obstrucción abdominal, dolor lumbar bilateral, compresión de los uréteres con hidronefrosis o compresión de la médula espinal con parestesias y debilidad en las extremidades inferiores.

- *Síntomas generales*: *fiebre, sudor nocturno, pérdida de peso* (los denominados “síntomas B”) y, ocasionalmente, *prurito generalizado*. La fiebre suele ser remitente; en ocasiones se manifiesta en ciclos febriles de 1-2 semanas de duración, alternando con periodos afebriles (fiebre de Pel-Ebstein) que es muy sugerente de LH.

- *Exploración física*:

- *Adenopatías*: duras, rodaderas, indoloras y asimétricas. Inicialmente se pueden palpar ganglios individualizados, pero más tarde se unen y forman aglomerados.

- *Esplenomegalia*: en la mitad de los pacientes. Si el bazo está afectado, es probable que el hígado también esté infiltrado.

Cuando la enfermedad progresa y se produce invasión vascular, se afectan: médula ósea, piel, hueso, hígado, pulmones, pleura. La infiltración ósea da lugar a lesiones dolorosas, osteoblásticas, siendo característica la vértebra de marfil. La infiltración del sistema nervioso central es excepcional.

### Pronóstico (fig. 14.49)

El pronóstico del LH ha cambiado radicalmente en las últimas décadas, de modo que en la actualidad más del 75 % de los pacientes pueden ser curados gracias a una mayor rapidez en el diagnóstico, a la gran eficacia de los nuevos esquemas de QT con o sin RT, al uso del trasplante de progenitores hematopoyéticos. En los estadios iniciales el pronóstico es peor si existe una masa mediastínica voluminosa (*bulky*), muchos grupos ganglionares afectados, afectación extraganglionar, VSG elevada o síntomas B.

EL ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL DE LINFOMAS DE HODGKIN		
Factor	0	1
Edad	< 45 años	> 45 años
Sexo	Femenino	Masculino
Estadio	Estadios I, II y III	Estadio IV
Niveles de albúmina	> 4 gr/dL	< 4 gr/dL
Leucocitosis	< 15.000/mm <sup>3</sup>	> 15.000/mm <sup>3</sup>
Linfocitopenia	>600/mm <sup>3</sup> (>8% leucocitos)	<600/mm <sup>3</sup> (<8% leucocitos)
Categorización del pronóstico		

Fig. 14.49 Índice pronóstico internacional de LH.

## Tratamiento

- **QT:** ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina); Stanford V (adriamicina, vinblastina, mecloretamina, etopósido, vincristina, bleomicina y prednisona) o el BEACOPP (bleomicina, etopósido, adriamicina, ciclosfosfamida, procarbamina y prednisona).

- **RT:** las dosis oscilan entre 20 y 40 Gy.

- **QT + RT.**

Con estas modalidades terapéuticas se obtienen éxitos a largo plazo en más del 80 % de los pacientes. El objetivo del tratamiento del LH debe ser alcanzar el mayor porcentaje de curaciones con la menor toxicidad posible.

- *Estadíos localizados (I, IIA), sin factores de mal pronóstico:* dos ciclos de QT seguidos de RT sobre la región ganglionar.

- *Estadíos localizados (I, IIA), con algún factor de mal pronóstico:* cuatro ciclos de QT y RT sobre la región afectada.

- *Estadíos avanzados (IIB, III, IV):* seis ciclos de QT con o sin RT sobre la región afectada.

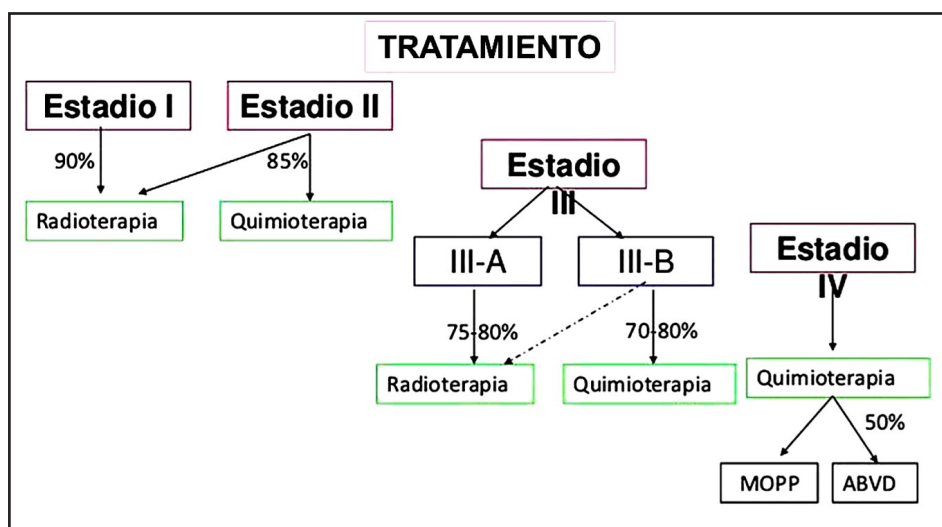


Fig. 14.50 Tratamiento de LH: favorable-temprano (Allen PB, Gordon LI).

**1. Radioterapia (RT) (fig. 14.51):** *campos:* sitio involucrado, campo involucrado, irradiación nodal sub-total, irradiación nodal total.

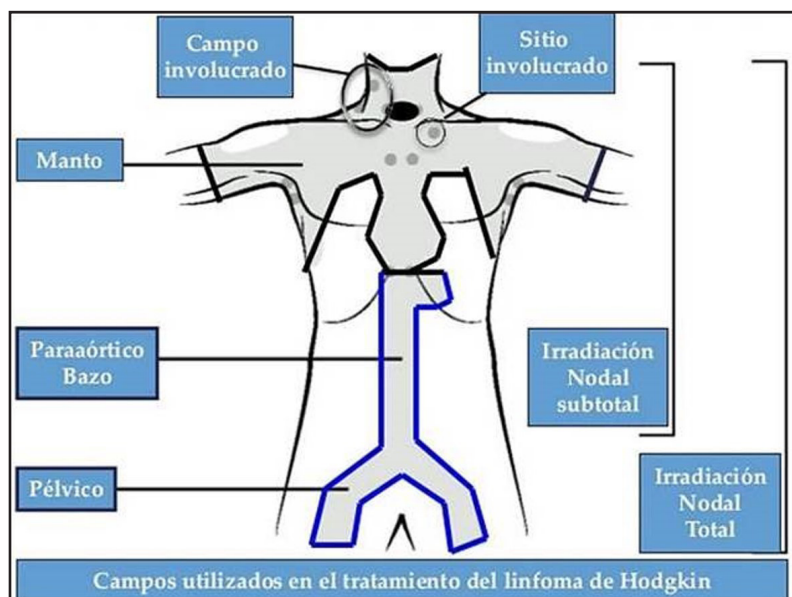


Fig. 14.51 Radioterapia de LH (es.slideshare.net).



## 2. Quimioterapia (QT):

- ABVD: doxorrubina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina.
- MOPP: mecloretamina, vincristina, procarbazona, prednisona.
- BEACOPP: bleomicina, etopósido, doxorrubina, ciclofosfamida, procarbazona, vincristina, prednisona.

## 3. Inmunoterapia: enfermedad con recaída (fig. 14.52).

- Anti CD30: brentuximab-vedotin.
- Terapia inmunológica: anti PD1: nivolumab, pembrolizumab.
- Trasplante de células madres (alogénicas o autólogas).

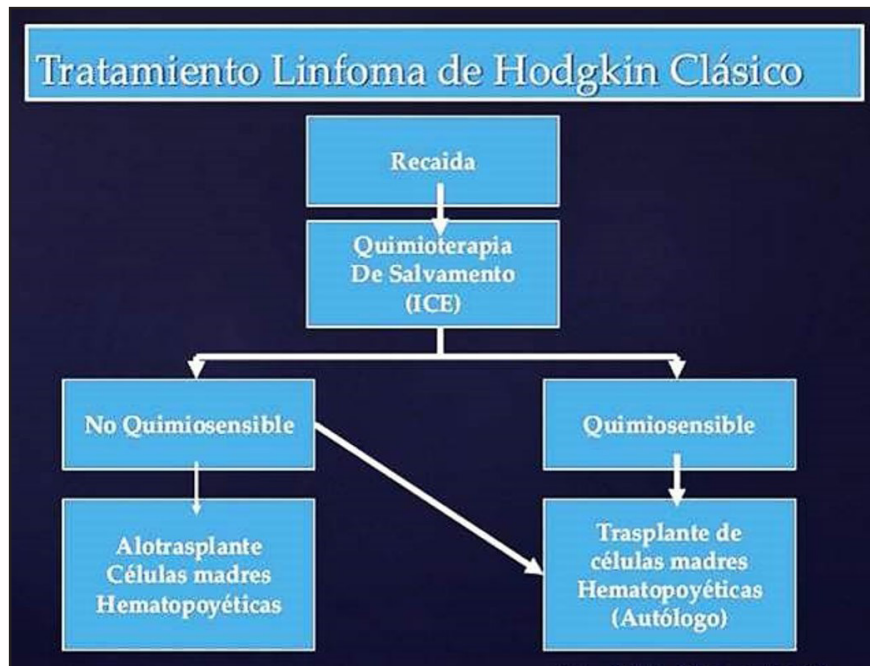


Fig. 14.52 Inmunoterapia de LH clásico (es.slideshare.net).

El tratamiento del LH es exitoso con *tasas de curación superiores al 80%* al usar *terapias de modalidad combinada*. Sin embargo, la toxicidad relacionada con el tratamiento y la morbilidad a largo plazo aun representa desafíos. Además, los resultados en pacientes con *enfermedad recurrente o refractaria* siguen siendo desfavorables en la era de la quimioterapia de dosis alta y del trasplante de células madre. Han surgido muchos agentes terapéuticos nuevos que se dirigen a las características moleculares del LH, incluido el fenotipo aberrante de células neoplásicas, las vías oncogénicas desreguladas y el escape inmune. El anticuerpo conjugado BV y los inhibidores del punto de control inmunológico demostraron gran éxito en pacientes con LH recurrente/refractario.

En estadio avanzado, el LH es altamente curable con quimioterapia combinada, radiación o tratamiento de modalidad combinada. El mismo régimen de *doxorrubina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina* ha sido el pilar de la terapia en los últimos 30 años. Incluso los pacientes que no se curan con la terapia inicial a menudo pueden recuperarse con combinaciones de quimioterapia alternativas, el nuevo conjugado anti-cuerpo-fármaco *brentuximab* o el *trasplante de células madre hematopoyéticas autólogas o alogénicas*. Los inhibidores *nivolumab* y *pembrolizumab* han demostrado altas tasas de respuesta y remisiones duraderas en pacientes con recidiva/LH refractario. El LH es una neoplasia altamente curable. La mayoría de los pacientes son diagnosticados en la adolescencia y se espera que vivan décadas más allá de su tratamiento. Por lo tanto, la toxicidad del tratamiento debe equilibrarse con el objetivo de curar. El uso de tomografía por *emisión de positrones-tomografía computarizada* (PET-CT) se ha perfeccionado. Los pacientes con características favorables pueden ser tratados con terapia menos intensiva por adelantado, incluidos en menos ciclos de quimioterapia, dosis más bajas de radiación u omisión de radiación por completo. Los pacientes

de alto riesgo pueden ser asignados a un enfoque inicial más agresivo. El uso moderno de PET-CT interino permite una mayor adaptación terapéutica según respuesta (figs. 14.53 a 14.56).

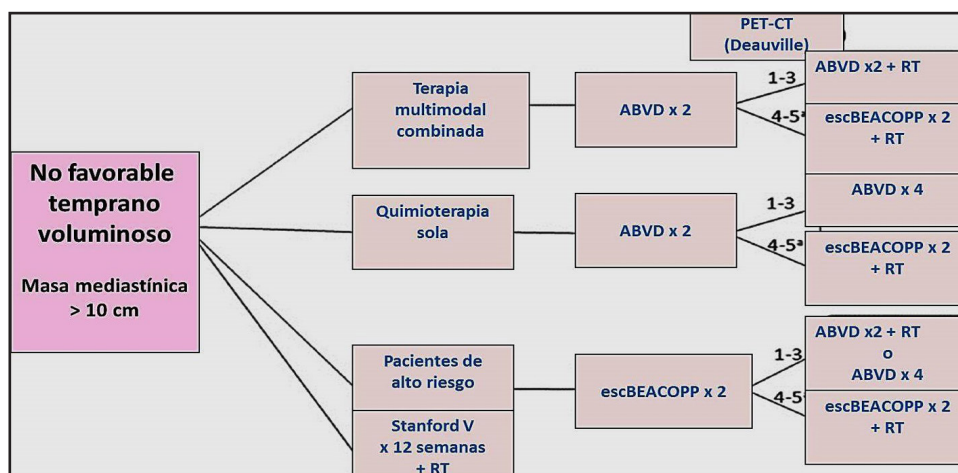


Fig. 14.53 Tratamiento de LH: no favorable-temprano-voluminoso (Allen PB, Gordon LI).

1. Los pacientes sin respuesta deben tener una biopsia. Si la biopsia es positiva, se considera la transición a un régimen de rescate.

2. Los pacientes con una puntuación de Deauville de 4 a 5 deben someterse a una biopsia y considerar la transición a escBEACOPP escalado si es negativo o un régimen de rescate y un autotrasplante si la biopsia es positiva.

3. Radioterapia (RT): con campos más pequeños, incluida la irradiación del sitio involucrado o la irradiación nodal involucrada.

4. La dosis de radiación varía en función de la respuesta de la PET y de la enfermedad voluminosa frente a la no tumoral.

- escBEACOPP: escalado de bleomicina, etopósido, doxorrubicina, ciclofosfamida, procarbazona, vincristina, prednisona; ABVD: doxorrubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina.

- PET-CT: tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada.

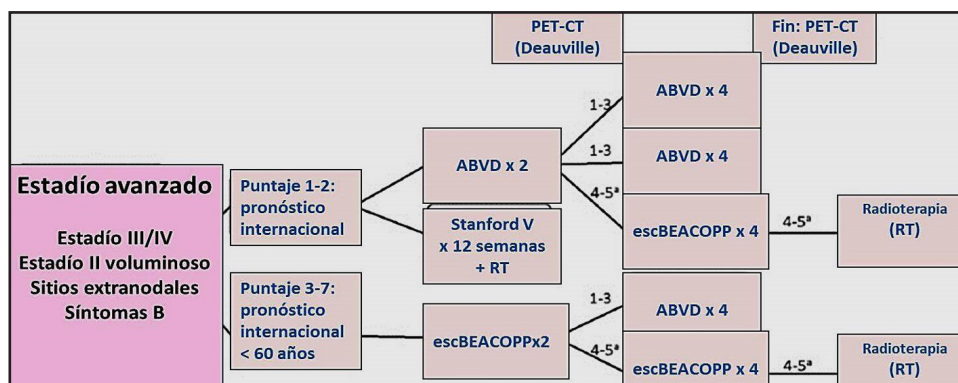


Fig. 14.54 Tratamiento de LH: estadio avanzado (Allen PB, Gordon LI).

1. Los pacientes sin respuesta deben tener una biopsia. Si la biopsia es positiva, se considera la transición a un régimen de rescate.

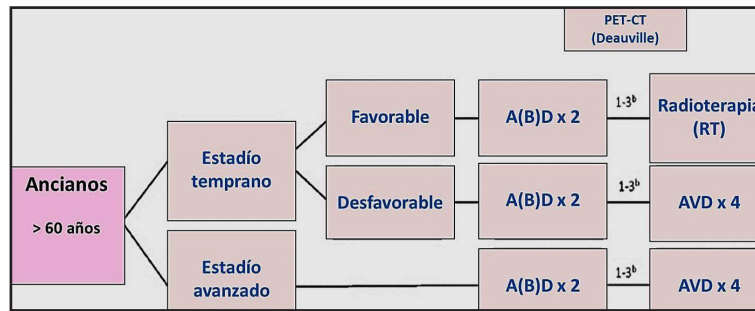
2. Reimagen después de 2 ciclos de escBEACOPP para asegurar la respuesta; si no hay respuesta, se considera cambiar a un régimen de rescate.

3. Radioterapia (RT): técnicas de radiación con campos más pequeños, incluida la irradiación de sitio involucrado o la irradiación nodal involucrada.

- ABVD: doxorrubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina.

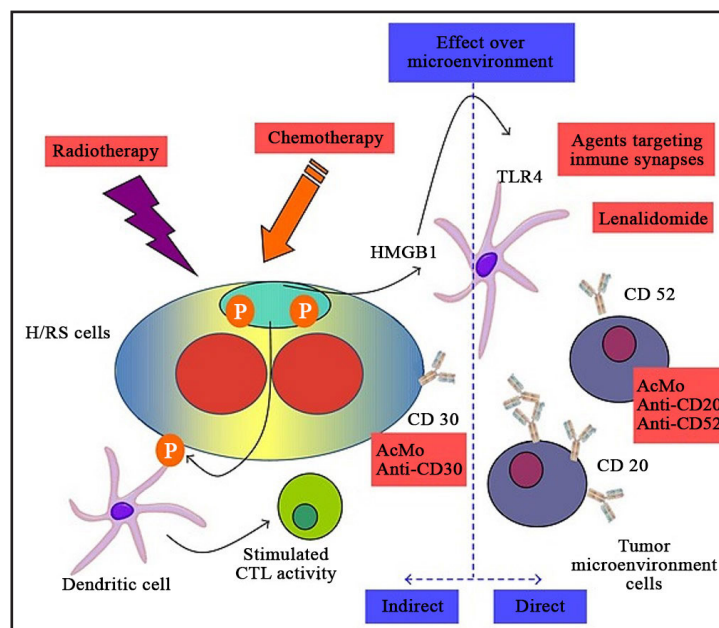
- escBEACOPP: escalado de bleomicina, etoposido, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona.

- PET-CT: tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada.



**Fig. 14.55 Tratamiento de LH: ancianos** (Allen PB, Gordon LI).

1. Los pacientes sin respuesta deben tener una biopsia. Si la biopsia es positiva, se considera la transición a un régimen de rescate.
2. Reimagen después de 2 ciclos de escBEACOPP para asegurar la respuesta; si no hay respuesta, se considera cambiar a un régimen de rescate.
3. Radioterapia (RT): campos más pequeños, incluida la irradiación de sitio involucrado o la irradiación nodal involucrada.
4. Los sitios de enfermedad abominable pueden recibir de 30 a 36 Gy de RT.
  - ABVD: doxorrubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina.
  - escBEACOPP: escalado de bleomicina, etopósido, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona.
  - PET-CT: tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada.



**14.56 Estrategias terapéuticas para superar el escape inmunitario en el LH.**

AcMo: anticuerpos monoclonales. Células H/RS: células de Hodgkin/Reed-Sternberg. CTL: linfocitos T citotóxicos. HMGB1: proteína del grupo de alta movilidad B1. TLR4: receptor tipo Toll 4.

1. Los pacientes con inquietud por la progresión deben someterse a una biopsia. Si la biopsia es positiva, se considera la transición a un régimen de rescate.
2. PET-CT provisional después de 2 ciclos de escBEACOPP para asegurar la respuesta. Si no hay PET-CT, después de 2 ciclos de escBEACOPP para asegurar la respuesta. Si no hay respuesta, se considera la transición al régimen de rescate.
3. Radioterapia (RT): irradiación de sitio involucrado o la irradiación nodal involucrada.
4. Radiación en un sitio inicialmente voluminoso o con un puntaje de Deauville de 4 a 5 después de la finalización de la quimioterapia.

5. Considere la posibilidad de omitir la bleomicina para pacientes ancianos, o aquéllos con comorbilidades pulmonares, o pacientes con riesgo de toxicidad pulmonar por bleomicina.

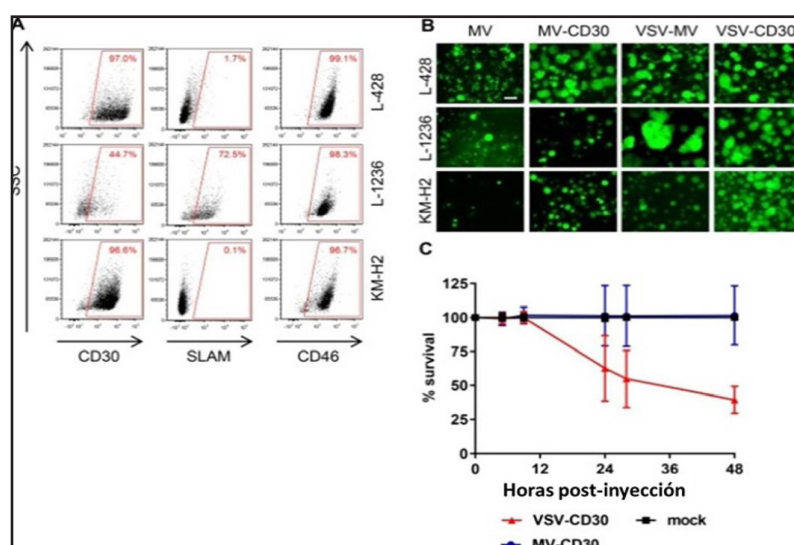
- ABVD: doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina.
- escBEACOPP: escalado bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona.
- PET-CT, tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada.

El LH clásico es una neoplasia maligna hematopoyética con una composición celular característica. La masa tumoral está formada por linfocitos infiltrados y otras células de origen hematológico. Sólo unas pocas células neoplásicas se identifican por el marcador diagnóstico **CD30**. Mientras que la mayoría de los pacientes con LH en etapa temprana pueden curarse con terapia estandar, las opciones de tratamiento para el LH recidivante o refractario clásico se están tratando con *inmunoterapia*.

Durante mucho tiempo el diagnóstico de LH se basó exclusivamente en la detección de células RS y el reconocimiento de los antecedentes morfológicos característicos. Los biomarcadores inmunológicos, genéticos, moleculares y virológicos proporcionaron una contribución objetiva al diagnóstico y una base científica para una clasificación moderna del LH. Las investigaciones recientes aclararon la naturaleza del LH no clásico nodular de predominio linfocítico y su vínculo con los linfomas de células B grandes, de histiocitos y de células T, así como su relación con el subconjunto rico en linfocitos del LH clásico.

Los estudios de virología molecular evaluaron el papel del VEB en la patogénesis de una fracción de LH clásico de la población general y en casi todos los casos de LH clásico se presenta en personas infectadas por el VIH. Los hallazgos inmunológicos y genéticos corroboraron la existencia de linfomas de zona gris en los bordes del LH clásico. Esto ha proporcionado información adicional para abordar con éxito el tratamiento de los pacientes afectados por LH. Los avances recientes en la comprensión de la patogenia molecular determinaron las células de origen en el linfoma difuso de células B grandes.

Se sugiere un nuevo concepto terapéutico basado en *virus oncolíticos* que destruyen selectivamente el CD30+ de las células neoplásicas. Se ha generado material a partir de los virus del sarampión dirigido a CD30 (MV-CD30) y el virus de la estomatitis vesicular (VSV-CD30). Se descubrió que ambos virus son altamente selectivos para las células CD30+ como se demuestra por la infección de cocultivos de células diana y no diana, así como a través del bloqueo de la infección por CD30 soluble. El **VSV-CD30** produjo títulos más altos que **MV-CD30** y dio como resultado una muerte más rápida y eficiente de líneas celulares derivadas de células neoplásicas cultivadas. Los modelos en ratón revelaron que su inyección intratumoral o sistémica ralentizaron el crecimiento tumoral dando como resultado una supervivencia muy prolongada de ratones y humanos (**fig. 14.57**).



**Fig. 14.57** Infección de líneas celulares de LH clásico humano (Hanauer JDS et al.).

MV-CD30: virus de la estomatitis vesicular; VSV-CD30: virus de la estomatitis vesicular.



## Tratamiento de la recaída y resistencias

Pese a los logros del tratamiento descrito, entre el 5 % y 10 % de los pacientes no alcanzan la remisión completa (*resistentes primarios*) y otro 20-30 % del total recaen tras haberla obtenido. El pronóstico de estos sujetos es desfavorable y sus posibilidades de curación con la QT de rescate convencional es de un 20 %.

Los pacientes con *resistencia primaria* son los de peor pronóstico. En ellos se emplea QT de rescate con esquemas que tengan fármacos sin resistencia cruzada y, si se obtiene respuesta, se consolida con un *trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos*. Es importante verificar el diagnóstico realizando una nueva biopsia antes de iniciar el tratamiento de segunda línea.

El tratamiento con QT de rescate con combinaciones como los esquemas **DHAP** (dexametasona, citarabina y cisplatino), **ESHAP** (etopósido, esteroides, citarabina y cisplatino) o **IGEV-P** (ifosfamida, gemcitabina, vinorelbina y prednisolona) puede conseguir respuestas en el 60-80 % de los pacientes con remisiones completas en un 30-50 %, pero las recaídas posteriores son continuas y menos del 25 % de los pacientes están libres de enfermedad a los 10 años. Por tal motivo, una vez alcanzada la máxima citorreducción, tras 2 a 4 ciclos de QT de segunda línea, está indicado el *trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos*. Con esta estrategia secuencial se consigue una supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 50-60 %.

- **Nuevos fármacos: anticuerpos monoclonales y moléculas inmunomoduladoras.**

- **Brentuximab vedotina:** anticuerpo monoclonal anti-CD30 que ofrece una tasa de remisiones completas del 34 % en pacientes con LH en recaída/progresión después de un trasplante autólogo.

- **Nivolumab:** inhibidor de la vía PD-1/PD-L1 para el tratamiento de los pacientes con LH que recaen/progresan después de un trasplante autólogo y fracasan con el tratamiento con brentuximab vedotina.

- **RT:** de mucha utilidad en el tratamiento paliativo de las masas ganglionares que produzcan fenómenos compresivos u obstructivos.

## 4. Linfoma no-Hodgkin (no-H)

### 14.33 Linfoma no-H

Los **linfomas no Hodgkin (LNH)** constituyen un grupo heterogéneo de *neoplasias malignas clonales del tejido linfoide extramedular* con diferentes patrones de comportamiento y de respuesta al tratamiento. El 80% resulta de la proliferación de *células B* y sólo el 15% responde a *células T* y *NK (natural killer)*.

Pueden ser indolentes o agresivos. Se han identificado más de 60 LNH a valorar como entidades dinámicas a medida que se profundiza en su biología. A diferencia de los LH, los LNH tienen un patrón de diseminación errático y con una evolución muy variable, desde entidades muy proliferativas, biológicamente agresivas y rápidamente letales, hasta los denominados *linfomas indolentes*, compatibles con una supervivencia larga y buena calidad de vida incluso en ausencia de tratamiento específico.

La realidad es compleja y actualmente se identifican, gracias a las técnicas genómicas, subtipos de linfomas entre entidades morfológica y fenotípicamente aparentemente iguales que tienen comportamientos biológicos y pronósticos diferentes. El concepto actual de neoplasia incluye no solo el acúmulo de las células neoplásicas sino también su relación con el microambiente no tumoral y la respuesta del sistema inmune del paciente. Su interrelación determina el desarrollo, la evolución y el pronóstico de los linfomas. El conocimiento integrado de estos componentes y su significado clínico permitirán realizar tratamientos más personalizados.

**a. Etiología:** es desconocida en la mayoría de los casos, aunque se han identificado diversos agentes infecciosos, mayoritariamente virus, con un importante papel etiopatogénico en determinados subtipos.

**b. Frecuencia:** cinco veces más frecuentes que el linfoma Hodgkin (LH).

**c. Edad:** más común en varones de más de 50 años.

**d. Expansión:** a sitios adyacentes, a distancia por vía linfática y al final por vía sanguínea.

**e. Factores de riesgo:**

- **Alteraciones genéticas y oncogenes.**

Son muy frecuentes las *translocaciones*:

- t(8;14) (q24;q32): linfomas de Burkitt endémicos.

- t(14;18)(q32;q21): linfomas foliculares.

- t(11;14)(q13;q32): linfoma de células del manto.

En las mismas las regiones de ADN implicadas incluyen los genes de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (Igs), situados en el cromosoma 14q32, y los oncogenes *cMYC* (cromosoma 8), *BCL2* (cromosoma 18) o *BCL1* (cromosoma 11), respectivamente.

Con la nueva ubicación de los *oncogenes* pueden generarse *proteínas de fusión* o la *sobreactivación de genes normales*. Así, en el caso del *cMYC* o del *BCL1*, se induciría un incremento de la *proliferación*; con la sobreactivación del *BCL2* se induciría una disminución de la *apoptosis* y en las deleciones/mutaciones de 17p (*p53*) desaparecería la actividad de este importante *gen supresor tumoral*.

La transformación neoplásica es un proceso dinámico, con múltiples episodios secuenciales que llevan a la aparición de clones con una división y maduración alteradas e independientes de los mecanismos reguladores de la supervivencia celular. Por ejemplo, la infección por el VEB provocaría la expansión de LB de carácter policlonal y luego su proliferación descontrolada, ante la ausencia de los mecanismos de inmunovigilancia. Con el tiempo, se producirían traslocaciones que implicarían al cromosoma 8 con activación del *cMYC* y la proliferación clonal linfoide.

- *Químicos-medicamentos*: dioxina, quimioterapia previa, fenitoína, etc.

- *Radiaciones*.

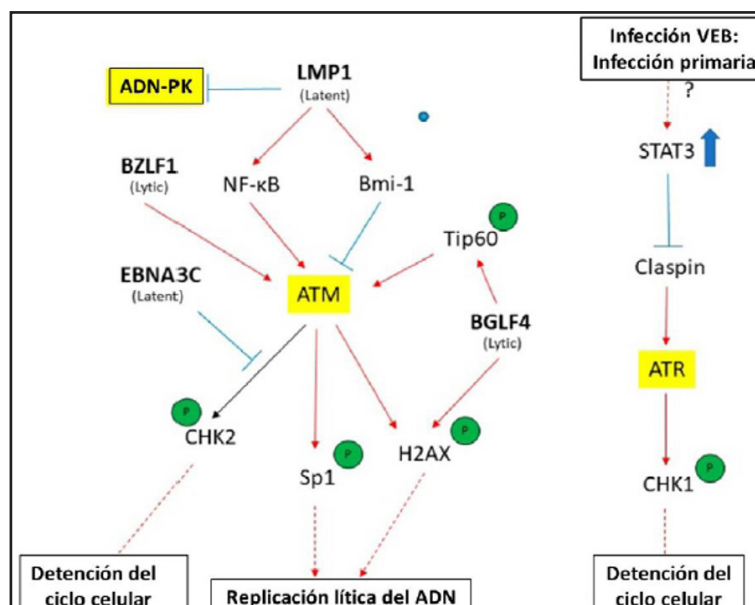
- *Bacterias*: *Helicobacter pylori*: MALT gástrico.

- *Enfermedades autoinmunes*: tiroiditis Hashimoto, Sjogren, artritis reumatoidea, lupus.

- *Inmunodeficiencias*: SIDA, post-trasplante.

- *Virus oncogénicos*: Epstein-Barr (VEB): Burkitt, LH; virus inmunodeficiencia humana (VIH): linfoma difuso de células grandes y Burkitt; HCV: linfoma linfoplasmocítico; herpes humano 8: linfoma primario de cavidades. Un informe describe *partículas virales en linfoblastos aislados de un paciente con linfoma de Burkitt*. El **virus de Epstein-Barr (VEB)** fue el primer virus del cáncer humano que se describió y su descubrimiento allanó el camino para nuevas investigaciones sobre el potencial oncogénico de los virus. Los linfomas son quizás el tipo de cáncer que está más asociado con los virus oncogénicos: infección con VEB, virus linfotrópico humano 1 (VLTH-1), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), sarcoma de Kaposi (herpesvirus humano 8) y hepatitis (virus C). Los linfomas también han jugado un papel importante en la historia de los oncovirus. El VEB está relacionado con una gama amplia de lesiones linfoproliferativas y linfomas malignos de origen B, T y NK. Algunos ocurren como accidentes raros de la persistencia del virus en el sistema linfoide B, mientras que otros surgen como resultado de la entrada de virus en las células diana. La patogénesis de los linfomas asociados al VEB implica una interacción compleja entre patrones de expresión genética viral y cambios genéticos celulares. El VEB es un virus ubicuo que infecta a la mayoría de la población humana. La infección por VEB está asociada a múltiples neoplasias humanas: linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, subgrupo de carcinomas gástricos y casi todos los carcinomas nasofaríngeos indiferenciados. La investigación ha demostrado que el VEB desencadena una respuesta de daño al ADN durante la infección primaria y la reactivación lítica. Las proteínas víricas codificadas por VEB se hallan implicadas en la desregulación de las vías de señalización. Hay una relación entre

la infección VEB y los transductores, incluyendo **ATM** (ataxia telangiectasia mutada), **ATR** (ATM y relacionada con Rad3) y **ADN-PK** (proteína quinasa dependiente de ADN) (fig. 14.58).



**Fig. 14.58 Infección por VEB** (Hau PM, Tsao SW, 2017).

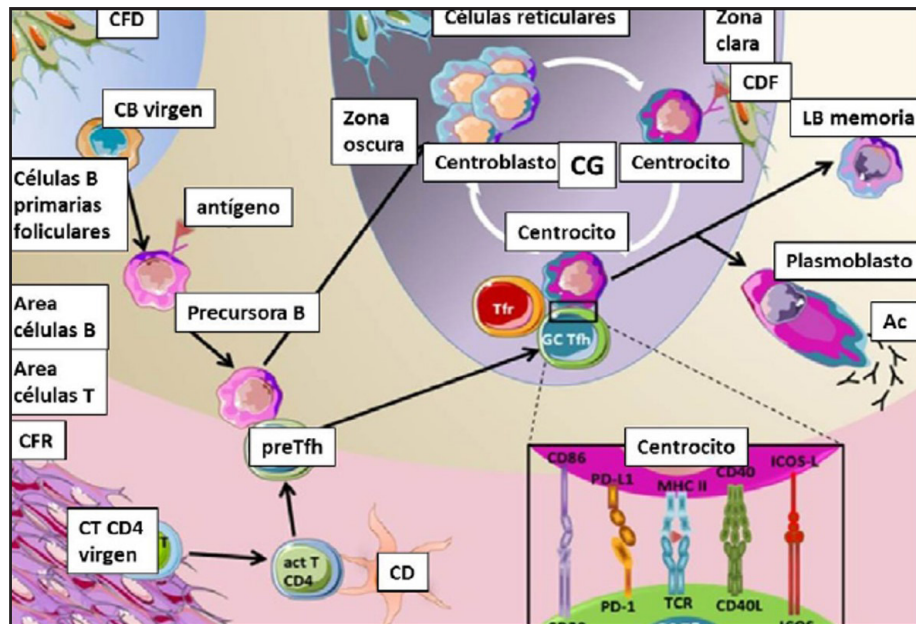
Los genes latentes y líticos del VEB desregulan los transductores de la respuesta al daño del ADN en células infectadas con VEB. Se muestran las rutas de señalización y los componentes virales (en negrita) que activan (rojo) o suprimen (azul) los transductores. La barra en T indica efecto de inhibición. La flecha roja indica la activación de las proteínas. La flecha azul muestra el aumento en la activación de STAT3. ATM: ataxia telangiectasia mutada, ATR (ATM relacionada con Rad3) y DNA-PK: proteína quinasa dependiente de ADN.

Los órganos linfoides secundarios son estructuras que aseguran el desarrollo de una respuesta inmune adaptativa contra microorganismos y virus. Los *centros germinales* (CG) son los sitios especializados en los que se diferencian las células B que conducen a la liberación de células secretoras de inmunoglobulinas (Igs). La diferenciación de las células B lleva a:

- Proliferación.
- Hipermutaciones somáticas en genes variables de Ig.
- Selección basada en la afinidad y recombinación de cambio de clase de Ig.

Todos estos pasos requieren interacciones con el CD4 de *células T auxiliares* del linaje folicular. Los patógenos pueden alterar la respuesta inmune adaptativa clásica. Los virus podrían actuar de modo directo sobre las células B del CG, ya sea a través de la infección de células B o por el desarrollo de neoplasias B. También hay un impacto indirecto de los virus en la respuesta de las células B, a través de la infección de las células T del CG y estroma, lo que lleva a la modulación de la respuesta inmune. Las **células B vírgenes** patrullan dentro del área B para encontrar antígenos específicos y se activan a través de su receptor. Luego, las **células B comprometidas** migran al borde T-B y se encuentran con las **células precursoras foliculares pre-T (pre-Tfh)** que son CD4+. Las células T se han activado previamente por los antígenos procesados por las **células dendríticas** (CD). Esta interacción afin entre las células pre-Tfh y las células B comprometidas implica el reconocimiento de antígenos presentados a las células pre-Tfh. Después de esta interacción, ambos tipos de células regulan negativamente **EBI2** y **CCR7** y aumentan la expresión de **BCL-6**. Se produce la maduración de células B y pre-Tfh en **centroblastos** y en **células foliculares auxiliares** (CGTfh). Los centroblastos, que muestran la expresión de **CXCR4**, se localizan en estrecho contacto con las **células reticulares** que expresan **CXCL12** en la zona oscura del CG, proliferan y experimentan hipermutaciones somáticas. Este último proceso da como resultado la generación de **centrocitos** con afinidad variable por el antígeno. Se produce una etapa de selección impulsada por las **células dendríticas foliculares** (CDF), para elegir centrocitos con receptor de alta afinidad. Los centrocitos son células no proliferativas propensas

a morir a menos que sean rescatadas por las **células CGTfh**. Esta interacción implica la presentación por centrocitos de Ag procesado en CMH-II a receptores de células T. Además, los centrocitos interactúan con las células CGTfh a través de moléculas coestimuladoras (CD86/C28, PD-L1/PD-1, CD40/CD40L y ligandos ICOS-L/ICOS). Esta interacción resulta en la activación de las células B de las vías de supervivencia y hace que los centrocitos experimenten recombinación de cambio de clase de Ig. Después de eso, las células B dejan los folículos y se diferencian en **células memoria B circulantes o células plasmáticas de larga vida** que secretan anticuerpos de alta afinidad (IgG, IgA, IgE). Las **células CGTfh** también salen y se vuelven **células circulantes Tfh**. Un mecanismo involucrado en el control de la respuesta humoral está relacionado con la acción inhibitoria de células especializadas denominadas **células T reguladoras foliculares (Tfr)** que representan uno de los mecanismos que controlan la respuesta del CG (fig. 14.59).



**Fig. 14.59 La reacción del centro germinal (CG)** (Rodríguez S. y col. 2017).

CDF: célula dendrítica folicular; CFR: célula fibroblástica reticular; preTfh: células precursoras foliculares pre-T; CD: célula dendrítica; Ac: anticuerpo.

Se reconocen los siguientes *mecanismos de linfomagénesis*:

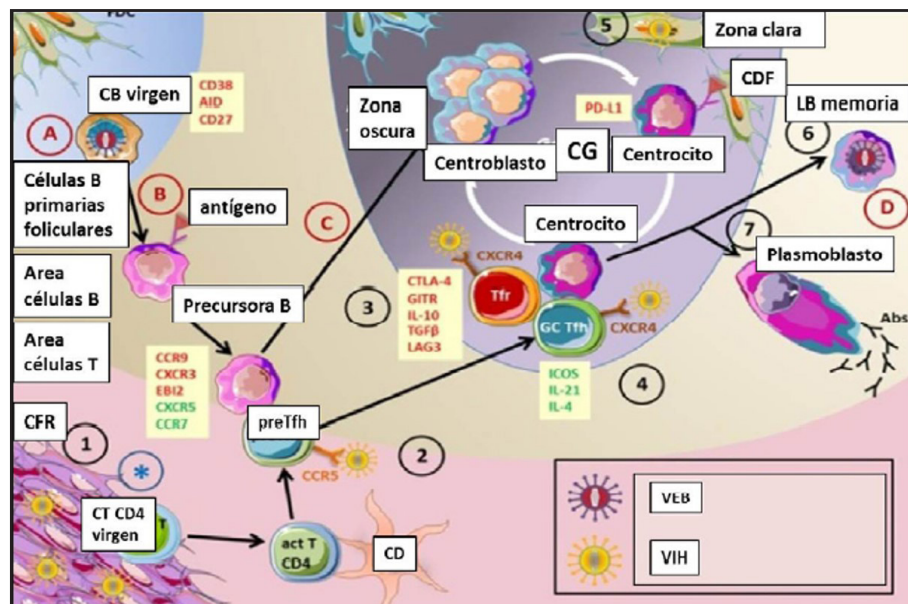
- Acumulación de alteraciones genéticas en el genoma celular.
- Infección por un virus oncogénico (VEB, VHH-8, HTLV-1 y 2, VIH, VHC).
- Activación de protooncogenes por traslocaciones o amplificaciones.
- Inactivación por mutación/delección de genes supresores de tumor.
- Estimulación y selección de un clon por un antígeno.
- Inmunodeficiencia del huésped.

#### **Impacto de los virus en la reacción del centro germinal (CG)**

- a. El VIH estimula el depósito de colágeno mediante las **células fibroblásticas reticulares (CFR)**, afectando el CD4 + de las células T para acceder a las señales de supervivencia.
- b. Se ha encontrado que las **células pre-Tfh** son permisivas a la infección por VIH.
- c. Las **células reguladoras foliculares (Tfr)** aumentan durante la infección por VIH.
- d. El VIH persiste en las **células Tfh** que se acumulan pero no son efectivas.
- e. Las **CRF** son una fuente de infección por VIH para las células T sin estar infectadas.
- f. El compartimiento de células B memoria disminuye en los pacientes con VIH debido a la ayuda defectuosa de las **células Tfh**.
- g. Hay deterioro de la respuesta inmune humoral específica e hipergammaglobulinemia en pacientes con VIH.



El VEB: infecta células B vírgenes, impulsa la proliferación de células B y la expresión de marcadores de diferenciación, afecta la entrada al CG y persiste en las células B memoria (fig. 14.60).



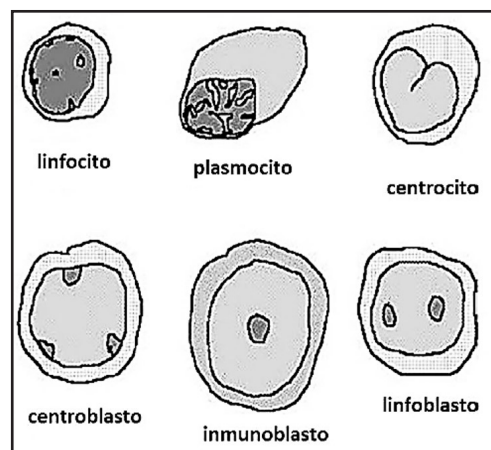
**Fig. 14.60 Impacto de los virus en la reacción del CG** (Rodríguez S. y col. 2017).

CDF: célula dendrítica folicular; CDF: célula fibroblástica reticular; preTfh: células precursoras foliculares pre-T; CG: centro germinal; CD: célula dendrítica; Abs: anticuerpos; VEB: virus Epstein Barr; VIH: virus inmunodeficiencia humana.

### Clasificación de LNH

El desarrollo de las nuevas técnicas de inmunohistoquímica, inmunofenotipo, genética molecular y su integración con la clínica, propició el desarrollo de las últimas clasificaciones. En 1994 se generó la clasificación REAL (*Revised EuropeanAmerican of Lymphoid Neoplasms Classification*) y en 1997, auspiciada por la OMS, se elaboró una nueva clasificación que buscó el consenso de hematólogos y oncólogos. La clasificación de la OMS (2016) abandonó la identificación basada en diferencias morfológicas y fenotípicas y se ha apostado por la identificación de entidades en función de sus características morfológicas, inmunofenotípicas, genéticas y moleculares, asociadas a un comportamiento clínico-biológico determinado.

**Linfoma no Hodgkin:** tipos celulares (fig. 14.61): linfocito, linfoblasto, plasmocito, centrocito, centroblasto, inmunoblasto.



**Fig. 14.61 Tipos celulares a detectar en LNH**

(es.slideshare.net).

### A. Bajo grado: *Linfomas poco agresivos:*

#### Fenotipo B:

- Linfocítico de células pequeñas, plasmocítico y centrocítico.
- Linfoplasmocítico.
- Folicular a predominio de células pequeñas.
- Folicular mixto (células pequeñas y grandes).
- Linfomas MALT (tejidos linfáticos asociados a mucosas).

#### Fenotipo T:

- Micosis fungoides/síndrome de Sézary que son más lentos, pero incurables.

### B. Alto grado: linfomas agresivos:

#### Fenotipo B:

- Folicular a predominio de células grandes.
- De células del manto.
- Linfomas centroblástico, inmunoblástico, linfoblástico, Burkitt.
- Difuso de células grandes.

#### Fenotipo T:

- Linfomas T periféricos: leucemia/linfoma T del adulto, anaplásico Ki-1 (CD30+) (75% de los casos), linfadenopatía angioinmunoblástica con disproteinemia, linfoepiteliode, otros. Son más agresivos pero es posible su curación a largo plazo.

### C. Linfomas muy agresivos:

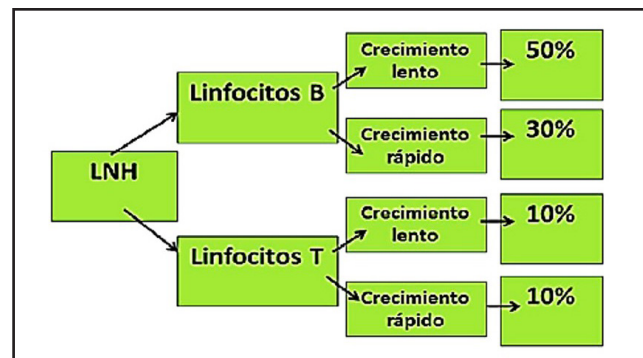
#### Fenotipo B:

- Difuso de células pequeñas no hendidas (Burkitt y no Burkitt).
- Linfoblástico (5% de casos).

#### Fenotipo T:

- Linfoblástico (95% de casos).

La **fig. 14.62** muestra el tipo de crecimiento y frecuencia (%) de los LNH.



**Fig. 14.62 Crecimiento y frecuencia de los LNH** (es.slideshare.net).

### Tratamiento de los LNH

Para la elección del tratamiento en los LNH se deben considerar la histopatología, la extensión del linfoma y otros factores pronósticos, así como el estado general y la edad del paciente. En general, se utiliza la **quimioinmunoterapia (QIT)** con distintas combinaciones de agentes citostáticos y anticuerpos monoclonales. Debido a la diseminación errática de estos linfomas, el tratamiento local con radioterapia (RT) únicamente está indicado en los linfomas indolentes muy localizados (35-45 Gy). También se contempla la RT como terapia adyuvante y tras la QT en los pacientes con masas voluminosas (> 10 cm) en el diagnóstico o con sospecha de enfermedad residual.

- **Manejo multimodal: quimioterapia combinada (QT) + radioterapia (RT).**
- **CHOPP:** ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona.

- **Transplante alogénico, BST.**
- **Terapias inmunológicas: rituximab** (anticuerpo monoclonal contra CD20) (fig. 14.63).
- **Bloqueo del punto de control inmunológico:** ha impulsado una revolución en la oncología moderna. Las tasas altas de respuesta con *nivolumab* o *pembrolizumab* en el LH y variantes de LNH revelaron una sensibilidad biológica intrínseca a este enfoque.
- **Alotransplante de células madre hematopoyéticas:** es una alternativa adecuada para pacientes con enfermedades hematológicas que carecen de hermanos compatibles con el antígeno leucocitario humano (HLA) o donantes.
- **Autotransplante de células madre:** es una herramienta útil para el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas y tiene potencial como plataforma para el uso de inhibidores del punto de control inmunológico.

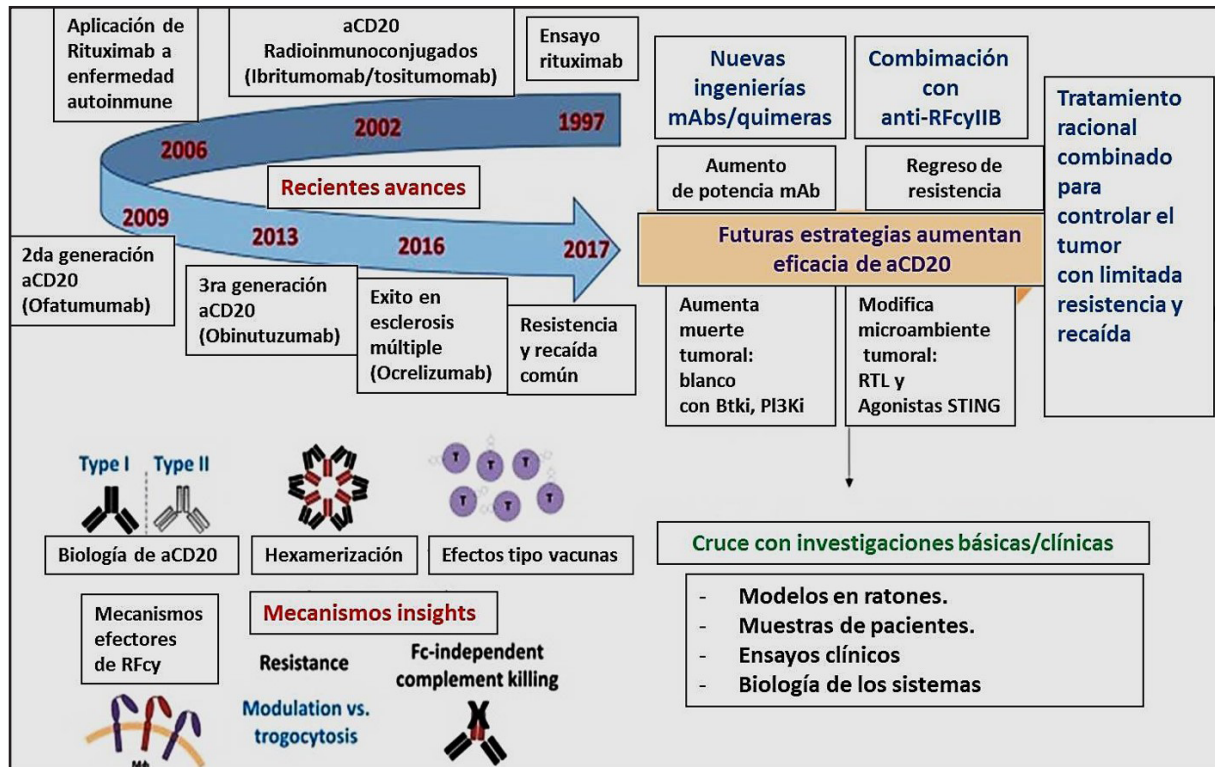


Fig. 14.63 Avances en el uso de anticuerpos terapéuticos (Marshall MJE y col, 2017).

El virus de Epstein-Barr (EBV) está asociado con varios linfomas: Burkitt endémico, linfoma y nasal de células T/NK y neoplasias epiteliales: carcinoma nasofaríngeo y carcinoma gástrico. Para mantener su persistencia en las células huésped, el virus manipula el *sistema ubiquitina-proteasoma* para regular la reactivación lítica viral, modificar los puntos de control del ciclo celular, prevenir la apoptosis y evadir la vigilancia inmune.

- **Tratamiento del linfoma difuso de células B grandes:** evolucionó desde el descubrimiento de sus 2 formas principales, el centro germinal de tipo B (CGB) y los tipos de células B activadas (ABC). Se demostró que el *ibrutinib* o *lenalidomida* son más efectivos en el tipo de células B activadas (ABC) que en el centro germinal de células B tipo (CGB). Se aplican regímenes de rescate con altas dosis de quimioterapia y trasplante de células madre. El linfoma difuso de células grandes expresa las proteínas TP53, Bcl-2, Bcl-6, Myc mediante el método inmunohistoquímico. La sobreexpresión de TP53 y la expresión doble de Myc/Bcl-2 se asociaron con resultados deficientes. La supervivencia global a 3 y 5 años fue del 59% y 57% para los pacientes con TP53+, 77% y 71% para pacientes con TP53-. La expresión doble de Myc/Bcl-2 y la sobreexpresión de TP53 son un mal pronóstico. Los pacientes que recibieron quimioterapia combinada con *rituximab* tienen un mejor sistema operativo que aquellos sin rituximab. Pero el rituximab no mejora el pronóstico de los pacientes con TP53+.

- **Tratamiento con células CART** (células T receptoras de antígenos quiméricos) y nuevas drogas prometedoras: *blinatumomab* y *venetoclax*. Hoy se abordan estrategias para modular el microambiente

de este linfoma. Se usan *inhibidores del punto de control inmune y terapias antiangiogénicas*. La inmunoterapia celular en las neoplasias de células B ha sido impulsada por la transferencia adoptiva de células T genéticamente modificadas que expresan receptores de antígenos quiméricos (CAR). También se usan para el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda de células B, la leucemia linfocítica crónica y el LNH de células B. En linfomas refractarios el trasplante alogénico de células hematopoéticas es una opción potencialmente curativa. Nuevos agentes tales como *inhibidores de anti-PD1 y BTK* han comenzado a desafiar el uso de trasplante de células hematopoyéticas alogénicas para recaída o linfoma refractario.

En el **cuadro 14.5** se muestra el tratamiento de los linfomas indolentes y agresivos.

LINFOMAS INDOLENTES	LINFOMAS AGRESIVOS
Vigilancia expectante	QT: CHOP
RT (formas localizadas)	QIT: R-CHOP
QT: CVP, CHOP	QT intensiva: hiper-CVAD/metotrexato, citarabina
Análogos de purinas: fludarabina, 2-CDA	Tratamiento de rescate en recidivas: R-ESHAP, R-DHAP, R-IFE. Consolidación: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos
IT: IFN, anti-CD20 rituximab	Experimental: trasplante alogénico, R-lenalidomida, nivolumab, IT con células CAR-T
QIT: R-CVP, R-CHOP, R-bendamustina	
RIT: anti-CD20 conjugado con itrio 90	
Trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas.	
Experimental: R-lenalidomida, R-ibrutinib, R-idelalisib, nivolumab, venetodax, combinaciones	

**a. Linfomas indolentes:** el prototipo del linfoma indolente es el *linfoma folicular*. La RT es el tratamiento indicado en los estadios localizados con poca masa tumoral (I-II y ganglios < 5 cm), con el que se logra un 45-50 % de supervivencia libre de enfermedad a los 10 años.

En los pacientes con estadios avanzados el tratamiento indicado es sistémico pero no existe un tratamiento curativo y hay regresión espontánea hasta en el 25 % de los casos.

Los esquemas más empleados combinan: rituximab con ciclosfosfamida, vincristina y prednisona (CVP)- ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona o bendamustina.

Con todos ellos se ven tasas elevadas de remisión completa, pero el linfoma suele recaer en el plazo de 2 a 4 años. Se demostró un aumento de la supervivencia al emplear un mantenimiento a base de interferón (IFN) o de rituximab, habiéndose extendido el uso de este último por su mejor tolerancia. Otro agente empleado como tratamiento de consolidación de la respuesta tras la quimioterapia es la *radioinmunoterapia* (RIT). En la RIT se une al anticuerpo monoclonal un *isótopo radiactivo* (itrio 90) que actúa sobre las células diana a las que previamente se ha fijado el monoclonal. E

En el linfoma gástrico, los casos localizados en la mucosa son tratados con antibióticos para erradicar el *Helicobacter pylori* y suelen alcanzar remisiones completas tras la erradicación del germen. Los casos que recaen o con mayor penetración de la pared gástrica son tratados bien con radioterapia local o con anti-CD20, si hay contraindicación para la radioterapia.

En el caso del linfoma esplénico, la esplenectomía logra prolongados tiempos de remisión, aunque también se han observado buenas respuestas con *rituximab*.

El principal representante de los linfomas indolentes de células T es la micosis fungoide cuyo tratamiento corresponde al ámbito de la Dermatología hasta que se hace invasivo. En el momento del diagnóstico no siempre es necesario iniciar tratamiento, y es posible adoptar una actitud expectante. Cuando es necesario tratar las lesiones cutáneas localizadas (fase de placa), se utilizan *tratamientos tópicos*: corticoides, mostaza nitrogenada, carmustina, fototerapia con psoraleno con luz ultravioleta (PUVA) o



radioterapia superficial. Cuando las lesiones siguen siendo placas pero diseminadas o aparecen lesiones tumorales, se aconsejan tratamientos sistémicos con IFN alfa, retinoides o inhibidores de la interleuquina (IL2) con o sin fototerapia o radioterapia, y si estos fracasan, se utilizan antraciclinas liposomales, análogos de las purinas, gemcitabina o CHOP. En los casos de eritrodermia generalizada y leucemización, los tratamientos mencionados tienen carácter paliativo. Existe una nueva familia de fármacos: los *inhibidores de las deacetilasas de histonas* que están siendo utilizados en fases avanzadas con buenos resultados.

## b. Linfomas agresivos

Hasta hace poco el tratamiento estándar de los linfomas agresivos B en estadios avanzados era el esquema **CHOP** administrado cada 21 días hasta completar 6-8 ciclos. Esta combinación es de fácil manejo y aceptable toxicidad, e incluye los dos fármacos más activos en estos linfomas: *ciclofosfamida* y *adriamicina* o *doxorubicina*. Actualmente, al régimen CHOP se ha incorporado el *rituximab* (**R-CHOP**), un anticuerpo monoclonal específico frente al antígeno CD20 expresado por las células B maduras. El R-CHOP ha mejorado la supervivencia sin incrementar la toxicidad, por lo que se ha convertido en el nuevo estándar de tratamiento. Con este esquema se consiguen tasas de supervivencia entre 55 a 94 %. Una secuencia más intensa de R-CHOP (administrado cada 14 días en lugar de cada 21 días) podría ser de utilidad en casos de alto riesgo de fracaso terapéutico, aunque no se demostró su beneficio en relación a la toxicidad.

En los *estadios localizados (I y II) de los linfomas agresivos*, no es suficiente un tratamiento local con radioterapia y es necesario administrar *quimioterapia*. El tratamiento estándar ha sido la administración de 3-6 ciclos de CHOP, seguido de RT sobre el área afectada. El tratamiento de soporte con el *factor estimulante de colonias granulocitarias (G-CSF)* facilita la administración correcta de la quimioterapia, al inducir una recuperación más precoz de las cifras leucocitarias.

En el *linfoma linfoblástico B o T* se emplean los mismos esquemas que en las leucemias linfoblásticas agudas. En el linfoma de células del manto, si el paciente tiene menos de 60 años, está indicado utilizar *quimioinmunoterapia* intensiva, que incluyan dosis altas de *citarabina*. En la terapia de consolidación se usan altas dosis de *quimioterapia* y *trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos* (TAPH). Con este tratamiento se logran remisiones en el 80-90 %. En los pacientes de edad avanzada que no pueden tolerar tratamientos intensivos, el R-CHOP es una buena opción.

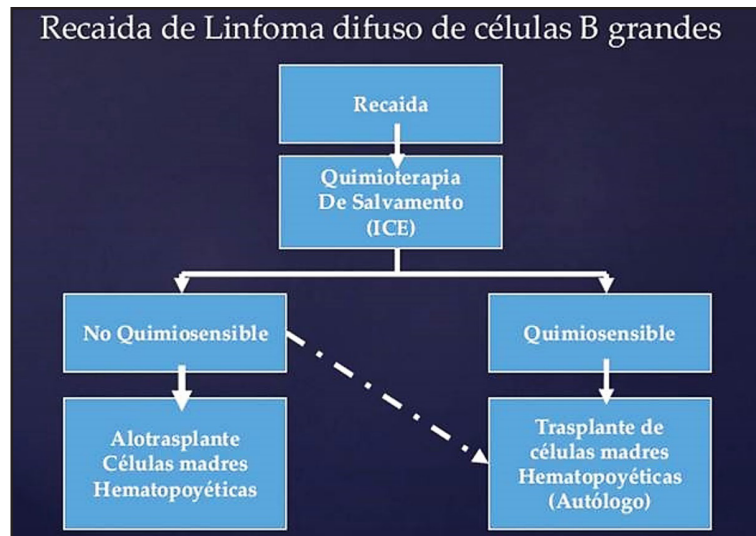
En el *linfoma de Burkitt*, dado su alto índice de replicación, se utilizan regímenes que incluyen dosis altas de agentes alquilantes (ciclofosfamida) y fármacos que atraviesan la barrera hematoencefálica (metotrexato, citarabina) para tratar la enfermedad a nivel del sistema nervioso central.

En los *linfomas T/NK*, mayoritariamente agresivos, el tratamiento con CHOP es insuficiente porque casi el 50 % de los pacientes progresan durante el mismo y la supervivencia a 5 años disminuye al 20-30 %. Por este motivo, se añade *etopósido* al régimen CHOP (**CHOEP**) y está indicado el TAPH, así como la introducción de nuevos agentes: *gemcitabina*, *L-asparaginasa*, *anti-CD52 (alemtuzumab)* (**cuadro 14.6**).

LINFOMAS INDOLENTES - BAJO GRADO	
Curso largo (años). No curables. Tratamiento paliativo.	1. Leucemia linfocítica crónica (células B)/linfoma linfocítico (células pequeñas). 2. Linfoma linfoplasmocítico. 3. Linfoma células B de zona marginal esplénica. 4. Linfoma células B de zona marginal extranodal MALT. 5. Linfoma folicular. 6. Linfoma células B de zona marginal nodal.
LINFOMAS AGRESIVOS	
Agresivos. Tratamiento con fin curativo	1. Linfoma folicular (mixto-células grandes). 2. Linfoma difuso células B grandes. 3. Leucemia/linfoma linfoblástico. 4. Leucemia/linfoma de Burkitt. 5. Linfoma de Hodgkin.

### Tratamiento de las resistencias y recidivas (fig. 14.64)

Los pacientes con resistencia primaria al tratamiento tienen un pronóstico muy adverso y su esperanza de vida se acorta significativamente. Los linfomas agresivos en esta situación son candidatos a tratamientos dentro de estudios experimentales.



**Fig. 14.64 Terapias inmunológicas** (es.slideshare.net).

En los indolentes hay más oportunidades y se utilizan los tratamientos de segunda línea, aunque los porcentajes de éxito son significativamente menores que los obtenidos en los pacientes que recaen tras una respuesta inicial. Tanto en los linfomas indolentes como en los agresivos, la probabilidad de obtener un rescate satisfactorio es mayor cuanto mayor es el tiempo que la enfermedad ha estado en remisión tras el tratamiento de primera línea. En los *linfomas indolentes* es relativamente fácil obtener una nueva remisión con esquemas de quimioterapia que contengan análogos de las purinas: *fludarabina* o *bendamustina*.

Hay que considerar, no obstante, que si se alcanza la segunda remisión, su duración será más corta que la inicial y será aconsejable algún tratamiento de mantenimiento. En el linfoma folicular se ha demostrado que la terapia de mantenimiento con *rituximab* durante 18-24 meses prolonga la duración de la remisión. En los linfomas agresivos que recaen se emplean esquemas de quimioterapia que incluyen citostáticos distintos a los empleados en primera línea, como los derivados del platino: *carboplatino* (cisplatino, oxaliplatino), *ifosfamida*, *citarabina*, *etopósido*, *gemcitabina* o *carmustina*. Con la quimioterapia de rescate más del 50 % de los pacientes alcanzan algún grado de respuesta (pacientes quimiosensibles), pero suele ser transitoria y menos del 10 % sobreviven a largo plazo. Por ello, en estos casos está indicada la administración de dosis altas de *quimioterapia/RT* con rescate de *progenitores autólogos* (TAPH). Con esta estrategia se logra una supervivencia en torno al 30 %, con una mortalidad tóxica inferior al 10 %.

### Tratamientos experimentales

La generación de diversos anticuerpos monoclonales dirigidos frente a antígenos identificados en la superficie de los linfocitos ha abierto una nueva dimensión para el tratamiento de los linfomas. Desde la aparición del anti-CD20 (*rituximab*) y del anti-CD52 (*alemtuzumab*), ya incorporados a la práctica clínica habitual, se están investigando con resultados prometedores nuevos anticuerpos, tales como el anti-CD22, el anti-CD30, el anti-IL-2 e incluso nuevas moléculas anti-CD20 (*obinutuzumab*), sólo o asociados a agentes citotóxicos. Se están desarrollando anticuerpos dirigidos frente a macrófagos (anti-CD80 o *galiximab*) y frente al factor de crecimiento endotelial vascular (*anti-VEGF* o *bevacizumab*) con resultados desalentadores en el linfoma. Actualmente se está estudiando el empleo de inmunomoduladores (*lenalidomida*), fármacos dirigidos a la vía de señalización del receptor de células B: *ibrutinib* (inhibidor de la tirosinquinasa) o *idelalisib* (inhibidor de PI3K), así como vacunas antiidiotipo. También se estudian nuevos anticuerpos dirigidos a anular la proteína que bloquea la muerte celular programada o *PD-1* (*ni-volumab*) y su ligando, que

desbloquean la respuesta de los LT citotóxicos frente a las células neoplásicas. Otros fármacos en estudio son los *inhibidores de las deacetilasas de histonas*. Estos agentes aumentan la acetilación del ADN, induciendo su activación y permitiendo: transcripción de los genes supresores tumorales, activación de apoptosis y diferenciación celular. Finalmente, el *trasplante alogénico* es una opción de tratamiento experimental en los LNH en los que no es posible realizar el trasplante autólogo.

### 14.34 Linfoma *in situ*

Representa la forma más temprana de progresión maligna y se caracteriza por la *localización limitada al compartimiento correspondiente a la célula de origen*. Debido a la naturaleza circulante de los linfocitos, la neoplasia linfóide *in situ* puede ser difícil de identificar y el compartimiento al que está restringido puede ser más fisiológico que anatómico. La clasificación de las neoplasias linfoides (OMS 2016) reconoce dos entidades *in situ*: **neoplasia folicular *in situ*** y **neoplasia *in situ* de células del manto**.

## 5. Neoplasias de histiocitos

### 14.35 Histiocitosis maligna en ganglio linfático

*Enfermedad sistémica caracterizada por la proliferación de histiocitos malignos y sus precursores*. El término involucra las proliferaciones malignas de las células terminales de la *diferenciación monocítica*, es decir, *histiocitos y células dendríticas*. Se presenta a cualquier edad y sin predominio sexual.

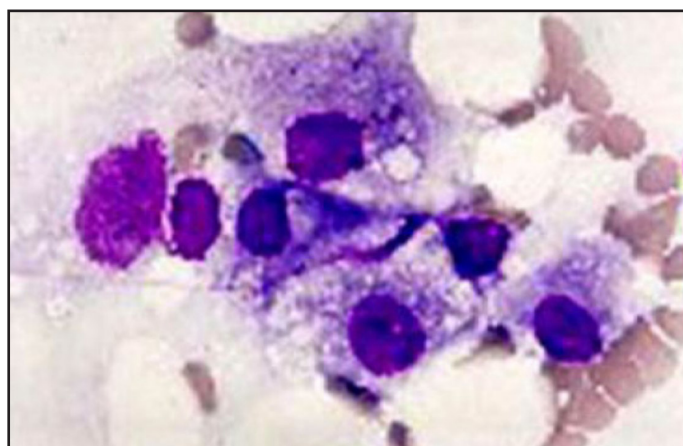
**1. Histiocitosis tipo I:** histiocitosis de células de Langerhans.

**2. Histiocitosis tipo II:** fagocitos mononucleares distintos a las células de Langerhans.

- Histiocitosis céfálica benigna, xantogranuloma juvenil, xantoma disseminatum, xantoma papular, xantogranuloma juvenil, histiocitoma eruptivo generalizado, reticulohistiocitoma
- Linfohistiocitosis hemofagocítica (familiar y reactiva)
- Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (enfermedad de Rosai-Dorfman)

**3. Histiocitosis tipo III:** histiocitosis malignas.

**Histopatología:** *dilatación sinusoidal con histiocitos malignos (fig. 14.65).*



**Fig. 14.65 Histiocitosis maligna en ganglio linfático (frotis) (scielo).**

**Inmunofenotipos:** CD1a+, CD207+.

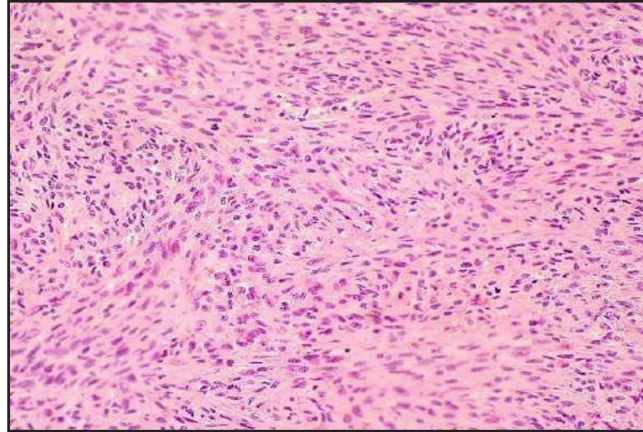
**Manifestaciones clínicas:** fiebre, adenopatías, hepatoesplenomegalia y mal estado general.



### 14.36 Sarcoma histiocítico

El *sarcoma histiocítico* presenta *infiltrados de histiocitos (macrófagos)*.

**Histopatología:** se observa *proliferación de histiocitos anaplásicos* (fig. 14.66).



**Fig. 14.66 Sarcoma histiocítico** (histovegblog).

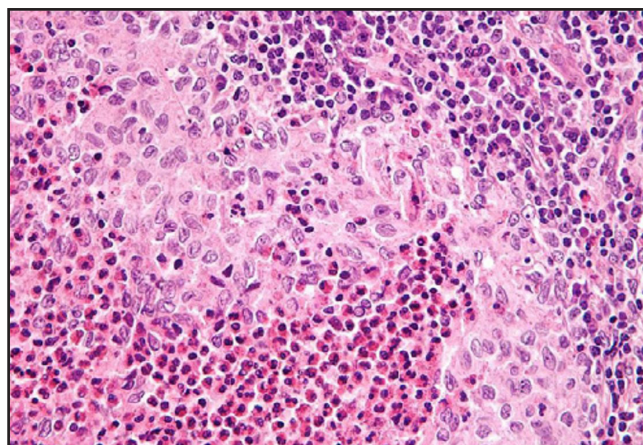
**Inmunofenotipos:** CD45+, CD68+, lisozima+, CD1a-, CD21-, S100-, CD35-.

**Manifestaciones clínicas:** afecta ganglios linfáticos, piel, tejidos blandos y aparato gastrointestinal. Curso clínico agresivo.

### 14.37 Histiocitosis de células de Langerhans (CL)

*Proliferación de las células mononucleares dendríticas (células de Langerhans)* con infiltración local o difusa. En la mayoría de los casos afecta a niños.

**Histopatología:** se observan *células de Langerhans intrasinusoidales* con citoplasma eosinófilo y núcleos indentados. Fondo: eosinófilos, histiocitos, linfocitos (fig. 14.67).



**Fig. 14.67 Histiocitosis de células de Langerhans** (leucocitos).

**Inmunofenotipos:** CD1a+, CD207+, S100+, vimentina+, CD74+, lisozima-, CD45-.

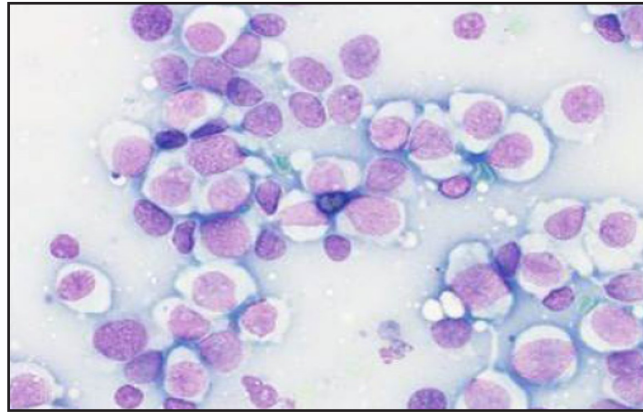
**Manifestaciones clínicas:** infiltrados pulmonares, lesiones óseas, erupciones y disfunción hepática, hematopoyética y endocrina. Predicen un mal pronóstico: edad (< 2 años), diseminación, con compromiso del sistema hematopoyético, el hígado o los pulmones.



### 14.38 Sarcoma de células de Langerhans

Es una *proliferación neoplásica de células de Langerhans* con características citológicas marcadamente malignas. Se puede considerar una variante de alto grado de la histiocitosis de células de Langerhans. Es un tumor muy raro.

**Histopatología:** *proliferación neoplásica de células de Langerhans fusiformes* que se disponen en haces. Las células muestran un citoplasma eosinófilo, con límites imprecisos y áreas de necrosis. Se observa atipia y pleomorfismo. Las células adquieren en ocasiones un patrón ligeramente epiteloide (**fig. 14.68**).



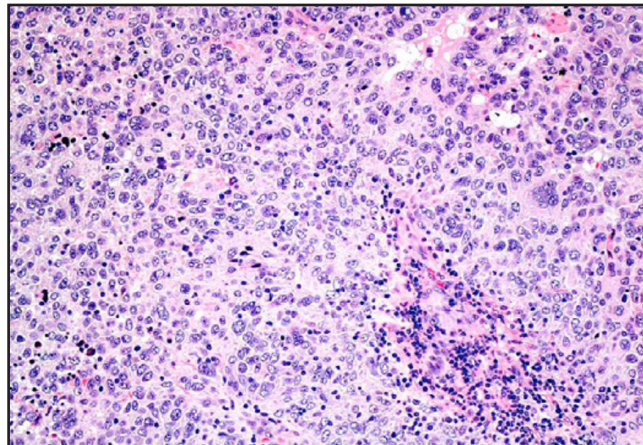
**Fig. 14.68 Sarcoma de células de Langerhans** (atlas del GECH).

**Inmunofenotipos:** CD45+, CD68+, CD1a+, S100+, vimentina+, CD1a+, lisozima+/-, CD21-, CD35-, actina-, desmina-.

**Manifestaciones clínicas:** afecta principalmente a la piel y rápidamente infiltra ganglios linfáticos, hueso, pulmón, bazo e hígado. Tiene un comportamiento agresivo por lo que su pronóstico es muy malo.

### 14.39 Sarcoma/tumor de células dendríticas foliculares

*Neoplasia linfoide muy rara que presenta proliferación de células dendríticas foliculares.* Tiene potencial maligno intermedio. Los primeros casos fueron publicados por Monda (1986). Las células dendríticas foliculares al parecer son células derivadas de elementos estromales pluripotenciales de la médula osea, por su semejanza con los miofibroblastos. **Histopatología:** *proliferación de células dendríticas foliculares* redondas o fusocelulares (**fig. 14.69**).



**Fig. 14.69 Sarcoma/tumor de células dendríticas foliculares** (Elsevier).

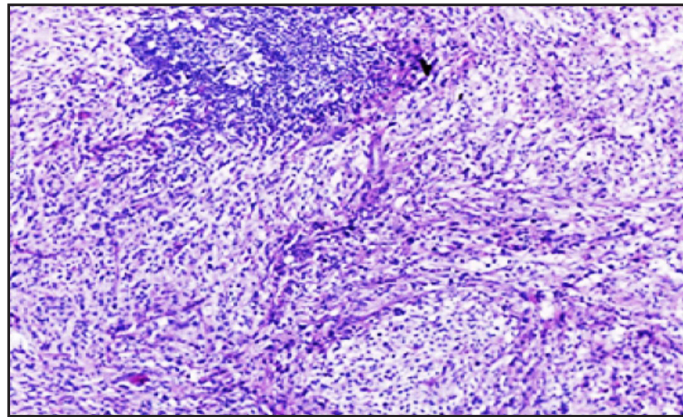
**Inmunofenotipos:** CXCL13+, CD21+, CD20+, CD35+, CD10+, CD68+/-, CD45-, lisozima-, CD1a-, S100-.

**Manifestaciones clínicas:** *linfadenopatías:* ganglios cervicales, supraclaviculares y axilares.

#### 14.40 Sarcoma de células dendríticas interdigitadas

*Proliferación maligna de células dendríticas interdigitadas* en ganglios linfáticos, amígdalas y tejido linfoide asociado a mucosas (MALT). Allí cumplen la función de presentación de antígenos a las células T. Esta neoplasia es muy rara.

**Histopatología:** *proliferación de células dendríticas interdigitadas fusiformes (fig. 14.70).*



**Fig. 14.70 Sarcoma de células dendríticas interdigitadas** (scielo).

**Inmunofenotipos:** CD45+, S100+, CD 68+/-, lisozima-, CD1a-, CD21-, CD35-.

**Manifestaciones clínicas:** puede haber compromiso ganglionar, hepático y óseo.

#### Estadificación

Debe ser precisa y reproducible ya que es crucial para el tratamiento de los linfomas malignos. La etapa de la enfermedad influye en las decisiones de tratamiento de manera más significativa que cualquier otra información clínica. La introducción de PET/CT ha llevado a cambios sustanciales, así como a una práctica racional de la estadificación.

- I. Grupo ganglionar de una región a nivel supradiafragmático.
- II. Grupos ganglionares de varias regiones supradiafragmáticas.
- III. Grupos ganglionares de varias regiones supra e infradiafragmáticas.
- IV. Biopsias extraganglionares.

#### Diagnóstico

- **Histopatología.**
- **Inmunofenotipos.**
- **Genética.**
- **Hemograma:**
  - *Anemia normocítica-normocrómica, trombocitopenia:* secundaria a infiltración medular, hiperesplenismo o trastorno autoinmune. La presencia de células linfomatosas en la sangre periférica se observa en los linfomas indolentes.
  - *Alteraciones de la función hepática.*
  - *Lactatodeshidrogenasa (LDH) sérica:* elevada (linfomas con alto índice de proliferación).
  - *Velocidad de sedimentación globular, reactantes de fase aguda y ácido úrico:* pueden estar aumentados.

- *Disproteinemia*: reflejo de las alteraciones de la inmunidad humoral. Linfomas indolentes: hipogammaglobulinemia.

- *Médula ósea*: es más común en los LNH foliculares.

## Clínica

Los LNH son neoplasias que afectan a una población de edad avanzada (mediana 65 años), con la excepción del linfoma/leucemia linfoblástico B/T y linfoma/leucemia de Burkitt, de mayor incidencia en niños y adultos jóvenes.

- *Linfadenopatías periféricas*.

- *Esplenomegalia*.

- *Afectación extraganglionar*: médula ósea, tracto gastrointestinal, sistema nervioso central, huesos, pulmones, piel. La infiltración del anillo de Waldeyer es relativamente común en algunos linfomas, por lo que es importante no olvidar la exploración del tejido linfoide orofaríngeo (amígdalas y *cavum*).

- *Síntomas generales*: fiebre, sudor nocturno y pérdida de peso.

## Pronóstico

- **Paciente**: edad avanzada, enfermedades asociadas, síntomas generales B, mal estado general.

- **Linfoma**: histología, número de territorios ganglionares afectados, volumen del tumor (> 10 cm), sitios extraganglionares afectados.

- **Laboratorio**: VSG >, anemia, HIV, alteraciones cromosómicas, etc.

- **Volumen tumoral**: el pronóstico es peor cuanto mayor es el volumen tumoral, ya sea por extensión (estadios III y IV), por la existencia de masas voluminosas (> 10 cm) o por marcadores indirectos de actividad y proliferación (LDH,  $\beta$ 2-microglobulina o síntomas B).

- **Edad avanzada**: es un factor muy adverso, reflejo de la comorbilidad que suele existir en estos pacientes y de la peor tolerancia al tratamiento.

- **Inmunofenotipo T, índice mitótico alto (Ki-67) o alteraciones moleculares**: ej.: expresión de *MYC* y/ o *BCL2* en el linfoma de células grandes.

El Índice Pronóstico Internacional (IPI): considera estas variables, discrimina claramente cuatro subgrupos de riesgo con diferente supervivencia y es el que se aplica actualmente para los linfomas agresivos. El pronóstico de los LNH se ha modificado gracias a los avances realizados en el tratamiento, con la introducción de nuevos fármacos y agentes biológicos. Existe la paradoja de que los linfomas clínicamente indolentes rara vez se curan, mientras que en los agresivos, cuya evolución natural es fatal en meses, el tratamiento es curativo en un alto porcentaje de casos.

---

## Referencias

Adam MP et al. Síndrome linfoproliferativo autoinmune. Adam MP et al. Gene Reviews. Seattle (WA): Univ. Washington, Seattle, 2017.

Aguilera N, Gru AA. Reexaminar los trastornos linfoproliferativos postrasplante: tipos recientemente reconocidos y enigmáticos. *Sem Diagn Pathol*, doi: 10.1053/j.semdp, 2018.

Alinari L, Blum KA. How I treat relapsed classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplant. *Blood* 127(3):287-95, 2016.

Angelini A y col. Current concepts for the diagnosis and management of eosinophilic granuloma of bone. *J Orthop Traumatol* 18(2):83-90, 2017.

Ansell SM. Linfoma de Hodgkin: actualización de 2018 sobre diagnóstico, estratificación del riesgo y tratamiento. *Am J Hematol* 93(5):704-715, 2018.

- Armitage JO et al. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol* 26:4124-30, 2008.
- Armitage JO. The aggressive peripheral T-cell lymphomas: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 87(5):511-519, 2012.
- Bair SM et al. Inmunoterapia para el tratamiento del linfoma de Hodgkin: un paradigma evolutivo. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*: S2152-2650 (18) 30087-9, 2018.
- Bhargava D et al. Hand-Schuller-Christian disease. *Indian J Dent Res* 23(6):830-2, 2012.
- Bleesing JJ et al. Immunophenotypic profiles in families with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood*, 98:2466-2473, 2001.
- Bröckelmann PJ et al. Prognostic factors in Hodgkin's lymphoma. *Semin Hematol* 53:155-64, 2016.
- Butler MJ, Aguiar RCT. La biología informa las opciones de tratamiento en el linfoma difuso de células B grandes. *Trends Cancer* 3(12):871-882, 2018.
- Cabanillas F, Shah B. Avances en el diagnóstico y manejo del linfoma difuso de células B grandes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 17(12):783-796, 2017.
- Campo E, Rule S. Mantle cell lymphoma: evolving management strategies. *Blood* 125(1):48-55, 2015.
- Chen M, Wang J. Gaucher disease: review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 132(5):851-3, 2008.
- Cheson B et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol* 32:3059-67, 2014.
- Cheson B et al. Refinement of the Lugano classification response criteria for lymphoma in the era of immunomodulatory therapy. *Blood* 128(21):2489-96, 2016.
- Chiesa R, Veys P. Reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplant in primary immune deficiencies. *Expert Rev Clin Immunol* 8:255-266, 2012.
- Chihara D, Oki Y. NK-cell Lymphomas. *Cancer Treat Res* 176:163-184, 2019.
- Cónsole GM, Vidal MS. Atlas de Histología. Ed. Journal, 2016.
- Cónsole GM. Enfermedades moleculares. Embriogénesis, genética y epigenética. EDULP y Red de Universidades Nacionales (REUN): Editorial de la UNLP, 2020.
- Cristoforetti C et al. Sezary Syndrome, recent biomarkers and new drugs. *Chin Clin Oncol* 8(1):2, 2019.
- Díaz del Arco C, Fernández J. Histiocytic and dendritic cell neoplasms: A case series of 24 patients. *Medicina Clinica* 149(10):456, 2017.
- Dunmire SK, Hogquist KA, Balfour HH. Infectious mononucleosis. *Curr Top Microbiol Immunol* 390(Pt 1):211-240, 2015.
- El Behery R et al. Linfoma folicular de células escindidas grandes (centrocítico): una variante no reconocida de linfoma folicular. *Human Pathol* 72:180-190, 2017.
- El-Galaly TC, Gormsen LC, Hutchings M. PET/CT para estadificación; pasado, presente y futuro. *Semin Nucl Med* 48(1):4-16, 2018.
- Eliassen E et al. Síndromes linfoproliferativos asociados con herpesvirus humano-6A y herpesvirus humano-6B. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 10 (1):e2018035, 2018.
- Engert A, Raemaekers J. Treatment of early-stage Hodgkin's lymphoma. *Semin Hematol* 53:166-70, 2016.
- Esau D. Causas virales del linfoma: la historia del virus Epstein-Barr y el virus T-linfotrópico humano 1. *Virology* 8: 1178122X17731772, 2017.
- Evens AM, Kostakoglu L. The role of FDG-PET in defining prognosis of Hodgkin lymphoma for early-stage disease. *Blood* 124(23):3356-64, 2014.
- Fan JL et al. Características clínicas y de laboratorio de cuatro casos con mieloma múltiple IgM. *Zhongguo Shi Yan Ye Xue Za Zhi* 34(4):341-344, 2013.
- Fei Q, Tian XK, Wu J, Zhu HM, Wang Y, Peng FY, Zhang WJ, Yin L, He X. Importancia pronóstica del ADN del virus de Epstein-Barr en el linfoma de células NK/T: un metanálisis. *Onco Targets Ther* 11:997-1004, 2018.
- Fernandes Filho JA, Shapiro BE. Enfermedad de Tay-Sachs. *Arch Neurol* 61(9): 1466-8, 2004.
- Gallamini A et al. Clinical presentation and staging of Hodgkin's lymphoma. *Semin Hematol* 53:148-54, 2016.



- Garrido Colino C. Avances en el conocimiento y manejo del síndrome linfoproliferativo autoinmune. *An Pediatr (Barc)* 80:122, 2014.
- Gauthier J et al. Trasplante alogénico de células hematopoyéticas para el linfoma difuso de células B grandes: directrices de la Sociedad Francófona de Trasplante de Médula Osea y Terapia Celular (SFGM-TC). *Bull Cancer* 104(12S):S131-S135, 2017.
- Hapgood G, Savage KJ. The biology and management of systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 126(1):17- 25, 2015.
- Hartmann S et al. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma and T cell/histiocyte rich large B cell lymphoma-endpoints of a spectrum of one disease? *PLoS One* 8(11):e78812, 2013.
- Hau PM, Tsao SW. El virus de Epstein-Barr secuestra los transductores de respuesta de daños del ADN para organizar su ciclo de vida. *Virus* 9(11), 2017.
- Hoster E et al. German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG); European Mantle Cell Lymphoma Network. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 111:558-65, 2008.
- Hui KF, Tam KP, Chiang AKS. Estrategias terapéuticas contra el cáncer asociado a Epstein-Barr con el uso de inhibidores de proteasoma. *Viruses* 9 (11) pii: E352, 2017.
- Ishizawa K. Burkitt lymphoma: BL. *Rinsho Ketsueki* 60(3):243-244, 2019.
- Izutsu K. Linfoma maligno: fisiopatología y terapia actual. *Rinsho Ketsueki* 58(5):480-486, 2017.
- Jaffe ES. Diagnosis and classification of lymphoma: Impact of technical advances. *Semin Hematol* 56(1):30-36, 2019.
- Joseph NS et al. Mieloma múltiple de alto riesgo: definición y manejo. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 17S:S80-S87, 2017.
- Kahl SB, Yang DT. Follicular lymphoma: evolving therapeutic strategies. *Blood* 127(17):2055-63, 2016.
- Kelemen K et al. Variaciones inmunofenóticas del linfoma de Burkitt. *Am J Clin Pathol* 134(1):127-138, 2010.
- Khosravi Shahi P et al. Linfoma T angioinmunoblástico: caso clínico y revisión de la literatura. *Med Interna (Madrid)* vol. 23(1), 2006.
- Kleinstern G et al. Presencia de enfermedad autoinmune afecta no sólo el riesgo, sino también la supervivencia en pacientes con linfoma no Hodgkin de células B. *Hematol Oncol*, 2018.
- Kost CB et al. Linfoma de células B de zona marginal: un análisis inmunofenotípico retrospectivo. *Cytometry B Clin Cytom* 74(5):282-286, 2008.
- Kuruvilla J. The role of autologous and allogeneic stem cell transplantation in the management of indolent B-cell lymphoma. *Blood* 127(17):2093-100, 2016.
- Kyriakou C et al. Allogeneic stem cell transplantation is able to induce long-term remissions in angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a retrospective study from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol* 27(24):3951-8, 2009.
- Lenz G, Staudt LM. Aggressive lymphomas. *N Engl J Med* 362(15):1417-29, 2010.
- Li S, Young KH, Medeiros LJ. Linfoma difuso de células B grandes. *Pathology* 50(1):74-87, 2017.
- Magerus-Chatinet A et al. FAS-L, IL-10, and double-negative CD4- CD8- TCR alpha/beta+ T cells are reliable markers of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) associated with FAS loss of function. *Blood*, 113:3027-3030, 2009.
- Maloney D. Anti-CD20 antibody therapy for B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 366:2008-16, 2012.
- Marginean CO et al. Linfoma no Hodgkin, diagnóstico y particularidades pronósticas en niños: una serie de informes de casos y una revisión de la literatura. *Medicine (Baltimore)* 97(8):e9802, 2018.
- Marshall MJE, Stopforth RJ, Cragg MS. Anticuerpos terapéuticos: qué hemos aprendido al apuntar al CD20 y hacia dónde vamos? *Front Immunol* 8:1245, 2017.
- Modkharkar S et al. Aplicabilidad del sistema de clasificación de neoplasias hematolinfoides de la OMS 2008: Experiencias de aprendizaje. *Indian J Pathol Microbiol* 61 (1):58-65, 2018.
- Nogai H, Dörken B, Lenz G. Pathogenesis of non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 29(14):1803-11, 2011.
- Oishi N et al. Neoplasia *in situ* en la patología de los ganglios linfáticos. *Semin Diagn Pathol* 35(1):76-83, 2018.

- Okamoto M et al. Mantle Cell Lymphoma. *Gan To Kagaku Ryoho* 46(5):878-883, 2019.
- Oliveira JB et al. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): Report from the 2009 NIH International Workshop Blood, 116:e35-e40, 2010.
- Olszewska-Szopa M, Wrobel T. Gastrointestinal non-Hodgkin lymphomas. *Adv Clin Exp Med* 28(8):1119-1124, 2019.
- Onaindia A, Medeiros LJ, Patel KP. Utilidad clinica de biomarcadores moleculares de diagnóstico y pronóstico identificados recientemente en neoplasmas de células B maduras. *Mod Pathol* 30(10):1338-1366, 2017.
- Ozsoy M et al. Formas raras de enfermedad de Castleman que imitan la malignidad: afectación mesenterica y pancreatica. *Cureus* 10(3):e2310, 2018.
- Pereira AAC et al. Manifestacion oral de granulomatosis linfomatoide. *Head Neck*, doi: 10.1007/s12105-018-0910-x, 2018.
- Pérez Suárez JC y col. Sarcoma de celulas dendríticas foliculares. *Patología Quirúrgica*, 2009.
- Pianko MJ, Moskowitz AJ, Lesokhin AM. Inmunoterapia de linfoma y mieloma: hechos y esperanzas. *Clin Cancer Res* 24(5), 2017.
- Pishko A, Nasta SD. El papel de las nuevas inmunoterapias en el linfoma no Hodgkin. *Transl Cancer Res* 6(1):93-103, 2017.
- Rao VK, Oliveira JB. How I treat autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood*, 118: 5741-5751, 2011.
- Ribeiro C et al. La enfermedad de Castleman multicéntrica en la infeccion por el virus de la inmunodeficiencia humana: dos informes de casos. *J Med Case Report* 12(1): 117, 2018.
- Rieux-Laucat F et al. Autoimmune lymphoproliferative syndromes: genetic defects of apoptosis pathways. *Cell Death Differ* 10:124-133, 2003.
- Rodríguez S, Roussel M, Tarte K, Ame-Thomas P. Impacto de la infeccion viral crónica en la respuesta inmune humoral dependiente de células T. *Front Immunol* 8:1434, 2017.
- Rudiger T et al. Peripheral T-cell lymphoma (excluding anaplastic large-cell lymphoma): results from the non-Hodgkin/s Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol* 13:140-149, 2002.
- Rule S. The modern approach to mantle cell lymphoma. *Hematol Oncol* 7 Suppl 1:66-69, 2019.
- Sander B et al. Linfoma de células del manto: un espectro de enfermedad indolente a agresiva. *Arch Virchows* 468(3):245-257, 2016.
- Santarelli IM. Sarcoma diseminado de celulas dendriticas interdigitantes. *Medicina* 77(3), 2017.
- Schwarzbich MA, Witzens-Harig M. Inmunoterapia celular en células B malignas. *Oncol Res Treat* 40(11):674-681, 2017.
- Seam P, Juweid ME, Cheson BD. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood* 110:3507-16, 2007.
- Sedick Q, Alotaibi S, Alshieban S, Naheet KB, Elyamany G. Leucemia/linfoma linfoblástico de células asesinas naturales: Reporte de un caso y revision de la literatura reciente. *Case Rep Oncol* 10(2):588-595, 2017.
- Sehn LH, Gascoyne RD. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biological heterogeneity. *Blood* 125:22-32, 2015.
- Seifert M, Scholtysik R, Kuppers R. Origin and Pathogenesis of B Cell Lymphomas. *Methods Mol Biol* 1956:1-33, 2019.
- Shannon-Lowe C, Rickinson AB, Bell AI. Linfomas asociados al virus de Epstein-Barr. *Philos Trans R Soc London B Biol Sci* 372(1732) 2017.
- Shustov A, Soma L. Anaplastic Large Cell Lymphoma: Contemporary Concepts and Optimal Management. *Cancer Treat Res* 176:127-144, 2019.
- Smith L, Mullin S, Schapira AHV. Información sobre la biología estructural de la enfermedad de Gaucher. *Exp Neurol* 298 (Pt B):180-190, 2017.
- Sorigue M, Sancho JM. Factores predictivos y pronósticos actuales en el linfoma folicular. *Ann Hematol* 97(2):209-227, 2017.
- Sorigue M, Sancho JM. Recent landmark studies in follicular lymphoma. *Blood Rev* 35:68-80, 2019.

- Starostka D et al. La evaluación cuantitativa de los marcadores inmunofenotípicos informativos aumenta el valor diagnóstico del inmunofenotipo en las neoplasias maduras de células B CD5 positivas. *Cytometry B Clin Cytom* doi: 10.1002/cyto.b.21607, 2017.
- Sujobert P, Salles G. Follicular lymphoma: An update. *Presse Med* 48(7-8 Pt 1):850-858, 2019.
- Sun YQ, Chang YJ, Huang XJ. Actualización de la investigación actual sobre el trasplante de células madre hematopoyéticas haploidenticas. *Expert Rev Hematol* 1:12, 2018.
- Swerdlow SH et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 127:2375-90, 2016.
- Thieblemont C, Molina T, Davi F. Optimizing therapy for nodal marginal zone lymphoma. *Blood* 127(17):2064-71, 2016.
- Tommasini A et al. Immunomodulatory drugs in autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Pediatr Blood Cancer* 58:310, 2011.
- Torres S et al. Enlaces lisosomales y mitocondriales en la enfermedad de Niemann-Pick. *Front Physiol* 8:982, 2017.
- Tsai DE et al. La cara cambiante del trastorno linfoproliferativo postrasplante: cambios en la histología entre 1999 y 2013. *Am J Hematol* doi: 10.1002/ajh.25116; 2018.
- Tsuyama N et al. Linfoma anaplasico de células grandes: patología, genética y aspectos clínicos. *J Clin Exp Hematol* 57(3):120-142, 2017.
- Vassilakopoulos TP, Johnson PWM. Treatment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma. *Semin Hematol* 53: 171-9, 2016.
- Von Trescow B, Moskowitz CH. Treatment of relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *Semin Hematol* 53:180-5, 2016.
- Whittaker S et al. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood* 127:3142-53, 2016.
- Xiong J, Zhao W. What we should know about natural killer/T-cell lymphomas. *Hematol Oncol* 37 Suppl 1:75-81, 2019.
- Yabe M et al. Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma. *Cancer Treat Res* 176:99-126, 2019.
- Yu WJ et al. Significación pronóstica de la expresión de proteínas mediante el método inmunohistoquímico en el linfoma difuso de células B grandes. *Zhonghua Shi Yan Ye Xue Za Zhi* 38(9):784-788, 2017.
- Yu Y. Clasificación molecular y terapia de precisión del cáncer: inhibidores del punto de control inmune. *Front Med*. Doi: 10.1007/s11684-017-0581-0.
- Zhang X, Rastogi P, Shah B, Zhang L. Leucemia/linfoma linfoblástico B: nuevos conocimientos sobre genética, aberraciones moleculares, subclasificación y terapia dirigida. *Oncotarget* 8(39):66728-66741, 2017.
- Zheng YH et al. Análisis de inmunofenotipos en 329 pacientes con leucemia linfoblástica B en diferentes edades. *Zhonghua Shi Yan Ye Xue Za Zhi* 23(5): 1225-1230, 2015.
- Zhou Z et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* 123(6):837-42, 2014.

## CAPÍTULO 15

# GAMMAPATÍAS MONOCLONALES, AMILOIDOSIS Y MIELOMA

### I. Gammapatías monoclonales

Las gammapatías monoclonales son discrasias de células plasmáticas y se caracterizan por la proliferación clonal de las células que sintetizan Igs. Abarcan desde trastornos de curso indolente que no requieren tratamiento, como la gammapatía monoclonal al mieloma múltiple (MM) que tiene mayor masa tumoral y evolución agresiva.

### Inmunoglobulinas (Igs) (figs. 15.1 a 15.12)

Las Igs son glicoproteínas secretadas por las células plasmáticas. Actúan como anticuerpos y constituyen moléculas básicas de la inmunidad humoral. Su función es la unión específica al antígeno (Ag) con el fin de destruirlo. Se llama Ag a cualquier sustancia capaz de inducir una respuesta inmune específica. Clases de Igs: IgM, IgG, IgA, IgE, IgD.

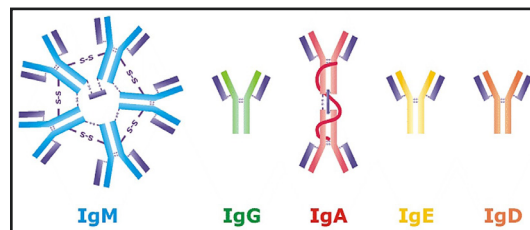


Fig. 15.1 Clases de inmunoglobulinas (Igs) (Quizlet).

- **IgG:** 80 % del total de las Igs del plasma. La mayoría de los anticuerpos frente a bacterias y virus son de tipo IgG. Existen 4 subclases: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. Es la única capaz de atravesar la placenta, por lo que regula la inmunidad pasiva fetal. PM: 150 kDa.

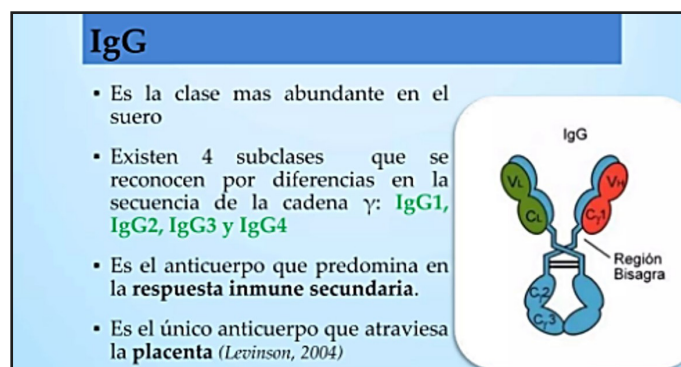


Fig. 15.2 IgG (slideshare).



- **IgA:** 13 % del total de las Igs. Existe en el plasma en forma de monómero o dímero. La forma dimérica de la IgA es el principal anticuerpo de las secreciones exocrinas: saliva, lágrimas, secreciones digestivas, respiratorias y génito-urinarias. Posee una pieza secretoria que facilita el transporte de la Ig a través de las membranas y la hace más resistente a la digestión enzimática. PM: 160 kDa.

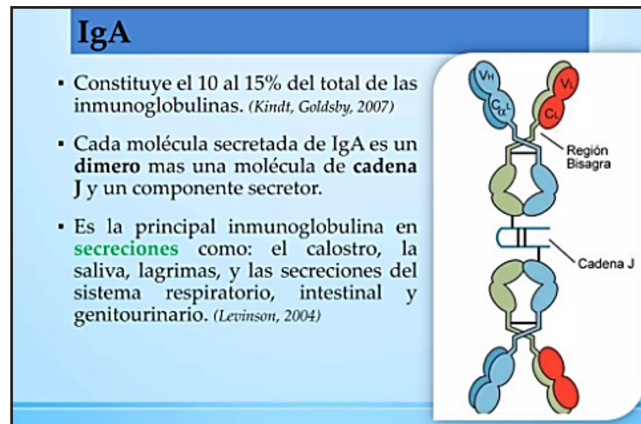


Fig. 15.3 IgA (slideshare).

- **IgM:** representa el 6 % del total. Está compuesta por la unión de 5 monómeros unidos mediante puentes disulfuro entre las regiones Fc y la glicoproteína o *cadena J*. PM: 900.000 daltons. Predomina en la respuesta inmune primaria. Existe una forma monomérica de IgM que se expresa en la superficie de los LB y actúa como un receptor clave para iniciar la respuesta inmune primaria. PM: 900 kDa.

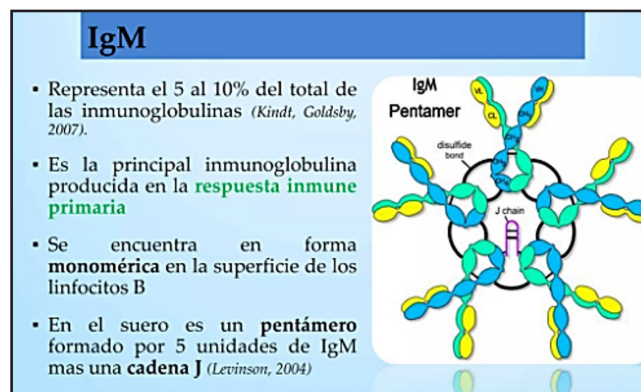


Fig. 15.4 IgM (slideshare).

- **IgD:** representa el 1 % de las Igs. Se encuentra en pequeñas cantidades en el plasma: 0.3 µg/ml y en la membrana de la mayoría de los LB. Actúa como receptor de antígenos de superficie. Junto con la IgM es la principal Ig unida a la membrana que se expresa en las células B maduras. Aún no se ha identificado una función biológica de la IgD. PM: 185 kDa.

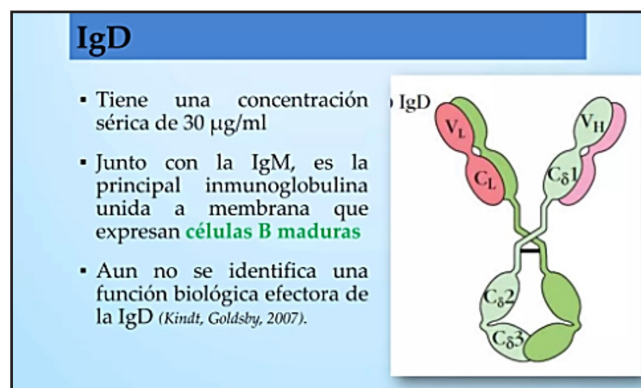


Fig. 15.6 IgD (slideshare).

- **IgE:** interviene en las reacciones de hipersensibilidad inmediata (urticaria, anafilaxis, asma) provocada por la degranulación de los mastocitos, a los que se une mediante el fragmento Fc. Se eleva en las infecciones por parásitos y en los procesos alérgicos. Representa el 0.002 % de las Igs; concentración sérica: 0.3 µg/ml. Participa en la defensa contra parásitos. PM: 200 kDa.

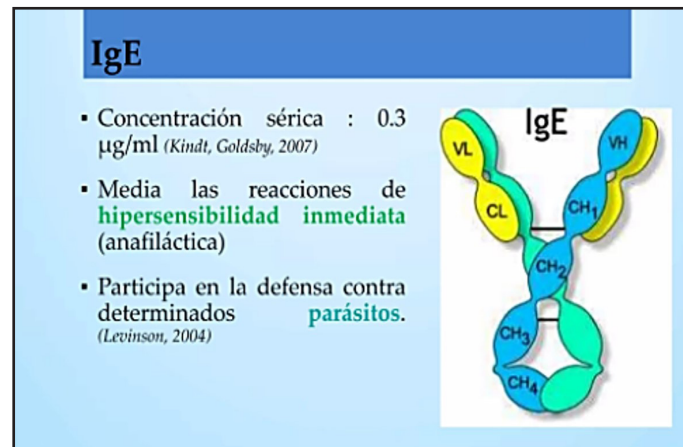


Fig. 15.5 IgE (slideshare).

Todas las Igs tienen una estructura básica formada por **dos cadenas polipeptídicas livianas (L)** y **dos cadenas polipeptídicas pesadas (H)**, unidas entre sí por enlaces disulfuro. Presentan 5 clases o isotipos según el tipo de cadena pesada: **IgG (gamma)**, **IgA (alfa)**, **IgM (mu)**, **IgD (delta)**, **IgE (épsilon)**.

Cada molécula de Ig posee 2 cadenas ligeras idénticas **kappa (k)** o **lambda (l)**, pero nunca una de cada clase. Se reconocen 4 subclases de IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) y 2 de IgA (IgA1, IgA2).

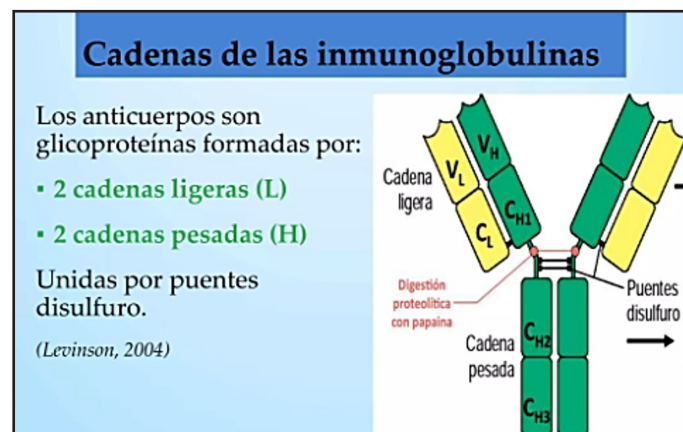


Fig. 15.7 Cadenas ligeras y pesadas de las Igs (slideshare).

Las cadenas tienen dos regiones bien definidas.

- **Región constante (CL) o fracción cristalizante (Fc):** corresponde al segmento carboxiterminal (COOH) de la cadena peptídica constituida por un solo dominio en la cadena ligera y varios (CH1, CH2, CH3) en la cadena pesada. En los mismos reside la acción biológica efectora del anticuerpo: *unión al complemento, a los receptores de macrófagos y otras células del sistema inmune.*

- **Región variable o fracción de unión al Ag (Fab):** corresponde al segmento aminoterminal (NH2). Está formada por un único dominio tanto en las cadenas ligeras (VL) como en las pesadas (VH). *En esta región donde se produce la unión con el Ag.* La multiplicidad de anticuerpos se debe a la gran variabilidad en la secuencia de aminoácidos en pequeños subsegmentos llamados *regiones*

*hipervariables*. La mayoría de las Igs son monómeros de esta unidad básica y algunas son polímeros constituidos por 2 (IgA) o 5 unidades (IgM).

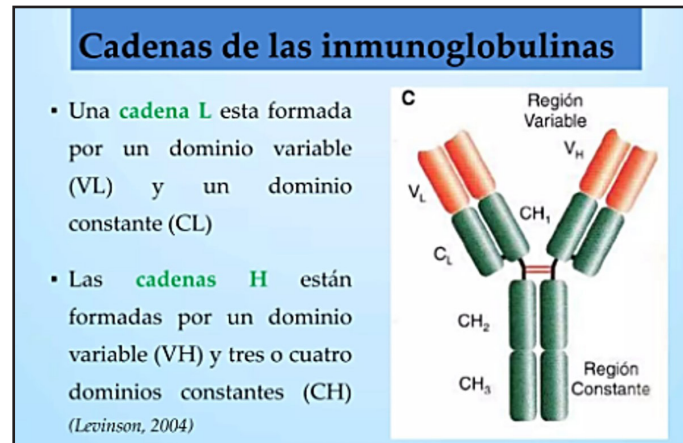


Fig. 15.8 Regiones constantes y variables de las Igs (slideshare).

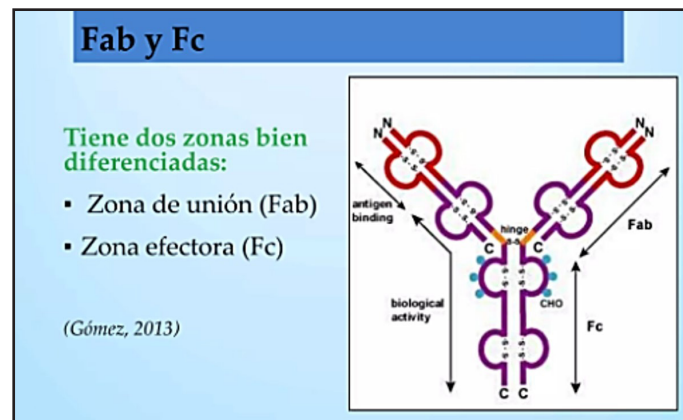


Fig. 15.9 Segmentos Fab y Fc de las Igs (slideshare).

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Peso molecular kDa	150	160	900	185	200
Unidades peptídicas	1	1,2*	5	1	1
Cte. de sedimentación	7 S	7S, 9S	19 S	7 S	8 S
Cadenas livianas	$\kappa$ o $\lambda$	$\kappa$ o $\lambda$	$\kappa$ o $\lambda$	$\kappa$ o $\lambda$	$\kappa$ o $\lambda$
Cadenas pesadas	$\gamma$	$\alpha$	$\mu$	$\delta$	$\epsilon$
Valencias para Ags	2	2 (4)	5 (10)	2	2
Carbohidratos	3 %	10 %	10 %	13 %	10 %
Vida media (días)	18 – 23	6	5	3	2
Proporción	80 %	13 %	6 %	1 %	0.002 %

Fig. 15.10 Características de las inmunoglobulinas (slideplayer).

Características de las Inmunoglobulinas (cont.)					
	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Fijación del complemento	+	-	+	-	-
Pasaje placentario	+	-	-	-	-
Fijación a macrófagos	+	-	-	-	-
Funciones	Defensa contra micro-organismos y sus toxinas.	Protección de la superficie corporal contra micro-organismos.	Respuesta inmune primaria para la defensa contra infecciones.	No se conocen.	Responsable de reacciones alérgicas (en caso de contacto con antígeno, libera histamina de mastocitos)

Fig. 15.11 Características de las inmunoglobulinas (slideplayer).

Características de las Inmunoglobulinas (cont.)					
	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Presencia	Intra y extra vascular, líquidos tisulares.	Suero, saliva, lagrimas, secreciones intestinal y bronquial, calostro.	Principalmente en suero; presencia escasa en líquidos tisulares.	Superficie de linfocitos.	Presencia escasa en suero y líquidos tisulares; en mastocitos y granulocitos basófilos
Valores normales** en el suero de adultos (intervalo de variación)	1250 (800 – 1800)	210 (90 – 450)	♂ 145 (60 – 250) ♀ 175 (70 – 280)	0 – 0.4	(17 – 450) x10 <sup>-4</sup>

\*\*Valores expresados en mg/dL

Fig. 15.12 Características de las inmunoglobulinas (slideplayer).

### Síntesis de las inmunoglobulinas

El sistema linfoide contiene gran número de líneas celulares o clones, la mayoría en estado latente, cada uno de los cuales está programado para sintetizar su propia molécula de Ig. La exposición a un patógeno estimula varios de estos clones de LB, cada uno de los cuales sintetiza una Ig específica, dando lugar a una respuesta *policlonal*. Por el contrario, si un sólo prolifera un clon, se produce una Ig homogénea o *monoclonal*.



En la **fig. 15.13** se presentan la gammapatías monoclonales.



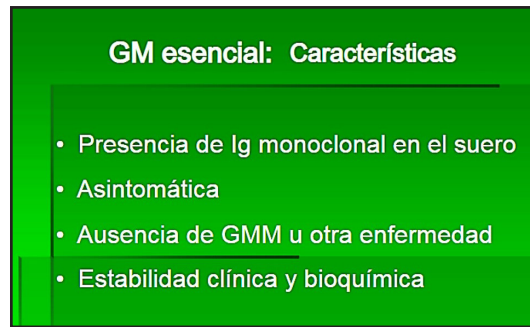
**Fig. 15.13** Gammapatías monoclonales (slideplayer).

### 15.1 Gammapatía monoclonal de significado incierto o indeterminado (MGUSI) (15.X)

La *gammapatía monoclonal de significado incierto* presenta un aumento en sangre de una proteína anormal (*paraproteína o gammaglobulina*). Esta proteína es producida en exceso por una *proliferación anormal de células plasmáticas*. A diferencia del mieloma, la cantidad de paraproteína fabricada es pequeña y también es escasa la cantidad de células plasmáticas que proliferan en la médula ósea (menos del 10%). Por ello, en la gammapatía monoclonal de significado incierto no se producen las alteraciones que se observan en el mieloma múltiple, como lesiones osteolíticas, anemia o propensión a infecciones.



**Fig. 15.14** MGUSI (slideplayer).



**Fig. 15.15 MG esencial** (slideplayer).

La MGUSI es el tipo más común de trastorno proliferativo de células plasmáticas. Está presente en el 3% de los pacientes de 50 años o más, con mayor prevalencia en hombres. Aproximadamente 1 de cada 100 personas con MGUSI desarrollarán cada año un mieloma. Dado que no se puede predecir qué pacientes desarrollarán o no un mieloma, las personas con MGUSI deben ser vigiladas mediante análisis que permitan detectar de forma temprana la posibilidad de transformación maligna a mieloma.

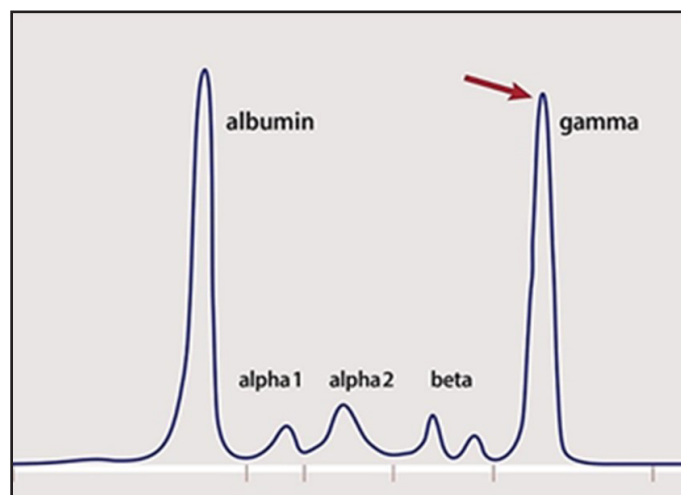
La MGUSI se caracteriza por la presencia de *Igs monoclonales intactas anormales o sus correspondientes fragmentos de cadena ligera* (FLC, por sus siglas en inglés) en sangre u orina. Las Igs monoclonales se conocen como la *proteína M* (M de monoclonal).

La MGUSI se distingue de los trastornos de células plasmáticas más graves, como: mieloma múltiple (MM), amiloidosis de cadena ligera (AL) o la macroglobulinemia de Waldenström (WM), por la clínica y por presentar menos del 10% de células plasmáticas clonales en la médula ósea. Aunque no se requiere tratamiento para los pacientes con MGUSI, tienen un riesgo de por vida de desarrollar trastornos graves de las células plasmáticas. Se clasifican en:

- MGUS no IgM: la Ig monoclonal intacta es un isotipo IgA o IgG (raramente IgD o IgE) y es más probable que la afección progrese a MM.
- MGUS con IgM: la Ig monoclonal es un isotipo IgM y es más probable que la afección progrese a WM.
- MGUS de cadena ligera: el fragmento de cadena ligera es kappa o lambda y es más probable que la afección progrese a MM de cadena ligera (Wilson y col., 2022).

#### Diagnóstico (fig. 15.16)

**Se realiza al descubrir una paraproteína (gammaglobulina) muy aumentado en sangre o en orina.** Tras descubrir una paraproteína se debe descartar la presencia de un mieloma.



**Fig. 15.16 MG esencial** (Wilson y col.).

- Paraproteína: concentración en sangre inferior a 30 g/l.
- No hay lesiones óseas.
- No hay hipercalcemia.
- Número de células plasmáticas en la médula ósea: no supera el 10%.

### Clínica

No hay síntomas, ni signos.

### Tratamiento

No precisa un tratamiento pero debe hacerse una vigilancia periódica.

## 15.2 Macroglobulinemia de Waldenström (MW) (fig 15.17)

Fue descrita por primera vez en 1944 por Jan Waldenström. Es una neoplasia linfoproliferativa clonal caracterizada por la infiltración de la médula ósea por *células linfoplasmocíticas productoras de una IgM monoclonal*. La célula neoplásica característica es un LB en estadio madurativo previo a la célula plasmática o *linfoplasmocito*, por lo que se considera como un síndrome linfoproliferativo (SLP). Es una enfermedad rara, diez veces menos frecuente que el mieloma y constituye el 2 % de todas las gammopatías monoclonales. Es más frecuente en varones, sin predilección étnica y la mediana de edad de aparición es de 71 años.

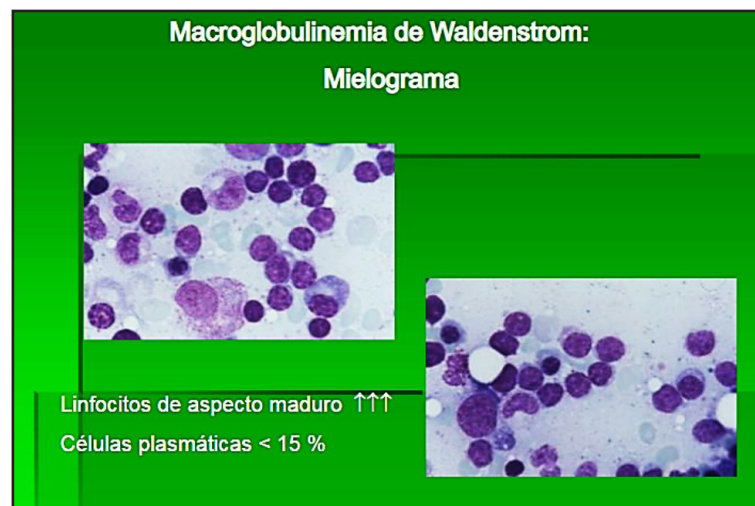


Fig. 15.17 Macroglobulinemia de Waldenström (slideplayer).

### Etiopatogenia

Los factores etiológicos que inciden en la MW no son conocidos, pero hay datos que apoyan una influencia genética o familiar. El 8 % de las MW proceden de la evolución de una gammopatía monoclonal de significado incierto (GMSI) IgM diagnosticada previamente. En la actualidad se sospecha que el origen de la MW habría que buscarlo en un proceso multifásico de transformación neoplásica en el que se acumulan fenómenos oncogénicos. La célula diana es una célula B madura que ha pasado por el centro germinal, probablemente un LB memoria, con reordenamiento de los genes de las Igs e hipermutación somática, pero sin cambio de clase. Sobre esta célula se produce una mutación conductora: MYD88 L265P. Esta hipótesis se apoya en la aparición de algunos cambios genéticos entre el diagnóstico GMSI IgM y la progresión de la enfermedad a MW asintomática y MW sintomática, hecho que indica una evolución clonal, similar a la que ocurre en el mieloma. En algunos clones se produce la aparición de subclones cada vez menos secretores, más proliferativos y más resistentes al tratamiento que acumulan más mutaciones (*CD79A*, *CD79B*, *MLL2*) condicionando una transformación a un linfoma difuso de célula grande.

## Diagnóstico

### Hemograma:

- *Anemia normocítica y normocrómica.*
- *Rouleaux* o disposición de los hematíes en “pilas de moneda”
- *Linfocitosis:* 15-20 % de los pacientes.
- *Trombocitopenia:* 25 % los pacientes.
- *Alteraciones de la hemostasia:* alargamiento de la prueba de función plaquetaria (PFA-100) y trastornos de la agregación plaquetaria, ocasionados por la adhesión de la proteína monoclonal a la superficie de las plaquetas. La paraproteína también puede interferir en los factores de la coagulación al formar complejos que precipitan.
- *Proteínas:* una banda o pico monoclonal identificada como IgM monoclonal, con restricción de cadena ligera. Las Igs normales (IgG e IgA) pueden estar disminuídas (inmunoparesis), pero menos que en el mieloma. Se puede detectar *proteinuria de Bence Jones* en un 50 % de los casos.
- *VSG:* muy elevada.
- *Viscosidad sanguínea:* aumentada.
- $\beta_2$ -*microglobulina:* aumentada.
- *Proteína C reactiva (PCR):* aumentada.
- *Médula ósea:* infiltración de *linfoplasmocitos*, aunque también pueden verse abundantes linfocitos y células plasmáticas y algunos mastocitos (infiltración polimorfa).
- *Genética:* el 90 % de los pacientes con MW presenta mutación MYD88 L265P en las células neoplásicas. También hay mutaciones en el gen CXCR4 en el 40 % de los pacientes, y delección de cromosoma 6q23.
- *Inmunofenotipo:* los linfoplasmocitos neoplásicos expresan un patrón con Igs de superficie (IgS) monoclonal de tipo IgM, con restricción de la cadena ligera, positividad para los antígenos CD19, CD20, CD22 (débil) y CD25 y negatividad para CD3 y CD103. Los antígenos CD5, CD10 y CD23 suelen ser negativos.

## Clínica

Síntomas: *astenia progresiva, hemorragias, manifestaciones neurológicas y adenopatías.* Hasta un 20 % de los casos presentan clínica respiratoria, ocular, insuficiencia renal, síntomas cutáneos, etc. En contraste con el mieloma, los dolores óseos son raros. El diagnóstico puede ser casual, al observarse un proteinograma con componente monoclonal (CM) o una velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada. Hay hasta un 10 % de las MW que provienen de una GMSI IgM previa.

Un porcentaje de los pacientes cursan con el denominado *síndrome de hiperviscosidad*, caracterizado por las siguientes manifestaciones:

- *Síntomas neurológicos:* mareo, vértigo, cefalea, hipoacusia, ataxia, parestesias, somnolencia y coma. Puede aparecer neuropatía periférica.
- *Hemorragias en mucosas:* epistaxis y gingivorragias de repetición.
- *Trastornos visuales:* van desde visión borrosa y pérdida de la agudeza visual hasta la ceguera completa. Examen de fondo de ojo: dilatación, tortuosidad y segmentación de las venas retinianas, que adquieren el aspecto típico en “ristra de salchichas” (dilataciones y constricciones). También pueden darse hemorragias, exudados y papiledema.
- *Alteraciones cardiovasculares:* insuficiencia cardíaca congestiva, con edemas secundarios a la dilatación del lecho capilar por el aumento del volumen plasmático.

Si la paraproteína IgM se comporta como una *crioglobulina*, aparecen signos de crioglobulinemia: fenómeno de Raynaud, necrosis acras, púrpura vascular en las extremidades inferiores, *livedo reticularis*, artralgias, polineuropatía desmielinizante sensitivomotora, proteinuria, etc.

*Exploración física:* palidez, moderada hepatoesplenomegalia y linfadenopatías periféricas de pequeño tamaño.

## Tratamiento

La mediana de supervivencia de los pacientes con MW es de 11 años.



- *Síndrome de hiperviscosidad*: plasmaféresis periódicas que disminuyen con éxito el CM.
- *Anemia*: transfusiones de hematíes. No todos los pacientes con diagnóstico de MW necesitan tratamiento inmediato. Deben tratarse los que tengan complicaciones relacionadas con el CM IgM y/o síntomas relacionados con la infiltración de la médula ósea por las células neoplásicas como la aparición de citopenias, síntomas constitucionales y enfermedad extramedular voluminosa.
- *Tratamiento antineoplásico*:
  1. Inmunoterapia con anticuerpos monoclonales anti-CD20: *rituximab*, *ofatumumab*.
  2. Inmunoquimioterapia combinada: *rituximab* con *dexametasona* y *ciclofosfamida* (DRC) con *bendamustina* (Benda-R) o con *fludarabina* (FCR).
  3. Combinaciones con *bortezomib* o con *inmunomoduladores*.
  4. Inhibidores de la tirosinaquinasa de Bruton (BTK): *ibrutinib*.
- *Tratamiento de rescate*: se puede emplear el mismo tratamiento inicial si la recaída es tardía, y si es precoz algún otro régimen de los indicados, incluyendo análogos de las purinas. El fármaco más eficaz en esta situación es el *ibrutinib* que consigue un 90 % de respuesta.
- *Trasplante autólogo o alogénico de progenitores hematopoyéticos*: en pacientes jóvenes con mal pronóstico.

### 15.3 Enfermedades de cadenas pesadas

Las enfermedades de cadenas pesadas son discrasias de células plasmáticas que se caracterizan por la capacidad de liberar al plasma cantidades elevadas de *moléculas incompletas de Igs con cadenas pesadas*. Ello determina también la excreción en orina de cadenas pesadas monoclonales de estructura anómala. Son muy raras y suponen menos del 1 % de las discrasias de células plasmáticas. La más frecuente es la de cadenas  $\alpha$ .

El patrón electroforético del suero en estas enfermedades es heterogéneo: puede mostrar un CM que suele dar una banda ancha a diferencia de la estrecha visualizada en el mieloma, aunque también puede ser normal o incluso mostrar una hipogammaglobulinemia. El diagnóstico se basa en la demostración por métodos inmunológicos de la cadena pesada de Igs en suero, citoplasma de las células proliferantes, fluido intestinal u orina. La inmunolectroforesis y la inmunoselección permitirán la identificación de la cadena pesada.

#### a. Enfermedad de cadenas pesadas gamma (enfermedad de Franklin)

La proteína anómala aumentada es una *variante mutada de la cadena pesada gamma de las Igs con isotipo IgG*. Su curso clínico es parecido al de un linfoma, con afectación del estado general, adenopatías generalizadas (66 % de los casos) y hepatoesplenomegalia. Pueden presentar síndrome constitucional y síntomas B. No se suelen observar lesiones óseas. Es peculiar la afectación del tejido linfóide del anillo de Waldeyer y la existencia de una anemia hemolítica con Coombs +. La médula ósea y el ganglio muestran un aumento de células plasmáticas, linfoplasmocitos y eosinófilos. Se suele asociar a LNH o a LLC B, aunque otras veces el comportamiento es el de una GMSI. También puede asociarse a trastornos autoinmunes hasta en un 25 % de los casos: artritis reumatoide, púrpura trombocitopénica o miastenia grave. En el suero se aprecia un CM de banda ancha en pocos casos, pero en la orina se puede detectar la cadena pesada gamma hasta en un 60 %. El curso clínico es variable, desde formas muy indolentes con larga supervivencia hasta otras formas más agresivas con tratamiento poco eficaz. Se ha observado respuesta a la combinación de quimioterapia: *ciclofosfamida*, *vincristina*, *prednisona* y *rituximab* (R-CVP).

#### b. Enfermedad de cadenas pesadas alfa (enfermedad de Seligman)

Es la enfermedad de cadenas pesadas más frecuente y se la relaciona con la infección crónica por *Campylobacter jejuni* o por *Giardia lamblia*. Se debe al *aumento sérico de la porción Fc de la IgA mutada*. La mayoría de los pacientes son varones jóvenes. La clínica es digestiva: dolor abdominal, malabsorción, pérdida de peso, diarrea y esteatorrea. Es frecuente la aparición de ascitis. En la actualidad se incluye bajo el término *enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado*, como una variante del linfoma de

la zona marginal asociado a mucosas. Presenta una infiltración linfoplasmocitaria difusa de la lámina propia de la mucosa intestinal y lesiones linfoepiteliales, pero durante su evolución puede transformarse en un linfoma difuso de célula grande de tipo inmunoblástico. El diagnóstico se establece al identificar la cadena pesada en suero, fluido intestinal o citoplasma de las células que infiltran la mucosa intestinal. En la clínica aparece disnea, hipoxemia en diferentes grados, infiltrados pulmonares intersticiales con patrón restrictivo en la espirometría. Las formas precoces poco avanzadas se tratan con antibióticos (tetraciclinas) y pueden curarse. En contraste, las avanzadas tienen mal pronóstico y se tratan con poliquimioterapia de tipo CHOP: ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona. La supervivencia global a 5 años es inferior al 10 %.

#### c. Enfermedad de cadenas pesadas mu (enfermedad de Forte)

Es poco frecuente y los pacientes con este trastorno inmunoproliferativo excretan en orina la *cadena pesada de la IgM (mu) mutada*, así como grandes cantidades de cadenas ligeras kappa. Dos tercios de los pacientes presentan *proteinuria de Bence Jones*. Suelen aparecer en el contexto de la LLC. La médula ósea presenta un infiltrado con *células plasmáticas vacuoladas*. En la clínica se presentan fracturas patológicas, con ausencia de adenopatías, lo que la diferencia de la LLC típica. Casi todos los pacientes presentan esplenomegalia y hepatomegalia. Es frecuente la anemia hiporregenerativa. El tratamiento es semejante al de la LLC y su curso evolutivo es de meses a años.

#### d. Enfermedad de cadenas pesadas delta

En 1980 se describió el único caso publicado de la enfermedad de cadena delta. Se trataba de un paciente con clínica de mieloma e insuficiencia renal, en cuyo estudio proteico se demostró un CM que fue identificado como un *tetrámero de cadenas pesadas delta*. El enfermo falleció por insuficiencia renal progresiva y el estudio histológico mostró depósitos subendoteliales en el glomérulo renal.

### 15.4 Crioglobulinemia

Las *crioglobulinas* son proteínas séricas que precipitan con el frío. Pueden ser clasificadas según su composición en *crioglobulinas monoclonales (tipo 1)*, si están constituídas por una Ig monoclonal (generalmente IgM o IgG y raramente IgA o Bence Jones) y *crioglobulinas mixtas (tipo 2)*, formadas por inmunocomplejos en los que el anticuerpo puede ser de naturaleza monoclonal o policlonal. Las crioglobulinas de tipo 1 se asocian a: mieloma, MW y SLP y producen síntomas de intolerancia al frío, como fenómeno de Raynaud, púrpura, urticaria, neuropatía, úlceras y gangrena en las extremidades. En el caso de las crioglobulinas de tipo 2 (complejos IgM-IgG, IgG-IgG e IgA-IgG), la clínica está determinada por el precipitado de los complejos antígeno-anticuerpo en el endotelio vascular durante la exposición al frío, dando un síndrome de púrpura, artralgia y daño glomerular con hematuria. Estas crioglobulinas se asocian a enfermedades autoinmunes: artritis reumatoide, lupus eritematoso y hepatitis crónica. Se debe lograr protección contra el frío y el tratamiento de la enfermedad de base. En casos graves: agentes alquilantes, esteroides y plasmaféresis.

### 15.5 Amiloidosis

Es una enfermedad de etiología desconocida que se caracteriza por el *depósito* extracelular de *amiloido* bajo la forma de fibrillas de proteína polimérica insolubles en los tejidos. Al microscopio de luz el amiloide aparece como homogéneo y amorfo de color rosa con H-E, color rojo ladrillo con la tinción rojo y birrefringencia de color verde manzana si se examina con luz polarizada. Su examen con microscopio electrónico demuestra una estructura de fibrillas de 600-800 nm de longitud y 50-150 nm de ancho. Las fibrillas de amiloide están compuestas por proteínas de bajo PM que precipitan en los tejidos por exposición crónica a un exceso de proteína, o son productos insolubles del catabolismo de una proteína

precursora. En el mecanismo patogénico interviene el plegamiento anormal de la proteína en forma de láminas  $\beta$  con resistencia a la proteólisis y a la fagocitosis (fig. 15.18).

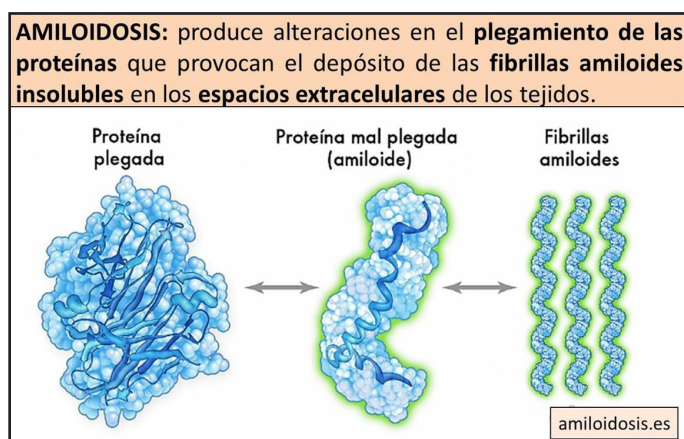


Fig. 15.18 Plegamiento de las proteínas en la amiloidosis (amiloidosis.es).

Todos los tipos de amiloide están compuestos de un *componente P* y una *proteína fibrilar específica*. El componente P (glicoproteína de la región  $\alpha 2$ -globina) se sintetiza en el hígado y constituye el 10 % del total de proteína depositada. En función de la proteína fibrilar específica que constituya el amiloide se clasifican los distintos tipos de amiloidosis. La proteína fibrilar específica puede estar compuesta por los siguientes elementos:

- **Cadenas ligeras de Igs (proteína AL):** es causada por la expansión de plasmocitos en la médula ósea. Se asocia a enfermedades linfoproliferativas B. El componente fibrilar de la *amiloidosis primaria* puede estar formado por toda la cadena ligera (más frecuente lambda) o sólo por la región variable. Los depósitos de amiloide aparecen en cualquier órgano excepto en el SNC. Suele ser una enfermedad de rápida evolución.

- **Proteína AA:** componente fibrilar de la *amiloidosis secundaria*. La proteína AA deriva de la proteólisis de un precursor sérico denominado *amiloide sérico A* que es un reactante de fase aguda producido en el hígado en respuesta a citoquinas y que circula en el suero unido a lipoproteínas de alta densidad. Puede aparecer en cualquier síndrome febril o en infecciones crónicas. Los depósitos comienzan en riñones, luego muestran hepatoesplenomegalia y pocas veces producen miocardiopatía.

- **Prealbúmina, lisozima, apolipoproteína A1, fibrinógeno A:** cada una de ellos constituye el componente fibrilar en ciertas *amiloidosis hereditarias o amiloidosis familiares viscerales*. Se trata de trastornos dominantes autosómicos con depósitos de amiloide en la etapa media de la vida. Suele manifestarse como polineuropatía o miocardiopatía familiar. La neuropatía del sistema nervioso autónomo da síntomas digestivos: diarrea, pérdida de peso e hipotensión ortostática.

- **Transtiretina:** componente principal en la *amiloidosis senil*. También existe una forma genética de transtiretina mutada que predispone al desarrollo de amiloidosis.

- **Beta2-microglobulina:** se deposita en la amilodosis renal.

- **Proteína  $\beta$  o A4:** se deposita en la enfermedad de Alzheimer.

En la fig. 15.19 se presentan los componentes del amiloide.

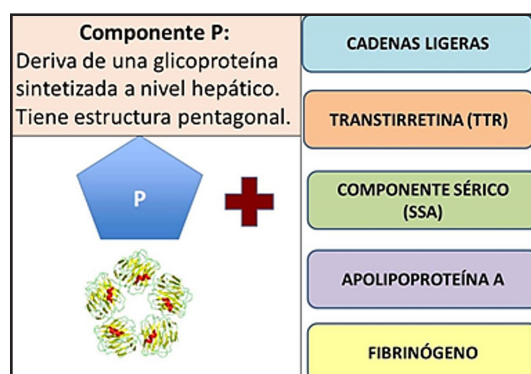


Fig. 15.19 Componentes del amiloide.

### Clasificación (fig. 15.20, cuadro 15.1)

Existen más de 30 proteínas que pueden formar *fibrillas de amiloide*. Las diferentes formas de amiloidosis se pueden clasificar en:

- Amiloidosis primaria o secundaria.
- Amiloidosis localizadas o sistémicas.

Amiloidosis - Clasificación			
Tipo de Amilodosis	Proteína Fibrilar	Distribución	Alteraciones Clínicas
AL (primaria)	Cadenas ligeras de Ig	Sistémica	Mieloma Riñon, Hígado, Corazón
AA (secundaria)	Apolipoproteína SAA	Sistémica	FMF, Proc reumáticos, Infec crónicas
A $\beta_2$ m (diálisis)	Beta dos microglobulina	Sistémica	Vasos. Sistema musculoesquelético
ATTR (Familiar)	Transtirretina	Sistémica	Sistema nervioso, riñon tiroides, corazon

Fig. 15.20 Clasificación de la amiloidosis (slideplyer).

- **AMILOIDOSIS PRIMARIA (AL):** no hay enfermedad asociada. Causada por cadenas ligeras de Ig anormales sintetizadas por los plasmocitos. Compromiso cardíaco: 20%.
- **AMILOIDOSIS AA: SECUNDARIA A ENFERMEDADES CRÓNICAS:** compromiso cardíaco: 5%.
  - Infecciosas: tuberculosis, bronquiectasias.
  - Neoplásicas: hipernefroma, enfermedad de Hodgkin.
  - Inflamatorias: artritis reumatoide, LES.
- **AMILOIDOSIS POR DEPÓSITO DE TRANSTIRRETINA (ATTR).**
  - a. Amiloidosis hereditaria por mutaciones en transtirretina: (ATTRm).
  - b. Amiloidosis salvaje por transtirretina (ATTRwt): amiloidosis senil. Compromiso cardíaco: 100%.
- **AMILOIDOSIS POR  $\beta_2$  MICROGLOBULINA:** asociada a hemodiálisis.
- **ASOCIADA A MIELOMA MÚLTIPLE:** Ig monoclonales.

Cuadro 15.1. Tipos de amiloidosis.

Amiloidosis AL (1)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Son la causa más frecuente de amiloidosis renal 9 por millón y año.</li><li>• La media de edad es de 64 años, y es algo más frecuente en varones.</li><li>• La proteína Fibrilar son cadenas ligeras de Ig producidas por un clon de células B.</li><li>• Hay un predominio del isotipo <math>\lambda</math>, ( dos a cuatro veces más frecuente que el <math>\kappa</math> ) debido a su mayor capacidad amiloidogénica.</li></ul>

Fig. 15.21 Amiloidosis AL (slideplayer).



## Amiloidosis AL (1)

- Un 90 % de las AL tienen paraproteína monoclonal en sangre y/o orina.
- Relación con el Mieloma Múltiple (MM):
  - 10 % de los MM tienen depósitos de Amiloide
  - 20 % cuando es un MM de Bence Jones
- Menos de un 25 % de los pacientes con AL tiene un proceso inmunoproliferativo activo:
  - Mieloma.
  - Macroglobulinemia de Waldstrom (linfoma linfoplasmocítico)

Fig. 15.22 Amiloidosis AL (slideplayer).

## Amiloidosis AA

- **Incidencia:** 0.5 - 0.8 % en series de autopsia.
- **Etiología**
  - **Enfermedades inflamatoria Autoinmunes (70-75%)**

• Artritis Reumatoide Juvenil	7- 48 %	10 - 20 %
• Artritis Reumatoide	23 - 51%	4 - 10 %
• Fiebre Mediterránea Familiar	10 %	30 - 60 %
• Artritis Psoriasica	4 %	
• Espondilitis Anquilosante	5- 12 %	5 - 9 %
  - **Infecciones Granulomatosas y Piogénicas (10-20%)**
    - Tuberculosis
    - Infecciones piógenas: osteomielitis, pielonefritis
  - **Enfermedades inflamatorias Intestinal (5-10%)**

Fig. 15.23 Amiloidosis AA (slideplayer).

## Amiloide AA - Patogenia

- La proteína fibrilar del Amiloide es la SAA
  - Reactante de fase aguda
  - Apolipoproteína asociada o no a HDL
- Los procesos inflamatorios inducen sobre producción hepática de SAA.
- La SAA es captada por macrófagos circulantes, y se realiza proteólisis, con liberación al espacio extracelular de péptidos amiloidogénicos que se depositan en los tejidos y forman fibrillas.
- Los fragmentos se depositan en el glomérulo, y los más grandes en los vasos sanguíneos..

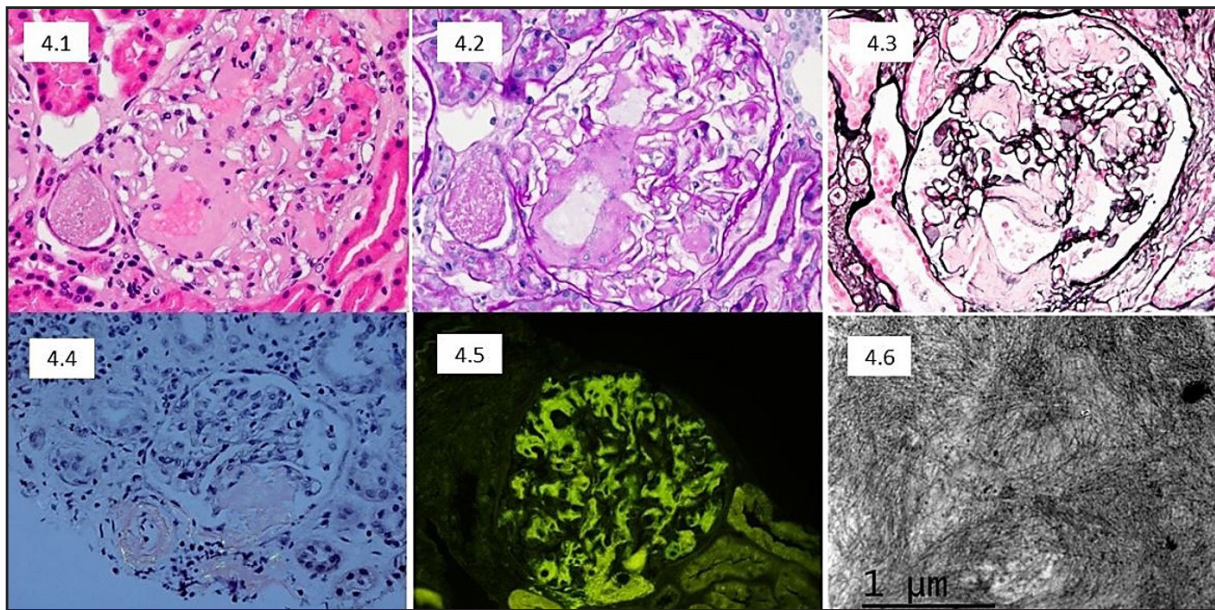
Fig. 15.24 Amiloidosis AA: patogenia (slideplayer).

### Diagnóstico (figs. 15.25 a 15.29)

- *Histopatología*: demuestra el depósito de amiloide en los tejidos. La punción aspiración con aguja fina de la grasa abdominal es la técnica más sensible (80 %), por lo que se considera la técnica de elección. Otras localizaciones donde se puede objetivar la presencia del amiloide son el recto o la mucosa lingual. En determinadas situaciones es necesario realizar una biopsia renal, hepática o incluso endomiocárdica.

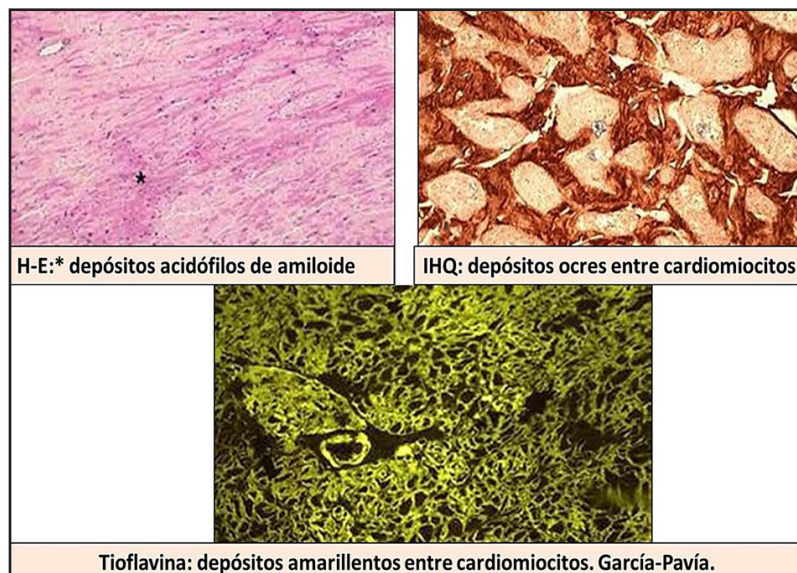
- *Afectación renal*: niveles de creatinina en sangre y proteinuria de 24 horas, incluyendo la determinación de albuminuria y la cuantificación de CM en orina.

- *Afectación cardíaca*: cuantificación de troponina I y del péptido pronatriurético (NT-pro-BNP).



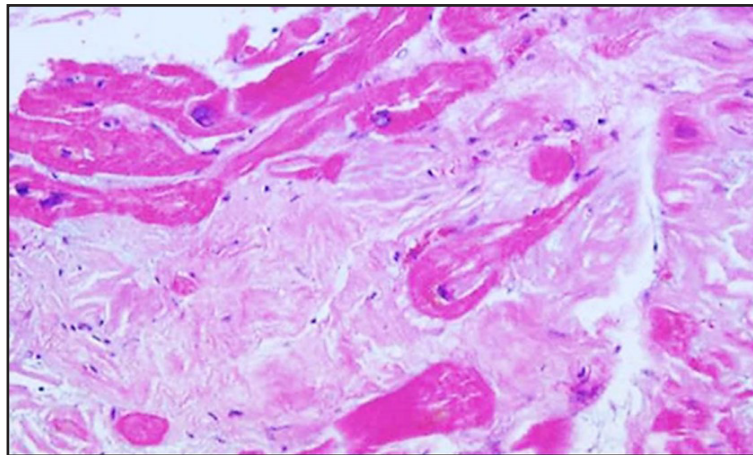
**Fig. 15.25 Histopatología de la amiloidosis (Nefrología al día).**

4.1 Depósito de amiloide amorfo eosinófilo en mesangio y capilares glomerulares (H-E). 4.2 Tinción PAS +. 4.3 Tinción argéntica negativa. 4.4 Tinción rojo Congo con birrefringencia. 4.5 Tioflavina: fluorescencia. 4.6 Ultraestructura fibrilar.



**Fig. 15.26 Histopatología de la amiloidosis (García-Pavía).**





Depósitos amorfos acidófilos en miocardio (H-E). Vargas Vergara D.

Fig. 15.27 Depósitos amorfos acidófilos en miocardio (Vargas Vergara).

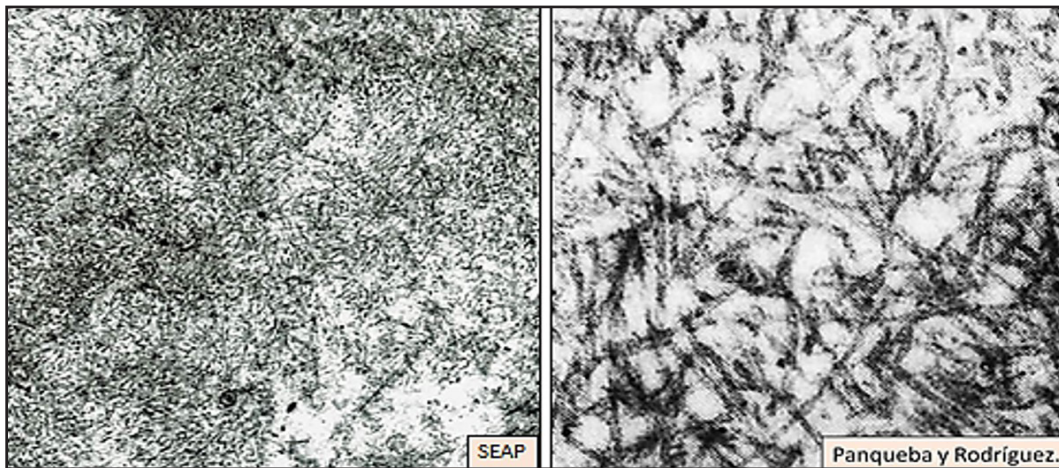


Fig. 15.28 Ultraestructura fibrilar de la amiloidosis (SEAP, Panqueba y Rodríguez).

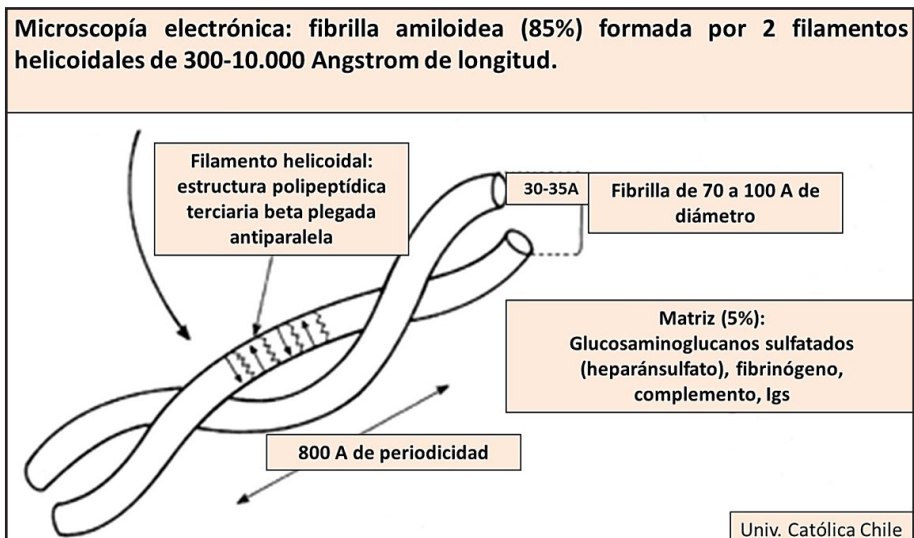


Fig. 15.29 Microscopía electrónica de la fibrilla amiloidea (Univ. Católica Chile).

### Clínica (figs. 15.30 a 15.33)

Los signos y síntomas se derivan del depósito de amiloide en los diferentes órganos: músculo esquelético, cápsula articular/ligamentos, tracto gastrointestinal, nervios periféricos, corazón, riñón e hígado. La clínica, puede ser insidiosa y muy variada y refleja afectación multiorgánica.

- *Síntomas iniciales*: debilidad, pérdida de peso, dolores óseos (si se asocia a mieloma), síntomas de la patología subyacente.

- *Enfermedad en progresión*:

- Síndrome nefrótico.

- Hipotensión ortostática.

- Neuropatía.

- Insuficiencia cardíaca.

- Insuficiencia renal.

- *Afectación sistémica*: cutánea, cardíaca, gastrointestinal, neuropatía, articular, hematológica, vascular.

**Amiloidosis - Clínica**

- **Síntomas Iniciales:**
  - Debilidad.
  - Pérdida de peso.
  - Dolores óseos (en casos con mieloma).
  - Los propios de la patología subyacente en la AA
- **A medida que la enfermedad progresa :**
  - Síndrome Nefrótico.
  - Hipotensión Ortostática.
  - Neuropatía Periférica y autonómica.
  - Insuficiencia cardíaca
  - Insuficiencia renal

Fig. 15.30 Clínica de la amiloidosis (slideplayer).

**Amiloidosis - Clínica Afectación Renal**

- Conlleva alteraciones funcionales que provocan mayor sensibilidad a trastornos hemodinámicos y susceptibilidad a **NECROSIS TUBULAR AGUDA** en situaciones de hipoperfusión renal: hipotensión, sepsis, AINEs
- En raras ocasiones, **depósitos principalmente tubulares :**
  - Síndrome de Fanconi
  - Acidosis Tubular Renal tipo I
  - Diabetes Insípida nefrogénica

Fig. 15.31 Clínica: afectación renal (slideplayer).



## Amiloidosis - Afectación Sistémica

### • CORAZÓN

- Miocardiopatía Restrictiva: ICC, Causa 30% Ex.
- Arritmias y síndrome del seno.
- Cardiopatía Isquémica (depósito en coronarias)

### • TRACTO GASTRO INTESTINAL

- Alteraciones de la motilidad y malabsorción
- Hemorragias y obstrucción
- Macroglosia

### • NEUROPATIA

- Periférica: afectación sensorial y motora
- Autonómica: Hipotensión ortostática, alt motilidad intestinal.

Fig. 15.32 Clínica: afectación sistémica (slideplayer).

## Amiloidosis - Afectación Sistémica

### • CUTANEA

- Púrpura alrededor de los ojos.
- Equimosis, pápulas, nódulos y placas.

### • ARTICULAR

- Sinovitis
- Artritis

### • HEMATOLOGICAS

- Diátesis Hemorrágica por Aumento de la fibrinólisis, déficit de factor X, XI.

### • VASCULAR

- Hemorragias e isquemia.

Fig. 15.33 Clínica: afectación sistémica (slideplayer).

Tratamiento (fig. 15.34)

## Amiloidosis - Tratamiento

### • AMILOIDOSIS AL

#### • Quimioterapia:

- Melfalán - Prednisona
- No utilidad de la colchicina

#### • Trasplante autólogo de M.Osea

- En casos seleccionados (<70 años; FE> 55; Cr <2, colemia <2; TIV < 15mm; no mieloma).

### • AMILOIDOSIS AA

#### • Tratamiento de la patología subyacente

#### • Colchicina

- Muy efectiva en FMF a dosis de 1- 1.2 mg/d
- Casos puntuales: en Enf inflam intestinal, supuración

Fig. 15.34 Tratamiento de la amiloidosis (slideplayer).

- *Amiloidosis primaria (AL)*:

a. *Pacientes menores de 65 años, buen estado general, función cardíaca preservada y menos de tres órganos afectados*: quimioterapia con *melfalán* a dosis altas y rescate con *trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos*. En los pacientes que logran alcanzar respuesta completa, la supervivencia puede superar los 10 años.

b. *Resto de pacientes*: quimioterapia con agentes alquilantes a dosis más bajas y esteroides: *melfalán* y *dexametasona*. Los resultados de este esquema son insatisfactorios y la muerte sobreviene en muchos casos por insuficiencia cardíaca o fallo renal, con una mediana de supervivencia de 2-3 años. El principal factor pronóstico adverso es la afectación cardíaca en el momento del diagnóstico. Se pueden usar fármacos inhibidores del proteasoma: *bortezomib* e inmunomodulares: *lenalidomida*.

- *Amiloidosis secundaria (AA)*: se trata corrigiendo la enfermedad de base. Colchicina.

## 15.6 Mieloma múltiple (MM)

El MM, *mielomatosis o enfermedad de Kahler* es una *proliferación neoplásica de células plasmáticas*, caracterizada por la acumulación clonal de células plasmáticas atípicas en la médula ósea, síntesis de Igs, existencia de una proteína detectable en suero/orina y daño tisular. Es la neoplasia hematológica más frecuente tras el LNH. Su incidencia se estima en 4 casos por cada 100.000 habitantes/año, siendo similar en ambos sexos. Es más frecuente en personas mayores de 50 años. Un 60 % de los mielomas son IgG, un 20 % IgA y un 15 % son mielomas de cadenas ligeras.

### Etiopatogenia (figs. 15.35-15.36)

La etiología del MM no se conoce. Se han identificado factores predisponentes genéticos y ambientales (irradiación ionizante). La célula neoplásica predominante en el MM es la *célula plasmática madura*.

En su transformación maligna, la célula plasmática sufre una serie de episodios oncogénicos que comienzan con *translocaciones* en los genes de las Igs que determina una *inestabilidad genética* y *mutaciones somáticas* responsables del *fenotipo tumoral*. En el proceso de transformación maligna de las células plasmáticas intervienen *translocaciones del gen de las cadenas pesadas de las Igs (IGH)*, *delección del cromosoma 13: del(13q14)*, *ganancia génica de la región 1q21* y *desregulación de ciertos oncogenes: H-ras, c-myc y BCL-2*. Además, pueden producirse delecciones en el cromosoma 17p13 que afectan al gen supresor *p53* con mal pronóstico.

La expansión del clon maligno se produce por interacción con el estroma medular. La adhesión de las células plasmáticas a las células estromales favorece la producción de *citoquinas (IL-6)* y *factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)* que ponen en marcha mecanismos de proliferación celular, inhibición de la apoptosis y angiogénesis.

Por otra parte, la interacción de la célula plasmática neoplásica con el estroma favorece la producción de *factores de activación osteoclástica* (ligando de RANK o RANKL) y DKK1. Se produce descenso en la producción del inhibidor de RANKL. La osteoprotegerina (OPG) provoca un desbalance en el eje RANKL/OPG con un aumento de la osteoclastogénesis y en la disminución de la osteoblastogénesis, responsables de las *lesiones osteolíticas*.

El acúmulo de células plasmáticas malignas provoca:

a. *Infiltración de la médula ósea*: con desarrollo de insuficiencia medular y pancitopenia periférica.

b. *Infiltración de otros órganos y tejidos*: se forman *plasmocitomas* localizados en un solo hueso (plasmocitoma óseo solitario) o fuera de la médula ósea (plasmocitoma extramedular).

c. Liberación de los productos sintetizados por las células mielomatosas: Ig completa con una sola clase de cadena pesada y una sola clase de cadena ligera (clon único): *Ig monoclonal*, *paraproteína monoclonal* o *componente monoclonal*. Es disfuncional y no protege frente a patógenos infecciosos. La situación más común es la presencia de una Ig completa más un exceso de cadenas ligeras. Por su bajo PM, las cadenas ligeras atraviesan el filtro glomerular y producen daño renal. La presencia de las cadenas ligeras en la orina es la llamada *proteinuria de Bence Jones*. Las cadenas ligeras también pueden depositarse en los tejidos en forma de *amiloides*.

En el 15 % de los mielomas las células neoplásicas segregan sólo cadenas ligeras. Se denominan *mieloma de cadenas ligeras* o *mieloma Bence Jones*. Las diferentes citoquinas modifican el balance osteólisis/osteosíntesis hacia la osteólisis (RANKL/OPG) que provocan destrucción del hueso e hipercalcemia.

- Disminución de la síntesis de Igs normales (inmunoparesia) que provoca aumento de las infecciones.

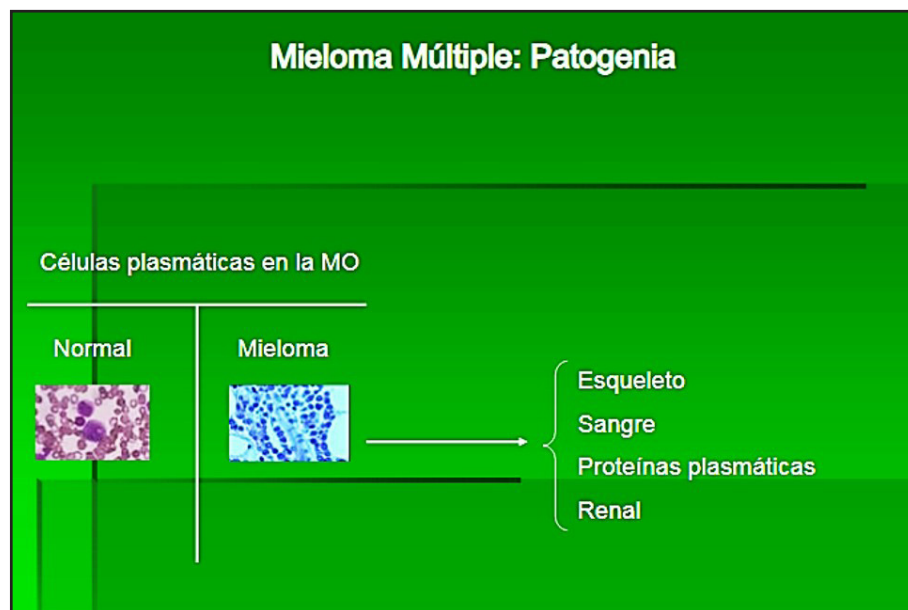


Fig. 15.35 Patogenia del mieloma múltiple (slideplayer).

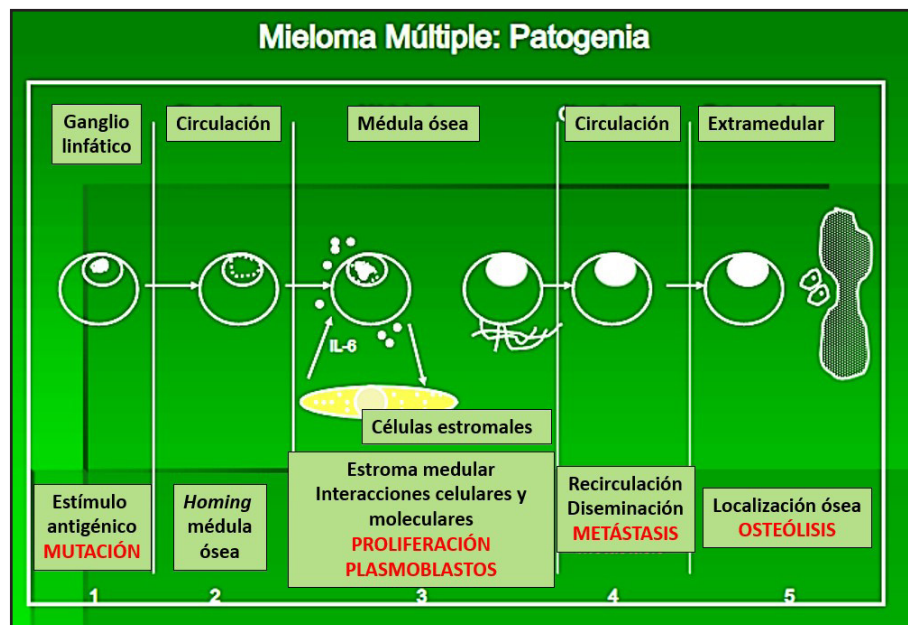


Fig. 15.36 Patogenia del mieloma múltiple (slideplayer).

### Fisiopatología (fig. 15.37)

MM: se presentan los factores que regulan la conexión entre célula plasmática (IGF1R, VEGFR, VCAM1, CD40, MUC1, Integrina  $\beta$ 7, IL6R, FGFR), la célula estromal de la médula ósea (VLA-4, CD40L, ICAM1, NF $\kappa$ B activation), los mecanismos de angiogénesis (VEGF, IGF1) y el hueso: osteoblastos (DKK1, OPG) y osteoclastos (CCR1, REANK, IL6, osteopontina).

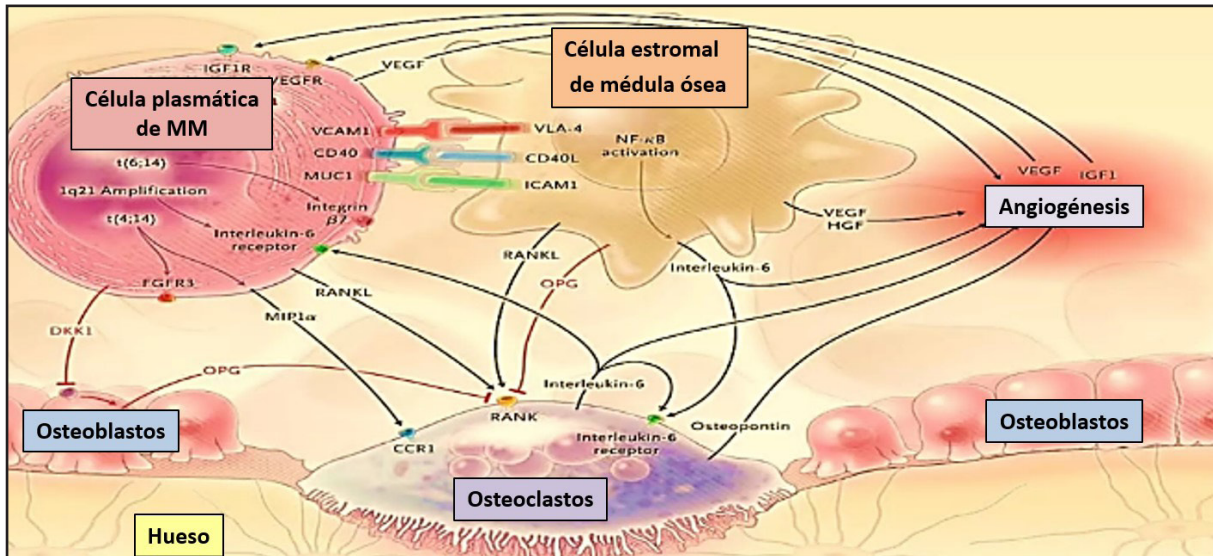


Fig. 15.37 Fisiopatología del MM (slideshare).

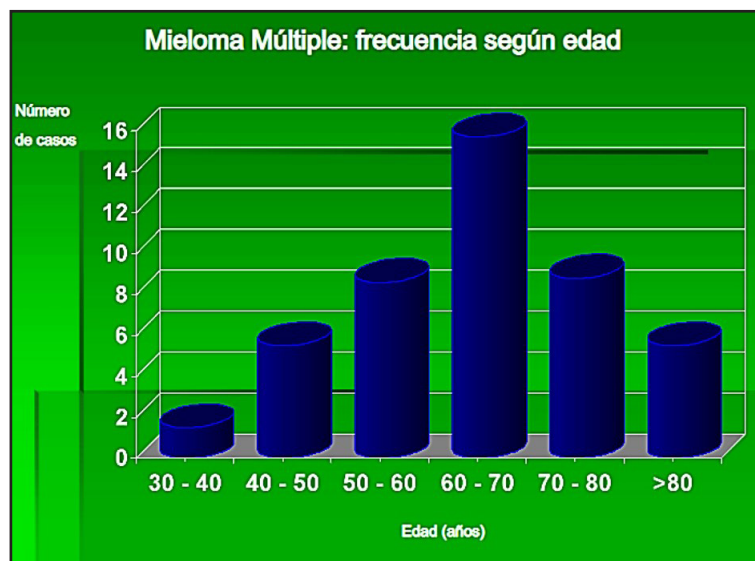


Fig. 15.38 Frecuencia del MM según edad (slideplayer).

### Diagnóstico (figs. 15.39 a 15.45)

- Hemograma: anemia normocítica y normocrómica, pancitopenia global por infiltración medular masiva. Hematíes aglutinados en “pilas de monedas” o *rouleaux*. Hb: descendida.
- Velocidad de sedimentación globular (VSG): suele estar muy elevada.
- Médula ósea: infiltración medular por células plasmáticas en diferentes grados de diferenciación: núcleo redondeado, excéntrico, sin nucléolos y un amplio citoplasma basófilo con un halo claro perinuclear que corresponde a un aparato de Golgi muy desarrollado. Muchas de ellas muestran atipías morfológicas, núcleos bilobulados o múltiples que forman sincitios y nucléolos evidentes. Pueden verse *plasmoblastos*.



- *Inmunofenotipo*: es muy útil para demostrar la clonalidad de las células plasmáticas presentes en la médula ósea. Las células plasmáticas expresan los marcadores CD38 y CD138. En contraste con la célula plasmática normal, las células mielomatosas se caracterizan por presentar Igs citoplasmáticas monoclonales: son CD19- y CD56+. La presencia de otros marcadores como CD28 o CD45 se ha asociado a evolución desfavorable. El CD117 marca evolución favorable.

- *Proteínas totales*: elevadas, debido a una producción excesiva de Ig monoclonal. En algunas ocasiones, la albúmina sérica están descendida, un dato frecuente en MM avanzados. La cifra de proteínas totales oscila entre 7 y 12 g/dl, aunque puede ser mayor.

- *Espectro electroforético y técnicas inmunológicas*: la electroforesis de las proteínas en el suero y/o la orina muestra una banda bien delimitada e intensamente teñida que corresponde a la *paraproteína monoclonal* o CM. En la mayoría de los casos la banda se encuentra en la región de las  $\gamma$ globulinas, dando lugar a una hipergammaglobulinemia a expensas de la Ig monoclonal, mientras que el resto de las Igs están descendidas (inmunoparesia). Un 50-60% de los mielomas son IgG, 30 % IgA y 2 % IgD. El 15 % restante corresponde a los mielomas que segregan sólo cadenas ligeras kappa o lambda o mielomas Bence Jones.

Mieloma Múltiple: Frecuencia según clase de Ig	
Clase de Ig	%
IgG	50 - 55
IgA	20 - 25
IgD	1 - 2
IgE	Muy infrecuente
Biclonal	0.5 - 1
No secretor	0.5 - 1
Bence Jones ( $\kappa$ ó $\lambda$ )	20

Fig. 15.39 Frecuencia según clase de Ig (slideplayer).

- *Orina*: se detectan *cadenas ligeras monoclonales kappa o lambda* (80 % de los pacientes). Se conoce como *proteinuria de Bence Jones* y tiene la propiedad de precipitar cuando la orina se calienta a 40-60°C, volviendo a solubilizarse a 100 °C.

- *Niveles de cadenas ligeras libres en suero (CLLs)*: son útiles en los casos de MM de cadenas ligeras y el MM no secretor.

- *Urea, creatinina, calcio y ácido úrico*: elevados.

- *Albuminuria*: indicativa de nefropatía.

- *Hipoalbuminemia y aumento de la proteína C reactiva (PCR)*: por la acción de la IL-6.

- *Lactatodeshidrogenasa (LDH) y  $\beta$ 2-microglobulina*: aumentadas.

- *Citogenética*: translocación del cromosoma 14q32; ganancia del brazo largo del cromosoma 1, cromosoma 11q, 4p, 6p, 16q. Locus de oncogenes: myc, ras, bcl2.

- *Hallazgos radiológicos*: destrucción ósea del mieloma se manifiesta por *lesiones osteolíticas únicas o múltiples*, con un característico aspecto en sacabocados, sin reacción osteosclerótica. Huesos más afectados: cráneo, vértebras, costillas, pelvis y región proximal de huesos largos. Son frecuentes la osteoporosis generalizada y las fracturas patológicas. Las lesiones óseas se detectan por Rx simple en el 75 % de los pacientes. Se destaca el valor de la tomografía por emisión de positrones (PET) o combinada con TC (PET-TC), en la estadificación y en el seguimiento de pacientes con mínima o ausente secreción de CM.

Mieloma Múltiple: Laboratorio de Hematología	
<u>Hemograma</u>	
Anemia N-N	
Otras citopenias	
VHS > 100 mm/hora	
<u>Mielograma</u>	
Celularidad ↑	
Infiltración parcelar	
Series normales ↓	
Células plasmáticas ↑	

Fig. 15.40 MM: hemograma y mielograma (slideplayer).

Mieloma Múltiple: Citogenética y oncogénesis	
<u>Translocaciones recíprocas</u>	
• Cromosoma 14 (cadenas H)	
Afecta locus de genes para V, D, J, C...	
• Cromosomas 11q, 4p, 6p, 16q	
Locus de <b>oncogenes</b>	
(F. de crecimiento y sus receptores, y F. reguladores)	
Ej. Myc, ras, bcl-2	

Fig. 15.41 MM: citogenética y oncogénesis (slideplayer).

En las **figs. 15.42-15.43** se observa frotis de médula ósea de un mieloma múltiple IgG. Células plasmáticas de tamaño variable, núcleo en general excéntrico (una de ellas binucleada) y citoplasma amplio de intensa basofilia con claridad perinuclear (arcoplasma)

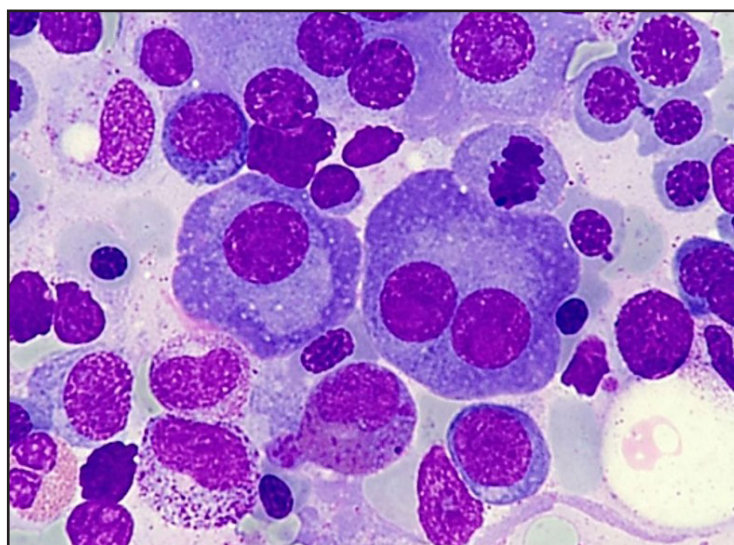
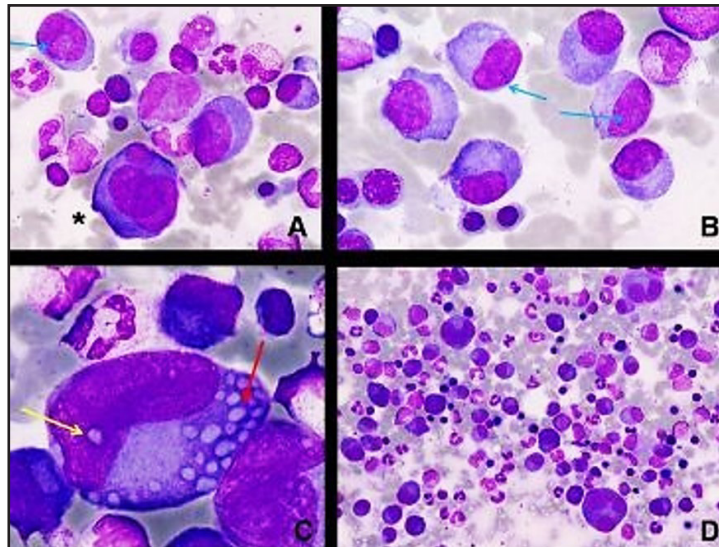


Fig. 15.42 MM: frotis de médula ósea (Atlas de Gech).



**Fig. 15.43 MM: frotis de médula ósea** (Atlas de Gech).

Infiltración de médula ósea (D) por células plasmáticas de tamaño variable y núcleo excéntrico, algunas de ellas bi y trinucleadas (asterisco). En las imágenes A y B se observan células plasmáticas con nucleolo visible (flechas azules). En la imagen C se observan cuerpos de Russell (flecha roja) y de Dutcher (flecha amarilla).

#### Clínica (15.44-15.45)

- *Dolor óseo*: es la manifestación inicial en un 80 % de los pacientes. Se localiza en: columna, costillas, pelvis y raíz de las extremidades. Ejemplos típicos son el dolor en la columna por aplastamiento vertebral o la fractura de cadera que se manifiesta como dolor agudo e impotencia funcional.
- *Debilidad y la astenia* asociadas al *síndrome anémico* y a la deshidratación secundaria a las alteraciones del túbulo renal proximal.
- *Infecciones de repetición*.
- *Insuficiencia renal*.
- *Exploración física*: palidez, dolor óseo a la compresión, visceromegalias. Cíatalgia o una paraparesia espástica si hay compresión medular por un plasmocitoma.

### Mieloma Múltiple: Clínica

- Esqueleto
- Infecciones
- Síntomas neurológicos
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia medular

- Hipercalcemia
- Síndrome de hiperviscosidad

### Criterios diagnósticos

**Fig. 15.44 Clínica: criterios diagnósticos** (slideplayer).

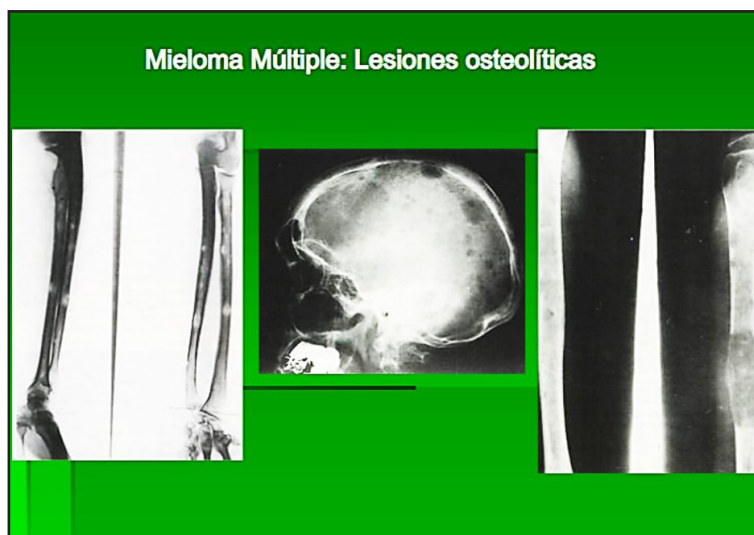


Fig. 15.45 MM: lesiones osteolíticas (slideplayer).

### Complicaciones

- **Insuficiencia renal:** se presenta en el 50 % de los pacientes. La etiología es multifactorial, siendo la excreción de cadenas ligeras la que produce daño renal. Puede verse una *tubulopatía por depósito de cadenas ligeras*. El examen microscópico de la biopsia renal revela densos cilindros proteicos acompañados de células gigantes. Otros factores que contribuyen son: hipercalcemia, hiperuricemia, depósito de amiloide, infiltración renal por células plasmáticas, deshidratación e infecciones urinarias a repetición.

- **Fracturas patológicas:** debidas a *lesiones osteolíticas* en los huesos largos, vertebrales o las costales, secundarias a osteoporosis. Su resolución suele ser complicada y requerir asistencia quirúrgica por el elevado riesgo de fracaso de la consolidación.

- **Infecciones de repetición:** es la principal causa de muerte en el mieloma (50 %). Son consecuencia de la *inmunosupresión humoral y celular*: la disminución de las Igs normales conlleva a un déficit de la opsonización, pero además existen profundos trastornos de la inmunidad celular por la secreción de citoquinas. La situación se agrava por la neutropenia secundaria al tratamiento mielosupresor. Infecciones más frecuentes: neumonías (50 %), tracto urinario (30 %) y bacteriemias.

- **Hipercalcemia:** secundaria a la *resorción ósea*. Causa: náuseas, vómitos, estreñimiento, diabetes insípida nefrogénica y encefalopatía.

- **Complicaciones neurológicas:** *radiculopatía* secundaria a la compresión radicular por un plasmocitoma o por aplastamiento vertebral. Puede ocasionar una *paraplejía irreversible*.

En el **cuadro 15.2** se presenta el diagnóstico diferencial de las gammopatías monoclonales de origen incierto/mieloma quiescente/MM.

Diagnóstico diferencial de las gammopatías monoclonales de sistema incierto/mieloma quiescente/mieloma múltiple <sup>1</sup>		
GMSI	Mieloma quiescente	MM
Proteína M < 3 g/dl < 10% de células plasmáticas en MO Asintomático Ausencia de lesiones osteolíticas	Proteína M > 3 g/dl > 10% de células plasmáticas en MO Asintomático Ausencia de lesiones osteolíticas	Proteína M > 3 g/dl > 10% de células plasmáticas en MO Sintomático Lesiones osteolíticas
GMSI: gammopatías monoclonales de sistema incierto; MM: mieloma múltiple; MO: médula ósea.		

Cuadro 15.2



## Variantes del mieloma

- **Mieloma quiescente (*smoldering myeloma*):** el CM sérico es mayor de 3 g/dl y/o la infiltración plasmática medular es superior al 10 %. El paciente está asintomático y puede permanecer estable durante mucho tiempo. En general no debe ser tratado hasta que aparezcan signos de progresión. Se requiere un seguimiento estrecho cada 3-6 meses, ya que existe un riesgo de progresión del 10 % cada año durante los primeros 5 años.

- **Plasmocitoma solitario:** menos del 10 % de las neoplasias de células plasmáticas. Se presenta como un tumor localizado de células plasmáticas clonales. El aspirado medular debe ser normal y no deben existir otras lesiones demostrables. Puede coexistir con un CM detectable en suero u orina. Se distinguen dos tipos principales:

**a. Plasmocitoma óseo:** la mayoría de los casos se presentan en huesos del raquis.

**b. Plasmocitoma extraóseo:** más frecuente en el subepitelio de los tractos respiratorio (senos paranasales, nasofaringe, laringe) y digestivo superior. Tiene mejor pronóstico, con una mejor respuesta al tratamiento y menor tasa de progresión a MM que el plasmocitoma óseo.

- **Mieloma no secretor:** se definen así aquellos mielomas en los que no se detecta una proteína monoclonal en suero o en orina. En ocasiones la proteína monoclonal puede observarse en el citoplasma de la célula plasmática. Salvo en la menor incidencia de insuficiencia renal, este tipo de MM se comportan de la misma manera que el mieloma clásico.

- **Leucemia de células plasmáticas (LCP):** el diagnóstico se realiza cuando se detectan células plasmáticas en sangre periférica en un porcentaje superior al 20 % del recuento leucocitario o si la cifra absoluta supera 2.000 células/ $\mu$ l. El cuadro clínico incluye anemia profunda y hepatoesplenomegalia. Su curso es muy invasivo, con una supervivencia pobre, aunque con los nuevos fármacos de MM y el auto-TPH o alo-TPH en los pacientes más jóvenes ha mejorado. La LCP puede aparecer durante la evolución de un mieloma avanzado (LCP secundaria) o en el momento del diagnóstico (LCP *de novo*).

- **Mieloma osteosclerótico:** se caracteriza por la aparición predominante de *lesiones óseas escleróticas y polineuropatía periférica con afectación motora*. En ocasiones puede formar parte del síndrome POEMS, siglas que significan polineuropatía, lesiones osteoscleróticas, endocrinopatía, componente My alteraciones de la piel (*skin*).

## Tratamiento (fig. 15.46-15.47)

En los pacientes con MM asintomáticos sin clínica activa no se recomienda iniciar tratamiento anti-neoplásico. En los paciente con MM sintomático, hay que distinguir entre los de edad superior a 65-70, años en los que no están indicadas las terapias de intensificación con trasplante autólogo y los pacientes por debajo de dicha edad que son candidatos a trasplante autólogo.

- **Medidas de soporte:**

- **Tratamiento del dolor:** uso escalonado de *analgésicos*.

- **Hidratación, evitar fármacos nefrotóxicos y movilización.** Bisfosfonatos (ej. *zolendronato* 4 mg i.v. mensual) para la osteoporosis y osteólisis.

- **Eritropoyetina:** en caso de anemia.

- **Tratamiento específico: quimioterapia, trasplante autólogo y nuevos agentes.**

- **Tratamiento inicial del MM:** *agentes alquilantes con corticoides: melfalán y prednisona* durante 4 días seguidos cada 4 semanas (MP). También se empleó *poliquimioterapia intravenosa*: esquema VAD: *vincristina, doxorubicina y dexametasona* o alternativas como VBCMP: *vincristina, carmustina [BCNU] y ciclofosfamida, melfalán y prednisona*)/VBAD: *vincristina, carmustina [BCNU], adriamicina y dexametasona*. Con estos tratamientos se conseguía una respuesta objetiva en el 30-50 %, pero con escasas remisiones completas (< 15 %) y medianas de supervivencia a los 3 años. Estos esquemas han sido sustituidos por nuevos fármacos no citostáticos.

- **Trasplante de progenitores hematopoyéticos (auto-TPH):** *melfalán* en dosis altas (200 mg/m<sup>2</sup>) seguido de *auto-TPH* que incrementa significativamente la tasa de respuestas completas y la supervivencia, con una toxicidad aceptable (< 2 % de mortalidad). Es el tratamiento estándar en pacientes menores de 65-70 años. Con auto-TPH se consiguen hasta un 80 % de respuestas objetivas, de las que un 30-50 % son remisiones completas (desaparición del CM). Sin embargo, solo un tercio de los pacientes que obtienen remisiones completas permanecen vivos y libres de enfermedad a largo plazo (el 10 % del total). Tras el auto-TPH, la gran mayoría de los pacientes recaen, debido a la persistencia de células resistentes a las dosis altas de quimioterapia. Se han desarrollado nuevos fármacos y estrategias de consolidación y mantenimiento. La realización de un segundo trasplante autólogo se ha mostrado eficaz cuando con el primero no se alcanza la remisión completa, o si se produce recaída tras 18 meses de una respuesta óptima, aunque si se confirman los resultados de los nuevos fármacos de segunda generación: *carfilzomib*, *daratumumab* y otros, muchas indicaciones de segundos trasplantes podrán evitarse.

- **Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH):** se asocia con una alta mortalidad y el efecto aloinmune del injerto contra tumor es limitado en el MM. Por tal motivo este tipo de trasplante se considera una opción sólo para un reducido grupo de pacientes muy jóvenes con hermano (HLA) idéntico cuya enfermedad tenga características de muy mal pronóstico.

- **Nuevos fármacos para el tratamiento del MM.**

Los más desarrollados son los *inhibidores de los proteasomas* (IP) y los *agentes inmunomoduladores* (IMiD).

**IP:** *bortezomib*: fue el primer fármaco diseñado para inhibir el proteasoma, una organela que degrada las proteínas ubiquitinadas. La vía ubiquitina-proteasoma desempeña un papel esencial en la regulación del recambio de determinadas proteínas. La inhibición del proteasoma evita la proteólisis dirigida y afecta a múltiples cascadas de señalización intracelular, lo que origina, en última instancia, la muerte de la célula neoplásica. El *bortezomib*, en dosis de 1,3 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa los días 1, 4, 8 y 11 en ciclos de 21 días, demostró eficacia tanto en primera línea como en pacientes con mieloma refractarios o en recaída. Un estudio aleatorizado realizado en pacientes mayores no candidatos a trasplante, la combinación de *melfalán* + *prednisona* ± *bortezomib* (VMP) logró una tasa de respuestas superior al 74 % con un 33 % de remisiones. Se dispone de una nueva generación de IP: *carfilzomib* o *ixazomib*.

**IMiD:** *talidomida*, *lenalidomida* y *pomalidomida*. Su mecanismo de acción incluye citotoxicidad directa, inhibición de la angiogénesis y activación de la respuesta inmune.

Estos agentes son eficaces en pacientes con MM refractarios o en recaída tras la quimioterapia convencional o tras esquemas de *bortezomib*. El esquema de *lenalidomida* + *dexametasona* (Rd), para pacientes en primera línea no candidatos a autotrasplante ha sido recientemente aprobado.

- Pacientes menores de 65-70 años: candidatos a autotrasplante, las combinaciones de fármacos como *bortezomib* + *talidomida* + *dexametasona* (VTD), *bortezomib* + *lenalidomida* + *dexametasona* (VRD), *bortezomib* ± *adriamicina liposomal* + *dexametasona* (PAD) o *ciclofosfamida* + *bortezomib* + *dexametasona* (CiBorD), producen tasas de respuestas que llegan casi al 100 %, de las que el 15-40 % son remisiones completas muy duraderas, con una toxicidad aceptable.

Una estrategia recomendable actual es un triplete combinando un IP + IMiD + esteroides. En los pacientes que recaen o progresan, resulta razonable emplear fármacos previamente no utilizados y sin resistencia cruzada, incluyendo el empleo de nuevos agentes como *pomalidomida*, *carfilzomib*, *ixazomib* o anticuerpos monoclonales: *elotuzumab* (anti-SLAMF7) o *daratumumab* (anti-CD38). La combinación de *carfilzomib* con *lenalidomida* + *dexametasona* es muy eficaz y consigue más de 2 años de SLP con una alta tasa de respuestas completas, por lo que es muy recomendable. Por otra parte, se debe valorar la inclusión de los pacientes con nuevos fármacos y combinaciones, incluyendo estrategias de inmunoterapia como *pembrolizumab*, CAR-T cells, etc.

- **Radioterapia:** se utiliza para el tratamiento del plasmocitoma solitario en dosis de 40 Gy. En dosis menores es útil para calmar el dolor producido por lesiones osteolíticas focales, resistencia a la quimioterapia o fracturas patológicas.

- **Cirugía:** laminectomía descompresiva es la terapia más efectiva para resolver los déficits neurológicos ocasionados por los tumores mielomatosos extradurales que comprimen la médula espinal. Otro tipo de cirugía cuando hay una lesión focal con destrucción masiva de una vértebra es la cimentación vertebral externa con balón percutáneo (cifoplastia).

TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE			
1950	2006	2007	2009
Melfalán más Prednisona	Talidomida	Lenalidomida	Bortezomib
Agente alquilante (mostaza nitrogenada)	Inhibidor de Angiogénesis	Inhibidor de Angiogénesis	Inhibidor de Proteosomas
Sobrevida 24 - 36 meses	Sobrevida 45 - 52 meses	Sobrevida 96% a un año	Sobrevida 81% a 3 años

Fig. 15.46 MM: tratamiento (slideplayer).

En la **fig. 15.47** se muestran las fases evolutivas del MM.

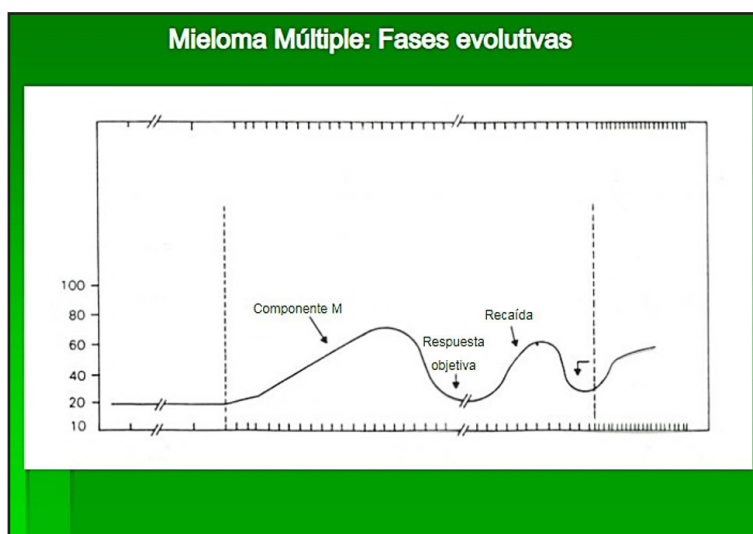


Fig. 15.47 MM: fases evolutivas (slideplayer).

## Referencias

- Bartel TB et al. F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma. *Blood* 114:2068-76, 2009.
- Bianchi G et al. The heavy chain diseases: clinical and pathologic features. *Oncology* 28:45-53, 2014.
- Blade J et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma beyond 2010. *Blood* 115:3655-63, 2010.

- Castillo JJ et al. Recommendations for the diagnosis and initial evaluation of patients with Waldenström macroglobulinaemia: A Task Force from the 8th International Workshop on WM. *Br J Haematol* 175(1):77-86, 2016.
- Cohen AD, Comenzo RL. Systemic light-chain amyloidosis: advances in diagnosis, prognosis and therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 287-94, 2010.
- Dimopoulos MA et al. Daratumumab, lenalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 374:1319-31, 2016.
- Dispenzieri A et al. Treatment of immunoglobulin light chain amyloidosis: Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Statement. *Mayo Clin Proc* 90(8):1054-81, 2015.
- Heher EC et al. Kidney disease associated with plasma cell dyscrasias. *Blood* 116:1397-404, 2010.
- Ibáñez Moreno JA et al. Afectación renal en gammapatías monoclonales. *Rev Esp Patol* 55(1):4-11, 2022.
- Kumar S et al. International myeloma working group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 17:e328-e346, 2016.
- Leblond V et al. Treatment recommendations from the 8th International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Blood* 128(10):1321-8, 2016.
- Ludwig H et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia* 28(5):981-92, 2014.
- Mateos MV et al. Treatment for patients with newly diagnosed multiple myeloma in 2015. *Blood Rev* 29(6):387-403, 2015.
- Merino M et al. Optimización del manejo de pacientes con mieloma múltiple en España: una medida del retorno social de la inversión. *Eur J Cancer Care (inglés)* 1(6):e13706, 2022.
- Moreau P et al. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood* 125:3076-84, 2015.
- Ocio EM et al. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the IMWG. *Leukemia* 28(3):525-42, 2014.
- Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 364:1046-60, 2011.
- Povar-Echeverría M et al. Amiloidosis cardíaca: revisión de una serie de casos. *Arco Cardiol Mex* 90(3):259-265, 2020.
- Rajkumar SV et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 15:e538-e548, 2014.
- Rajkumar SV et al. Smoldering multiple myeloma. *Blood* 125(20):3069-75, 2015.
- Stewart KA et al. How I treat multiple myeloma in younger patients. *Blood* 114:5436-43, 2009.
- Treon SP et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 367(9):826-33, 2012.
- Wilson I et al. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *Ann Intern Med*, doi.org/10.7326/AITC202212200.

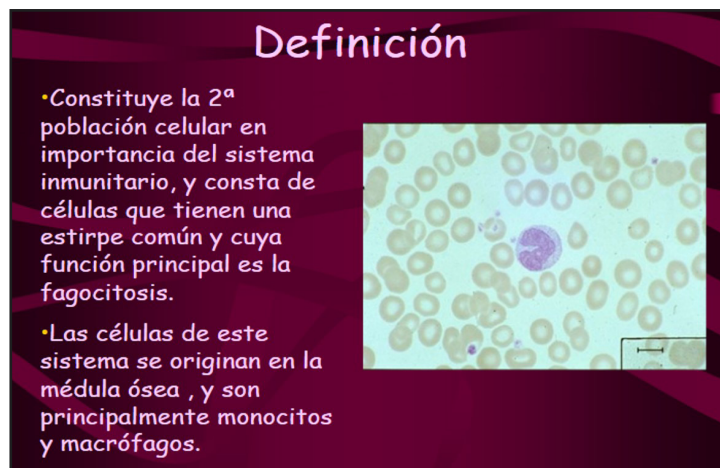


# CAPÍTULO 16

## SISTEMA MONONUCLEAR FAGOCÍTICO

### 16.1 SMF

Aschoff y Kiyona (1924) propusieron el término *sistema retículoendotelial* (SRE) para designar a un conjunto de células de origen común y funciones de fagocitosis y destrucción de sustancias extrañas. En 1969 surgió la idea de agrupar todas las células fagocíticas mononucleadas en un sistema denominado *sistema mononuclear fagocítico* (SMF) que incluye: monocitos, macrófagos, histiocitos y células dendríticas con un rol en la inmunidad innata y adquirida (**fig. 16.1**).



**Fig. 16.1** SMF (slideplayer).

### Ontogenia

El SMF se genera a partir de las *células madre pluripotentes* de la médula ósea con varios estados de diferenciación: *monoblastos* → *promonocitos* → *monocitos* que pasan de la sangre a los tejidos donde se transforman en los *macrófagos tisulares* (**figs. 16.2-16.3**):

- Tejido conectivo: *histiocitos*.
- Piel: *células de Langhans*.
- Hígado: *células de Kupffer*.
- Timo: *células interdigitadas*.
- Bazo: *macrófagos de pulpa roja*.
- Ganglios linfáticos: *células dendríticas (CD)*.
- Hueso: *osteoclastos*.
- Médula ósea: *macrófagos residentes*.
- Sinovial: *macrófago tipo A*.

- Pulmón: *macrófagos alveolares*.
- Glándulas endocrinas: *macrófagos*.
- Sistema nervioso: *microglías*.
- Inflamación: *macrófagos de exudado, células multinucleadas*

En médula ósea existe un precursor conocido como *progenitor de las células macrofágicas-dentríticas* (pCMD) que expresan el receptor para el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF): el CD115 y el receptor de la quimioquina: CX3CR1. Los pCD se agrupan en dos grandes poblaciones: *pCD mieloides* y *pCD plasmocitoides*.

a. *pCD mieloides*: presentan los marcadores: CD11b, CD11c, CD13, CD14, CD33 y se subclasifican en: pCD mieloides tipo 1: CD141 y pCD mieloides tipo 2: CD1c.

b. *pCD plasmocitoides*: con ARNm de la cadena  $\alpha$  del receptor de célula T y producen grandes cantidades de interferón.

COMPONENTE	TIPO CELULAR SEGUN UBICACION
Médula ósea	Monoblastos, promonocitos, monocitos
Sangre	Monocitos
Tejidos	Tejido conectivo (histiocito) Piel (Langhans), Hígado (Kupffer), Timo Bazo (MØ de pulpa roja) Ganglios (MØ libres y fijos) Médula ósea (MØ residente) Hueso (osteoclasto), Sinovial (tipo A) Pulmón (MØ alveolar), Digestivo (GALT)
Cavidades	MØ pleurales y peritoneales
Inflamación	MØ de exudado, células epiteliadas, células gigantes multinucleadas

Fig. 16.2 Componentes del SMF (slideplayer).

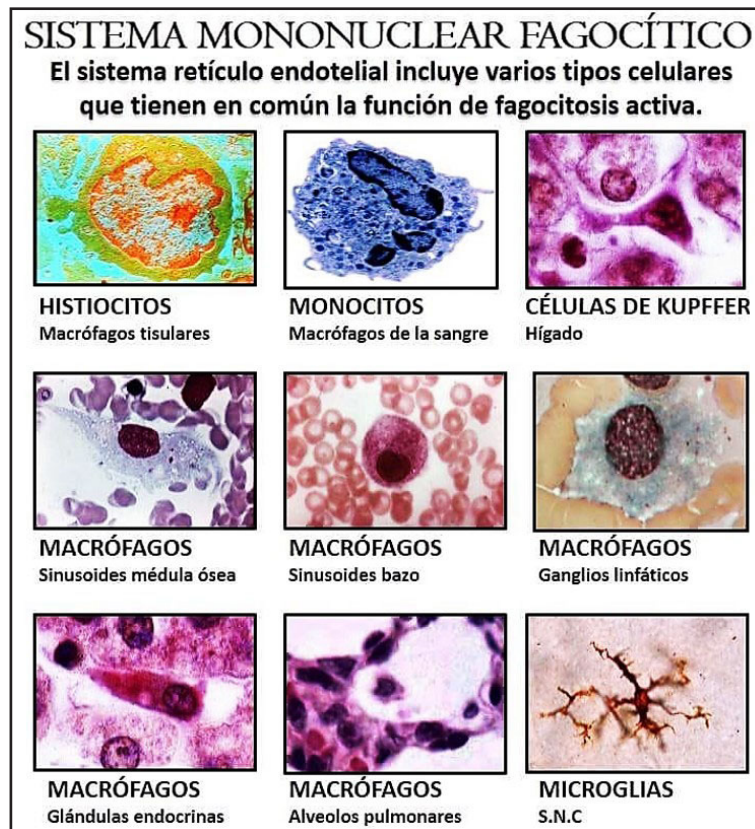


Fig. 16.3 Componentes del SMF (Baryol A.).

### Desarrollo y maduración de los monocitos (figs. 16.4-16.5)

Los *precursores monocíticos* (*monoblastos*) pasan a *monocitos* en la médula ósea en unos 6 días. Los monocitos pueden permanecer en la médula ósea hasta 1 día, pero enseguida alcanzan la sangre periférica, ya que no existe un *pool* medular de monocitos. Un adulto sano produce alrededor de  $9,5 \times 10^8$  monocitos diarios.

Para su desarrollo y maduración se activan por acción de moléculas de adhesión y mediadores químicos quimiotácticos: C5a, citoquinas (familia IL8), factores de crecimiento (PDGF, TGF $\beta$ ), fragmentos del metabolismo de colágeno, fibronectina y fibrinopéptidos.

## Desarrollo y Maduración

- Desarrollo:
  - Se origina en médula ósea (monoblasto)
  - La 1ª cel. en sangre periférica Monocito (incompletamente diferenciada).
  - Emigran por endotelio, acción controlada por moléculas de adhesión y mediadores químicos con propiedades quimiotácticas y de activación tales como:
    - C5a
    - Citoquinas (familia IL-8)
    - factores de crecimiento (PDGF, TGF- $\beta$ )
    - frgmentos del metabolismo de colágeno
    - fibronectina y fibrinopéptidos

Fig. 16.4 Desarrollo y maduración de los monocitos (slideplayer).

**Monocitos (fig. 16.5):** diámetro: 10-15  $\mu\text{m}$ , densidad: 300x  $\text{m}^3$ , esféricos, núcleo grande en herradura, citoplasma abundante, con lisosomas, vacuolas fagocíticas, filamentos citoesqueléticos, Golgi y RER bien desarrollados. Vida media: 1 día y medio.

## Monocitos

- Diámetro: 10-15  $\mu\text{m}$
- Densidad: 300Mo.x  $\text{m}^3$
- Ubicación: Sangre
- Descripción: cel. Esférica, núcleo grande (herradura), citoplasma abundante, con gránulos (lisosomas), vacuolas fagocíticas, filamentos citoesqueléticos, migran fácilmente, golgi y RER abundante y desarrollados.
- Vida  $\frac{1}{2}$ :  $1\frac{1}{2}$  día

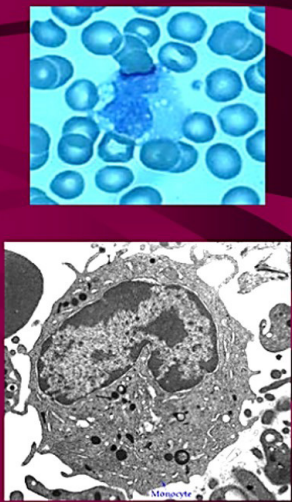


Fig. 16.5 Monocitos (slideplayer).

**Macrófagos (fig. 16.6):** los monocitos permanecen 2-3 días en la sangre periférica permanecen y, por diapédesis, emigran a los tejidos, donde se transforman en *macrófagos* con funciones especializadas. Los macrófagos son células grandes ovaladas de diámetro 10-30  $\mu\text{m}$ , ubicados en los diferentes tejidos, de forma irregular, núcleo excéntrico, citoplasma con gránulos y vacuolas, proyecciones digitiformes, Golgi y RER prominentes, toman nombres según su ubicación y tienen como misión: eliminar gérmenes, células apoptóticas y desechos celulares.



En respuesta a un estímulo antigénico (endotoxinas bacterianas o inflamación) el macrófago tisular libera *factores de crecimiento*: factor estimulante de colonias macrófagos (M-CSF) y de granulocitos/macrófagos (GM-CSF), *IL 1* y *factor de necrosis tumoral* (TNF). La liberación de *quimioquinas* locales (CCL2, CCL7) determina la emigración desde la médula a los tejidos. Las células del SMF se identifican mediante: morfología convencional, tinciones citoquímicas y citometría de flujo de antígenos de superficie.



Fig. 16.6 Macrófagos (slideplayer).

#### Activación de los macrófagos (Figs. 16.7-16.8)

La activación de los macrófagos determina aumento de:

- Actividad microbicida.
- Quimiotactismo.
- Fagocitosis inmune y no inmune.
- Expresión de antígenos leucocitarios humanos de clase II.
- Receptores para el fragmento cristalizante (Fc) de las Igs y C3.
- Liberación de diversas citoquinas (IL-1, TNF, IFN- $\alpha$  IFN- $\beta$ ), activadores de la fibrinólisis, prostaglandinas y factores de crecimiento.

Los macrófagos cuando se activan aumentan de tamaño; se incrementan sus enzimas lisosomales; tienen un metabolismo más activo y aumentan su capacidad de fagocitosis.

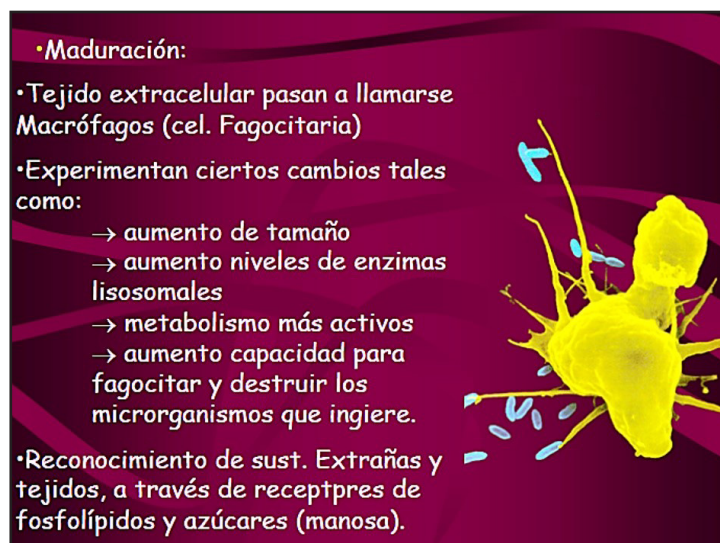


Fig. 16.7 Maduración de los macrófagos (slideplayer).





Fig. 16.8 Activación de los macrófagos (slideplayer).

### Funciones de los macrófagos (fig. 16.9)

#### a. Función antimicrobiana.

Los macrófagos activados eliminan microorganismos: micobacterias, *Toxoplasma*, *Leishmania* y algunos hongos. En algunas ocasiones, los microorganismos son capaces de sobrevivir e incluso multiplicarse en el interior del macrófago, generando una fusión de los mismos que generan *células gigantes* que conforman *granulomas*.

#### b. Eliminación de células envejecidas, apoptóticas y agentes extraños.

Los macrófagos se encargan de retirar de la circulación los hematíes senescentes y células apoptóticas, proteínas desnaturalizadas, lípidos, sustancias tóxicas y agentes extraños.

#### c. Función mediadora de la respuesta inflamatoria.

Una vez en el foco inflamatorio, los monocitos secretan *citoquinas* que regulan la respuesta inflamatoria. Entre ellas, la IL-1 y el TNF- $\alpha$  adquieren una particular relevancia, ya que son responsables de la estimulación de la síntesis hepática de los reactantes de fase aguda (fibrinógeno, haptoglobina, proteína C reactiva), secreción de prostaglandinas, quimiotaxis-activación de neutrófilos, secreción de múltiples factores de crecimiento, acción pirógena, somnolencia, anorexia y proteólisis muscular. Las células del SMF son un componente clave de la inflamación y contribuyen a la patogenia de las enfermedades inflamatorias, incluyendo la arteriosclerosis.

#### d. Función inmune: defensa ante infecciones.

La participación del SMF en la respuesta inmune específica presenta un papel inductor y otro modulador que lleva a cabo el macrófago/célula dendrítica (CD) a través de las siguientes actividades:

- El material antigénico es fagocitado y procesado en fragmentos más pequeños por las *células presentadoras de antígeno* (CPA): células dendríticas (CD) y macrófagos. Una vez procesado, el fragmento antigénico se une a las moléculas del HLA y a los LT.

- Las CPA liberan distintas citoquinas: IL-1, TNF, IL-6, IL-10, algunos IFN y factores de crecimiento hematopoyético. Las funciones de las CD en la respuesta inmune adquirida son múltiples: su rol es crítico en la iniciación de la respuesta inmune, así como en el mantenimiento de la tolerancia a lo propio y la vigilancia inmune antitumoral.

#### e. Reparación.

Coagulación, neovascularización, resorción, remoción celular.

#### f. Metabolismo de lípidos.

Remoción de quilomicrones y lipoproteínas.



Fig. 16.9 Funciones de los macrófagos (slideplayer).

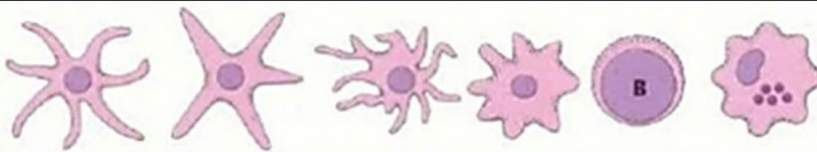
#### Productos secretados por los macrófagos (fig. 16.10)

Enzimas: lisozima, proteasas neutras, hidrolasas, proteasas ácidas.  
 Complemento: C1, C4, C2, C3, C5, factores B y D, inactivador C3b.  
 Inhibidores enzimáticos.  
 Proteínas de unión: transferrina, transcolabalamina, fibrinectina.  
 Superóxidos.  
 Lípidos bioactivos.  
 Activador de plaquetas.  
 Promotores de replicación.  
 Pirógenos endógenos.  
 Factores quimiotácticos.  
 Reguladores de síntesis.  
 Inhibidores de replicación.



Fig. 16.10 Productos secretados por los macrófagos (slideplayer).

## Marcadores celulares en el SMF (cuadro 16.1)

Marcadores celulares						
	Células de Langerhans	Células de interdigitadas	Células dendríticas foliculares	CDCG	Células B	Macrófagos
CPHclase II	+	+	-	+	+	+-
FcyR CD32	+	-	+	+	+	+
FcyR CD34	+-	-	-	-	-	+
CD35	+	-	+	+	+	+
CD21	-	-	elevada	baja	+	+
CD2	-	-	-	+	-	-
CD4	+	-	-	+	-	+
CD1a	+	-	-	-	-	-
CD40	?	elevada	+	baja	elevada	+
ENE	-	-	-	-	-	+
Fagocitosis	-	-	-	-	-	+

Cuadro 16.1 Marcadores celulares en el SMF.

## - Patología del SMF

### 16.2 Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH)

La LHH es un síndrome por pérdida de la regulación mediada por los LT Y NK que lleva a la proliferación por excesiva activación de LT-CD8+ e histiocitos, con altos niveles de citoquinas proinflamatorias y hemofagocitosis. Su incidencia aproximada es de 1,2 casos por millón de habitantes por año. La LHH puede encontrarse asociada a una gran variedad de condiciones tanto genéticas como adquiridas y ocurre en todas las edades.

- **Hemofagocitosis:** proceso por el que los macrófagos fagocitan las células sanguíneas del huésped. Se observan eritrocitos, plaquetas o leucocitos en el citoplasma de los macrófagos.

### Etiopatogenia

En la fig. 16.11 se presentan los factores desencadenantes y las enfermedades predisponentes.

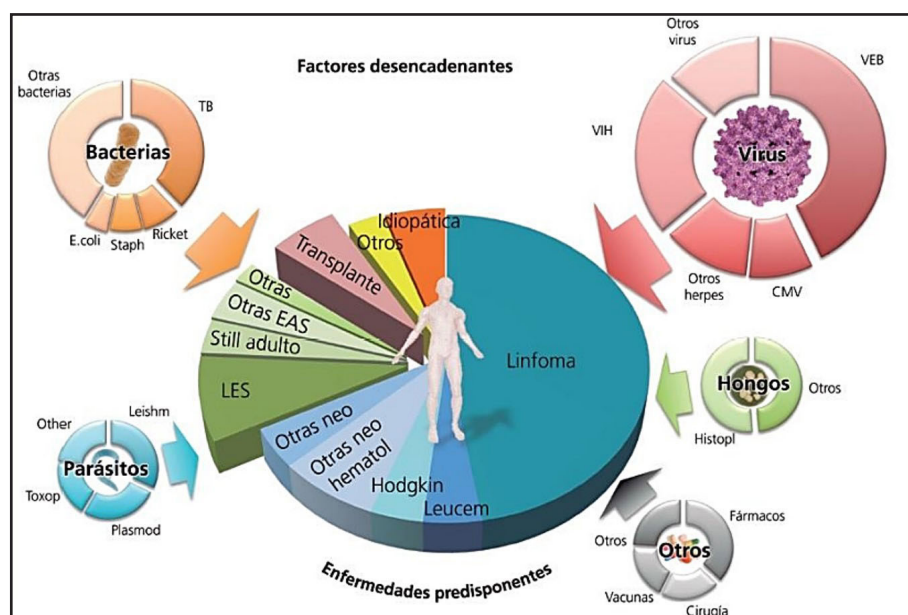


Fig. 16.11 Factores desencadenantes y enfermedades predisponentes en LHH (slideshare).

**Clasificación de la LHH (figs. 16.12-16.13):**

**a. Primaria:** linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (LHHF).

**b. Secundarias:**

A. Asociadas a infecciones:

- SHH asociada a infección viral.
- SHH asociada a infección bacteriana.
- SHH asociada a parasitosis.
- SHH asociada a infección fúngica.

B. Asociadas a enfermedades autoinmunes.

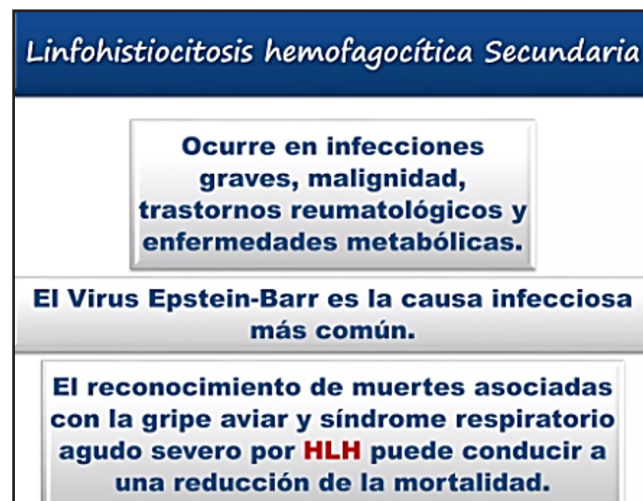
C. Asociadas a enfermedades malignas.

D. Asociadas a linfomas.

E. Asociadas a medicación.



**Fig. 16.12 LHH primaria** (slideshare).



**Fig. 16.13 LHH secundaria** (slideshare).



## Diagnóstico (fig. 16.14)



Fig. 16.14 Diagnóstico de LHH (slideshare).

- *Citopenias*: afectan a  $\geq 2$  líneas: anemia, plaquetopenia, leucopenia, neutropenia.
- *Alteraciones del perfil hepático*: *bilirrubina* y *transaminasas*: aumentadas; *triglicéridos*: aumentados  $> 265$  mg/dl.
- *Coagulopatía*: *fibrinógeno*: descendido  $< 1,5$  g/l; *dímero D*: aumentado.
- *Hb*: descendida  $< 10$  g/dl.
- *Ferritina*: aumentada  $> 500$  mg/l.
- *Receptor soluble IL-2 (sCD25)* y *marcador macrófagos activados (CD163)*: aumentados.
- *Células NK*: baja o nula actividad funcional.
- *Mutaciones*: PRF1, UNC13D, STXBP2, RAB27A, STX11, SH2D1A.
- *Médula ósea*: macrófagos de aspecto benigno que exhiben intensa fagocitosis de elementos formes: hematíes, leucocitos neutrófilos, eosinófilos, basófilos y linfocitos, así como de abundantes plaquetas (**fig. 16.15**).

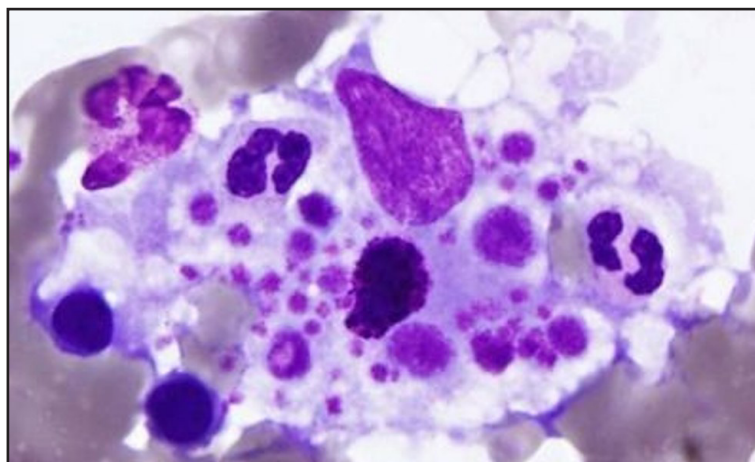


Fig. 16.15 Mielograma en LHH (Atlas de Gech).

### Clínica (fig. 16.16)



Fig. 16.16 Clínica de LHH (slideshare).

Se destaca una tríada: *fiebre prolongada, esplenomegalia y citopenias*.

### Tratamiento (fig. 16.17)



Fig. 16.17 Tratamiento de LHH (fesemi).

#### 1a. Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar

Se inicia durante el primer año de vida (1 de cada 50.000 nacimientos). La herencia es *autosómica recesiva* y en su fisiopatología subyace una *disfunción en las células NK y T*.

#### Diagnóstico

- *Pancitopenia periférica.*
- *Hipofibrinogenemia.*
- *Aumento de triglicéridos, betalipoproteínas y ferritina sérica.*
- *Genética:* alteraciones en diferentes cromosomas (9, 10 y otros) que afectan a genes codificadores de proteínas: perforinas, granzimas y serinproteasas que son fundamentales en los gránulos citolíticos de las células NK y los LT citotóxicos.
- *LCR:* hiperproteinorraquia y aumento de células mononucleadas.
- *Histopatología:* infiltración difusa por histiocitos atípicos y hemofagocitosis.

## Clínica

- Cuadro febril, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, afectación del SNC y evolución rápidamente fatal.

## Tratamiento

- QT: *inmunosupresores y quimioterapia proapoptótica con dexametasona y etopósido.*
- Terapia intratecal: *metotrexato e hidrocortizona.*
- Otros fármacos: *gammaglobulina antitímocítica (ATG) y ciclosporina A.*
- *Trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos.*

### 1b. Linfohistiocitosis hemofagocítica adquirida

Se presenta en adultos o niños mayores que no presentan historia familiar o alteración genética conocida. Sin embargo, es cada vez más frecuente en estos casos secundarios el hallazgo de alteraciones genéticas.

**Etiología:** el cuadro de hiperinflamación reactiva puede ser desencadenado por diferentes enfermedades: infecciosas, metabólicas, autoinmunes y neoplásicas. La variedad más importante, por su mayor frecuencia, es la LHH asociada a infecciones virales del grupo herpes (virus de Epstein-Barr: VEB). Cualquier infección viral, bacteriana, fúngica o por protozoos puede estar implicada en la LHH adquirida. Los linfomas asociados a esta LHH se suelen presentar en pacientes adultos y son con frecuencia de inmunofenotipo T.

El *síndrome de activación macrofágica* es una variante de la LHH adquirida que ocurre en pacientes con enfermedades inflamatorias o autoinmunes. Ha sido descrito en: artritis idiopática sistémica juvenil, LES y otras enfermedades reumáticas.

Las características clínicas del proceso son debidas a un aumento de la respuesta inflamatoria, secundarias a la secreción exagerada de *citoquinas proinflamatorias*: IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, IL-12 y M-CSF. Estos mediadores son secretados por los LT y los histiocitos activados que infiltran todos los tejidos y pueden culminar con necrosis tisular y fallo orgánico.

## Diagnóstico

- *Pancitopenia periférica.*
- *Pruebas de función hepática y de la hemostasia:* anómalas.
- *Reactantes de fase aguda:* aumentados.
- *Biopsia medular:* numerosos histiocitos que fagocitan hematíes, leucocitos y plaquetas. Este fenómeno de hemofagocitosis también se observan en bazo, hígado y ganglios linfáticos.

## Clínica

- Fiebre elevada, afectación del estado general, hepatoesplenomegalia, erupción cutánea y ocasional infiltrado pulmonar bilateral.

## Tratamiento

- *Inmunosupresores y quimioterapia proapoptótica con dexametasona y etopósido.*
- Terapia intratecal: *metotrexato e hidrocortizona.*
- Otros fármacos: *gammaglobulina antitímocítica (ATG) y ciclosporina A.*
- *Trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos.*
- *Rituximab:* útil para controlar la infección por VEB.

## 16.3 Histiocitosis

- **Histiocitosis no X tipo I:** grupo de síndromes con aumento anormal de histiocitos que abarcan a monocitos, células dendríticas y macrófagos.

- **Histiocitosis no X tipo II:**

- a. **Xantoma diseminatum:** benigno, con histioxantomatosis que afecta piel y mucosas.
- b. **Xantogranuloma juvenil:** benigno, con neoformaciones pápulo-nodulares histiocíticas.
- c. **Histiocitosis cefálica benigna:** histiocitosis cutánea autolimitada que afecta a niños.

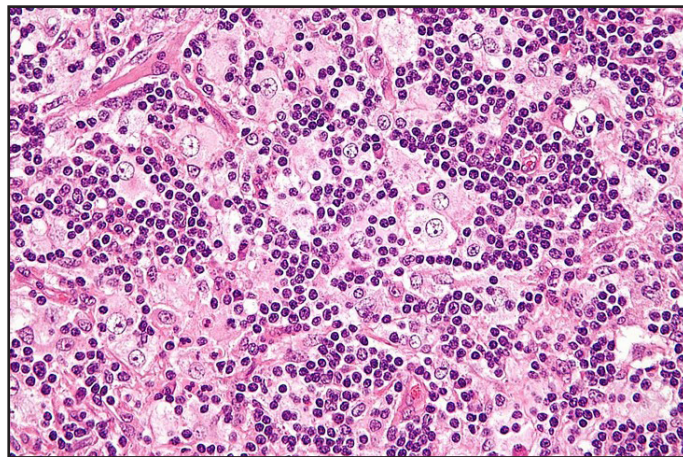
## 16.4 Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (enfermedad de Rosai-Dorfman)

Es una enfermedad benigna rara de causa desconocida y mayor incidencia en jóvenes que se caracteriza por la *sobreproducción de histiocitos* que se acumulan en los ganglios linfáticos. Las linfadenopatías del cuello son características. La etiología es desconocida, aunque se ha involucrado la infección por el herpes virus tipo 6 como agente etiológico en algunos casos. El trastorno aparece como consecuencia de una respuesta inmune aberrante. Se clasifica en: **familiar y esporádica** (clásica, extranodal, asociada a neoplasias o enfermedad inmune e inclasificable).

Cursa con fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso y grandes adenopatías indoloras (regiones laterocervicales y supraclaviculares: cuello proconsular). Puede haber afectación ganglionar a nivel mediastínico, retroperitoneal e inguinal, o incluso infiltración extranodal.

### Diagnóstico

- *Velocidad de sedimentación globular:* aumentada.
- *Anemia.*
- *Leucocitosis neutrofilica.*
- *Hipergammaglobulinemia policlonal:* a expensas de IgG.
- *Autoanticuerpos.*
- *Histopatología:* infiltración de los senos ganglionares por histiocitos de aspecto normal, multinucleados, en cuyo interior hay fagocitados gran cantidad de linfocitos, hematíes, plaquetas y células plasmáticas (emperipolesis) (**fig. 16.18**).



**Fig. 16.18 Histiocitosis sinusal** (Wikipedia).

### Clínica

- Episodios de remisión y exacerbación. En general es una enfermedad autolimitada, pero la mortalidad puede variar entre el 5 % - 11 % de los pacientes.

### Tratamiento

Deben recibir tratamiento los pacientes con afectación extranodal (hígado, SNC) o con afectación nodal que provoca complicaciones.



- *Radioterapia*: poco eficaz.
- *Cirugía*: rol muy limitado.
- *Corticoides*: producen respuesta ganglionar y de los síntomas, pero no se mantiene tras la supresión.
- *Metotrexato*, *6-mercaptopurina*, *Aciclovir*, *Cladribina* y *clofarabina* se han usado con éxito en casos refractarios o graves. *Imatinib*: respuestas rápidas y completas con 400-600 mg/día.

## 16.5 Histiocitosis de células de Langerhans (HCL)

La histiocitosis de células de Langerhans es una enfermedad rara que puede presentarse en cualquier grupo de edad y en ambos sexos. Bajo el término *histiocitosis de células de Langerhans* (HCL) se agrupan diversas formas clínicas que incluyen desde lesiones autolimitadas a una enfermedad diseminada potencialmente mortal por proliferación tisular por histiocitos con características de células de Langerhans. Dichas células son células dendríticas CD1a+ y CD207+ ubicadas en: epidermis, mucosa, epitelio bronquial, ganglios linfáticos, timo y bazo, con origen en un precursor hematopoyético.

La etiología es desconocida. Aún no está claro si se trata de una proliferación reactiva debida a una disfunción inmune o neoplásica. En algunos casos se ha demostrado una proliferación clonal de las células de Langerhans. El apoyo a una proliferación neoplásica se basa en la reciente identificación de una mutación somática del gen *BRAF-V600E* en los histiocitos en más del 50 % de las lesiones de la HCL.

### Diagnóstico

- *Histopatología*: el elemento patognomónico es la *célula de Langerhans* en el tejido afectado. Estas células son mononucleadas, de gran tamaño y tienen un núcleo reniforme que posee una incisión central, lo que les da un aspecto en grano de café. El citoplasma es amplio y muestra una eosinofilia homogénea. Al microscopio electrónico, las células de Langerhans presentan unas estructuras en forma de raqueta, únicas de este tipo de células que se conocen como *gránulos de Birbeck*. Por IHQ, las células de Langerhans son CD1a+, para la subunidad  $\beta$  de la proteína S100 y para CD207 (fig. 16.19).

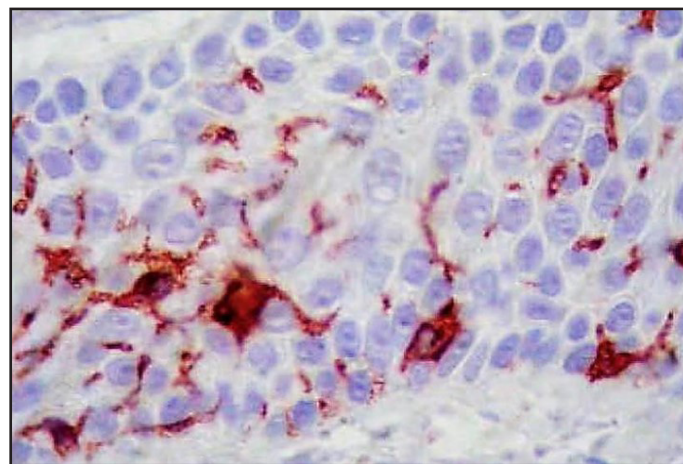


Fig. 16.19 Células de Langerhans CD1a+ (Actas Dermosifilogr.).

En un principio, se trata de lesiones con abundantes células de Langerhans y un infiltrado acompañante variable de linfocitos, eosinófilos, neutrófilos y células plasmáticas (patrón proliferativo). En fase posterior, disminuyen las células de Langerhans y el infiltrado celular acompañante es mayor, pero, sobre todo, destaca la presencia de abundantes *macrófagos con citoplasma espumoso y vacuolado*. Finalmente, aparecen auténticos granulomas con células gigantes multinucleadas, ausencia de células

de Langerhans y un infiltrado celular polimorfo compuesto por linfocitos, eosinófilos, neutrófilos y células plasmáticas (figs. 16.20-16.21).

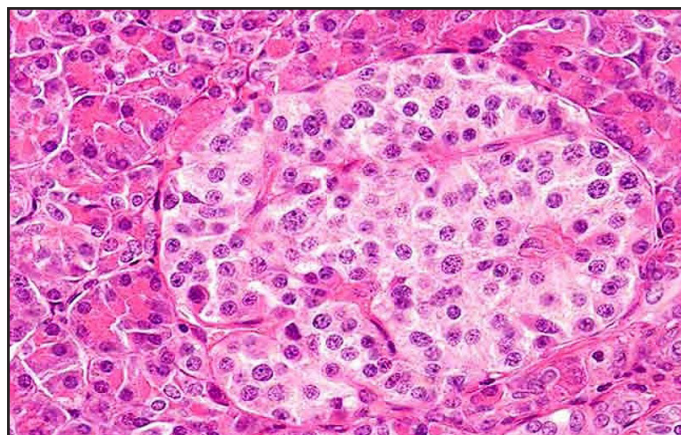


Fig. 16.20 Histiocitosis de células de Langerhans (Intramed).

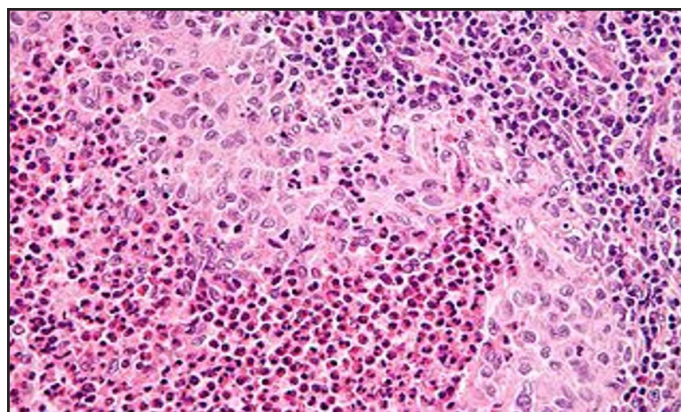


Fig. 16.21 Histiocitosis de células de Langerhans (Wikipedia).

## Clínica

Por lo general, la enfermedad es más aguda y diseminada en niños menores de 3 años, mientras que en niños mayores y en adultos suele ser más indolente y afectar a un único órgano. Los principales órganos y tejidos afectados son:

- *Hueso*: 80 % de los casos en niños. El hueso más afectado es el cráneo, donde se observan grandes *lesiones osteolíticas*, sin reborde esclerótico. Otras localizaciones habituales son: fémur, costillas y pelvis, si bien cualquier hueso puede verse aquejado.

- *Manifestaciones dérmicas*: pueden producirse en forma de una placa nodular solitaria, pero por lo general se trata de una *erupción maculocostrosa* en el tronco y en las zonas retroauriculares, axilas, fosa antecubital, manos y pies. En los niños representan la segunda manifestación en frecuencia (33 %) y tienen una morfología de lesiones máculo-papulosas de color rojo intenso con zona central más oscura.

- *Manifestaciones pulmonares*: la forma aislada suele presentarse en adultos jóvenes o de mediana edad como una *neumopatía intersticial* con tos seca, disnea y sibilancias, cuyo diagnóstico precisa una biopsia pulmonar. Rx: forma micronodular hasta la presencia de grandes quistes. El neumotórax es una complicación frecuente. El lavado broncoalveolar puede mostrar células de Langerhans CD1a+.

- *Manifestaciones hepáticas*: hepatomegalia por infiltración histiocítica. Además, algunos pacientes desarrollan una colestasis prolongada por fibrosis de las vías biliares, similar a la que se encuentra en la colangitis esclerosante.

- *Manifestaciones gastrointestinales*: diarrea, secundaria a un cuadro de malabsorción, como consecuencia de la infiltración histiocitaria de la lámina propia.

- *Manifestaciones hematológicas:* citopenias como reflejo de hiperesplenismo, infiltración medular o de ambos. Implica un mal pronóstico. Algunos pacientes desarrollan también adenopatías.

#### Tratamiento

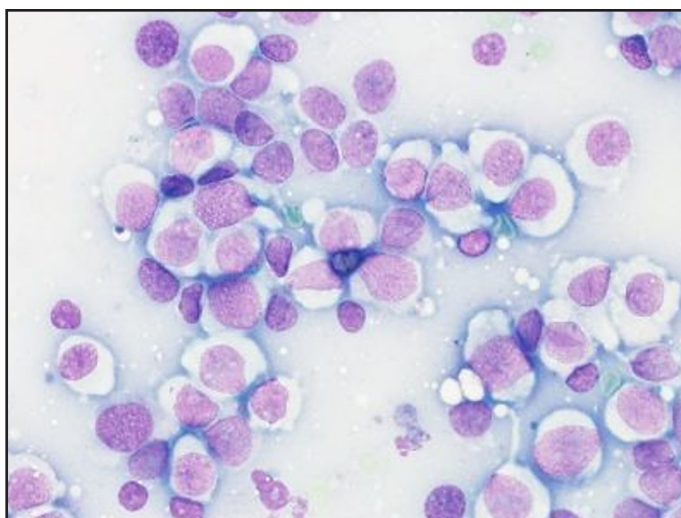
- Formas localizadas: *cirugía, esteroides tópicos y radioterapia.*  
- Formas multisistémicas: quimioterapia: *vinblastina y prednisona.* También se ha ensayado con éxito el *trasplante de médula ósea alogénico.* En el futuro: en casos con mutación somática del gen *BRAF-V600E:* inhibidores de *BRAF: vemurafenib.*

## 16.6 Sarcoma de células de Langerhans

Es una neoplasia poco frecuente y muy agresiva que puede aparecer *de novo* o estar precedida de una histiocitosis de células de Langerhans. Aunque puede aparecer a cualquier edad, es más frecuente en adultos.

#### Diagnóstico.

- *Histopatología:* presenta una infiltración de células de Langerhans atípicas, de morfología claramente maligna, con núcleos hipercromáticos y nucléolos prominentes y un alto índice mitótico e inmunofenotipo de estas células (**fig. 16.22**).  
- *Mutaciones:* de *BRAF-V600E* (25-75 % de los casos).  
- *Inmunofenotipo:* CD1a+.



**Fig. 16.22** Extendido del sarcoma de células de Langerhans (Atlas Gech).

#### Clínica

- *Cuadro sistémico agudo:* fiebre alta, astenia, anorexia, pérdida de peso, sudoración, dolor óseo y exantema, probablemente en relación con las sustancias liberadas por los histiocitos proliferantes (IL-1 y TNF- $\alpha$ ). En la mayoría de los casos es extranodal y multifocal, afectando piel y hueso. En aproximadamente un 20 % de los casos es primero nodal o presenta hepatoesplenomegalia.

#### Tratamiento

a. Formas localizadas: *cirugía y radioterapia.*  
b. Formas diseminadas:  
- *Poliquimioterapia:* con esquema similar a los utilizados en los linfomas de alto grado.  
- *Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.*  
- Inhibidores de *BRAF: vemurafenib.*



## 16.7 Sarcoma histiocítico (SH)

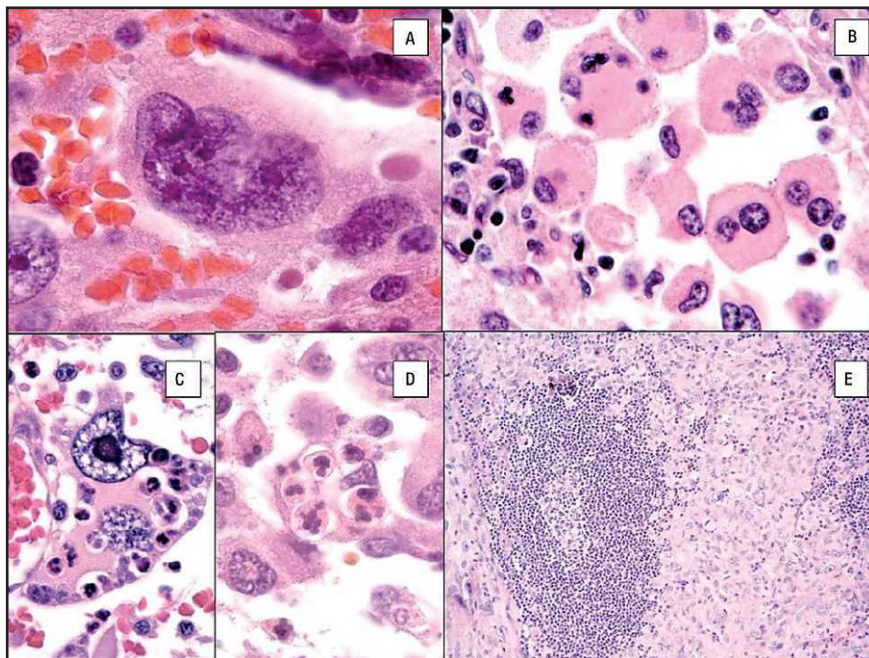
El sarcoma histiocítico es una neoplasia muy infrecuente ( $< 1\%$ ), compuesta por células con características morfológicas e inmunofenotípicas de *histiocitos tisulares maduros* que infiltran los ganglios linfáticos y tejidos extraganglionares (piel y tracto gastrointestinal). Es más frecuente en adultos. El diagnóstico de SH recae en la presencia de las características morfológicas e IHQ de estirpe histiocítica.

### Diagnóstico

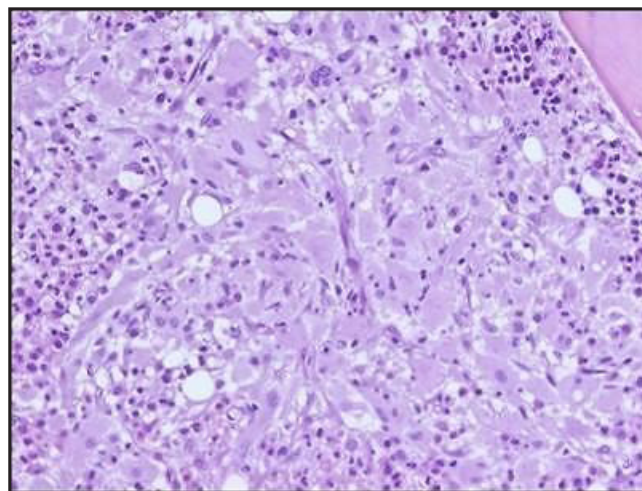
- *Histopatología*: los ganglios se hallan infiltrados por una proliferación histiocitaria atípica, que puede adoptar un patrón difuso o nodular, con existencia de fenómenos moderados de eritrofagocitosis y ocasional presencia de células gigantes. Los datos de atipia comprenden: núcleos irregulares, multinuclearidad y abundantes mitosis. La médula ósea también se infiltra con frecuencia, con poca o nula hemofagocitosis. En el bazo, los histiocitos atípicos infiltran la pulpa roja y en el hígado, los espacios porta y los sinusoides (**Figs. 16.23 a 16.25**).

- *IHQ*: naturaleza histiocítica de las células malignas: CD45, CD163, CD68 y lisozima.

- *Mutaciones*: se han descrito mutaciones recurrentes del oncogén *BRAF* (63%).

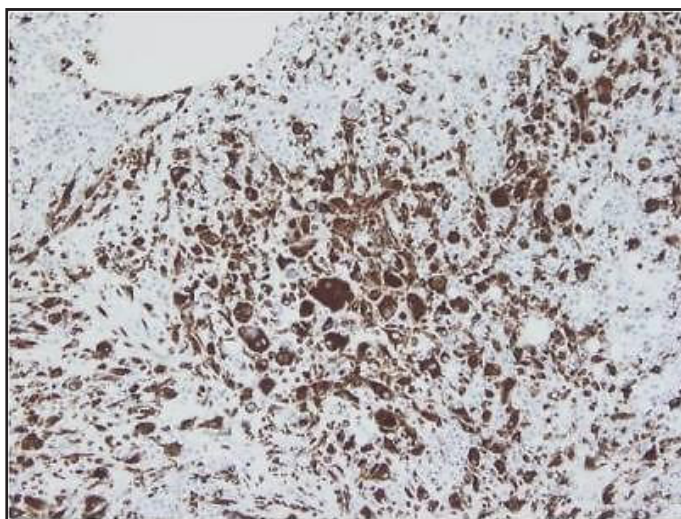


**Fig. 16.23 Sarcoma histiocítico** (Elsevier).



**Fig. 16.24 Sarcoma histiocítico** (Atlas Gech).





**Fig. 16.25 Sarcoma histiocítico: IHQ: CD68+ (Atlas Gech).**

### Clínica

- Fiebre, sudación, mal estado general y pérdida de peso. La afectación extraganglionar es frecuente (cutánea, intestinal, pulmonar y ósea en forma de lesiones osteolíticas).

### Tratamiento

- *Poliquimioterapia combinada*: similares a los utilizados en los linfomas de alto grado de malignidad. *Vemurafenib*.

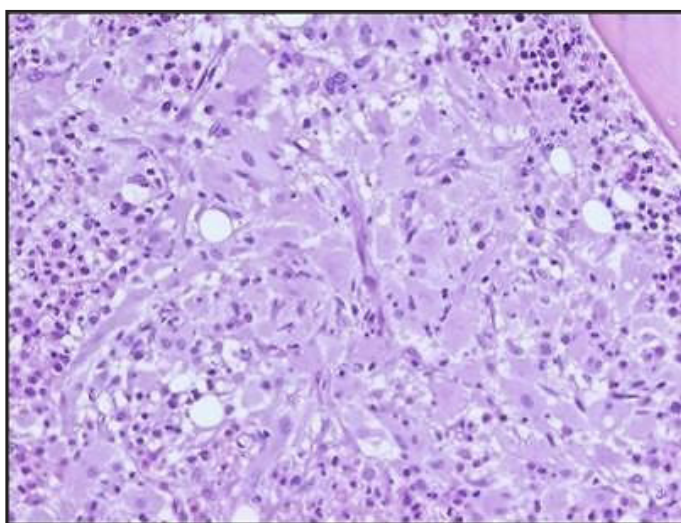
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos.

La evolución suele ser mala con escasa respuesta al tratamiento y supervivencia corta en la mayoría de los pacientes.

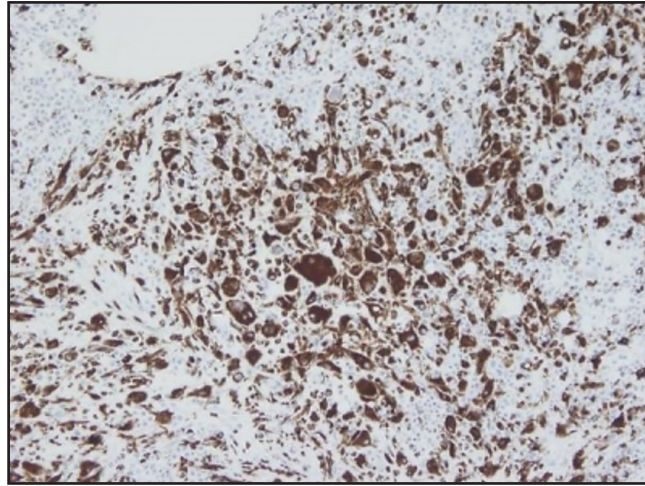
## 16.8 Enfermedad de Erdheim-Chester (EEC)

Es una xantogranulomatosis muy rara. Causa desconocida. Afecta más a varones de edad media. Se caracteriza por la infiltración tisular de *histiocitos mononucleados espumosos con grasas*.

### Diagnóstico (figs. 16.25-16.26)



**Fig. 16.25 EEC (Atlas Gech).**



**Fig. 16.26 EEC: IHQ: CD68+** (Atlas Gech).

- *Histopatología*: infiltrado de histiocitos espumosos con núcleo pequeño, aunque también pueden presentar algunos histiocitos multinucleados. IHQ: CD68+. Es frecuente la presencia de linfocitos reactivos, plasmocitos, neutrófilos y una importante fibrosis.

- *Inmunofenotipos*: positivos para CD68+ y CD163+ y CD1a-. Algunos pueden ser positivos para la proteína S100.

- *Mutaciones*: *BRAF*, *MAP2K1*, *NRAS* y *KRAS*.

### Clínica

- *Afectación ósea* (95 %): con *lesiones osteoescleróticas* corticales bilaterales y simétricas de las regiones diafisarias y metafisarias que se identifican muy claramente con PET.

- *Afectación cardíaca*: ocurre en más de la mitad de los pacientes.

- *Fibrosis retroperitoneal*.

- *Afectación SNC*: 20-30 % de los pacientes tienen afectación del SNC que se manifiesta por diabetes insípida y exoftalmos.

- *Manifestaciones cutáneas*: xantelasmas que afectan a párpados y espacios periorbitarios.

### Tratamiento

- *Prednisona*.

- *Cirugía*.

### - Enfermedades de depósito (tesaurismosis)

Las *histiocitosis de depósito*, *enfermedades por almacenamiento* o *tesaurismosis*, se engloban distintos defectos genéticos en una o más de las 300 enzimas que se encuentran en el interior de los lisosomas de los macrófagos ocasionando el acúmulo intracelular de las moléculas glicolípídicas que son el sustrato de la enzima ausente.

Aunque son enfermedades raras, se han descrito más de 50 enfermedades de depósito lisosomal. Más de la mitad corresponden a las *esfingolipidosis* ocasionadas por el acúmulo de lípidos que tienen ceramida como *cerebrósido* básico y otro 25 % corresponde a las mucopolisacaridoses (enfermedad de Hurler, Hunter, Sanfilippo, Morquio, Maroteaus-Lamy y Sly).

## 16.9 Enfermedades de Gaucher

Es un trastorno hereditario autosómico recesivo que afecta al metabolismo lipídico, caracterizado por un *déficit de la enzima lisosómica*:  $\beta$  *glucocerebrosidasa* que interviene en la degradación lisosómica de los glucolípidos. Las células del SMF de diversos tejidos acumulan glucocerebrósidos en: tejido linfóide, bazo, médula ósea, hígado, huesos, pulmón, sistema nervioso y páncreas. Es más frecuente en judíos.

## Diagnóstico

- *Histopatología*: el elemento característico es una *célula espumosa grande*, con un citoplasma amplio que muestra un aspecto pálido con un núcleo excéntrico. La microscopia electrónica demuestra que las estructuras fibrilares corresponden a lisosomas cargados de glucocerebrósido (figs. 16.27-16.28).

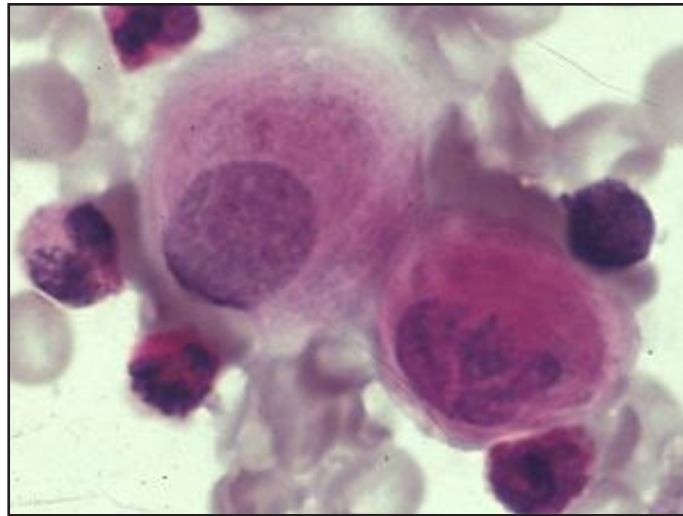


Fig. 16.27 Dos células de Gaucher (PAS+) (Atlas Gech).

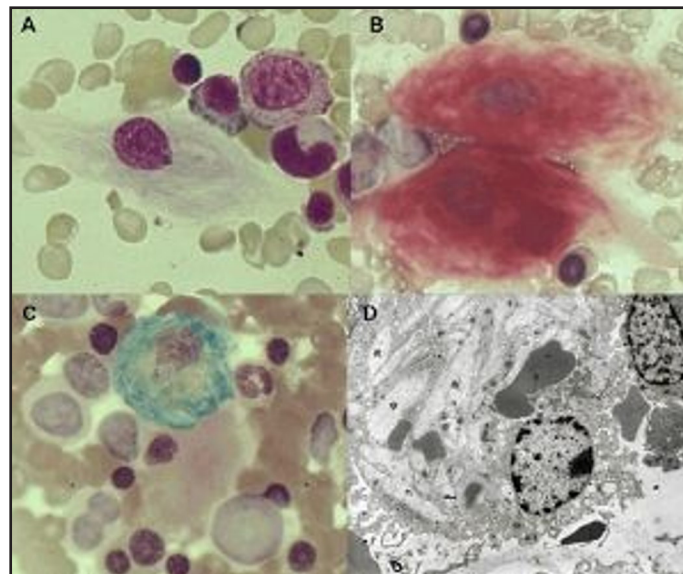


Fig. 16.27 Células de Gaucher. Médula ósea (PAS+) (Atlas Gech).

A. Célula de Gaucher con núcleo único redondo y citoplasma amplio de contorno mal definido con aspecto en papel de pergamino (MGG). B. Células de Gaucher con intensa actividad de Fosfatasa ácida. C. Tinción de Perls. Célula de Gaucher cuyo citoplasma muestra el aspecto típico en papel de pergamino, cargado de hemosiderina. D. Imagen ultraestructural con núcleo excéntrico, ribete de heterocromatina periférico sin nucléolo. En el citoplasma, muy amplio, numerosas inclusiones de glucocerebrósido (\*) y fagocitosis de hematíes (H) (MET).

- *Citoquímica*: demostración de la actividad disminuida de *glucocerebrosidasa* en los leucocitos de sangre periférica. También resulta de mucha utilidad el aumento de la quitotriosidasa en suero.

- *Genética*: presenta dos alelos mutantes en el gen de la *GBA*, ubicado en la región q21 del cromosoma 1. Se han identificado más de 200 alelos mutantes que disminuyen parcial o totalmente la actividad de la enzima y su vida media.

- *Laboratorio*: leucopenia, linfocitosis, anemia normocítica hipocrómica y moderada trombocitopenia.



## Clínica

- **Enfermedad de Gaucher de tipo 1:** constituye el 99 % de estos trastornos. Se denomina *forma del adulto*, ya que, aunque se inicia desde la infancia, suele diagnosticarse en el adolescente o el adulto joven. La mitad de los casos descritos corresponden a judíos askenazíes.

- *Hepatoesplenomegalia.*

- *Pancitopenia.*

- *Manifestaciones óseas:* dolores óseos o fracturas espontáneas.

- *No afecta al SNC.*

- **Enfermedad de Gaucher de tipo 2:** se caracteriza por una afectación neurológica aguda y grave desde la infancia o incluso intrauterinamente, con afección bulbar. La muerte sobreviene antes de los 3 años.

- **Enfermedad de Gaucher de tipo 3:** es una forma neuropática subaguda juvenil que cursa con hepatoesplenomegalia, lesiones óseas y alteraciones en los pares craneales, convulsiones, mioclonías y deterioro intelectual progresivo. Se distinguen tres subtipos del tipo 3 (3A, 3B y 3C). El subtipo 3B se caracteriza por las grandes visceromegalias y afectación ósea y el 3C por afectación valvular y del SNC.

## Tratamiento

- *Tratamiento enzimático sustitutivo (TES):* consiste en aportar a los pacientes la enzima deficitaria según su enfermedad.

- *Terapia de reducción de sustrato:* con la administración oral de *miglustat* o *eliglustat*: reducen la síntesis de glucocerebrósidos por inhibición de la glucosilceramida sintetasa (formas leves o moderadas).

- *Terapia génica:* basada en la inserción de un gen normal de  $\beta$ -glucosidasa ácida en células progenitoras autólogas que luego se infunden al paciente.

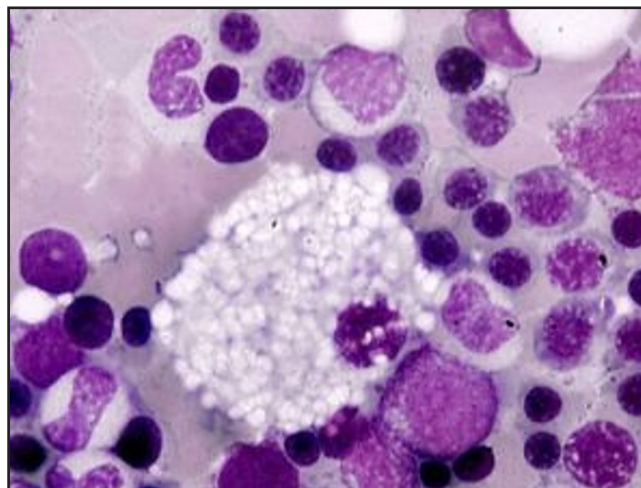
## 16.10 Enfermedad de Niemann-Pick

La enfermedad de Niemann Pick tipo A es una enfermedad hereditaria de depósito lisosomal, debida a un déficit de la enzima esfingomielinasa ácida, codificada por el gen SMPD1 localizado en el cromosoma 11p15.1-p15.4 que produce acumulación de esfingomielina (esfingolípido) en las células del SMF. Se transmite de forma autosómica recesiva.

### Diagnóstico (fig. 16.29)

- Médula ósea: células espumosas.

- Biopsia hepática: aumento de la esfingomielina.



**Fig. 16.29 Histiocito espumoso tesarismótico** (Atlas Gech)



## Clínica

Tipo A: presenta ictericia neonatal, retraso psicomotor, hepatoesplenomegalia.

Tipo B: hepatoesplenomegalia sin desorden neurológico.

Tipo C: se ve luego de 1-2 años. Demencia progresiva, convulsiones, espasticidad, ataxia. Hepatomegalia prominente.

## Tratamiento

No existe un tratamiento específico para esta enfermedad.

- Sondas nasogástricas o de gastrostomía.

- Uso temprano de *antibióticos y fisioterapia pulmonar*.

- *Procinéticos, anticonvulsivos, rehabilitación y medidas de soporte*.

- *Terapias experimentales*: trasplante de médula ósea, que no ha mostrado un beneficio en la evolución neurológica, aunque hay casos reportados en donde hubo mejoría de la visceromegalia, la afección pulmonar y la presencia de células espumosas en pacientes con enfermedad de Niemann Pick tipo B.

## 16.11 Mucopolisacaridosis (MPS) (cuadro 16.2)

Las MPS forman un grupo de enfermedades lisosomales causadas por un déficit de las enzimas de degradación de los glucosaminoglucanos (GAG) o mucopolisacáridos. En función de la enzima deficiente, el catabolismo del dermatán-sulfato, el heparán-sulfato, el queratán-sulfato, el condroitín-sulfato o el ácido hialurónico puede bloquearse de manera aislada o combinada. Los glucosaminoglucanos (GAG) son cadenas largas no ramificadas de polisacáridos que forman la pared y matriz celular. Se hallan especialmente en los tejidos conectivo, epitelial y óseo. Las personas que padecen MPS no producen enzimas requeridas para transformar las cadenas y se produce acumulación de GAG que se excretan por la orina y permiten sospechar el diagnóstico a confirmar mediante estudios enzimáticos. Existen diversos tipos de MPS debidas a deficiencias enzimáticas diferentes. Hay visceromegalia, disostosis múltiple y facies anormal. El cuadro se completa con sordera, afectación oftalmológica, cardíaca y neurológica.

MPS	Enzima	GAG en orina	Gen	Mutación	Locus
I	$\alpha$ L ioduronidasa	Dermatán sulfato (DS) Heparán sulfato (HS)	IDUA	222	4p16.3
II	Iduronato sulfatasa	Dermatán sulfato (DS) Heparán sulfato (HS)	IDS	542	Xq28
III	N sulfoglucosamina Sulfohidrolasa	Heparán sulfato (HS)	SGSH	140	17q25.3
IV A	Galactosamina 6 sulfato sulfatasa	Queratán sulfato (QS) Condroitín sulfato (CS)	GALNS	309	16q24.3
IV B	$\beta$ galactosidasa	Queratán sulfato (QS)	GLB1	186	3p22.3
VI	N acetilgalactosamina 4-sulfatasa	Condroitín sulfato (CS) Dermatán sulfato (DS)	ARSB	167	5q14.1
VII	$\beta$ glucoronidasa	Dermatán sulfato (DS) Heparán sulfato (HS)	GUSB	55	7q11.21
IX	Hialuronoglucosimunidasa	Ácido hialurónico	HYAL1	3	3p21.31
DMS	Factor modificador de sulfatasas	Heparán sulfato (HS) Condroitín sulfato (CS) Dermatán sulfato (DS)	SUMF1	49	3p26.1

**Cuadro 14.2: MPS.** DMS: déficit de múltiples sulfatasas.

## *Mucopolisacaridosis I*

- MPS I: hay acumulación de *heparán sulfato (HS)* y *dermatán sulfato (DS)* con disfunción multiorgánica progresiva. Existen 3 fenotipos:

- a. **MPS IH o síndrome de Hurler:** síntomas severos tempranos, deceso en la primera década de vida.
- b. **MPS IH/S o síndrome de Hurler-Scheie:** menores complicaciones que el fenotipo MPS IH. Fallecen entre la segunda o tercera década.
- c. **MPS IS o síndrome de Scheie:** síntomas atenuados y buen pronóstico de vida, viven entre 30 a 40 años.

### **Clínica**

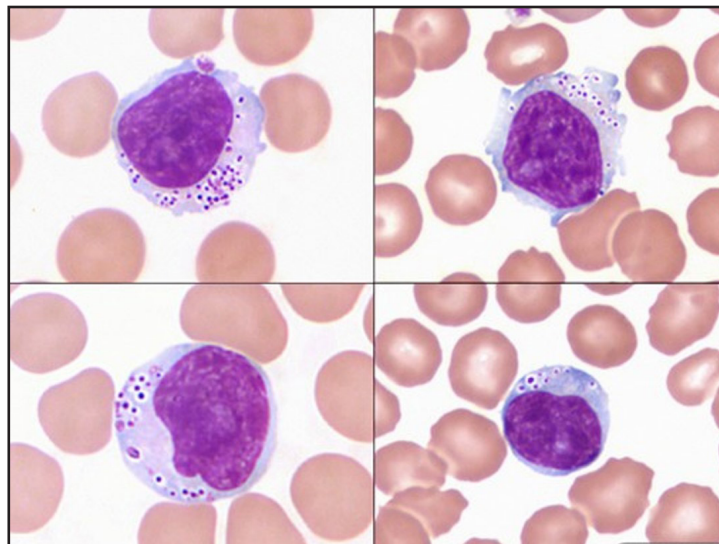
Afectación multiorgánica: talla baja, facies tosca, macrocefalia, macroglosia, labios gruesos, cejas pobladas, opacidad corneal, glaucoma, hidrocefalia, compresión medular, síndrome del túnel carpiano, pérdida de la audición, hepatoesplenomegalia, obstrucción de las vías aéreas, disnea, enfermedades cardíacas, hernias umbilicales e inguinales, rigidez articular y disostosis múltiple.

## *Mucopolisacaridosis II: síndrome de Hunter*

Afecta con mayor proporción a hombres. Presenta un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X. La enzima iduronato-L-sulfatasa mutada genera alteraciones en procesos de clivaje de las fracciones sulfatadas del DS y del heparán sulfato (HS).

### **Clínica**

- a. MPS IIA (severa): aparece en los primeros meses. Trastorno cognitivo progresivo, agresividad.
- b. MPS IIB (moderada): aparece a los 3-4 años. Desarrollo neuronal normal.



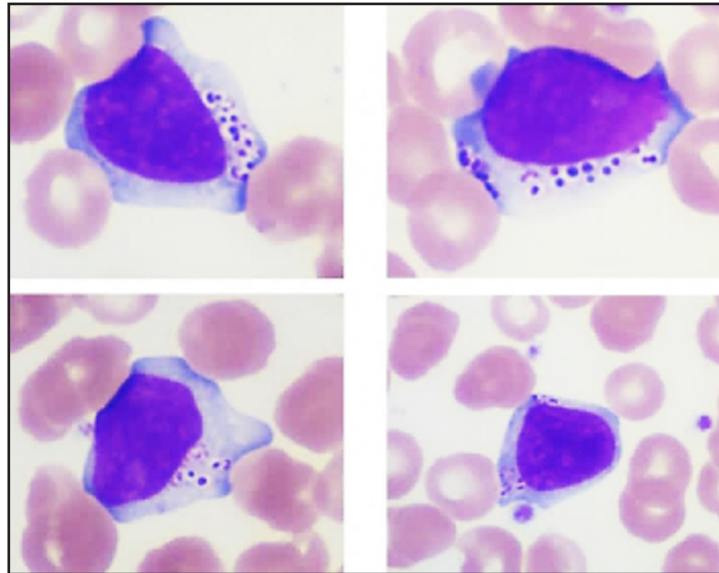
**Fig. 16.30 MPS tipo I y II. Linfocitos con inclusiones azurófilas en vacuolas (slideshare).**

## *Mucopolisacaridosis III: síndrome de Sanfilippo*

Existen 4 subtipos de MPS III. Los signos no varían mucho y resulta difícil separar los rasgos fenotípicos de cada subtipo debido a la heterogeneidad alélica y polimorfismos. Las MPS III más comunes son los subtipos A y B, siendo el C y D subtipos pocos frecuentes.

## Clínica

Hay retraso neurológico y la degeneración del SNC es evidente a partir de los 6-10 años, con retraso del lenguaje, hiperactividad, agresividad y trastornos del sueño. Los rasgos dismorfológicos no son tan evidentes: facies toscas pero de manera sutil, macroglosia, cejas pobladas, labio inferior grueso y evertido, dolicocefalia, surco nasolabial prominente, hirsutismo, hipoacusia, otitis e infecciones de garganta. Otros síntomas menos frecuentes son hepatomegalia, macrocefalia o las hernias inguinales. El crecimiento puede ser normal, las anomalías cardíacas o esqueléticas son raras.



**Fig. 16.31 MPS tipo III: síndrome de Sanfilippo** (Atlas Gech).

## *Mucopolisacaridosis tipo IV: síndrome de Morquio*

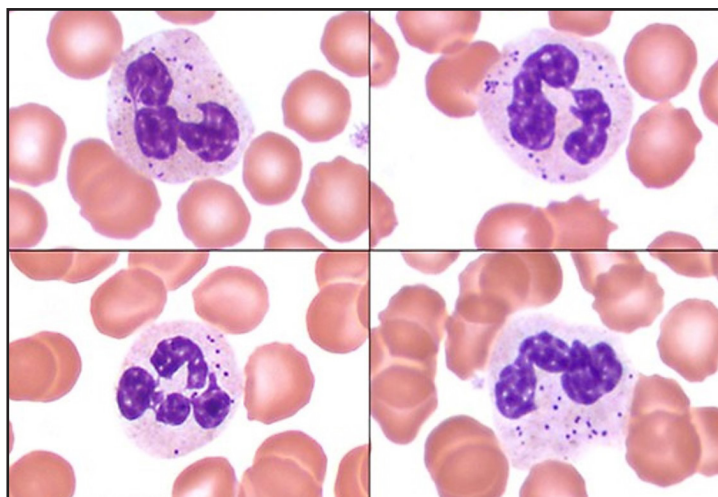
Existen 2 subtipos de MPS IV: MPS IVA y MPS IVB.

**MPS IVA:** afecta el sistema osteoarticular y el tejido de sostén por alteración del metabolismo del queratán sulfato y condroitín sulfato, generando daño permanente y progresivo subsecuente en fibroblastos y leucocitos. El gen afectado *GALNS* codifica para la enzima GALNS encargada de hidrolizar el condroitín sulfato de la N-acetil-D-galactosamina 6-sulfato y las unidades de queratán sulfato de la D-galactosa 6-sulfato.

**MPS IVB:** resulta de la acumulación de queratán sulfato, presenta manifestaciones clínicas similares a la MPS IVA.

## Clínica

Las alteraciones aparecen entre 1 a 3 años, con baja talla, tronco corto, pectus carinatum, cifoescoliosis, hiperlaxitud, inestabilidad de la columna cervical y vértebras en cuña u ovoides. Presentan facies tosca (no muy marcada), prognatismo, boca amplia, puente nasal plano, opacidades en la córnea, malformaciones, caries dentales, hipoacusia, cuello corto e hipoplasia odontoidea. Se presenta hiperlaxitud articular a nivel de cadera y en extremidades inferiores genu valgo y pie plano. La Rx muestra metacarpos cortos y anchos, coxa valga, cabezas femorales pequeñas o aplanadas. El desarrollo psicomotor y cociente intelectual se conserva. Las alteraciones vertebrales pueden comprimir la médula generando debilidad progresiva y parálisis.



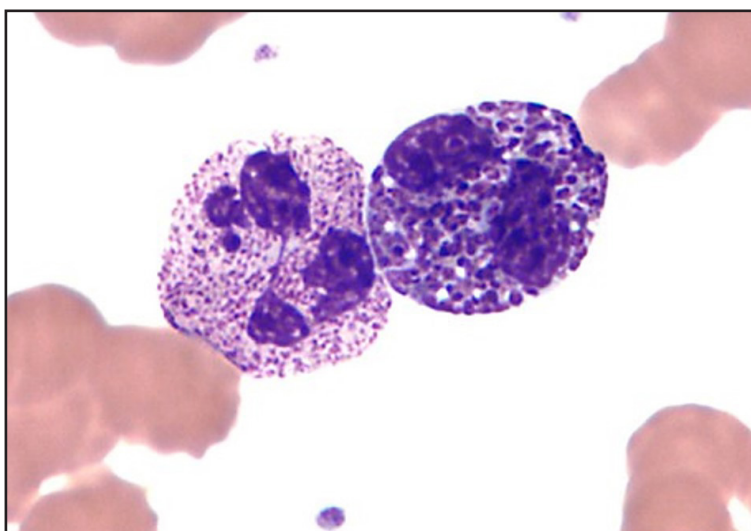
**Fig. 16.32 MPS tipo IV: síndrome de Morquio tipo A** (slideshare).  
Se observan gránulos azurófilos escasos y de distribución irregular.

### *Mucopolisacaridosis tipo VI: síndrome de Maroteaux-Lamy)*

Acumula DS y CS.

#### **Clínica**

Existen 2 subtipos: *leve (lenta)* y *severa (rápida)*. La severa comienza generalmente antes de los 2 años de edad, presentando complicaciones cardíacas que llevan al deceso entre la segunda o tercera décadas de la vida. La forma leve comienza tardíamente, siendo las alteraciones músculo-esqueléticas leves las primeras en aparecer y falleciendo entre la cuarta o quinta década de vida. Presentan baja talla para la edad, disostosis múltiple (principal característica en su forma severa), rigidez articular, opacidad corneal, facies tosca y a nivel cardiovascular valvulopatías y miocardiopatías como principal causa de muerte. De forma poco frecuente se pueden presentar macrocefalia, frente prominente, puente nasal deprimido, compromiso pulmonar y hernias inguinales o umbilicales. El desarrollo cognitivo usualmente es normal.



**Fig. 16.33 MPS tipo VI: síndrome de Maroteaux-Lamy** (slideshare).  
Se ven neutrófilo y eosinófilo con gránulos azurófilos marcados.

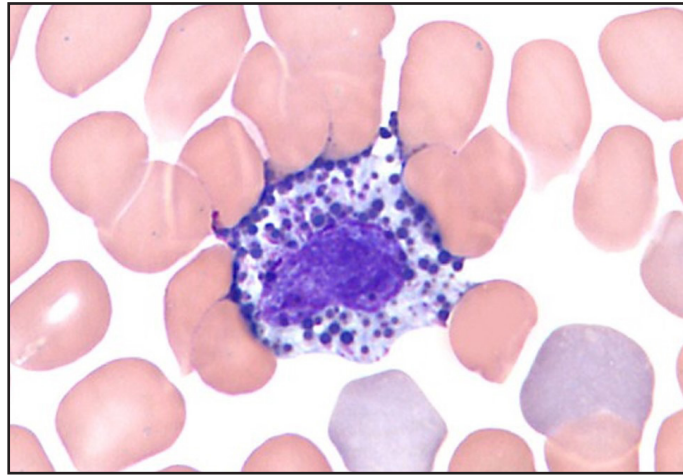


## *Mucopolisacaridosis tipo VII: síndrome de SLY*

Se caracteriza por la acumulación de ácido glucurónico, debido a la deficiencia de la beta-glucoronidasa.

### **Clínica**

Principales características: baja talla, macrocefalia, facies tosca, cuello corto, opacidades corneales, pectus carinatum, cifosis, escoliosis, hepatomegalia, esplenomegalia, hernia umbilical, hernia inguinal, disostosis múltiple, hipoplasia odontoidea, hipertrichosis, displasia acetabular, articulaciones contraídas, retardo del neurodesarrollo, hidrocefalia y como manifestación prenatal se encuentra el hidrops fetal.



**Fig. 16.34 MPS tipo VII: síndrome de Sly** (slideshare).  
Eosinófilo con gránulos azurófilos.

## *Mucopolisacaridosis tipo IX: síndrome de Natowicz.*

Hay acumulación de DS y presenta 2 espectros de la enfermedad: leve o lenta y severa o rápida. La severa comienza antes de los 2 años y presenta complicaciones cardíacas que llevan al deceso entre la segunda o tercera décadas de la vida. La forma leve comienza tardíamente, siendo las alteraciones músculo-esqueléticas las primeras en aparecer clínicamente y falleciendo entre la cuarta o quinta década de vida.

### **Clínica**

Se presenta: baja talla para la edad, disostosis múltiple (principal característica en su forma severa), rigidez articular, opacidad corneal, facies tosca y a nivel cardiovascular valvulopatías y miocardiopatías como principal causa de muerte. De forma poco frecuente se pueden presentar macrocefalia, frente prominente, puente nasal deprimido, compromiso pulmonar y hernias inguinales o umbilicales. El desarrollo cognitivo usualmente es normal.

### **Deficiencia de múltiples sulfatasas (DMS)**

Se desarrolla una **mucosulfatidosis** que se caracteriza por el *depósito de esfingolípidos, esteroides y glucosaminoglucanos sulfatados*.

### **Clínica**

Presentan: baja talla, facies tosca, frente amplia, aplanamiento facial, pérdida de la audición, disostosis múltiple, hipotonía neonatal, ictiosis severa, hepatomegalia, esplenomegalia, con importante retardo del desarrollo psicomotor y mental, ataxia e hiperreflexia de miembros inferiores. Según la edad de apa-

rición y severidad de la enfermedad se ha clasificado en las variantes neonatal-infancia tardía (0-2 años) y juvenil (2-4 años).

#### **Tratamiento: objetivos**

- Disminuir la progresión de la enfermedad.
- Mejorar la calidad de vida.
- Trasplante de células madre hematopoyéticas.
- Terapia de reemplazo enzimático.
- Terapia génica.

---

## **Referencias**

- Andrade-Campos M et al. Características diagnósticas de los pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher en la era de la terapia enzimática, un estudio de base nacional del Registro Español de la Enfermedad de Gaucher. *Enf raras de Orphanet J* 12: 84, 2017.
- Antúñez-Conde R et al. Adenopatías cervicales como presentaciones inusuales de la enfermedad de Erdheim-Chester: la necesidad de conocimiento para el diagnóstico y tratamiento. *Life (Basilea)* 11(11):1116, 2021.
- Arceci RJ. When T cells and macrophages do not talk: The hemophagocytic syndromes. *Curr Opin Hematol* 15:359-67, 2008.
- Astigarraga I et al. Síndromes hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz. *An Pediatr (edición inglesa)* 89(2):124.e1-124.e8, 2018.
- Emmenegger U et al. Haemophagocytic syndromes in adults: Current concepts and challenges ahead. *Swiss Med Wkly* 135:299-314, 2005.
- Fardet L et al. Low glycosylated ferritin, a good marker for the diagnosis of hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheum* 58:1521-7, 2008.
- Feillet F et al. Enfermedades metabólicas: mucopolisacaridosis. *EMC - Pediatría* 51(3): 1-14, 2016.
- Filipovich L et al. Histiocytosis Association of America. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 48:124-131, 2007.
- Olivera-González S et al. Fisiopatología de la enfermedad de Fabry. *Rev Clin Esp* 218(1): 22-28, 2018.
- Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis* 6:601-8, 2000.
- Golda A et al. Mucopolisacaridosis tipo VI: una guía del cardiólogo para el diagnóstico y tratamiento. *Int J Cardiol*, 2013.
- Henter JJ et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 48:124-31, 2007.
- Kleinert M et al. Síndrome hemofagocítico reactivo en pacientes graves, comunicación de 4 casos. *Medicina (Buenos Aires)* 67:49-52, 2007.
- Kumakura S. Hemophagocytic syndrome. *Intern Med* 44:278-80, 2005.
- Larroche C, Mouthon L. Pathogenesis of hemophagocytic syndrome (HPS). *Autoimmun Rev* 3:69-75, 2004.
- Limón Rojas A et al. Síndrome hemofagocítico asociado a infección mixta por Epstein-Barr virus y citomegalovirus. Reporte de un caso. *Enf Inf Microbiol*. 2007; 27:29-34, 2007.
- Lipidosis lisosómicas. *EMC - Pediatría* 52(2): 1-19, 2017.
- Massoth LR et al. Los sarcomas de células dendríticas y histiocíticas de origen hematopoyético comparten alteraciones genómicas específicas distintas del sarcoma de células dendríticas foliculares. *Oncólogo* 26(7):e1263-e1272, 2021.
- Medina MA et al. Histiocitosis de células de Langerhans: reporte de caso y revisión de la literatura. *Biomédica* 41(3):5430-6402, 2021.

- Montiel L et al. Fisiopatología del síndrome hemofagocítico (linfohistiocitosis hemofagocítica). *Med Int Mex* 21:75-81, 2005.
- Nogueira M et al. Hemophagocytic syndrome associated with cytomegalovirus infection in a severely immunocompromised AIDS patient: Case report. *Braz J Inf Dis* 13:72-3, 2009.
- Patiño-Escobar B et al. Enfermedad de Niemann-Pick: un enfoque para el diagnóstico en la edad adulta. *Cureo* 11(5):e4767, 2019.
- Puentes-Tellez MA et al. Una perspectiva sobre la investigación, diagnóstico y manejo de los trastornos de depósito lisosomal en Colombia. *Heliyon* 6(3):e03635, 2020.
- Rossini L et al. Nuevas indicaciones para la terapia génica con células madre hematopoyéticas en los trastornos de almacenamiento lisosomal. *Front Oncol* 12: 885639, 2022.
- Strauss R et al. Multifactorial risk analysis of bone marrow histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis in critically ill medical patients. A postmortem clinicopathologic analysis. *Crit Care Med* 32:1316-21, 2004.
- Suárez-Guerrero JL et al. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y manejo. *Rev Chil Pediatría* 87(4):295-304, 2016.
- Tuon FF et al. Hemophagocytic síndrome associated with hepatitis A: Case report and literature review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 50:123-7, 2008.
- Tomatsu S et al. Cribado neonatal y diagnóstico de mucopolisacaridosis. *Mol Genet Metab*, 2013.

# CAPÍTULO 17

## HEMOSTASIA PRIMARIA Y SECUNDARIA

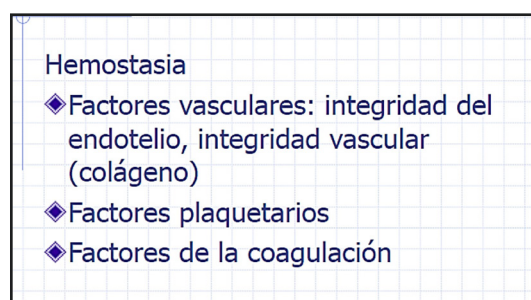
### Hemostasia

Proceso mediante el cual los componentes celulares y plasmáticos interactúan en respuesta a una lesión vascular con la finalidad de mantener la integridad vascular y promover la resolución de la herida. El equilibrio del sistema limita el sangrado y la formación de trombos.

La primera barrera para detener la hemorragia depende de la formación del *tapón o trombo plaquetario* por acción de las plaquetas y del endotelio vascular. Las proteínas plasmáticas inician la activación de la coagulación para la generar *fibrina* y formar un trombo. Además, se activan mecanismos anticoagulantes que previenen la oclusión vascular por la propagación del coágulo y, finalmente, el *sistema de la fibrinólisis* se encarga de disolver el coágulo una vez que la lesión fue reparada. La hemorragia puede deberse a *enfermedades congénitas o adquiridas de vasos, plaquetas o factores procoagulantes*. Si los anticoagulantes están disminuidos o se altera la fibrinólisis, se puede desarrollar un *trombo patológico*.

### 17.1 Hemostasia primaria

Depende de factores vasculares, plaquetarios y de la coagulación (**fig. 17.1**).



**Fig. 17.1 Factores que regulan la hemostasia**  
(slideplayer).

#### a. Factores vasculares

Las *paredes de los vasos* se encuentran en contacto con la sangre a través de una *monocapa continua de células endoteliales* con propiedades antitrombóticas que mantienen el flujo sanguíneo. En la superficie luminal del endotelio se sintetizan, acumulan y secretan *inhibidores de la activación plaquetaria, inhibidores de la coagulación y activadores de la fibrinólisis*. Cuando el endotelio sufre agresiones externas, las propiedades antitrombóticas se transforman en protrombóticas. Además, tras una lesión, la superficie subendotelial expuesta contiene componentes altamente trombogénicos: colágeno, factor de von Wille-



brand (FvW) y otras moléculas de adhesión plaquetaria. La primera respuesta al daño es la *vasoconstricción* de la luz de las arteriolas, para minimizar la pérdida de sangre y se debe a la secreción de *serotonina* y *tromboxano A2 (TXA2)* por parte de las plaquetas y del endotelio.

## **b. Factores plaquetarios**

Las *plaquetas* o *trombocitos* son pequeñas células discoides (0,5-3  $\mu\text{m}$ ), anucleadas, procedentes de la fragmentación del citoplasma de los megacariocitos (80-150  $\mu\text{m}$ ) que no sufren una división celular completa, sino que experimentan un proceso denominado *endomitosis* o *endorreduplicación*, creando una célula con un núcleo multilobulado. Cada megacariocito produce unas 2.000 plaquetas tras un proceso de maduración medular que dura 4-5 días. En situaciones basales, la *trombopoyesis* compensa la destrucción plaquetaria normal que tiene lugar en los macrófagos hepáticos y esplénicos. Puesto que la vida media de las plaquetas es de unos 10 días, un adulto medio debe sintetizar aproximadamente  $1 \times 10^{11}$  plaquetas al día, un nivel de producción que puede aumentar más de 10-20 veces bajo condiciones de mayor demanda.

La *megacariopoyesis* y la *trombopoyesis* están reguladas por la *trombopoyetina (TPO)*, una glicoproteína producida en el hígado y en los riñones. Los niveles circulantes de TPO están inversamente relacionados con la masa plaquetaria, puesto que las plaquetas contienen un receptor que liga a la TPO con gran avidéz y retira esta proteína de la circulación. Los niveles elevados de plaquetas se unirán a la TPO circulante, inhibiendo la síntesis de nuevas plaquetas al impedir la acción de la TPO sobre su célula diana (megacariocito).

Una vez liberadas desde la médula ósea, las plaquetas pasan a la sangre y sus niveles normales son de  $150-400 \times 10^9/\text{l}$ . No existe una reserva medular de plaquetas, y normalmente el 80 % de las mismas se encuentran circulando y el 20 % en la pulpa roja esplénica. La función principal de las plaquetas es activarse cuando pasan por un endotelio dañado: exhiben receptores de membrana y pseudópodos, se adhieren a elementos del subendotelio y forman el *tapón hemostático*. Las plaquetas serían como moléculas bioactivas que se depositan en sus diferentes gránulos: *gránulos  $\alpha$* , *gránulos densos* y *lisosomas*. Dichas moléculas estimulan la coagulación, incrementan el tono vascular y facilitan la reparación endotelial. Además, las plaquetas desempeñan un papel importante en la defensa antimicrobiana y regulan las reacciones inflamatorias.

La plaqueta está formada por: *membrana*, *estructuras del citoesqueleto* y gránulos.

**a. Membrana:** complejo sistema que se invagina hacia el interior formando una intrincada red de canalículos que aumentan el área de su superficie. La membrana posee:

- **Glicocálix:** con varios tipos de *glicoproteínas (GP)* que sirven de receptores a los factores de coagulación: GP Ib/IX/V (receptor para el FvW); GP Ia/IIa (receptor para el colágeno); - GP IIb/IIIa (receptor para el fibrinógeno).

- **Bicapa fosfolipídica:** con *fosfatidilserina*, de gran actividad procoagulante que actúa al quedar al descubierto tras la activación plaquetaria.

**b. Estructuras del citoesqueleto:** esenciales para el cambio de forma tras la activación.

**c. Gránulos:** con componentes activos que son secretados tras la activación plaquetaria y tienen un rol esencial en la activación de la hemostasia y en el proceso de reparación vascular.

*Gránulos densos:* ADP, ATP y serotonina.

*Gránulos  $\alpha$ :* *tromboglobulina*, *FvW* y *factores de crecimiento*.

## **Secuencia de fenómenos en la hemostasia primaria**

1. Lesión vascular.
2. Vasoconstricción mediada por serotonina.
3. Adhesión plaquetaria a la matriz subendotelial expuesta.
4. Activación plaquetaria.
5. Agregación plaquetaria reversible.
6. Secreción de factores plaquetarios.
7. Inicio de la síntesis de los factores de coagulación: trombina.

8. Agregación plaquetaria irreversible dependiente de la trombina.
9. Tapón hemostático primario (fig. 17.2).

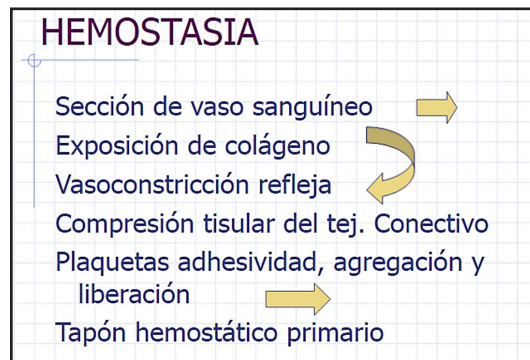


Fig. 17.2 Hemostasia (slideplayer).

#### - Adhesión plaquetaria (fig. 17.3)

Las plaquetas no se adhieren a las células endoteliales normales, pero sí al endotelio dañado en las que se expone tejido conectivo subendotelial. Las *proteínas adhesivas* involucradas en la hemostasia primaria son: *FvW*, *colágeno subendotelial* y *fibrinógeno*. Además, las plaquetas se pueden adherir a la fibrina y al material aterosclerótico.

En condiciones de alto flujo sanguíneo (arterias y microcirculación) la adhesión plaquetaria está mediada por el *FvW* unido al *colágeno subendotelial* y a su receptor plaquetario: *GP Ib/IX/V*. También participa en la adhesión plaquetaria el receptor plaquetario *GP IIb/IIIa*. En vasos de mayor tamaño y menor velocidad de flujo sanguíneo (venas), la adhesión plaquetaria está mediada por la interacción del receptor plaquetario *GP Ia/IIa* con *colágeno*.

La *adhesión plaquetaria* determina modificaciones morfológicas que facilitan la secreción y la agregación plaquetaria. Las plaquetas discoides se convierten en esféricas, aparecen pseudópodos, se centralizan los gránulos y se ponen en contacto con invaginaciones de la membrana, lo que ocasiona la secreción de sustancias activas que amplifican el proceso de activación plaquetaria.

La liberación de ADP por plaquetas adheridas, endotelio dañado y hematíes, provoca la adhesión de nuevas plaquetas, formando el *tapón hemostático primario*, de modo que en pequeñas heridas el sangrado cesa en pocos minutos.

En el tapón plaquetario hay plaquetas, trombopoyetina, *GP IaIIa*, factor de von Willebrand → *GP I/IX/V*, ADP Y serotonina.

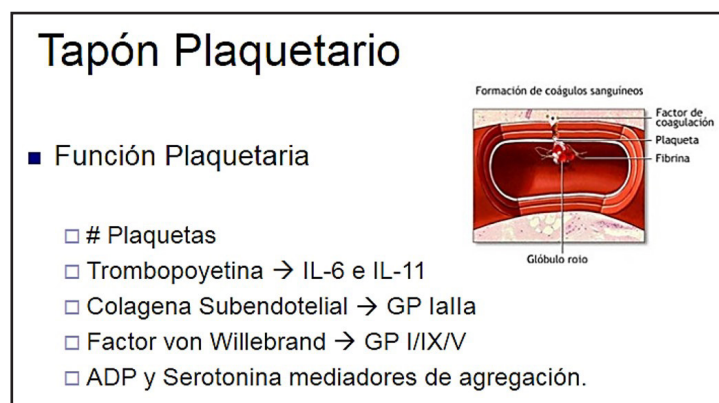


Fig. 17.3 Tapón plaquetario (slideplayer).

#### - Activación plaquetaria (fig. 17.4)

La *activación plaquetaria* se inicia en la superficie de la célula, a expensas de la interacción de un agonista con su receptor plaquetario. En paralelo, el sistema de la coagulación, activado por el daño en-

dotelial, genera pequeñas cantidades de *trombina* que con el *colágeno* y la elevada concentración de ADP, provocan la *degranulación de las plaquetas* del tampón hemostático. Una vez activada, la plaqueta secreta el contenido de los gránulos  $\alpha$  y densos. En una segunda etapa, libera el contenido de los lisosomas y los productos de oxidación del ácido araquidónico. La secreción de sustancias activas de las plaquetas: ADP, FvW, fibrinógeno, trombospondina multiplican la adhesión y la agregación, favorecen la coagulación plasmática (factor V, fibrinógeno) e incrementan el tono vascular y la vasoconstricción (serotonina).

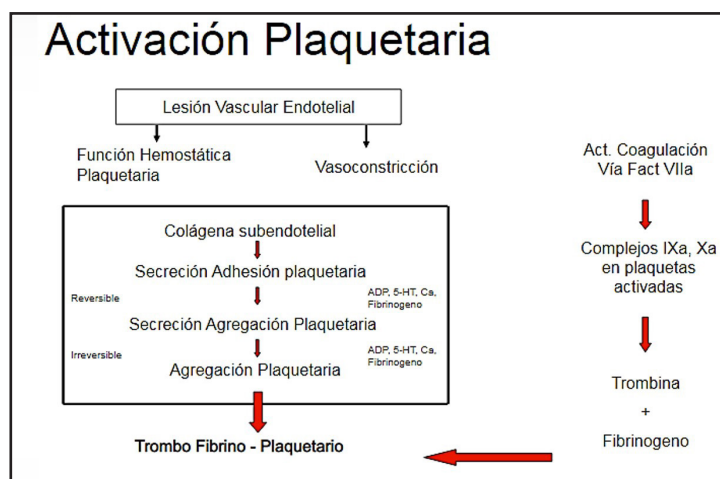


Fig. 17.4 Activación plaquetaria (slideplayer).

#### - Agregación plaquetaria (figs. 17.5-17.6)

El *complejo glicoproteico IIb/IIIa* es el receptor más abundante de la superficie plaquetaria, con unas 80.000 moléculas por plaqueta. Luego de la activación plaquetaria (por trombina, colágeno o ADP), la *GP IIb/IIIa* sufre un cambio conformacional que la convierte en un *receptor de gran afinidad para el fibrinógeno*. Este forma así puentes entre plaquetas adyacentes que determinan la *agregación plaquetaria*. Al mismo tiempo, los fosfolípidos de la membrana sufren una translocación, exponiendo la *fosfatidilserina* cargada negativamente en la superficie externa de la membrana plaquetaria. La fosfatidilserina actúa como un elemento clave para la activación de los factores de la coagulación y refleja conexión entre activación plaquetaria y cascada de la coagulación.

Los procesos de adhesión, activación, secreción y agregación plaquetaria están limitados por:

- *Flujo de la sangre*: retira las plaquetas adheridas y diluye la concentración de ADP.
- *Enzimas plasmáticas*: degradan el ADP a adenosina.
- *Prostaciclina (PGI<sub>2</sub>)*: producida por las células endoteliales a partir del *ácido araquidónico* que actúa como un potente inhibidor plaquetario.

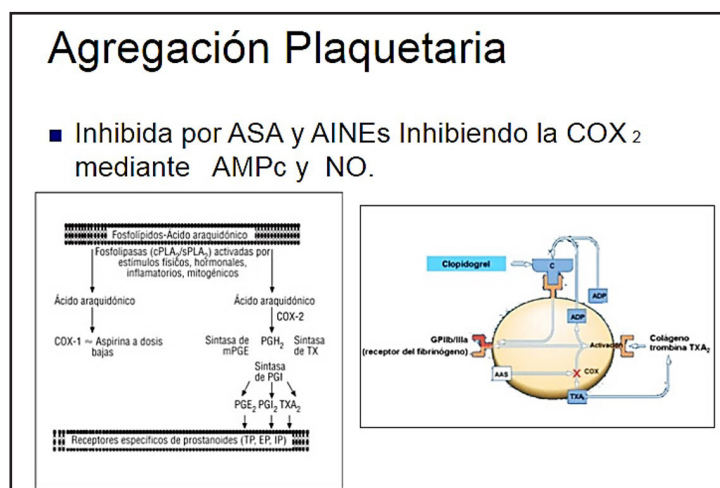
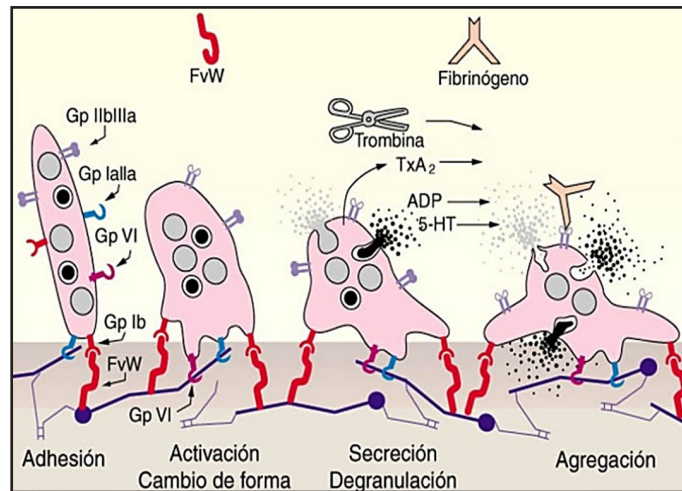
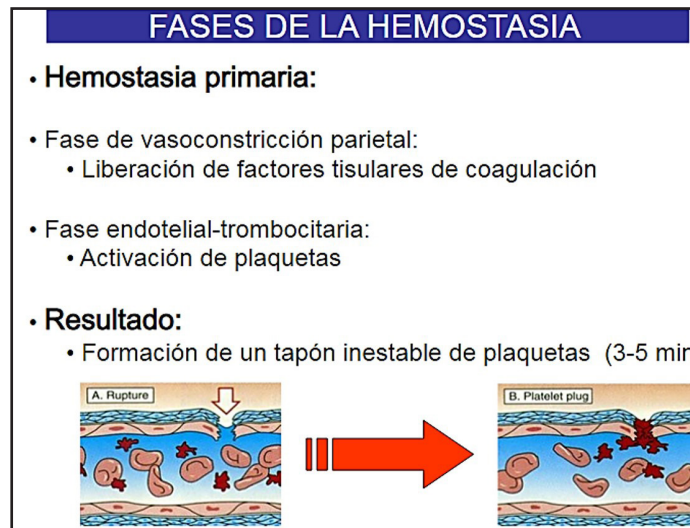


Fig. 17.5 Agregación plaquetaria (slideplayer).



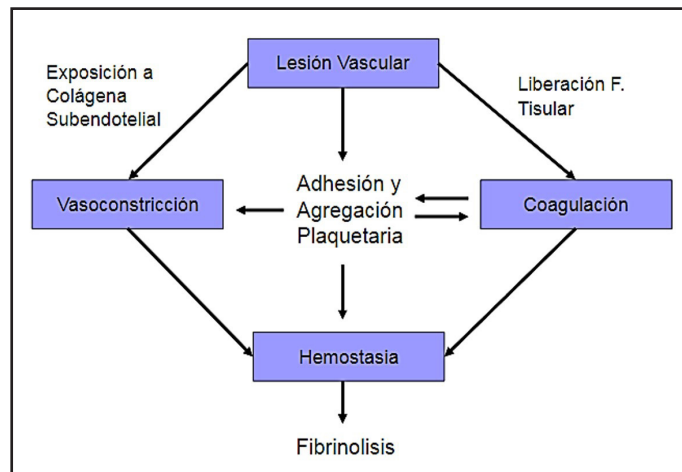
**Fig. 17.6 Adhesión, activación, secreción y agregación plaquetaria** (slideplayer).

La **fig. 17.7** resume las fases de la hemostasia primaria.



**Fig. 17.7 Fases de la hemostasia primaria** (slideplayer).

## 17.2 Hemostasia secundaria o coagulación-fibrinólisis (figs. 17.8-17.9)



**Fig. 17.8 Hemostasia** (slideplayer).



Componente de coagulación y fibrinólisis: complejo protrombinasa, trombina, fibrina → tapón hemostático secundario → activación de la fibrinólisis (fig. 17.9).

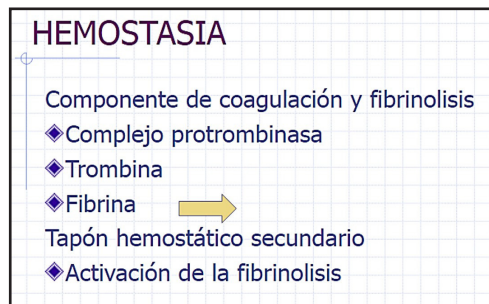


Fig. 17.9 Hemostasia secundaria (slideplayer).

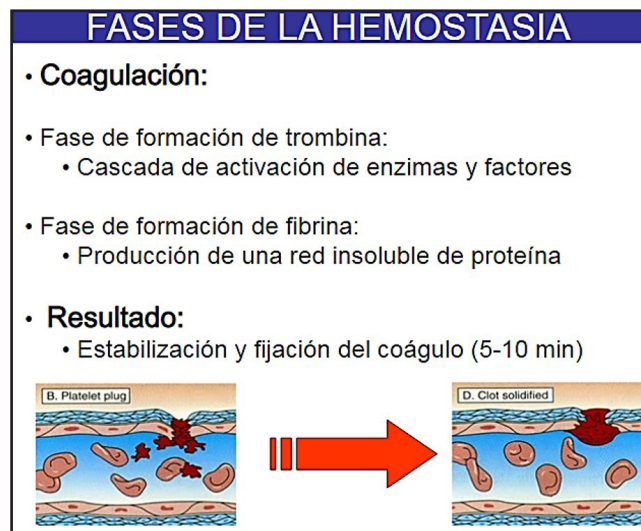


Fig. 17.10 Fases de la hemostasia secundaria (slideplayer).

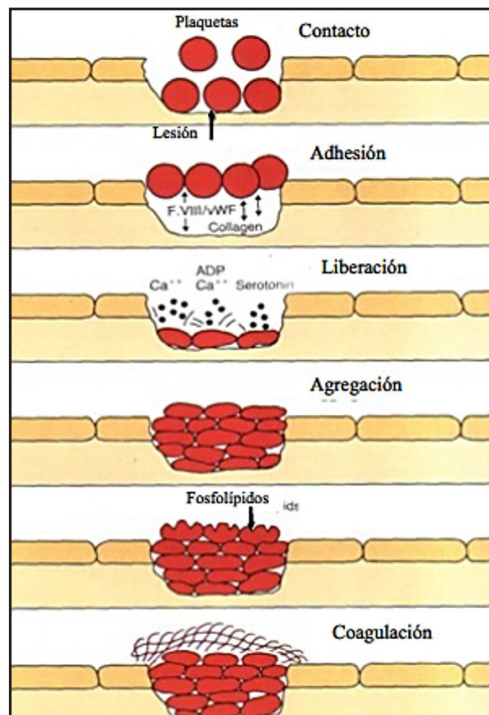


Fig. 17.11 Fases de la hemostasia secundaria (slideplayer).

**Coagulación:** es el conjunto de reacciones bioquímicas que conducen a la transformación del *fibrinógeno* (soluble) en *fibrina* (insoluble), dando estabilidad al trombo tras la lesión de un vaso. En el proceso de la coagulación intervienen una serie de complejos enzimáticos en los que, además de la enzima y el sustrato, es necesaria la presencia de cofactores proteicos, fosfolípidos y calcio que interaccionan para acelerar la velocidad de la reacción y aumentar su eficacia. Pero las reacciones procoagulantes que conducen a la formación de fibrina deben estar en un perfecto equilibrio con:

a. *Reacciones limitantes anticoagulantes:* impiden la acción incontrolada de los factores de coagulación activados y evitan una coagulación generalizada.

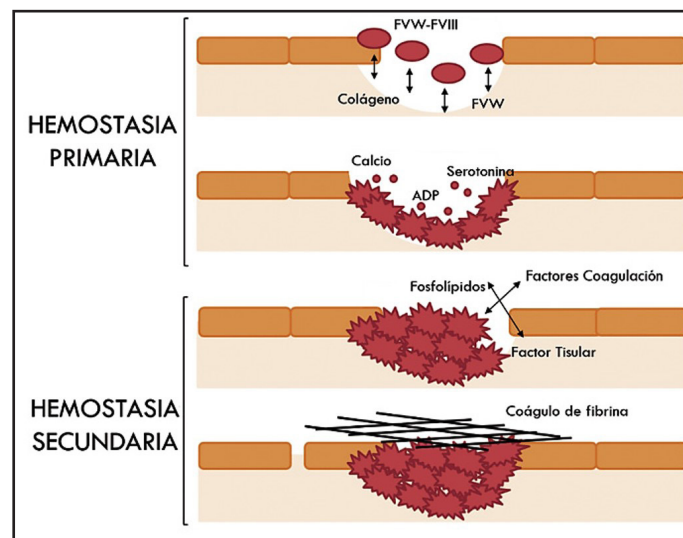
b. *Reacciones fibrinolíticas:* encargadas de eliminar la fibrina cuando ya no sea necesaria y restablecer el flujo sanguíneo.

Estos procesos son dinámicos y su alteración puede ocasionar episodios hemorrágicos o trombóticos.

En la **fig. 17.12** se esquematizan los procesos más relevantes de la *hemostasia primaria y secundaria*.

- **Hemostasia primaria:** tras la lesión vascular se produce la interacción entre las plaquetas, las proteínas estructurales del subendotelio y el factor de von Willebrand (FvW). Las plaquetas se adhieren sobre estas proteínas, se activan, liberan el contenido de sus gránulos e interaccionan entre ellas para formar agregados. En la hemostasia primaria participa el llamado *componente celular: plaquetas y endotelio*. Comprende la interacción entre el vaso lesionado y las plaquetas. Culmina con la formación del *tapón plaquetario primario*.

- **Hemostasia secundaria:** el factor tisular (FT) expresado en el tejido dañado y la superficie de fosfolípidos en las plaquetas activadas iniciarán los mecanismos de la coagulación que aseguran la formación de *fibrina*. Interviene el *componente plasmático: proteínas procoagulantes, anticoagulantes y sistema fibrinolítico*. El proceso final es la formación de fibrina consolida el *tapón hemostático secundario*.



**Fig. 17.12 Hemostasia primaria y secundaria** (Pediatria Integral).

## Referencias

- Múgica Urcullu JM. Fisiología, cambios y pruebas más importantes en el mecanismo de coagulación sanguínea y hemostasia. An Esp Odontostomatol 35(3):181-203, 1976.
- Nurden A, Nurden P. Advances in our understanding of the molecular basis of disorders of platelet function. Tromb Haemost 9(Suppl 1):76-91, 2011.

- Packham MA, Mustard JF. Adhesión de plaquetas. Prog Hemost Thromb 7:211-88, 1984.
- Pavlovsky M, Moreno S. Agregación plaquetaria en sangre. Técnica para su estudio. Medicina (B Aires) Spl 1: 49-60, 1968.
- Varga Szabo D et al. Mecanismos de adhesión celular en plaquetas. Arterioscler Thromb Vasc Biol 28 (3): 403-12, 2008.
- Vizcaíno-Salazar G. Fisiología plaquetaria. Avances en la reactividad plaquetaria. Invertir Clin 35 (1): 41-62, 1994.

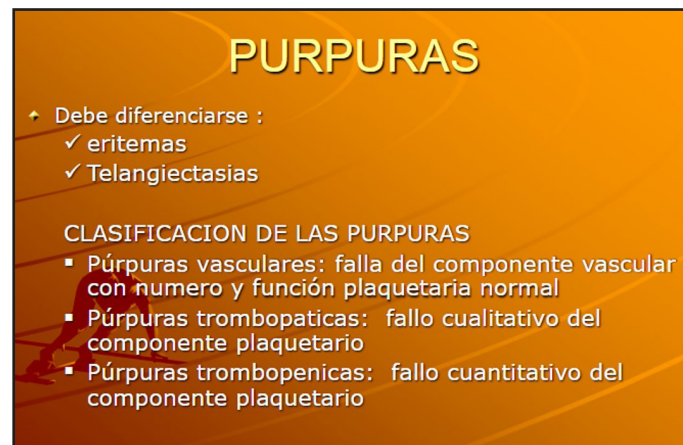
## CAPÍTULO 18

### TRASTORNOS DE LA HEMOSTASIA PRIMARIA

La **púrpura** es la *extravasación de hematíes del torrente circulatorio y su acumulación en piel y/o tejido celular subcutáneo*. La morfología de las lesiones puede ser en forma de *petequias o equimosis*. Se diferencian de los eritemas que traducen un aumento del flujo capilar y de las telangiectasias o dilataciones capilares.

La sangre circula por los vasos sanguíneos tapizados por células endoteliales de los sistemas macrovascular, microvascular y sinusoidal. La pérdida de continuidad conduce a la hemorragia. La lesión de la pared vascular provoca un cuadro hemorrágico leve, caracterizado por la aparición de *púrpura petequial, hematomas y/o equimosis*. No se dispone de una prueba diagnóstica específica y el tiempo de hemorragia es normal o está ligeramente alargado.

**Clasificación de las púrpuras (fig. 18.1).**



**Fig. 18.1** Clasificación de las púrpuras (slideplayer).

**A. Púrpuras vasculares:** *fallo vascular con número y función plaquetaria normal.*

#### 18.1 Púrpuras vasculares hereditarias:

Síndrome de Ehlers-Danlos.

Telangiectasia hemorrágica hereditaria o enfermedad de Rendu-Osler (THH).

#### 18.2 Púrpuras vasculares adquiridas.

Púrpura anafilactoide de Schönlein-Henoch (PSH).

Púrpura escorbútica.

Púrpura senil de Bateman o púrpura atrófica o actínica.



Púrpura por exceso de corticoesteroides.  
Púrpuras infecciosas.  
Púrpuras mecánicas.  
Púrpuras idiopáticas: púrpura simple, idiopática pigmentada y anular telangiectásica.  
Púrpura por autoinmunización eritrocitaria o púrpura de Gardner-Diamond.  
Púrpura autoinmune por hipersensibilidad al ADN.  
Púrpura secundaria a fármacos.  
Púrpuras asociadas a disproteinemias: púrpura hiperglobulinémica de Waldenström.

## ***B. Púrpuras plaquetarias trombopénicas: fallo cuantitativo de las plaquetas.***

### **18.3 Púrpuras plaquetarias trombopénicas hereditarias.**

Trombocitopenia amegacariocítica congénita.  
Trombocitopenia amegacariocítica con sinostosis radioulnar.  
Trombocitopenia con ausencia de radio.  
Síndrome de Wiskott-Aldrich.  
Síndromes de May-Hegglin, Fechtner, Sebastian y Epstein.  
Síndrome de Di George.

### **18.4 Púrpuras plaquetarias trombopénicas adquiridas (inmunes y no inmunes).**

Trombocitopenias aloinmunes.  
Trombocitopenia neonatal.  
Púrpura postransfusional.  
Trombopenia inducida por fármacos.  
Trombopenia inducida por heparina.  
Trombopenia inducida por virus.  
Trombopenia por síndromes linfoproliferativos y enfermedades autoinmunes.  
Trombocitopenia inmune primaria (PTI en adultos).  
Púrpura trombocitopénica idiopática aguda (PTI en niños).  
Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT).  
Síndrome hemolítico urémico (SHU).  
Síndrome HELLP.

## ***C. Púrpuras plaquetarias trombopáticas: fallo cualitativo de las plaquetas.***

### **18.5 Púrpuras plaquetarias trombopáticas hereditarias.**

Síndrome de Bernard-Soulier.  
Trombastenia de Glanzmann.  
Deficiencia de almacenamiento de gránulos densos  $\delta$ .  
Síndrome de la plaqueta gris.  
Trastorno plaquetario de Quebec.  
Defectos en la liberación o secreción del contenido de los gránulos.

### **18.6 Púrpuras plaquetarias trombopáticas adquiridas.**

Insuficiencia renal aguda o crónica.  
Hepatopatía.  
Síndromes mieloproliferativos.  
Consumo de aspirina.  
Fármacos.

### **18.7 Púrpura plaquetaria por defecto cuantitativo/cualitativo: enfermedad de von Willebrand (EvW).**

### Origen de las púrpuras vasculares:

- a. *Inflamatorias*: púrpura de Schönlein-Henoch (PSH).
- b. *Autoinmunes*: LES, AR, PN.
- c. *Infiltrativas*: amiloidosis.
- d. *Atróficas*: púrpuras: senil, de Ehlers, escorbútica, esteroidea.
- e. *Mecánicas*: púrpura ortostática.
- f. *Anoxia tisular*: crioglobulinemias, paraproteinemias, púrpura hiperglobulinémica de Waldenström, autosensibilización eritrocitaria: síndrome de Gardner-Diamond.

### A. Púrpuras vasculares: fallo vascular con número y función plaquetaria normal

## 18.1 Púrpuras vasculares hereditarias

### 1. Síndrome de Ehlers-Danlos (fig. 18.2)

Es un trastorno del tejido conectivo causado por anomalías en los genes que codifican diferentes tipos de colágeno de modo que las plaquetas no se adhieren bien al subendotelio anómalo. Tienen una herencia autosómica dominante.

#### Clínica

*Hiperelasticidad cutánea, laxitud ligamentosa y articular, piel atrófica como “papel de fumar” y hemorragias dérmicas (hematomas).*

#### Tratamiento

Cuando hay hemorragias graves se debe hacer la ligadura del vaso.

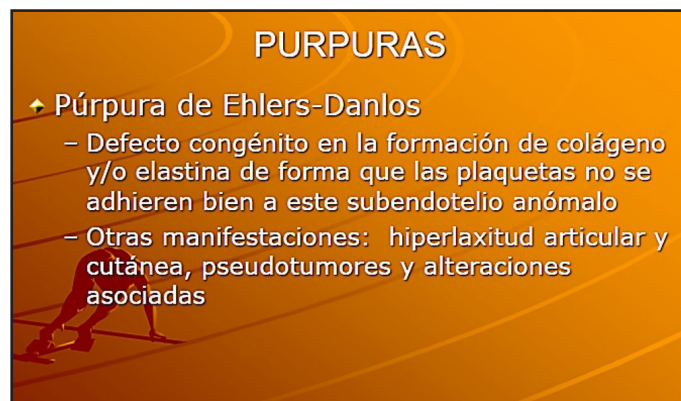


Fig. 18.2 Síndrome de Ehlers-Danlos (slideplayer).

*Otros trastornos congénitos con alteración del colágeno:*

- Síndrome de Marfan.
- Seudoxantoma elástico.
- Osteogénesis imperfecta.

### 2. Telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH)-enfermedad de Rendu-Osler (fig. 18.3)

Es un trastorno de herencia autosómica dominante ocasionado por mutaciones de los genes de la endogлина o de la ALK-1 (*activin receptor-like kinase type 1*) que codifican proteínas de la vía de señalización del factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) y que ocasionan displasia vascular, adelgazamiento de la pared capilar, ausencia de pericitos y dilatación de capilares y vénulas formando *telangiectasias*. La THH se inicia en la infancia y progresa lentamente a lo largo de la vida.

## Clínica

*Telangiectasias, hemangiomas cutáneos o mucosos y fistulas arteriovenosas (FAV).*

- *Telangiectasias*: son lesiones puntiformes de color rojo violáceo, de 1-5 mm de diámetro que desaparecen con la vitropresión, lo que las diferencia de las púrpuras petequiales. La rotura de las dilataciones capilares da lugar a las manifestaciones clínicas de la THH: epistaxis y hemorragias digestivas. Localización: mucosa oral, piel de cara y tronco, pulpejos de los dedos, conjuntiva, vías urinarias, tubo digestivo y tracto respiratorio. Son características las localizadas en los labios, la lengua y el sistema digestivo.

- *FAV*: se localizan en hígado, pulmones y SNC. La analítica es normal, excepto por la presencia de anemia ferropénica en caso de sangrados repetidos.

## Tratamiento

Electrocoagulación, embolización o abordaje quirúrgico. Si hay anemia ferropénica, se debe administrar Fe.

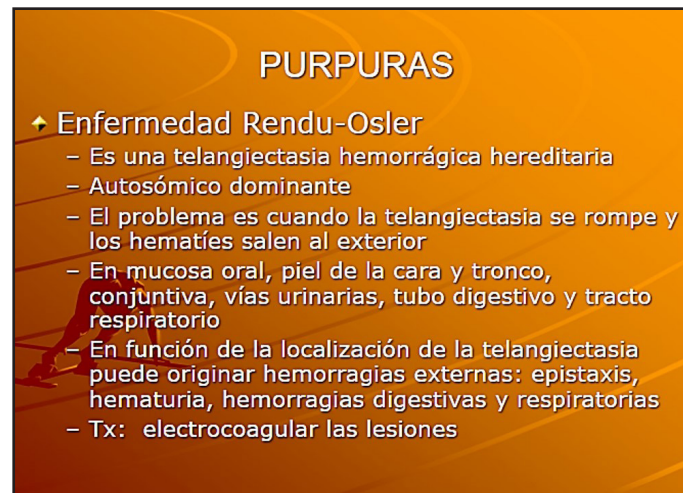


Fig. 18.3 Enfermedad de Rendu-Osler (slideplayer).

## 18.2 Púrpuras vasculares adquiridas

### 3. Púrpura anafilactoide de Schönlein-Henoch (PSH) (figs. 18.4 a 18.7)



Fig. 18.4 Púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) (slideplayer).

Es secundaria a una reacción inmune caracterizada por una inflamación aguda de pequeños vasos que produce *exantema purpúrico* asociado a *dolor cólico abdominal, artritis y nefritis*. Factores desencadenantes: infecciones (estreptococos del grupo A y micobacterias), alimentos y los fármacos (antibióticos, antihistamínicos, barbitúricos). Presenta una *vasculitis leucocitoclástica con infiltrado inflamatorio perivascular*. Si se acompaña de nefritis se puede demostrar la existencia de una glomerulonefritis focal y segmentaria con depósitos de IgA en la membrana basal y en el mesénquima glomerular (enfermedad por inmunocomplejos).

### Clínica

*Fiebre, malestar general, artralgiás, dolor de tipo cólico con diarrea mucosanguinolenta o melenas, hematuria*. Puede evolucionar a *síndrome nefrótico o nefrítico*. La púrpura consiste en *lesiones lenticulares con relieve papuliforme sobre una base inflamatoria*. Las lesiones purpúricas tienen una distribución peculiar, casi simétrica, en la cara de extensión de las extremidades y en las nalgas. También puede afectar al abdomen, pero son poco frecuentes en la cara y el tórax. Las manifestaciones digestivas son usuales en los niños, y las renales pueden aparecer tardíamente y ocasionar proteinuria e insuficiencia renal. La enfermedad cursa en brotes que pueden ser únicos o múltiples. El pronóstico es benigno, con resolución del cuadro antes de 6 meses, salvo los raros casos que evolucionan hacia la nefritis crónica o periarteritis nudosa.

### Tratamiento

Reposo y no es necesaria la administración de ningún fármaco. Cuadros graves: corticoesteroides, IgG y agentes inmunosupresores.

### Púrpura de Schonlein-Henoch

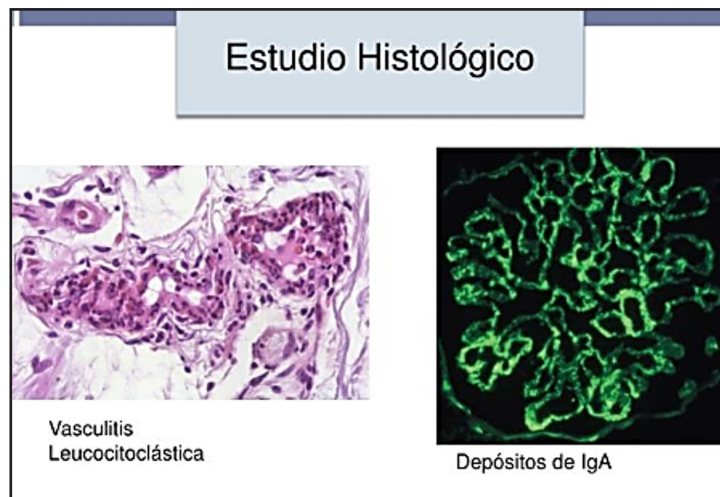
- **Diagnóstica** Clínico, Biopsia cutánea, Renal
- **Laboratorio:** Trombocitosis, Leucocitosis moderada, presencia de IgA elevada.
- **Complicaciones:** Síndrome nefrótico perforación intestinal, hematoma escrotal (torsión testicular), Manifestaciones neurológicas
- **Tratamiento:** Corticoesteroides, gammaglobulina IV.

Fig. 18.5 Púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) (slideplayer).



Fig. 18.6 Lesiones color rojo violáceo que afectan a extremidades inferiores (uv.es).





**Fig. 18.7 Púrpura de Schönlein-Henoch (PSH)** (slideplayer).

#### 4. Púrpura escorbútica

Producida por deficiencia de vitamina C, necesaria para la conversión de prolina a hidroxiprolina y la estabilización de la estructura helicoidal del colágeno. Se caracteriza por un aumento de la permeabilidad vascular.

#### Clínica

La lesión patognomónica consiste en una *hemorragia perifolicular* en torno a cabellos individuales deformados con forma de sacacorchos.

#### Tratamiento

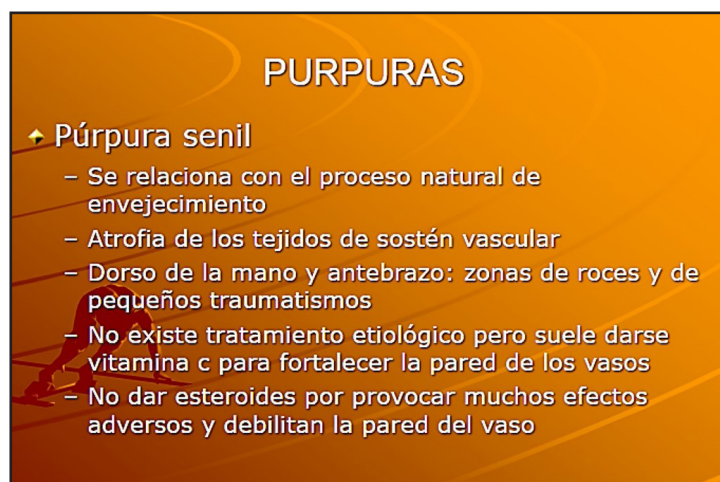
Se corrige fácilmente con vitamina C.

#### 5. Púrpura por exceso de ingesta de corticoesteroides

Debida a un defecto en la síntesis de colágeno y a una disminución en la fagocitosis de los hematíes. También se da en el síndrome de Cushing.

#### 6. Púrpura senil de Bateman o púrpura atrófica o actínica

De naturaleza benigna. Aparece en el dorso de las manos y en las piernas de personas de edad avanzada o en sujetos con enfermedades del tejido conjuntivo, por atrofia del perivascular y exposición al sol (**fig. 18.8**).



**Fig. 18.8 Púrpura senil** (slideplayer).

### 7. Púrpuras infecciosas de origen multifactorial

Suelen presentar distintos tipos de lesiones hemorrágicas: máculas purpúricas, pápulas, bullas hemorrágicas e incluso púrpuras extensas con infartos cutáneos.

### 8. Púrpuras mecánicas

Por autolesiones, ortostática que se ve en tercio inferior de las piernas. **Tratamiento:** consiste en administrar vitamina C o P (citrina) o calcio.

### 9. Púrpura por autoinmunización eritrocitaria o púrpura de Gardner-Diamond

Suele aparecer en mujeres neurolábiles luego de un episodio hemorrágico inicial localizado en la piel o en las mucosas debido a algún traumatismo (fig. 18.9).

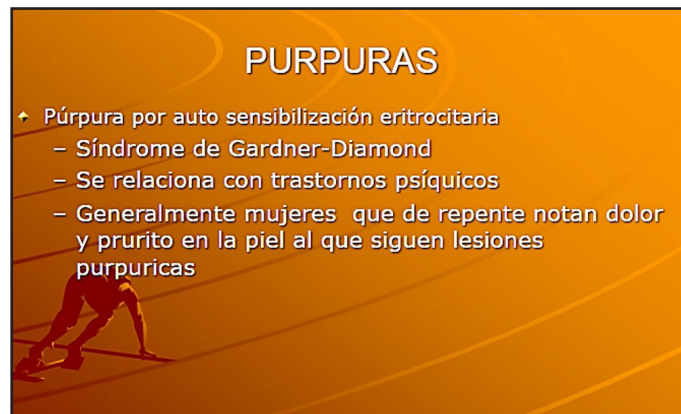


Fig. 18.9 Púrpura de Gardner-Diamond (slideplayer).

### 10. Púrpuras idiopáticas

Púrpura simple, idiopática pigmentada y anular telangiectásica.

### 11. Púrpuras asociadas a disproteinemias

Púrpura hiperglobulinémica de Waldenström (18.10).

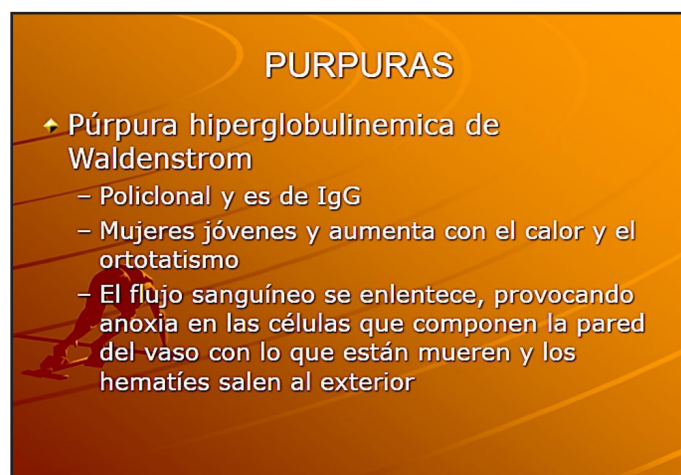


Fig. 18.10 Púrpura hiperglobulinémica de Waldenström (slideplayer).

## 12. Púrpura secundaria a fármacos

Estos actúan como haptenos, favoreciendo el desarrollo de una reacción de hipersensibilidad. Ceden con la retirada del agente y la administración de esteroides.

## 13. Púrpura autoinmune por hipersensibilidad al ADN

Se trata con cloroquina.

### - Púrpuras plaquetarias trombocitopénicas

Las alteraciones más frecuentes son las **trombocitopenias**. Se habla de trombocitopenia cuando la cifra de plaquetas en sangre periférica es inferior a  $100 \times 10^9/l$ . La trombocitopenia puede deberse a un defecto en la producción medular: *trombocitopenias centrales* o a un trastorno de la distribución o aumento de la destrucción: *trombocitopenias periféricas*. Existe la posibilidad de encontrarnos con *falsas trombocitopenias* en el caso de que el recuento de plaquetas se realice por aparatos electrónicos, los cuales no son capaces de discernir los agregados plaquetarios, ni las plaquetas gigantes, como las existentes en la anemia megaloblástica y el satelitismo plaquetario, en el que las plaquetas se adhieren a los leucocitos.

### B. Púrpuras plaquetarias trombopénicas: fallo cuantitativo de las plaquetas

## 18.3 Púrpuras trombocitopénicas hereditarias

Las diferentes mutaciones genéticas condicionan una disminución de los megacariocitos, una trombopoyesis ineficaz o alteraciones estructurales de las plaquetas.

**1. Trombocitopenia amegacariocítica congénita.** Se hereda de forma autosómica recesiva y se caracteriza por la presencia de una *trombocitopenia grave* que evoluciona a una *pancitopenia* y a una *aplasia medular grave*. Los pacientes afectados tienen una alteración en el gen *c-Mpl* codificador del receptor de la trombopoyetina que determina una disminución en el número de megacariocitos. Presenta petequias en piel y mucosas.

### Tratamiento

Trasplante de MO (fig. 18.11).



**Síndromes Trombocitopénicos congénitos**

*Trombocitopenia Amegacariocítica Congénita*

- Primeros días o semanas de Vida
- Petequias
- Púrpura en piel y mucosas
- EF normal
- MO → Ausencia de Megacariocitos
- Aplasia Medular
- Tratamiento: Trasplante de MO

Fig. 18.11 Trombocitopenia amegacariocítica congénita (slideplayer).

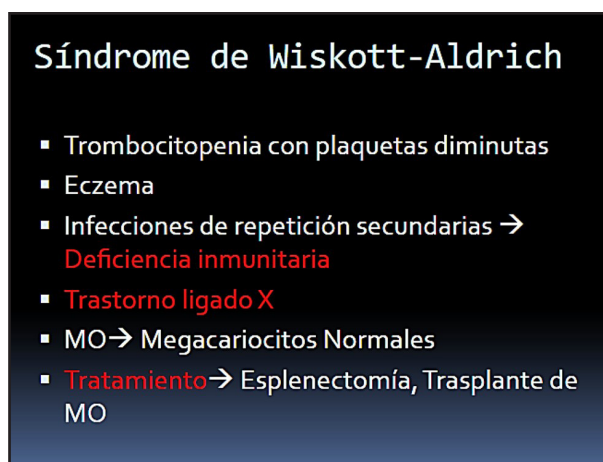
**2. Trombocitopenia amegacariocítica con sinostosis radioulnar.** Es otro trastorno familiar, en el que se asocia un *fallo de la médula ósea con alteraciones esqueléticas*. **Tratamiento:** si la trombocitopenia es sintomática, requiere trasplante de MO.

**3. Trombocitopenia con ausencia de radio.** Se observa una *trombocitopenia grave con hipomegacariocitopenia y osteodisgenesia*, principalmente con aplasia de radios bilateral (**fig. 18.12**).



**Fig. 18.12 Trombocitopenia con ausencia de radio** (slideplayer).

**4. Síndrome de Wiskott-Aldrich** (**fig. 18.13**). Es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X, caracterizado por *trombocitopenia moderada o grave* con plaquetas pequeñas y una *predisposición a infecciones y eczemas* debido a una deficiencia inmune.



**Fig. 18.13 Síndrome de Wiskott-Aldrich** (slideplayer).

El número de megacariocitos es normal. La función plaquetaria muestra hipoagregación con difosfato de adenosina (ADP), colágeno y epinefrina. Las plaquetas tienen un número reducido de gránulos densos. Las infecciones bacterianas, los procesos malignos y las hemorragias son las principales causas de mortalidad.

#### **Tratamiento**

Profilaxis antibiótica, Igs, esplenectomía y trasplante de MO. (**fig. 18.13**).

**5. Síndromes de May-Hegglin, Fechtner, Sebastian y Epstein.** Constituyen un grupo de trastornos de herencia autosómica dominante debidos a la alteración de un gen conocido como *MYH9* y localizado en el cromosoma 22q12-13.



### Clínica

*Trombocitopenia con plaquetas gigantes y grandes cuerpos de Döhle u otras inclusiones en neutrófilos, eosinófilos y algunos monocitos, pérdida de audición, nefritis y cataratas.* La gravedad de la diátesis hemorrágica es muy variable.

### Tratamiento

Transfusiones de plaquetas.

**6. Síndrome de DiGeorge.** Es una *macrothrombocitopenia heredada* de forma autosómica dominante, consecuencia de una microdelección en el cromosoma 22q11.2.

### Clínica

Anomalías cardíacas, dificultad en el aprendizaje, insuficiencia velofaríngea, inmunodeficiencia, dismorfia facial e hipoplasia tímica.

## 18.4 Púrpuras trombocitopénicas adquiridas (fig. 18.14)

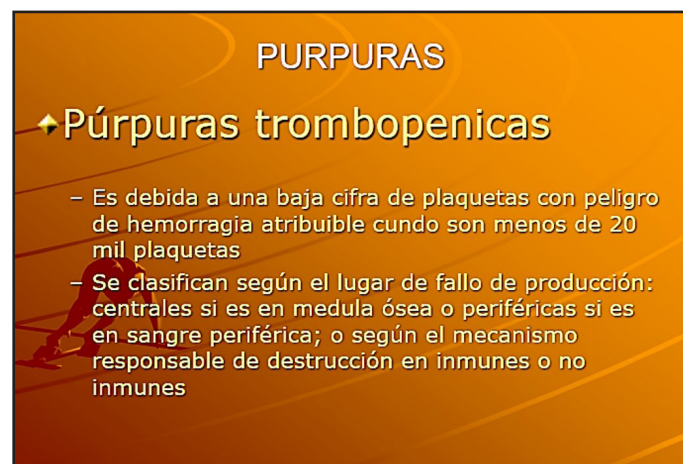


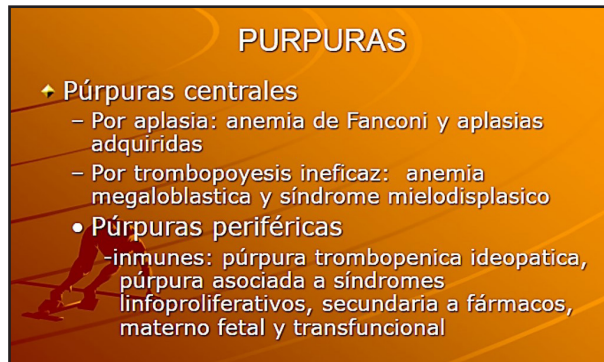
Fig. 18.14 Púrpuras trombocitopénicas adquiridas (slideplayer).

### Etiopatogenia (fig. 18.15)

1. Aumento de la destrucción plaquetaria: LES, brucelosis, medicamentos, púrpura trombopénica inmune (PTI), síndromes mielodisplásicos.
2. Producción insuficiente de plaquetas: aplasia medular, anemia megaloblástica.
3. Distribución y almacenamiento inadecuados: esplenomegalia-hiperesplenismo, trombosis portal (secuestro de plaquetas).



Fig. 18.15 Etiopatogenia de la púrpura trombocitopénica adquirida (slideplayer).



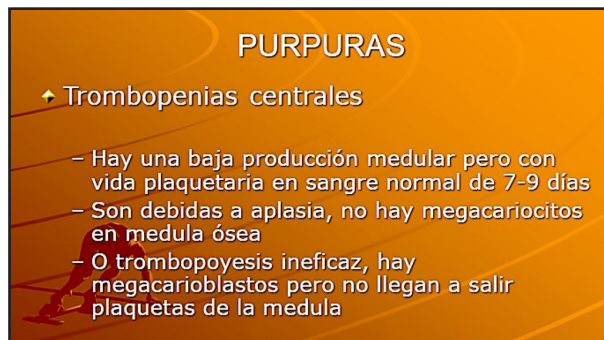
**Fig. 18.16 Trombocitopenias centrales y periféricas** (slideplayer).

#### **A. Defecto en la producción: trombocitopenias centrales (fig. 18.17)**

Existe un defecto en la producción de plaquetas por parte de la médula ósea aunque la vida media de las plaquetas en la sangre periférica suele ser normal (7-9 días). La insuficiencia medular puede estar ocasionada por trastornos que afectan a la hematopoyesis o a la trombopoyesis. Entre los primeros hay que considerar a su vez las enfermedades en las que existe una ausencia o disminución en el número de células madre hematopoyéticas (aplasia medular) y aquellas en las que el trastorno patogénico es la hematopoyesis ineficaz (síndromes mielodisplásicos). En los trastornos displásicos, la masa de megacariocitos es normal, pero existe una producción anómala de las plaquetas (trombopoyesis ineficaz).

#### **Tratamiento**

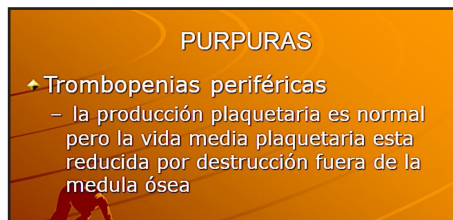
Es el de la enfermedad de base.



**Fig. 18.17 Trombocitopenias centrales** (slideplayer).

#### **B. Incremento en la destrucción: trombocitopenias periféricas (fig. 18.18)**

Las plaquetas son destruidas en los órganos periféricos a un ritmo que permite que la médula ósea las reponga sin que se altere el mecanismo homeostático. Sin embargo, en determinadas circunstancias la destrucción periférica es tan acelerada y la vida media plaquetaria es tan corta que, pese a una función medular normal, se produce una disminución en los recuentos plaquetares.



**Fig. 18.18 Trombocitopenias periféricas** (slideplayer).

- Causas:

- Secuestro y destrucción de plaquetas:* recubiertas por anticuerpos antiplaquetas por parte del SMF.
- Consumo de plaquetas:* en la coagulación intravascular diseminada (CID), púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y síndrome hemolítico urémico (SHU).

- c. *Cardiopatía congénita o adquirida, catéteres, prótesis o derivación cardiopulmonar.*
- d. *Rotura plaquetaria:* por superficies endoteliales dañadas (vasculitis) o por secuestro y destrucción (síndrome de Kasabach-Merritt o hemangioma cavernoso) (18.19).



Fig. 18.19 Síndrome de Kasabach-Merritt (slideplayer).

### C. Alteraciones de la distribución: trombocitopenias no inmunes

- Hiperesplenismo.
- HTP.
- Trombosis de la porta (secuestro).

### 1. Trombocitopenias inmunes (fig. 18.20)

Las plaquetas tienen varios sistemas antigénicos capaces de estimular la producción de anticuerpos: HLA y algunos del sistema ABO. Junto a estos antígenos, las plaquetas presentan antígenos específicos denominados PLA que se encuentran localizados en determinados epítopes de la GP IIIa.

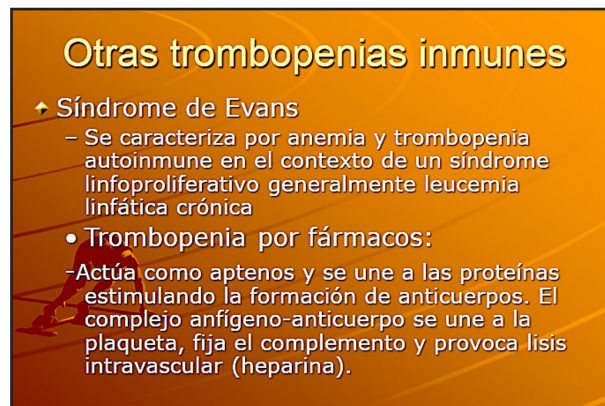


Fig. 18.20 Trombocitopenias inmunes (slideplayer).

En la superficie plaquetaria también podemos encontrar receptores Fc que se unen con complejos inmunes circulantes y son retiradas de la circulación por células del SMF. Algunos anticuerpos, como los anti-HLA o los complejos anticuerpo-fármacos, fijan complemento y producen destrucción plaquetaria directa.

### 2. Trombocitopenia neonatal

La mayoría de los casos de trombocitopenia en recién nacidos no son de origen inmune, sino que aparece en niños muy enfermos, a menudo prematuros, que presentan sepsis o CID. En algunos casos las plaquetas de la madre carecen del antígeno plaquetario PLA-1, lo que da lugar a un síndrome similar a la eritroblastosis fetal, en el que el paso de plaquetas PLA-1+ del niño a la madre produce la aparición de anticuerpos antiplaquetarios en la madre (púrpura neonatal isoimmune). Las plaquetas recuperan los niveles normales a los 13-28 días, que es el tiempo en que los anticuerpos anti-PLA-1 procedentes de la madre empiezan a desaparecer. En estos casos, la madre es el donante ideal, pues sus plaquetas carecen del antígeno PLA-1.

Otra posible causa es la debida al paso de anticuerpos antiplaquetarios presentes en madres con trombocitopenias inmunes al feto por vía transplacentaria. El tratamiento del recién nacido con trombocitopenia grave o hemorragias incluye: esteroides, transfusión de plaquetas y exanguinotransfusión. Se ha preconizado el tratamiento preventivo de la madre con corticoesteroides o Igs en dosis altas en las últimas 2 semanas del embarazo. En estas situaciones se ha de valorar la realización de una cesárea en lugar del parto por vía vaginal para evitar hemorragias intracraneales en el recién nacido.

### 3. Púrpura postransfusional

Dado que el 1-2 % de la población carece del antígeno PLA-1 en la superficie de sus plaquetas, estas personas pueden ser sensibilizadas al transfundirse sangre PLA-1+. Esta sensibilización es similar a la que ocurre con antígenos eritrocitarios poco comunes (por ejemplo: Kell, Duffy, etc.). Las manifestaciones clínicas son mínimas y el único problema es la rápida destrucción de las plaquetas transfundidas.

En ocasiones, estos pacientes, sobre todo las mujeres multíparas, desarrollan trombocitopenias profundas a los 7-10 días de la transfusión. El mecanismo de esta trombocitopenia no es conocido y se especula con que el antígeno PLA-1 transfundido se fija a la superficie de las plaquetas negativas y éstas son destruidas por el SMF. La situación se normaliza a los 10-14 días, una vez aclarado el antígeno circulante.

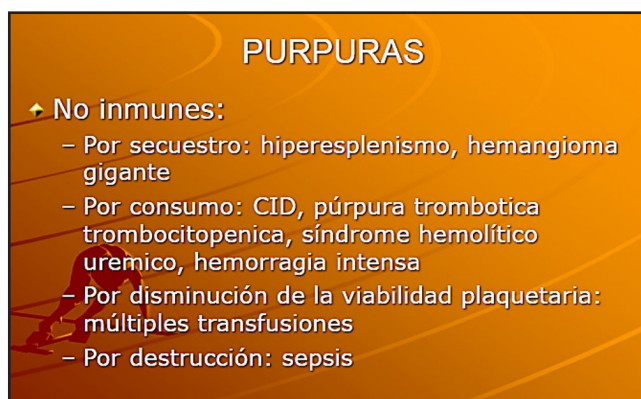


Fig. 18.21 Trombocitopenias no inmunes (slideplayer).

### 4. Trombocitopenia inducida por fármacos (fig. 18.22)

Numerosos fármacos pueden causar trombocitopenia por tres mecanismos:

1. Supresión de la hematopoyesis por toxicidad medular, siendo el ejemplo más claro la quimioterapia.
2. Reacción idiosincrásica del agente que da lugar a una aplasia medular.
3. Supresión selectiva de la producción plaquetar, como se observa con la anagrelida.
4. Mecanismo inmune.

En las trombocitopenias inducidas por fármacos, éstos suelen actuar como haptenos que se unen a la superficie plaquetaria estimulando la producción de anticuerpos que se fijan a la superficie de las plaquetas, tras lo cual la plaqueta es lisada o retirada de la circulación por el SMF. Son múltiples los agentes que se han implicado en la aparición de trombocitopenia inmune, siendo la más conocida la quinidina.

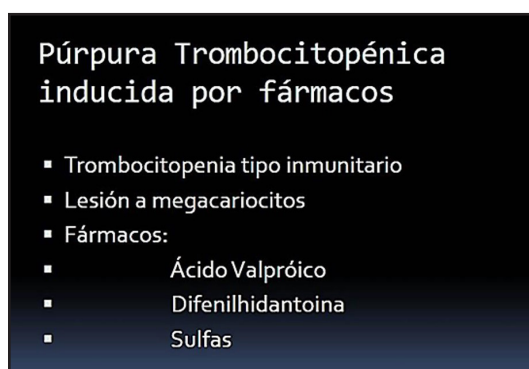


Fig. 18.22 Púrpura secundaria a fármacos (slideplayer)



Los pacientes muestran, durante la administración de algunos fármacos, un rápido descenso en el número de plaquetas que aumenta de nuevo a los 7-10 días. Este período varía según el tiempo de metabolización de los fármacos, siendo más largo en agentes que se metabolizan lentamente, como las difenilhidantoínas. El proceso es autolimitado y no suele durar más de 3 meses. El diagnóstico se suele realizar ante un paciente que presenta una trombocitopenia de comienzo brusco tras comenzar a tomar un fármaco y que desaparece tras su retirada.

### **5. Trombocitopenia inducida por heparina (TIH)**

La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) merece una mención especial, dada la trascendencia clínica del síndrome que desencadena. La TIH es un trastorno protrombótico adquirido y transitorio, causado por anticuerpos IgG, que reconocen complejos multimoleculares del F4P unidos a heparina e inducen activación plaquetar y generación de trombina. Se caracteriza por la presencia de trombocitopenia, complicaciones trombóticas venosas y/o arteriales, y de autoanticuerpos IgG anti-F4P/heparina. Su evolución sin tratamiento puede ser catastrófica, con una mortalidad del 20 % y una incidencia de amputaciones del 2-3 %.

La incidencia de la TIH depende del tipo de heparina administrada, de la duración y de la dosis de la heparina. Hasta el 3-5 % de los pacientes sometidos a anticoagulación con heparina pueden presentar esta complicación. El tratamiento consiste en la retirada inmediata del anticoagulante y en la instauración de un agente antitrombótico alternativo: hirudina o pentasacárido fondaparinaux.

### **6. Trombocitopenia por el virus de la inmunodeficiencia humana/SIDA**

Una de las complicaciones más frecuentes del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es la trombocitopenia. En estos pacientes existe una producción defectuosa y una destrucción de naturaleza autoinmune por el depósito de complejos inmunes en las plaquetas.

### **7. Trombocitopenia asociada a síndromes linfoproliferativos y enfermedades autoinmunes**

La leucemia linfática crónica y otros síndromes linfoproliferativos se asocian al desarrollo de anticuerpos antiplaquetarios. También se pueden detectar autoanticuerpos dirigidos contra las plaquetas en pacientes con enfermedades de naturaleza autoinmune, sobre todo LES, o en personas con determinados procesos infecciosos: mononucleosis infecciosa o histoplasmosis. En algunos pacientes con procesos autoinmunes o de forma espontánea, pueden aparecer anticuerpos dirigidos contra los fosfolípidos que inducen trombocitopenia y la presencia de un anticoagulante circulante conocido como *anticoagulante lúpico*. En ocasiones, además del descenso del número de plaquetas, se producen trombosis arteriales o venosas y/o abortos de repetición.

### **8. Trombocitopenia inmune primaria (PTI)**

La PTI es un defecto adquirido que afecta a adultos y niños, en los que se produce una trombocitopenia inmune aislada con incremento de la destrucción plaquetaria, no asociada a otras condiciones o causas de trombocitopenia. Se caracteriza por:

- Existencia de una trombocitopenia periférica, con normalidad del resto de las series.
- Presencia de megacariocitos en la médula ósea.
- Presencia de autoanticuerpos antiplaquetas.
- Ausencia de enfermedad subyacente (diagnóstico de exclusión).

Se propone el término *trombocitopenia inmune secundaria* para todas aquellas formas de trombocitopenias inmunes asociadas a fármacos u otros procesos autoinmunes (LES o la infección por VIH). La diferenciación entre primaria y secundaria es clínicamente relevante porque implica tratamientos diferentes.

Se han desarrollado diferentes metodologías para la detección de Igs, ligadas a la membrana plaquetaria o circulantes, en suero con reactividad contra antígenos de la membrana plaquetaria. Aunque en el 90 % de los casos se detectan autoanticuerpos dirigidos contra determinantes antigénicos que se encuentran en los complejos GPS Ib/IX y GP α2bb3 plaquetares, su determinación con fines diagnósticos no se recomienda debido a la baja especificidad de los métodos empleados.

Clásicamente se han diferenciado dos formas de PTI: *aguda* (en niños) y *crónica* (adultos). Se consideran como formas agudas las que se resuelven en menos de 3 meses, formas persistentes si se mantienen entre 3 y 12 meses y PTI crónicas las que se mantienen más de 12 meses.

#### A. Trombocitopenia inmune primaria del adulto (PTI) (fig. 18.23 a 18.25)

En el adulto la *PTI aguda* suele presentarse en mujeres jóvenes o de edad media, con un cuadro clínico caracterizado por una púrpura petequeial, hematomas y hemorragias en las mucosas, o bien con un cuadro de hemorragia aguda en diversos órganos o tejidos. El riesgo de hemorragia intracerebral, aun siendo bajo (2%), es mayor en adultos que en niños. Si la trombocitopenia persiste entre 3-12 meses se conoce como *trombocitopenia inmune persistente* y si se alarga más allá de 12 meses se considera *PTI crónica*.

#### Diagnóstico

- Frotis de sangre periférica: suele mostrar trombocitopenia con anisotrombia y normalidad del resto de las series.

- Estudio de coagulación.
- Batería de autoanticuerpos.
- Serología vírica.
- Test de Coombs directo.
- Ecografía abdominal (descartar esplenomegalia).
- Función tiroidea.
- Aspirado medular.
- Anticuerpos antiplaquetas específicos.

#### Clínica (figs. 18.23-18.24)

Presenta: petequias, equimosis, epistaxis, hemorragia gingival, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías.



Fig. 18.23 PTI: clínica (slideplayer)



Fig. 18.24 PTI: exploración física (slideplayer)

### Tratamiento (fig. 18.25)

- *Glucocorticoides*: (1 mg/kg de peso al día durante al menos 15 días), disminuyendo luego gradualmente hasta su retirada. El efecto beneficioso de la administración de esteroides no se ciñe sólo al aumento de la cifra de plaquetas sino también a la capacidad estabilizadora de la pared vascular.

- *Esplenectomía*: durante muchos años ha sido el tratamiento de rescate más extendido en pacientes con PTI crónica y con recuentos plaquetares bajos. Se consiguen remisiones completas en el 69 % de los casos. Se reserva para pacientes jóvenes con PTI crónica.

- *Agonistas de la trombopoyetina*: los agonistas del receptor de la trombopoyetina, romiplostim y el-trombopag, actúan estimulando a los megacariocitos de la médula ósea

- *Anticuerpo monoclonal anti-CD20: rituximab*. Estudios en pacientes con PTI crónica candidatos a esplenectomía han demostrado respuestas satisfactorias en el 40 % de los casos durante el primer año de seguimiento y en el 33,3 % a los 2 años.

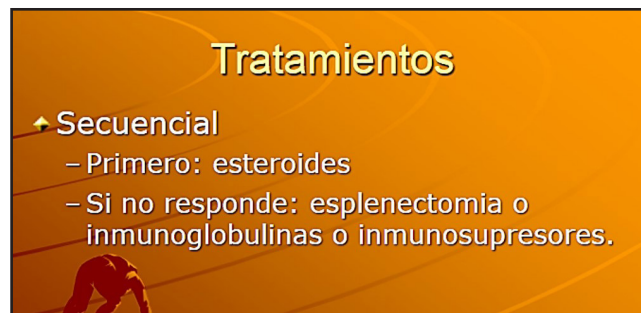


Fig. 18.25 PTI: tratamiento (slideplayer)

### B. Púrpura trombocitopénica idiopática aguda (figs. 18.26-18.27) (en niños)

Alteración hemorrágica más común en la infancia. Es posterior a una infección. Tiene resolución espontánea en 6 meses.

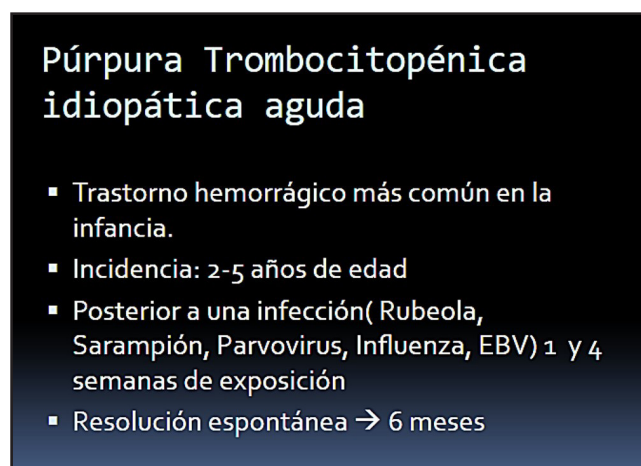


Fig. 18.26 PTI aguda (slideplayer).

#### - Trombocitopenia inmune primaria crónica refractaria

Terapias en formas crónicas refractarias:

- *Rituximab*.

- Inmunosupresión intensiva: *ciclofosfamida, vincristina y metilprednisolona*.

- Otras terapias: *azatioprina, ciclosporina, micofenolato, anabolizantes (danazol), colchicina, plasmáferesis, globulina anti-D, erradicación de Helicobacter pylori e interferón α*. Los grados de eficacia con estas opciones terapéuticas son variables y con frecuencia el tratamiento debe mantenerse durante varios meses.

## 9. Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) (fig. 18.27)

La PTT se debe al déficit de la proteasa encargada de la fragmentación del FvW, conocida como ADAMTS13. Puede ser de origen familiar como consecuencia de mutaciones en el gen que codifica ADAMTS13 que determina deficiencias graves de la proteasa, o debida a autoanticuerpos que inhiben la función de ADAMTS13.

La forma congénita o *síndrome de Upshaw-Schulman* es un trastorno autosómico recesivo. Hasta el momento se han descrito más de 12 mutaciones diferentes. La forma adquirida puede ser idiopática o producirse en el contexto de un TMO, cáncer, enfermedades autoinmunes o administración de fármacos (quinina, ticlopidina, mitomicina C, ciclosporina, tacrolimus). Cuando se presenta durante el embarazo, puede confundirse con preeclampsia-eclampsia grave.

El defecto hereditario o adquirido de la proteasa imposibilita o reduce la degradación del FvW que se traduce en un incremento del FvW circulante, con multímeros de mayor PM capaces de unirse y aglutinar plaquetas. La agregación plaquetaria desmesurada da lugar a la aparición de *microtrombos* en arteriolas y capilares. El paso de la sangre por arteriolas parcialmente ocluidas causa hemólisis microangiopática con fragmentación de eritrocitos y la aparición de esquistocitos.

**Diagnóstico:** trombocitopenia, test de coagulación normal (TP, TTPA, fibrinógeno sin alteraciones), anemia hemolítica grave con esquistocitosis mayor del 4 %, haptoglobina baja y lactatodeshidrogenasa elevada (1.200-1.400 U/l), prueba de Coombs negativa, la presencia de FvW con multímeros de mayor PM y el defecto de ADAMTS13. *Histopatología:* microagregados plaquetarios en riñón, SNC, piel y extremidades.

Biopsias de médula ósea y gingival: microtrombos hialinos en pequeños vasos.



Fig. 18.27 PTT (slideplayer).

### Clínica

Fiebre, alteraciones neurológicas y de la función renal. Con menos frecuencia se ve astenia, molestias abdominales difusas y diátesis hemorrágica.

### Tratamiento

- PTT hereditaria: plasma fresco congelado.
- PTT adquirida: recambio plasmático con reposición de plasma fresco. La mortalidad, si no se efectúan los recambios plasmáticos, puede alcanzar el 80 %. El tiempo medio hasta alcanzar respuesta a las plasmaféresis diarias es de 7-9 días. En el tipo de PTT crónica con recaídas (20-30 %): infusión de plasma sólo para prevenir las recaídas. Puede ser de utilidad: IgGs y esteroides. También se usan rituximab y agentes inmunosupresores.



## 10. Síndrome hemolítico urémico (SHU) (figs. 18.28 a 18.30)

El SHU suele presentarse en niños menores de 5 años y suele asociarse a una diarrea sanguinolenta por *Echericha coli*. También se ha documentado este síndrome en otras infecciones por virus, neumococos y *Mycoplasmas*.

### Diagnóstico

Leucocitosis y un aumento de los productos de degradación del fibrinógeno, niveles de fibrinógeno, factor VIII y FvW. Habitualmente el TTPA, el TP y el tiempo de trombina son normales.

### Clínica

Predomina la *insuficiencia renal*. La anemia y la trombocitopenia son menos acusadas que en la PTT y no suelen haber manifestaciones neurológicas. En adultos, el cuadro presenta manifestaciones clínicas mixtas, entre PTT y SHU, haciendo que el diagnóstico sea más complejo.

### Tratamiento

- Transfusión de hematíes si la Hb es inferior a 7 g/dl.
- Corrección de las alteraciones hidroelectrolíticas. Diálisis.
- Control de la hipertensión arterial y de la infección.

El 75% de los pacientes requieren *hemodiálisis*. En caso de sangrado persistente o hematomas en zonas vitales: *concentrados de plaquetas*. El tratamiento con *esteroides y agentes antiplaquetarios* no siempre es beneficioso. La mayoría de los pacientes se recuperan en 1-2 semanas, pero precisan control de la función renal.

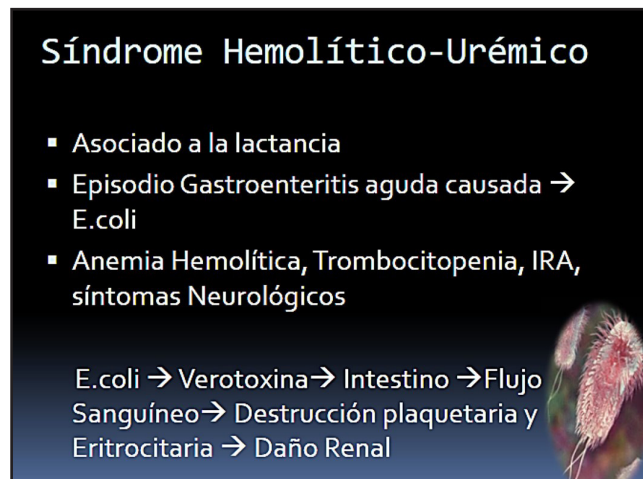


Fig. 18.28 SHU (slideplayer).



Fig. 18.29 SHU (slideplayer).

## Síndrome Hemolítico Urémico

**Laboratorio:**

- EGO: Proteinuria, Eritrocitos, Cilindros
- Anuria
- Azoemia → Lesión renal

**Tratamiento:**

- Diálisis
- Plasmaféresis → Complicaciones Neurológicas




Fig. 18.30 SHU (slideplayer).

### 11. Síndrome HELLP

La *preeclampsia* es un desorden sistémico que se manifiesta por la presencia de *hipertensión* y *proteinuria* durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. La etiología de la trombocitopenia no está clara, pero se cree que se debe a la activación plaquetar y a un incremento de su aclaramiento debido a alteraciones vasculares. Las formas graves de preeclampsia se conocen como *síndrome HELLP* (acrónimo del inglés *hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets*) que se manifiesta con hemólisis, esquistocitos, trombocitopenia, hipertensión arterial, alteración de las pruebas de función hepática y trombocitopenia. El cuadro se asocia a una alta morbilidad materno-fetal. **Tratamiento:** controlar de la hipertensión, transfundir plaquetas si fuera necesario e inducir el parto lo antes posible.

C. *Púrpuras plaquetarias trombopáticas: fallo cualitativo de las plaquetas* (fig. 18.31)

## PURPURAS

✦ **Púrpuras trombopáticas**

- Es la función defectuosa de las plaquetas
- Se clasifican en:
  - Congénitas : por defecto en la adhesión, en la liberación del contenido de los gránulos o en la agregación
  - Adquiridas: suelen ser trastornos mixtos de los anteriores

Fig. 18.31 Púrpuras trombocitopáticas (slideplayer).

## 18.5 Púrpuras trombocitopáticas hereditarias (figs. 18.32 a 18.34)

En este grupo se engloban los defectos hereditarios que condicionan una alteración de la función plaquetar.

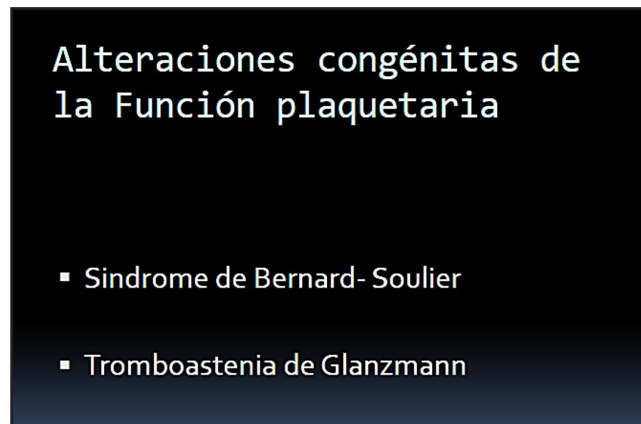


Fig. 18.32 Púrpuras trombocitopáticas hereditarias (slideplayer).

### a. Defectos de la membrana plaquetar

Las alteraciones de las glicoproteínas (GP) de la membrana plaquetar condicionan defectos en la interacción entre las plaquetas y la pared del vaso, también conocidos como trastornos de: adhesión, interacción plaqueta-plaqueta, agregación.

#### 1. Síndrome de Bernard-Soulier (fig. 18.33)

Es una enfermedad rara que se hereda con carácter autosómico recesivo, causada por alteraciones en algunos de los 4 genes que codifican las cadenas de las GP Ib  $\alpha$  y  $\beta$ , y la GP IX, lo que determina la ausencia del complejo glicoproteico GP Ib/IX/V. Ello condiciona una *reducción de la adhesión de las plaquetas al subendotelio vascular* y una disminución de la sensibilidad de las plaquetas a la ristocetina.

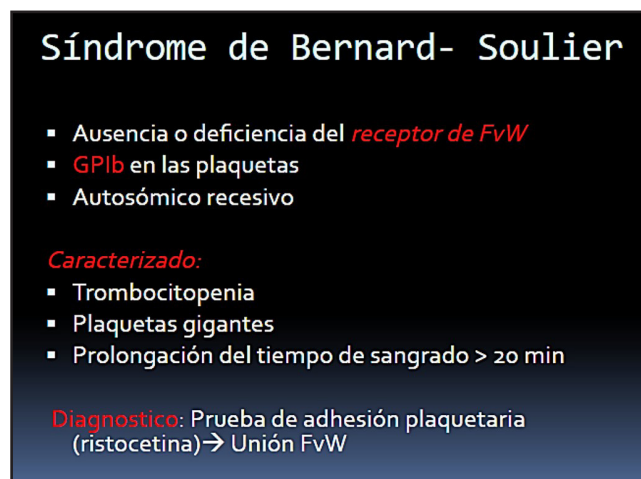


Fig. 18.33 Síndrome de Bernard-Soulier (slideplayer).

La enfermedad cursa con *trombocitopenia y plaquetas de gran tamaño*, de las cuales son gigantes (> 3,5  $\mu$ m). El tiempo de hemorragia y las pruebas de función plaquetaria global (PFA-100) están prolongados y se observa una hipoagregación plaquetar en presencia de ristocetina que no se normaliza con la adición de plasma normal o factor de Von Willebrand (FvW).

### Clínica

Presenta: hemorragias mucocutáneas graves.

### Tratamiento

Concentrados de plaquetas. Otras terapias: antifibrinolíticos, corticoides, la 1-desamino-8-D-arginina-vasopresina (DDAVP) o desmopresina y el factor VII activado recombinante (rFVIIa).

## 2. Trombastenia de Glanzmann (fig. 18.34)

Trastorno de carácter autosómico recesivo, causado por la ausencia del complejo GP IIb-IIIa que impide la agregación plaquetar y la formación del tapón hemostático.

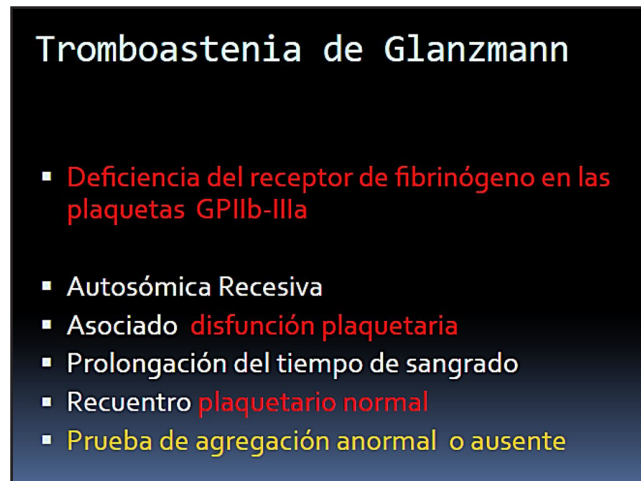


Fig. 18.34 Trombastenia de Glanzmann (slideplayer).

La alteración se debe a mutaciones que se localizan en el cromosoma 17. Los pacientes presentan un alargamiento de PFA-100 con plaquetas normales en número y tamaño. Hay *ausencia de agregación plaquetaria* tras su estimulación con ADP, trombina, colágeno y epinefrina. Esto es debido a la imposibilidad de unión de las proteínas responsables de la interacción entre las plaquetas, el fibrinógeno, la fibronectina, la trombospondina y el FvW, con su receptor específico en la superficie plaquetar, la GP a2bb3. La actividad procoagulante plaquetar es normal.

### Clínica

Hemorragias mucosas (frecuente epistaxis) y graves episodios hemorrágicos postoperatorios. No es raro que estos pacientes desarrollen ferropenia.

### Tratamiento

Transfusiones de plaquetas, antifibrinolíticos, DDAVP, rFVIIa.

## b. Defectos de los gránulos plaquetarios

### 3. Deficiencia de almacenamiento de gránulos densos $\delta$

Se debe a una ausencia del contenido de ADP y serotonina en los gránulos densos. La alteración se hereda de forma autosómica dominante y los pacientes afectados tienen una *diátesis hemorrágica moderada* que se asocia a un alargamiento de PFA-100. Hay una hipoagregación en respuesta a epinefrina y colágeno, así como ausencia de la segunda onda de agregación inducida por ADP, con una respuesta normal al utilizar ácido araquidónico.



#### 4. Síndrome de las plaquetas grises (fig. 18.35)

Se hereda de forma autosómica dominante o recesiva, y se caracteriza por una incapacidad de las plaquetas para almacenar proteínas en los gránulos  $\alpha$ , tales como factor 4 plaquetario (F4P),  $\beta$  trombo-globulina, FvW, trombospondina, fibronectina, factor V, quinínógenos de alto PM (HMWK) y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). Presenta trombocitopenia moderada y ausencia de contenido en los gránulos  $\alpha$  que le confiere una apariencia típicamente gris en los frotis de sangre periférica. El PFA-100 suele ser prolongado. Una característica de estos pacientes es la aparición precoz de mielofibrosis que se atribuye a la incapacidad de los megacariocitos para almacenar PDGF.

#### Tratamiento

Los antifibrinolíticos y la DDAVP pueden ayudar en los episodios hemorrágicos.



Fig. 18.35 Síndrome de las plaquetas grises (slideplayer).

#### 5. Trastorno plaquetario de Quebec

Es una alteración autosómica dominante en la que se produce una proteólisis anormal de varias de las proteínas contenidas en los gránulos  $\alpha$ , debido a un incremento del activador del plasminógeno tipo uroquinasa plaquetar. Es característica de esta alteración la *ausencia de agregación plaquetar* inducida únicamente por la epinefrina. Los pacientes tienen *trombocitopenia y sintomatología hemorrágica*.

#### Tratamiento

No se observa respuesta a la transfusión de concentrados de plaquetas, pero sí a los agentes antifibrinolíticos.

#### c. Defectos de la liberación o secreción del contenido de los gránulos

#### 6. Defectos en la interacción

De los agonistas (tromboxano A2 [TxA2], colágeno, ADP y epinefrina) con su receptor; defectos en el metabolismo del fosfatidilinositol, incluidos los producidos en la movilización del calcio y alteraciones del metabolismo del ácido araquidónico. Las más frecuentes son:

- *Defecto de la fosfolipasa A2*. Los agentes ADP, epinefrina y colágeno activan el sistema de las fosfolipasas que separa el ácido araquidónico de los fosfolípidos. En caso de deficiencia de esta enzima, la agregación secundaria está alterada, pero es normal para el ácido araquidónico o el tromboxano exógenos.

- *Defectos de la ciclooxigenasa*. Dan cuadro similar al de ingesta de ácido acetilsalicílico (AAS). El AAS acetila el sistema de la ciclooxigenasa plaquetaria y provoca una disminución del TxA2 que disminuye la agregación/liberación plaquetaria. Estas plaquetas no agregan al ser estimuladas con ácido araquidónico, pero sí lo hacen al ser estimuladas con tromboxano generado por plaquetas normales. Tras la activación no se genera TxA2 ni prostaglandina I2 y los pacientes presentan hemorragias y PFA-100 alargado.

## 18.6 Púrpuras trombocitopáticas adquiridas (fig. 18.36)

- Síndromes mieloproliferativos.
- Insuficiencia renal crónica con uremia.
- Hepatopatía.
- Macromoléculas en sangre.
- Administración de fármacos: dipiridamol, prostaciclina, penicilina, aspirina.
- Escorbuto.

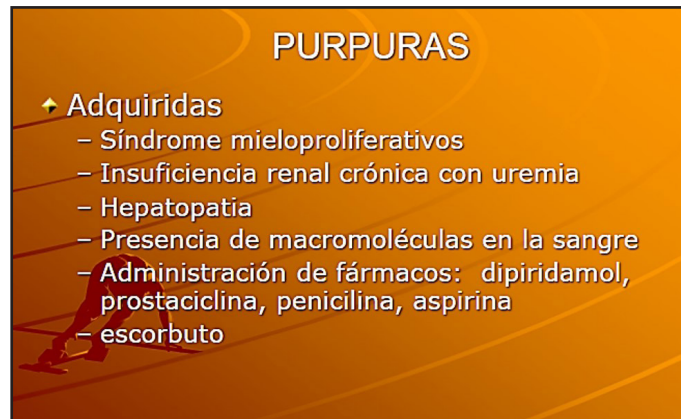


Fig. 18.36 Púrpuras trombocitopáticas adquiridas (slideplayer).

### Alteraciones en la púrpuras trombocitopáticas adquiridas (fig. 18.37)

- IRC: disminuye riesgo de diátesis hemorrágica por el factor dializable.
- *Síndromes* mieloproliferativos: hay trastornos de la adhesión GPIb y liberación.
- Hepatopatías: se altera la GPIb.
- Paraproteínas: interfieren en la adhesión y agregación plaquetaria. Esto se ve en el mieloma y en la macroglobulinemia de Waldenstrom.

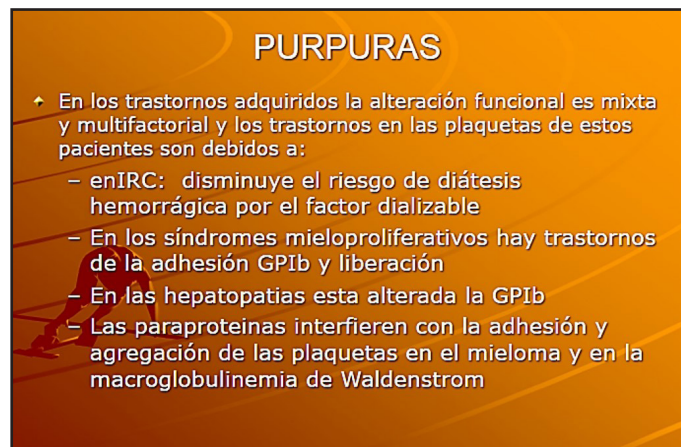


Fig. 18.37 Alteraciones en las púrpuras trombocitopáticas adquiridas (slideplayer).

## Diagnóstico

- Test de agregación plaquetaria.
- Estudio de GP de membrana.
- Estudios genéticos para detectar las deficiencias enzimáticas (fig. 18.38).

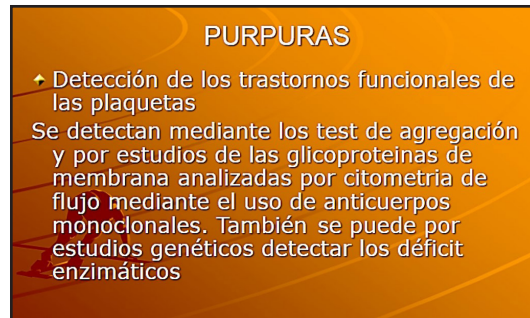


Fig. 18.38 Diagnóstico (slideplayer).

## Acción de la aspirina (fig. 18.39)

- Inhibe de modo irreversible a la ciclogenas por lo que no se sintetiza TXA2 y no se activa la bomba de calcio que libera el contenido granular y no hay agregación plaquetaria.
- Se debe esperar 7-9 días para que la función plaquetaria se restablezca.
- El efecto de la aspirina aumenta en los pacientes con uremia y con la ingesta de alcohol en las primeras 12 hs.

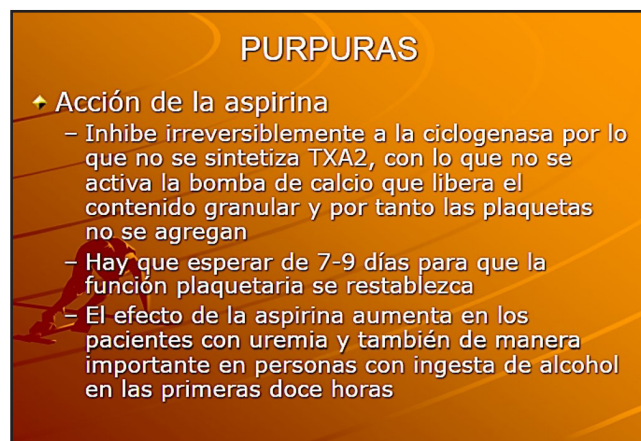


Fig. 18.39 Acción de la aspirina (slideplayer).

## Tratamiento (fig. 18.40)

- Congénitas: concentrados de plaquetas.
- Adquiridas: corregir la causa. Hemorragias persistentes: concentrados de plaquetas.

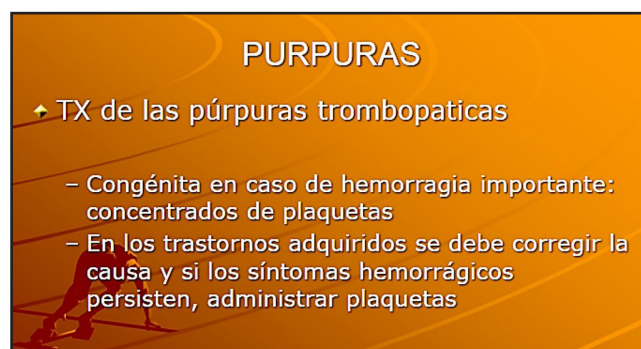


Fig. 18.40 TX de las púrpuras trombocitopáticas (slideplayer).

## 18.7 Enfermedad de von Willebrand (EvW) (ver capítulo 19)

Es la causa más frecuente de hemorragia hereditaria, siendo expresión de un *trastorno cuantitativo y/o cualitativo de la proteína transportadora del factor VIII o factor de von Willebrand (FvW)* que tiene una doble función: interviene en la adhesión plaquetaria al subendotelio y mantiene los niveles de factor VIII circulante, al actuar como su molécula transportadora.

### **Tipos/Subtipos:**

- **Tipo 1. Defecto cuantitativo.** Frecuencia del 70-75%. Presenta reducción parcial de los niveles circulantes de FvW que es estructuralmente normal. Se transmite de forma autosómica dominante. Pacientes asintomáticos o con síntomas mucocutáneos leves.

**Tipo 2. Defectos cualitativos.** Frecuencia del 20-25%. El TTPA se puede encontrar prolongado si existe una disminución del FVIIIc por una anomalía en la molécula transportadora, el FvW, o por una alteración en la zona DD3 del FvW que impida la unión.

• **EvW tipo 2A.** Frecuencia del 10-15%. Se produce bien por defectos en formación de dímeros o multímeros, o bien por anomalía en la regulación, por presentar una mutación que provoca que la zona A2 del FvW sea más sensible a la acción de la ADAMTS 13 actuando en exceso y escindiendo los multímeros. En el estudio de multímeros se aprecia la ausencia o disminución importante de los de alto PM. Hay formas de herencia dominante y recesiva.

• **EvW tipo 2B.** Frecuencia del 5%. Se produce por mutaciones en la zona A1 del FvW que aumentan la capacidad de unión de este a la GPIIb. Provoca agregación plaquetaria y fagocitación de multímeros grandes. Hay una hiperagregación plaquetaria con bajas concentraciones de ristocetina (RIPA aumentada). En este caso, puede haber normalidad o ausencia de multímeros de alto PM. La herencia es dominante. Puede cursar con trombocitopenia.

• **EvW tipo 2M.** Frecuencia muy baja. Se produce una deficiente unión del FvW a la GPIIb. Esto origina un defecto de adhesión que impide la unión entre la plaqueta y el FvW. Provoca una alteración similar al déficit de GPIIb/IIIa (enfermedad de Bernard Soulier). El RIPA está disminuido y los multímeros son normales, pero no funcionantes.

• **EvW tipo 2N.** Frecuencia muy baja. Existe una mal función en la zona DD3, zona de unión entre el factor VIII y su transportador, el FvW. La función hemostática del FvW está conservada, pero existe una disminución del factor VIII que se cataboliza **rápidamente**. El diagnóstico de la variante 2N puede realizarse determinando la capacidad de unión del FvW al FVIII.

**Tipo 3. Grave defecto homocigoto o dobles heterocigotos.** Frecuencia excepcional. Se trata de una enfermedad más grave que la hemofilia porque presenta niveles bajos o indetectables de FvW y, consecuentemente, de FVIIIc. Presentan la misma clínica que los pacientes con hemofilia grave, pero asociando el defecto en la agregación plaquetaria.

### **Diagnóstico:** métodos de estudio de la EvW:

- PFA-100: alargado en los pacientes con EvW, aunque en ocasiones puede ser normal.
- Tiempo de protrombina (TP): normal.
- Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA): normal o alargado, dependiendo del nivel circulante de factor VIII.
- Agregación plaquetaria inducida por ADP, colágeno y epinefrina: normal.
- Aglutinación plaquetar con ristocetina: alterada. La ristocetina es un antibiótico que al añadirse al plasma rico en plaquetas, produce una aglutinación de las plaquetas mediada por los multímeros de tamaño intermedio. A partir de esta prueba se ha desarrollado un método semicuantitativo, el análisis del cofactor de la ristocetina (FvW:RCo), en el que se analiza la aglutinación de plaquetas normales inducida por ristocetina en presencia de diluciones progresivas del plasma del paciente y se compara con un plasma de referencia.
- Actividad coagulante del factor VIII.
- Antígeno del FvW (FvW:Ag): en los tipos 1 y 3 está reducido o es indetectable.
- Actividad del FvW:RCo: ausente en los tipos 2 y 3 y reducida en el 1.



- Estudio de la estructura multimérica del FvW, junto con el nivel del FvW:Rco: determinan la clasificación de la anomalía.

El estudio genético del FvW puede ayudar en el diagnóstico. Las mutaciones en los tipos 1 y 3 se presentan de forma dispersa a lo largo de todo el gen. Las correspondientes a la EvW 2A también muestran cierta dispersión. Por el contrario, los restantes tipo 2 se suelen agrupar en determinadas áreas de dicho gen.

## Clínica

- *Manifestaciones hemorrágicas:* las más importantes se producen en las mucosas: *epistaxis, gingivorragias y metrorragias*. Las hemorragias musculares y articulares sólo aparecen en el tipo 3, en el que, además, existen niveles muy bajos de factor VIII y corresponde a la forma clínica más grave. En el tipo 2, pese a la posible existencia de niveles elevados de FvW, al existir una anomalía cualitativa de la molécula, también pueden observarse complicaciones hemorrágicas graves.

En el **cuadro 18.1** se presentan los tipos/subtipos de EvW.

Tipos/subtipos	Alteración	Frecuencia
Tipo 1	Deficiencia cuantitativa parcial de FvW	70%
Tipo 2	Deficiencia cualitativa de FvW	20%
2 A	< de la adhesión plaquetar dependiente de FvW	10-15%
2 B	< de la afinidad de FvW por la glicoproteína Ib plaquetar	<5%
2 C	< de la adhesión plaquetar dependiente de FvW, sin deficiencia de los multímeros	Rara
2 N	< afinidad de FvW por factor VIII	Rara
Tipo 3	Deficiencia completa del FvW	Rara

**Cuadro 18.1 Tipos/subtipos de EvW.**

## Tratamiento

- *Antifibrinolíticos en altas dosis:* ácido tranexámico. No deben utilizarse en pacientes con hematuria.

- **DDAVP:** es un derivado de la vasopresina que libera FvW de los depósitos endoteliales y produce un aumento tanto del FvW como del factor VIII que dura varias horas. Es útil, sobre todo, en el tipo 1. En las deficiencias de los tipos 2 y 3 tiene escaso o ningún efecto, e incluso está contraindicado en el tipo 2B y en la seudo-EvW, al inducir trombocitopenia por desencadenar agregación plaquetaria. Ante pacientes con deficiencia de tipo 1 que requieran cirugía menor puede ser suficiente la administración de DDAVP y un antifibrinolítico.

- **Tratamiento sustitutivo:**

- *Concentrados purificados de factor VIII/FvW inactivados viralmente y concentrados de FvW recombinante.*

- *Concentrados de plaquetas:* en algunas hemorragias graves del tipo 3 puede ser de ayuda.

- *Administración de concentrados de FvW:* se dan en el tipo 3 con presencia de aloanticuerpos pero puede desencadenar reacciones anafilácticas graves. En estos casos puede ser de utilidad la administración del rFVIIa.

- **Seudoenfermedad de von Willebrand:** se asemeja a la EvW de tipo 2B, distinguiéndose de esta variante porque en la seudo-EvW la hiperafinidad es del receptor plaquetar que depende de la GP Ib por el FvW. Es un trastorno plaquetario hereditario

La consecuencia de este defecto es también la pérdida de MAPM. La administración de DDAVP puede causar trombocitopenia tanto en la EvW de tipo 2B como en la seudo-EvW. En el primer caso, debido a que los multímeros anómalos liberados se unen a las plaquetas, y en el segundo, a que las plaquetas anómalas fijan los multímeros normales liberados.

Existen también alteraciones adquiridas del FvW con fenotipos similares a la forma hereditaria en sujetos sin historia personal o familiar, asociadas a diferentes procesos. Estos cuadros son debidos a la presencia de anticuerpos anti-FvW o a su absorción a la superficie de los linfocitos en los síndromes linfoproliferativos, a gammapatías de significado incierto, a la degradación proteolítica del FvW en síndromes mieloproliferativos crónicos o a causas mecánicas en la estenosis aórtica grave.

---

## Referencias

- Arepally GM, Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia. *Annu Rev Med* 61:77-90, 2010.
- Batlle J et al. Molecular and clinical profile of von Willebrand disease in Spain (PCM-EVW-ES): Proposal for a new diagnostic paradigm. *Thromb Haemost* 115(1):40-50, 2015.
- Callejas Rubio JL et al. Guías del Grupo Español ITP para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con trombocitopenia inmune. *Clínica Médica (Barc)* 158 (11): e1, 2022.
- Cuker A, Neunert CE. How I treat refractory immune thrombocytopenia. *Blood* 128(12):1547-54, 2016.
- Farzana AS, Abrams CS. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 125(25):3860-7, 2015.
- George JN. Definition, diagnosis and treatment of immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 94:759-62, 2009.
- Graça NAG et al. TTP: Del empirismo para una enfermedad enigmática a las terapias moleculares dirigidas. *Br J Haematol* 197(2): 156–170, 2022.
- Monteagudo E et al. Protocolo para el estudio y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria: PTI-2018. *An Pediatr (edición inglesa)* 91(2):127.e1-127.e10, 2019.
- Newland A et al. Remission and platelet response with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results for phase 2 study. *Br J Hematol* 172:262-73, 2016.
- Nurden A, Nurden P. Advances in our understanding of the molecular basis of disorders of platelet function. *Tromb Haemost* 9(Suppl 1):76-91, 2011.
- Provan D et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 115:168-86, 2010.
- Sadler JE. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 112:11-8, 2008.
- Sanz MA et al. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la trombocitopenia inmune primaria. *Med Clin (Bar)* 138(9):261.e1-e17, 2012.
- Sayani FA, Abrams CS. How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 125(25):3860-7, 2015.
- Stasi R. How to approach thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*:191-207, 2012.
- Sukumar S et al. Púrpura trombocitopénica trombótica: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Clin Med* 10(3): 536, 2021.
- Tărniceriu CC et al. Púrpura trombocitopénica inmune como una enfermedad hemorrágica versus trombótica: una visión actualizada de los mecanismos fisiopatológicos. *Medicina (Kaunas)* 58(2): 211, 2022.

## CAPÍTULO 19

# ETAPAS DE LA COAGULACIÓN Y COAGULOPATÍAS

### 19.1 Fisiología de la coagulación

La coagulación está constituida por un conjunto de reacciones que conducen a la formación de *fibrina*, proteína insoluble que evita la pérdida de sangre cuando se lesiona un vaso. La *hemostasia secundaria* permite detener la hemorragia y mantener la integridad de los vasos sanguíneos a través de la formación de coágulos. Este proceso presenta interacciones entre las *células endoteliales*, las *plaquetas*, el *factor de von Willebrand* y los *factores de la coagulación*. La pared vascular dañada activa la adhesión de las plaquetas a la matriz extracelular subendotelial expuesta.

En la **fig. 19.1** se presentan las fases de la hemostasia: *coagulación (fases vascular, plaquetaria y plasmática)*, *fibrinólisis* y *mecanismos de control*.



**Fig. 19.1 Fisiología de la coagulación** (slideplayer).

Las plaquetas circulantes en reposo no interactúan con la pared vascular intacta y presentan: *moléculas de integrina* ( $\alpha\text{IIb}\beta 3$ ,  $\alpha\text{V}\beta 3$  y  $\alpha 5\beta 1$ ,  $\alpha 6\beta 1$  y  $\alpha 2\beta 1$ ); *glicoproteínas* (GPIb-IX-V), *receptores acoplados a proteínas G* (PAR-1, PAR-4, P2X1, P2Y1 y P2Y12), *receptores de prostaglandinas* (tromboxano: TP y prostaciclina (IP) e *inmunorreceptores* (GPVI y CLEC-2).

Las plaquetas contienen dos tipos de orgánulos:

**a. Gránulos  $\alpha$ :** con *receptores unidos a la membrana*:  $\alpha\text{IIb}\beta 3$ , GPVI, complejo GPIb-IX-V, selectina P; *factores de la coagulación*: factor de von Willebrand (VWF), factor (FV), FVIII, proteína S, antitrombina (AT), *plasminógeno/plasmina* e *inhibidores de proteínas*: inhibidor de C1, proteasa nexina (PN1 y PN2), *citoquinas y quimioquinas*, factores de crecimiento, proteínas microbidas y mediadores inmunes.

**b. Gránulos  $\delta$ :** con CD63, LAMP-2, GPIb y  $\alpha\text{IIb}\beta 3$ , serotonina, histamina,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{K}^{+}$ , pirofosfato y polifosfato (PolyP).

### A. Cascada clásica (fig. 19.2)

La cascada clásica de la coagulación presenta tres vías de activación:

- **Vía intrínseca.**
- **Vía extrínseca.**
- **Vía común** convergente con la activación del **factor X**, componente de la **protrombinasa** que convierte la **protrombina** en **trombina** y genera la **fibrina**.

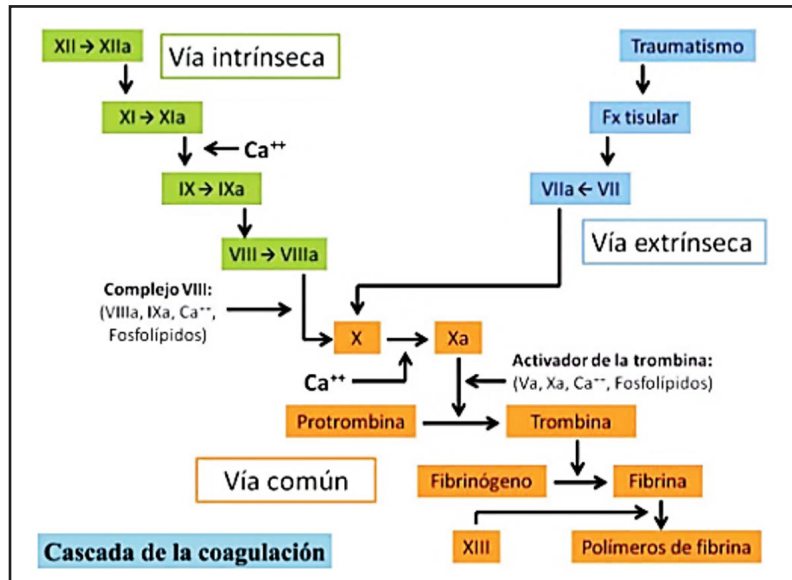


Fig. 19.2 Cascada clásica de la coagulación (slideshare).

En el *modelo clásico de la cascada de la coagulación* se han considerado dos vías de activación: la *intrínseca* y la *extrínseca* que convergen en la activación del **factor X**, componente de la **protrombinasa** que convierte la **protrombina** en **trombina**, generando la **fibrina**.

- *Vía intrínseca*: se inicia por la exposición de la sangre a una superficie cargada negativamente.
- *Vía extrínseca* se activa por el factor tisular **FT** expuesto en el sitio de la lesión.

Aunque la clásica cascada ha sido útil para la interpretación de las pruebas clínicas de coagulación más empleadas (TP y TTPA), no es exacta desde el punto de vista fisiológico. Actualmente, se reconoce que la generación o exposición del **FT** en el sitio de la lesión, y su interacción con el **factor VII**, es el episodio fisiológico primario en el inicio de la coagulación, y que componentes de la *vía intrínseca* (por ejemplo: **factores VIII, IX y XI**) son responsables de la amplificación del proceso sólo después de que una pequeña cantidad de trombina ha sido generada. El factor desencadenante para la activación de la coagulación es el **FT**, un receptor transmembrana para el factor **VII**. El **FT** no está presente normalmente en la sangre y aparece en componentes celulares que se exponen al torrente sanguíneo tras la ruptura del vaso, o como expresión aberrante en monocitos y en células endoteliales activadas por las citoquinas que se generan en los procesos inflamatorios. El **FT** se une a trazas del factor **VIIa** (1-2 % del factor **VII** se encuentra en forma activa), formando el **complejo FT-factor VIIa**, que tiene actividad proteolítica. Este complejo transforma al factor **X** en **factor Xa** y al factor **IX** en **factor IXa** (fase de iniciación). Se forma el **complejo factor IXa - factor VIIIa, fosfolípidos, calcio y el factor X (complejo tenasa)**, generando **factor Xa** de forma 50 veces más eficiente. El **factor Xa**, producido por cualquiera de las dos fuentes, forma un complejo con el **factor Va, fosfolípidos, calcio y el factor II o protrombina (complejo protrombinasa)** para la generación de **trombina** (factor **IIa**). Se producen trazas de trombina que causan una retroactivación con la activación de los factores **V, VIII y XI**. Esta es esencial para que los *complejos catalíticos tenasa y protrombinasa* generen cantidades suficientes de factor **Xa** y de trombina, respectivamente, para soportar la formación del coágulo con la transformación de **fibrinógeno** (factor **I**) en **fibrina** (factor **Ia**; fase de propagación).



La generación de *trombina* es mucho mayor en la superficie plaquetaria; la unión de los factores VII, IX, X y II a la superficie celular se realiza por la presencia de complejos de calcio, fosfolípidos y ácido dicarboxiglutámico, siendo este último paso consecuencia de la acción de la vitamina K sobre los factores dependientes de la misma. La *trombina*, además, actúa como un mecanismo amplificador, ya que favorece la activación de plaquetas, del factor XI y de los cofactores VIII y V. También esta enzima se encarga de activar el *factor XIII*, con lo que se ligan covalentemente los monómeros de fibrina para dar lugar a una redícula insoluble y resistente a la degradación. Adicionalmente, la *trombina* se une a receptores acoplados a proteínas G presentes en el endotelio, linfocitos, monocitos, macrófagos y neutrófilos, manteniendo así la hemostasia a nivel local y activando un mecanismo de activación inflamatoria.

La llamada *vía intrínseca de la coagulación* tiene un papel menor en la fisiología de la hemostasia. Tras el contacto de la sangre con una superficie cargada negativamente (como el colágeno subendotelial), el **factor XII** se activa y el **XIIa** activa la **precalicreína**. La calicreína formada junto con el quinínogeno de alto PM amplifica la activación del factor XII, que a su vez activa el **factor XI**. Las deficiencias de precalicreína, de quinínogeno y de factor XII no provocan problemas hemostáticos que prolongan el TTPA, prueba biológica que se emplea en la evaluación prequirúrgica. Sin embargo, la mayor parte del factor XI se va a activar por trazas de *trombina*, y este factor activa el IX, amplificándose así el proceso, como se ha descrito anteriormente. El descubrimiento de la activación del factor XI de forma independiente del XII ayuda a clarificar el papel de este factor en la vía intrínseca y explica por qué pacientes con déficit grave de factor XI, a diferencia de otros factores de contacto, sí sufren diátesis hemorrágica.

#### B. Nueva cascada de la coagulación (figs. 19.3 a 19.7)

Se propuso un nuevo modelo para el mecanismo de la coagulación sanguínea, más simple que el tradicional y en el que no se hace distinción entre las vías extrínseca e intrínseca.

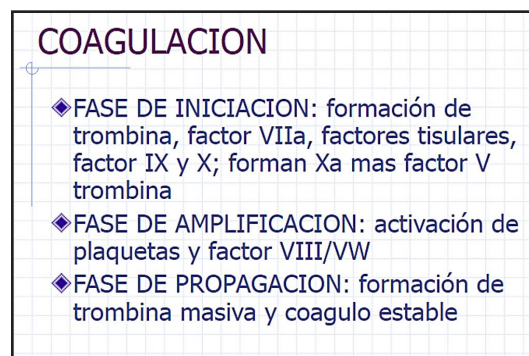


Fig. 19.3 Nueva cascada de la coagulación (slideshare).

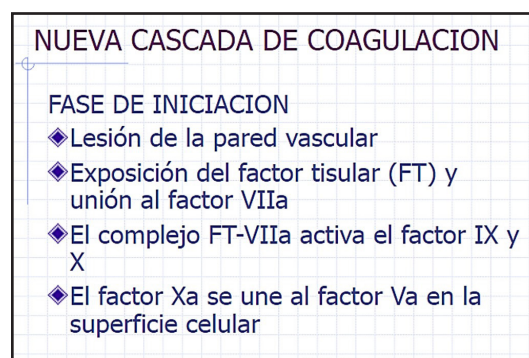
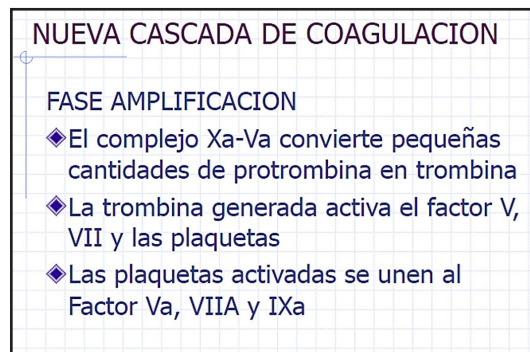
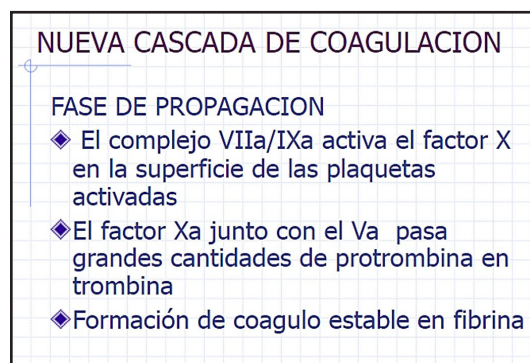


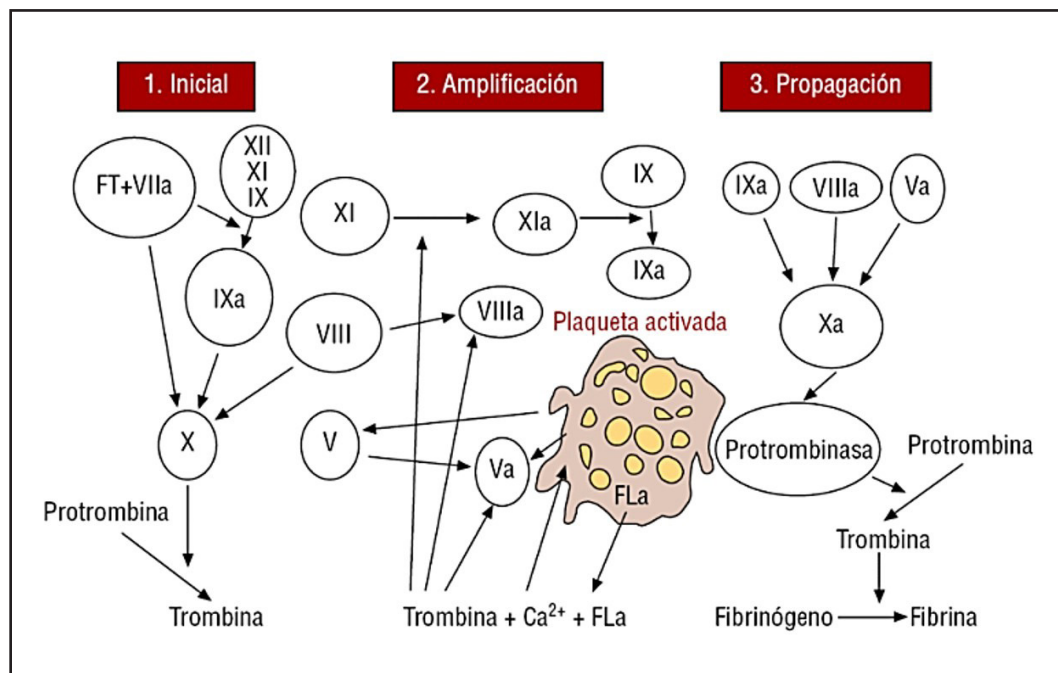
Fig. 19.4 Fase de iniciación (slideshare).



**Fig. 19.5 Fase de amplificación** (slideshare).



**Fig. 19.6 Fase de propagación** (slideshare).



**Fig. 19.7 Las 3 fases de la nueva cascada de la coagulación** (Pérez Gómez y Bover).

En el *flujo venoso* (velocidades bajas), las plaquetas pueden interactuar con el colágeno, la fibronectina y la laminina de la matriz extracelular. En el *flujo arterial* la adhesión depende de la interacción entre GPIIb plaquetario y VWF. El colágeno expuesto captura el VW de la sangre que se despliega para exponer el dominio A1: sitio de unión para el complejo plaquetario GPIIb-IX-V. La interacción VW-GPIIb, reforzada por la unión del colágeno a los receptores plaquetarios GPVI que estimulan una señalización a través de FcRγ, con activación del inmunorreceptor (ITAM), las quinasas Src (Fyn

y Lyn) y la tirosina quinasa Syk que dan la fosfolipasa  $C\gamma$  (PLC $\gamma$ ). El trifosfato de inositol (IP $_3$ ) se une al sistema tubular denso (STD) y permite la salida de  $Ca^{2+}$  al citoplasma. DAG unido a membrana y  $Ca^{2+}$  activan la proteína quinasa C (PKC) que activa la integrina y la secreción de gránulos. Bajo condiciones de alto cizallamiento, el  $\alpha 2\beta 1$  es esencial para la formación de trombos compactos. Juntos,  $\alpha 2\beta 1$  y GPVI estimulan la señalización de  $Ca^{2+}$ , la exposición a fosfatidilserina (PS) y la secreción y agregación de gránulos.

#### - Rol de las plaquetas en la coagulación

En las plaquetas en reposo, el receptor plaquetario  $\alpha I\text{Ib}\beta 3$  se encuentra en una *conformación cerrada* con una baja afinidad por sus ligandos VW, fibronectina y fibrinógeno. Tras la activación plaquetaria, la señalización impulsa un cambio de forma en  $\alpha I\text{Ib}\beta 3$  que da como resultado una *conformación abierta de alta afinidad*. Debido a los múltiples sitios de unión de  $\alpha I\text{Ib}\beta 3$ , el fibrinógeno y el VWF pueden formar puentes entre las plaquetas. La unión a  $\alpha I\text{Ib}\beta 3$  resulta en una señalización mediante las quinasas de la familia Src y Syk, con una *agregación plaquetaria irreversible y retracción del coágulo*.

- **Secreción de gránulos:** después de la *activación plaquetaria* aumenta el número de  $\alpha I\text{Ib}\beta 3$  en la membrana plaquetaria que incrementa aún más las interacciones plaqueta-plaqueta. Para evitar la activación no deseada de plaquetas es esencial contar con *mecanismos inhibidores* como el óxido nítrico (ON) liberado por las células endoteliales que impide la agregación plaquetaria a través de la activación de: guanilil ciclasa soluble (sGC), regulación positiva de cGMP y activación de la proteína quinasa G (PKG). Se produce *fosforilación de las proteínas, reducción de los niveles de  $Ca^{2+}$ , inhibición de la activación de integrinas y de la secreción de gránulos*. La prostaciclina (PGI $_2$ ), sintetizada en las células endoteliales, se une a la IP y estimula la adenililciclase unida a la membrana, lo que resulta en el aumento de AMPc y la activación de la proteína quinasa A (PKA) que fosforila muchas proteínas reguladoras de señales, inhibiendo la reorganización del citoesqueleto y la elevación del  $Ca^{2+}$  citosólico.

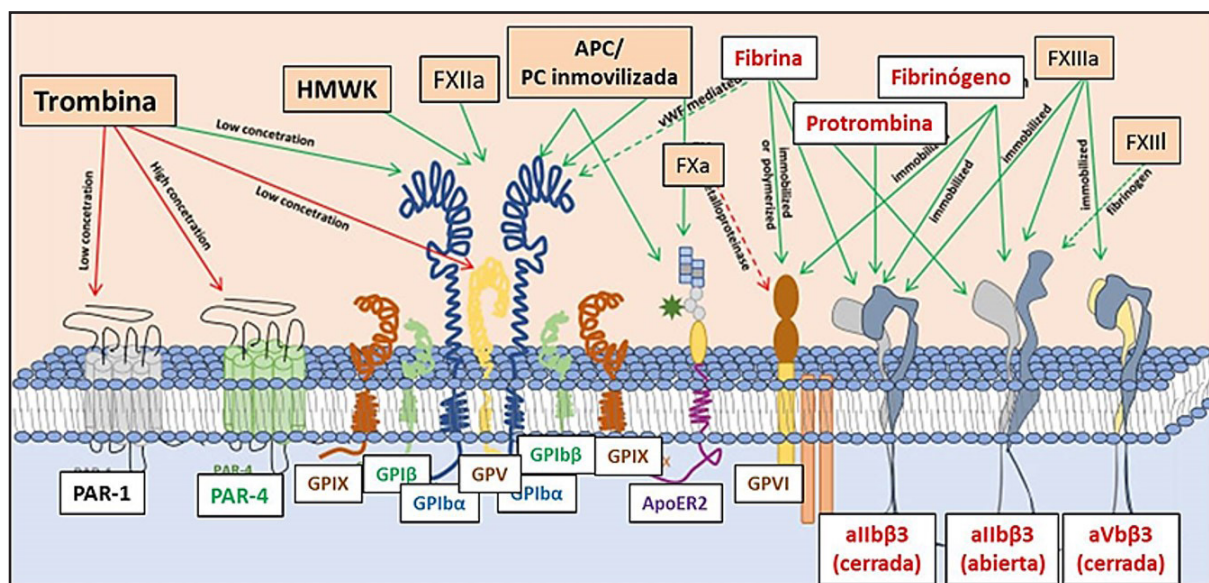
#### - Rol de la coagulación en la hemostasia (fig. 19.8)

La rotura de un vaso sanguíneo expone a la sangre a las células que expresan el *factor tisular* (FT) presente en el tejido subendotelial (células del músculo liso) o en la matriz extracelular (fibroblastos). El FVIIa activado circulante se une a FT para formar el complejo FVIIa-FT que activa FIX y FX. FXa puede activar FVII a FVIIa, acelerando el inicio de la coagulación. En ausencia del cofactor FVa, el FXa sólo puede producir trazas de trombina a partir de la protrombina que pueden activar: 1) FV y FVIII; 2) FXI que escinde FIX en FIXa; 3) Plaquetas a través de PAR-1 y PAR-4 (fase de amplificación).

La activación de FV mediada por FXa es de vital importancia para facilitar la generación rápida de *trombina* en la fase de inicial. Después de la activación de FIX y FVIII, el complejo formado (FIXa-FVIIa) convierte FX en FXa. Posteriormente, la formación del complejo de protrombinasa (FXa-FVa) conduce a un *estallido de trombina* que puede escindir el **fibrinógeno en fibrina**. En la vía intrínseca, el FXII se autoactiva y el quininógeno de alto PM (HMWK) y la precalicreína facilitan la activación del FXIIa que activa el FXI. La unión de FXI a polyP parece ser parte integrante del mecanismo para mejorar la activación de FXI. La vía intrínseca es mucho menos importante para la hemostasia en condiciones fisiológicas normales que la vía extrínseca. La *antitrombina* (AT) forma complejos estables con *trombina* y FXa. La *heparina* puede acelerar esta inactivación de los factores de coagulación por AT. La alfa-2-macroglobulina ( $\alpha 2M$ ) atrapa la trombina y evita la activación de otros factores de la coagulación. Otro importante sistema anticoagulante es el eje de la *proteína C* que circula en la sangre y es activada por la trombina. La *proteína C activada* (APC), asociada a su cofactor **proteína S** que se une a la superficie de las plaquetas activadas, inactiva el FVa y el FVIIIa.

Los inhibidores de la vía del factor tisular (TFPI) que están presentes en las plaquetas, en la superficie de las células endoteliales y en el plasma, se unen al sitio activo de FXa e inhibe su actividad. Luego el

complejo TFPI-FXa interactúa con el complejo TF-FVIIa inhibiendo así su actividad. La proteína S que existe tanto en el plasma como en los gránulos  $\alpha$  es un cofactor de TFPI al promover la interacción entre TFPI y FXa (Cantó, 2021, **fig. 19.8**).



**Fig. 19.8 Rol de la coagulación en la hemostasia** (Cantó, 2021).

La *macrocirculación* difiere de la *microcirculación* en la estructura de la pared del vaso y la hemodinámica local. En la microcirculación, donde los caudales son más lentos y la pared del vaso más delgada, los trombos hemostáticos tienden a proyectarse hacia la luz del vaso. Las plaquetas en el centro del trombo tienen un contacto más estrecho entre sí y liberan más contenido activo de sus gránulos. Esto es importante porque el pólipo derivado de plaquetas acelera la activación de FV, anula la actividad de TFPI, mejora la estructura del coágulo de fibrina y promueve la retroactivación de FXI por la trombina.

En la última etapa de la coagulación, las proteínas anticoagulantes liberadas por las plaquetas contribuyen a frenar la coagulación excesiva. En el sitio de la lesión vascular, las concentraciones locales de TFPIa podrían aumentar a través de la liberación de TFPIa de las plaquetas acumuladas dentro del trombo. A velocidades de filtración de trombos arteriales, el C1-INH liberado puede eliminarse de los agregados de plaquetas, lo que da como resultado un aumento de la actividad protrombótica del FXI-Ia. Esto podría explicar el papel más importante del FXIIa en la trombosis arterial que en la hemostasia. Los gránulos  $\alpha$  de las plaquetas contienen las proteasas serpin nexina I y II (PN1 y PN2), ambas liberadas durante la activación plaquetaria. PN1 regula negativamente la coagulación y la fibrinólisis al inactivar la trombina y las proteasas fibrinolíticas. PN2 inhibe FXIa y la heparina puede acelerar esta inhibición. El FXIa en las plaquetas activadas está protegido de la inactivación por PN2.

## 19.2 Mecanismos de control del proceso de la coagulación

- Antitrombina III: inhibe trombina y factores IXa-Xa.
- Proteína C: VIIIa y Va.
- EPI + Xa: neutraliza VIIa y tromboplastina tisular.
- $\alpha$ 2 macroglobulina: inhibe trombina.
- Dilución de los procoagulantes en el flujo sanguíneo.
- Retirada de factores activados por el SMF.
- Control de procoagulantes activados y plaquetas por los mecanismos antitrombóticos.



Las interacciones entre las plaquetas activadas y la cascada de coagulación ocasionan una *respuesta hemostática rápida y localizada* en el sitio de la lesión. Pero podría ser potencialmente dañina, ya que la capacidad procoagulante de 1 ml de sangre es suficiente para coagular todo el sistema circulatorio, ocasionando trombosis, inflamación vascular y lesión tisular.

### 19.3 Factores plasmáticos de la coagulación (fig. 19.9)

Factores plasmáticos de la coagulación	
Factor I	Fibrinógeno
Factor II	Protrombina
Factor III	Tromboplastina tisular o histica
Factor IV	Calcio iónico
Factor V	Proacelerina
Factor VII	Proconvertina
Factor VIII	Antihemofílico A
Factor IX	Antihemofílico B ó Christmas
Factor X	Stuart-Prower
Factor XI	Precursos de tromboplastina plasmática
Factor XII	Hageman o factor de contacto
Factor XIII	Estabilizante de la fibrina
Precalicroína (PK)	
Kininogeno alto peso molecular	Fitzgerald

Fig. 19.9 Factores plasmáticos de la coagulación (slideplayer).

Se agrupan en 4 *clases funcionales* (fig. 19.10).

- **Factores zimógenos:** II, VII, IX, X, XI, XII.
- **Cofactores:** III, V, VIII, KAPM.
- **Fibrinógeno:** I.
- **Inhibidores:** AT III, proteína C, proteína S.
- **Factores de contacto:** XI, XII, calicroína.

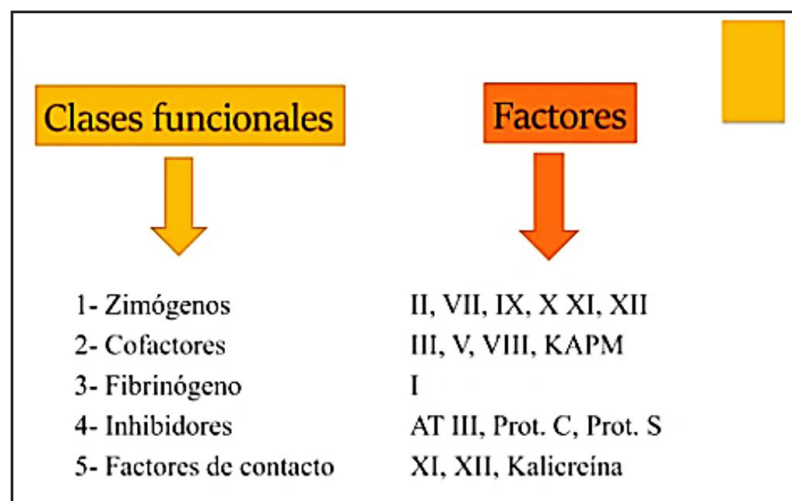


Fig. 19.10 Clase funcionales y factores plasmáticos de la coagulación (slideshare).

### **a. Zimógenos o enzimas proteolíticas**

La mayor parte de los factores de la coagulación son proteínas que se encuentran en la sangre como *zimógenos inactivos* y que pueden ser transformados en *enzimas* con actividad serina-proteasa al escindirse péptidos específicos de la molécula inicial. Al activarse el factor, se le asigna el sufijo “a”. Estas reacciones se realizan en cadena, de manera que el producto de la primera reacción funciona como enzima que va a activar el zimógeno de la segunda y así sucesivamente. Por ejemplo: un pequeño número de moléculas de *factor VIIa* activará muchas moléculas de *factor X* que generarán cantidades mayores de *trombina* (factor IIa) que convertirá el *fibrinógeno* en *fibrina*. La función de estas enzimas se ve facilitada por la formación de *complejos macromoleculares*: *tenasa* que activa el factor X y *protrombinasa* que produce trombina (factor IIa).

### **b. Cofactores**

Hay proteínas que no tienen actividad por sí mismas, pero que actúan como cofactores en los complejos enzimáticos, con lo que aumenta la eficiencia de la reacción:

- *Factores V y VIII*: tras ser activados por la trombina forman parte de los complejos tenasa (factor VIIIa-factor IXa-factor X) y protrombinasa (factor Va-factor Xa-factor II). El calcio y los fosfolípidos presentes en la membrana de las plaquetas y en las células endoteliales intervienen también en la activación de estos complejos.
- *Factor tisular (FT) y la trombomodulina (TM)*: proteínas de membrana que actúan en los complejos FVIIa-FT-factor X y trombina-TM-proteína C.
- *Quininógeno de alto PM (HMWK)*: transporta la precalicreína y el factor XI, interviniendo en la formación del complejo enzimático con el factor XII.
- *Proteína S* que actúa de cofactor de la proteína C, un inhibidor de la coagulación.

### **c. Fibrinógeno y factor XIII**

El *fibrinógeno*, uno de los mayores constituyentes del plasma, está formado por tres parejas de cadenas polipeptídicas ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) unidas por puentes disulfuro. La *trombina* hidroliza la molécula de *fibrinógeno* en las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$ , liberándose así los monómeros de fibrina al lisar los fibrinopéptidos A y B (FPA, FPB). De esta manera, tiene lugar la formación espontánea de *polímeros de fibrina*, inicialmente unidos por interacciones no covalentes que pasan a covalentes por acción del factor XIIIa. Este induce la formación de un *coágulo de fibrina* con mayor resistencia química y mecánica a la fibrinólisis. El resultado final del proceso es una malla de fibrina hemostática y relativamente estable.

### **d. Factor de Von Willebrand (FvW).**

El **FvW** es una glicoproteína (GP) de alto PM sintetizada por las células endoteliales como una molécula de 220.000 dalton, de la que se escinde un péptido denominado *protómero*. En el interior de las células endoteliales, los protómeros se unen por puentes disulfuro para formar estructuras más complejas, que se denominan *multímeros* y que llegan a alcanzar hasta 14.000.000 dalton. El FvW es producido por los megacariocitos y queda almacenado en el interior de los gránulos  $\alpha$  plaquetarios. Las células endoteliales segregan el FvW tanto al plasma, por efecto de la *vasopresina* que se deposita en el subendotelio. Tras su secreción por las células endoteliales y durante la circulación por el plasma, los multímeros de FvW se escinden en *subunidades de menor tamaño* por una metaloproteasa plasmática específica: la ADAMTS13. El FvW está implicado en la adhesión de las plaquetas al subendotelio vascular, función que llevan a cabo exclusivamente los multímeros de alto PM y es el encargado de mantener los niveles plasmáticos de factor VIII que circula en el plasma formando un complejo con el FvW. Cualquier tipo de multímero puede unirse al factor VIII.

- **Protrombina (factor II)**: cuando entra en contacto con la *tromboplastina* (factor III) da *trombina* que reacciona con el *fibrinógeno* dando *fibrina* (fig. 19.11).

## La protrombina

**factor II**

Proteína del plasma sanguíneo.

“**Tromboplastina**” → Enzima ubicada en el interior de los trombocitos, liberada al romperse la frágil membrana celular de los trombocitos.

**Ca++** → Actúa como factor coenzimático.

Cuando la protrombina entra en contacto con la **tromboplastina** → **TROMBINA**, a su vez ésta reacciona con el **fibrinógeno**: dando como resultados enormes tiras de **FIBRINA** que van a cubrir el lugar de la hemorragia, y acto seguido van a crear una base sólida

Fig. 19.11 Protrombina (slideshare).

- **Proaccelerina (factor V)**: funciona como cofactor. La deficiencia del factor V predispone a hemorragias y algunas de sus mutaciones predisponen a trombosis (fig. 19.12).

## Proaccelerina o factor lábil.

**El factor V**

Proteína del sistema de coagulación sanguínea

No es enzimáticamente activa, sino que funciona como **cofactor**.

La deficiencia del factor V conlleva a una predisposición a las **hemorragias**, mientras que algunas mutaciones (en particular el factor V Leiden) predisponen a la **trombosis**.



Fig. 19.12 Proaccelerina (factor V) (slideshare).

**Factor anti-hemofílico (factor VIII):** es una glucoproteína y actúa como uno de los factores en la cascada de la coagulación. Su deficiencia causa *hemofilia* (fig. 19.13).

Factor Anti-hemofílico
Factor VIII

Es una glucoproteína sanguínea.

Actúa como uno de los cofactores de la **cascada de la coagulación**.

La deficiencia causa una enfermedad hereditaria, hemorrágica, conocida como **hemofilia A**.

El factor VIII es necesario para que se produzca una **correcta coagulación** pasando por regulación y modulación de la cascada sanguínea tras una hemorragia

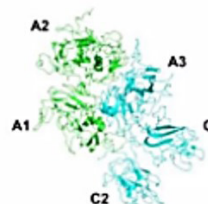


Fig. 19.13 Factor anti-hemofílico (factor VIII) (slideshare).

**a. Factores activadores de la coagulación (fig. 19.14)**

Presentan naturaleza proteica, lipídica y metálicos y se sintetizan a nivel plaquetario, plasmático, tisular y hepático.

- Séricos: factores VII, IX, X, XI, XII.
- Síntesis hepática: dependen de la vitamina K: factores II, VII, IX, X.

- **Factores activadores de la coagulación**
- Se nombran con números romanos.
- Cuando un factor está activado, al número romano le sigue una a
- Atendiendo a su naturaleza se pueden clasificar en:
  - proteicos, lipídicos y metálicos*
- La mayor parte son de naturaleza proteica, concretamente glucoproteínas.
- Atendiendo al lugar de su síntesis se pueden clasificar en:
  - Plaquetarios, plasmáticos, tisulares y hepático*
- La mayor parte se consumen en la coagulación "in vitro" por lo que sólo una parte de ellos se encuentra en el suero (VII, IX, X, XI, XII)
- La mayoría de ellos son de síntesis hepática y dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X)

Fig. 19.14 Factores activadores de la coagulación (slideplayer).



**b. Factores inhibidores de la coagulación (fig. 19.15)**

- Antitrombina III: inhibe trombina y factores activados: IXa, Xa, XIa, XIIa.
- $\alpha_2$  macroglobulina: inhibe trombina y calicreína.
- Antiplasmina A2: inhibe plasmina, calicreína y factor Xa.
- Proteína C: inhibe factores Va y VIIIa.
- Proteína S: cofactor de la proteína C.
- Cofactor II de la heparina: inhibe trombina.

Factores inhibidores	
Antitrombina III	Es el inhibidor mas importante de la coagulación. Inhibe la trombina y los factores activados IXa, Xa, XIa y XIIa
Alfa 2 macroglobulina	Inhibe la trombina y la calicreína
Antiplasmina A2	Inhibe la plasmina, calicreína y factor Xa
Proteína C	De síntesis hepática y dependiente de Vit K. Se convierte en PCa por la acción de la trombina . Inhibe los factores Va y VIIIa
Proteína S	Dependiente de la vit K . Actúa como cofactor de la proteína C
Cofactor II de la heparina	Inhibe específicamente la trombina.

Fig. 19.15 Factores inhibidores de la coagulación (slideplayer).

**Antitrombina (AT)**

La **antitrombina (AT)** es el principal *inactivador fisiológico de las proteasas serínicas*. Neutraliza la mayor parte de las enzimas en la cascada de la coagulación, especialmente trombina y factor Xa, aunque también en menor medida inhibe los factores IXa, XIIa, XIa, calicreína y plasmina. La unión de la heparina exógena o de heparinoides endógenos a la AT a través de una secuencia de pentasacáridos produce un cambio conformacional en la molécula de AT que acelera la inactivación de los factores en 1.000 a 4.000 veces. El SMF recubierto de heparán-sulfato condiciona que la superficie celular esté cubierta con **AT** activada e inactiva cualquier exceso de trombina en la circulación general, protegiendo de este modo a la pared vascular de la formación del trombo.

**Proteínas C y S**

A medida que progresa el trombo, la **trombina** se une a la **trombomodulina (TM)** e induce un cambio conformacional en la primera, lo que modifica la especificidad de su sustrato, de manera que adquiere habilidad de activar la **proteína C**, serina-proteasa sintetizada en el hígado y dependiente de vitamina K. La **trombina** queda así bloqueada para la activación plaquetaria o la escisión del fibrinógeno. La activación de la **proteína C** por el **complejo trombina-TM** se potencia por un *receptor endotelial para la proteína C (REPC)*. La **proteína C activada**, en asociación con la **proteína S** sobre la superficie fosfolípida de las células, inactiva los **factores Va y VIIIa**, y así inactiva los complejos **protrombinasa y tenasa**.

La **proteína S** circula en dos formas. En la libre es activa como anticoagulante; en la forma unida da lugar a un complejo con la **proteína C4b** del sistema del complemento y es inactiva funcionalmente. La proteína de unión C4b es un reactante de fase aguda cuya concentración aumenta en estados inflamatorios. La actividad de la *proteína S libre* está reducida en estas condiciones, lo que aumenta las posibilidades de trombosis.

### Inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI)

El **TFPI** es un inhibidor con efecto doble: se une al complejo **FT/factor VII<sub>a</sub>** para impedir que actúen sobre sus sustratos los factores IX y X e inhibe el factor X<sub>a</sub>. El **TFPI** se sintetiza en el endotelio microvascular. Su concentración plasmática es baja, circulando el 20 % en plasma en asociación a lipoproteínas, mientras que la mayor parte se encuentra asociado a los glicosaminoglicanos de la superficie endotelial. La concentración plasmática de TFPI aumenta tras la administración intravenosa de heparina, lo que puede contribuir al efecto antitrombótico de este fármaco.

### Óxido nítrico (ON) y prostaciclina

El **ON** se forma a partir de la L-arginina en células endoteliales, por medio de la ON-sintasa. Este agente causa *vasodilatación e inhibe la adhesión plaquetaria*. El ON es destruido rápidamente tras su unión a la hemoglobina, por lo que funciona como una hormona local. Además, la prostaciclina derivada de las células endoteliales próximas al endotelio dañado también bloquea la agregación plaquetaria y antagoniza la vasoconstricción mediada por TxA<sub>2</sub>.

## 19.4 Fibrinólisis (figs. 19.16 a 19.18)

La fibrinólisis es la disolución del coágulo sanguíneo debido a la acción de la *plasmina*, enzima proteolítica del plasma que circula como un precursor inactivo: el *plasminógeno*. La plasmina actúa dentro del coágulo y es inactivada en los fluidos sistémicos. Si se forma un exceso de plasmina se puede hidrolizar el fibrinógeno y degradar los *factores V y VIII*. Los *productos de degradación de la fibrina* (FDP) son fagocitados por los macrófagos. El exceso de FDP puede inhibir el agrupamiento de las plaquetas y la polimerización del fibrinógeno.

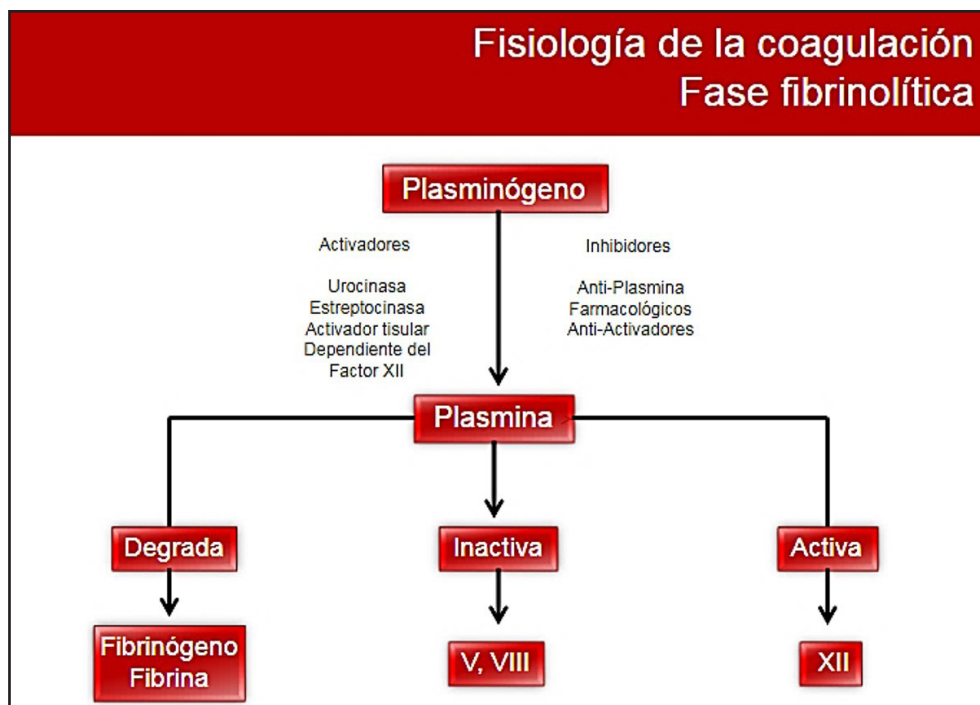


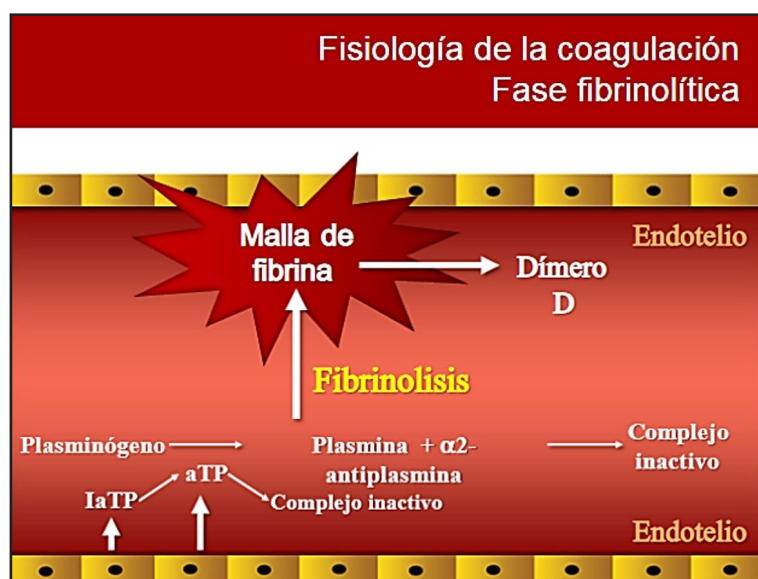
Fig. 19.16 Coagulación: fase fibrinolítica (slideplayer).

Durante la formación del coágulo, se pone en marcha un mecanismo para su *lisis y la restauración de la estructura del vaso*. Esta función la realiza la enzima **plasmina** que se forma a partir del **plasminógeno** por acción del **activador tisular del plasminógeno (tPA)** y, en menor medida, por el **activador del plasminógeno**.

**urinario (o uroquinasa).** El **plasminógeno** embebido en el coágulo se transforma así en **plasmina** que *degrada la fibrina* y libera *productos de degradación de la fibrina (PDF)*, entre ellos el **dímero D** y los **nódulos E**.



**Fig. 19.17 Fibrinólisis** (slideshare).



**Fig. 19.18 Fibrinólisis** (slideplayer).

- **Activadores de la fibrinólisis (fig. 19.19):** t-PA, uroquinasa, factor XIIa, estreptoquinasa, acyl-plasminógeno

- **t-PA:** es una enzima liberada por las células endoteliales bajo estimulación de la trombina. Circula en plasma como un complejo con su inhibidor natural, PAI-1, y es eliminado rápidamente por el hígado. La generación de plasmina por el tPA tiene lugar de forma óptima sobre la superficie del coágulo de fibrina, lo que aumenta su eficiencia catalítica en cientos de veces, mientras que es escasa cuando el tPA está circulante.

- **Uroquinasa:** está presente en altas concentraciones en la orina. Mientras que el tPA es el responsable de iniciar la fibrinólisis intravascular, la uroquinasa es el principal activador de la fibrinólisis en el compartimento extravascular. Es liberada por las células epiteliales de los túbulos renales o los conductos de las glándulas salivales y mamarias. La uroquinasa se une a un receptor de membrana y se activa al unirse al plasminógeno para generar plasmina.

Mecanismo de fibrinólisis Activadores	
Existen tres tipos diferentes de activadores:	
• Extrínsecos (endógenos)	
1. Activador tipo tisular (t-PA)	
2. Activador tipo urocinasa (u-PA)	
	De cadena simple (scu-PA) o Prourocinasa
	De cadena doble (tcu-PA) o urocinasa
• Intrínsecos	
1. Factor XIIa	
• Exógenos	
1. Estreptocinasa (SK)	
2. Complejo acyl-plasminogeno (apsac)	

Fig. 19.19 Activadores de la fibrinólisis (slideplayer).

- **Inhibidores de la fibrinólisis (fig. 19.20):** PAI-1, PAI-2,  $\alpha$ 2 antiplasmina, TAFI.

La actividad profibrinolítica del **activador tisular del plasminógeno (t-PA)** está regulada a su vez por dos inhibidores: el **inhibidor endotelial del activador del plasminógeno (PAI)** y el **inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI)**. La formación de estos dos inhibidores está estimulada por la trombina, lo que contribuye a modular la fibrinólisis incontrolada. Por otra parte, la plasmina que escapa del coágulo al plasma se inactiva rápidamente por la alfa<sub>2</sub>-antiplasmina, limitando así su acción al coágulo local.

- **PAI-1:** es sintetizado por células endoteliales y plaquetas. Los pacientes con deficiencias en PAI-1 tienen una diátesis hemorrágica relacionada con traumatismos o cirugía. El PAI-2 es sintetizado por los leucocitos y la placenta (incremento en el embarazo) y es menos efectivo como inhibidor que el PAI-1.

-  **$\alpha$ 2 antiplasmina:** es secretada por el hígado y también está presente en las plaquetas. Es muy efectiva en la activación de la plasmina tanto en el trombo como circulante. Al existir niveles menores en la circulación de antiplasmina que de plasminógeno, no es capaz de inhibir la generación de plasmina si se produce en gran cantidad.

- **TAFI:** es un sustrato fisiológico del **complejo trombina - trombomodulina (TM)**. Al igual que con la proteína C, la activación de TAFI por dicho complejo es 1.000 veces más rápida que con la trombina libre. El **TAFI** activado funciona como *inhibidor de la fibrinólisis*, al disminuir los sitios en la fibrina en los que el plasminógeno se puede incorporar al coágulo, lo que ocasiona una lisis retrasada. El **complejo trombina-trombomodulina (TM)** activa la proteína C para inhibir la cascada de coagulación y también activa el TAFI, protegiendo así al coágulo formado de una degradación prematura. De este modo, los pacientes hemofílicos (déficit de factor VIII) y/o con deficiencias del factor XI pueden tener sangrado no solo en relación con el déficit de factores de coagulación sino también por una pobre activación del TAFI debido a la menor generación de trombina.

Mecanismo de fibrinólisis Inhibidores	
Existen dos diferentes inhibidores:	
1. Alfa-2-antiplasmina	
2. Inhibidor del activador del plasminógeno (PAI)	
	PAI-1, el mas común
	PAI-2, encontrado en la placenta.

Fig. 19.20 Inhibidores de la fibrinólisis (slideplayer).



## - Estudio de la coagulación

### A. Laboratorio:

- **Preanalítica:** el tubo contiene un inhibidor de la coagulación (citrato sódico al 3,2 %). La sangre se debe extraer por flebotomía. La proporción con citrato debe ser 9:1.

- **Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA):** esta prueba se utiliza para descartar anomalías en la vía intrínseca de la coagulación. Se realiza añadiendo al plasma fosfolípidos, como la cefalina, caolín e iones calcio, tras lo cual se anota el tiempo que tarda en establecerse el coágulo. La superficie activadora inicia la activación del plasma y los fosfolípidos añaden una actividad de tromboplastina parcial equivalente al componente lipídico de las plaquetas. La normalidad de esta prueba sugiere la ausencia de anomalías de los factores XII, XI, X, IX, VIII, V y II. La prueba detecta: deficiencia de factores en la vía intrínseca (factores VIII y IX, útil para descartar hemofilias A y B), cribado de anticoagulante lúpico y monitorización de la anticoagulación con heparina.

- **Tiempo de protrombina (TP):** se utiliza para descartar anomalías en la vía extrínseca. Se realiza añadiendo al plasma tromboplastina tisular e iones calcio, tras lo cual se anota el tiempo que tarda en establecerse el coágulo. Es sensible a las deficiencias de los factores dependientes de la vitamina K (II, VII y X). Es la prueba más empleada para la monitorización del tratamiento con anticoagulantes orales que prolongan el TP. Los valores se expresan en porcentajes de actividad. La monitorización de los anticoagulantes orales se emplea el cociente internacional normalizado (INR):

$INR = (TP \text{ paciente})^c / TP \text{ control}$ . El exponencial  $c$  representa el índice de sensibilidad internacional (ISI) de la tromboplastina empleada en el laboratorio. Ello permite comparar los TP, independientemente de la tromboplastina empleada.

- **Tiempo de trombina (TT):** se calcula añadiendo trombina diluida al plasma del paciente. Al no añadirse iones calcio, la reacción se debe de manera exclusiva a la presencia de la trombina añadida. El alargamiento de esta prueba sugiere:

- Aumento de la actividad antitrombínica del plasma; por ej.: presencia de heparina.
- Presencia de productos de degradación del fibrinógeno (PDF) que interfieren en la polimerización de la fibrina.
- Hipofibrinogenemia: fibrinógeno inferior a 80 mg/dl.
- Disfibrinogenemias.
- Presencia de inhibidores directos de trombina (dabigatrán).
- Tiempo de reptilase: este veneno de serpiente libera fibrinopéptido A de la molécula de fibrinógeno y favorece su polimerización. Su efecto no es inhibido por la heparina, por lo que un TT alargado con reptilase normal sugiere la presencia de heparina en la sangre.
- **Determinación de fibrinógeno:** en el método funcional se añade un exceso de trombina a una muestra de plasma diluido y se determina el tiempo de formación del coágulo. Un descenso de fibrinógeno se relaciona con alteraciones genéticas cuantitativas o cualitativas (hipofibrinogenemia y disfibrinogenemia) o adquiridas (hepatopatía, coagulación intravascular diseminada).

#### - Dosificación individual de factores de coagulación:

**a. Cuantificación de la actividad procoagulante:** se utilizan plasmas conocidos, carentes de algunos de los factores y se realiza un TTPA o un TP, según el factor a dosificar, mezclando el plasma carente con diferentes diluciones del plasma del paciente. Los resultados se expresan como unidades o porcentaje en relación con un pool de plasma normal.

**b. Cuantificación por métodos inmunológicos:** para determinar la cantidad de molécula presente en plasma se utilizan ensayos ELISA (análisis de inmunoabsorción ligada a las enzimas) que han sustituido a los métodos tradicionales de inmunoprecipitación y electroforesis. Los resultados se expresan en ng/ml.

**c. Determinación del factor XIII:** el factor XIII induce polimerización de la fibrina, generando un coágulo resistente a la desnaturalización por urea o ácido acético. La prueba de estabilización del coágulo se basa en la recalcificación de un plasma al que se añade urea 5M y la estabilidad se determina a las 24 hs de la incubación. Cuando existe una deficiencia de factor XIII, se disuelve precozmente el coágulo al que se añadió la urea.

**d. Determinación de inhibidores de la coagulación:** se realizan experimentos mezclando diferentes diluciones de plasma normal. Si existe un inhibidor, el TTPA o el TP continuarán alargados tras la adición de plasma normal, mientras que si la alteración es una deficiencia de factores, los tiempos se corregirán con la mezcla de pequeñas cantidades de plasma normal. La neutralización del factor VIII requiere incubar a 37 °C durante 2 hs.

- **Determinación del antifactor Xa:** se emplea para la valoración del efecto de las heparinas de bajo PM. Se basa en la técnica de sustratos cromogénicos empleando un exceso de factor Xa. Puede ser de interés para monitorizar los anticoagulantes orales inhibidores del factor Xa (rivaroxabán, apixabán, edoxabán).

- **Determinación de productos de degradación de fibrinógeno y dímero D:** estos fragmentos de proteínas resultado de la acción proteolítica de la plasmina sobre el fibrinógeno y la fibrina, respectivamente. Estos fragmentos están asociados a la coagulación intravascular diseminada (CID) y también son de gran utilidad por su valor predictivo negativo en pacientes con tromboembolismo venoso. Se determinan con métodos inmunológicos muy sensibles, del tipo aglutinación de partículas de látex o ELISA. Los resultados se expresan en µg/ml o ng/ml.

- **Pruebas de fibrinólisis:** se mide el tiempo de disolución del coágulo sanguíneo o plasmático tras añadir calcio o trombina. Otra prueba es el tiempo de lisis de las euglobulinas, basado en observar el tiempo de disolución de la fracción euglobulínica, obtenida tras la precipitación del plasma en medio ácido. Dicha fracción está formada por fibrinógeno, plasminógeno y sus activadores, pero carece de los inhibidores.

**Tromboelastografía (TEG):** detecta los cambios globales en la coagulación y la fibrinólisis empleando sangre total citratada. En el quirófano se registran las fases de la hemostasia en una curva que permite el seguimiento de los cambios hemostáticos.

- **Test de generación de trombina:** valora la formación de trombina en plasma a través de sustratos cromogénicos o fluorogénicos. Se obtiene una curva de generación de trombina que puede aplicarse en estados de hipocoagulabilidad o hipercoagulabilidad.

- **Análisis molecular:** es esencial para confirmar el diagnóstico de las enfermedades hemorrágicas hereditarias. La tecnología de secuenciación de nueva generación (NGS) permite la investigación rápida y simultánea de múltiples genes.

### **B. Historia clínica:**

- Hemorragias.
- Enfermedad hepática o renal.
- Antecedentes familiares de sangrado.
- Tratamiento farmacológico del paciente.
- Alteraciones vasculares o plaquetarias: petequias y equimosis.
- Anomalías de la coagulación: hemorragias musculares y hemartrosis.
- En ambos grupos anteriores: hematuria, hematemesis y melenas.
- Menorragia: único síntoma en mujeres con EvW o trombocitopenia moderada.
- Hemorragias en cavidades: alteración congénita de la coagulación.
- Agentes que producen alteración en las pruebas biológicas de la hemostasia:
  - a. **Fármacos que inducen trombocitopenia:** heparina, quinina, quinidina, difenilhidantoína, sulfamidas, sales de oro, etc.
  - b. **Fármacos que alteran la función plaquetar:** ácido acetilsalicílico (AAS), antiagregantes plaquetarios (ej. clopidogrel y prasugrel) y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- **Fármacos que alteran la coagulación:** heparinas y anticoagulantes orales.

### **C. Exploración física:**

- **Petequias:** lesiones rojas puntiformes, reflejo de la extravasación de hematíes del torrente circulatorio y su acumulación en la piel. La existencia de petequias en las extremidades inferiores sugiere estasis vascular. Las petequias palpables con una zona central indurada son sugestivas de la existencia de vasculitis.
- **Equimosis:** cuando el tamaño de la hemorragia supera 1 cm.

- **Púrpura:** aparecen en acúmulos relacionadas con la fragilidad vascular secundaria a trombocitopenia o trombocitopatía.
- **Telangiectasias y angiomias:** se deben a dilataciones vasculares.
- **Hematomas:** lesiones más extensas, elevadas y en ocasiones dolorosas, que afectan al tejido celular subcutáneo, a la fascia y al músculo.
- **Hemartrosis:** hemorragia intraarticular que causa dolor y tumefacción en la extremidad afecta y es diagnóstica de coagulopatía congénita, fundamentalmente hemofilia.
- **Elasticidad anormal de la piel o hiperextensibilidad de las articulaciones:** sugiere un trastorno del tejido conectivo (síndrome de Ehlers-Danlos).
- **Estigmas de hepatopatía:** arañas vasculares, hipertrofia parotídea, ginecomastia.

#### *D. Evaluación de un paciente con sangrado:*

- **Recuento anormal de plaquetas:** alteraciones de la hemostasia primaria, trombocitopenia, CID y hepatopatías.
- **TP: mide la vía extrínseca:** TP prolongado: deficiencia de factores dependientes de vitamina K, deficiencia del factor VII y tratamiento con anticoagulantes orales.
- **TTPA: mide la vía intrínseca:** TTPA prolongado: deficiencias de los factores VIII, IX y XI, en EvW y tratamientos con heparina.
- **TP y TTPA anormales:** CID y hepatopatías.
- **Deficiencia del factor VIII:** hemofilia, EvW o presencia de inhibidores adquiridos contra dicho factor.
- **Fibrinógeno disminuido:** hipofibrinogenemias, disfibrinogenemias, hepatopatías y CID.
- **PDF y DD aumentados:** CID, hiperfibrinólisis, tratamientos trombolíticos y hepatopatías crónicas.
- **PT normal, PTT prolongado, recuento de plaquetas normal:** EvW, hemofilia (A-B), deficiencia factor XI.
- **PT prolongado, PTT normal, recuento de plaquetas normal:** deficiencia factor VII, deficiencia vitamina K, warfarina.
- **PT prolongado, PTT prolongado, recuento de plaquetas normal:** deficiencia vitamina K, disfibrinogenemia, deficiencia factores II, V, X.
- **PT prolongado, PTT prolongado, recuento de plaquetas disminuido:** CID, disfunción hepática, síndrome de Kasabach-Merrit.
- **PT prolongado, PTT prolongado, sin antecedentes hemorrágicos personales o familiares, paciente asintomático:** inhibidores circulantes, deficiencia factor XIII.
- **PT normal, PTT normal, recuento de plaquetas disminuido:** PTI, insuficiencia medular inicial, colagenosis.

#### **- Enfermedades con una alta prevalencia de trombosis**

- Neoplasias.
- Inflamación sistémica.
- Síndrome antifosfolípido (SAF).
- Trombocitopenia inmune (PTI).
- Traumas.
- Implantación de stent.
- Transfusión de sangre.
- Enfermedad hepática.
- Microangiopatías trombóticas (TTP, HUS, HELLP).
- Trombocitopenia inducida por heparina (HIT).
- Paludismo.
- COVID-19.

## 19.5 Coagulopatías congénitas (figs. 19.21-19.22)

Las enfermedades congénitas de la coagulación cursan con *diátesis hemorrágica* y son producidas por *alteraciones cuantitativas o cualitativas de proteínas plasmáticas de la hemostasia primaria, la coagulación o la fibrinólisis*.

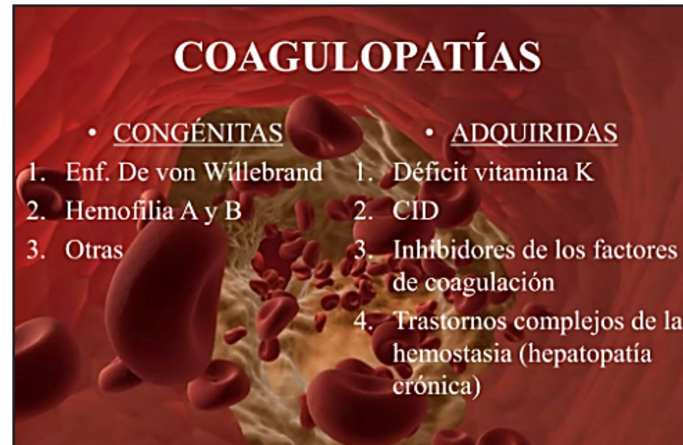


Fig. 19.21 Coagulopatías (slideplayer).



Fig. 19.22 Coagulopatías congénitas y adquiridas (researchgate).

**1. Síndrome de Bernard-Soulier (BSS):** Anomalías en la expresión de GPIb causado por mutaciones en *GPIBA*, *GPIBB* y *GP9*. El consumo deficiente de protrombina en pacientes con BSS puede corregirse mediante la adición de FVIII o FVIII-FvW.

**2. Trombastenia de Glanzmann (GT):** causada por mutaciones en *ITGA2B* e *ITGBB*. La expresión anormal de  $\alpha\text{IIb}\beta 3$  da retracción defectuosa del coágulo debido a la disminución de la endocitosis del fibrinógeno y a la disminución de la unión del fibrinógeno a las plaquetas. BSS y GT reciben una buena eficacia clínica con el tratamiento con FVIIa recombinante (rFVIIa).

**3. Enfermedad de von Willebrand de tipo plaquetario (GP1BA):** deficiencia de GPVI (*GP6*), respuesta de activación plaquetaria secundaria: deficiencia del receptor de ADP  $\text{P2Y}_{12}$  (*P2YR12*) y del receptor de tromboxano A2 (*TBXA2R*), vías de señalización (tromboxano A sintasa: *TBXAS1*) y fosfolipasa A2 citosólica (*PLA2G4A*).

**4. Síndrome de Scott (ANO6):** actividad procoagulante de las plaquetas: es un raro trastorno hemorrágico hereditario de  $\text{Ca}^{2+}$ . La codificación de fosfolípidos de membrana resulta en una alteración de la activación de protrombina y FX debido a la disminución de los sitios de unión para FVa, FVIIIa, FIXa y FXa. Es causado por mutaciones en *ANO6* (*anoctamin 6*) que codifica la proteína transmembrana



16F (TMEM16F), un fosfolípido vital para la exposición de PS dependiente de  $\text{Ca}^{2+}$  en las superficies celulares. Los pacientes son tratados con transfusiones de plaquetas.

**5. Síndrome de Hermanski-Pudlack** (*HPS1*, *AP3B1*, *HPS3-6*, *DTNBP1*, *BLOC1S3*, *BLOC1S6*).

**6. Síndrome de Chediak-Higashi** (*LYST*).

**7. Linfocitosis hemofagocítica familiar tipos 3-5.**

**8. Síndrome de plaquetas grises** (*UNC13D*, *STX11*, *STXBP2*): defecto genético en el gen *NBEAL2* responsable de la falta de síntesis de gránulos  $\alpha$ .

**9. Síndrome de artrogriposis-disfunción renal-colestasis** (*VPS33B*, *VIPAS39*).

**10. Síndrome de plaquetas de Quebec (QPD):** trastorno plaquetario autosómico dominante (QPD) causado por una duplicación de un segmento genómico que incluye el gen *PLAU* que lleva a la sobreexpresión del activador del plasminógeno de tipo uroquinasa (uPA). El sangrado es el resultado de la hiperfibrinólisis causada por una mayor activación del plasminógeno a plasmina.

**11. Trombocitopenias familiares (FT):** incluyen defectos en los factores de transcripción (*GATA1* y *FOG1*) o variantes en genes que reducen la expresión de proteínas (*MYL9*, *PKC* y *ALOX12*).

**12. Macrotrombocitopenia:** variación en los genes *MYH9* y *FLNA* que conducen a defectos en el citoesqueleto.

**13. Síndrome de Wiskott-Aldrich:** ligado al cromosoma X, afecta la polimerización de actina o una variante genética en *ANKRD26* que afecta el metabolismo mitocondrial.

**14. Deficiencia del factor XIII:** es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por *hemorragias de diversa gravedad*. Se debe a la inestabilidad de la fibrina formada. Cursa con alargamiento de la prueba de estabilización de la fibrina. En la mujer suele haber historia de abortos de repetición. Se corrige mediante la administración de concentrados de *factor XIII (Fibrogammin)* pero también de plasma fresco o crioprecipitados.

**15. Anomalías por trastornos en la conversión del fibrinógeno o fibrina:** Presentan tiempos de trombina, protrombina y tromboplastina parcial activada alargados. Las causas pueden ser varias: sustancias del plasma que interfieren en el fibrinógeno; presencia de heparina plasmática y productos de degradación del fibrinógeno (PDF) circulantes.

**16. Hipofibrinogenemia - afibrinogenemia:** alteraciones cuantitativas del fibrinógeno. Formas autosómicas recesivas e infrecuentes. La afibrinogenemia familiar suele cursar también con un alargamiento del tiempo de hemorragia, debido a la disminución del fibrinógeno plaquetario y presenta graves complicaciones hemorrágicas. La causa más frecuente de descenso del fibrinógeno se debe a un aumento de consumo, secundario a CID.

**Tratamiento:** concentrado de fibrinógeno sometido a inactivación viral (Haemocomplettan HS) o en menor medida el crioprecipitado.

**17. Disfibrinogenemias:** anomalías congénitas cualitativas. Se han descrito más de 150 mutaciones diferentes en las secuencias de los 3 genes que codifican cada una de sus cadenas ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ). La mitad de los casos son asintomáticos, mientras que del 50 % restante, el 10 % cursa con complicaciones trombóticas y el 90 % presenta *manifestaciones hemorrágicas moderadas*. El diagnóstico se realiza al comprobar resultados contradictorios entre la coagulación y la actividad antigénica del plasma.

**18. Deficiencias del factor XII, precalicreína (factor Fletcher) y HMWK.**

**19. Deficiencia del factor XII (enfermedad de Hageman):** cursa con manifestaciones clínicas de enfermedad tromboembólica y no de diátesis hemorrágica.

**20. Deficiencias de los factores Fletcher (precalicreína) y Fitzgerald (MWK).** Estos 3 últimos trastornos son muy raros y no cursan con manifestaciones hemorrágicas.

**21. Deficiencias de factores VIII, IX y XI.**

**22. Subtipos de la EvW:** muestran prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) y presentan manifestaciones hemorrágicas.

**23. Hemofilias.**

**23.1 Hemofilia A: deficiencia del factor VIII (figs. 19.23 a 19.25).** Es la enfermedad una enfermedad hemorrágica hereditaria más común. Se hereda ligada al cromosoma X que se caracteriza por la disminución de la actividad procoagulante del **factor VIII**. Su incidencia es de 1 caso por cada 5.000-10.000 varones. Se clasifican en leves (5-30%), moderadas (1-5%) y severas (menos 1 %).

**Hemofilia A y B**

- El déficit de factor VIII se conoce como hemofilia A, y afecta de uno a tres varones de cada 10.000; se trata de la primera coagulopatía conocida.
- Ambos tipos de hemofilia se transmiten de forma recesiva ligada al sexo, de tal forma que el 100% de las hijas de hemofílicos son portadoras y el 50% de los hijos de mujeres portadoras son hemofílicos

La deficiencia de factor IX se conoce como hemofilia B y afecta a uno de cada 30.000 varones.

**Fig. 19.23 Deficiencias en las hemofilias A y B (slideshare).**

- Hemofilia A: 85%: *deficiencia del factor VIII*.

- Hemofilia B: 15%: *deficiencia del factor IX*.

Ambos tipos se transmiten en forma recesiva ligada al sexo, de modo que 100% de las hijas son portadoras y 50% de los hijos de mujeres portadoras son hemofílicos.

**HEMOFILIA**

- ◆ Enfermedad hemorrágica hereditaria más común
- ◆ Defecto funcional del factor VIII o factor IX
- ◆ Hemofilia A 85%
- ◆ Hemofilia B 15%
- ◆ Autosómico ligado a X – de novo

**Fig. 19.24 Hemofilias A y B (slideplayer).**

- **Hemofilia A:** el gen que codifica el factor VIII está situado en el cromosoma X y las anomalías más frecuentes son las mutaciones en los diferentes exones (7, 14, 22, 26, etc.) y las inversiones de material genético. La hemofilia A puede ser secundaria a un defecto cuantitativo en la síntesis del factor VIII o a un defecto cualitativo del mismo. En el 90 % de los casos existe una disminución, tanto de los niveles de actividad procoagulante (VIII: C) como antigénica (VIII: Ag), mientras que en el 10 % restante la actividad antigénica es superior a la procoagulante, lo que sugiere la existencia de una proteína anómala. Hay inversión de la secuencia de ADN en el intrón 22 del gen del factor VIII.

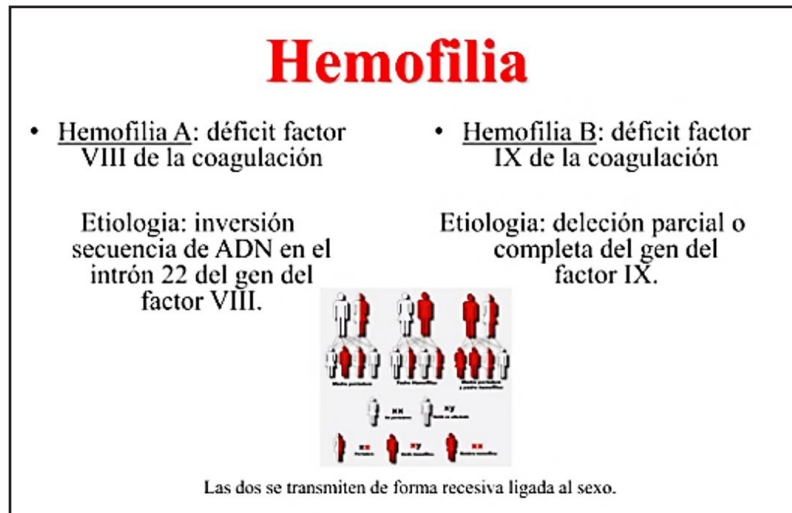


Fig. 19.25 Etiología en las hemofilias A y B (slideshare).

### Diagnóstico

- Historia clínica.
- Alargamiento del TTPA.

En el diagnóstico diferencial debe descartarse la posibilidad de que se trate de una EvW, por lo que siempre hay que cuantificar esta proteína mediante enzimoimmunoanálisis. La existencia de historia hemorrágica en varones y una prolongación exclusiva del TTPA, con pruebas de hemostasia primaria normal, orienta a la existencia de hemofilia.

- *Análisis de los fragmentos de restricción polimórficos:* por la digestión del ADN (métodos indirectos) o empleando métodos directos (investigación de la mutación familiar conocida). Estos métodos sirven también para el diagnóstico prenatal.

### Clínica (fig. 19.26)

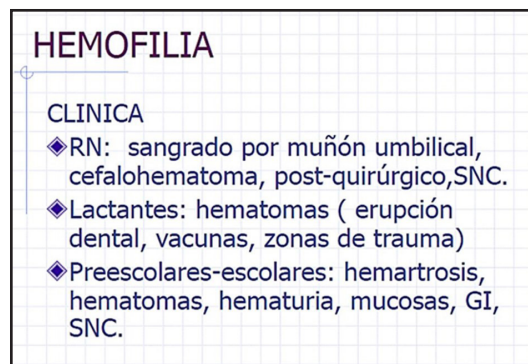


Fig. 19.26 Hemofilia: clínica (slideshare).

Se denominan casos graves aquéllos con niveles de **factor VIII** inferiores al 1 %.

- *Hemorragias articulares (hemartrosis):* dejan secuelas y dificultan la movilidad.

- *Cefalohematomas*: consecuencia de su paso por el canal del parto.
- *Primer episodio hemorrágico grave*: antes de los 18 meses de vida.

Los individuos con niveles moderados (niveles de factor VIII entre el 1 % y el 5 %) tienen *hemartrosis ocasionales*. Los casos leves (niveles superiores al 5 %) no tienen problemas hemorrágicos y suelen ser diagnosticados a raíz de una extracción dentaria o una intervención quirúrgica. Las hemartrosis (75 % de las complicaciones hemorrágicas), aparecen en rodillas, tobillos, codo y hombros. Pueden aparecer hematomas superficiales en relación con pequeños traumas.

- *Hematomas en la cavidad retroperitoneal*: pueden generar complicaciones graves por compresión de estructuras adyacentes.
- *Hematoma del psoas ilíaco*: asemeja el cuadro de una apendicitis aguda.
- *Manifestación hemorrágica en el SNC*: prevalencia entre 2,5 % y 8 %.

### Tratamiento

- *Concentrados de factor VIII recombinante*: son eficaces.
- *Concentrados plasmáticos de factor VIII*: se preparan mediante la mezcla de plasma obtenido de entre 2.000 a 5.000 donantes. Estos productos son purificados por cromatografía de alta afinidad o de intercambio iónico y sometidos a procesos de inactivación viral.
- *Crioprecipitados*: actualmente no se usan.
- *Anticuerpos monoclonales*: simulan el efecto del factor VIII o que interfieren con moléculas inhibitorias de la hemostasia, como la antitrombina III o el inhibidor de la vía del factor tisular (TPFI).
- *Terapia génica*: presentan resultados prometedores en la hemofilia B y menos concluyentes en la hemofilia A.
- *1-desamino-8-D-arginina-vasopresina (DDAVP) o desmopresina*: es un vasoconstrictor sintético, análogo de la hormona antidiurética vasopresina que estimula la liberación de factor VIII por el endotelio. La DDAVP, en dosis de 0,3 µg/kg por vía IV capaz de duplicar o triplicar la concentración del factor VIII, manteniendo estos niveles unas 12 horas. Se dispone de DDAVP intranasal de alta concentración. La DDAVP es de mucha utilidad en la hemofilia A leve.
- *Antifibrinolíticos*: ácido *tranexámico* que impide la disolución del coágulo una vez formado. Por este motivo están contraindicados en los pacientes con hematuria.

El 15-25 % de los pacientes con hemofilia A desarrollan en el transcurso de su vida inhibidores frente al factor VIII o *aloanticuerpos de tipo inmunoglobulina IgG* que aparecen tras repetidas transfusiones del factor. Finalmente, conviene recordar que en los pacientes hemofílicos se debe evitar la administración de ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos. Para el tratamiento del dolor o de los procesos inflamatorios, se usará paracetamol y sus derivados y medidas locales (frío).

**23.2 Hemofilia B: deficiencia del factor IX.** La **hemofilia B** es también una enfermedad hereditaria de carácter recesivo ligada al sexo. Es similar a la hemofilia A en cuanto al modo de transmisión y a sus manifestaciones clínicas, pero su incidencia es menor (1/30.000 varones). El trastorno puede ser debido a una disminución de los niveles antigénicos del **factor IX** o, en un tercio de los casos, a la existencia de una proteína inactiva. Hay delección parcial o completa del gen del factor IX.

### Clínica

Las manifestaciones clínicas son indistinguibles de las descritas para la A.

### Tratamiento

*Administración de factor IX recombinante o de concentrados de factor IX plasmático*: inactivados para virus. Cada unidad de factor IX eleva el nivel plasmático un 1%.

**24. Deficiencia del factor XI.** Se le denomina hemofilia C. Es un trastorno que se hereda con carácter autosómico recesivo, siendo muy frecuente entre los judíos askenazíes. Es el tercer trastorno hemorrágico en orden de frecuencia.



## Clínica

Presenta hemorragias moderadas en mucosas y suelen producirse tras intervenciones quirúrgicas o extracciones dentarias.

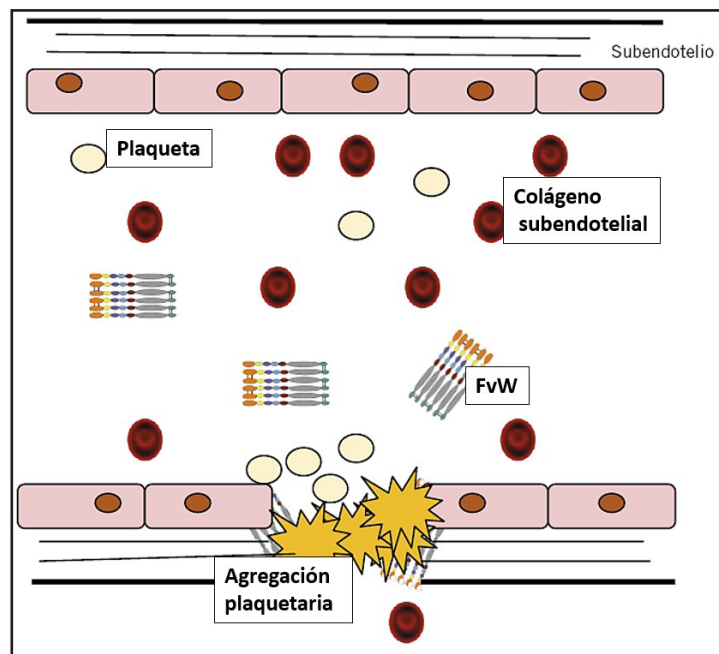
## Tratamiento

Administración de plasma fresco, tratamiento antifibrinolítico, concentrados de factor XI (Hemoleven).

**25. Enfermedad de von Willebrand (EvW).** Es una coagulopatía hereditaria pero hay formas adquiridas asociadas a otras patologías. Es autosómica dominante aunque se han detectado formas codominantes y recesivas.

Es la expresión de un *trastorno cuantitativo y/o cualitativo de la proteína transportadora del factor VIII o factor de von Willebrand (FvW)* que tiene una doble función: interviene en la adhesión plaquetaria al subendotelio y mantiene los niveles de factor VIII circulante, al actuar como su molécula transportadora. La deficiencia del factor vW que se hereda con carácter autosómico, se puede traducir en una deficiencia secundaria del **factor VIII**, a pesar de que son 2 proteínas codificadas por genes diferentes. Cuando es así, se manifiesta también con un TTPA prolongado, TP normal y tiempos de hemorragia normales o prolongados. El **FvW** es una glicoproteína que adhiere plaqueta-plaqueta y al colágeno subendotelial en zonas de injuria vascular. El gen del FvW se localiza en el cromosoma 12 (12p13.2). Tiene 52 exones.

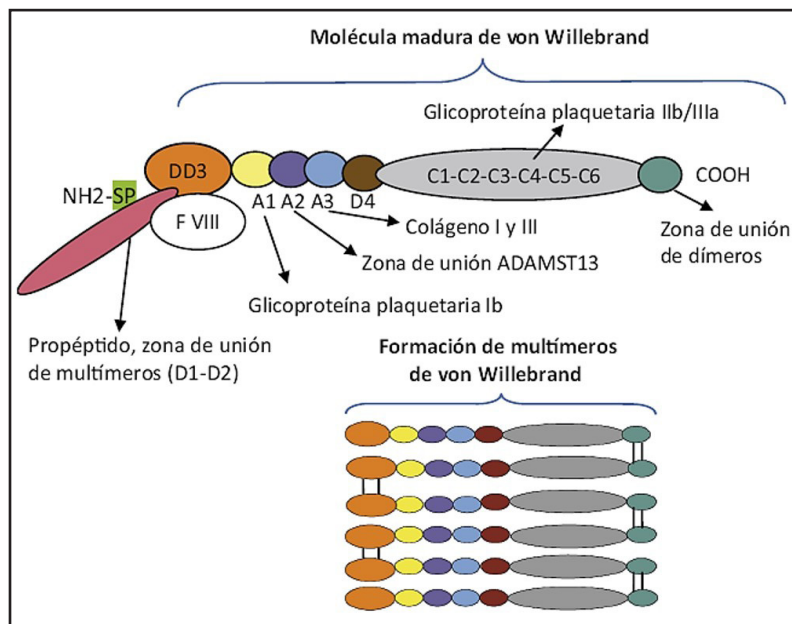
En la **fig. 19.27** se ve la representación esquemática de la hemostasia primaria en un vaso lesionado. El FvW funciona como una glicoproteína adhesiva imprescindible en la interacción entre el endotelio dañado y las plaquetas, produciendo la adhesión plaquetaria. Luego el colágeno del subendotelio se fija a la glicoproteína VI de membrana plaquetaria, produciendo la activación plaquetaria, formando puentes entre el fibrinógeno y el complejo glicoproteico de membrana IIb/IIIa: agregación plaquetaria. El FvW se produce en el endotelio y en el megacariocito y se encuentra tanto en el plasma como en los gránulos  $\alpha$  de las plaquetas y en el tejido conectivo subendotelial.



**Fig. 19.27 FvW** (Pediatria Integral).

- **Molécula del factor de Von Willebrand (FvW) y formación de multímeros:** el precursor del FvW (pre-pro-FvW) está formado por un péptido señal (SP), un propéptido (zona de unión a multímeros D1-D2) y al final la molécula madura del FvW. La pérdida del péptido señal origina el pro-FvW. El pro-FvW está organizado en repeticiones de dominios estructurales homólogos (A, C y D), donde se encuentran las

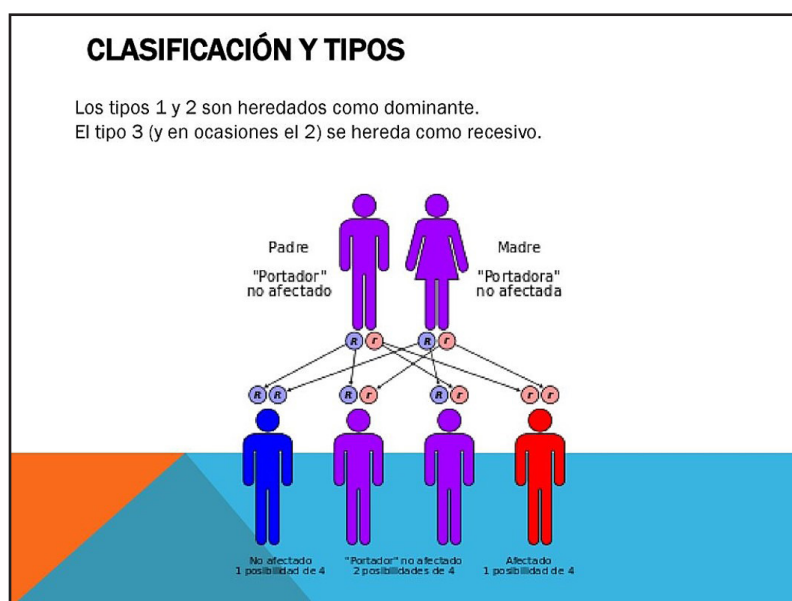
diferentes zonas de unión del FvW: al factor VIII a través del DD3; a la glicoproteína plaquetaria Ib a través de la subunidad A1; al sitio de escisión de la proteína ADAMTS 13 en la subunidad A2; al sitio de unión al colágeno I y III gracias a la subunidad A3 y a la importante zona de unión a la glicoproteína plaquetaria IIb/IIIa a través del dominio C4. Para la formación de dímeros y, luego de multímeros, se requiere un complejo procesamiento. Tras la síntesis del precursor en el RE, el péptido señal se escinde y el pro-FvW se dimeriza mediante enlaces disulfuro en la región C-terminal en la zona de unión de dímeros. Posteriormente, en el aparato de Golgi se escinden los propéptidos, gracias a lo cual, los dímeros pueden unirse en la región N-terminal (DD3) para la formación de multímeros que pueden superar los 20.000 kDa (**fig. 19.28**).



**Fig. 19.28 Molécula madura de von Willebrand** (Pediatria Integral).

### Genética (fig. 19.29)

- Tipos 1 y 2: forma autosómica dominante.
- Tipo 3: autosómica recesiva.



**Fig. 19.29 EvW: genética** (Pediatria Integral).

### Tipos/Subtipos:

- **Tipo 1. Defecto cuantitativo.** Frecuencia del 70-75%. Presenta reducción parcial de los niveles circulantes de FvW que es estructuralmente normal. Se transmite de forma autosómica dominante. Pacientes asintomáticos o con síntomas mucocutáneos leves.

**Tipo 2. Defectos cualitativos.** Frecuencia del 20-25%. El TTPA se puede encontrar prolongado si existe una disminución del FVIIIc por una anomalía en la molécula transportadora, el FvW, o por una alteración en la zona DD3 del FvW que impida la unión.

- **EvW tipo 2A.** Frecuencia del 10-15%. Se produce bien por defectos en formación de dímeros o multímeros, o bien por anomalía en la regulación, por presentar una mutación que provoca que la zona A2 del FvW sea más sensible a la acción de la ADAMTS 13 actuando en exceso y escindiendo los multímeros. En el estudio de multímeros se aprecia la ausencia o disminución importante de los de alto PM. Hay formas de herencia dominante y recesiva.

- **EvW tipo 2B.** Frecuencia del 5%. Se produce por mutaciones en la zona A1 del FvW que aumentan la capacidad de unión de este a la GPIIb. Provoca agregación plaquetaria y fagocitación de multímeros grandes. Hay una hiperagregación plaquetaria con bajas concentraciones de ristocetina (RIPA aumentada). En este caso, puede haber normalidad o ausencia de multímeros de alto PM. La herencia es dominante. Puede cursar con trombocitopenia.

- **EvW tipo 2M.** Frecuencia muy baja. Se produce una deficiente unión del FvW a la GPIIb. Esto origina un defecto de adhesión que impide la unión entre la plaqueta y el FvW. Provoca una alteración similar al déficit de GPIIb/IIIa (enfermedad de Bernard Soulier). El RIPA está disminuido y los multímeros son normales, pero no funcionantes.

- **EvW tipo 2N.** Frecuencia muy baja. Existe una mal función en la zona DD3, zona de unión entre el factor VIII y su transportador, el FvW. La función hemostática del FvW está conservada, pero existe una disminución del factor VIII que se cataboliza **rápidamente**. El diagnóstico de la variante 2N puede realizarse determinando la capacidad de unión del FvW al FVIII.

**Tipo 3. Grave defecto homocigoto o dobles heterocigotos.** Frecuencia excepcional. Se trata de una enfermedad más grave que la hemofilia porque presenta niveles bajos o indetectables de FvW y, consecuentemente, de FVIIIc. Presentan la misma clínica que los pacientes con hemofilia grave, pero asociando el defecto en la agregación plaquetaria.

En el **cuadro 19.1** se presentan los tipos/subtipos de EvW.

Tipos/subtipos	Alteración	Frecuencia
Tipo 1	Deficiencia cuantitativa parcial de FvW	70%
Tipo 2	Deficiencia cualitativa de FvW	20%
2 A	< de la adhesión plaquetar dependiente de FvW	10-15%
2 B	< de la afinidad de FvW por la glicoproteína Ib plaquetar	<5%
2 C	< de la adhesión plaquetar dependiente de FvW, sin deficiencia de los multímeros	Rara
2 N	< afinidad de FvW por factor VIII	Rara
Tipo 3	Deficiencia completa del FvW	Rara

**Cuadro 19.1 Tipos/subtipos de EvW.**

### Diagnóstico

Métodos de estudio de la EvW:

- *PFA-100*: prolongado en los pacientes con EvW, aunque en ocasiones puede ser normal.
- *Tiempo de protrombina (TP)*: normal.
- *Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA)*: normal o alargado, dependiendo del nivel circulante de factor VIII.
- *Agregación plaquetaria inducida por ADP, colágeno y epinefrina*: normal.

- **Aglutinación plaquetar con ristocetina:** alterada. La ristocetina es un antibiótico que al añadirse al plasma rico en plaquetas, produce una aglutinación de las plaquetas mediada por los multímeros de tamaño intermedio. A partir de esta prueba se ha desarrollado un método semicuantitativo, el análisis del cofactor de la ristocetina (FvW:RCo), en el que se analiza la aglutinación de plaquetas normales inducida por ristocetina en presencia de diluciones progresivas del plasma del paciente y se compara con un plasma de referencia.

- **Actividad coagulante del factor VIII.**

- **Antígeno del FvW (FvW:Ag):** en los tipos 1 y 3 está reducido o es indetectable.

- **Actividad del FvW:RCo:** ausente en los tipos 2 y 3 y reducida en el 1.

- **Estudio de la estructura multimérica del FvW y nivel del FvW Rco:** determinan la clasificación de la anomalía.

- **Estudio genético del FvW:** puede ayudar en el diagnóstico. Las mutaciones en los tipos 1 y 3 se presentan de forma dispersa a lo largo de todo el gen. Las correspondientes a la EvW 2A también muestran cierta dispersión. Por el contrario, los restantes tipo 2 se suelen agrupar en determinadas áreas de dicho gen.

### Clínica (fig. 19.30)

- **Manifestaciones hemorrágicas:** las más importantes se producen en las *mucosas: epistaxis, gingivorragias y metrorragias*. Las hemorragias musculares y articulares sólo aparecen en el tipo 3, en el que, además, existen niveles muy bajos de factor VIII y corresponde a la forma clínica más grave. En el tipo 2, pese a la posible existencia de niveles elevados de FvW, al existir una anomalía cualitativa de la molécula, también pueden observarse complicaciones hemorrágicas graves.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

■ **TIPO I**

- 70% DE LOS CASOS
- AUTOSÓMICA DOMINANTE
- SINTOMATOLOGÍA: PROBLEMAS HEMORRÁGICOS (EPISTAXIS, EQUIMOSIS, HEMATOMAS, MENORRAGIA, SANGRADO GINGIVAL Y HEMORRAGIA GI).
- SUELE MEJORAR 2ª O 3ª DÉCADA DE LA VIDA
- DURANTE EMBARAZO LOS NIVELES F VIII Y ACTIVIDAD DEL COFACTOR DE LA RISTOCETINA AUMENTAN POR ENCIMA DEL 50%




Fig. 19.30 EvW: clínica del tipo 1 (Pediatria Integral).

### Tratamiento

- **Antifibrinolíticos en altas dosis:** ácido tranexámico. No utilizar en pacientes con hematuria.

- **DDAVP:** es un derivado de la *vasopresina* que libera FvW de los depósitos endoteliales y produce un aumento tanto del FvW como del factor VIII que dura varias hs. Es útil, sobre todo, en el tipo 1. En las deficiencias de los tipos 2 y 3 tiene escaso o ningún efecto, e incluso está contraindicado en el tipo 2B y en la pseudo-EvW, al inducir trombocitopenia por desencadenar agregación plaquetaria. EL DDAVP se administra en pacientes con deficiencia de tipo 1 que requieran cirugía menor.

- **Tratamiento sustitutivo:** *concentrados purificados de factor VIII/FvW inactivados viralmente y concentrados de FvW recombinante.*

- **Concentrado de plaquetas:** en algunas hemorragias graves del tipo 3 puede ser de ayuda.

- **Concentrado de FvW:** en el tipo 3 con presencia de aloanticuerpos, su administración puede desencadenar reacciones anafilácticas graves. En estos casos puede ser de utilidad la administración del rFVIIa.

- **DDAVP y un antifibrinolítico:** se administra en pacientes con deficiencia de tipo 1 que requieran cirugía menor.



**26. Seudoenfermedad de von Willebrand o enfermedad de von Willebrand plaquetar.** Se asemeja a la EvW de tipo 2B, distinguiéndose de esta variante porque en la pseudo-EvW la hiperafinidad es del receptor plaquetar dependiente de la GP Ib por el FvW. Es un trastorno plaquetario hereditario. La consecuencia de este defecto es también la pérdida de MAPM. La administración de DDAVP puede causar trombocitopenia tanto en la EvW de tipo 2B como en la pseudo-EvW. En el primer caso, debido a que los multímeros anómalos liberados se unen a las plaquetas, y en el segundo, a que las plaquetas anómalas fijan los multímeros normales liberados. Existen también alteraciones adquiridas del FvW con fenotipos similares a la forma hereditaria en sujetos sin historia personal o familiar, asociadas a diferentes procesos. Estos cuadros se denominan *enfermedad o síndrome de von Willebrand* y son debidos a la presencia de anticuerpos anti-FvW o a su absorción a la superficie de los linfocitos en los síndromes linfoproliferativos, a gammopatías de significado incierto, a la degradación proteolítica del FvW en síndromes mieloproliferativos crónicos o a causas mecánicas en la estenosis aórtica grave.

**27. Deficiencia del factor VII.** Están asociados a anomalías de las proteínas de la vía extrínseca. La deficiencia congénita del factor VII es poco frecuente, ya que afecta a 1 de cada 500.000 habitantes y se transmite con carácter autosómico recesivo, siendo asintomáticos los heterocigotos. Cursa con tiempo de protrombina alargado y normalidad en otras pruebas.

#### Clínica

En el caso de los homocigotos, las manifestaciones clínicas suelen ser episodios hemorrágicos en territorios musculoesqueléticos o metrorragias, aunque se han descrito casos de tromboembolismo.

#### Tratamiento

*Factor VIIa recombinante o concentrados plasmáticos de factor VII.*

**28. Deficiencia de factores II, V y X.** Se transmiten de forma autosómica recesiva y su diagnóstico se realiza mediante la dosificación de factores. Cursan con tiempos de tromboplastina parcial activada y protrombina alargados y normalidad en las otras pruebas.

#### Tratamiento

Se basa en la administración de plasma fresco congelado o de concentrado de complejo protrombínico en el caso de las deficiencias de los factores II o X. En el caso de deficiencia de factor V, la única alternativa es la utilización de plasma fresco congelado.

**29. Deficiencia de  $\alpha_2$ -antiplasmina ( $\alpha_2$ -AP).** Principal inhibidor de la plasmina. Su déficit hereditario (autosómico recesivo y de prevalencia muy escasa) causa hiperfibrinólisis, de forma que el tapón hemostático se lisa prematuramente. Los heterocigotos pueden ser asintomáticos o mostrar una tendencia hemorrágica leve. La clínica hemorrágica en los homocigotos es intensa y muy similar a la de la hemofilia.

**Diagnóstico:** *acortamiento del tiempo de lisis del coágulo y descenso de la  $\alpha_2$  AP.*

## 19.6 Coagulopatías adquiridas

Las *coagulopatías adquiridas* son mucho más frecuentes que las congénitas. Se caracterizan por la ausencia de historia familiar y personal de diátesis hemorrágica. Generalmente aparecen en pacientes con una enfermedad de base. Clínicamente se suelen manifestar por *equimosis y hematomas musculares*. El tratamiento de la enfermedad de base mejora la situación hemostática. Los tres mecanismos responsables en los trastornos adquiridos de la coagulación son: un trastorno en la síntesis de los factores de la coagulación, la aparición de un anticoagulante circulante o el consumo de factores.

### Clasificación (fig. 19.31)

- Deficiencia de vitamina K.
- Coagulación intravascular diseminada (CID).
- Inhibidores de los factores de la coagulación (factor III).
- Paraproteínas.
- Hepatopatía crónica.



Fig. 19.31 Coagulopatías adquiridas (slideshare).

### 1. Alteraciones en el metabolismo de la vitamina K (figs. 19.32-19.33)

La vitamina K es liposoluble y desempeña un papel fundamental en la hemostasia. Existen dos vías principales de adquisición de vitamina K: exógena, por la dieta, principalmente los vegetales (vitamina K1) y endógena, a través de la síntesis por parte de las bacterias intestinales (vitamina K2). Requerimientos de vitamina K en adulto son de 1 µg/kg/día. Causa déficit de los factores II, VII, IX, X.



Fig. 19.32 Déficit de vitamina K (slideshare).

La vitamina K es necesaria para la carboxilación de los residuos glutámicos de los llamados factores dependientes de vitamina K (factores II, VII, IX y X) gracias a la  $\gamma$ -glutamylcarboxilasa. Tras la carboxilación, estas proteínas ganan en afinidad por los fosfolípidos cargados negativamente en la superficie celular, especialmente plaquetaria, lo que facilita las fases de iniciación y amplificación del sistema de la coagulación sanguínea. El déficit de vitamina K afecta también la síntesis de los anticoagulantes naturales: las proteínas C y S. Cuando existe una deficiencia de vitamina K, se producen factores inactivos  $\gamma$ -carboxilados que no fijan calcio y actúan como antagonistas de los factores normales. Estos productos se denominan PIVKA (del inglés *protein induced by vitamin K absence*), proteínas inducidas por ausencia de vitamina K).

El déficit de vitamina K tiene como consecuencia:

- Disminución de los depósitos hepáticos de fitoquinona (vitamina K1).
- Aparición de proteínas no carboxiladas o PIVKA.
- Descenso de los niveles circulantes de los factores de coagulación funcionales dependientes de vitamina K.
- Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) y del tiempo de protrombina (TP).

Las causas de deficiencia de vitamina K son debidas principalmente a tres motivos:

**a. Ingesta inadecuada:** una dieta equilibrada aporta los requerimientos necesarios de vitamina K, ya que las necesidades son muy pequeñas. Así, los alimentos más ricos en vitamina K son los vegetales de hoja verde (col, lechuga, espinacas) que contienen más de 100  $\mu$ g/100 mg. Para que exista un aporte deficitario de vitamina K suelen coexistir otras situaciones como son cuadros psiquiátricos, edad avanzada, trastornos de la alimentación, alcoholismo, etc. En estos casos, las manifestaciones hemorrágicas aparecen al cabo de unos 7-10 días, debido a que los depósitos tisulares son limitados. A este grupo también pertenecen los pacientes que están en unidades de cuidados intensivos, cuya alimentación es parenteral, con lo que no ingieren vitamina K con la dieta y, además, suelen estar en tratamiento con antibióticos de amplio espectro que destruyen la flora bacteriana intestinal, impidiendo la absorción. Los recién nacidos pueden presentar un cuadro denominado *enfermedad hemorrágica del recién nacido*, debido a que las bacterias tardan varios días en colonizar el intestino y a la pequeña cantidad de vitamina K presente en la leche. Se caracteriza por hemorragias persistentes por el cordón umbilical y en el tracto gastrointestinal, lesiones del parto y hemorragias cerebrales. En caso de hemorragia importante, se debe transfundir plasma fresco. Existe un mayor peligro en prematuros o niños de bajo peso.

**b. Trastornos de la absorción de vitamina K:** la vitamina K es liposoluble, por tanto, precisa de las sales biliares para su absorción. La existencia de: fístulas biliares, ictericia obstructiva, colestasis intrahepática (cirrosis biliar primaria) y tratamiento con colestiramina (fármaco que fija las sales biliares) llevan a la reducción de sales biliares y favorecen una absorción deficiente de las vitaminas liposolubles. En los síndromes de malabsorción se puede observar deficiencia de vitamina K: celiaquía, fibrosis quística, diarrea crónica, etc. Finalmente, la ingesta prolongada de antibióticos puede alterar la flora intestinal y reducir la absorción de vitamina K, además de su producción endógena.

**c. Inhibición de la vitamina K:** es debida a problemas iatrógenos. Los fármacos anticoagulantes orales son los principales antagonistas de la vitamina K. Se trata de derivados cumarínicos (acenocumarol y warfarina). También inhiben las cefalosporinas ya que reducen la  $\gamma$ -carboxilación hepática de los factores de coagulación.

## Diagnóstico

El alargamiento del TP es la primera manifestación de la carencia de vitamina K. El TTPA, inicialmente normal, acaba alargándose por deficiencia de los factores IX y X.

## CLÍNICA

- Equimosis;
- Hematomas (subcutáneos y musculares);
- Hemorragias mucosas:
  - Gastrointestinal
  - Genitourinario

## DIAGNÓSTICO

- Tiempo de protrombina (via extrínseca): ↑
- Tiempo de tromboplastina parcial activado: ↑




Fig. 19.33 Diagnóstico y clínica del déficit de vitamina K (slideshare).

### Clínica


Estos cuadros son poco sintomáticos. En las situaciones más graves pueden aparecer *equimosis*, *hematomas subcutáneos y musculares* junto con *hemorragias mucosas*, siendo más frecuentes en los tractos gastrointestinal y genitourinario.

### Tratamiento (fig. 19.34)

- *Vitamina K*: por vía oral o parenteral. Generalmente 10 mg/día durante 3 días suele ser necesario para paliar el déficit.
- *Plasma fresco y concentrado de complejo protrombínico activado*: en caso de hemorragias graves.

## TRATAMIENTO

- Aportar vitamina K: 10 mg diarios durante 3 días;
- Plasma fresco
- Concentrado de complejo protrombínico activado






Fig. 19.34 Tratamiento del déficit de vitamina K (slideshare).



## 2. Coagulación intravascular diseminada (CID) (figs. 19.35-19.36)

Es debida a la activación del sistema hemostático en respuesta a estímulos diversos: sepsis, placenta previa, feto muerto retenido, liberación excesiva de FT, etc. Dicha activación da lugar a la producción de trombina que provoca la aparición del coágulo de fibrina, el consumo de plaquetas, la microtrombosis, y la activación del sistema fibrinolítico con la generación de plasmina, lo que puede originar trastornos hemorrágicos.



Fig. 19.35 CID (slideshare).



Fig. 19.36 Formas de presentación de la CID (slideshare).

### Etiopatogenia (figs. 19.37-19.38)

La fisiopatología de la CID es compleja, dependiendo de la causa desencadenante. La formación de fibrina es consecuencia directa de un exceso de generación de trombina, junto con una depresión de los sistemas anticoagulantes naturales y un defecto en la retirada de la fibrina por alteración de la fibrinólisis. El consumo de anticoagulantes naturales (proteínas C-S y antitrombina) exacerba todavía más el proceso coagulativo. La activación de la fibrinólisis con liberación del tPA intenta eliminar la fibrina que se está generando, pero ésta se ve contrarrestada por el aumento en la secreción de inhibidor del tPA (PAI-1).

### Factores desencadenantes

Los principales mecanismos que dan lugar a un cuadro de coagulopatía de consumo son:

- *Aumento en la expresión de FT a nivel de monocitos y células endoteliales.* El aumento de FT está inducido por la interleuquina (IL6) y el factor de necrosis tisular alfa (TNF- $\alpha$ ) originado por una respuesta

inflamatoria sistémica: sepsis o shock séptico. Tanto las infecciones por gérmenes Gram negativos como las de gérmenes Gram positivos, pueden desencadenar una respuesta inflamatoria generalizada que es capaz de activar a través del TNF- $\alpha$  y de la IL6 el sistema de la coagulación.

- *Exposición y liberación de FT*: por traumatismos, grandes quemados o patología obstétrica (preeclampsia, eclampsia, retención fetal, embolia de líquido amniótico, desprendimiento prematuro de placenta).

- *Neoplasias*. Muchos tumores sólidos expresan FT, además de inducir su expresión a nivel monocitario. Otros tumores (mama, pulmón, colorrectal) producen sustancias procoagulantes que activan directamente el *factor X*. El cuadro mejor caracterizado es el de la leucemia aguda promielocítica, en la que coexiste una activación de la coagulación junto con una hiperfibrinólisis por liberación de tPA y de activador del plasminógeno uroquinasa (u-PA) por parte de las células leucémicas.

- *Formas localizadas*. Hemangiomas gigantes o síndrome de Kasabach-Merritt, grandes aneurismas a nivel aórtico, etc.

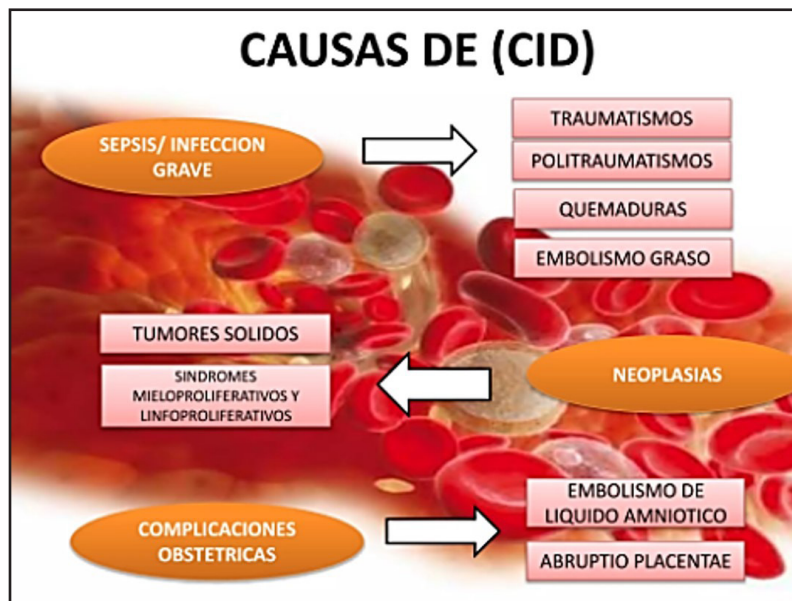


Fig. 19.37 Etiología de la CID (slideshare).

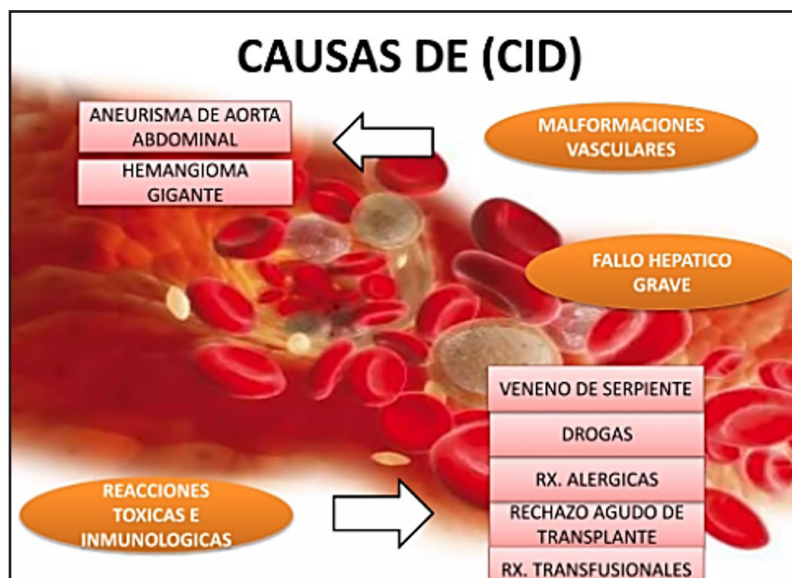


Fig. 19.38 Etiología de la CID (slideshare).

## Diagnóstico (fig. 19.39)

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO DE (CID)	
RECuento de PLAQUETAS	
TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)	
TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADA (TTPA)	50-75%
TIEMPO DE TROMBINA	
FIBRINOGENO	70-80%
PRODUCTO DE DEGRADACION DEL FIBRINOGENO (PDF) Y DIMERO D	95%
MORFOLOGIA DE SANGRE PERIFERICA (ESQUISTOCITOS)	
OTRAS: ANTITROMBINA Y PROTEINA C.	

Fig. 19.39 Diagnóstico de la CID (slideshare).

- Consumo de los factores de la coagulación: alargamiento de TP y TTPA.
- Trombocitopenia secundaria al consumo plaquetario.
- Fibrinógeno: se encuentra elevado al inicio (reactante de fase aguda).
- Aumento del dímero D: generación y lisis de la fibrina.
- Descenso de antitrombina y de las proteínas C y S.
- Aumento del PAI-1.

## Clínica

La principal manifestación clínica que acompaña a la CID es la *hemorragia* que se debe al consumo de los factores que intervienen en la coagulación. La mayoría de los pacientes presentan *hemorragias mucosas y cutáneas* de localizaciones variadas. Con menos frecuencia presentan sintomatología trombótica: *acrocianosis* o incluso *gangrena* en dedos, genitales y nariz, zonas en las que existe una reducción del flujo sanguíneo secundaria a vasoespasmo o microtrombosis.

## Enfermedades asociadas

Entre los trastornos que se asocian a la CID debemos señalar:

- *Infecciones*: sobre todo por *gérmenes gramnegativos*, debido a la liberación de endotoxinas que dañan el endotelio vascular y aumentan la expresión de FT en células endoteliales y monocitos. Una forma grave de CID se observa en las *sepsis meningocócicas* con hemorragias diseminadas, incluso en las glándulas suprarrenales, con shock y muerte. A esta entidad se la conoce como *síndrome de Waterhouse-Friderichsen*. El tratamiento de la CID en las infecciones consiste en la administración del antibiótico adecuado y en la corrección de los desequilibrios ácido-base e hidroelectrolítico.

- *Neoplasias*: carcinomas secretores (páncreas, próstata, estómago, etc.) y la leucemia de promielocitos. La patogenia es compleja, pero parece desempeñar un importante rol la liberación de material tromboplastínico (FT) en las células neoplásicas.

- *Trastornos obstétricos*: las complicaciones obstétricas asociadas con más frecuencia a la CID son: desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa, embolismo de líquido amniótico, retención de feto muerto y trastornos hipertensivos (preeclampsia y eclampsia). Además, los abortos provocados por infusión de suero salino hipertónico y los sépticos pueden acompañarse de CID. La causa parece ser debida a liberación de material tromboplastínico en el torrente circulatorio.

- *Shock y traumatismos*: el origen es complejo, asociándose hipoxia, hipertensión, acidosis y, en el caso de shock traumático, la liberación de FT por los tejidos dañados.

- *Veneno de serpiente*: la mayoría de las serpientes venenosas tienen actividad procoagulante en sus venenos, al actuar como una sustancia trombina-like.

- *Síndrome hemolítico urémico y púrpura trombótica trombocitopénica*.

## Tratamiento

- Corrección de la causa que origina la CID.
- Tratamiento sustitutivo con plasma fresco congelado: repone los factores de la coagulación y concentrados de plaquetas.
- Proteína C recombinante: reduce la mortalidad en pacientes con sepsis grave.
- Heparina: para paliar los fenómenos trombóticos. Es controvertido, ya que paralelamente aumenta los fenómenos hemorrágicos.

- **CLÍNICA:**
  - Hemorragias (equimosis, sangrado mucoso, hemorragias intestinales)
  - Trombosis (lesiones necróticas a nivel distal, hasta producir un fallo multiorgánico, por ejemplo el Sdr. de Watterhausen-Friderichsen)
- **DIAGNÓSTICO BIOLÓGICO:**
  - Aumento tiempo de coagulación
  - Trombocitopenia
  - Fibrinogeno aumentado y finalmente disminuido
  - Aumento dímero D por generación de fibrina
  - Descenso AT-III, proteína C y S
  - Aumento PAI-1
- **TRATAMIENTO:**
  - Eliminar causas
  - Plasma fresco congelado
  - Heparina (controvertido ya que aumenta hemorragias)



Sdr. de Watterhausen-Friderichsen


Fig. 19.40 Clínica, diagnóstico y tratamiento de la CID (slideshare).

### 3. Hepatopatía crónica (figs. 19.41 a 19.43)

El hígado desempeña un papel muy importante para que se mantenga el equilibrio hemostático, ya que participa activamente en la *síntesis de proteínas procoagulantes* (fibrinógeno, factores II, V, VII, etc), así como *proteínas con función inhibidora o reguladora de la coagulación* (antitrombina, proteínas C y S, etc.).

## Hepatopatía crónica

- El hígado participa en la **síntesis de proteínas procoagulantes** (fibrinogeno, factores II, V, VII) y tiene función inhibidora o reguladora de la coagulación.
- La enfermedad hepática puede producir un estado de **activación exacerbado del sistema fibrinolítico**, y en caso de cirrosis es muy frecuente la **trombocitopenia**.



coagulopatías adquiridas

Fig. 19.41 Hepatopatía crónica (slideshare).



El daño hepático causa trastornos de la hemostasia por varios motivos:

- *Disminución de la capacidad de síntesis de factores de coagulación: estado de hipocoagulabilidad.* Los factores especialmente afectados en su síntesis son: fibrinógeno, protrombina y factores V, VII y X.

- *Disminución de la  $\gamma$  carboxilación, descenso de la ingesta de vitamina K por malnutrición y disminución de la absorción de vitamina K por colestasis.*

- *El fibrinógeno se puede ver afectado en cantidad y calidad.* El descenso intenso y grave inferior a 100 mg/dl se comprueba en el fallo fulminante agudo del hígado o en situaciones de una descompensación grave hepática. Aproximadamente el 50 % de los pacientes con cirrosis hepática avanzada y cerca del 100 % de aquéllos con insuficiencia hepática aguda presentan una disfibrinogenemia adquirida, al mostrar esta proteína un contenido incrementado de ácido siálico con un comportamiento alterado.

- *Hiperfibrinólisis:* por la reducción en la síntesis de antifibrinolíticos como es la alfa2-antiplasmina y por disminución del aclaramiento de activadores como el activador del plasminógeno tisular (tPA).

- *Situaciones complejas:* existencia de una coagulación intravascular diseminada (CID) o un estado de hiperfibrinólisis.

- *Trombocitopenia:* secuestro esplénico por hiperesplenismo. Además, las hepatitis víricas o el alcohol pueden inhibir directamente la megacariocitopoyesis.

La determinación del TP, sencilla y barata, muestra una buena correlación con la gravedad del daño hepatocelular y es un predictor tan eficaz como el factor V del pronóstico del riesgo hemorrágico.

El manejo del sangrado en el hepatópata varía en función del defecto:

- *Déficit de vitamina K:* se la administra por vía oral o IV. La vía IM está contraindicada porque puede producir hematomas. La dosis es de 10 mg/día durante 3 días para reestablecer los niveles.

- *Infusiones de plasma fresco congelado:* se usan para corregir el TP prolongado de los pacientes con hepatopatías crónicas avanzadas para impedir la complicación hemorrágica. El principal inconveniente: sobrecarga hemodinámica, coexistencia de hipertensión portal y dudosa efectividad hemostática.

- *Defectos de la función plaquetaria:* se indican transfusiones de plaquetas si existe sangrado activo y el recuento es inferior a 50.000/ $\mu$ l. La *desmopresina* o DDAVP puede acortar de forma transitoria el tiempo de hemorragia en pacientes cirróticos.

- *Antifibrinolíticos:* ácido *tranexámico* y *épsilon-aminocaproico*. Se recomienda en caso de extracciones dentarias y como hemostático local en caso de gingivorragias o epistaxis.

- *Complejo protrombínico:* se emplea en casos de emergencia vital por su potencial efecto trombogénico, aunque con los nuevos preparados, carentes de factores activados, este riesgo ha disminuido notablemente. El factor VII recombinante activo (FVIIra) ha sido utilizado en situaciones de sangrado graves, como es el sangrado incontrolado de varices esofágicas.

### ALTERACIONES HEMOSTATICAS

- **HIPOCOAGULABILIDAD:** Fibrinógeno, protrombina, factores V, VII, X ↓
- **HIPERFIBRINOLISIS:** síntesis antifibrinolíticos ( $\alpha$ -2 antiplasmina) ↓
- **TROMBOCITOPENIA:** relacionada con hiperesplenismo.

### CLÍNICA

- Los pacientes con hepatopatías estables no suelen sangrar.
- El cuadro hemorrágico se precipita por complicaciones de la propia enfermedad: rotura varices esofágicas o una CID por necrosis hepática aguda.

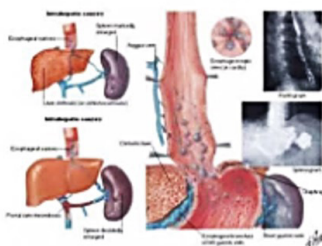



Fig. 19.42 Clínica de la hepatopatía (slideshare).

- **DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO**
  - Descenso tiempos de coagulación (TP t TTPA)
  - Disminución [proteínas C, S, antitrombina III] en plasma
  - Trombocitopenia
  - Aumento dímero D
- **TRATAMIENTO**
  - Desmopresina (acorta tiempo de hemorragia en pacientes con cirrosis)
  - Vitamina K (10 mg al día durante 3 días)
  - Plasma fresco concentrado (para corregir el TP prolongado)
  - Antifibrinolíticos: ácido tranexámico y aminocaproico (en caso de extracciones dentarias)
  - Complejo protrombínico



coagulopatías adquiridas

Fig. 19.43 Diagnóstico y tratamiento de la hepatopatía (slideshare).

#### 4. Inhibidores de los factores de la coagulación (figs. 19.44 a 19.46)

Son anticuerpos dirigidos contra determinados factores de la coagulación. Los más comunes se dirigen contra los factores VIII, IX, V y XIII. A diferencia de lo que ocurre cuando se produce un déficit de factor, cuando existe un inhibidor plasmático, las pruebas de coagulación que se hallan alteradas no se corrigen al mezclar plasma del paciente con otro normal.

##### a. Inhibidores del factor VIII

Se observan en el 20-35 % de los hemofílicos que han recibido tratamiento. El inhibidor se dirige contra la parte coagulable del factor VIII, aunque también se han descrito contra el factor de von Willebrand. El anticuerpo suele pertenecer a la subclase IgG.

En otras ocasiones, estos anticuerpos pueden aparecer en pacientes sin hemofilia. Es una enfermedad grave pero poco frecuente que afecta a 1/106 habitantes. Aparece en torno a los 50 años y afecta a ambos sexos por igual, aunque en el 13 % de los casos es secundario al embarazo. En más de un tercio de los casos es idiopático. La causa más frecuente es la asociación con enfermedades autoinmunes (LES, enfermedad inflamatoria intestinal).

##### Clínica

Curso variable, pero no suele asociarse a hemorragias graves. Hasta en un tercio de los casos, el cuadro remite de forma espontánea.

##### Tratamiento

Detener la hemorragia e inhibir la síntesis del anticuerpo. Para el primer objetivo se puede administrar factor VIII, factor VII recombinante activo o complejo protrombínico. Para la erradicación del inhibidor se utiliza tratamiento inmunosupresor.

##### b. Anticuerpos antifosfolípidos

En determinadas situaciones clínicas se ha descrito la presencia de anticuerpos con actividad antifosfolípido que suelen cursar con prolongación del TTPA y que no presentan una tendencia hemorrágica, sino que más bien se asocian a un mayor riesgo trombótico. Este tipo de anticuerpos se han descrito en

pacientes con LES y en otras conectivopatías, pero también se ha encontrado tras exposición a fármacos, infecciones, SIDA, síndromes linfoproliferativos y en individuos aparentemente sanos.

El anticoagulante lúpico engloba una serie de anticuerpos caracterizados por la capacidad de prolongar las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos que no se corrigen al añadir plasma normal pero sí con el aporte de un exceso de fosfolípidos. Los anticuerpos antifosfolípidos son una heterogénea categoría de Igs, capaces de unirse a complejos proteína-fosfolípido inmovilizados en superficies en fase sólida y que se detectan mediante técnicas de enzimoimmunoensayo. Entre los anticuerpos antifosfolípidos se encuentran: anticuerpos anticardiolipina, anti- $\beta$ 2-glicoproteína I, antifosfatidilserina y antiprotrombina.

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un trastorno autoinmune caracterizado por la presencia de trombosis vascular o enfermedad gestacional y por la presencia de anticuerpos antifosfolípido. Los pacientes con manifestaciones trombóticas habitualmente son tratados con anticoagulantes orales (acenocumarol o warfarina), para conseguir un cociente internacional normalizado (INR) entre 2 y 3. En el caso de la enfermedad gestacional, el embarazo de estas pacientes se maneja con dosis profilácticas de heparina de bajo PM y ácido acetilsalicílico en dosis bajas (80-100 mg/día).

### Inhibidores de los factores de coagulación (Factor VIII)

- Aparece alrededor de los 50 años, en ambos sexos (aunque hay asociación en el embarazo). El anticuerpo inhibidor es un IgG que va actuar sobre el factor VIII (Hemofilia A). Se asocia a enfermedades autoinmunes en el 50% de los casos, causas obstétricas y fármacos (penicilina, sulfamidas).

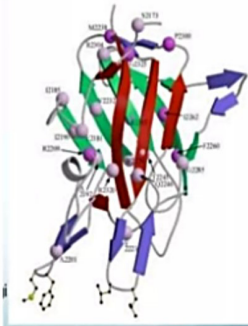


Fig. 19.44 Inhibidores de los factores de la coagulación (slideshare).

## Inhibidores de los factores de la coagulación

- Anticuerpos dirigidos generalmente contra el factor VIII (Hemofilia adquirida).
- El inhibidor es de tipo IgG y se dirige contra los dominios A2 y C2 del factor VIII.
- Más de un tercio de los casos es idiopático.
- Las principales causas son:
  - Enfermedades autoinmunes (50% de los casos)
  - Causa obstétrica (13% de los casos)
  - Fármacos: penicilina, sulfamidas

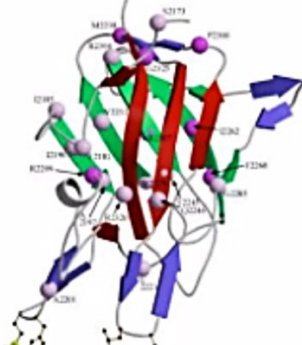


Fig. 19.45 Inhibidores de los factores de la coagulación (slideshare).

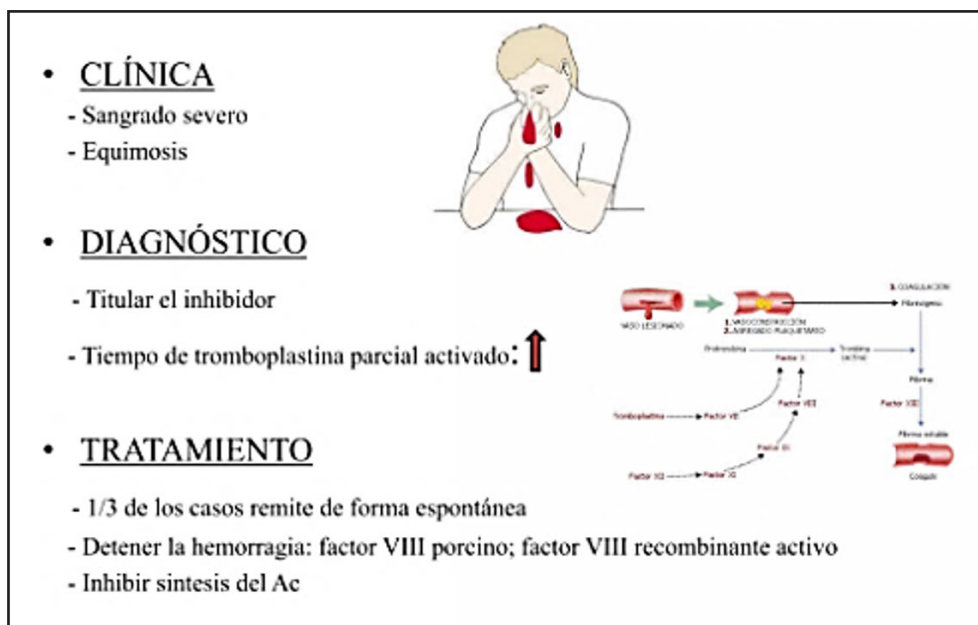


Fig. 19.46 Inhibidores de los factores de la coagulación (slideshare).

## Referencias

- Angelini D, Sood SL. Managing older patients with hemophilia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program: 41-7, 2015.
- Beato Merino MJ et al. Características clínicas e histopatológicas de las principales causas de oclusión vascular. Parte II: Trastornos de la coagulación, émbolos y otros. Actas Dermosifiliogr (Ed. Ingles) 112 (2): 103-117, 2021.
- Calmette L, Clauser S. Enfermedad de von Willebrand. Rev Med Internac 39 (12): 918-924, 2018.
- Cantó Y et al. Interacción entre las plaquetas y la coagulación. Blood Rev 46:100733, 2021.
- Carr ME Jr, Tortella B. Emerging and future therapies for hemophilia. J Blood Med 6:245-55, 2015.
- Chaturvedi S, McCrae. The antiphospholipid syndrome: still an enigma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 53-60, 2015.
- Custodio-Chablé SJ et al. La activación plaquetaria como factor desencadenante de la inflamación y la aterosclerosis. Cir cir 88(2):233-243, 2020.
- Fischer C et al. Diferente incidencia de inhibidores para concentrados individuales de factor VIII en 1076 pacientes con hemofilia A severa no tratados previamente: datos de la cohorte. Ped J Thromb Haemost S1538-7836(22)07634-6, 2022.
- Franchini M, Mannucci PM. Acquired haemophilia A: a 2013 update. Thromb Haemost 110:1114-20, 2013.
- Giannakopoulos B, Krillis SA. How I treat the antiphospholipid syndrome. Blood 114:2020-30, 2009.
- Hermans C et al. Tratamiento de la hemofilia en 2021: elegir el tratamiento “óptimo” utilizando un enfoque integrador orientado al paciente para la toma de decisiones compartida entre pacientes y médicos. Blood Rev 52:100890, 2022.
- Hunt BJ. Bleeding and coagulopathies in critical care. N Engl J Med 370:847- 59, 2014.
- Lenting PJ et al. Hacia nuevas opciones de tratamiento en la enfermedad de von Willebrand. Hemofilia Supl 4:5-10, 2022.
- Margaritis P, High KA. Gene therapy in haemophilia; going for cure? Haemophilia 16 (Suppl 5):324-6, 2010.
- Miesbach W et al. Implicancias de la terapia génica de la hemofilia para el rol cambiante del equipo multidisciplinario. Hemofilia 28(1):e12-e14, 2022.



- Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood* 125(13):2038-44, 2015.
- Pipe SW. Hemophilia: new protein therapeutics. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 203-9, 2010.
- Rodeghiero F et al. Optimizing treatment of von Willebrand disease by using phenotypic and molecular data. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 13-126, 2009.
- Seidizadeh O et al. Enfermedad de von Willebrand tipo 2N: una actualización. *J Thromb Haemost* 19(4): 909-916, 2021.
- Tebo C et al. Hemofilia y enfermedad de von Willebrand: una revisión de la gestión del departamento de emergencias. *J Emerg Med* 58(5):756-766, 2020.
- Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 365:147-56, 2011.

## CAPÍTULO 20

# ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

### Enfermedad tromboembólica

Los *trombos* pueden ser arteriales, venosos, cardíacos o microtrombos. Se forman trombos rojos (trombosis arterial) o blancos (trombosis venosa) (fig. 20.1).

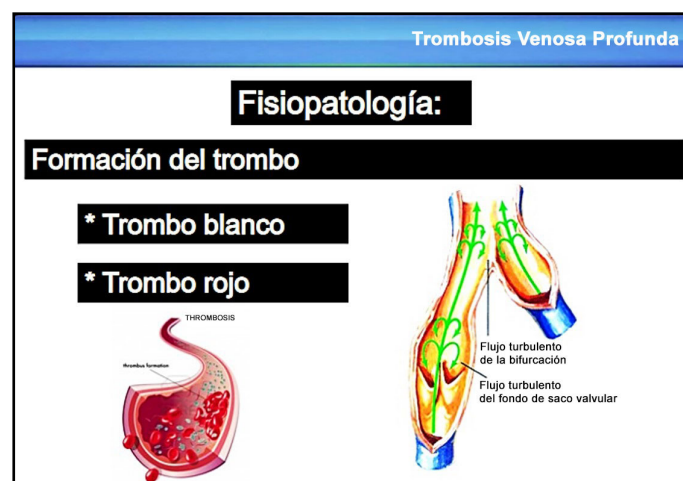


Fig. 20.1 Formación del trombo (slideplayer).

### 20.1 Trombosis arterial

Consiste en la *formación de trombos en el interior de una arteria* que ocluyen de forma total o parcial la luz del vaso. La trombosis arterial genera *isquemia* en la región anatómica irrigada por la arteria obstruida. Su intensidad depende del grado de obstrucción y de su velocidad de instauración. La liberación de fragmentos del trombo puede dar lugar a *episodios de embolias distales*.

- *Trombo arterial o trombo blanco*: pequeño, de color blanquecino y se encuentra adherido al endotelio. Histológicamente, se observa la existencia de una lesión endotelial que deja al descubierto colágeno subendotelial al que se han agregado plaquetas, dando lugar al llamado *clavo plaquetario*.

- *Trombo mixto*: depósito alternante de placas rojas (hematíes englobados en la red de fibrina) y blancas (agregados plaquetarios).

- *Factores predisponentes*: ateromatosis, traumatismos, conectivopatías, hipertensión arterial, ingesta de anticonceptivos orales, hipercolesterolemia, tabaquismo, obesidad, sexo masculino y edad avanzada. La más importante actualmente es la *ateromatosis*, ya que, aparte de ser un trastorno muy frecuente, existe una marcada relación entre la gravedad del ateroma y la incidencia de trombosis.

- *Placa de ateroma*: constituye una lesión de la capa íntima de la pared vascular que ocasiona una protrusión de la misma hacia la luz del vaso, con la consiguiente modificación del flujo sanguíneo. Esta favorece la aparición de una lesión endotelial que permite el contacto del subendotelio con el torrente sanguíneo y provoca la adhesión de las plaquetas al colágeno subendotelial favoreciendo la activación/agregación plaquetarias. Esto activa la cascada de la coagulación, con la consiguiente formación de una malla de fibrina que atrapa los elementos formes de la sangre y activa nuevas plaquetas.

## 20.2 Trombosis venosa

La *enfermedad tromboembólica venosa* (ETEV) es una entidad episódica de carácter multifactorial que surge por la concurrencia en un individuo de uno o más factores precipitantes, no siempre evidentes.

- *Factores predisponentes*: edad avanzada, inmovilización, cáncer, embarazo y puerperio, obesidad, várices, consumo de anticonceptivos orales o terapia hormonal sustitutiva, intervenciones quirúrgicas, traumatismos, viajes de larga distancia, etc.

- *Trombo venoso o rojo*: se debe al depósito de hematíes. Su aparición se debe a estasis venosa en la zona de las cúpulas de las válvulas venosas y desencadena una disminución de la solubilidad de factores procoagulantes que permite la formación del coágulo de fibrina. El depósito inicial de fibrina favorece la agregación plaquetaria y su consiguiente activación. Histológicamente, presenta una estructura laminar en la que los elementos formes se van agregando de manera progresiva. Esta acumulación de elementos formes justifica el gran tamaño que pueden llegar a alcanzar. El trombo venoso no se adhiere al endotelio y está formado por una cabeza, un cuerpo y una cola que flota en el torrente circulatorio, con el consiguiente riesgo de producir una *embolia*.

**Enfermedad tromboembólica venosa (ETEV)**: presenta dos principales manifestaciones clínicas: la *trombosis venosa profunda* (TVP) que afecta a las extremidades inferiores y la *trombosis embólica pulmonar* (TEP).

## 20.3 Triada de Virchow

Hipercoagulabilidad de la sangre, lesión endotelial y estasis venoso (figs. 20.2-20.3).

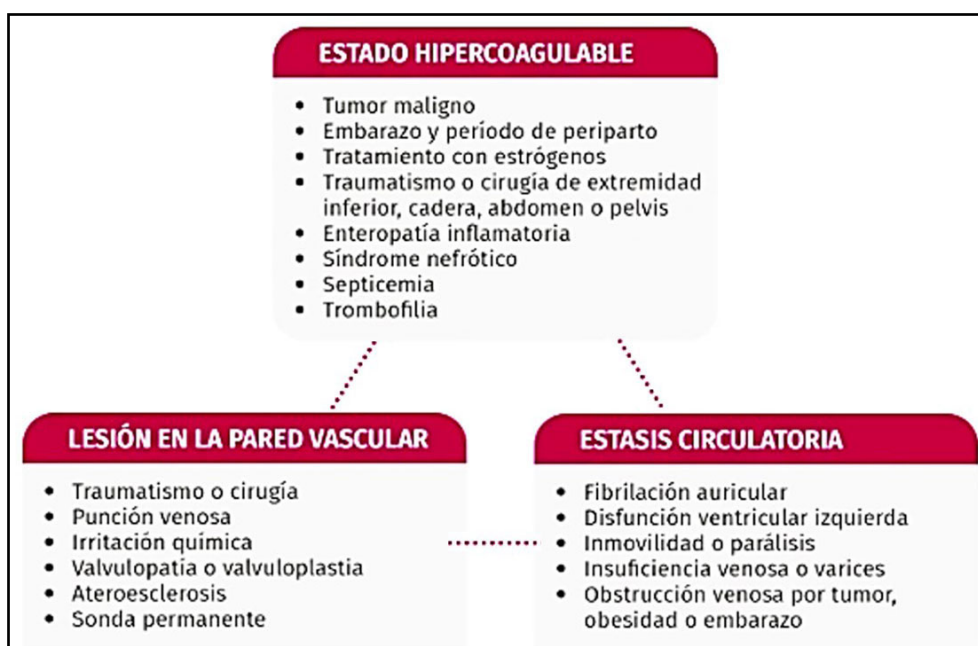


Fig. 20.2 Triada de Virchow (slideplayer).

**A. Estasis venosa:** inmovilidad, várices, edad avanzada, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), sedentarismo, obesidad.

**B. Hipercoagulabilidad de la sangre:** activación de la coagulación y formación de fibrina.

La *hipercoagulabilidad o trombofilia* se define como aquella situación anormal de la sangre circulante en la que se requiere un menor estímulo para provocar la aparición de trombosis.

**a. Primarias (hereditarias o adquiridas).**

- *Deficiencia de:* antitrombina III, proteína C, proteína S, hipoplasminogenemia, factor XII.

- *Resistencia a:* proteína C activada, factor V de Leyden, disfibrinogenemia.

**b. Secundarias:** ACO, neoplasias, anticoagulante lúpico, diabetes mellitus, dislipemias, síndrome nefrótico, CID, embarazo, puerperio, sepsis, desnutrición, policitemia, intervenciones quirúrgicas, síndromes mieloproliferativos.

**c. Alteración endotelial:** favorece la agregación plaquetaria y la activación de la coagulación. Causas: arterioesclerosis, trauma, cirugía reciente, infecciones, cateterismo venoso. La causa más frecuente de lesión endotelial es la *arteriosclerosis*.



Fig. 20.3 Triada de Virchow (slideplayer).

## 20.4 Trombofilias

### 1. Trombofilia primaria hereditaria

Cursa con *episodios tromboembólicos debidos a causas genéticas*. Es un trastorno multigénico. Las alteraciones genéticas en uno o más genes en muchas ocasiones no son suficientes por sí mismas para provocar un episodio trombótico y la aparición de trombosis está vinculada a un estímulo trombogénico ambiental concomitante. Un ejemplo de especial de interacción entre gen y ambiente en esta enfermedad es el sinergismo entre el consumo de anticonceptivos orales y algunas alteraciones trombofílicas, como el factor V de Leiden que aumenta de 30 a 50 veces el riesgo de trombosis.

Clínicamente se observa en el territorio venoso de las extremidades inferiores, aunque también puedan aparecer en otras áreas como la región portomesentérica o los senos venosos cerebrales. La aparición del primer episodio trombótico se produce en jóvenes, antes de los 45 años de edad. Otras características clínicas de la trombofilia primaria son el aumento en la incidencia de recurrencias trombóticas y la existencia de una historia familiar relevante de episodios trombóticos.



El paciente afectado de trombofilia sin factores de riesgo adicionales que presente su primer episodio trombótico debe seguir una pauta temporal de tratamiento anticoagulante convencional. En los pacientes que han padecido más de un episodio trombótico debe considerarse la anticoagulación indefinida.

## 2. Deficiencia de las proteínas inhibidoras de la coagulación: antitrombina y proteínas C/S

### a. Deficiencia de antitrombina (AT)

La **antitrombina (AT)** es una alfa2-globulina de síntesis hepática que ejerce una importante función como regulador fisiológico de la formación de fibrina mediante la inactivación de los factores XIIa, XIa, IXa, Xa y IIa y plasmina. Dicha función inhibitoria se ve especialmente potenciada en presencia de proteoglicanos de la pared vascular y de heparina. La prevalencia de la deficiencia congénita de AT en la población general es baja, oscilando en diversos estudios entre el 0,02 % y el 0,4 %, mientras que se aproxima al 1 % en pacientes no seleccionados con ETEV. La transmisión de la deficiencia de AT es autosómica dominante y la mayoría de los afectados son heterocigotos, con niveles de AT entre el 40 % y el 70 %, siendo muy raros los casos homocigotos. La existencia de una deficiencia de AT multiplica hasta por 50 veces el riesgo de ETEV, aunque la expresividad clínica es heterogénea en función del defecto molecular.

Se distinguen dos tipos de deficiencia de AT:

- **Tipo 1:** se caracteriza por un descenso tanto de la actividad funcional como de los niveles anti-génicos, como consecuencia de una disminución en la síntesis de la proteína y se asocia a un mayor riesgo trombótico.

- **Tipo 2:** menos frecuente, se caracteriza por una reducción en la actividad funcional con normalidad de los niveles antigénicos. El tipo 2 se subdivide a su vez en tres subtipos en función de la localización del defecto: lugar de unión de la heparina, sitio reactivo o ambos. La deficiencia de AT puede condicionar cierto grado de resistencia a la heparina, por lo que en algunas situaciones clínicas como el parto y procedimientos quirúrgicos, la administración de concentrados de AT (30-50 U/kg) podría ser beneficiosa.

### b. Deficiencia de proteína C (PC)

La **proteína C (PC)** es una glicoproteína dependiente de la vitamina K de síntesis hepática. La PC es activada por el complejo trombina-trombomodulina en la superficie endotelial. La PC activada (PCa) degrada los factores Va - VIIIa y requiere la presencia de la proteína S (PS) como cofactor. La prevalencia del déficit de PC en la población general oscila entre 1:200 y 1:700 y en pacientes con trombosis venosa no seleccionados es del 3 %. El déficit de PC se asocia a una elevación del riesgo de trombosis de entre 2 y 6 veces. La incidencia de homocigosidad es de 1 por cada 500.000 individuos. En este último caso, se desarrolla un cuadro grave a las pocas horas del nacimiento, conocido como *púrpura neonatal fulminante*, que cursa con trombosis en la microcirculación y CID. El tratamiento es urgente: concentrados de PC o plasma.

Desde el punto de vista fenotípico, se pueden distinguir dos tipos de deficiencia de PC:

- **Tipo 1:** caracterizado por un descenso tanto en la actividad funcional como en los niveles antigénicos.
- **Tipo 2:** en el que la baja actividad funcional contrasta con niveles antigénicos normales, como expresión de la existencia de una molécula anormal. La deficiencia de PC se transmite de modo autosómico dominante, si bien algunos estudios en homocigotos sugieren que algunos defectos pueden transmitirse con un patrón autosómico recesivo.

Un dato relevante en estos pacientes es la posibilidad de desarrollar *episodios de necrosis cutánea* al comenzar la terapia anticoagulante con dicumarínicos, debido a una mayor disminución de los niveles de PC. En estos casos debe interrumpirse el tratamiento anticoagulante oral, administrar vitamina K e iniciar la anticoagulación con heparina.

### c. Deficiencia de proteína S (PS)

La PS es una glicoproteína dependiente de la vitamina K, cuya función es actuar como cofactor de la PC en la degradación de los factores Va y VIIIa. La PS circula en forma libre en un 40 %, y en el resto lo hace unida a la fracción C4b del complemento, la cual es inactiva como cofactor de la PC. La prevalencia de la deficiencia de PS en la población general no se conoce con exactitud, mientras que en pacientes con trombosis no seleccionados es del 1-2 %. La evidencia sobre el riesgo trombótico inherente a la deficiencia de PS parece menor que para la PC. El déficit de PS es considerado como un defecto hereditario con un patrón autosómico dominante.

Se distinguen tres tipos distintos de déficit de PS:

- **Tipo 1:** caracterizado por una disminución de la concentración antigénica de PS total y libre y de la actividad funcional.
- **Tipo 2:** con niveles antigénicos normales de PS total y libre, y caracterizado por una reducción de la actividad funcional.
- **Tipo 3:** con niveles normales de PS antigénica total y una disminución tanto de la PS libre como de la actividad funcional.

La clínica trombótica asociada a la deficiencia de PS presenta características similares a las descritas en la de la PC. Las recomendaciones profilácticas y terapéuticas son coincidentes con el déficit de PC. En caso de deficiencia grave o de aparición de necrosis dérmica o púrpura fulminante puede utilizarse plasma fresco.

### c. Resistencia a la proteína C activada/factor V Leiden (RPCa)

Mediante el estudio de los inhibidores naturales de la coagulación (AT, PC, PS) es posible encontrar un factor de riesgo genético en un 5 %) de pacientes con ETEV. La alteración responsable de los casos de RPCa es una sustitución del aminoácido 506 de la molécula del factor V (glutamina en lugar de arginina). Esta sustitución es consecuencia de una mutación puntual (guanina por adenina) en un nucleótido del gen del factor V, mutación que fue denominada *factor V Leiden*.

El *factor V Leiden* es la causa más frecuente de trombofilia hereditaria en la raza caucásica. La PCa inactiva al factor V activado mediante una proteólisis. La transmisión del *factor V Leiden* es de carácter autosómico dominante. Su presencia aumenta el riesgo de padecer trombosis venosa de 3 a 5 veces en portadores heterocigotos y es mayor en los portadores homocigotos. La RPCa puede ser de origen genético o adquirido. Entre las causas adquiridas de RPCa: embarazo, consumo de anticonceptivos orales o mieloma múltiple.

### d. Mutación G20210A de la protrombina

Esta mutación consiste en una sustitución (guanina por adenina) de un nucleótido que se encuentra en la región 3' no traducida del gen de la protrombina. Esta variante se ha asociado a la presencia de mayores niveles de protrombina en plasma que pueden ser responsables de un aumento del riesgo trombótico. Los portadores heterocigotos de la mutación tienen un riesgo de padecer un episodio de ETEV 3 veces mayor que los no portadores. El diagnóstico del *factor V Leiden* y la *mutación 20210A* de la protrombina se realiza mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que permiten saber si un paciente es portador de dichas mutaciones.

- *Factor VIII:* constituye un factor de riesgo de ETEV y de recurrencia trombótica. El grupo sanguíneo O tiene valores más elevados. Sin embargo, la agregación familiar persiste después de ajustar el efecto del grupo sanguíneo, por lo que deben existir otros factores genéticos no identificados en la regulación de la concentración plasmática del factor VIII que expliquen la tendencia familiar a presentar niveles plasmáticos elevados.

- *Fibrinógeno y factores IX o XI:* parecen asociarse a un aumento del riesgo de ETEV.

- *Anticuerpos antifosfolípido (AAF):* los AAF están dirigidos frente al complejo formado por fosfolípidos aniónicos y determinadas proteínas. Los de mayor interés clínico son: anticardiolipina, anti-beta2-glicoproteína y anticoagulante lúpico. A diferencia de las alteraciones anteriores, de carácter here-

ditario, los AAF constituyen una causa de trombofilia primaria adquirida. El síndrome antifosfolípido (SAF) se caracteriza por la asociación de episodios trombóticos, abortos a repetición, trombopenia y presencia de AAF. La presencia de AAF supone un aumento del riesgo de *trombosis*. Desde el punto de vista terapéutico, se utiliza el tratamiento anticoagulante indefinido.

## 20.5 Factores de riesgo

Adquiridos, congénitos, según etiopatogenia, por hipercoagulabilidad (figs. 20.4 a 20.6).

**Factores de riesgo**

*Adquiridos*

**Generales:** Edad, obesidad, inmovilidad, ETEV previa, embarazo, puerperio, anticonceptivos orales, estrógenos. síndrome de la clase turista, varices.

**Cirugía / Traumatología:** Cirugía > 30', edad > 40 años, inmovilización / escayolas.

**Médicos:** IAM, ICC, insuficiencia respiratoria aguda, EPOC, infecciones, ictus, parálisis, ac. Antifosfolípidos, diabetes mellitas, neoplasias, quimioterapia, hemopatías malignas.

**Congénitos:** Déficit de antotrombina-III., déficit de proteína C, déficit de proteína S, resistencia a la proteína C activada., factor V de Leiden, mutación G-20210 A de la protrombina, disfibrinogenemia, alteración de la fibrinólisis, hiperhomocisteína, aumento del factor VIII.

Fig. 20.4 Factores de riesgo adquiridos y congénitos (slideplayer).

**Factores de riesgo**

**Según etiopatogenia**

**Lesiones parietales:**

- Traumatismos (químicos, mecánicos, etc).
- Inflamatorias (infecciosas).
- Procesos autoinmunes.
- Isquémicas, venas varicosas.
- Historia previa de TVP.

**Éstasis venosa:**

- Edad.
- Cardiopatías.
- Estados de shock: Éstasis y alteraciones de la coagulación secundarios (p.ej. politransfusiones).
- Varices e hipotonía venosa.
- Reposo e inmovilidad (aquí podríamos incluir el Síndrome de la clase turista.).
- Compresiones.
- Alteraciones respiratorias.

Fig. 20.5 Factores de riesgo según etiopatogenia (slideplayer).

# Factores de riesgo

## Hipercoagulabilidad:

- Grupo sanguíneo A.
- Anticonceptivos orales.
- Embarazo, puerperio y abortos.
- Obesidad.
- Neoplasias.
- Alteraciones hematológicas.
- Transfusiones.
- Infecciones.
- Cirugía (es con diferencia la causa más frecuente de TVP). En los pacientes operados por afecciones intraabdominales la frecuencia puede superar el 25%, siendo mucho más elevada en enfermos traumatológicos o sometidos a cirugía ortopédica de rodilla o cadera. En cuanto a la cirugía ginecológica, la transabdominal presenta un índice de TVP significativamente superior a la vía vaginal).
- Trombofilias.
- Otras circunstancias (diversas enfermedades se han asociado con ETEV, si bien la vinculación etiopatogénica no siempre está clara. Se mencionan diabetes mellitas, colitis ulcerosa, hernia de hiato, enfermedad de Cushing, gota, hemocistinuria, síndrome de Behçet, hiperlipidemias, alcoholismo, desnutrición, artritis, MPOC. También algunos medicamentos aparte de los ya mencionados anticonceptivos orales y estrógenos, los corticoides, el ácido épsilon-amino-caproico y varios antibióticos.

Fig. 20.6 Factores de riesgo por hipercoagulabilidad (slideplayer).

- **Enfermedad tromboembólica venosa (ETEV):** es un proceso caracterizado por una *trombosis venosa* con un posible desprendimiento del trombo que determina una *embolia pulmonar (EP)*. La trombosis venosa puede ser *profunda o superficial*.

## 20.6 Trombosis venosa profunda (TVP) (fig. 20.7)

Condición en la que se forma un trombo en una o más venas profundas, por lo general en las extremidades inferiores.

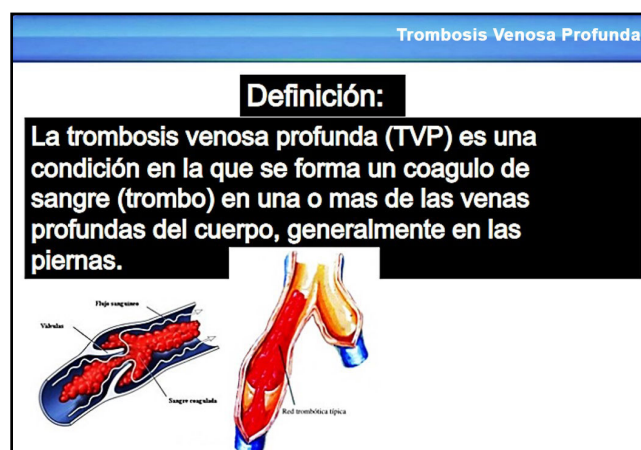


Fig. 20.7 TVP (slideplayer).



## Clasificación de TVP (fig. 20.8)

**a. Etiopatogénica:** primarias (idiopáticas) y secundarias.

**b. Localización:** extremidades inferiores (distal: senos venosos de la pantorrilla) o proximal (ilio-femoral), extremidades superiores, otras: venas mesentéricas.

**c. Presentación clínica:** asintomáticas, sintomáticas (con/sin complicación embólica).

Los pacientes con TVP presentan una clínica poco específica, caracterizada por dolor y empastamiento a la palpación en la extremidad afectada. La liberación de parte del coágulo en el torrente circulatorio puede dar lugar a episodios de *embolia pulmonar* que pueden llegar a comprometer la vida de los pacientes. Las manifestaciones clínicas de la EP también son inespecíficas e incluyen disnea, dolor torácico o esputos hemoptoicos. Debido a la escasa especificidad de los signos y síntomas de la ETEV, ésta siempre se debe confirmar mediante pruebas objetivas: ecografía Doppler y angiografía por tomografía computarizada.

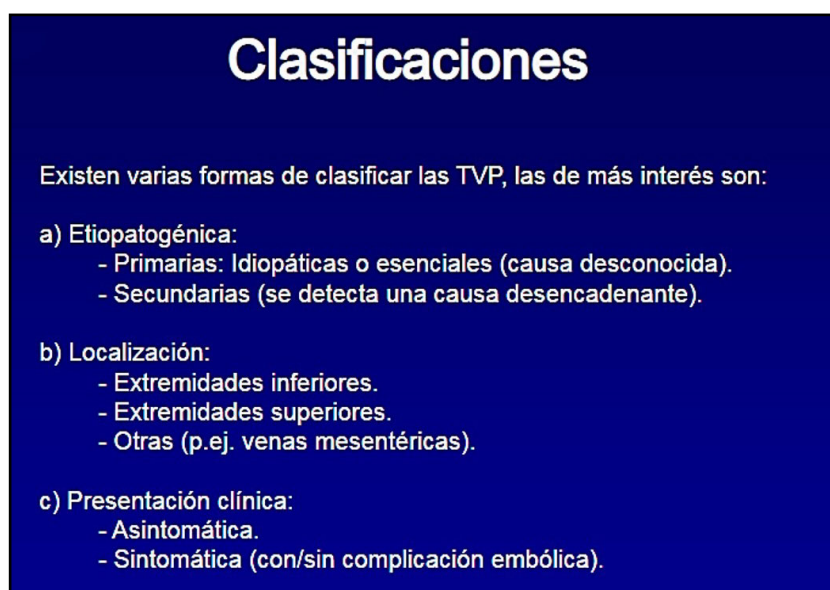


Fig. 20.8 Clasificación de la TVP (slideplayer).

## Diagnóstico (figs. 20.9 a 20.14)

Ecografía Doppler, flebografía, pletismografía, RMN, angio-TAC, ultrasonografía Doppler, dímero D.



Fig. 20.9 Diagnóstico de la TVP (slideplayer).

## Exploraciones complementarias

### *Dímero-D*

El dímero-D es un péptido producido por la acción de la plasmita sobre la fibrina durante el fenómeno de la fibrinólisis.

La ausencia de valores elevados de dímero-D en plasma teóricamente sugiere que la trombosis no se ha producido. De este concepto deriva la aplicación del dímero-D como método de cribado de la enfermedad trombo-embólica venosa.

Aparte del dímero-D, existen otros marcadores que presentan un valor limitado en el diagnóstico de la TVP:

- Fragmentos 1+2 de la protrombina (F1+2)
- Fibrinopéptido A (FpA)
- Complejos trombina-antitrombina III (TAT)

Fig. 20.10 Dímero D, fragmentos de protrombina, fibrinopéptido, TAT (slideplayer).

## Exploraciones complementarias

### *Ultrasonografía Doppler*

Los ultrasonidos son muy empleados en el diagnóstico de enfermedades vasculares. Su fundamento físico es el efecto Doppler: la frecuencia del sonido es directamente proporcional a la velocidad de las partículas en movimiento. Diremos de forma esquemática que estudia la velocidad del flujo sanguíneo.

La ultrasonografía trata de demostrar la existencia o no de un sistema venoso profundo permeable en toda su extensión.

El Doppler tiene la limitación de ser poco sensible en trombosis de la pantorrilla y trombosis parietales no oclusivas, que también pueden ser embolígenas. Tampoco distingue entre oclusión venosa por trombosis y compresión extrínseca, siendo asimismo impreciso al valorar las retrombosis. Entre las venas que son inaccesibles a este método de exploración están la iliaca interna y venas pélvicas, la femoral profunda y los sinusoides de los músculos de la pantorrilla.

Fig. 20.11 Ultrasonografía Doppler (slideplayer).

## Exploraciones complementarias

### *Eco-Doppler venoso*

Considerada la principal y primera prueba diagnóstica en los casos de TVP, por su elevada sensibilidad y especificidad.

La utilización de un sistema doble, con dos transductores (técnica dúplex-scanning) permite la visualización de las venas profundas (estudio morfológico) y el registro de las señales doppler (estudio funcional). Además puede incorporar el color a sus imágenes (triplex).

Existen numerosos signos ecográficos (siendo el principal la imposibilidad de compresión de la luz de la vena) y ultrasonográficos de trombosis.

Fig. 20.12 Eco-Doppler venoso (slideplayer).

# Exploraciones complementarias

## *Flebografía*

La flebografía es el procedimiento más seguro y fiable para establecer la existencia, localización, extensión y características de la trombosis (adherente o flotante), así como el período de recanalización (y situaciones funcionales posteriores, síndrome postflebitico), de forma que sirve para valorar la fiabilidad de otros procedimientos diagnósticos.

A pesar de su efectividad, el hecho de ser una técnica cruenta (no exenta de riesgos y complicaciones) y costosa, limita su práctica a indicaciones concretas.

Fig. 20.13 Flebografía (slideplayer).

# Estrategia diagnóstica

Respecto a la estrategia diagnóstica existen varias, basadas en la clínica, en los factores de riesgo, en la determinación del Dímero-D, y en la realización de la Ecografía-Doppler.

Así, un resumen de la situación actual del diagnóstico de la TVP sería:

- Sospecha = Clínica
- Predicción clínica = Test de Wells (o similares)
- Predicción analítica = Dímero-D
- Confirmación = Exploración complementaria
- Flebografía (invasiva) = Prueba oro
- Eco-Doppler (no invasiva) = Primera elección
- Pletismografía = Poco empleada
- RM = La promesa
- TAC = Necesita más datos
- Técnicas isotópicas = En desarrollo

Fig. 20.14 Estrategia diagnóstica (slideplayer).

## Clínica (figs. 20.15 a 20.20)

La TVP tiene una presentación clínica variable. Puede ser asintomática o presentar manifestaciones clínicas que se relacionan con la localización, propagación del trombo, grado de la inflamación, componente arterial espástico y eventual embolismo (fig. 20.15).

# Clínica

Una TVP puede ser asintomática

Las manifestaciones clínicas se relacionan con la localización, extensión y rapidez de propagación del trombo, grado y carácter de la inflamación, componente arterial espástico y con el eventual embolismo pulmonar que en ocasiones resume toda la sintomatología

Por tanto, la presentación clínica de la TVP es muy variable

Fig. 20.15 Clínica de la TVP (slideplayer).



La TVP tiene una presentación clínica variable. Puede ser asintomática o presentar manifestaciones clínicas que se relacionan con la localización, propagación del trombo, grado de la inflamación, componente arterial espástico y eventual embolismo.

Presenta: dolor, edema blando con fóvea central, calor local, cianosis/eritema, *signo de Homans*: dolor en la parte alta de la pantorrilla al hacer dorsiflexión del tobillo con rodilla en flexión de 30° (fig. 20.16).

Manifestaciones clínicas:
1.Dolor.
2.Edema blando y fóvea al principio del proceso.
3.Calor local.
4.Cambios en el color de la piel: cianosis, eritema
5.Signo de Homans:
Presencia de dolor en la parte alta de la pantorrilla al realizar la dorsiflexión del tobillo con tobillo con la rodilla flexionada en un ángulo de 30°.

Fig. 20.16 Clínica de la TVP (slideplayer).

En la fig. 20.17 se muestran los *signos generales de la TVP*: discreta hipertermia, taquicardia, taquipnea, inquietud, dolor torácico, sensación de pesadez en la pierna, hipercoagulabilidad.

Signos generales
Permite iniciar un proceso diagnóstico-terapéutico precoz; deben tenerse siempre presentes en el postoperatorio o en períodos prolongados de inmovilización:
<ul style="list-style-type: none"><li>• Discreta hipertermia (&lt; 38°C)</li><li>• Taquicardia no concordante con la hipertermia</li><li>• Taquipnea en relación con el pulso y la temperatura</li><li>• Inquietud y sensación de intranquilidad o angustia</li><li>• Dolores torácicos, a veces con accesos de tos e incluso discreta disnea de escasa duración</li><li>• Síntomas poco precisos como sensación de peso en la extremidad, calambres, disestesias</li><li>• Estado de hipercoagulabilidad sanguínea, mayor que la habitual del postoperatorio</li></ul>

Fig. 20.17 Signos generales de la TVP (slideplayer).



En la **figs. 20.18 a 20.20** se muestran los *signos locales de la TVP*: dolor, edema, signos cutáneos: *flegmasia alba dolens*, *flegmasia cerulea dolens* (cianosis), cordón venoso, alteraciones de las venas superficiales, signos pélvicos por trombosis ilio-femoral: disuria, polaquiuria y tenesmo vesical.

## Signos locales

**1.- Dolor.** Síntoma más frecuente y precoz. De intensidad variable, continuo e incrementado con los movimientos de la extremidad; su génesis es la éstasis y la reacción inflamatoria de la pared venosa. La localización más común es la masa muscular de la pantorrilla y se proyecta sobre los trayectos venosos: hueco poplíteo, canal de Hunter y hasta el triángulo de Scarpa. Este dolor, cuando no es espontáneo puede intensificarse por diversas maniobras exploratorias.

- a) La palpación / presión sobre diversas zonas (interlínea gemelar, hueco poplíteo, músculos adductores, triángulo de Scarpa) al comprimir trayectos venosos afectados, provoca /acentúa el dolor. Signo de Denecke-Payr, signo de Payr.
- b) Maniobra de Homans: Dolor en pantorrilla mediante la dorsiflexión forzada del pie, con el paciente en decúbito, al alargar las venas de la pantorrilla.
- c) Palpación muscular de la pantorrilla: Enfermo en decúbito supino, piernas flexionadas en ángulo recto y pies apoyados en plano duros, en caso de TVP se produce dolor, y se percibe una masa muscular tensa, infiltrada, engrosada y difícil de movilizar.
- d) Maniobra de Lowenberg.
- e) Movilización: A menudo el paciente siente poco dolor en decúbito, pero éste se intensifica al sentarse con las piernas colgando o durante la marcha, que incluso le obliga a cojear.

**Fig. 20.18 Signos locales de la TVP: dolor** (slideplayer).

**1. Dolor:** de intensidad variable. Se debe a estasis e inflamación. Localización más frecuente: pantorrilla. Proyección: hueco poplíteo, canal de Hunter, triángulo de Scarpa. Se intensifica con estas maniobras con la presión en los trayectos venosos; maniobra de Homans; pantorrilla.

## Signos locales

**2.- Edema.** El dolor espontáneo / provocado puede resumir toda la sintomatología local, pero frecuentemente se acompaña de edema (el otro signo característico). Aparición más o menos brusca. Inicialmente blando (fóvea), después algo indurado por participación linfática. Disminuye con el decúbito y aumenta con el ortostatismo y la marcha. Intensidad variable y generalmente progresivo, desde partes distales al muslo a medida que bloquean vías colaterales.

**3.- Signos cutáneos.** Existe una exageración del reflejo pilomotor y leve hipertermia cutánea. La piel puede adquirir diversos aspectos; en las formas mínimas, está engrosada y es difícil de pellizcar, con edemas más intensos, la piel está distendida y brillante. La coloración también varía desde el edema pálido de la *flegmasia alba dolens* (pierna blanca) hasta el cianótico de la *flegmasia cerulea dolens*. La coloración cianótica se acentúa con el declive, se hace intensa, se extiende a toda la extremidad y se acompaña de frialdad y pulso arterial apenas perceptible en la *flegmasia cerulea dolens* (flebitis azul de Gregorio), auténtica catástrofe venosa por obstrucción ilio-femoral.

**Fig. 20.19 Signos locales de la TVP: edema y signos cutáneos** (slideplayer).

**2. Edema:** de blando pasa a indurado, aumenta con decúbito, ortostatismo y marcha.

**3. Signos cutáneos:** reflejo pilomotor exagerado. Pierna pálida: *flegmasia alba dolens*. Pierna cianótica: *flegmasia cerúlea dolens*. Flebitis azul.

4. **Cordón venoso:** trombosis venosas superficiales.
5. **Alteraciones en las venas superficiales.**
6. **Signos pélvicos:** trombosis iliofemoral.

## Signos locales

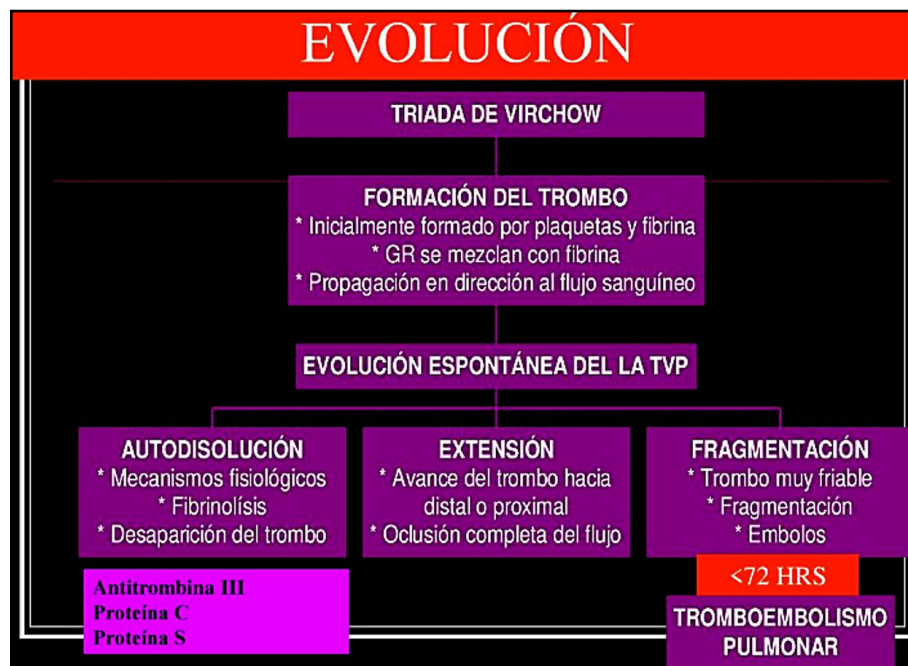
**4.- Cordón venoso .** Es más típico de las trombosis superficiales.  
En las trombosis venosas profundas solo es posible palparlo en el triángulo de Scarpa en las trombosis femorales.

**5.- Alteraciones en las venas superficiales.**

**6.- Signos pélvicos.** Se relacionan con trombosis ilio-femorales o de las venas hipogástricas: disuria, polaquiuria y tenesmo vesical.

**Fig. 20.20 Signos locales: cordón venoso, alteraciones de las venas superficiales y signos pélvicos de la TVP** (slideplayer).

**Evolución (fig. 20.21):** autodisolución, extensión, fragmentación.



**Fig. 20.21 Evolución de la TVP** (slideplayer).

### Tratamiento de la TVP (figs. 20.22 a 20.29).

*Prevenir:* la extensión del trombo, la trombosis embólica pulmonar (TEP), la recurrencia de trombosis y el desarrollo de complicaciones.

1. **Medidas generales:** reposo (venda elástica).
2. **Anticoagulantes:** heparina sódica (mucopolisacárido que actúa como anticoagulante y antitrombótico, vía IV, 7-9 días), anticoagulantes orales (4-6 meses).
3. **Antitrombóticos:** heparinas de bajo PM (HBPM).
4. **Fibrinolíticos:** estreptoquinasa, uroquinasa.
5. **Anticoagulantes plaquetarios.**
6. **Cirugía:** trombectomía.

## 7. Exámenes:

- *Tiempo de tromboplastina parcial activada (KPTT)*: mide la anticoagulación (vías intrínseca: factor IX y cofactores) y vía común (factores X - II y cofactores).
- *Tiempo de protrombina*: evalúa la vía extrínseca (12-15 segundos).

### OBJETIVOS PRIMARIOS

- Prevenir la extensión del trombo
- Prevenir TEP
- Prevenir recurrencia de trombosis
- Prevenir el desarrollo complicaciones tardías (Sd postflebítico)

**HOSPITALIZACIÓN**  
**REPOSO ABSOLUTO ( < EDEMA SINTOMATICO, < EMBOLIZACIÓN)**  
**HEPARINA EN BIC**  
**TTO ANALGÉSICO: NO USAR AAS**  
**EXÁMENES: TTPK Y TP**

Fig. 20.22 Prevención y tratamiento de la TVP (slideplayer).

### TRATAMIENTO

**PROFILAXIS**

**MECÁNICAS**  
MOVILIZACIÓN  
PRECOZ  
COMPRESIÓN  
NEUMÁTICA  
INTERMITENTE  
MEDIAS  
ELÁSTICAS

**FARMACOLÓGICAS**  
HEPARINAS  
ANTICOAGULANTES  
ORALES

**QUIRÚRGICAS**  
TROMBECTOMÍA  
FILTRO VENA  
CAVA

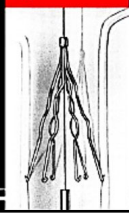
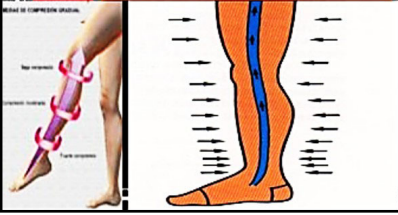


Fig. 20.23 Prevención y tratamiento de la TVP (slideplayer).

La terapéutica puede ordenarse del siguiente modo:

1.- Medidas generales:

- Descanso en cama con las EEII ligeramente elevadas (transcurridos 3-5 días del tratamiento y sin síntomas se puede iniciar deambulación)
- Vendaje o media elástica

Fig. 20.24 Tratamiento de la TVP: medidas generales (slideplayer).



## 2.- Anticoagulantes

- Heparina sódica: Tanto su metodología (dosis, duración del tratamiento, etc.) como vía de administración (evitar la vía intramuscular por riesgo de hemorragias en el músculo) han sido muy discutidas.
- Una pauta difundida es la administración IV directa de un bolus de 5.000 UI de heparina sódica. Posteriormente se administran 15.000 UI c/12h, de forma endovenosa continua, con la ayuda de una bomba de infusión.
- La heparina se mantiene 7-9 día, bajo control analítico diario (APTT). Al séptimo día se inicia la anticoagulación oral.
- Anticoagulantes orales (antivitaminas K): Se emplean como terapéutica subsiguiente de la heparina.
- Se inicia su administración (4 mg/día) entre el segundo-séptimo día iniciada la heparina, superponiendo ambas terapéuticas 48-72 horas, hasta comprobado el efecto anticoagulante de la nueva medicación (en dicho momento se puede retirar la heparina).
- Inicialmente se realizan controles diarios hasta ajustar dosis, y posteriormente cada 15-30 días.
- La anticoagulación oral se mantiene 4-6 meses (según el nivel de la trombosis, factores desencadenantes, y la presencia o no de EP).

Fig. 20.25 Anticoagulantes en el tratamiento de la TVP (slideplayer).

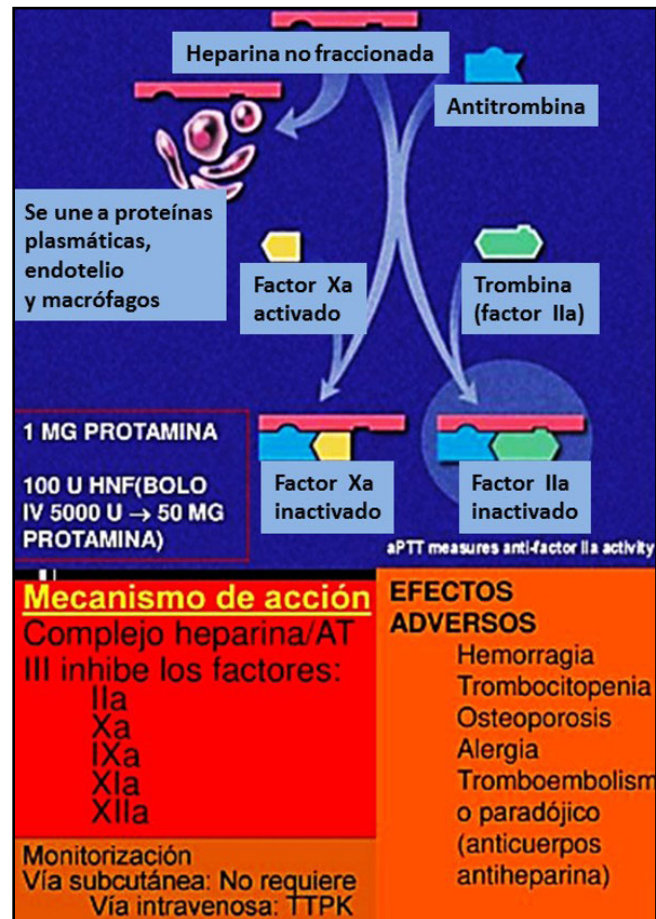


Fig. 20.26 Heparina no fraccionada (slideplayer).



### 3.- Antitrombóticos

(heparina de bajo peso molecular)

La aparición en escena de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) se ha acompañado de una serie de estudios que han demostrado sus múltiples ventajas

- Posología más sencilla y cómoda
- No precisa controles analíticos
- Menos molestias para el paciente.
- Menor morbilidad y mortalidad.
- Menor trabajo hospitalario.
- Ahorro económico.
- Posible tratamiento ambulatorio.

Fig. 20.27 Antitrombóticos (HBPM) en el tratamiento de la TVP (slideplayer).

### 4.- Fibrinolíticos

- El fundamento de la fibrinólisis no es sólo lizar el trombo y prevenir con ello la EP, sino que también al conservar las válvulas venosas previenen el síndrome post-flebitico
- Su indicación ideal es la TVP reciente (< 3 días de evolución o antes de la organización del trombo), de localización proximal (ilio-femoral) y en jóvenes. Como sus resultados no son plenamente satisfactorios, debe administrarse con criterio individual, y teniendo en cuenta las contraindicaciones (hemorragia activa, patología cerebro-vascular, operaciones recientes del SNC, traumatismos recientes, hipertensión arterial grave, embarazo)
- Los fibrinolíticos más empleados son los activadores del plasminógeno, fundamentalmente los de acción directa, uroquinasa y activador tisular.

Fig. 20.28 Fibrinolíticos en el tratamiento de la TVP (slideplayer).

### 5.- Antiagregantes plaquetarios:

- Pueden estar indicados cuando no pueden utilizarse los anticoagulantes, y con una eficacia más que dudosa

### 6.- Tratamiento quirúrgico.

- Complemento al tratamiento médico. Persigue los siguientes objetivos: evitar embolias, desobstruir el territorio venoso, prevenir el síndrome post-flebitico y en los casos de trombos infectados yugulares una sepsis
- Son indicaciones quirúrgicas: Contraindicaciones a los anticoagulantes, tratamiento médico ineficaz o inductor de complicaciones, trombosis gangrenantes, trombosis rizoméricas, trombosis sépticas, y trombosis cuya exploración flebográfica muestra un trombo flotante, sobre todo en la vena cava inferior
- Las técnicas se centran en dos posibilidades: extracción del trombo e interrupción de la vena cava inferior

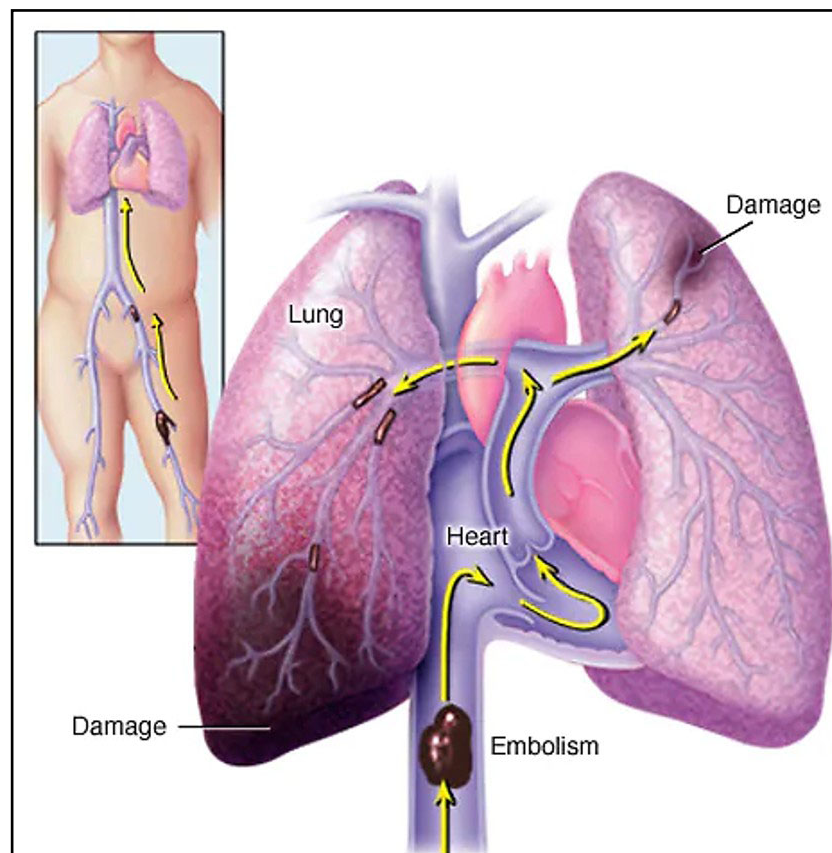
Fig. 20.29 Antiagregantes y tratamiento quirúrgico en la TVP (slideplayer).

## 20.7 Trombosis embólica pulmonar (TEP) (fig. 20.30)

En la etapa inicial la trombosis venosa es friable y existe riesgo de desprendimiento de émbolos. Cuando el trombo se organiza y se adhiere a la pared venosa, el riesgo de embolia pulmonar disminuye. Un 10% de la TEP evolucionan al infarto pulmonar.

Si el émbolo llega al lecho arterial pulmonar se produce:

- Vasoconstricción arteriolar.
- Incremento de la resistencia vascular.
- Aumento de la presión arterial pulmonar.
- Eventual fracaso del VD.
- Alteraciones respiratorias: aumento del espacio muerto alveolar y broncoconstricción.
- Disminución del surfactante con formación de atelectasias.



**Fig. 20.30 TEP** (Mayo Clinic).

### Diagnóstico

- HC.
- *Laboratorio*: leucocitosis; LDH: aumentada.
- *Gasometría arterial*: hipoxemia, hipocapnia, alcalosis respiratoria.
- *Dímero D*: aumentado.
- *Estudios de imagen*: Rx de tórax, gammagrafía pulmonar, TAC, USG venoso, Doppler color, ecocardiografía, angiografía.

## Rx de tórax (figs. 20.31 a 20.34)

### TEP sin infarto:

- Atelectasias laminares.
- Oligohemia (signo de Wetermark).
- Agrandamiento de la arteria pulmonar (signo de Fleischner).
- Cor pulmonale.
- Pérdida de volumen pulmonar.

### TEP con infarto:

- Consolidación parenquimatosa (joroba de Hampton).
- Derrame pleural.
- Hemidiafragma elevado.
- Aumento de tamaño de las arterias.

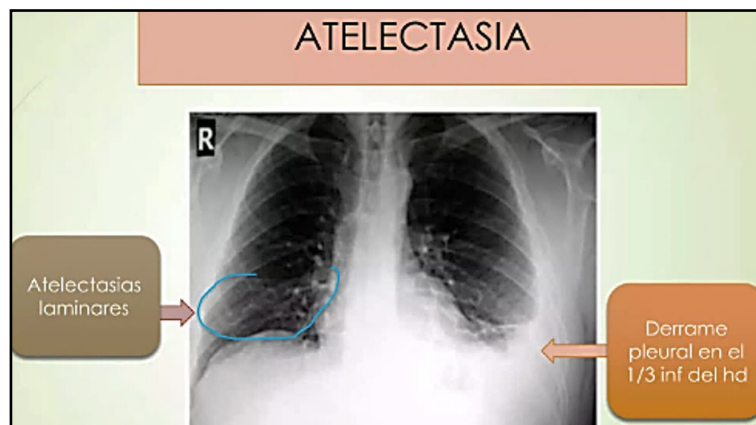


Fig. 20.31 TEP: atelectasias laminares y derrame pleural (slideplayer).

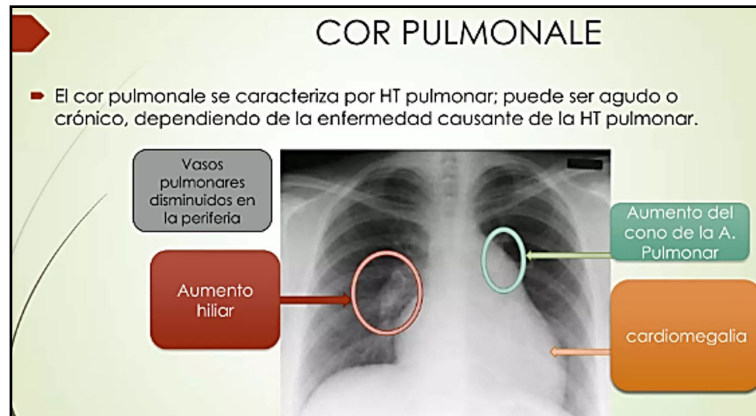


Fig. 20.32 TEP: cor pulmonale: cardiomegalia (slideplayer).

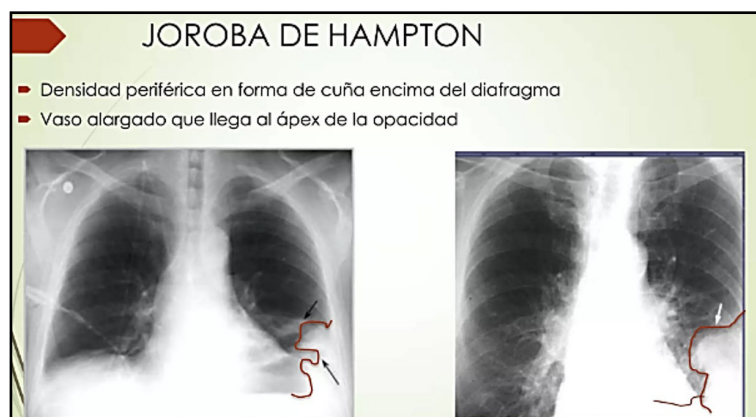


Fig. 20.33 TEP: joroba de Hampton (slideplayer).



**Fig. 20.34 TEP:** Signo de Westermark (flechas blancas) (Medigraph). Área que corresponde a oligohemia focal con ausencia del trazo vascular en el campo pulmonar que aparenta mayor transparencia.

#### Clínica (fig. 20.35)

- Disnea súbita e inexplicable.
- Taquicardia.
- Taquipnea.
- Dolor pleurítico.
- Tos.
- Hemoptisis.
- Síncope o shock.
- Insuficiencia cardíaca derecha aislada.
- Muerte súbita.

#### CUADRO CLINICO

- Taquipnea/Taquicardia
- Dolor torácico intenso a la respiración profunda (50-76%)
- Disnea (56-91%)
- Ruido pleural, sibilancias (10%)
- Tos (50%)
- Hemoptisis (28%)
- Ansiedad y sudoración (36%)
- Síncope (13%)
- Muerte súbita
- signos de TVP / signos de homán's
- Asociados a falla ventricular derecha:
  - Desdoblamiento fijo del segundo ruido
  - Pulso yugular aumentado
  - S3 ventricular derecho
  - Hepatalgia, ascitis, edema

**Fig. 20.35 TEP: cuadro clínico**



## 20.8 Tratamiento de las trombosis

**a. Agentes antiplaquetarios (antiagregantes):** se aplica en la trombosis arterial. En general, la complicación más importante es el sangrado.

**b. Ácido acetilsalicílico (AAS):** inhibe la acción de la ciclooxigenasa (COX) plaquetaria sobre el ácido araquidónico e impide la formación de tromboxano A<sub>2</sub>. Dado que la inhibición de la COX por parte del AAS es irreversible, el efecto antiagregante perdurará durante toda la vida de la plaqueta expuesta al AAS. Es también el antiagregante de elección para la prevención primaria en pacientes con muy alto riesgo cardiovascular.

**c. Dipyridamol:** actúa inhibiendo la fosfodiesterasa plaquetaria: aumenta los niveles de monofosfato de adenosina cíclico de las plaquetas y disminuye su respuesta a los estímulos activadores. Potencia el efecto del AAS.

**d. Tienopiridinas: ticlopidina, clopidogrel y prasugrel:** inhiben la agregación plaquetar inducida por el ADP al bloquear su receptor de membrana P2Y<sub>12</sub>. El fármaco de este grupo más utilizado es el *clopidogrel*.

**e. Antagonistas del receptor plaquetar de la glicoproteína IIb/IIIa:** la *glicoproteína (GP) IIb/IIIa* constituye la vía final común para la agregación plaquetar. Entre los inhibidores de esta GP se encuentran un anticuerpo monoclonal (*abciximab*) e inhibidores peptídicos y no peptídicos (*tirofiban* o *eptifibatida*) que compiten con el fibrinógeno o el factor de von Willebrand para unirse a dicho receptor.

### **f. Fármacos anticoagulantes:**

Se utilizan en la prevención y tratamiento de: trombosis venosa o EP; trombos secundarios a trastornos cardíacos (fibrilación auricular, miocardiopatía dilatada) y trombosis en las prótesis valvulares cardíacas.

### **g. Heparina no fraccionada y heparinas de bajo PM.**

La heparina es un producto biológico que pertenece al grupo de los proteoglicanos, compuestos formados por una proteína unida a múltiples cadenas de polisacáridos. Su efecto anticoagulante principal es debido a que potencia la actividad de la AT al modificar su estructura tridimensional, convirtiéndola en un rápido inhibidor de la trombina y de otros factores de la coagulación. Además, la heparina induce la liberación endotelial del inhibidor de la vía del factor tisular (**TFPI**), bloqueando la activación del *factor X* por parte del complejo factor tisular/factor VIIa. La vida media de la *heparina no fraccionada* (HNF) en el plasma es de 90 minutos. Se metaboliza en el hígado y es eliminada parcialmente por el riñón. Las complicaciones del tratamiento con heparina suelen ser hemorrágicas. Se puede producir trombopenia. En caso de sobredosificación grave o hemorragia secundaria a la administración de heparina, debe administrarse su antídoto: el *sulfato de protamina*, que neutraliza las cargas negativas de la heparina y bloquea su unión a la AT.

### **h. Antagonistas de la vitamina K.**

Los *antagonistas de la vitamina K* (AVK) de mayor uso son derivados de la cumarina: *acenocumarol* o *warfarina*. Ambos actúan interfiriendo en la acción de la vitamina K, al impedir la γ-carboxilación de los factores II, VII, IX, X y de PC-PS. La actividad anticoagulante de estos fármacos es debida a su efecto sobre el *factor X*. El tratamiento dicumarínico prolonga tanto el TP como el TTPA; sin embargo, se utiliza el cociente internacional normalizado (INR) para un control adecuado de la anticoagulación:  $INR = (TP \text{ paciente})^c / TP \text{ control}$ . El exponencial *c* representa el índice de sensibilidad internacional (ISI) de la tromboplastina empleada en el laboratorio. Ello permite comparar los TP. Los niveles de anticoagulación adecuados se consiguen con valores de INR entre 2 y 3.5. Los dicumarínicos se absorben por vía intestinal, circulan por el plasma unidos a la albúmina y tienen una vida media de 35 horas. Los fármacos que compiten por la albúmina y pasan al hepatocito, donde compiten por la vitamina K. La complicación más frecuente de la administración de dicumarínicos es la aparición de hemorragias que deben ser tratadas con concentrados de complejo protrombínico o plasma fresco.

### **i. Anticoagulantes orales de acción directa (ACOD).**

Han aparecido nuevos fármacos anticoagulantes orales con diferentes mecanismos de acción: inhibición directa de la trombina: *dabigatrán*, o inhibición directa del factor Xa: *rivaroxabán*, *apixabán* o *edoxabán*. Estas indicaciones han demostrado que los **ACOD** son al menos tan eficaces como la warfa-

rina y sobre todo más seguros, disminuyendo de manera muy significativa la incidencia de hemorragia intracraneal. Aunque se trata en general de fármacos de vida media corta y su riesgo hemorrágico es menor que el de los AVK, en caso de hemorragia grave asociada al tratamiento con un ACOD, puede ser necesario revertir su efecto. Se dispone de un antídoto específico para el dabigatrán, el *idarucizumab*: una fracción de anticuerpo monoclonal que se une al dabigatrán con mucha más afinidad que la trombina. Para los inhibidores directos del factor Xa se espera disponer de un antídoto que consiste en un factor Xa truncado (andexanet  $\alpha$ ) que compite con el factor X nativo por la unión al fármaco. La utilización de ACOD en pacientes portadores de prótesis valvulares mecánicas está contraindicada, ya que en los estudios realizados se ha constatado una mayor incidencia de complicaciones trombóticas y hemorrágicas.

#### J. Tratamiento trombolítico.

Se utiliza en la trombosis embólica pulmonar (TEP) grave con inestabilidad hemodinámica y en casos de trombosis arterial. Fármacos: *estreptoquinasa* y *uroquinasa*, si bien en la actualidad la primera ya no se emplea y el uso de la segunda es cada vez más reducido. La *estreptoquinasa* puede dar lugar a reacciones febriles, debido a que es una proteína bacteriana extraña al organismo y puede interaccionar con anticuerpos naturales antiestreptoquinasa. La *uroquinasa* es una endopeptidasa extraída de la orina que tiene una acción selectiva sobre el plasminógeno del coágulo, por lo que es más fibrinolítica que fibrinogenolítica, no provoca reacciones alérgicas ni da lugar a la aparición de anticuerpos.

El fibrinolítico más empleado es el *activador del plasminógeno tisular* (r-tPA), obtenido mediante ingeniería genética recombinante. La dosificación depende de la indicación. En el caso de EP, se administra un bolo de 10 mg seguido de 90 mg en perfusión de 2 horas. La aparición de una hemorragia aguda durante el tratamiento fibrinolítico debe ser tratada mediante la administración de fármacos antifibrinolíticos (ácido tranexámico), además de transfusión de hematíes y plasma o concentrados de fibrinógeno.

---

## Referencias

- Borjas Howard J et al. Riesgo de tromboembolismo venoso recurrente en pacientes con enfermedades autoinmunes: datos del Registro Informatizado de Enfermedad Tromboembólica (RIETE). Br J Haematol 194 (1): 195-199, 2021.
- Chaturvedi S, McCrae KR. The antiphospholipid syndrome: still an enigma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 53-60, 2015.
- Bikdeli B et al. Características clínicas, evolución temporal y resultados del sangrado mayor según el sitio de sangrado en pacientes con tromboembolismo venoso. Tromb Res 211:10-18, 2022.
- Demelo Rodríguez P et al. Características clínicas y forma de presentación en pacientes con tromboembolismo venoso y dímero D negativo o débilmente positivo. Clínica médica (Barc) 160 (6): 253-257, 2023.
- Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. N Engl J Med 359:938-49, 2008.
- Gómez-Outes A et al. Direct oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. Thromb Res 134:774-82, 2014.
- Kearon C et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 149:315-52, 2016.
- Lorenzo A et al. Predictors of use of direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism: Findings from the Registro Informatizado Enfermedad Tromboembólica registry. Front Med (Lausanne) 9:991376, 2022.
- Metharom P et al. Current state and novel approaches of antiplatelet therapy. Arterioscler Thromb Vasc Biol 35:1327-38, 2015.
- Ramírez P et al. Enfermedad tromboembólica crónica pulmonar. Arch Bronconeumol 56(5):314-321, 2020.

La presente obra integra aspectos hematológicos, embriológicos, inmunológicos, genéticos y clínicos de las enfermedades hemopoyéticas.

Para ello, se han reunido trabajos de hematólogos, embriólogos, inmunólogos, genetistas y clínicos, involucrados en el diagnóstico y tratamiento de dichas nosologías.

La autora se ha desempeñado en diversas especialidades: Embriología, Patología, Histología e Inmunología. Ha sido docente por más de cinco décadas alcanzando el cargo de Profesora Titular con dedicación exclusiva en la Cátedra de Citología, Histología y Embriología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP).

Ha desarrollado tareas de investigación en la UNLP y en la Comisión de Investigaciones Científicas de Buenos Aires (CICBA). En la actualidad es Profesora Extraordinaria en la Categoría Consulta.

La obra está dirigida a estudiantes y profesionales de la Salud, que deseen actualizar aspectos diversos de las enfermedades hematopoyéticas, a fin de que optimicen las estrategias terapéuticas.

**Gloria M. Cónsole-Avegliano:**

Médica. Doctora en Medicina.

Especialidades: Anatomía Patológica y Docencia Universitaria.

Médica Patóloga del Hospital San Juan de Dios y del Hospital de Niños Sor María Ludovica de La Plata.

Médica del Laboratorio de Inmunopatología. H.I.A.C. San Juan de Dios. La Plata.

Médica del Laboratorio de Inmunología e Histocompatibilidad. H.I.G.A. Gral. San Martín. La Plata.

Carrera del Investigador Científico en la Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Bs. As. (CICBA).

Línea de investigación: Neuroendocrinología del eje hipotálamo-hipofisario.

Programa de Incentivos a Docentes investigadores: Neuroendocrinología y terapia génica. Facultad de Ciencias Médicas. UNLP. Ministerio de Educación de la Nación.

Docencia: más de cinco décadas como docente en las Cátedras de Histología, Embriología y Patología. Facultad de Ciencias Médicas. UNLP.

Profesora Titular, dedicación exclusiva. Cátedra B de Citología, Histología y Embriología. Facultad de Ciencias Médicas. UNLP.

Profesora Extraordinaria Categoría Consulta. Facultad de Ciencias Médicas. UNLP.

