

Diagnóstico y tratamiento de la aplasia medular

J. MARTÍNEZ, F. MOSCARDÓ

Servicio de Hematología y Hemoterapia.

Hospital Universitario La Fe. Valencia

Introducción

La aplasia medular es una de las alteraciones fundamentales del proceso de la hematopoyesis y el paradigma de los síndromes de fallo medular. Su primera constatación data de 1888, cuando Paul Ehrlich observó una enfermedad fulminante en una mujer embarazada que cursaba con anemia grave y hemorragias, y en la que el estudio de la médula ósea mostraba una marcada hipoplasia con ausencia de precursores hematopoyéticos eritroides. Su asociación con el benceno y algunos fármacos orientó durante largo tiempo hacia un mecanismo de toxicidad medular directa como base fisiopatológica del cuadro. Sin embargo, la recuperación de la pancitopenia en un paciente tras un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) fallido y su asociación a la inmunodepresión del acondicionamiento, indujo a pensar en un probable mecanismo inmunológico como clave del proceso. La posterior respuesta a la terapia inmunodepresora documentada en muchos pacientes centró los esfuerzos de investigación en este sentido, siendo hoy un mecanismo ampliamente aceptado para explicar esta enfermedad.

La aplasia medular se caracteriza por una pancitopenia con una médula ósea en la que se observa una disminución o ausencia de progenitores hematopoyéticos, quedando éstos en ocasiones reemplazados por células grasas. La clínica es, por tanto, evidente y no específica de la aplasia, puesto que deriva del déficit de cada una de las líneas celulares afectas. Si bien la aplasia medular es una entidad independiente, existe una estrecha relación con otras patologías, lo que confiere una notable importancia al diagnóstico diferencial.

En el presente trabajo se repasan los conceptos más importantes referentes a la etiopatogenia, fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la aplasia medular adquirida, centrada fundamentalmente en pacientes adultos, intentando ofrecer una visión de conjunto de esta patología, que, si bien tiene una baja incidencia, posee también un importante impacto tanto en el paciente como en el entorno médico.

Etiopatogenia y epidemiología

La aplasia medular ha sido relacionada con múltiples tóxicos, medicamentos, infecciones virales y enfermedades, como algunas colagenopatías¹⁻³ (Tabla 1). Sin embargo, su etiología sigue sin estar clara, y en muchos casos se trata de una enfermedad idiopática en la que no se puede sospechar ninguna asociación causal.

Fármacos y agentes tóxicos

Desde el punto de vista epidemiológico existen dos grandes estudios llevados a cabo en Europa y Asia, respectivamente. El Estudio Internacional de Anemia Aplásica y Agranulocitosis, realizado en Europa e Israel, reveló una incidencia de aplasia medular de dos casos por millón de habitantes⁴. Se trata típicamente de una enfermedad de gente joven con dos picos de incidencia: entre los 15 y 25 años y tras los 60 años. En este primer estudio, los fármacos estuvieron relacionados con el 25% de los casos, siendo los más importantes las sales de oro (riesgo relativo = 29), fármacos antitiroideos (riesgo relativo = 11) y antiinflamatorios no esteroideos, fundamentalmente la indometacina (riesgo relativo = 8,2), aunque también algunos fármacos para el sistema cardiovascular, psicotrópicos o sulfamidas, entre otros. La asociación con el benceno u otros tóxicos fue escasa en lo que se refiere al número de casos. Estos resultados contrastan con los observados en el estudio Thai NHLBI de Anemia Aplásica, desarrollado en Tailandia, en el que la incidencia fue dos veces superior a la observada en los países occidentales^{5,6}. El porcentaje de casos relacionados con fármacos en esta área geográfica se redujo a sólo el 5%. La exposición a benceno también fue escasa en este estudio, y tuvieron más impacto la exposición a agua no embotellada, pesticidas o algunos animales.

En la Tabla 1 se muestra una lista de fármacos que, en mayor o menor medida, se han asociado a aplasia medular. La relación entre tóxicos y aplasia medular surge fundamentalmente de la observación de una mayor incidencia en los trabajadores expuestos al benceno y se ve reforzada con la introducción del cloranfenicol y la aparición de un número sustancial de

Tabla 1. Entidades clínicas y tóxicos asociados con la aplasia medular adquirida

Asociaciones con aplasia medular
Asociaciones con entidades clínicas
Hepatitis (no A, no B, no C, no G) Fascitis eosinofílica EICH transfusional Timoma Hemoglobinuria paroxística nocturna Embarazo Virus (VEB, parvovirus, VIH)
Tóxicos y fármacos relacionados
Benceno Quimioterapia Radioterapia Antiinflamatorios no esteroides Indometacina Butazonas Diclofenaco Piroxicam Sales de oro Fármacos psicotrópicos (fenotiacinas) Fármacos antitiroideos Cloranfenicol Alopurinol Furosemida Penicilamina Sulfonamidas

EICH: enfermedad del injerto contra el huésped; VEB: virus de Epstein-Barr; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

casos asociados a su uso. Sin embargo, excepto para los fármacos antineoplásicos, en los que esta toxicidad es esperada y dosis-dependiente, en la mayoría de las ocasiones se trata de reacciones idiosincrásicas y, por tanto, inesperadas. Esto hace que su estudio sea complicado y su mecanismo no se conozca en profundidad. Se ha especulado con que determinados polimorfismos en genes de la glutatión S transferasa –en concreto GSTM1 y GSTT1–, que resultan en una baja o nula actividad de enzimas de detoxificación y aumentan, por tanto, la concentración de metabolitos tóxicos, puedan guardar relación con el riesgo de aplasia medular⁷, si bien los resultados en este sentido son contradictorios⁸.

Asociaciones clínicas principales

Es característica la asociación de la aplasia medular con determinadas enfermedades o condiciones clínicas (Tabla 1). Algunas de estas asociaciones son poco claras, y su estudio es realmente complicado debido a su baja frecuencia. Es el caso del embarazo, en el que la incidencia de anemia aplásica es desconocida, pero

en el que se han observado casos de esta patología con resolución espontánea tras el parto, lo que induce a pensar en una posible relación⁹. En todo caso, se trataría de una complicación rara, con un manejo controvertido al no existir una evidencia sólida. En una de las series más importantes, el tratamiento inmunodepresor pareció proporcionar buenos resultados, con una mortalidad relativamente baja¹⁰.

Más sólida es la relación entre aplasia medular y algunas colagenopatías, entre las que destaca por su gravedad la fascitis eosinofílica⁽²⁾. Si bien los síntomas reumatológicos pueden responder a corticoides, el pronóstico de la aplasia en estos pacientes es realmente malo, con baja respuesta a los distintos tratamientos.

Al margen de los medicamentos, quizás una de las asociaciones más interesantes es la existente entre aplasia medular y hepatitis. En un 2-5% de los casos de aplasia medular existe documentación de un cuadro de hepatitis asociado, porcentaje que aumenta hasta el 4-10% en el caso de los países asiáticos¹¹. Este síndrome de hepatitis y aplasia afecta fundamentalmente a pacientes jóvenes varones. Generalmente, un episodio de hepatitis que puede alcanzar cifras muy elevadas de transaminasas se sigue del episodio de aplasia en un tiempo que suele oscilar entre una semana y dos meses. Los estudios virológicos en estos pacientes han demostrado que se trata de una hepatitis seronegativa, no A, no B, no C y no G¹¹. La presencia de linfocitos T CD8+ activados en la sangre de estos pacientes sugiere un mecanismo inmune para esta forma de aplasia^{11,12}. De hecho, muchos pacientes muestran una buena respuesta al tratamiento inmunodepresor¹¹. No es infrecuente la presencia de aplasia medular en pacientes jóvenes que reciben un trasplante hepático como consecuencia de una hepatitis fulminante no A, no B. Entre un 28 y un 33% de estos pacientes presentan esta complicación, que raramente se observa en enfermos trasplantados por otra causa^{13,14}.

Fisiopatología

Dos son los aspectos fisiopatológicos fundamentales en la aplasia medular:

1. La respuesta inmunológica mediada por los linfocitos T frente a la médula ósea.
2. La destrucción de la hematopoyesis como responsable directo final del fallo medular.

Estos dos mecanismos son aceptados como la base fisiopatológica de la mayoría de casos de anemia aplásica¹⁵. Por el contrario, el daño directo a la médula ósea por toxicidad de medicamentos u otros agentes tiene una representación escasa en la aplasia medular, si exceptuamos la que acontece tras el uso de antineoplá-

sicos. Generalmente el daño directo a la médula ósea está mediado por metabolitos que tienen la capacidad de unirse covalentemente al ADN y las proteínas¹⁵. En muchos casos se trata de reacciones idiosincrásicas, aunque el estudio de polimorfismos de enzimas de detoxificación ha mostrado resultados dispares, tal y como se ha visto antes. En otros casos el efecto es más consistente, como sucede con el benceno. Éste puede ser metabolizado por células de la médula ósea y unirse a las proteínas y ADN de estas células, ocasionando la consecuente toxicidad.

Respuesta inmunológica frente a la médula ósea

Las primeras evidencias sobre un posible mecanismo inmunológico de destrucción de la médula ósea surgen de la observación de la recuperación de la pancitopenia en pacientes con aplasia medular en los que falla el aloTPH (recuperación atribuida a la inmunodepresión del acondicionamiento), la falta de injerto en trasplantes singénicos sin acondicionamiento y, fundamentalmente, la respuesta de un número significativo de pacientes al tratamiento inmunodepresor^{3,16}. Por otro lado, es bien conocido que en determinados síndromes, como la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) transfusional, pequeños clones de linfocitos T alorreactivos pueden ser responsables de pancitopenias graves.

En consonancia con estos hechos, diversos hallazgos han puesto de manifiesto la base inmunológica de esta patología. En cultivos *in vitro*, la eliminación de linfocitos de las muestras de pacientes con aplasia medular resultó en un incremento de la hematopoyesis, mientras que ésta era inhibida en la médula ósea normal cuando dichos linfocitos se añadían al cultivo¹⁷. Estudios inmunofenotípicos en pacientes con aplasia medular han evidenciado la presencia de linfocitos T activados CD8+ en sangre periférica. Estos hallazgos, junto con una producción excesiva de interferón- γ , factor de necrosis tumoral α e interleucina 2, sugieren que la activación de una respuesta de tipo TH1 mediada por linfocitos T es la responsable de la destrucción de los progenitores hematopoyéticos de la médula ósea². El estudio de la cadena β del receptor de célula T demuestra que la respuesta es oligoclonal, produciéndose una expansión de linfocitos CD8+/CD28- que remite durante la respuesta al tratamiento^{2,18}. Esta respuesta inmune produce la destrucción de las células CD34+, induciendo apoptosis a través de la vía de muerte celular dependiente de Fas².

Se desconoce por qué la respuesta inmune se desencadena. La mayor frecuencia de HLA-DR2 en pacientes con aplasia medular (predictivo de una buena respuesta a ciclosporina), así como la presencia de determinados polimorfismos en genes de citocinas, su-

giere una posible base genética para la activación aberrante de estos linfocitos T².

Destrucción de la hematopoyesis

Dos son las características fundamentales de la hematopoyesis en la aplasia medular:

1. Una reducción en el número de progenitores hematopoyéticos, que en casos graves llega a ser menor del 1% del valor normal.
2. Una alteración cualitativa de los progenitores hematopoyéticos residuales.

Alteración cuantitativa de la hematopoyesis

La destrucción inmune de la médula ósea resulta en un descenso del número de progenitores hematopoyéticos, que pueden llegar a estar casi ausentes. La observación de las muestras de biopsia de médula ósea revela la clara disminución del tejido hematopoyético y su sustitución en ocasiones por células grasas. Estudios inmunofenotípicos han demostrado que las células inmaduras caracterizadas por la expresión de CD34 están claramente disminuidas, y cultivos en medios semisólidos dan lugar tan sólo a un mínimo número de colonias². Por tanto, el déficit cuantitativo de los precursores hematopoyéticos más inmaduros es el evento fisiopatológico principal en la aplasia medular.

Alteración cualitativa de los progenitores hematopoyéticos

Además de la reducción en su número, los progenitores residuales tienen ciertas alteraciones cualitativas, como una baja tasa de formación de colonias por células CD34+ y una inadecuada respuesta a los factores de crecimiento². Algunos estudios ponen de manifiesto que los leucocitos muestran de manera llamativa un acortamiento de los telómeros en hasta un tercio de los pacientes con aplasia medular^{19,20}. Este acortamiento se vería detenido en pacientes que han respondido a tratamiento inmunodepresor, mientras que es más marcado en los pacientes que desarrollan una pancitopenia persistente²⁰. Los telómeros son estructuras compuestas por un gran número de repeticiones de secuencias en tándem de oligonucleótidos que flanquean los extremos de los cromosomas y que, de forma fisiológica, van acortándose con la edad, siendo indicadores de la vida mitótica de una célula. El mantenimiento de los telómeros depende en gran medida del complejo telomerasa ribonucleoproteína, formado por la telomerasa transcriptasa inversa (TERT) y su correspondiente plantilla integral de ARN (TERC). En al-

Tabla 2. Anomalías constitucionales asociadas a aplasia medular

<i>Anemia de Fanconi*</i>
<i>Disqueratosis congénita*</i>
Síndrome de Shwachman-Diamond
Trombocitopenia amegacariocítica
Disgenesia reticular

**En letra cursiva las más importantes*

gunos casos de aplasia medular adquirida se han observado mutaciones de TERT, el gen que codifica para la telomerasa transcriptasa inversa, que resultan en un acortamiento de los telómeros y una actividad enzimática de telomerasa baja en los leucocitos de estos pacientes²¹. Por el contrario, no se han observado diferencias en los polimorfismos de este gen entre pacientes y controles²¹.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de la aplasia medular adquirida requiere de una biopsia de médula ósea, pero aun cuando ésta demuestre una marcada hipoplasia junto con presencia de grasa, el diagnóstico diferencial con determinadas patologías debe realizarse siempre, y en algunos casos puede ser realmente complicado. La exclusión de trastornos constitucionales es un paso importante dentro del diagnóstico diferencial de la aplasia, aun tratándose de pacientes adultos. En la Tabla 2 se señalan algunas de estas enfermedades. Cobra especial importancia el diagnóstico de la anemia de Fanconi, que debe ser siempre descartada, incluso en pacientes adultos sin alteraciones esqueléticas o urogenitales. El diagnóstico de disqueratosis congénita puede ser fácil en presencia de las anomalías físicas características, como pigmentación de la piel, distrofia de las uñas y leucoplaquia. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en la forma autosómica dominante de esta alteración se han descrito mutaciones en TERC, la plantilla integral de ARN del complejo telomerasa, que se han observado también en casos de aplasia medular aparentemente adquirida y con mala respuesta a terapia inmunodepresora^{22,23}. Estos pacientes carecían de las alteraciones físicas propias de la disqueratosis congénita.

Al margen de estas anomalías constitucionales, dos patologías cobran especial interés en el diagnóstico diferencial. Por un lado, los síndromes mielodisplásicos (SMD), probablemente el diagnóstico diferencial más

importante cuando se manifiesta en su forma hipoplásica¹⁶. Por otro lado, la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), por su notable asociación con la anemia aplásica y porque hasta un 7% de éstas acaban evolucionando a una HPN¹⁶.

El diagnóstico diferencial entre aplasia medular y SMD puede ser relativamente sencillo si éste último se presenta con una celularidad normal o aumentada en médula ósea y se aprecian rasgos dismórficos evidentes. Sin embargo, hasta un 20% de los SMD pueden cursar con médulas hipocelulares y no haber rasgos displásicos que sean muy marcados, o existir sólo escasos progenitores que puedan ser valorados¹⁶. Hoy en día se considera imprescindible la realización de un cariotipo de médula ósea ante la sospecha de una aplasia medular. La aparición de alteraciones estructurales o aneuploidías en estos casos orienta hacia la presencia de SMD, si bien en ocasiones los estudios son normales o no valorables por la escasa muestra. Incluso existe cierta controversia en este punto, y hay autores que consideran que determinadas anomalías –entre las que destaca la trisomía 8– no excluirían el diagnóstico de anemia aplásica¹⁶.

En cambio, el diagnóstico diferencial con la HPN es más sencillo, y quizá merece hacer especial hincapié en que éste debe basarse en la demostración por citometría de flujo de la ausencia de las proteínas de membrana CD55 y CD59, estudio que debe ser realizado por tanto en todo caso en el que se sospeche aplasia medular.

Tratamiento

Existen dos opciones fundamentales para el tratamiento de la aplasia medular:

1. Terapia inmunodepresora.
2. Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

En la Tabla 3 se muestran los resultados de varios estudios. Es importante recordar que la gravedad de la aplasia viene condicionada por los valores de los recuentos celulares en sangre y el resultado de la biopsia de médula ósea. Se considera aplasia medular grave cuando la celularidad de la médula ósea es menor del 25% o se encuentra entre el 25 y el 50%, con menos del 30% de células hematopoyéticas residuales; y además se cumplen al menos dos de los siguientes criterios: PMN < 0,5 × 10⁹/L, plaquetas < 20 × 10⁹/L o reticulocitos < 20 × 10⁹/L²⁴. Se considera anemia aplásica muy grave si los PMN son menores de 0,2 × 10⁹/L.

Aunque existen diversos algoritmos terapéuticos para la toma de decisiones, en términos generales la elección del tratamiento más apropiado para la aplasia

Tabla 3. Resultados del tratamiento de la aplasia medular adquirida

	Pacientes (n)	Edad (años)	Tratamiento	Respuesta	SG
Bacigalupo ²⁶	100	16 (1-72)	IS (ATG, CsA y corticoides)	77%	87% a 5 años
Frickhofen ²⁵	84	32	IS (ATG y corticoides con o sin CsA)	65%*	58% a 11 años [†]
Rosenfeld ²⁷	122	35	IS (ATG, CsA y corticoides)	61%	55% a 7 años
Scheinberg ²⁸	104	30 (3-76)	IS (ATG, CsA y MMF)	62%	80% a 4 años
Ades ³³	133	20 (8-42)	aloTPH (Cy/RT y Cy/ATG)	–	64% a 10 años
Kahl ³¹	94	2-63	aloTPH (Cy/ATG)	–	88% [†]
Kojima ³⁹	154	17 (1-46)	TPH-DNE (varios)	–	56% a 5 años
Passweg ⁴⁰	232	16 (1-55)/10 (2-44) [§]	TPH-DNE (varios)	–	39%/36% a 5 años [§]
Deeg ³⁸	87	18 (1-53)	TPH-DNE (Cy/ATG/dosis bajas de TBI)	–	61%/40% a 7 años [§]

*En el grupo de aplasia grave tratado con CsA; [†]SG para pacientes tratados con CsA; [‡]mediana de seguimiento 9 años; [§]no disparidad HLA/disparidad HLA. IS: inmunodepresión; MMF: micofenolato; Cy: ciclofosfamida; RT: radioterapia abdominal; TBI: irradiación corporal total.

grave va a depender de diversos factores, entre los que se incluyen la edad, la disponibilidad de un donante hermano HLA idéntico y el estado general del paciente. En principio, los pacientes jóvenes que disponen de un donante familiar HLA idéntico serían candidatos a aloTPH^{2,24}. En el resto de casos, el tratamiento inicial se realiza mediante terapia inmunodepresora, generalmente con la combinación de globulina antitímocítica (ATG) y ciclosporina A (CsA)^{2,24}. Los pacientes refractarios a una o dos líneas de este tratamiento –evaluado a los 3-6 meses de cada administración– que persisten con criterios de aplasia grave serían candidatos a trasplante de donante no emparentado (aloTPH-DNE) si su edad y estado general lo permiten^{2,24}. El momento de ofrecer esta terapia, tras una o dos líneas de tratamiento previo, también dependerá de la edad del paciente y grado de la aplasia^{2,24}. Para pacientes que no hayan respondido a dos ciclos de inmunodepresión y no dispongan o no sean candidatos a aloTPH-DNE el manejo clínico va desde su inclusión en ensayos clínicos con nuevos inmunodepresores, uso de ciclofosfamida o tratamiento de soporte, entre otros^{2,24}.

Tratamiento inmunodepresor

Se basa, en la mayoría de los casos, en el uso de ATG dentro de esquemas que contienen, además, CsA como segundo agente asociado, al haberse demostrado la superioridad de esta combinación en algunos estudios²⁵. Este esquema de tratamiento consigue una tasa de respuestas –generalmente entendida como independencia de las transfusiones– que oscila entre el 58 y el 77%²⁵⁻²⁸ y que para la mayoría de pacientes que responden a un sólo ciclo de inmunodepresión se alcanza antes de los 6 meses²⁵. Es necesario destacar que hasta un tercio de los pacientes respondedores no alcanzan cifras normales en los recuentos de san-

gre periférica, aunque se hagan independientes de las transfusiones²⁵. Un 35% de los pacientes que alcanzan respuesta lo hacen tras dos ciclos de inmunodepresión²⁶. Una vez alcanzada la respuesta, un número significativo de pacientes –en torno al 26-35%^{25,27}– sigue precisando tratamiento con CsA para el mantenimiento de la remisión, siendo la probabilidad actuarial de retirar la CsA de tan sólo el 38% en alguna serie²⁶.

Entre los problemas de la terapia inmunodepresora hay que destacar las recaídas, que suceden con una probabilidad entre el 35 y el 38%^{25,27,28}, si bien algunos autores no han encontrado una asociación significativa de la recidiva con una peor supervivencia global²⁷. Otro evento destacable en la evolución de estos pacientes es la aparición de alteraciones clonales hematológicas o tumores malignos. Algún estudio con un periodo largo de seguimiento recoge una probabilidad actuarial a los 11 años de desarrollar enfermedades clonales o malignas del 25%, con una probabilidad del 10%, 8% y 11% para la aparición de HPN, SMD/LMA y tumores sólidos, respectivamente²⁵.

La supervivencia global en los pacientes que reciben tratamiento inmunodepresor oscila entre el 55 y 87%, calculada a distintos puntos de seguimiento²⁵⁻²⁸. Se ha sugerido que estos resultados no son similares para pacientes mayores, en los que la supervivencia global sería menor a la observada en pacientes jóvenes, con una supervivencia estimada a 5 años del 72% para menores de 50 años; 59% entre 50 y 59 años; y 50% para los pacientes de 60 o más años²⁹.

El uso de G-CSF junto con la terapia inmunodepresora sigue siendo conflictivo y a falta de los resultados de un estudio prospectivo randomizado en marcha actualmente en Europa, datos recientes insisten en que no es un estándar en el tratamiento de la aplasia medular, en parte debido a que se asoció a una mayor incidencia de SMD y LMA con un riesgo de 1,9³⁰.

Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

Trasplante alogénico de hermano HLA idéntico

El aloTPH representa una opción con un alto potencial curativo al reemplazar la médula y sistema inmunitario enfermos por el de un donante sano. Este procedimiento puede ofertar una probabilidad de supervivencia a largo plazo mayor del 80% con esquemas de acondicionamiento que utilizan ciclofosfamida y ATG, si bien la edad tiene una influencia muy marcada en estos resultados, que son sensiblemente peores en pacientes mayores, así como en aquellos que han recibido una carga transfusional importante^{2,24,31-33}. Algunos autores sugieren también la conveniencia de no administrar tratamiento inmunodepresor previo si se va a proceder al aloTPH de hermano HLA idéntico, siempre que no existan razones médicas o de otra índole que indiquen lo contrario²⁴.

Hay datos que sugieren que la combinación de ciclofosfamida y ATG es probablemente el acondicionamiento de elección, tendiendo a evitar el uso de radioterapia que podría asociarse a una mayor incidencia de EICH, neoplasias secundarias o infertilidad^{24,33}. Sin embargo, la utilidad del ATG es algo controvertida, y aunque un estudio aleatorizado de reciente publicación no encuentra diferencias significativas en la comparación de ciclofosfamida frente a ciclofosfamida y ATG, hay que destacar que la potencia estadística de este trabajo resulta baja para detectar diferencias en el nivel de supervivencia observado³⁴. Otros acondicionamientos que incluyen fludarabina junto con la ciclofosfamida han ofrecido resultados satisfactorios².

Con tasas de prendimiento alrededor del 96%³¹, la EICH, fundamentalmente crónica, sigue siendo la complicación más importante en estos pacientes, a pesar de la profilaxis con CsA y metotrexato. El grupo de Seattle ha recogido una tasa del 26% de EICH crónica³¹, siendo una complicación estrechamente relacionada con la edad². El uso de anticuerpos monoclonales anti-CD52 ha resultado en una incidencia acumulada de EICH crónica de tan sólo el 4%; sin embargo, en esta serie de pacientes con elevada carga transfusional y tratamiento inmunodepresor previo en muchos de los casos, la incidencia acumulada de fallo de injerto, primario y secundario, fue del 24%³⁵. En una serie de 11 pacientes, el uso de selección CD34+ positiva resultó en una baja incidencia de EICH crónica (sólo un paciente presentó esta complicación), permaneciendo 9 de los 11 pacientes vivos y con injerto estable con una mediana de seguimiento de 44 meses³⁶. Sin embargo, un amplio estudio reciente sugiere una mayor incidencia de EICH y peores resultados con el uso de sangre periférica, en lugar de médula ósea como fuente de progenitores hematopoyéticos³⁷. Además de es-

tas complicaciones, es importante reseñar que alrededor de un 10% de pacientes desarrollan neoplasias secundarias^{31,33}.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos de donante no emparentado

Si bien el potencial curativo del aloTPH-DNE es incuestionable, sus resultados se ven negativamente afectados por la comorbilidad que este procedimiento asocia. Así, en series con un número alto de pacientes, la supervivencia oscila entre el 39 y el 61%, en este último caso referido a los aloTPH-DNE que no poseen ninguna disparidad HLA³⁸⁻⁴⁰. Los principales acondicionamientos se basan en la combinación de ciclofosfamida y radioterapia, generalmente con ATG. Las dos complicaciones fundamentales que limitan estos resultados son el fallo de injerto y la EICH. El fallo de injerto alcanza cifras del 51% en la series del IBMTR para pacientes trasplantados con alguna disparidad HLA⁴⁰, si bien oscila entre un 11 y un 17% en términos generales, siendo de tan sólo el 2% en el trabajo llevado a cabo por el grupo de Seattle usando dosis escaladas de irradiación corporal total³⁸⁻⁴⁰. La incidencia de EICH aguda grado II/IV y crónica oscila entre el 29-77% y el 36-61%, respectivamente³⁸⁻⁴⁰.

La mejor selección de donantes en base al tipaje HLA por alta resolución y la exploración de nuevos acondicionamientos podrían mejorar los resultados en términos de supervivencia^{39,41}. Dentro de esta última estrategia están los nuevos acondicionamientos, que incluyen fludarabina, ciclofosfamida y ATG⁴¹. En un estudio del EBMT que incluía 38 pacientes, el 18% sufrió un fallo de injerto y la incidencia de EICH aguda grado II-III y crónica fueron del 11 y 27%, respectivamente, con una probabilidad actuarial de estar vivo a los 2 años del 73%, siendo ésta del 84% en los pacientes jóvenes⁴¹. La exploración de fuentes alternativas –como la sangre de cordón umbilical– en anemia aplásica en pacientes adultos es escasa, aunque datos preliminares han mostrado que 7 de 9 pacientes alcanzaron injerto; y aunque el 28% presentó EICH crónica, ésta no fue extensa en ningún caso, por lo que 7 de 9 pacientes permanecieron vivos en remisión tras 32 meses de seguimiento⁴².

Tratamiento de la aplasia moderada

En general, la decisión de adoptar cualquier actitud terapéutica con los pacientes con aplasia moderada va a depender fundamentalmente de la dependencia transfusional, influencia en su calidad de vida o evolución a aplasia medular grave. Los pacientes que sean dependientes de transfusiones serían candidatos a terapia in-

munodepresora con ATG y CsA, administrándose uno o dos ciclos en función de la respuesta y manteniendo la CsA con reducción progresiva si ésta se alcanza^{2,24}. Aunque varios estudios de aplasia grave no han demostrado una eficacia importante, el uso de andrógenos puede ser útil en algunos casos en los que quede una hematopoyesis residual significativa, y es posible que su capacidad de aumentar la actividad de telomerasa pudiera tener algo que ver con su mecanismo de acción².

Conclusiones

La aplasia medular adquirida es un trastorno de causa fundamentalmente desconocida, jugando un escaso papel los tóxicos en cuanto al número de casos, si bien se reconoce una fuerte asociación entre alguno de estos elementos y la anemia aplásica. Su fisiopatología es inmunológica, siendo el hecho fundamental de la misma la destrucción inmune de los progenitores hematopoyéticos. A pesar de ello, se empiezan a conocer otras alteraciones, como las mutaciones en TERC o TERT, que puedan identificar pacientes con un mecanismo distinto y que no necesariamente deban responder a tratamiento inmunodepresor. El tratamiento sigue girando en torno al eje de la terapia inmunodepresora con ATG y CsA y el aloTPH. En el primer campo se hace necesaria la investigación de nuevos fármacos que permitan un tratamiento óptimo de los pacientes refractarios a primera línea. En el caso del aloTPH es fundamental la mejora de los resultados del aloTPH-DNE, donde los nuevos regímenes de acondicionamiento parecen ofrecer respuestas preliminares prometedoras, junto con la investigación de nuevas fuentes de progenitores hematopoyéticos.

Bibliografía

1. Young NS. Acquired aplastic anemia. *JAMA* 1999; 282 (3): 271-8.
2. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood* 2006; 108 (8): 2509-19.
3. Young NS. Pathophysiologic mechanisms in acquired aplastic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; 72-7.
4. Kaufman DW, Kelly JP, Levy M, Shapiro S. The drug etiology of agranulocytosis and aplastic anemia. Nueva York: Oxford; 1991.
5. Issaragrisil S, Kaufman DW, Anderson T, Chansung K, Thamprasit T, Sirijirachai J, et al. Low drug attributability of aplastic anemia in Thailand. The Aplastic Anemia Study Group. *Blood* 1997; 89 (11): 4034-9.
6. Issaragrisil S, Kaufman DW, Anderson T, Chansung K, Leaverton PE, Shapiro S, et al. The epidemiology of aplastic anemia in Thailand. *Blood* 2006; 107 (4): 1299-307.
7. Sutton JF, Stacey M, Kearns WG, Rieg TS, Young NS, Liu JM. Increased risk for aplastic anemia and myelodysplastic syndrome in individuals lacking glutathione S-transferase genes. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42 (2): 122-6.
8. Dufour C, Svahn J, Bacigalupo A, Longoni D, Varotto S, Iori AP, et al. Genetic polymorphisms of CYP3A4, GSTT1, GSTM1, GSTP1 and NQO1 and the risk of acquired idiopathic aplastic anemia in Caucasian patients. *Haematologica* 2005; 90 (8): 1027-31.
9. Choudhry VP, Gupta S, Gupta M, Kashyap R, Saxena R. Pregnancy associated aplastic anemia – a series of 10 cases with review of literature. *Hematology* 2002; 7 (4): 233-8.
10. Tichelli A, Socie G, Marsh J, Barge R, Frickhofen N, McCann S, et al. Outcome of pregnancy and disease course among women with aplastic anemia treated with immunosuppression. *Ann Intern Med* 2002; 137 (3): 164-72.
11. Brown KE, Tisdale J, Barrett AJ, Dunbar CE, Young NS. Hepatitis-associated aplastic anemia. *N Engl J Med* 1997; 336 (15): 1059-64.
12. Lu J, Basu A, Melenhorst JJ, Young NS, Brown KE. Analysis of T-cell repertoire in hepatitis-associated aplastic anemia. *Blood* 2004; 103 (12): 4588-93.
13. Tzakis AG, Arditi M, Whittington PF, Yanaga K, Esquivel C, Andrews WA, et al. Aplastic anemia complicating orthotopic liver transplantation for non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1988; 319 (7): 393-6.
14. Cattral MS, Langnas AN, Markin RS, Antonson DL, Heffron TG, Fox JJ, et al. Aplastic anemia after liver transplantation for fulminant liver failure. *Hepatology* 1994; 20 (4 Pt 1): 813-8.
15. Young NS, Maciejewski J. The pathophysiology of acquired aplastic anemia. *N Engl J Med* 1997; 336 (19): 1365-72.
16. Young NS. Acquired aplastic anemia. *Ann Intern Med* 2002; 136 (7): 534-46.
17. Kagan WA, Ascensao JA, Pahwa RN, Hansen JA, Goldstein G, Valera EB, et al. Aplastic anemia: presence in human bone marrow of cells that suppress myelopoiesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976; 73 (8): 2890-4.
18. Risitano AM, Maciejewski JP, Green S, Plasilova M, Zeng W, Young NS. In-vivo dominant immune responses in aplastic anaemia: molecular tracking of putatively pathogenetic T-cell clones by TCR beta-CDR3 sequencing. *Lancet* 2004; 364 (9431): 355-64.
19. Ball SE, Gibson FM, Rizzo S, Tooze JA, Marsh JC, Gordon-Smith EC. Progressive telomere shortening in aplastic anemia. *Blood* 1998; 91 (10): 3582-92.
20. Brummendorf TH, Maciejewski JP, Mak J, Young NS, Lansdorp PM. Telomere length in leukocyte subpopulations of patients with aplastic anemia. *Blood* 2001; 97 (4): 895-900.
21. Yamaguchi H, Calado RT, Ly H, Kajigaya S, Baerlocher GM, Chanock SJ, et al. Mutations in TERT, the gene for telomerase reverse transcriptase, in aplastic anemia. *N Engl J Med* 2005; 352 (14): 1413-24.
22. Fogarty PF, Yamaguchi H, Wiestner A, Baerlocher GM, Sloand E, Zeng WS, et al. Late presentation of dyskeratosis congenita as apparently acquired aplastic anaemia due to mutations in telomerase RNA. *Lancet* 2003; 362 (9396): 1628-30.
23. Yamaguchi H, Baerlocher GM, Lansdorp PM, Chanock SJ, Nunez O, Sloand E, et al. Mutations of the human telomerase RNA gene (TERC) in aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Blood* 2003; 102 (3): 916-8.
24. Marsh J. Making therapeutic decisions in adults with aplastic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; 78-85.
25. Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood* 2003; 101 (4): 1236-42.
26. Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P, Di Bona E, Locasciulli A, Locatelli F, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporine,

- prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo (GITMO). *Blood* 2000; 95 (6): 1931-4.
27. Rosenfeld S, Follmann D, Nunez O, Young NS. Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia: association between hematologic response and long-term outcome. *JAMA* 2003; 289 (9): 1130-5.
 28. Scheinberg P, Nunez O, Wu C, Young NS. Treatment of severe aplastic anaemia with combined immunosuppression: anti-thymocyte globulin, ciclosporin and mycophenolate mofetil. *Br J Haematol* 2006; 133 (6): 606-11.
 29. Tichelli A, Socie G, Henry-Amar M, Marsh J, Passweg J, Schrezenmeier H, et al. Effectiveness of immunosuppressive therapy in older patients with aplastic anemia. European Group for Blood and Marrow Transplantation Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Ann Intern Med* 1999; 130 (3): 193-201.
 30. Socie G, Mary JY, Schrezenmeier H, Marsh J, Bacigalupo A, Locasciulli A, et al. Granulocyte-stimulating factor and severe aplastic anemia A survey by the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood* 2006.
 31. Kahl C, Leisenring W, Deeg HJ, Chauncey TR, Flowers ME, Martin PJ, et al. Cyclophosphamide and antithymocyte globulin as a conditioning regimen for allogeneic marrow transplantation in patients with aplastic anaemia: a long-term follow-up. *Br J Haematol* 2005; 130 (5): 747-51.
 32. Bacigalupo A, Brand R, Oneto R, Bruno B, Socie G, Passweg J, et al. Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy – The European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Semin Hematol* 2000; 37 (1): 69-80.
 33. Ades L, Mary JY, Robin M, Ferry C, Porcher R, Esperou H, et al. Long-term outcome after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood* 2004; 103 (7): 2490-7.
 34. Champlin RE, Pérez WS, Passweg JR, Klein JP, Camitta BM, Gluckman E, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: a randomized controlled study of conditioning regimens. *Blood* 2007.
 35. Gupta V, Ball SE, Yi QL, Sage D, McCann SR, Lawler M, et al. Favorable effect on acute and chronic graft-versus-host disease with cyclophosphamide and in vivo anti-CD52 monoclonal antibodies for marrow transplantation from HLA-identical sibling donors for acquired aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004; 10 (12): 867-76.
 36. De la Rubia J, Cantero S, Sanz GF, Remigia MJ, Monteagudo E, Moscardo F, et al. Transplantation of CD34+ selected peripheral blood to HLA-identical sibling patients with aplastic anaemia: results from a single institution. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36 (4): 325-9.
 37. Schrezenmeier H, Passweg J, Marsh JC, Bacigalupo A, Brede-son CN, Bullorsky EO, et al. Worse outcome and more chronic GVHD with peripheral blood progenitor cells than bone marrow in HLA-matched sibling donor transplants for young patients with severe acquired aplastic anemia: A report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Blood First Edition Paper*, pre-published online May 2, 2007; DOI 10.1182/blood-2007-03-081596 2007.
 38. Deeg HJ, O'Donnell M, Tolar J, Agarwal R, Harris RE, Feig SA, et al. Optimization of conditioning for marrow transplantation from unrelated donors for patients with aplastic anemia after failure of immunosuppressive therapy. *Blood* 2006; 108 (5): 1485-91.
 39. Kojima S, Matsuyama T, Kato S, Kigasawa H, Kobayashi R, Kikuta A, et al. Outcome of 154 patients with severe aplastic anemia who received transplants from unrelated donors: the Japan Marrow Donor Program. *Blood* 2002; 100 (3): 799-803.
 40. Passweg JR, Pérez WS, Eapen M, Camitta BM, Gluckman E, Hinterberger W, et al. Bone marrow transplants from mismatched related and unrelated donors for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37 (7): 641-9.
 41. Bacigalupo A, Locatelli F, Lanino E, Marsh J, Socie G, Maury S, et al. Fludarabine, cyclophosphamide and anti-thymocyte globulin for alternative donor transplants in acquired severe aplastic anemia: a report from the EBMT-SAA Working Party. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36 (11): 947-50.
 42. Mao P, Zhu Z, Wang H, Wang S, Mo W, Ying Y et al. Sustained and stable hematopoietic donor-recipient mixed chimerism after unrelated cord blood transplantation for adult patients with severe aplastic anemia. *Eur J Haematol* 2005; 75(5): 430-5.