

Dr. Guillermo Díez de Revenga Nieto – R2 Pediatría Hospital General Universitario de Alicante

Dra. Cristina Moscardó – Pediatra Adjunta Hospital General Universitario de Alicante



ÍNDICE

- 1. INTRODUCCIÓN
- 2. CAUSAS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
- 3. DIAGNÓSTICO
- 4. TRATAMIENTO
- 5. EXPERIENCIA EN NUESTRO HOSPITAL
- 6. CONCLUSIONES



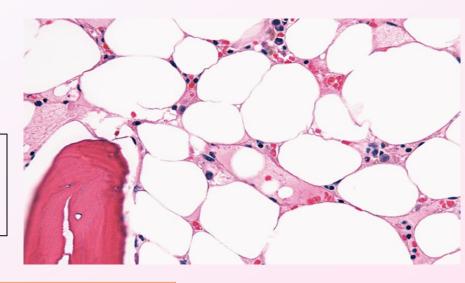
1 - INTRODUCCIÓN



¿Qué es la Aplasia Medular 📑 Adquirida?



Insuficiencia medular caracterizada por citopenias de varias líneas y médula ósea hipoplásica sin infiltración de la misma



- Hipótesis: originada por la lesión de las células hematopoyéticas pluripotenciales por un mecanismo inmuno-mediado -> desaparición progresiva de precursores en la médula ósea
- Para su diagnóstico es obligatoria la realización de una biopsia de médula ósea en la que se confirmará la disminución de los precursores en ausencia de otra hemopatía asociada
- Incidencia estimada en 1,5-2 casos por millón de habitantes y año. No diferencias en distribución por sexos
- Etiología de la aplasia medular es identificable en solo un tercio de los pacientes





INSUFICIENCIAS MEDULARES

ADQUIRIDAS

- Hemoglobinuria Paroxística Nocturna: célula madre hematopoyética y, todas las células derivadas de ella, se hacen vulnerables al ataque del sistema del complemento. Mutaciones somáticas en el gen PIGA
- Síndrome Mielodisplásico
- APLASIA MEDULAR ADQUIRIDA: la + frecuente

CONGÉNITAS		Serie Roja	Sdre Blackfan-Diamond
• El fallo medular suele aparecer en edad pediátrica, puede manifestarse en pacientes adolescentes o adultos	JELLCIIVAS	Serie Blanca	Agranulocitosis congénita, Disgenesia Reticular, Sdre de Schwachman-Diamond
jóvenes • Pueden tener fenotipos característicos • Principales son Anemia de Fanconi y		Trombocitopenias	Trombopenias con ausencia de radio (Sdre TAR)
Disqueratosis congénita • Tratamiento siempre es TPH	GLOBALES	Anemia de Fanconi Disqueratosis Congéni	ta Servicio de Pediatría

2 – APLASIA MEDULAR ADQUIRIDA

Hipótesis: mecanismo inmune que conduce a la activación de ciertas poblaciones linfocitarias que provoca respuesta inhibidora hematopoyética -> En el **75**% de los pacientes no es posible determinar etiología -> **Idiopáticas**

"Autoimmune damage to HSCs causes or contributes to most cases of AA, whether another underlying cause is identified or not. It is hypothesized that drugs, chemicals, viruses, or mutations alter the immunologic appearance of HSCs and lead to autoimmune destruction/suppression. This hypothesis is supported by clinical observations, laboratory correlative studies, animal models, and the **responsiveness** of AA **to immune suppression**"

De las causas identificables, las más frecuentes son: exposición a fármacos y agentes químicos, Hepatitis viral y otros agentes infecciosos, y enfermedades de naturaleza inmune

- Farmacológica: antiepilépticos (Carbamazepina, Ácido valproico, Fenitoína), antibióticos (Sulfonamidas) y agentes citotóxicos
- Infecciones víricas: Hepatitis grupos A, B y C, la más frecuente. Parvovirus B19 y VIH han sido relacionados

Cuidado con fármacos frecuentemente utilizados en Pediatría

- Metamizol: leucopenia, agranulocitosis (no dosis dependiente),
- **Sudfabridis**pæriænulocitosis, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, anemia aplásica, trombopenia

Idiopathic Cytotoxic drugs and radiation Cancer treatment (anticipated effect) Drug reaction Anti-seizure agents: carbamazepine, phenytoin, others Antibiotics: sulfonamides, chloramphenicol Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): phenylbutazone, indomethacin Anti-thyroid medications: methimazole, propylthiouracil Gold Arsenicals Toxic chemicals Benzene Solvents Glue vapors

Viral infections

Epstein-Barr virus

Seronegative (non-A through -G) hepatitis

Human immunodeficiency virus (HIV)

Other herpes viruses

Immune disorders

Eosinophilic fasciitis

Systemic lupus erythematosus

Graft-versus-host disease

Miscellaneous

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

Thymoma

Pregnancy

Anorexia nervosa



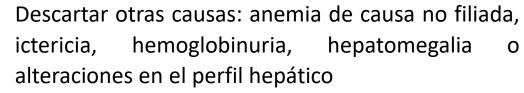
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

CENTRAL	PERIFÉRICA
1. Aplasia de Médula ósea:	1. Por secuestro (Hiperesplenismo)
Fármacos, tóxicos, radiación	Hipertensión portal
• HPN	Infiltración neoplásica
• Víricas	• Infecciones
 Inmunes: LES, EICH, Fascitis Eosinofílica 	
• Idiopática	1. Por destrucción
	Sdre de Evans
2. Mieloptisis/Mielofibrosis:	Hipertiroidismo
 Neoplasias hematológicas: Sdres linfo y 	• LES
mieloproliferativos	Sdre Hemofagocítico
 Metástasis de tumores sólidos 	
 Infecciones: Leishmania, Tuberculosis, 	
Brucelosis, Paludismo, Toxoplasmosis	
Otras: Sarcoidosis	
3. Hematopoyesis ineficaz	
Anemia megaloblástica	Serv Ped

3 – DIAGNÓSTICO

ANAMNESIS

Antecedentes personales y familiares de patología hematológica y enfermedades de aparición temprana, Analíticas previas, antecedentes perinatales



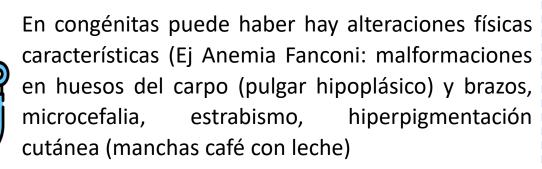
- Exposición a tóxicos/fármacos
- Vacunación o infección reciente

SINTOMATOLOGÍA AL DEBUT

• Suele presentarse de manera subaguda

Relacionados con anemia (cansancio, disnea, dolor precordial, palpitaciones, hipotensión, mareos...) o trombocitopenia (púrpura petequial, hematomas, hemorragias mucosas como epistaxis, gingivorragias y hemorragias digestivas, sangrado menstrual excesivo ...), Neutropenia (fiebre)

EXPLORACIÓN FÍSICA





No tienen por qué aparecer en Adquiridas





Alteraciones Anemia Fanconi







PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

LABORATORIO



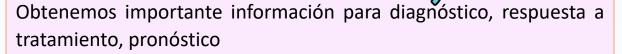
- Analítica sanguínea:
 - Bioquímica: función renal, LDH, Bilirrubina total y directa, haptoglobina, función tiroidea
 - Hematimetría con recuento reticulocitos
 - Frotis sanguíneo
 - Citometría de flujo (HPN y hemopatías malignas)
- Serologías: Hepatitis A, B y C, VEB, CMV, VIH, Parvovirus B19
- Autoinmunidad: FR y ANA

IMAGEN



Rx de tórax, Ecografía abdominal y Ecocardiografía

ESTUDIO GENÉTICO



En Sangre Periférica: mutaciones germinales

- Panel NGS (Next Generation Sequencing): fallos medulares congénitos
- Test de fragilidad cromosómica (Anemia Fanconi)
- Evaluación Telómeros

En Médula Ósea: mutaciones somáticas -> HPN, SMD, Leucemia

- Cariotipo y FISH
- CMF

Estudio HLA



+ Pancitopenia periférica + 2/3

- 2/3 | N

Neutrófilos <1.5 x10⁹/L

Servicio de

Hb < 10 g/dL



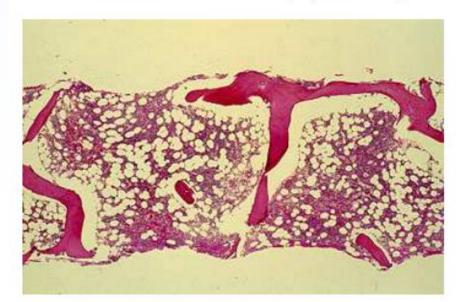
ASPIRADO

- Eritropoyesis, megacariopoyesis y precursores mieloides muy **!!!** reducidos o ausentes
- Linfocitos, macrófagos, células plasmáticas y mastocitos pueden estar aumentados y no presentan alteraciones morfológicas
- Dishemopoyesis -> descartar Sdre mielodisplásico
- No aumento de blastos

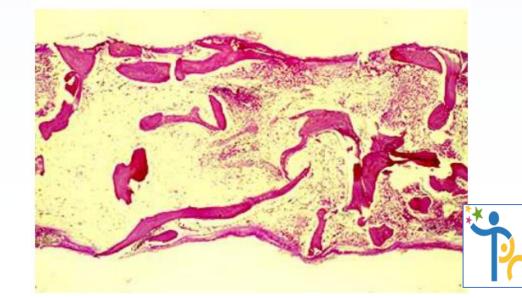
BIOPSIA

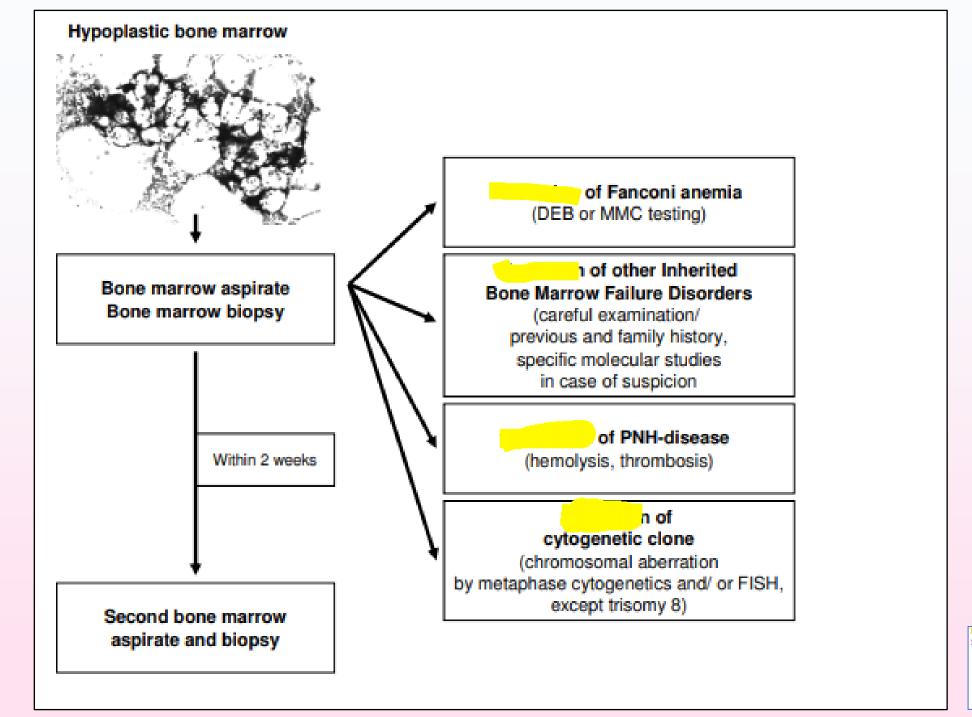
- Es hipocelular, con espacios grasos prominentes
- No aumento de reticulina, elementos displásicos o exceso de blastos
- La celularidad debe ser <25% de lo que corresponde a la edad del paciente.
- Repetir biopsia en dos semanas para la confirmación diagnóstica

Normal bone marrow biopsy at low power



Bone marrow biopsy in aplastic anemia







4 – TRATAMIENTO

CRITERIOS DE GRAVEDAD (Según gravedad de citopenias)							
GRAVE (SAA) 2/3	MUY GRAVE (VSAA);	NO GRAVE (NSAA):					
Neutrófilos <0.5 x10 ⁹ /L Reticulocitos <20 x10 ⁹ /L Plaquetas <20 x10 ⁹ /L	Criterios de SAA + Neutrófilos <0.2 x10 ⁹ /L	Médula Ósea hipocelular pero sin criterios anteriores					



Objetivo: mejorar las citopenias, ofreciendo la mejor calidad de vida y expectativa de supervivencia



¿A quién tratamos?



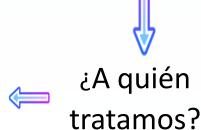
4 – TRATAMIENTO

CRITERIOS DE GRAVEDAD (Según gravedad de citopenias)							
GRAVE (SAA) 2/3	MUY GRAVE (VSAA);	NO GRAVE (NSAA):					
Neutrófilos <0.5 x10 ⁹ /L Reticulocitos <20 x10 ⁹ /L Plaquetas <20 x10 ⁹ /L	Criterios de SAA + Neutrófilos <0.2 x10 ⁹ /L	Médula Ósea hipocelular pero sin criterios anteriores					

Objetivo: mejorar las citopenias, ofreciendo la mejor calidad de vida y expectativa de supervivencia

Quién SI se trata?

Toda AMA grave o muy grave



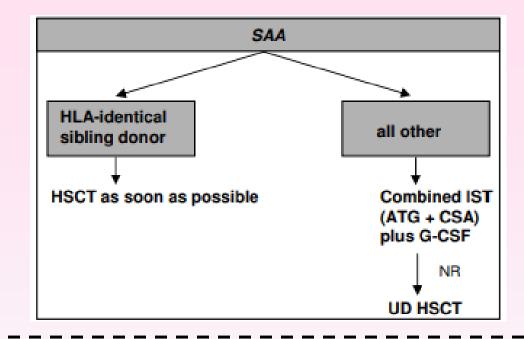
¿Quién NO se trata?

Aplasias **Moderadas** -> salvo citopenias progresen a graves, complicaciones infecciosas de repetición y/o terapia transfusional continuada



OPCIONES DE TRATAMIENTO

- 1 -En pacientes <20 años con donante familiar HLA idéntico -> TPH tratamiento de elección en 1ª línea
- 2 **Si no** se dispone de donante familiar HLA idéntico -> de elección la **Terapia Inmusosupresora (TIS)**



	TERAPIA	TRASPLANTE PROGENITORES			
	INMUSOSUPRESORA (TIS)	HEMATOPOYÉTICOS (TPH)			
		Altas posibilidades de curación,			
VENTAJAS	Altas tasas de respuesta	supervivencia global a largo			
VENTAJAS	Altas tasas de l'espaesta	plazo excede el 90%. Bajo			
		riesgo de evolución clonal			
	Incidencia de recaída aprox				
INCONVENIENTES	35% a 5 años	Morbimortalidad importante			
	Evolución clonal y				
	aparición de alteraciones				
	citogenéticas en 7-18%				



No existen estudios prospectivos que los comparen, por tanto, las recomendaciones se basan en estudios retrospectivos de cohortes



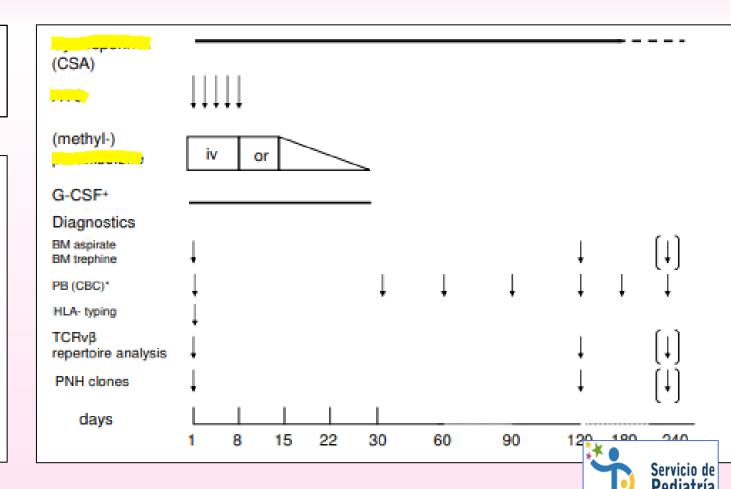
TERAPIA INMUNOSUPRESORA



Combinación de Ciclosporina + ATG

Indicaciones: AMA grave o muy grave y AMA moderada + transfusión dependiente, no candidatos a TPH

- No se recomienda de manera rutinaria el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)
- Corticoides se deben limitar a las cuatro primeras semanas con única finalidad de prevenir enfermedad del suero tras ATG
- Uso de agonistas de Trombopoyetina (Eltrombopag) al TIS de primera línea consigue mejorar las tasas de respuesta, pero actualmente no tiene indicación aprobada en niños



TRASPLANTE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH)

Uso de drogas inmunosupresoras + infusión de células progenitoras hematopoyéticas procedentes, de manera preferente, de médula ósea de donante familiar

Pacientes que tienen donante HLA idéntico, la indicación de TPH debe como 1º opción de tratamiento

La dosis celular debe ser mayor que la requerida para neoplasias hematológicas para reducir el riesgo de fallo de implante. En caso de TPH de donante familiar con MO o SP se recomienda mínimo de $3 \times x10^6$ células CD34+/kg o $3 \times x10^8$ células nucleadas totales/kg

- Acondicionamiento: Ciclofosfamida iv, 50 mg/kg, días -5 al -2. En todos los casos se añade ATG
- Inmunosupresión: Inhibidores de Calcineurina, Ciclosporina 1,5 mg/kg/12h iv desde día -1. Metotrexato en pauta corta: 15 mg/m2 día +1 y 10 mg/m2 días +3 y +6
- Si ha recibido previamente tratamiento inmunosupresor -> elevado riesgo Sdre linfoproliferativo por VEB monitorizar carga viral para tratamiento anticipado con Rituximab, Metotrexato en pauta corta: 15 mg/m2 día +1 y 10 mg/m2 días +3 y +6

TRATAMIENTO DE SOPORTE

PROFILAXIS	 Bacteriana: en función del Hospital Vírica: pocos datos. Generalmente se recomienda pauta con Aciclovir Fúngica: indicada a partir de Neutrófilos <0.5 x10⁹/L y/o TIS *Profilaxis Pneumocystis Jirovecii: Pentamidina hasta recuperación hematológica -> cambiar a Trimetoprim-Sulfametoxazol
TRANSFUSIONES	No alteran el curso de la enfermedad y no deben considerarse sustitutos ni tratamiento definitivo
FACTOR DE CRECIMIENTO (G-CSF)	No es una terapia estándar en aplasia medular No se ha asociado con mejores tasas de respuesta o supervivencia Pacientes pediátricos con Neutropenia grave <0.5 x10°/L -> junto a TIS hasta día +28 PELIGRO: podría promover el desarrollo o la evolución de una población clonal de células con anomalías citogenéticas o mutaciones que podrían predisponer al paciente a desarrollar mielodisplasia o leucemia mieloide aguda

SEGUIMIENTO

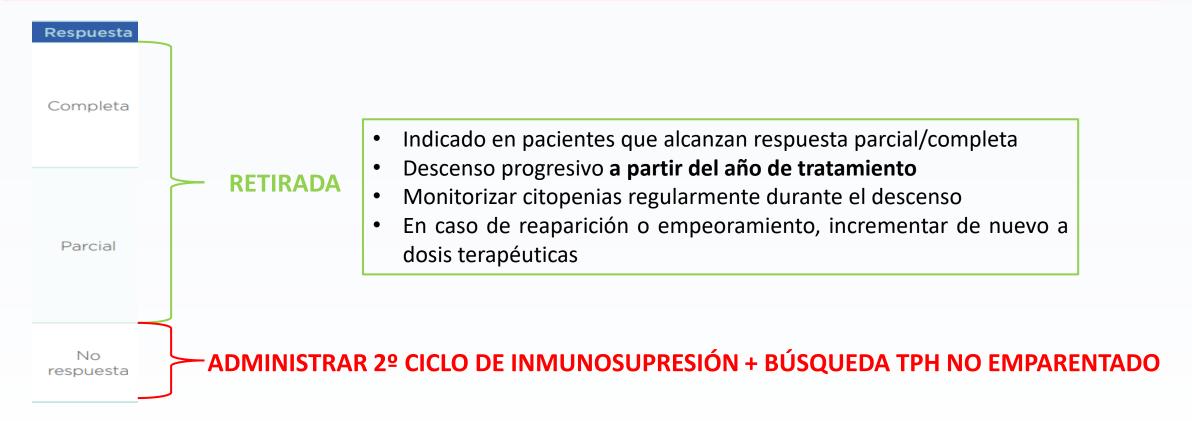
Durante el ciclo de Inmunosupresión se evalúa la respuesta

Respuesta	AM grave/muy grave	AM no grave
Completa	Neutrófilos ≥1,5 x 10°/L Plaquetas ≥150 x 10°/L Hemoglobina según edad: - 0,5 - 2 años: ≥10,5 g/dL - 2 - 14 años: ≥11,5 g/dL - ≥15 años: • ≥12 g/dL en mujeres • ≥13 g/dL en varones	Neutrófilos ≥1,5 x 10°/L Plaquetas ≥150 x 10°/L Hemoglobina según edad: - 0,5 - 2 años: ≥10,5 g/dL - 2 - 14 años: ≥11,5 g/dL - ≥15 años: • ≥12 g/dL en mujeres • ≥13 g/dL en varones
Parcial	Ausencia de factores de crecimiento, independencia transfusional y Neutrófilos >0,5 x10°/L Plaquetas >20 x10°/L Hb >8 g/dL	Independencia transfusional (si previamente dependiente) o duplicación o normalización de al menos una de las tres líneas o incremento del valor basal: Neutrófilos ≥0,5 x 10°/L (si inicialmente <0,5) Plaquetas ≥20 x 10°/L (Si inicialmente <20) Aumento ≥3,0 g/dL de hemoglobina (si inicialmente <6,0 g/dL)
No respuesta	Requerimientos transfusionales y/o Neutrófilos <0,5 x10°/L Plaquetas <20 x10°/L Reticulocitos <20 x10°/L	Empeoramiento de las cifras o no cumplen los criterios anteriores.



SEGUIMIENTO

Durante el ciclo de Inmunosupresión se evalúa la respuesta





EXPERIENCIA EN NUESTRO HOSPITAL

Sexo	Mujer	Mujer	Hombre	Hombre	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer
Edad	3	4	8	11	5	15	12	13	4
Año	2004	2005	2009	2011	2014	2016	2017	2021	2023
Causa	Parvovirus								
	B19	No	No	HPN	No	No	No	No	No

En total ha habido 9 casos entre 2000 y 2023

3 pacientes del 2000-2010

4 pacientes del 2010-2020

1 pacientes del 2020-2023

En cuanto a la distribución por edad

3 pacientes entre 0-5 años

2 pacientes entre 5-10

4 pacientes entre 10-15

La media de edad fue de 8.3 años

En cuanto a la distribución entre sexos: 2 niños (22.2%) y 7 niñas (78.8%)

En cuanto a la causa: solo se llegó al diagnóstico causal en 2 casos (22.2%)



Sexo	Mujer	Mujer	Hombre	Hombre	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer
Edad al Dx	3	4	8	11	5	15	12	13	4
Año Dx	2004	2005	2009	2011	2014	2016	2017	2021	2023
Causa	Parvovirus B19	No	No	HPN	No	No	No	No	No
Gravedad	Moderada	Muy grave	Moderada	Grave	Moderada	Grave	Grave	Moderada	Muy grave
Leucocitos (/μL)	4100	3760	2400	3710	1540	4700	4200	3710	650
N (/μL)	960	60	1250	780	1232	2100	480	1190	80
Hb (g/dL)	9.2	6.6	11.2	4.1	8.1	6	7.5	9.9	9.4
Reticulocitos	25000	19000	30000	19000	28000	14000	40000	67000	26000
Plaquetas (/μL)	26000	7000	16000	18000	74000	18000	12000	30000	4000
Progresión	Grave		Necesidad Tx	Grave	Muy grave	Grave	Muy grave	Grave	

4 Moderada (44.4%)

--
2 a grave

1 a muy grave

Gravedad al diagnóstico:

3 Grave (33.3%) **1 a muy grave**

2 Muy grave (22.2%)

1 Moderada con Necesidades Tx (11.11%) = indica

4 grave (44.4%)

4 muy grave (44.4%)

100% = indicación de tto



Sexo	Mujer	Mujer	Hombre	Hombre	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer
Edad al Dx	3	4	8	11	5	15	12	13	4
Año Dx	2004	2005	2009	2011	2014	2016	2017	2021	2023
Causa	Parvovirus B19	No	No	HPN	No	No	No	No	No
Gravedad	Moderada	Muy grave	Moderada	Grave	Moderada	Grave	Grave	Moderada	Muy grave
Progresión	Grave		Tx	Grave	Muy grave	Grave	Muy grave	Grave	
TIS	No	SI	SI	SI	SI	SI	Si	Si	Pendiente
Nº Ciclos		3	1	2	2	2	1	1	
Duración (años)	0	3	2	4	4	3	2	2	
ТРН	SI	No	No	No	No	No	Si	No	No
Recaída		No	No	No	No	Si		No	No
Exitus	No	No	No	No	No	No	Si	No	No

3 se administra 2º TIS

Solo 1 paciente tuvo donante HLA idéntico -> TPH -> EICH grave crónico

7 pacientes sin donante se trataron de inicio con TIS (88.8%):

3 Responden (42.8%) -> 1 Recaída (14.2%) -> 2º TIS

De 7 tratados con TIS 4 No responden (57.1%)

Duración

2 años de duración mínima, 3 pacientes 3 años, 2 pacientes

4 años duración máxima, 2 pacientes

1 TPH haploidéntico -> Sdre Linfoproliferativo VEB -> Exitus

De 7 tratados con TIS, solo 2 siguen tratamiento actualmente (28.5%)



IDEAS PARA LLEVARNOS

- Es fundamental en el diagnóstico distinguir si estamos frente a una aplasia adquirida o congénita, ya que el tratamiento es diferente
- Una sola biopsia no es diagnóstica, es obligatoria su repetición a las 2 semanas para excluir otras causas
- De ambos tratamiento, el TPH es más eficaz pero tiene una morbimortalidad mayor, mientras que el TIS tiene más recaídas pero una menor tasa de complicaciones
- Es fundamental que los datos de estos pacientes estén incluidos en Ensayos Clínicos. A partir del 2010 los pacientes de nuestro hospital están incluidos dentro del estudio "EWOG-SAA 2010 Genetic and Immunological Characterization of Acquired Severe Aplastic Anemia (SAA) in Children and Adolescents", a nivel europeo. Hay que continuar estudiando esta patología para poder obtener datos fiables acerca de cuál de las opciones terapéuticas es mejor



Bibliografía

- 1. Esteves AC, Freitas O, Almeida T, Rosado L. Aplasias medulares congénitas. An Pediatr (Barc) . 2010;73(2):84–7.
- 2. Young, N. S. & Kaufman, D. W. The epidemiology of acquired aplastic anemia. Haematologica 93,2008, 489–492
- 3. Young, N. S. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program 2013, 76–81
- 4. Young, N. S., Bacigalupo, A. & Marsh, J. C. W. Aplastic Anemia: Pathophysiology and Treatment. Biol. Blood Marrow Transplant. 16, 2010, S119–S125
- 5. Sieff, C. A. Introduction to Acquired and Inherited Bone Marrow Failure. Hematol. Oncol. Clin. North Am.32, 2018, 569–580



