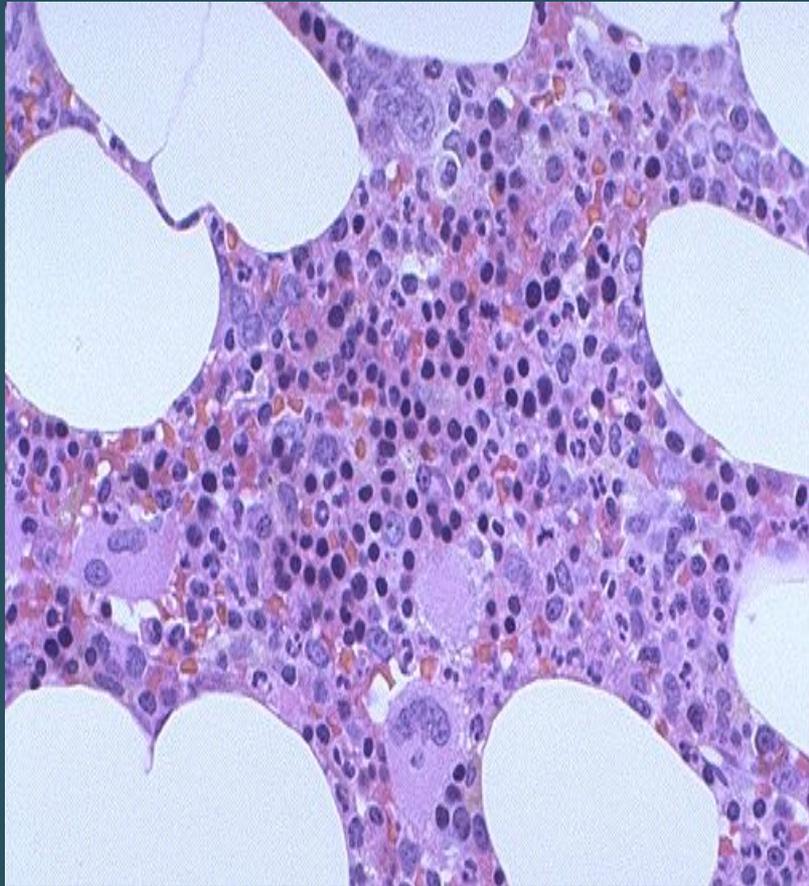


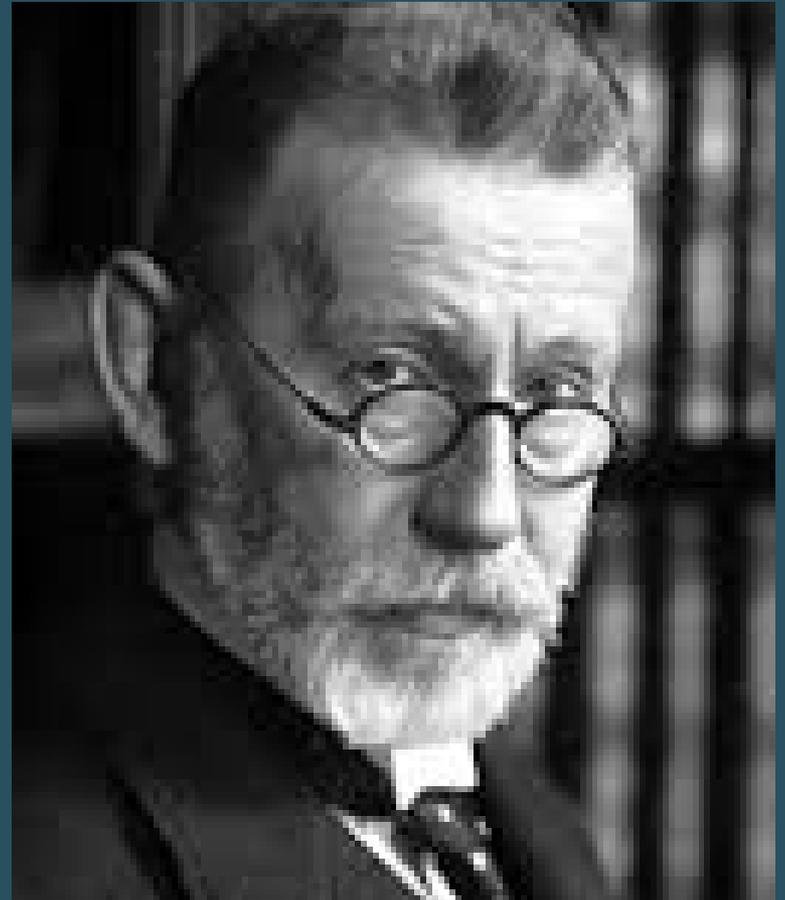
# Manejo de la Aplasia Medular

H. Del Fávero



**Ehrlich P** :Über einen Fall von Anaemie mit Bemerkungen über regenerative Veränderungen des Knochenmarks. Charité-Annalen 1888; 13:300-5.

**Chauffard M** :Un cas d'anémie pernicieuse aplastique. Bull Mém Soc Méd Hop Paris 1904; 21:313-5.



Aplasia medular\*:

Médula Ósea hipocelular + pancitopenia

Hemoglobina < 10 g/dL

RAN < 1500 /uL

Plaquetas < 50.000 /uL

Reticulocitos < 0 – 0.5%

\*The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study

## Aplasia Medular Severa:

Médula Ósea hipocelular: (Requisito absoluto < 25 - 30% cel. Normal)

+ 2 de 3 tres criterios en sangre periférica

Neutrófilos < 500 /uL

Plaquetas < 20.000 /uL

Reticulocitos < 20.000 /uL \*

## Aplasia Medular muy Severa

Neutrófilos < 200 /uL

\* En la práctica Reticulocitos entre 0 y 0.5%

- **Epidemiología:**

1-2 casos/millón de habitantes América y Europa

7 casos/millón de habitantes en Asia

- **Dos puntas etarias:**

15 a 25 años

> 60 años

## Etiología de la Aplasia Medular:

Idiopáticas > 60-70 %

Drogas, Toxinas < 5 %

Infecciones Virales 5-10 % (Hepatitis, Parvovirus, HIV)

Congénitas < 10 % (no responden a Inmunosupresión)

Anemia de Fanconi

Diskeratosis congénita

## Anemia de Fanconi:

- Autosómica recesiva (enorme mayoría): retraso estatural, alteraciones óseas, pigmentación de piel etc.
- 40% sin alteraciones salvo Aplasia Medular. Puede manifestarse en la 4ta o 5ta década de la vida
- Diagnóstico: Test de fragilidad cromosómica (Diepoxibutano)

# Anemia de Fanconi

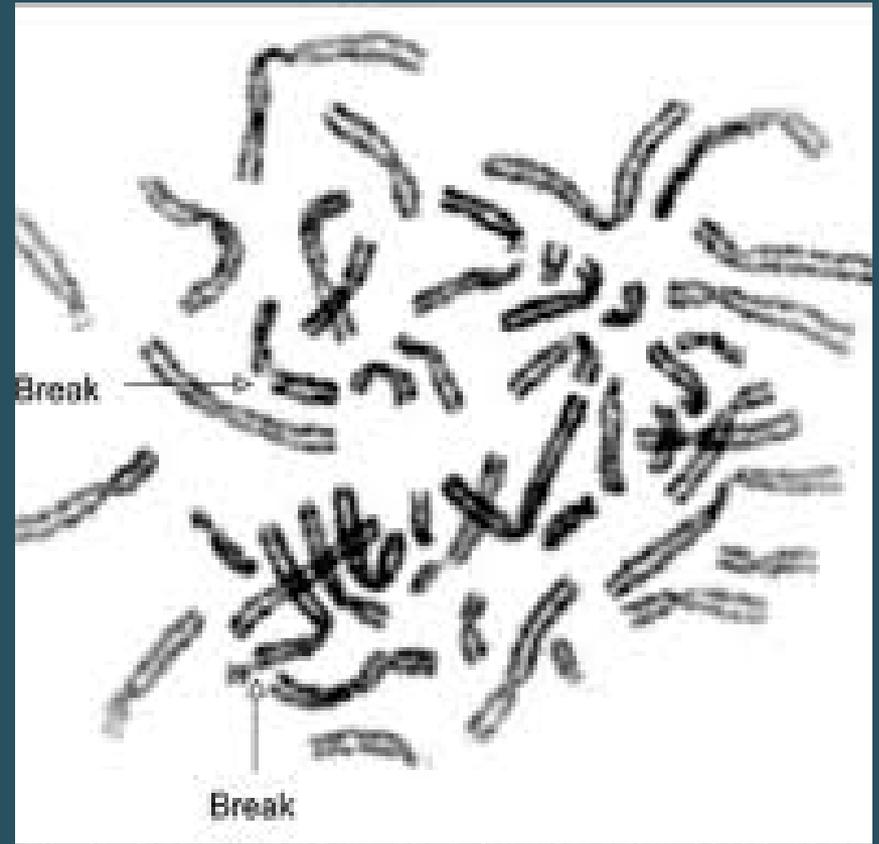


Fig. 1 - Chromosome spreads showing typical chromosomal breaks (arrows) in the Fanconi anaemia patient analysed by the diepoxybutane test

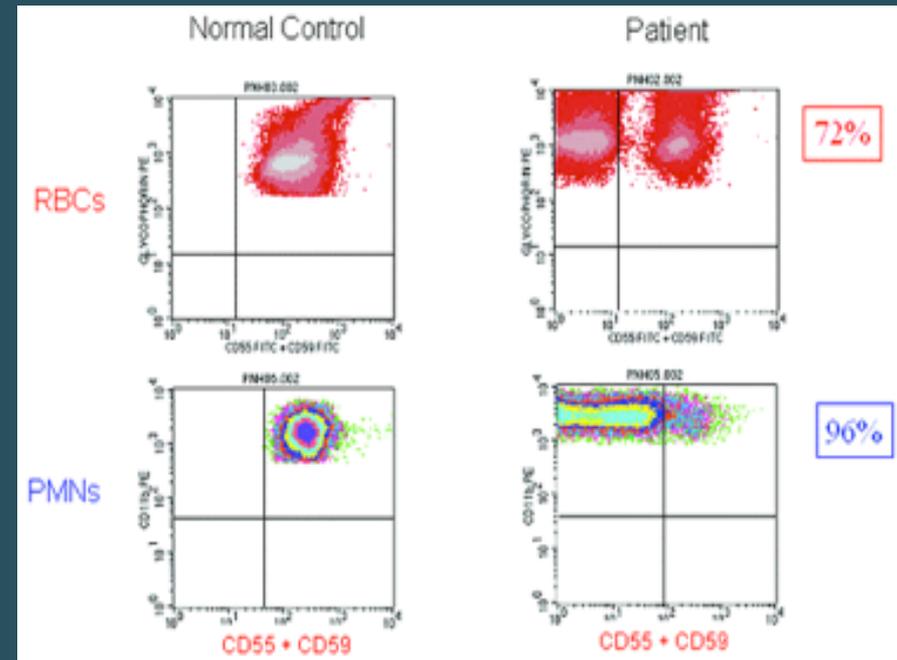
# Diskeratosis Congénita

- Herencia compleja:  
Acortamiento severo de telómeros.
- Alt. pigmentarias, leukoplakia, distrofias ungueales.
- 80% presenta Aplasia Medular a los 20 años
- Determinación tamaño de Telómeros



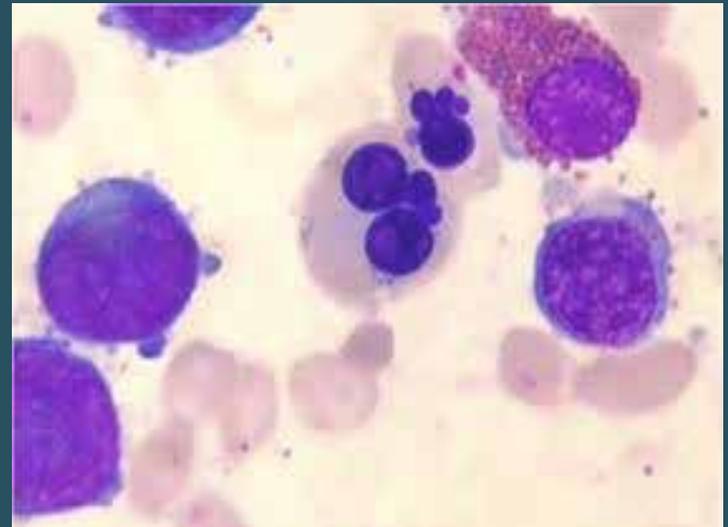
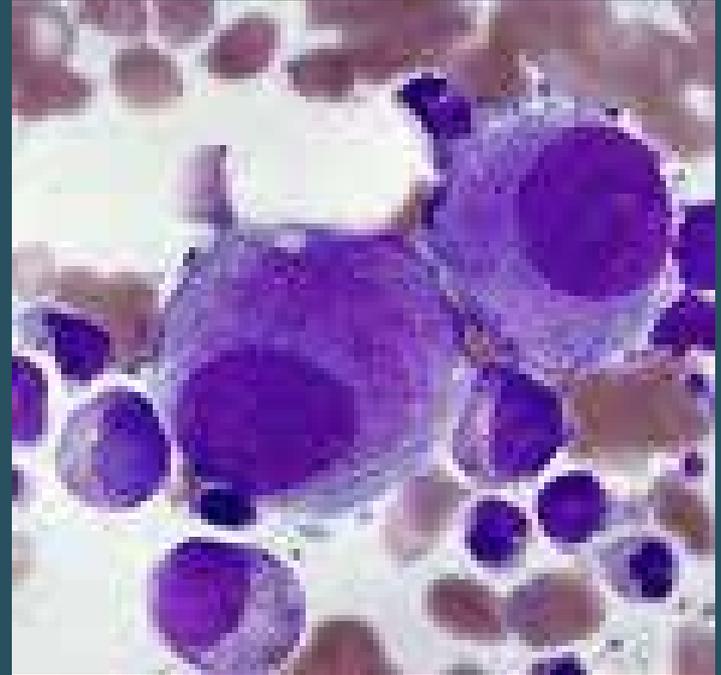
# Aplasia Medular y HPN

- 40-60% de las AM muestran clones de HPN
- Clonos de pequeño tamaño y sin hemólisis ni trombosis
- 10-20% de las AM desarrollan HPN



## A. Medular y Mielodisplasia

- 20% de las MDS muestran celularidad disminuida
- Morfología Mielodisplástica (Megakariocítica)
- CD 34+ < 0.3% en AM. > de 0.5% en MDS



# Aplasia Medular Adquirida

- Evidencias clínicas y de laboratorio de autoinmunidad contra progenitores hematológicos
- Disminución severa de células CD 34+
- Acortamiento marcado de telómeros en células troncales hematopoiéticas\*

\*Scheinberg P: Int J Hematol. 2013 May;97(5):553-7



- Protegen al DNA normal de la digestión (como ocurre en DNA fragmentado o foráneo)
- Se reducen de tamaño en cada división mitótica hasta limitar la reproducción celular
- Los telómeros constituyen el reloj biológico celular
- Rol predictivo de evolución clonal y sobrevida

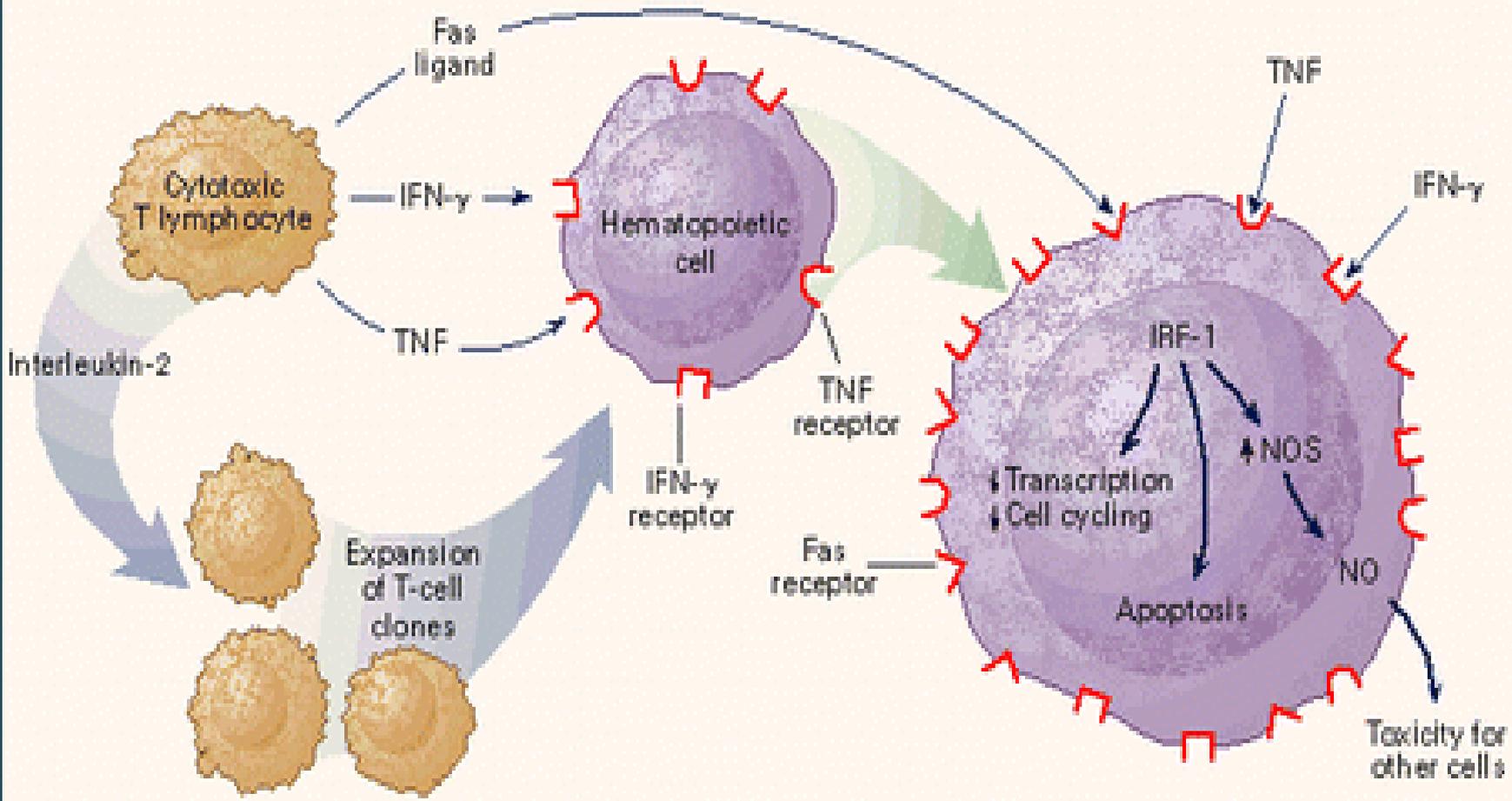
Neal S. Young: Hematology 2013 2013:76-81

# Autoinmunidad en Aplasia Medular

- Pacientes con Tmo Alogénico no injertado presentaron respuestas hematológicas autólogas atribuibles a la inmunosupresión del condicionamiento\*
- Inmunosupresión necesaria en receptores de Tmo singenéticos
- >70% de las AA tienen respuesta a ATG (incluyendo 2arias drogas, tóxicas, virales etc.)

\* Thomas et Al: Exp Hematol 4:91, 1976

# Etiopatogenia



# Terapia de Soporte

Disminuir riesgos de infecciones y sangramientos

- Medidas generales
- Terapia transfusional
- Tratamiento de las infecciones
- Factores estimulantes de Colonias

# Terapia Definitiva

- Trasplante de Progenitores Hematopoiéticos
- Inmunosupresión
- Investigación

# Medidas Generales

- Aislamiento protector
- Comidas con baja carga bacteriana
- Profilaxis antibiótica y antifúngica en Aplasia Medular muy severa (RAN < 200/uL)

# Terapia Transfusional

- **Filtradas:** disminuir riesgos de aloinmunización (50% vs 12%) y riesgos de transmisión viral.
- **Irradiadas:** todos los pacientes candidatos a trasplante o inmunosupresión (prevención de EIVH post transfusional)

British Journal of Haematology; 147, 43–70 (2009)

# Glóbulos Rojos

- Evitar donación de familiares
- Mantener Hb en niveles compatibles con una buena calidad de vida (Hb >8 gr/dL)
- Desferoxamina o Deferasirox: indicado con ferritina > 1000 ug/dL

# Plaquetas

- Transfusión profiláctica  $< 10.000$  /uL  
 $< 20.000$  en caso de fiebre o hemorragia
- HLA compatibles en caso de refractariedad

# Infecciones

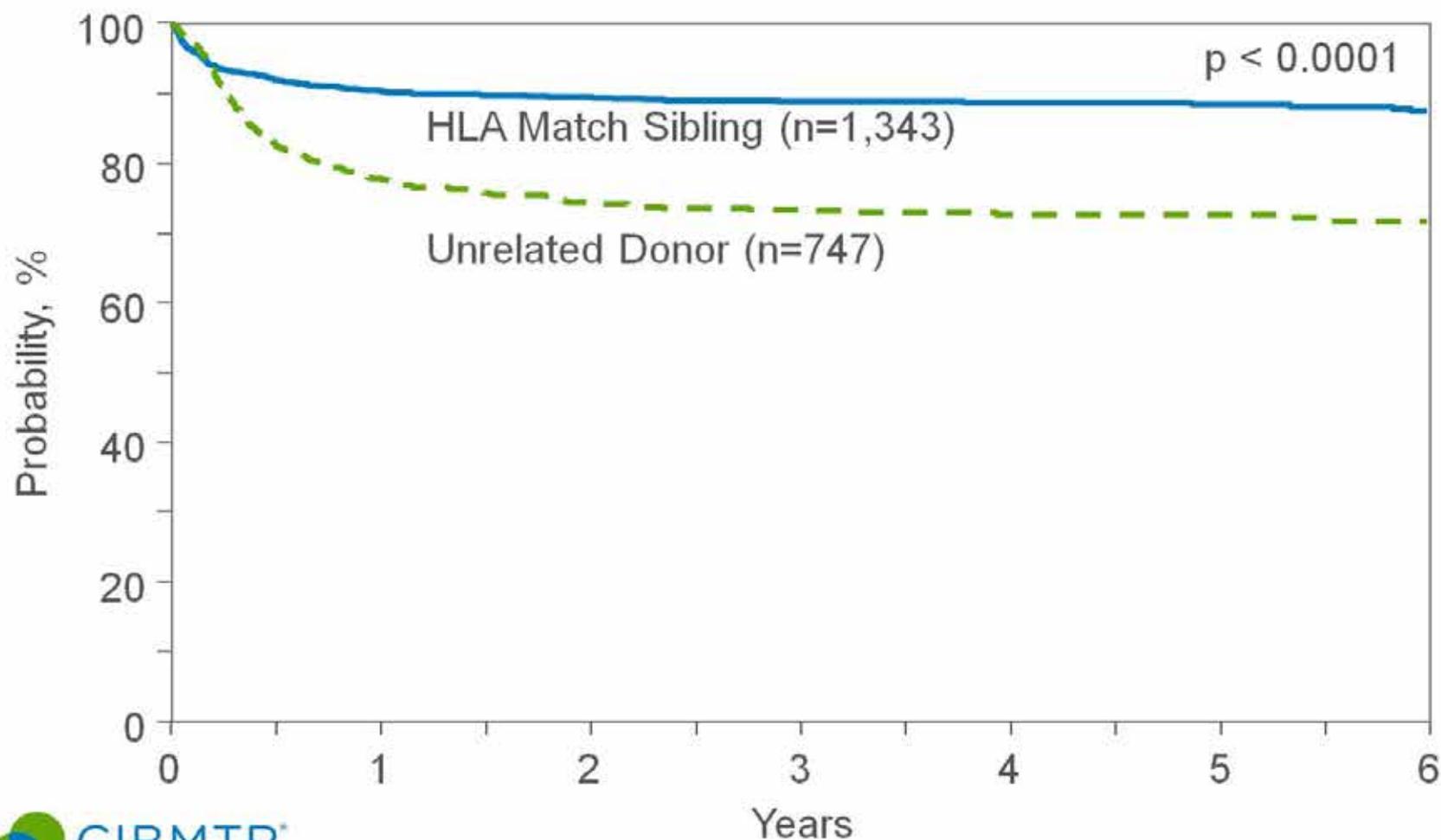
Igual que neutropenia febril de cualquier etiología:

- Antibióticos de amplio espectro
- Antifúngicos si no hay respuesta a lo anterior
- Transfusión de granulocitos en casos extremos

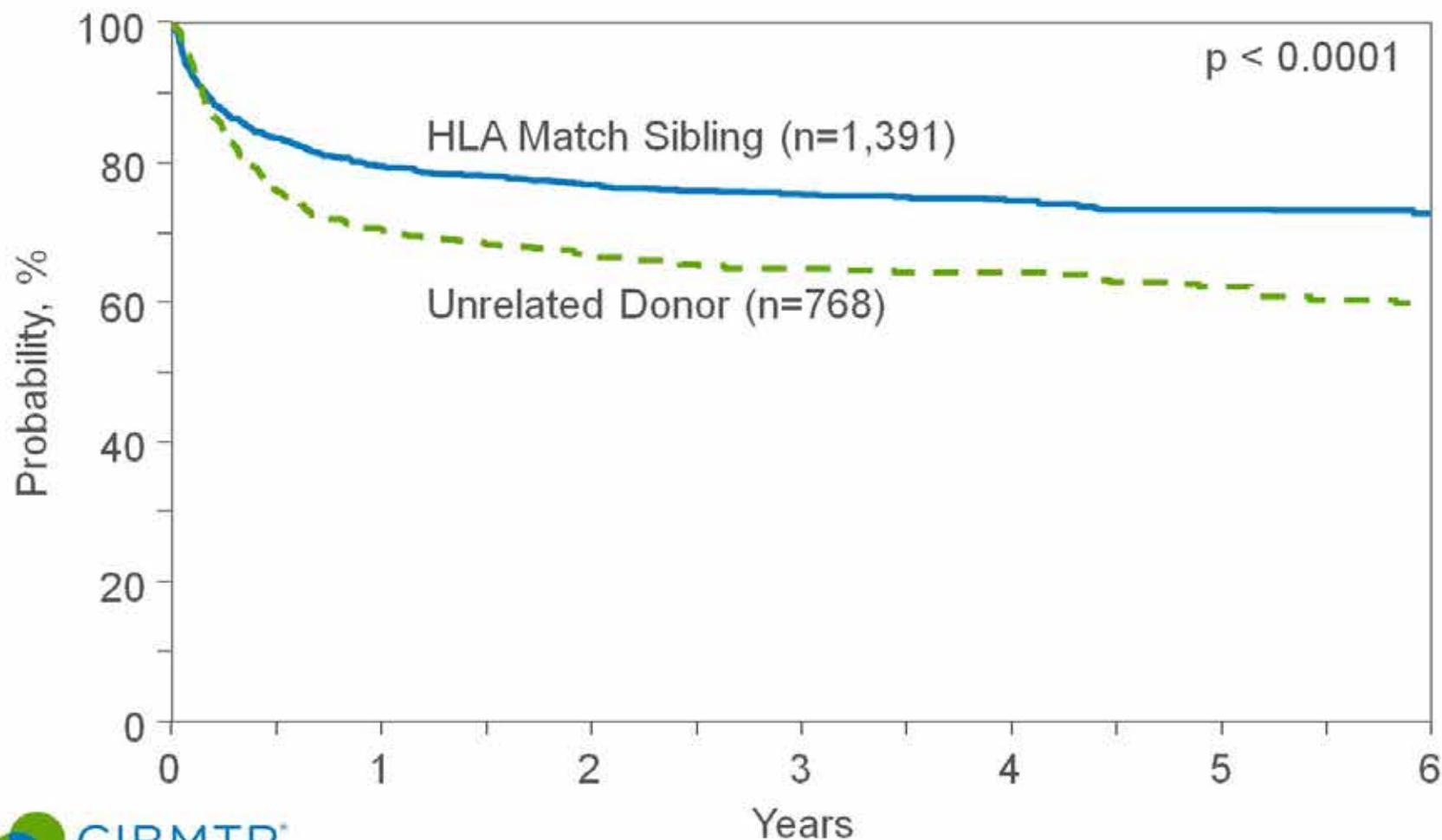
# Trasplante de Células Madres Hematopoiéticas

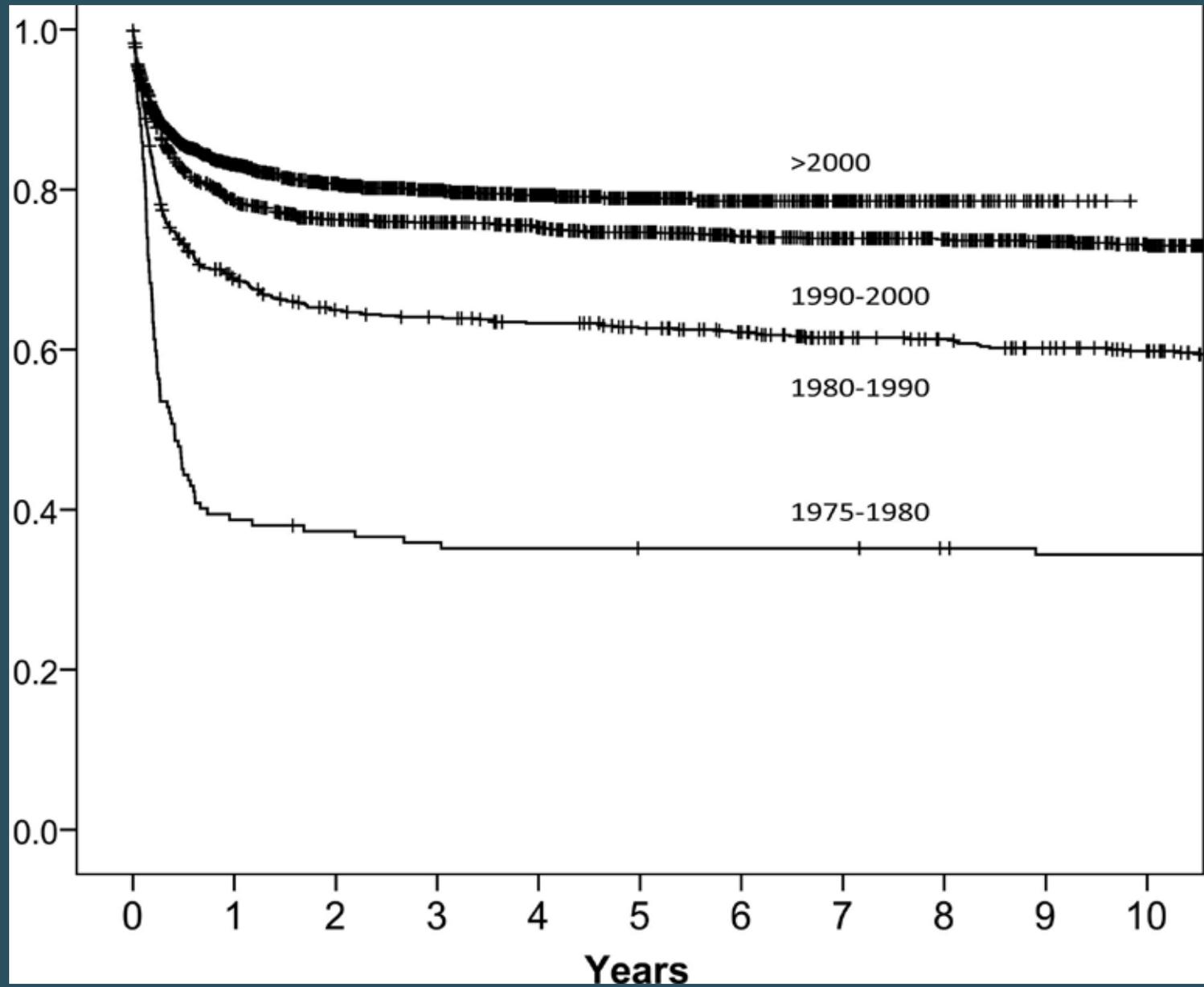
- Thomas et Al: Aplastic anemia treated by marrow transplantation. Lancet 1:284, 1972
- 1era línea de tratamiento en pacientes < 40 años con DFI
- 2da línea para pacientes sin respuesta a inmunosupresión

# Survival after Allogeneic Transplants for Severe Aplastic Anemia, < 20 Years, 2002-2012



# Survival after Allogeneic Transplants for Severe Aplastic Anemia, $\geq 20$ Years, 2002-2012

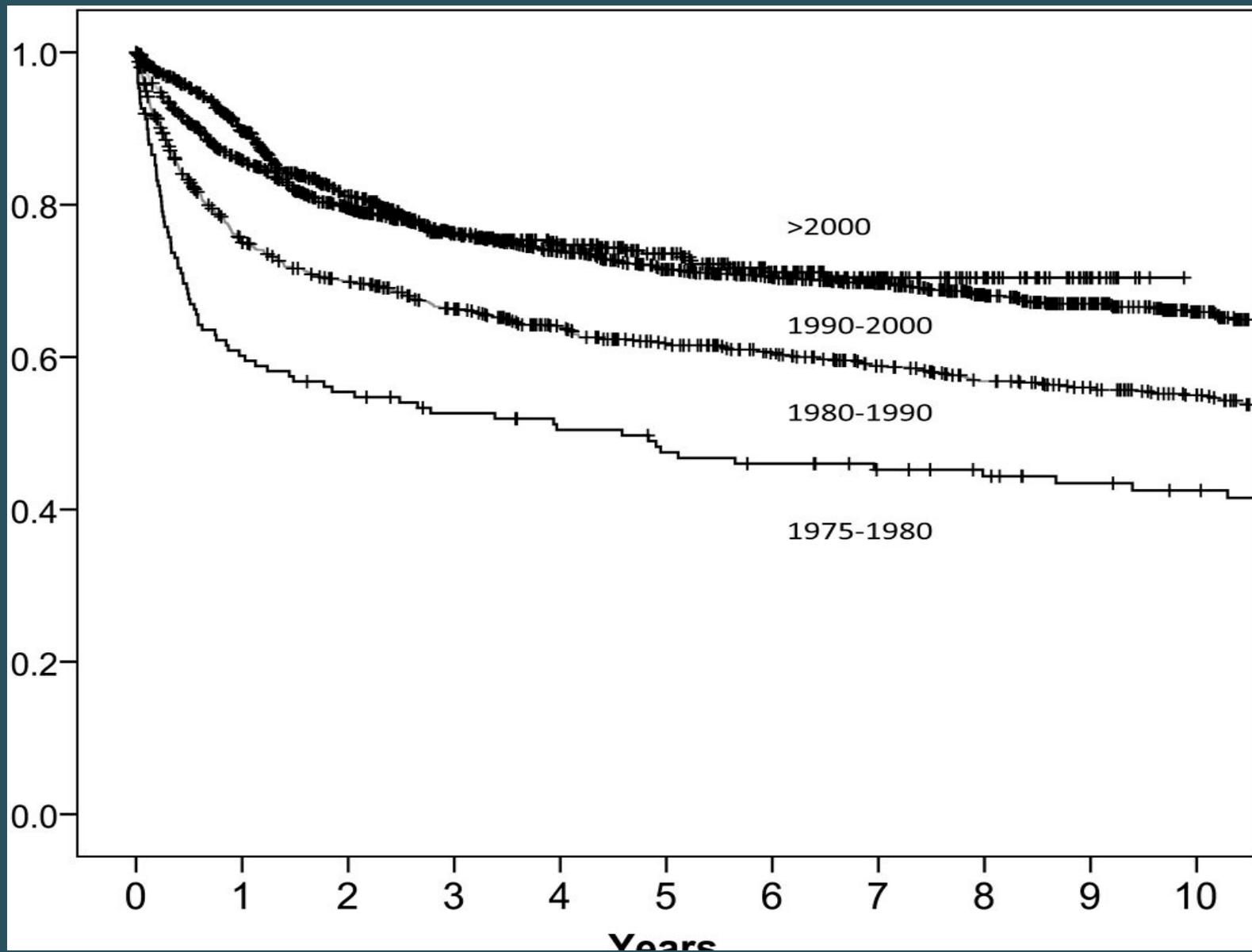




# Inmunosupresión

- ATG + CSA:  
terapia de elección en pacientes sin DFI  
Terapia de elección en pacientes > 40 años
- ATG de Caballo superior a Conejo (68 vs 37%)\*
- 20-30% de los pacientes recaen a 5 años

\*Scheinberg P, *N Engl J Med.* 2011;365(5):430-438



## Otros Tratamientos

- **Andrógenos:** aumentan actividad de Telomerasa. Buenas respuestas sugieren Aplasia Medular Congénita (DC)
- **Ciclofosfamida:** 2 estudios prospectivos: toxicidad inaceptable, sin beneficios respecto a recaídas y evolución clonal\*
- **Agonistas trombopoiéticos** (Eltrombopag, Romiplastin)

\* Regis Peffault de Latour: Blood, 30 October 2014

# Nuevas Terapias

- Eltrombopag: agonista de trombopoietina
- Actividad sobre células troncales hematopoiéticas
- 40% AM refractarias tuvieron respuestas bi o trilineaje

Ronan Desmond et Al: Blood. 2014;123(12)

## Que NO se debe hacer en AMS

- Transfundir con productos sanguíneos de familiares
- Demorar tratamiento definitivo: Trasplante o inmunosupresión
- Corticoides, estimulantes de colonias Granulocíticas o Eritropoietina no constituyen tratamientos definitivos

- Aplasia Medular es una enfermedad infrecuente con una mortalidad  $> 80\%$  a dos años con terapias de sostén
- 20 a 30 casos nuevos cada año en Chile; 6 a 10 tendrán la edad y el donante apropiado para un Tmo Alo
- La enorme mayoría de los restantes requerirán inmunosupresión
- Un registro nacional permitiría definir los recursos técnicos y económicos