

CARRERA DE MEDICINA

Nombre del Ensayo

Aplasia medular adquirida

Autor

Villegas Delgado Joao

Curso & Paralelo

4to Semestre B

Asignatura

Fisiopatología

Fecha

03/06/2018

Manta- Manabí - Ecuador



Resumen

La aplasia medular es una patología de las células progenitoras hematopoyéticas, se caracteriza principalmente por una disminución en todas las células sanguíneas e hipoplasia medular.

Como consecuencia a la falta de la producción de las células sanguíneas los pacientes van a presentar diferentes síntomas en un grado variable dependiendo de la intensidad del déficit, si hay una poca producción de glóbulos rojos la persona va a presentar mareos, dolor de cabeza debilidad y cansancio, la disminución en la producción de glóbulos blancos el paciente va a presentar úlceras en la boca e infecciones de manera continua, si hay un descenso en las plaquetas las personas van a presentar hematomas tras mínimos traumatismos, sangrado de nariz o conjuntivas así como hemorragias mas graves.

La fisiopatología de la aplasia medular adquirida es mediada por mecanismos inmunológicos, donde la exposición a ciertas sustancias toxicas o agentes biológicos como virus, pueden actuar como gatillo de respuestas patológicas que desencadenan una serie de destrucción de las células progenitoras. Sin embargo, la mayoría de los casos de aplasia medular son de origen idiopático.

Palabras claves: Aplasia medular¹, Células progenitoras hematopoyéticas ²

¹ **Aplasia medular:** es la desaparición total o parcial de las células que se encuentran en condiciones normales en la medula ósea y actúan como precursoras de las diferentes células de la sangre. (Sagaseta, 2016)

² **Células progenitoras hematopoyéticas:** son las células encargadas de la producción de sangre. (Rodriguez, 2015)

Abstract

Medullary aplasia is a pathology of hematopoietic progenitor cells, characterized mainly by a decrease in all blood cells and spinal hypoplasia.

As a result of the lack of production of blood cells patients will have different symptoms to a variable degree depending on the intensity of the deficit, if there is a low production of red blood cells the person will have dizziness, headache weakness and fatigue, the decrease in the production of white blood cells the patient will present ulcers in the mouth and infections continuously, if there is a decrease in platelets, people will present bruises after minimal trauma, bleeding from the nose or conjunctivae, as well as hemorrhages more serious.

The pathophysiology of acquired medullary aplasia is mediated by immunological mechanisms, where exposure to certain toxic substances or biological agents such as viruses can act as triggers of pathological responses that trigger a series of destruction of the progenitor cells. However, most cases of medullary aplasia are of idiopathic origin.

Keywords: Medullary aplasia, Hematopoietic progenitor cells

1. Introducción

Los síndromes de insuficiencia medular son un grupo heterogéneo de trastornos clínicos y fisiopatológicamente diferentes, pero se caracterizan por una alteración en la función hematopoyética normal de la médula ósea. Dentro del síndrome de insuficiencia medular tenemos a la aplasia medular que es una enfermedad hematológica caracterizada por citopenia periférica y marcada hipocelularidad.

La Aplasia medular puede ser congénita, o adquirida esta última es la más frecuente, la mayoría de los casos son de origen idiopáticos entre el 70 a 80% y el resto son secundarios al daño de la médula ósea producido por agentes físicos, químicos o infecciosos. Entre las sustancias químicas que pueden causar una aplasia medular están los venenos y las distintas sustancias tóxicas que pueden causar una alteración en la producción de las células sanguíneas al igual que las infecciones por ciertos virus que pueden provocar un trastorno medular al causar mielosupresión por desregulación del sistema inmune, estos virus pueden ser el parvovirus B19, el virus de Epstein Barr, el Citomegalovirus, el VIH, el virus de la Hepatitis C y el virus del dengue. (Valdés 2016)

Las personas que presentan aplasia medular adquirida están más cercanas a curarse de la enfermedad, el pronóstico a largo plazo depende de la severidad de la aplasia, la edad del paciente, lo precoz que se trate la enfermedad con inmunosupresores y la disponibilidad del donante compatible que en la mayoría de los casos suelen ser familiares no obstante el donante puede ser una persona compatible, aunque no sean familia.

2. Desarrollo

2.1 Aplasia medular adquirida

2.2 Patogenia

La mayoría de los casos de Aplasia Medular adquirida son idiopáticas el resto se lo puede identificar por la exposición a un agente mielotóxico conocido, como un fármaco o una sustancia química. El daño medular puede predecirse con algunos agentes y es reversible. En esta categoría están los incluidos los fármacos antineoplásicos, el benceno y el cloranfenicol. En otros casos la toxicidad medular se presenta por una reacción idiosincrásica o de hipersensibilidad a pequeñas dosis de fármacos mielotóxicos conocidos como el cloranfenicol o fármacos como las sulfonamidas, que no son mielotóxicos en otras personas.

En ocasiones la aplasia medular surge como consecuencia secundaria por infecciones víricas, las diferentes familias taxonómicas se han implicado en los síndromes de insuficiencia de la médula ósea y parecen causar mielosupresión por desregulación del sistema inmune. Entre los virus que pueden provocar aplasia medular están el Parvovirus B19, el virus de Epstein Barr, el Citomegalovirus, el virus de la Hepatitis C, el VIH y el virus del dengue. (Valdés, Serrano y Gonzalez , Aplasia medular secundaria a Infecciones 2016)

Los fenómenos que provocan la insuficiencia medular se siguen conociendo de forma poco precisa, pero parece que los linfocitos T autorreactivos tienen una gran importancia, como confirman diversos datos experimentales y experiencias clínicas que demuestran que la aplasia medular responde al tratamiento de inmunosupresores dirigido a los linfocitos T en el 70 a 80 % de los casos. Los episodios que desencadenan el ataque de los linfocitos T a las células madre de la médula ósea no están tan claros. Los antígenos víricos, los haptenos de origen farmacológico o el daño genético pueden crear neoantígenos dentro de las células madre, que actúan como dianas del sistema inmunitario.

Tabla 1. Etiología y clasificación de la Aplasia Medular Adquirida **Fuente** (Delgado 2014)

CAUSAS <i>Idiopática (70%) Secundarias (10%)</i>	OBSERVACIONES
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Drogas citotóxicas y radioterapia</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Drogas con reacción idiosincrásica</i> • <i>Tóxicos químicos</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Infecciones virales</i> • <i>Trastornos inmunes</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Hemoglobinuria Paroxística Nocturna</i> • <i>Miscelánea</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Efecto anticipativo en la terapéutica del cáncer</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Antibióticos: cloranfenicol, sulfonamidas</i> • <i>Benceno, Vapores de pegamento, Pesticidas órgano fosforados</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Hepatitis C, Dengue, Parvovirus B19, Epstein Barr, VIH, Citomegalovirus</i> • <i>LES, Fascitis eosinofílica, enfermedad de injerto contra hospedero postranfusional</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>HPN hemolítica en el 5% de los casos, el 17 a 20 % de los casos de AM tiene un pequeño clon HPN al debut, detectado por citometría</i> • <i>Trasplante hepático, Infección por micobacterias, timoma y carcinoma tímico, embarazo.</i>

Tabla donde nos muestra las distintas causas que pueden provocar una aplasia medular con sus respectivas observaciones demostrando que la mayor causa es idiopática

Algunas situaciones genéticas, poco frecuentes que se asocian a la aplasia medular adquirida son los defectos hereditarios de la telomerasa³, que como se ha mencionado antes, es necesaria apura el mantenimiento y la estabilidad de los cromosomas. Se ha propuesto que el defecto de la telomerasa provoca senescencia prematura de las células madre hematopoyéticas. Algunos niños con anemia de Fanconi, un trastorno hereditario de la reparación del ADN, también pueden llegar a desarrollar aplasia medular. (Kumar, Abbas y Aster 2015)

³ **Telomerasa:** es una enzima que está presente en las células de la línea germinal y en ciertas células madres (Rodríguez, 2017)

2.3 Morfología

Cuando una persona presenta una aplasia medular su medula ósea se va a mostrar intensamente hipocelular, con un espacio intertrabecular ocupado en mas del 90% por grasa. **(Figura 1)** La escasa celularidad a menudo corresponde solo a linfocitos y células plasmáticas. La anemia puede causar cambios grasos en el hígado. La trombocitopenia y la granulocitopenia pueden dar lugar a hemorragias e infecciones bacterianas respectivamente. La necesidad de transfusiones puede provocar finalmente hemosiderosis.

Fig1. Fuente (Badell 2015)



Fotografía que muestra corte transversal de fémur. Se observan las características eritrocíticas de la medula ósea amarilla y medula ósea roja, en caso de una aplasia medular la medula ósea amarilla fuese mucho más notoria que la medula ósea roja

2.4 Curso clínico

La aplasia medular afecta a personas de todas las edades y a ambos sexos. Esta patología trae una anemia lentamente progresiva y provoca es desarrollo insidioso de debilidad, palidez y disnea. La trombocitopenia a menudo se manifiesta con petequias y equimosis. La granulocitopenia puede manifestarse por infecciones leves frecuentes y persistentes o por el inicio súbito de escalofríos, fiebre y postración. Es importante distinguir la anemia aplásica de las anemias causadas por infiltración medular, la

leucemia a leucémica y las enfermedades granulomatosas, que pueden tener presentaciones clínicas similares, pero se distinguen con facilidad en la exploración de la medula ósea, la anemia aplásica no causa esplenomegalia. Si se detecta se debe buscarse otro diagnóstico. Típicamente los eritrocitos son normocrómicos normocíticos o ligeramente macrocíticos. Los reticulocitos están reducidos en número presentando una reticulocitopenia.

El pronóstico es impredecible. La retirada del fármaco puede lograr la remisión en ocasiones, pero es la excepción más que la regla. La forma idiopática comporta un peor pronóstico sin tratamiento. El trasplante de la medula ósea a menudo es curativo, en particular en pacientes menores de 40 años de edad. Las transfusiones sensibilizan a los sujetos a los aloantígenos, con lo que se produce una alta tasa de rechazo insuficiente al injerto. Por tanto, deben evitarse en la medida de lo posible en las personas que sean candidatas a un trasplante de medula ósea. Para que este sea exitoso es necesario proceder al acondicionamiento con dosis altas de radioterapias o quimioterapias inmunosupresoras, lo que refuerza la idea de que la autoinmunidad tiene un papel importante en la enfermedad. Los pacientes que son malos candidatos para el trasplante de medula se pueden beneficiar de los inmunosupresores. (Kumar, Abbas y Aster 2015)

2.5 Síntomas de pacientes con Aplasia Medular

En la aplasia medular, como consecuencia de la falta de producciones de células hematopoyéticas, los pacientes pueden presentar diferentes síntomas en un grado variable dependiendo de la intensidad del déficit. El déficit de hematíes provocará una anemia manifestando cansancio, dolor de cabeza, palidez, debilidad, sensación de mareo, palpitaciones. Por lo general la anemia suele ser bien tolerada ya que se insatura de forma lenta y progresiva. Como consecuencia del déficit en los leucocitos va a provocar una leucopenia donde al tener las defensas bajas pueden producirse úlceras en la boca e infecciones muy seguidas. El déficit de plaquetas puede producir hematomas tras mínimos traumatismos, sangrado de encías, nariz o conjuntivas, así como hemorragias más graves en cualquier otro lugar del cuerpo.

2.6 Diagnostico

El diagnostico de sospecha se establece al realizarse un análisis de sangre para estudiar alguno de los síntomas anteriormente mencionados. Lo más frecuentes es que en esta el recuento de hematíes, leucocitos y plaquetas este bajo (pancitopenia), sin embargo, el diagnostico no podrá establecerse hasta haber realizado un estudio de la arquitectura de la medula ósea a través de una biopsia. La biopsia medular es un procedimiento sencillo en el que, por medio de una punción en la cadera, se obtiene un pequeño cilindro de hueso. Al mismo tiempo que se realiza la biopsia se toma una muestra de la sangre que esta dentro de la medula ósea conocido como aspirado la cual para complementar los estudios de la biopsia y poder diferenciar entre la aplasia medular adquirida y otras causas de pancitopenia. (Cabañas , V.; Moraleda, J.M; Salido, E. 2016)

2.7 Tratamiento

Al igual que ocurre con otras enfermedades hematológicas, en el tratamiento de la aplasia medular adquirida se combina un tratamiento dirigido y un tratamiento de soporte.

Tratamiento de soporte: El objetivo de estas medidas es mejorar inicialmente los síntomas del paciente. Para mejorar las manifestaciones derivadas de la anemia, el paciente recibirá transfusiones de glóbulos rojos. Si existe sangrado secundario a la falta de plaqueta, se deberá llevar a cabo una transfusión de plaquetas. En caso de que haya fiebre, será necesario administrar antibióticos y, dado que estos pacientes tienen las defensas bajas, deberán realizarse siempre las medidas de higiene necesarias para evitar que contraiga otras infecciones.

Tratamiento dirigido: En los casos en los que se haya identificado la causa de la aplasia medular, el principal tratamiento consiste en suprimir el agente causante. En ocasiones se utilizan andrógenos para corregir la aplasia, sin embargo, hay que tener en cuenta que estos fármacos pueden tener notables efectos secundarios y son mas eficaces en aquellas aplasias asociadas a defectos en proteínas que mantienen estable el tamaño de los cromosomas.

Los pacientes con una aplasia medular menos grave deben ser tratados con un agente inmunodepresor denominado ciclosporina A al que en ocasiones se asocian globulina antitimocítica y factores estimulantes de la hematopoyesis.

Con este tratamiento se resolverá el cuadro en el 50 a 60% de los pacientes, si bien en un tercio de los casos la aplasia puede reaparecer al cabo de un tiempo siendo necesario administrar un nuevo ciclo del mencionado tratamiento.

El tratamiento de elección de las aplasias medulares graves y muy graves en pacientes de menos de 40 años es el trasplante de medula ósea de hermano o donante no emparentado de hasta el 90 % de los pacientes.

En los enfermos de mayor edad, o en aquellos que no dispongan de donante compatible, el tratamiento se basará en la administración de globulina antitímocítica asociada a la ciclosporina A. Estos fármacos resuelven la aplasia en el 50 a 70% de los casos, si bien un tercio de los pacientes recaerán un tiempo después y las respuestas obtenidas mayoritariamente son parciales. Aunque aún está pendiente de autorización por parte de las agencias sanitarias, un estudio reciente ha observado que la adición a un fármaco estimulante de la hematopoyesis al inicio del tratamiento con ATG y ciclosporina A aumenta el número de respuestas globales y completas. Las peores respuestas se producen fundamentalmente en pacientes mayores de 40 años y con aplasia medular muy grave.

En el caso de que el paciente recaiga o no responda al tratamiento inicial deberá valorarse la administración de un segundo ciclo de tratamiento inmunosupresor, la administración de fármacos estimulantes de la hematopoyesis o un trasplante de medula ósea en caso de existir donante compatible. (Yañez 2018)

2.8 Principales alternativas terapéuticas para pacientes con Aplasia Medular

Trasplante de medula ósea

Como tratamiento de primera línea en:

- Pacientes menores de 40 años con Aplasia medular grave o muy grave.
- En menores de 18 años con aplasia medular menos grave con requerimientos transfusionales o infecciones graves o de repetición.

Como tratamiento de segunda línea en:

Pacientes mayores de 40 años que no hayan respondido en el día 120 de un primer bloque de tratamiento inmunosupresor.

Tratamiento inmunosupresor (TIS)

Como tratamiento de primera línea se considera en pacientes:

- Mayores de 40 años con Aplasia Medular grave o muy grave.
- Menores de 40 años con Aplasia Medular grave sin hermano o donante compatible
- Mayores de 18 años con Aplasia Medular menos graves con requerimientos transfusionales o infecciones graves o de repetición.

Otros tratamientos

La Aplasia Medular también suele ser tratada con Ciclosporina A en las siguientes situaciones:

- Mayores de 18 años con Aplasia Medular menos grave sin requerimientos transfusionales, ni infecciones graves o de repetición.
 - Aplasia Medular grave o muy grave en ancianos con mas estado general.
- (Delgado 2014)

2.9 Pronostico de la Aplasia Medular Adquirida

El pronostico a largo plazo depende de la severidad de la aplasia, la edad del paciente, la precocidad en el inicio del tratamiento inmunosupresor y la disponibilidad de donante compatible. Dos tercios de los pacientes con tratamiento inmunodepresor se curan en uno o dos ciclos. Con el trasplante de medula ósea la probabilidad de curación oscila entre el 70-90% de los trasplantes de hermanos compatibles y el 70-85% de los donantes no emparentados (Cardemil, Osorio y Peña 2018)

3. Conclusión

La aplasia medular es un trastorno hematopoyético que al igual que otras enfermedades hematológicas puede llegar a convertirse en una enfermedad grave si no se trata de inmediato. Es de gran importancia realizar un diagnóstico diferencial para un correcto tratamiento entre las enfermedades que pueden provocar una pancitopenia ya que no solo la Aplasia medular puede causarlo.

La Aplasia Medular puede ser congénita o adquirida siendo mas frecuentes las aplasias medulares adquiridas por daño a la medula o por infecciones secundarias, es por ello que es muy importante conocer todas las causas que pueden llegar a causar un daño medular ya que no solo los daños físicos pueden causar este trastorno si no también puede ser productos de sustancias toxicas o inclusive fármacos, y así una vez sabiendo que pudo causar el daño a la medula suspender cualquier agente que provoco el trastorno hematopoyético.

Lo prioridad en esta enfermedad es suprimir la causa siempre que se pueda ya que la mayoría de los casos de Aplasia Medular Adquirida las causas son de origen desconocido, no obstante, sea cual sea la causa de la Aplasia Medular lo más importante es iniciar el tratamiento lo mas pronto posible porque en cuanto mas precoz sea el tratamiento mayor son las posibilidades que el daño hematopoyético sea reversible.

Bibliografía

- Badell, Isabel. *Transplante de medula osea*. <https://www.guiametabolica.org/noticia/trasplante-medula-osea-como-opcion-terapeutica-errores-congenitos-metabolismo>, 2015.
- Cabañas , V.; Moraleda, J.M; Salido, E. *Anemia Aplasica*.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030454121630186X#!>, 2016.
- Cardemil, Daniela, Rocío Osorio, y Camila Peña. «Aplasia medular adquirida.» *REVISTA MEDICA DE CHILE*, 2018: Num 146: 175.
- Delgado, Carlos. *GUIA PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA APLASIA MEDULAR: CONGÉNITA y ADQUIRIDA*. <http://www.hematosalamanca.es/index.php/pacientes-y-familiares/enfermedades/58-aplasia-medular>, 2014,
<http://www.hematosalamanca.es/index.php/pacientes-y-familiares/enfermedades/58-aplasia-medular>.
- Kumar, Abbas, y Aster. *Anatomia Patologica Robbins*. 9na Edicion, 2015.
- Valdés, Francisco , Jesus Serrano, y Alejandro Gonzalez . «Aplasia medular secundaria a Infecciones.» *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 2016:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892016000300013.
- Valdés, Francisco. «Aplasia Medular .» *Revista Cubana de hematologia, inmunologia y hemoterapia*, 2016: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892016000300013.
- Yañez, Lucrecia. *Aplasia Medular Adquirida*. <http://www.fcarreras.org/es/aplasia>, 2018, 117-127
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120563316300924>.