

Aplasia medular. Descripción de un caso

M. M. Conte Sanjuán¹, J. C. López Aguilar¹, A. Montero Oliden², F. Mellado del Rey³

Med Mil (Esp) 2002; 58 (2): 24-26

RESUMEN

Presentamos el caso de un paciente con antecedentes personales de hipertensión arterial e infarto agudo de miocardio, que de forma brusca presenta un cuadro de hemorragia digestiva alta, detectándose en los análisis presencia de anemia y trombopenia. Se realiza un aspirado de médula ósea, observándose una celularidad polimorfa con presencia de megacariocitos de morfología normal diagnosticándose como púrpura trombopénica idiopática. Al no obtener respuesta al tratamiento con corticoides, se realiza nuevo aspirado de médula que pone de manifiesto unas preparaciones normo-hipocelulares sin megacariocitos y un aumento porcentual de linfocitos. Se realiza posteriormente un aspirado-biopsia de médula ósea que confirmó el diagnóstico de aplasia medular. Se inicia tratamiento con Globulina antitrombocítica, con buena evolución clínica y analítica. Se describen exploraciones complementarias, evolución y tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Aplasia, púrpura trombopénica idiopática, megacariocitos, corticoides, globulina antitrombocítica.

INTRODUCCIÓN

El término de aplasia medular hace referencia a una enfermedad causada por un fallo en la producción medular de elementos formes de la sangre, con desaparición de precursores hematopoyéticos, los cuales quedan sustituidos por células grasas. Se caracteriza por la presencia de una pancitopenia periférica: anemia, leucopenia y trombopenia.

Puede presentarse a cualquier edad, aunque suele tener dos picos de máxima frecuencia: a los 20 años y por encima de los 65 años. No hay predominio de sexos. Su incidencia aproximada es de 5-10 casos por millón de habitantes/año.

En su etiología se han relacionado numerosos procesos. Entre ellas podemos citar las radiaciones ionizantes; productos químicos como benceno; numerosas drogas como agentes alquilantes, cloranfenicol, anticomiciales...; infecciones (hepatitis vírica principalmente). Sin embargo en la gran mayoría de casos se desconoce la etiología: son las aplasias idiopáticas. El daño medular se produce por dos mecanismos: a) Lesión directa sobre las células progenitoras pluripotenciales hematopoyéticas; b) Bloqueo de la proliferación y maduración de las células progenitoras por mecanismo inmunológico, en el que los linfocitos T juegan un papel importante. Es el mecanismo responsable en la gran mayoría de casos de aplasia.

En su tratamiento se incluyen dos aspectos: 1) Terapéutica de soporte con la transfusión de hematíes y plaquetas y tratamiento inmediato de las infecciones. 2) Tratamiento específico, cuya

elección depende de la gravedad, edad, estado general y disponibilidad de donante. Entre estas opciones encontramos el trasplante de médula ósea alogénico, agentes inmunosupresores (globulina antitrombocítica y ciclosporina A) y agentes anabolizantes entre otros.

Presentamos el caso de un paciente que de forma brusca debutó con aplasia medular sin relación aparente con una causa desencadenante, presentando una buena respuesta al tratamiento con globulina antitrombocítica.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Paciente varón de 67 años, que acude a Urgencias por presentar hemorragia digestiva alta (HDA). En el hemograma destacan leucocitos $7.9 \times 10^9/L$ con fórmula normal, Hgba 79 g/L, Htco 28%, VCM 105 fl, Plaquetas $37 \times 10^9/L$. Se realizó una panendoscopia oral en la que se observó pequeñas lesiones ulcerosas a nivel del antro y duodeno. Destacar que un análisis de un mes previo a este cuadro era completamente normal. Acudió a consulta de Hematología para estudio de la trombopenia y la elevación del VCM. En el hemograma destacaba: leucocitos $5.2 \times 10^9/L$ con fórmula normal, Hgba 97 g/L, Htco 30%, VCM 103 fl y plaquetas $19 \times 10^9/L$. El estudio de coagulación y bioquímica fueron normales. No se detectó ningún hallazgo en la exploración física. En el aspirado de médula ósea se observaron megacariocitos en morfología y cuantía normal con signos diseritropoyéticos en la serie roja y una serie mieloide con dos poblaciones, una agranular. Se diagnosticó como púrpura trombopénica idiopática (PTI), iniciándose tratamiento con esteroides. Al no obtener ningún tipo de respuesta después de tres semanas de tratamiento, pues en hemograma posterior las plaquetas habían descendido a $9 \times 10^9/L$, se ingresó al paciente sospechando dosis insuficiente o toma inadecuada y se repitió nuevo aspirado de médula ósea (MO). En este caso se observaron preparaciones hipocelulares con ausencia absoluta de megacariocitos y aumento porcentual de linfocitos sin características atípicas; linfocitos de pequeño tamaño con escaso citoplasma sin hendiduras ni otros rasgos patológicos. Se completó el estudio con biopsia de MO que

¹ Cap. Médico.

² TCol. Médico.

³ Cre. Médico.

Servicio de Hematología Hospital del Aire.

Dirección para la correspondencia: A. Montero Oliden. Servicio de Hematología. Hospital Militar Central "Gómez Ulla". Glorieta del Ejército, s/n. 28047 Madrid.

Aceptado: 7 de noviembre de 2000.

confirmó el diagnóstico de aplasia medular (Figura 1), al observarse trabéculas adelgazadas que encierran médula constituida en su totalidad por tejido adiposo maduro con aislados elementos formes sin series hematopoyéticas. La citogenética demostró un cariotipo masculino normal 46XY. El inmunofenotipo fue el siguiente: Linfocitos CD3+, CD5++, CD7+ 35.3%; Linfocitos CD19+, DR+, CD20+, CD22+, CD23+/-, CD10-, CD5- 12.5%; Células CD34+, CD33+, DR+ 0.04%. El frotis de sangre periférica presentaba anisocitosis, policromasia, macrocitosis y linfocitosis relativa. Los reticulocitos eran 2%. Otros datos analíticos a destacar: Urea 66mg/dl, Creatinina 1.18mg/dl, GPT 116 U/l, LDH 651 U/l, Hierro 231 ug/dl, Ferritina 434 ng/ml, Transferrina 190 mg/dl. Beta2-microglobulina 2.8 mg/l, PCR 0.1 mg/dl. El proteinograma era normal. Coombs directo negativo. La ecografía abdominal fue normal. La serología de VEB, CMV, VHS, y Ac IgM antiparvovirus B-19 fue negativa.



Figura 1. Imagen de médula ósea que corresponde al diagnóstico de aplasia medular, con trabéculas adelgazadas que encierran abundante tejido adiposo maduro y aislados elementos formes.

Dos días previos a la confirmación diagnóstica de aplasia medular (AM), el paciente presentó un cuadro febril de 38,5° C con tiritona y estertores bibasales. Se inició tratamiento con Cefotaxima 2g/8h iv y Amikacina 1g/24h iv durante 10 días presentando mejoría clínica. En la radiografía de tórax se observaban imágenes compatibles de antigua TBC con tractos fibrosos y pinzamiento de ambos senos costofrénicos. Con la confirmación diagnóstica de AM, se inició tratamiento con globulina antitimocítica (GAT) durante 8 días a dosis de 1500 mg/24h y Filgastrim 1 vial sc día. Al quinto día de iniciar tratamiento con GAT, presentó un nuevo cuadro febril con disnea de pequeños esfuerzos, taquicardia y edemas en extremidades inferiores. A la auscultación pulmonar se observaban roncus diseminados en pulmón derecho y sibilancias con tos y expectoración y grave cuadro de insuficiencia respiratoria, presentando en el cultivo de esputo (en dos de tres) crecimiento de *Aspergillus fumigatus*, iniciándose tratamiento con Anfotericina B liposomal (2 mg/kg/día durante 16 días). A los 10 días del inicio del tratamiento con GAT, presentó un cuadro de herpes labial con intensa odinofagia incluso para líquidos, iniciándose tratamiento con Aciclovir vía tópica y parenteral. Al persistir odinofagia tras la suspensión del Aciclovir, fue revisado por ORL, diag-

nosticándose de edema aritenoides que se resolvió sin precisar tratamiento específico. Al sexto día de suspender el tratamiento con GAT presentó en el hemograma: leucocitos $1.7 \times 10^9/L$ con 1000 neutrófilos, Hgba 99g/L y plaquetas $14 \times 10^9/L$. Un nuevo aspirado de MO a los 10 días de suspender GAT puso de manifiesto una médula hipoplásica con ausencia de megacariocitos con eritroblastos y serie mieloide en todos estadios madurativos, aunque en proporciones disminuidas.

Al mes de iniciar tratamiento con GAT, el paciente fue dado de alta, presentando en hemograma: Leucocitos $3.8 \times 10^9/L$, Hgba 102 g/L, Htco 31.6%, VCM 98 fl, plaquetas $22 \times 10^9/L$, sin haber recibido transfusiones en los 10 días previos. Una nueva biopsia de MO a los dos meses del alta demostró una médula bien estructurada con trabéculas correctamente conformadas que encierran tejido adiposo maduro con elementos formes de todas series y buen patrón de maduración (Figura 2). Se ha realizado un seguimiento del paciente durante siete meses, presentando en el último hemograma de control leucocitos $5.7 \times 10^9/L$ con fórmula normal, Hgba 130 g/L, Htco 39%, VCM 104 fl, Plaquetas $148 \times 10^9/L$. Los reticulocitos eran 23%. La bioquímica presentó parámetros dentro de la normalidad.

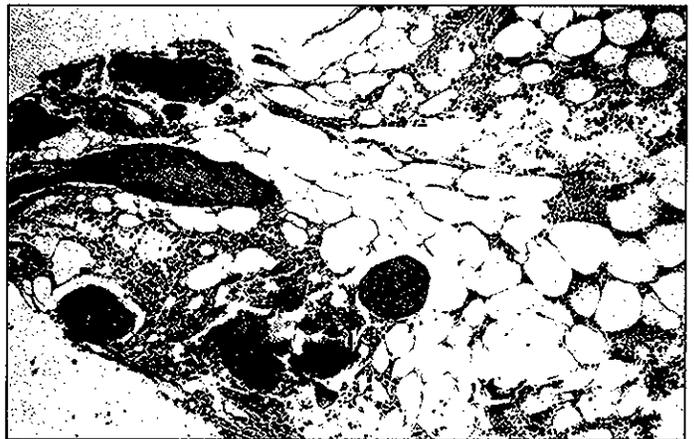


Figura 2. Imagen de MO con trabéculas correctamente conformadas que encierran tejido adiposo maduro con elementos formes de todas series y buen patrón de maduración.

DISCUSIÓN

La AM, es una enfermedad grave, pues la evolución natural sin tratamiento conlleva a una mortalidad del 80%, un 15% de recuperación parcial y un 5% de regeneración espontánea a los cinco años del diagnóstico. Con los avances terapéuticos en los últimos años los porcentajes han mejorado y en la actualidad el 60% de los pacientes sobreviven a los cinco años del diagnóstico con una recuperación completa y estable (1).

Con el término de aplasia medular (AM), nos referimos a una insuficiencia medular global de tipo cuantitativo, con desaparición de los precursores hematopoyéticos, los cuales quedan sustituidos por células grasas. A nivel periférico se traduce en anemia, trombopenia y leucopenia (2). Dentro de ella se diferencian dos grandes grupos: 1) Congénita como Anemia de Fanconi; 2) Adquirida que puede ser debida a múltiples causas, aunque en la gran mayoría es

desconocida. En estudios epidemiológicos sobre la AM, se observó que existía mayor riesgo de padecer AM en pacientes que en los últimos años habían padecido hepatitis o enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide. También había mayor riesgo en pacientes que en los últimos 5 años habían tomado Colchicina, D-penicilamina o salicilatos (3).

En la AM, el aspirado pone de manifiesto la ausencia de precursores hematopoyéticos, asociado a un cierto grado de infiltración linfoplasmocitoide. La biopsia medular es imprescindible para la confirmación del diagnóstico.

Según el ámbito internacional, se considera una AM grave: 1) Cuando se dan al menos dos de tres de los siguientes criterios hemoperiféricos: a) Granulocitos $< 0.5 \times 10^9/l$; b) Plaquetas $< 20 \times 10^9/l$; c) Anemia más reticulocitos corregidos por hematocrito $< 1\%$; 2) MO intensamente aplásica (menos del 25% de la celularidad hematopoyética normal) o hipoplasia medular (25-50% de la celularidad hematopoyética normal, pero con un 70% de células no hematopoyéticas) (4). En este caso que presentamos cumplía los criterios de AM grave.

En el caso que presentamos, otras posibilidades diagnósticas que se estudiaron antes de la confirmación, fueron las siguientes:

- PTI: por análisis y MO inicial.
- Síndrome mielodisplásico, pero en este caso no se observaba morfología displásica salvo discreta diseritropoyesis.
- Linfomas, sin embargo el paciente no presentaba adenopatías ni esplenomegalia.
- Tricoleucemia, aunque no existía esplenomegalia, morfología típica de la células ni inmunofenotipo.

Entre las opciones terapéuticas encontramos las siguientes:

1. Trasplante de médula ósea (TMO): En todo paciente con AM, hay que valorar la existencia de donante para aquellos casos en que esté indicado. En recientes estudios se confirma que el TMO es de elección en pacientes jóvenes con AM que presentan donante compatible (5). Los principales problemas son el rechazo, enfermedad injerto contra huésped y las infecciones, todo lo cual aumenta paralelamente a la edad y número de transfusiones previas. A largo plazo, puede evolucionar a recaída, evolución clonal tipo Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), leucemia aguda o síndrome mielodisplásico.
2. Agentes inmunosupresores: Los más empleados son la ciclofosfamida, bolos de prednisona, globulina antitimocítica o antilinfocítica (ATG/ALG) y Ciclosporina A (CsA). Se ha observado como la ALG asociada a altas dosis de metilprednisona con o sin CsA, es un tratamiento de elección en la mayoría de pacientes con AM y es una alternativa al TMO en aquellos pacientes que no presentan donante compatible (6).

3. Anabolizantes: Su principal inconveniente es que deben transcurrir 3-6 meses para obtener respuesta por lo que existe riesgo de importantes efectos secundarios como virilización, ictericia, hepatopatía, tumores hepáticos... Se administran a dosis de 2-3 mg/kg/día. Cuando el tratamiento es eficaz, ascienden en primer lugar la Hgba, después los leucocitos y por último las plaquetas.

4. Factores estimulantes GM-CSF o G-CSF, Eritropoyetina...

Las principales indicaciones terapéuticas son las siguientes:

- En AM menos grave están indicados los anabolizantes.

- En AM grave se usan TMO e inmunosupresores. Ante la duda entre las dos modalidades, es preferible el TMO en pacientes jóvenes (< 30 años) y con aplasia extrema. Si es mayor de 30 años y presenta algún signo de hematopoyesis residual (VCM alto, conservación de alguna serie hematopoyética), se empieza con terapia inmunosupresora.

- Ambas opciones no se excluyen, pues se han observado éxitos con la segunda tras el fracaso de la primera, y viceversa (2).

La terapia inmunosupresora, es de elección en aquellos pacientes que no pueden recibir TMO. Sin embargo existen diversos factores que pueden influir en la supervivencia como edad, corto período entre diagnóstico y tratamiento, mayor nivel de Hgba antes de la terapia inmunosupresora, mayor porcentaje de polimorfonucleares entre otros (7-8).

BIBLIOGRAFÍA

1. Marín Fernández P, Rovira Tarrats M. Aplasia medular. Eritroblastopenia. Hemoglobinuria paroxística nocturna. *Medicine* 1992; 6(12): 519-525.
2. Rozman C. Anemia aplásica. Eritroblastopenias. Amegacariocitosis. En: Sans-Sabrafen, et al, eds. *Hematología clínica* (3ª ed). Barcelona: Mosby-Doyma Libros, 1994; 251-261.
3. Baumelou E, Guiguet M, Mary JY. Epidemiology of aplastic anemia in France: a case-control study. Medical history and medication use. The french cooperative group for epidemiological study of aplastic anemia. *Blood* 1993 Mar 15; 81(6): 1471-8.
4. Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG et al. A prospective study of androgens and bone marrow transplantation for treatment of severe aplastic anemia. *Blood* 1979; 53: 504-14.
5. Doney K, Leisenring W, Storb R, Appelbaum FR. Primary treatment of acquired aplastic anemia: outcomes with bone marrow transplantation and immunosuppressive therapy. *Ann Intern Med* 1997; 126(2): 107-15.
6. Malesevic M, Tukic L, Stamatovic D et al. Antilymphocyte globulin in the treatment of aplastic anemia. *Med Pregl* 1993; 46(7-8): 291-5.
7. Jin JY, Kim DW, Lee JW et al. Immune suppression therapy in aplastic anemia: influencing factors on response and survival. *Korean J Intern Med* 1995; 10(1): 25-31.
8. Gluckman E, Esperou-Bourdeau H, Baruchel A et al. Multicenter randomized study comparing cyclosporine-A alone and antithymocyte globulin with prednisone for treatment of severe aplastic anemia. *Blood* 1992; 79(10): 2540-6.