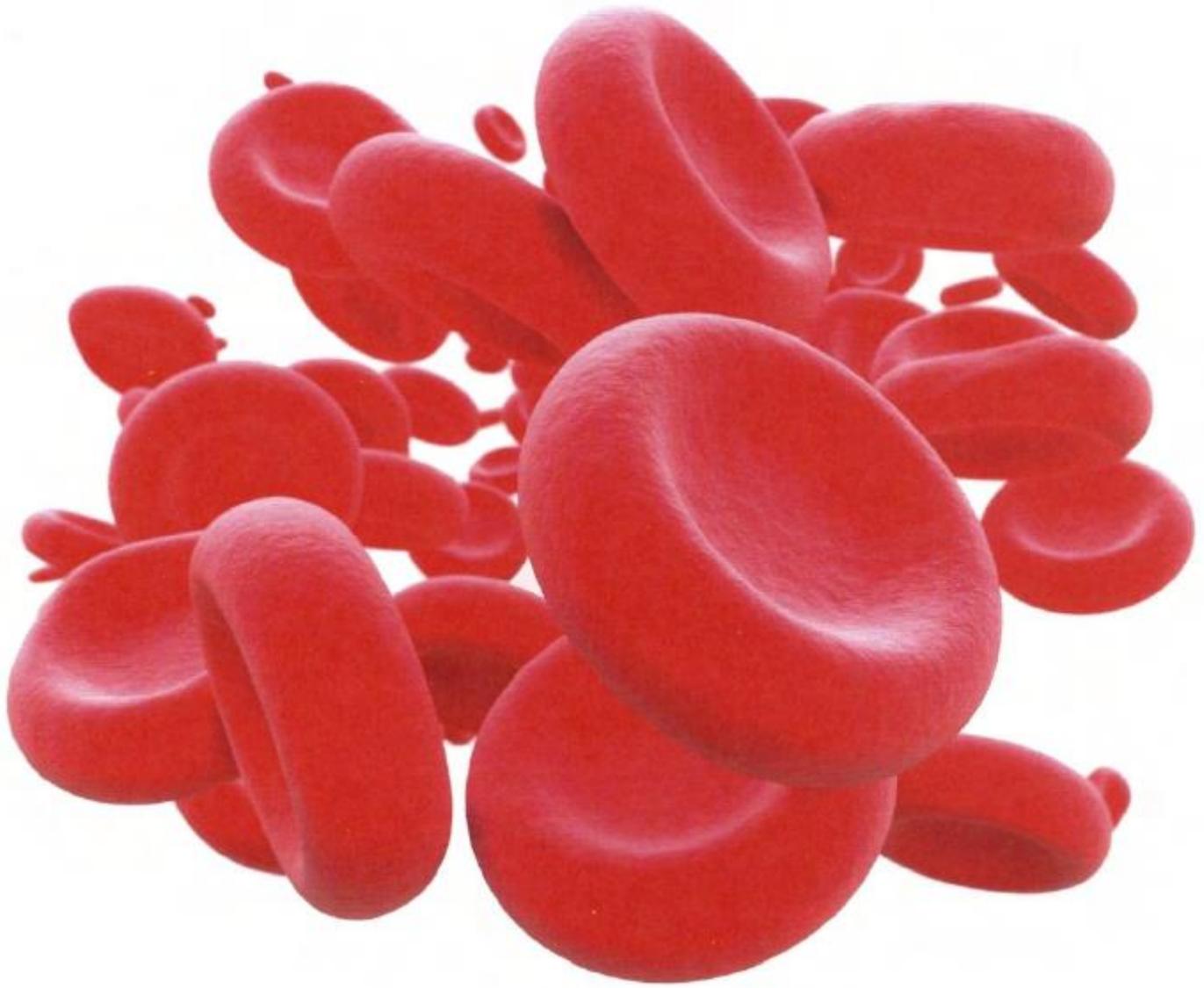


AAU

AMERICAN ANDRAGOGY
UNIVERSITY



Hematología

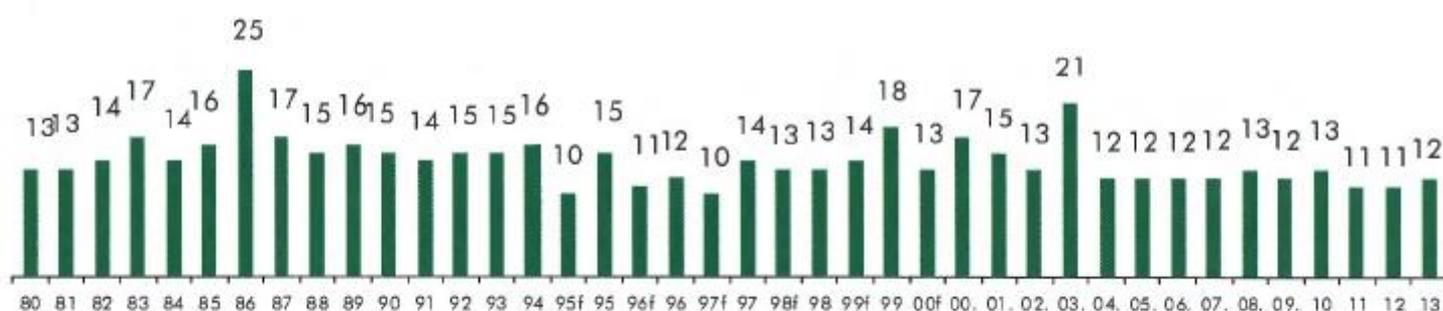


Método de estudio recomendado

1. Importancia en el MIR de Hematología

- En cada examen MIR, se pueden encontrar entre 12 y 15 preguntas directas de esta especialidad, por lo que si la comparamos con el resto de asignaturas "médicas" observamos que es una de las menos preguntadas en el examen. No obstante, es una asignatura "estanco" con la cual no es probable que podamos contestar preguntas de otras asignaturas, y menos aun que estudiando otras asignaturas podamos contestar alguna pregunta de hematología. Igualmente cabe destacar que es probablemente una de las dos o tres asignaturas más difíciles de preparar.
- Por todo ello, os animo a estudiar esta asignatura pensando que no es de las principales en cuanto a la cantidad de preguntas que podréis contestar con ella, sino por considerarla dentro de las que marcan la diferencia por la dificultad de su contenido; y ese es el motivo más importante.

1.1. Evolución en los últimos 34 años (40 exámenes)



2. Tiempo que debes dedicar

- El tiempo que debes dedicar a esta asignatura es de 4 días en la primera, 3 en la segunda vuelta y 1 en el repaso.
- Te recomiendo unas 10 -10,5 horas diarias de dedicación a esta asignatura, distribuidas de la siguiente forma: 3 horas de clase, 6 horas de estudio y 1,5 horas de test.

3. Organización del estudio

- Lo primero que debes hacer, es mirar la importancia de cada capítulo (sobre todo en los últimos años). Te darás cuenta que hay temas de los que casi no se pregunta nada o son preguntas muy antiguas, mientras que existen otros temas en los que todos los años cae alguna pregunta, con lo que no debes ir al examen sin conocer en profundidad dichos temas.
- Debéis de valorar si la asistencia a las clases es importante para cada uno de vosotros, pero bajo mi punto de vista es fundamental para facilitaros el estudio de esta compleja asignatura. La asistencia a la misma no puede intercambiarse por horas de estudio o de test, pero intenta ayudaros a entender la asignatura, a enfocar como contestar preguntas de exámenes anteriores y a repasar en tres horas lo que en vuestra casa os llevaría al menos el doble de tiempo.
- En esta asignatura creo que es importante la asociación de estudio+test+asistencia a clase, al igual que en todas las que os crean más dificultades para contestar preguntas o aquellas que se os olvidan rápidamente los conceptos. Los test diarios sirven para repasar lo que habéis estudiado y para daros cuenta, cuando os equivocáis, de los errores de concepto que tenéis, de forma que no debéis de valorar únicamente el resultado final de los test, sino que debéis de "sacar más partido" de ellos.
- Por último, recomiendo que en la segunda vuelta (o primer repaso de la asignatura), durante la asistencia a las clases, "echéis un vistazo" al repaso que hay al final de cada capítulo para que valoréis si lo consideráis adecuado o no de cara al repaso final de la asignatura en un único día.
- La distribución recomendada para la teoría, es la siguiente:

PRIMERA VUELTA

Día	Materia
1	Capítulo V incluido
2	Capítulo X: Policitemia Vera, incluida
3	Capítulo XIII incluido
4	Hasta el final

SEGUNDA VUELTA

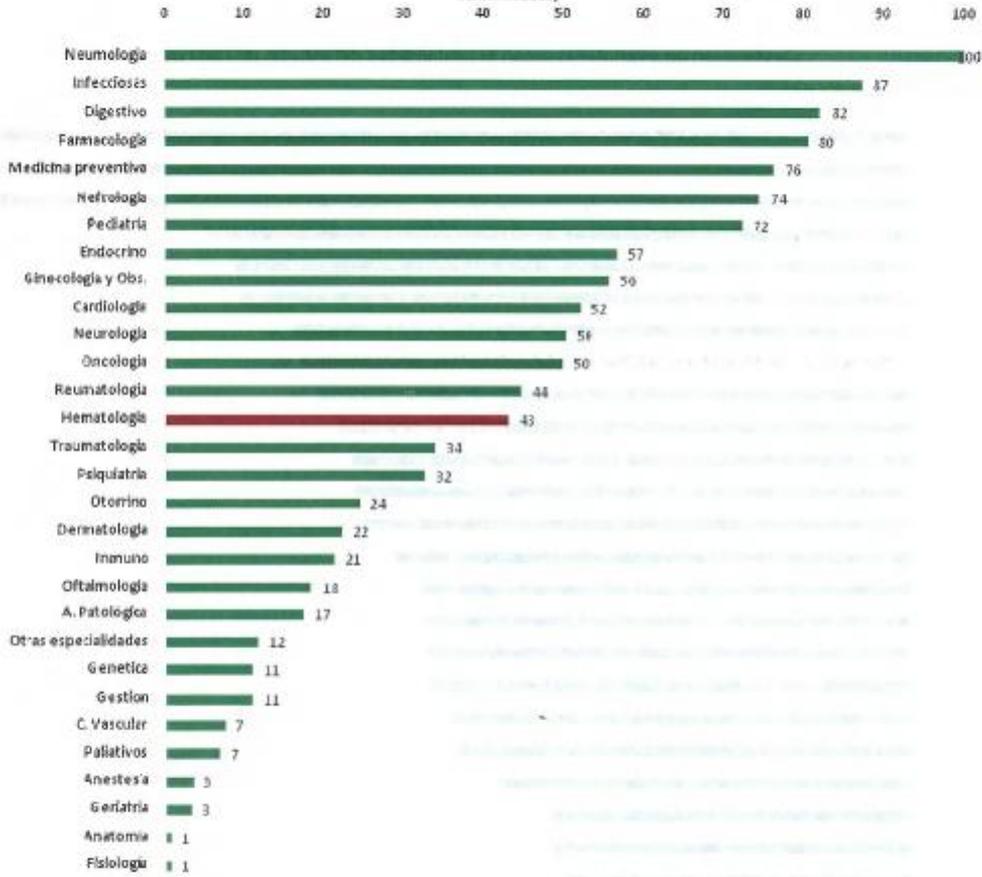
Día	Materia
1	Capítulo VII incluido
2	Capítulo XII incluido
3	Hasta el final

- Por considerarse temas de consulta, o tratarse de temas de escasa importancia, no se explicarán en los temas:
 - ✓ VIII: Generalidades de la Serie Blanca
 - ✓ XIV: Mastocitosis Sistémica
 - ✓ XV: Patología del Sistema Mononuclear Fagocítico
 - ✓ XVII: Quimioterápicos.

CLASIFICACIÓN POR IMPORTANCIA

IMPORTANCIA Todas las asignaturas

Clasificación de todas las asignaturas por el número de preguntas MIR incluidas (directas y relacionadas)



Hematología

Importancia

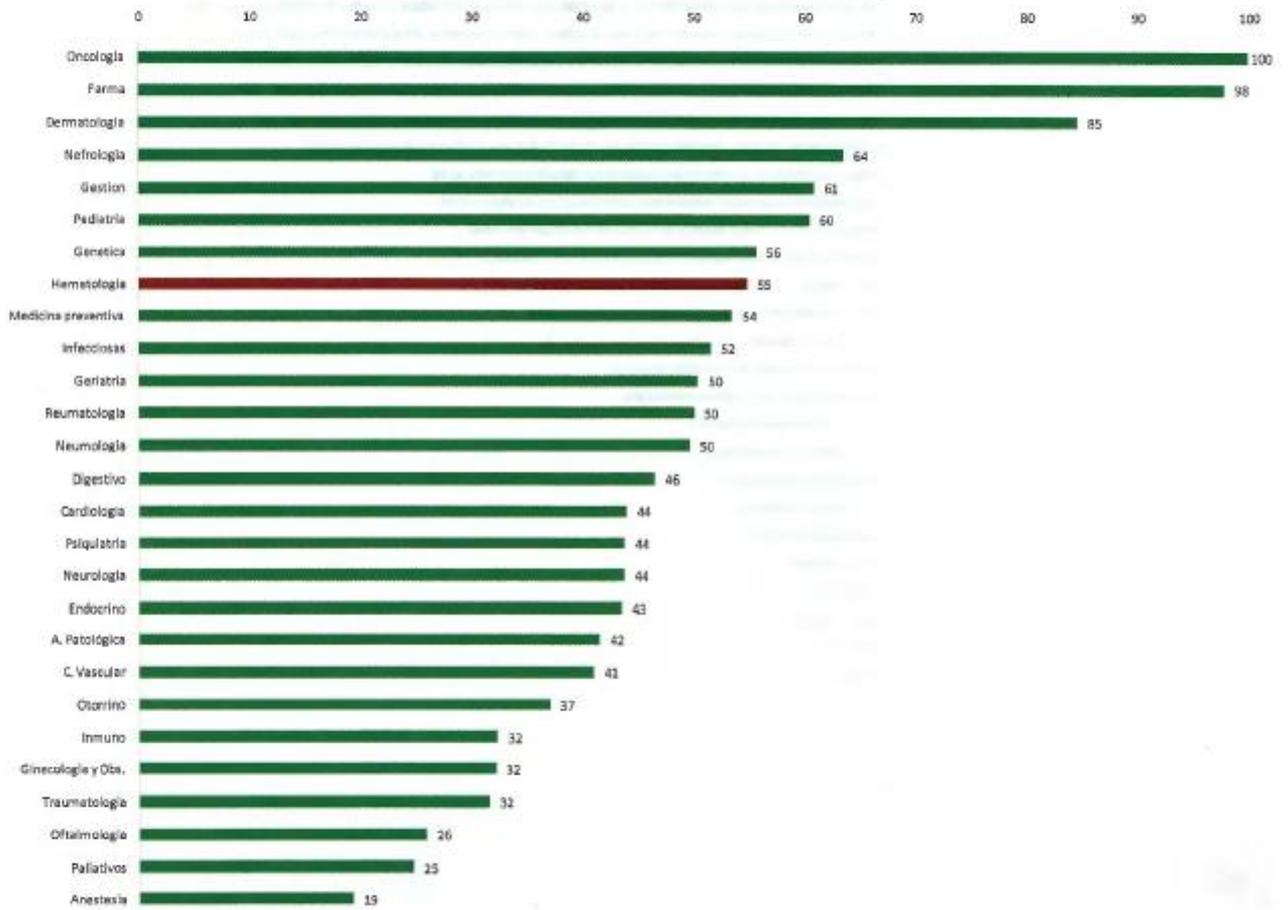




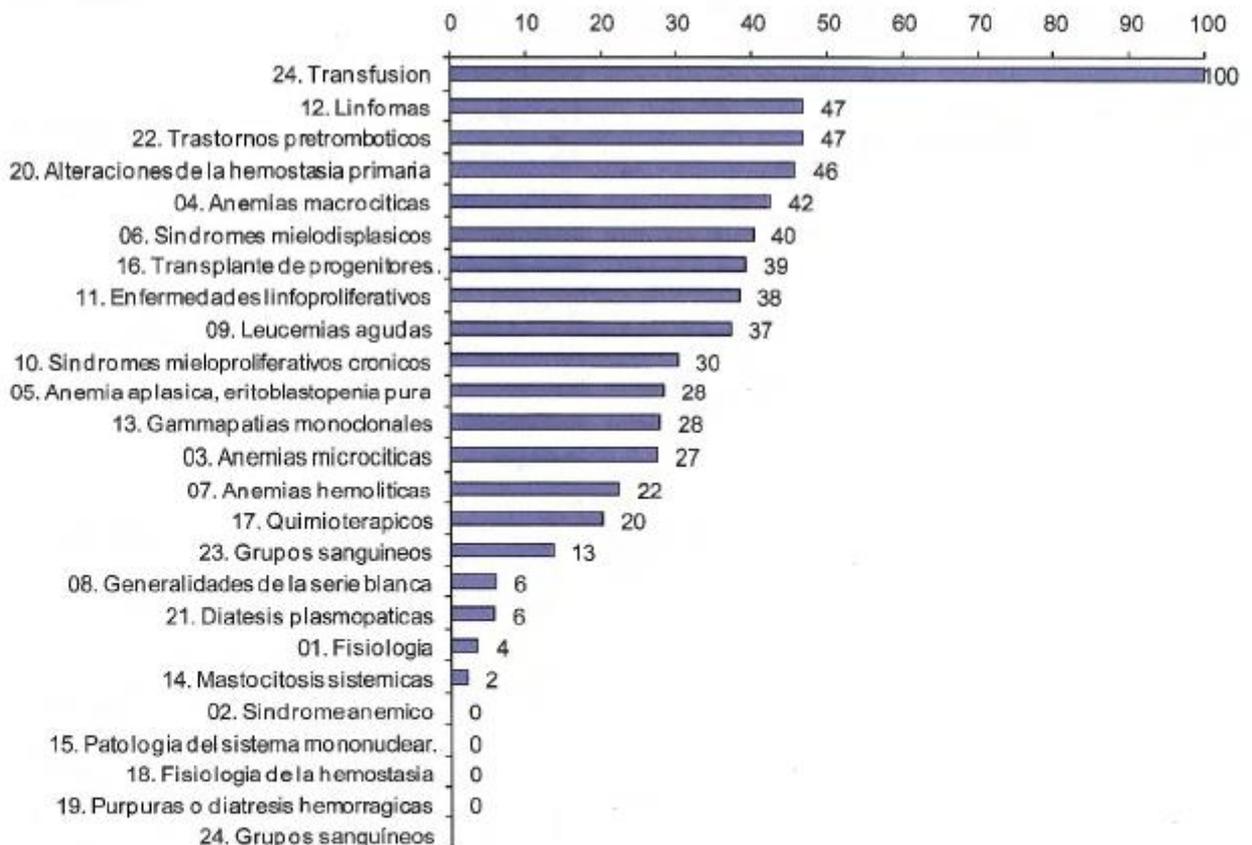
CLASIFICACIÓN POR RENTABILIDAD

RENTABILIDAD Todas las asignaturas

Clasificación de asignaturas según la rentabilidad del estudio de cada página de su libro



Hematología



1. Conceptos

SANGRE: Células (Hematíes, Leucocitos, Plaquetas) + Plasma.

PLASMA: Factores de Coagulación más el Suero.

SUERO: Albúmina más Globulinas. (Plasma tras la formación del coágulo de fibrina).

2. Hematopoyesis

- Proceso de formación de las células sanguíneas.

2.1. Localizaciones

A. EXTRAMEDULAR

- **Primeras semanas intraútero:** Saco vitelino.
- **Desde el 3^{er}-7^o mes intraútero:** Hígado y en menor proporción bazo, ganglios linfáticos y timo.

B. MEDULA OSEA

- A partir del 7^o mes intraútero, la médula ósea (M.O.) será el principal órgano hematopoyético.
 - **Niño:** M.O. Roja (todas las cavidades óseas).
 - **Adulto:**
 - Roja (activa):** sólo en epífisis de huesos largos y espacio intertrabecular de esqueleto axial (diploe, esternón, vértebras e iliacos).
 - Amarilla (inactiva):** grasa en el resto de cavidad medular.



RECORDEMOS

La hematopoyesis extramedular en el adulto es siempre patológica

2.2. Origen y diferenciación

- En la médula ósea, además de las células germinales de las distintas líneas madurativas, existen otras que sirven de base y de soporte al proceso de maduración y diferenciación (células del estroma).
- Todas las células sanguíneas proceden de una primitiva llamada célula madre pluripotente (CFU), capaz de autoperpetuarse y diferenciarse hacia cualquier línea. A partir de la CFU, aparecen las células madre comprometidas de estirpe linfóide (CFU-L) o de estirpe mielóide (CFU-M). A partir de esta célula madre ya comprometida y antes de la aparición de la célula terminal, existen varias etapas intermedias.

2.3. Factores estimulantes de colonias

La proliferación y diferenciación de las distintas líneas, depende de la presencia de factores de crecimiento celular o "factores estimulantes de colonias". Se clasifican en factores de clase I y II.

A. CLASE I

- Actúan sobre células totipotenciales y pueden favorecer la diferenciación en cualquier dirección.
 1. Interleucina 3.
 2. Factor de stem cell ("factor acero").
 3. GM-CSF. Línea granulomonocítica.

B. CLASE II

- Actúan sobre progenitores más maduros y específicos de cada línea celular.

1. Eritropoyetina

- Glucoproteína sintetizada en un 80 % por el riñón y el 20% en el hígado y macrófagos.
- Ejerce su acción en la línea roja y megacariocítica. Su gen se localiza en el cr 7.

- La eritropoyetina humana recombinante aumenta la masa eritrocitaria en diversos grupos de enfermos y en sujetos sanos. La utilización de este producto depende de que pueda comprobarse su valor para reducir el número de transfusiones de hematíes, para mejorar la calidad de la vida o para ambas cosas (MIR).

Las indicaciones principales de uso son:

- a) Anemias debidas a déficit de eritropoyetina endógena: insuficiencia renal (2MIR).
- b) Como estimulación suprafisiológica de la eritropoyesis perioperatoria: la EPO puede ser una alternativa a la transfusión en cirugía ortopédica que precise sangre (MIR). Recupera rápidamente los niveles de Hb.
- c) Otras: anemia 2^o a quimioterapia en pacientes neoplásicos; anemia 2^o a procesos linfoproliferativos.

- Efectos secundarios: HTA, riesgo pretrombótico, exacerbación de porfirias, crisis epilépticas...

- La autotransfusión con "predepósito" puede emplearse en pacientes que son programados para intervenciones quirúrgicas donde va a ser necesario el empleo de transfusiones. En estos, suele ser suficiente con administrar hierro oral para acelerar la recuperación de las cifras de hemoglobina, teniendo menos complicaciones que la administración de la EPO (MIR).

2. CSF-G (Factor estimulante de colonias granulocíticas)

- Reduce la incidencia de infecciones en pacientes con enfermedades malignas no mieloides sometidas a un tratamiento anticanceroso mielodepresor que padecen una neutropenia considerable (MIR).

3. CSF-M (Factor estimulante de colonias monocitomacrocíticas)

- Se usa para la acelerar la recuperación mielóide tras un trasplante autólogo de médula ósea y en los trasplantes alogénicos si se retrasa el injerto.

4. Trombopoyetina recombinante

- Aumenta la megacariopoyesis y la formación de plaquetas, en monos normales y en monos con depresión medular. Además, aumenta la recuperación de los hematíes. Actualmente se está incorporando a los ensayos clínicos (MIR)

MIR 96 (4837): El empleo de antiblásticos provoca aplasias medulares, con complicaciones infecciosas graves. Para disminuir este efecto se debe:

1. Fraccionar los tratamientos.
2. Administrar factor de crecimiento G-CSF.
3. Administrar eritropoyetina.
4. Asociar interferón.
5. Asociar interleucina 1 y 3

MIR 01 (7094): En relación con la indicación de Eritropoyetina recombinante Humana (rhu-EPO), señale cuál de las siguientes afirmaciones es FALSA:

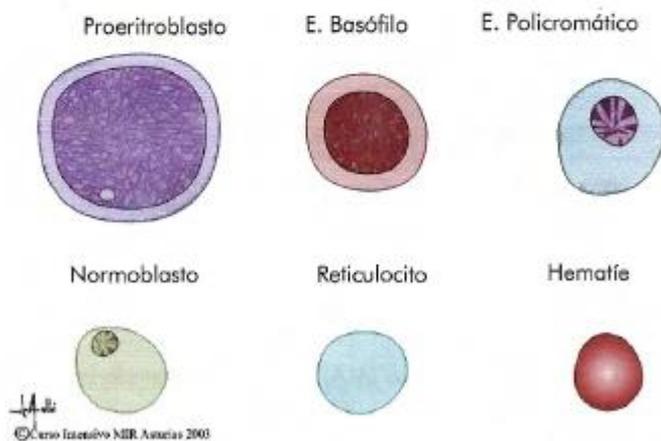
1. La aplicación más frecuente de la Eritropoyetina recombinante humana (rhu-EPO) es para pacientes con anemia secundaria a insuficiencia renal.
2. La Eritropoyetina es una alternativa a la transfusión sanguínea en todos los procesos de cirugía ortopédica que precisen sangre.
3. La Eritropoyetina se emplea siempre en los pacientes con autotransfusión con predepósito para facilitar la recuperación de la hemoglobina.
4. La Eritropoyetina está aprobada por parte del Ministerio de Sanidad español para pacientes con neoplasias sólidas y procesos linfoproliferativos que tengan una anemia sintomática secundaria a la enfermedad de base.
5. La Eritropoyetina es un fármaco de prescripción restringida en hospitales debido a su elevado coste ya que su uso no está exento de riesgo

MIR 00 (6822): En los últimos años se han logrado sintetizar mediante técnicas de ingeniería genética, factores de crecimiento hematopoyéticos recombinantes, también conocidos como citoquinas. En relación con el uso racional de estos fármacos, señale cuál de las siguientes afirmaciones es FALSA:

1. El factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) permite movilizar progenitores hematopoyéticos en pacientes sanos, por lo que está correctamente indicado en este contexto.
2. La Eritropoyetina recombinante humana (rhuEPO) ha logrado mejorar la calidad de vida de los pacientes con anemia secundaria a insuficiencia renal.
3. La Eritropoyetina no está aprobada en pacientes con tumores sólidos y neoplasias sanguíneas cuando existe una anemia sintomática como alternativa a la transfusión sanguínea.
4. El factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) está aprobado para acelerar la recuperación de neutropenias secundarias a quimioterapia cuando el paciente muestre una toxicidad excesiva con los tratamientos antitumorales.
5. La trombopoyetina recombinante es un fármaco estimulador de la producción de plaquetas que aún no está aprobada para su uso clínico.

2.4. Eritropoyesis

- El progenitor eritroide más primitivo que se ha cultivado es la UFCT (unidad formadora de colonias tempranas eritroides)
- El primer precursor reconocido es el proeritroblasto, que pasa por distintas etapas celulares hasta llegar al normoblasto, que al expulsar el núcleo se transforma en un reticulocito. Este pasa a sangre periférica y se convertirá en hemátie adulto.



Diferenciación de células de la serie roja

- Tiempo necesario para formar un hemátie: de 5 a 10 días.
- El reticulocito sigue teniendo capacidad de síntesis de hemoglobina.

RECORDEMOS

El reticulocito, a diferencia del hemátie, todavía contiene mitocondrias y RNA en su interior

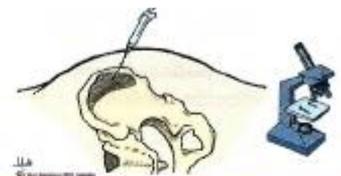
2.5. Estudio clínico de la hematopoyesis

A. ASPIRADO MEDULAR

- Punción del esternón o de la cresta iliaca, extendiendo el contenido sobre un portaobjetos y teñirlo (tinción de Giemsa). Se obtiene así una citología medular o Mielograma.
- Es imprescindible para estudiar las características de las células hematopoyéticas.

♦♦ Hallazgos normales:

- Mielograma normal



SERIES	%
Serie granulocítica	49-65
Serie eritroblástica	18-33
Serie megacariocítica	0,05-0,2
Sistema mononuclear fagocítico	1-3
Linfocitos y células plasmáticas	5-10
Otras (macrófagos..)	0-2

- Relación mieloeritroide: 3/1 (Farreras), 2/1 (Harrison).

- Hay situaciones donde no se obtiene componente medular al realizar el aspirado: **"PUNCIÓN BLANCA"**, lo cual no significa necesariamente que la médula sea hipocelular.

Las dos causas más frecuentes de punción blanca son:

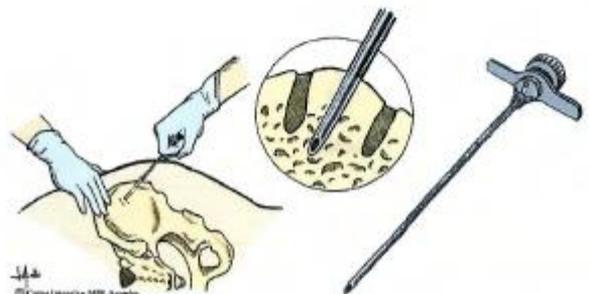
1. Infiltración masiva de la M.O. por células atípicas ("médula empaquetada"): Leucemias o neoplasias de células epiteliales.
2. Fibrosis medular: Mielofibrosis idiopática, tricoleucemia, Hodgkin con afectación medular...

RECORDEMOS

Ante una PAAF medular blanca es necesario realizar una Biopsia Medular

B. BIOPSIA MEDULAR

- Da una idea de la estructura y disposición de los distintos componentes de la médula, además permite el diagnóstico de lesiones focales que no son descubiertas mediante el aspirado medular.
- Es imprescindible en todas las situaciones donde la PAAF no sea diagnóstica.
- Se efectúa en cresta iliaca (espinas ánterosuperior o pósterosuperior), se obtiene un cilindro óseo que se descalcifica y se corta. Se practican tinciones: Giemsa, Argéntica, Masson...



RECORDEMOS

El aspirado medular estudia las características de las células hematopoyéticas. La biopsia medular informa sobre la estructura y disposición de los distintos componentes de la médula, además de descubrir lesiones focales

3. Fisiología del hemátie

- Son las células más numerosas en sangre periférica con una vida media entorno a los 120 días (2MIR).
- Posee una estructura bicóncava con diámetro de unas 7µ con un volumen de 90 fl (1/3 de él corresponde a la hemoglobina).
- La glucosa es prácticamente su único combustible (también tiene la posibilidad de alimentarse de galactosa, lactosa y fructosa).

- A diferencia del reticulocito no posee ribosomas ni mitocondrias no pudiendo realizar síntesis proteica, ciclo de Krebs ni fosforilación oxidativa



Forma de los hematíes

3.1. Rutas metabólicas

A. VIA EMBDEN-MEYERHOFF

Utiliza el 90% de la glucosa, transformándola en lactato mediante glicolisis anaerobia con obtención de 2 moléculas de ATP

- Enzima: piruvatoquinasa
- Objetivo: Formar ATP para obtener energía que utilizará en el mantenimiento de:
 - bomba Na-K.
 - forma del hematíe
 - los átomos de Fe de Hb en forma reducida (Fe²⁺)

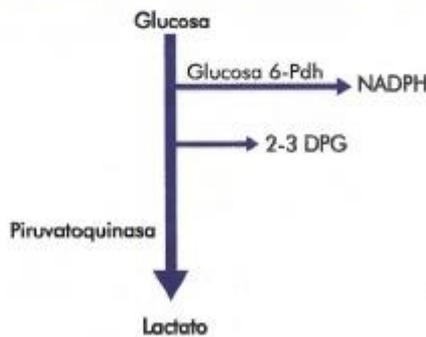
B. VIA PENTOSAS-FOSFATO

Utiliza el 10% de la glucosa.

- Enzima: Glucosa 6-P-Deshidrogenasa
- Objetivo: Formar NADPH, que reduce el Glutation.
- Uso: Neutraliza oxidantes y así evita agregados de globina (Cuerpos de Heinz).

C. VIA LUEBERING-RAPPAPORT

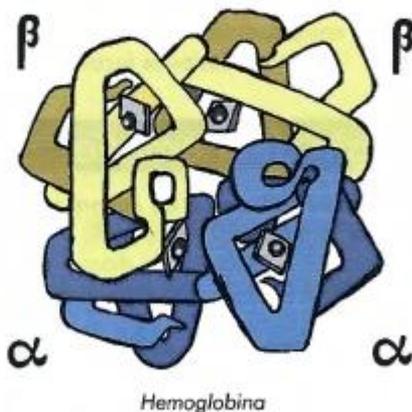
- Objetivo: Formar 2-3 DPG.
- Uso: Disminuye la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y por tanto aumenta la liberación oxígeno. *Desvía hacia la derecha la curva de disociación de la hemoglobina (MIR).*



3.2. Hemoglobina

A. ESTRUCTURA

- Es una proteína tetramérica compuesta por cuatro cadenas de globinas (unidades proteicas) y cuatro grupos Hemo unidos de forma covalente a cada una de ellas.
- Estas subunidades se unen formando una estructura globular en la que deja unas cavidades donde se alojan los grupos Hemo.



Hemoglobina

A.1. Cadenas de Globinas

- Existen 6 tipos de cadenas globínicas cuyos genes se localizan en dos cromosomas distintos:
 - Cromosoma 16: Cadenas α, ζ
 - Cromosoma 11: Cadenas β, γ, ε, δ (MIR)
- Cada molécula de hemoglobina posee cuatro de ellas, iguales dos a dos. La síntesis de cada cadena de globina varía con el desarrollo:

Embrión	Feto	Adulto
Hb Gower I (ζ ₂ -ε ₂)	Hb F (α ₂ -γ ₂)	Hb A (α ₂ -β ₂)
Hb Gower II (α ₂ -ε ₂)		Hb A2 (α ₂ -δ ₂)
Hb Portland (ζ ₂ -γ ₂)		

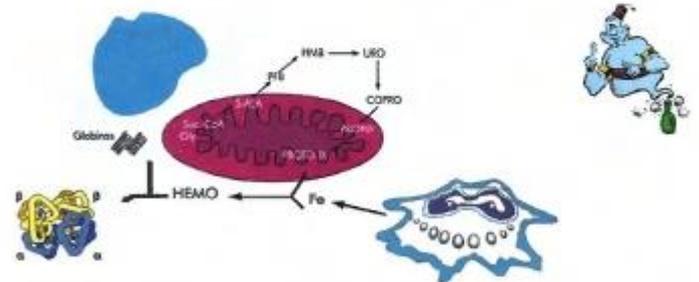
RECORDEMOS

En el adulto normal, el 97% de la hemoglobina total es del tipo HbA, hasta un 3% de HbA2 y menos del 1% es Hb F

A.2. Grupo Hemo

- El grupo Hemo se sintetiza en los eritroblastos a partir de la Glicina y el ácido succínico. En el paso limitante en su formación, la glicina es activada por el piridoxal fosfato.

ATENCIÓN

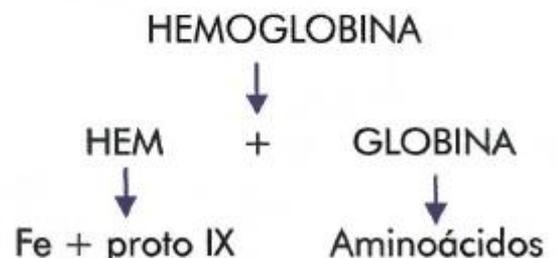


MIR 91 (2843): En el metabolismo del hemo señale la respuesta cierta:

1. El delta-aminolevulico (ALA) se forma por condensación de succinil CoA y Serina
2. La conjugación de la bilirrubina con glucuronato disminuye su polaridad
3. No existe recirculación enterohepática del urobilinógeno
4. Las porfirias son defectos congénitos del metabolismo del hemo
5. El diglucuronido de bilirrubina se identifica con la bilirrubina indirecta

B. CATABOLISMO DE LA HEMOGLOBINA

- En los macrófagos, el hierro procedente de la degradación de la hemoglobina se deposita en forma de ferritina, siendo posteriormente reutilizado para la eritropoyesis, previo transporte a la médula ósea por la transferrina.
- La degradación del grupo hemo da lugar a diferentes productos, siendo su producto final la bilirrubina.
- La globina da lugar a aminoácidos.



MIR 96 FAMILIA (4606): La hemoglobina liberada en la destrucción de los hematíes es:

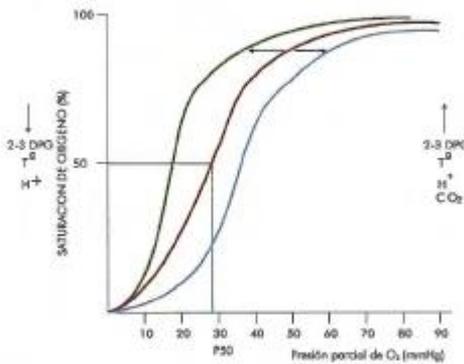
1. Metabolizada por la acción de enzimas presentes en el plasma.
2. Desdoblada en sus distintos constituyentes: globina, hierro, protoporfirina
3. Almacenada, como tal, en las células del sistema reticuloendotelial.
4. Transportada a la médula ósea, donde es incorporada directamente a los hematíes de nueva formación.
5. Convertida en bilirrubina en hígado exclusivamente.

C. FUNCION DE LA HEMOGLOBINA

- La función principal de la hemoglobina es el transporte de oxígeno de los pulmones a los tejidos y del CO₂ de los tejidos a los pulmones.
- Cada molécula de hemoglobina fija un máximo de cuatro moléculas de oxígeno.
- Se denomina **efecto Bohr** a la disminución de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno cuando aumentan los protones (H⁺).

repeMIR

El aumento del 2,3 DPG, la temperatura, el CO₂ y la acidosis disminuyen la afinidad de la Hb por el O₂, desplazando la curva a la derecha y aumentando su cesión a los tejidos periféricos (4+).



MIR 95 (4377): ¿En cuál de las siguientes situaciones, la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno está aumentada?:

1. Anemia.
2. Acidosis.
3. Hipertermia.
4. Alcalosis
5. Aumento del 2-3 difosfoglicerato.

4. Estudio de la serie roja

- > **Hematíes:** 4.15- 4.90 x 10¹²/L
- > **Hemoglobina:**
 - 12-16 g/dl en mujeres (14 ± 2)
 - 13-18 g/dl en hombres (16 ± 2)
- > **Hematocrito:** La forma más simple de averiguar la concentración de hematíes en la sangre.
 - En mujeres (42%±5)
 - En hombres (47%±5)
 - ↑ : Poliglobulias, hemoconcentración
 - ↓ : Anemias, hemodilución
- > **Reticulocitos:** prueba de laboratorio más útil para distinguir entre un descenso de producción de hematíes y un aumento en su destrucción a nivel periférico.
 - Valores Normales:**
 - 0,5 - 1,5 % de los hematíes.
 - 25 - 85 x10⁹/L.



NOTA

***Reticulocitos Corregidos:** dado que la cifra de reticulocitos puede estar aumentada por un incremento real en su número o debido a un descenso de los hematíes maduros, en los casos de anemia es preferible corregir la cifra de reticulocitos para el grado de anemia. Hay una fórmula para ello.

- > **VCM (fl): Valores Normales: 83-97 fl.**
 - ***Macroцитos:** (>97 fl)
 - ***Microцитos:** (< 83 fl)
 - ***Normocitos:** (83-97 fl)
 - ***Anisocitos:** hematíes de distinto tamaño
- > **HCM (pg):** expresa la cantidad de Hb en cada hematíe. Valores Normales: 28-33 pg.
- > **CHCH (g/dl):** expresa la concentración de Hb en cada hematíe. Valores Normales: 32 -36 g/dl.

OTROS

- > **VSG.** Muy inespecífica. Valores normales:
 - Varones: 3 mm /1ª hora
 - Mujeres: 20 mm/1ª hora
 - ↓ : Poliglobulias
 - ↑ Fisiológico: ancianos, menstruación, embarazo
 - ↑ Patológico: infecciones, anemias, polimialgia, colagenosis, neoplasias (mieloma, Waldeström, leucemias, linfomas)
- > **Amplitud de la curva de distribución eritrocitaria (ADE, RDW):** informa de la homogeneidad de la distribución eritrocitaria.

	VCM ↓	VCM ∅	VCM ↑
ADE ∅ (13-15%)	β-Talasemia α-Talasemia Esferocitosis	Anemia de trastornos crónicos	Aplasia medular
ADE ↑ (anisocitos)	Ferropenia (MIR) β/δ-Talasemia	Sideroblástica Mielofibrosis Transfusión	Anemia megaloblástica

4.1. Variación en la morfología de los hematíes

*NOTA: Las distintas morfologías e inclusiones eritrocitarias las vemos dentro de cada patología

A. ESFEROCITOSIS



Esferocitosis hereditaria, anemias hemolíticas auto-inmunes, déficit de Glucosa-6-Fosfato-deshidrogenasa.

B. ELIPTOCITOSIS



Ovalocitosis hereditaria, anemias ferropénicas, megaloblásticas, síndromes mieloproliferativos.

C. ESTOMATOCITOSIS

Alcoholismo

D. DREPANOCITOS



Anemia falciforme.

E. CODOCITOS O DIANOCITOS



Talasemias, hepatopatías, anemia ferropénica, hiperlipoproteinemias, esplenectomía, ...

F. ESQUISTOCITOS



Anemias mecánicas (válvulas protésicas, CID, PTT) anemias micro-macroangiopáticas, talasemias.

G. POIQUILOCITOS (DISTINTA FORMA)

Carcinomatosis ósea metastásica, síndromes mieloproliferativos.

H. HEMATIES EN LAGRIMA

Mielofibrosis idiopática, infiltraciones.

I. ACANTOCITOSIS

A- β -lipoproteinemia, esplenectomía, síndrome de Zieve.

J. EQUINOCITOSIS

Uremia, déficit de Piruvato-Kinasa.

K) PILAS DE MONEDA

Paraproteinemias, artefactos.

4.2. Inclusiones eritrocitarias**A. CUERPOS DE HEINZ**

Por precipitación de la hemoglobina. Ocurren en: déficit de Glucosa-6-P-dH, esplenectomía, talasemia...

B. CUERPOS DE HOWELL-JOLLY (RESTOS NUCLEARES)

Esplenectomía (asplenia) (MIR), saturnismo, anemias megaloblásticas, anemias refractáreas...

C. PUNTEADO BASOFILO

Alteración de la síntesis del grupo Hemo, saturnismo, talasemias, diseritropoyesis, mielofibrosis, eritroenzimopatías

D. ANILLOS DE CABOT

Diseritropoyesis, anemia megaloblástica.

MIR 2002 (7350): Los cueros de Howell-Jolly, son inclusiones eritrocitarias de fragmentos nucleares y se observan en:

1. Asplenia.
2. Mielofibrosis.
3. Leucemia linfática crónica.
4. Déficit de G6PD.
5. Intoxicación por plomo



1. CONCEPTOS

- **Sangre:** células más plasma.
- **Plasma:** factores de la coagulación más suero.
- **Suero:** albúmina más globulinas (plasma tras la formación del coágulo de fibrina).

2. HEMATOPOYESIS

La hematopoyesis extramedular en el adulto es patológica.

2.1. LOCALIZACIÓN:

a) EXTRAMEDULAR:

- Primeras semanas intraútero: saco vitelino.
- Entre el 3^{er}-7^{er} mes intraútero: hígado y en menor proporción en bazo, ganglios linfáticos y timo.

b) MEDULA OSEA:

A partir del 7^{er} mes intraútero la médula ósea será el principal órgano hematopoyético.

- Niño: médula ósea activa (roja) en todos los huesos.
- Adulto: -Roja (activa): solo en la epífisis de los huesos largos y espacio intertrabecular del esqueleto axial.
-Amarilla (inactiva): grasa en el resto de la cavidad medular.

2.2. ORIGEN Y DIFERENCIACION:

- En la médula ósea hay células germinales y células del estroma que sirven de base y soporte al proceso de maduración y diferenciación.
- Todas las células proceden de una célula madre pluripotencial (CFU) que puede diferenciarse hacia cualquier línea. A partir de CFU aparecen las células madre comprometidas, bien para estirpe mieloide o linfoide. Desde esta célula comprometida hasta la célula terminal hay varias etapas intermedias.

2.3. FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS:

Estos factores son necesarios para la proliferación y diferenciación de las distintas líneas. Hay dos clases:

a) Clase I: actúan sobre células totipotenciales y pueden favorecer la diferenciación en cualquier dirección.

- Interleucina - 3.
- Factor de stem cell (factor acero).
- GM-CSF.

b) Clase II: actúan sobre progenitores más maduros y específicos de cada línea celular.

- Eritropoyetina: glicoproteína sintetizada en un 80% por el riñón y el 20% restante por el hígado y los macrófagos. Ejerce su acción sobre la línea roja y megacariocítica. Las indicaciones principales del uso de la EPO_{ru} son:
 - el tratamiento de las anemias causadas por déficit de eritropoyetina endógena (insuficiencia renal),
 - la estimulación suprafisiológica de la eritropoyesis perioperatoria: puede ser una alternativa a la transfusión en cirugía ortopédica que precise sangre
 - anemias secundarias a quimioterapia en pacientes con neoplasias
 - anemias secundarias a procesos linfoproliferativos.

La utilización de este producto depende de que pueda comprobarse su valor para reducir el número de transfusiones de hemáties, para mejorar la calidad de la vida o para ambas cosas.

La autotransfusión con predepósito puede emplearse en pacientes programados para intervenciones quirúrgicas en las que van a ser necesarias transfusiones sanguíneas. En estos, es frecuente la administración de hierro oral para acelerar la recuperación de cifras de hemoglobina.

- CSF-G: factor estimulante de colonias granulocíticas. Se usa para reducir la incidencia de infecciones en pacientes con enfermedades malignas no mieloides sometidos a un tratamiento anticanceroso mielodepresor.
- CSF-M: factor estimulante de colonias monocito-macrofágicas. Se usa en la recuperación mieloide tras un trasplante autólogo de médula ósea y en trasplantes alogénicos en los que se retrasa el injerto.
- Trombopoyetina recombinante: Aumenta la megacariopoyesis y la formación de plaquetas, tanto en monos normales como en monos con depresión medular. Además, la recuperación de los hemáties aumenta mucho en los animales tratados con Tpo. Actualmente la Tpo se está incorporando a los ensayos clínicos.

2.4. ERITROPOYESIS:

- El progenitor eritroide más primitivo que se ha cultivado tanto en sangre periférica como en médula ósea es la unidad formadora de colonias tempranas eritroides (UFCTe).
- El primer precursor reconocido es el proeritroblasto, que va madurando hasta expulsar el núcleo y transformarse en un reticulocito que ya puede pasar a sangre periférica y en un par de días se convertirá en un hematíe adulto. Se precisan de 5 a 7-10 días para formar un hematíe. El reticulocito posee RNA y mitocondrias, pudiendo sintetizar Hb.
- Desde el pronormoblasto hasta el reticulocito, las células tienen receptor de transferrina.

2.5. ESTUDIO CLINICO DE LA HEMATOPOYESIS:

a) ASPIRADO MEDULAR:

Es imprescindible para estudiar las características de las células hematopoyéticas. Se obtiene así un mielograma. La relación mieloeritroide normal es de 2-3/1. En ocasiones no se obtienen células en el aspirado, denominándose "punción blanca" (médula empaquetada; fibrosis medular), casos en lo que está indicado realizar una biopsia medular.

b) BIOPSIA MEDULAR:

Da una idea de la estructura y disposición de los distintos componentes de la médula. Permite además el diagnóstico de lesiones focales no descubiertas durante el aspirado medular.

3. FISIOLÓGIA DEL HEMATÍE

La vida media del hematíe oscila en torno a los **120 días**. La glucosa es prácticamente el único combustible. No posee núcleo ni organelas. Obtiene energía de las siguientes rutas metabólicas:

- **Vía de Embden-Meyerhoff:** utiliza el 90% de la glucosa. Su objetivo es formar ATP (mediante la glicolisis anaerobia) que se usa en el mantenimiento de la forma del hematíe, de la bomba de Na-K^+ , y de los átomos de hierro de la Hb en forma reducida. Su principal enzima es la piruvato-quinasa.
- **Vía de los Pentosas-Fosfato:** utiliza el 10% de la glucosa, forma el NADPH que reduce el glutatión. Su principal enzima es la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.
- **Vía de Luebering-Rappaport:** se encarga de formar 2-3 DPG, que desplaza la curva de disociación de la Hb por el oxígeno a la derecha.

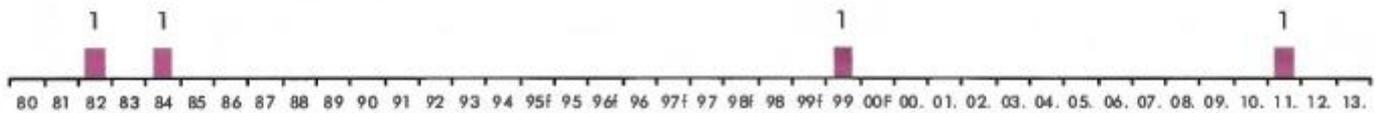
4. LA HEMOGLOBINA

- Formada por cuatro unidades proteicas y cuatro grupos hemo unidos covalentemente a cada una de ellas. Adopta una estructura globular en cuya cavidad central se aloja una molécula de 2-3 DPG.
- Existen 6 tipos de cadenas globínicas: las α y ζ cuyos genes se encuentran en el cromosoma 16 y las cadenas β , δ , ϵ , γ , sintetizadas en el cromosoma 11. Cada molécula de Hb posee cuatro, iguales dos a dos.
- En el adulto normal el 97% de la Hb total es del tipo HbA, hasta un 3% es HbA₂ y menos del 1% es HbF.
- El grupo Hemo se sintetiza en el eritroblasto a partir de glicina y ácido succínico. **HEMO = Fe + PEP IX**
- En el catabolismo de la Hb, esta se desdobra en sus componentes: el hierro, el grupo hemo (cuyo producto final será la bilirrubina), y la globina (que dará aminoácidos).
- La función principal de la Hb es el transporte de oxígeno. Cada molécula de Hb transporta un máximo de 4 moléculas de oxígeno. El aumento del 2-3 DPG, la temperatura, el CO_2 y la acidosis disminuyen la afinidad de la Hb por el O_2 , desplazando la curva a la derecha y aumentando su cesión a los tejidos periféricos.
- Efecto Bohr: disminución de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno cuando aumentan los protones.

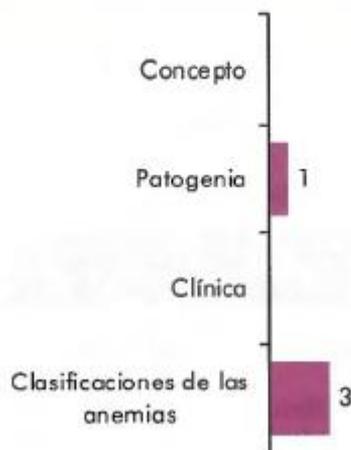
5. ESTUDIO DE LA SERIE ROJA

- El hematocrito es la forma más simple de averiguar la concentración de hematíes en la sangre. Valores normales: 42 ± 5 en mujeres y 47 ± 5 en hombres.
- Los reticulocitos son la prueba de laboratorio más útil para distinguir entre un descenso de producción de hematíes y un aumento de destrucción periférica: distingue entre una anemia central y una periférica.
- HCM: expresa la cantidad de Hb de cada hematíe. Valores normales: 28-33 pg
- CHCH: expresa la concentración de Hb en cada hematíe. Valores normales: 32-36 g/dl.
- La ADE expresa la homogeneidad de distribución eritrocitaria.
- Hay variaciones en la morfología del hematíe. Algunas son bastante características de algunas patologías: dianocitos-talasemias, drepanocitos-anemia falciforme, esferocitos-esferocitosis hereditaria y déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, hematíes en lágrima-mielofibrosis, acantocitos- α - β -lipoproteinemia...
- También hay inclusiones eritrocitarias como los cuerpos de Heinz, o los cuerpos de Howell-Jolly...que suelen aparecer en estados de asplenia, entre otros.

Número de preguntas del capítulo en el MIR



Número de preguntas de cada tema



Imprescindible

- Cuando una anemia tiene su causa en la médula ósea, el descenso de Hb se acompaña de un descenso de reticulocitos.
- Cuando una anemia es de causa periférica (hemólisis periférica, hemorragias), el descenso de Hb se acompaña de reticulocitosis (aumento de reticulocitos).
- Ante una anemia microcítica, la causa más frecuente en nuestro medio es la anemia ferropénica. Una vez descartada ésta, debemos de buscar otras como la hemoglobinuria paroxística nocturna y las talasemias.
- La causa más frecuente de macrocitosis es la existencia de megaloblastos en médula ósea, secundarios al déficit de vitamina B₁₂ o de ácido fólico.
- Los síndromes mielodisplásicos suelen cursar con un VCM elevado por lo que ha de hacerse diagnóstico diferencial con las anemias megaloblásticas (3MIR).
- Otra causa de macrocitosis no megaloblástica es el alcoholismo crónico (2MIR).

1. Concepto

- Una anemia se puede definir como el descenso de la hemoglobina con afectación de la oxigenación tisular. Las mujeres tienen aproximadamente unos valores un 10% menor que los hombres (MIR).
- En la práctica clínica se acepta que existe anemia cuando la cifra de hemoglobina es inferior a 13 g/dL en los varones y de 12 g/dL en las mujeres.
- En algunas situaciones como la insuficiencia cardiaca congestiva, esplenomegalia masiva, mieloma múltiple, gestación (MIR), existe un aumento del volumen plasmático que puede dar origen a una **pseudoanemia diluicional**. Por esto, en el embarazo, se acepta como cifra inferior de la normalidad hasta 11g/dL.
- Hay otras situaciones como la hipoxemia crónica (altura y neumatías crónicas) donde se estimula la síntesis de eritropoyetina y con ella la producción de globulos rojos (MIR).

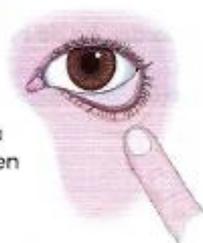
2. Patogenia

- Depende de 2 factores:
 1. **Hipoxia tisular**: disminuye el pH por acidosis con lo que por efecto Bohr, la curva de disociación se desplaza a la derecha.
 2. **Desarrollo de mecanismos de compensación**:
 - ↑ 2-3 DPG, frecuencia cardíaca y respiratoria.
 - Redistribución vascular.

3. Clínica

	SINTOMAS	SIGNOS
GENERALES	Astenia* (física y psíquica)	Palidez** (cutáneo-mucosa)
CARDIO-VASCULARES	Disnea, ortopnea, palpitaciones, angina, síncope	Taquicardia, pulso "saltón", ICC, soplos sistólicos funcionales
GASTRO-INTESTINALES	Anorexia, alteraciones digestión.	
NEUROLOGICOS	Cefalea, acúfenos, dificultad de concentración	
GENITO-URINARIOS	Amenorrea, disminución de la libido.	
CARACTERISTICOS (no específicos)	COILONIQUIA (uñas en cuchara): Anemia ferropénica. ICTERICIA : anemias hemolíticas (bilirrubina ≥ 2-3 mg/dL) DEFORMIDADES OSEAS : talasemia mayor. ULCERACIONES PIERNAS : anemia falciforme, microesferocitosis PARESTESIAS : anemia megaloblástica por ↓ de Vitamina B12 LENGUA ROJA DEPAPILADA : estados carenciales, anemia megaloblástica, anemia ferropénica en estadios avanzados	

* **Astenia**: síntoma más frecuente.
 El dato fundamental en la exploración física es la **palidez. Las conjuntivas (no inflamadas), las encías y sobre todo el lecho ungueal y las manos son las mejores zonas para valorar clínicamente la concentración de Hb en la sangre.



Síndrome Anémico

4. Clasificaciones de las anemias

4.1. Clasificación fisiopatológica

- A. **ARREGENERATIVAS ("CENTRALES")**
 - a) Alteraciones de las Stem-Cell
 - b) Alteraciones de las células comprometidas
 - c) Lesiones de precursores eritropoyéticos:
 - Alteraciones de síntesis de Hemoglobina
 - Alteraciones de síntesis del DNA
 - B. **REGENERATIVAS ("PERIFERICAS")**
 - a) Post-hemorrágicas
 - b) Post-hemólisis
- A. **ARREGENERATIVAS ("CENTRALES")**

RECORDEMOS

Disminución de la producción.
 Disminución del número de reticulocitos

- a. **Alteraciones de las "Stem-cell" Pluripotentes**
 Anemia aplásica, síndromes mielodisplásicos, mielofibrosis idiopática, infiltración medular, síndromes inflamatorios crónicos, tesaurismosis, gérmenes (histoplasmosis, MAI, virus), uremia, medicamentos, hipotiroidismo...
- b. **Alteración de células comprometidas**
 Eritroblastopenia congénita, eritroblastopenia adquirida idiopática, timoma, medicamentos, nefropatía, autoanticuerpos anti-eritroblastos, parvovirus B19),...
- c. **Lesión de precursores eritropoyéticos**
 - **Disminución de la síntesis de Hemoglobina**
 1. **ALT. EN LA SINTESIS DEL HEMO**:
 - 1.1. **Por alteración del hierro**:
 - o **Ferropenia**: anemia ferropénica.
 - o **Bloqueo macrofágico**: anemia de trastornos crónicos.
 - 1.2. **Por alteración de Porphirina**: anemias sideroblásticas.
 2. **ALT. EN LA SINTESIS DE GLOBINAS**
 Síndromes talasémicos (*).
 - **Disminución de la síntesis de DNA**
 Anemia megaloblástica por déficit de ácido fólico y/o vitamina B₁₂.

NOTA (*): En los casos graves de talasemias (enfermedad de Cooley) se produce destrucción tanto a nivel central como en periferia, por lo que podríamos clasificarlas como **mixtas**.

MIR 11 (9622): Mujer de 35 años sana que consulta por astenia. En el hemograma presenta anemia microcítica e hipocromia (hemoglobina de 7 g/dL, volumen corpuscular medio de 68 fL, hemoglobina corpuscular media de 24 pg) con una amplitud de distribución eritrocitaria elevada (ADE 20%), reticulocitos disminuidos (0.3%, 30.000/L absolutos), contenido de hemoglobina disminuido en los reticulocitos (17 pg) y discreta trombocitosis (500.000 plaquetas/uL). Con los datos del hemograma, ¿cuál sería su sospecha diagnóstica aún sin tener la bioquímica de la paciente?:

1. Rasgo talasémico.
2. Anemia central, arregenerativa, por déficit de ácido fólico.
3. Anemia periférica, regenerativa, hemolítica.
4. Anemia periférica, regenerativa, por hemorragia activa aguda.
5. Anemia central, arregenerativa, por déficit de hierro

B. REGENERATIVAS ("PERIFERICAS")

RECORDEMOS

Aumento de la producción por destrucción o pérdidas.
Aumento del número de reticulocitos

a. Posthemorrágicas

b. Hemolíticas

• **Congénitas**

1. Membranopatías (esferocitosis hereditaria).
2. Hemoglobinopatías (HbS).
3. Enzimopatías (G6Pdh, PK).

• **Adquiridas**

1. Autoinmunes.
2. Medicamentosas.
3. Hemoglobinuria Paroxística Nocturna.
4. Microangiopáticas (CID, PTT, SHU).
5. Macroangiopáticas (valvulopatías).
6. Otras: tóxicos, infecciones, hiperesplenismo...

4.2. Clasificación morfológica

MICROCITICAS (VCM < 83)	NORMOCITICAS (VCM: 90± 7)	MACROCITICAS (VCM > 97)
Ferropénica*	• Con hematíes normales	Megaloblásticas
Sd. Talasémicos	Trastornos Crónicos* (la mayoría)	Alcoholismo* (2MIR)
Trastornos Crónicos (algunas)	Aplásica (la mayoría)	Hepatopatías crónicas*
Sideroblásticas (algunas)	Hipotiroidismo (la mayoría)	Hipotiroidismo (MIR)
Hemoglobinuria Paroxística Nocturna	IRC	Reticulocitosis ↑ (Hemólisis, hemorragia)
Plomo	Síndromes Mielodisplásicos	Síndromes Mielodisplásicos (3MIR)
Aluminio (infrecuente)	Infiltración medular	Sideroblásticas (MIR)
	• Con reticulocitosis: Hemolíticas y posthemorrágicas	Aplásicas (algunas) (MIR)



RESUMEN DE SÍNDROME ANÉMICO

1. CONCEPTO

- Se define como el descenso de la Hb con afectación de la oxigenación tisular.
- Se acepta que existe anemia cuando las cifras de Hb son:
 - en hombres < 13g/dl.
 - en mujeres < 12g/dl.
- En algunas situaciones existe un aumento del volumen plasmático que puede dar origen a una "pseud anemia diluicional". Por ello, en el embarazo no se considera anemia hasta que las cifras bajan de 11 g/dl.

2. PATOGENIA

- Depende de dos factores:
 - la hipoxia tisular (acidosis)
 - desarrollo de mecanismos de compensación (aumento del 2-3 DPG, frecuencia cardíaca y respiratoria; redistribución vascular)

3. CLINICA

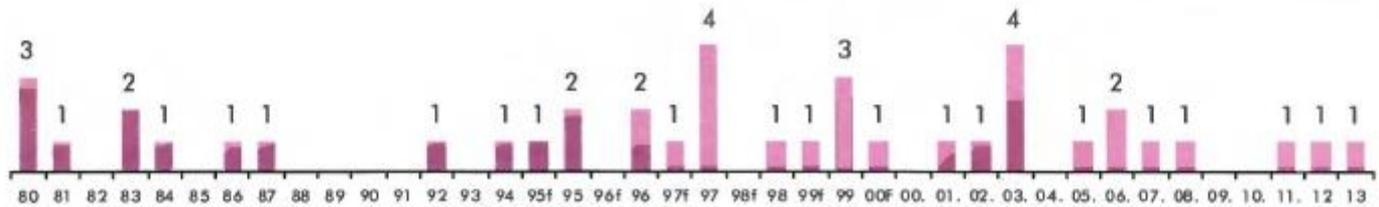
- El síntoma fundamental es la **astenia**.
- El dato fundamental en la exploración física es la **palidez**.

4. CLASIFICACIÓN DE LAS ANEMIAS

Las anemias centrales cursan con reticulocitopenia; las anemias periféricas con reticulocitosis.

- Son causas de anemias centrales:
 - * las alteraciones de la "stem-cell" pluripotente (anemia aplásica),
 - * alteraciones de la célula comprometida (eritoblastopenias),
 - * lesión de precursores eritropoyéticos, bien por alteración en la síntesis de Hb (talasemias, anemia ferropénica, anemia de los trastornos crónicos, anemias sideroblásticas) o por disminución de la síntesis de DNA (anemias megaloblásticas).
- Son causas de anemias periféricas:
 - * las hemorragias,
 - * las hemolíticas: congénitas (membranopatías, hemoglobinopatías o enzimopatías) o adquiridas (autoinmunes, medicamentosas, hemoglobinuria paroxística nocturna, microangiopáticas, macroangiopáticas, tóxicas, infecciones, hiperesplenismo...).
- Según su morfología pueden ser:
 - * **Microcíticas:** anemia ferropénica, talasemias, HPN,...
 - * **Normocíticas:** anemia aplásica, anemias que cursan con reticulocitos altos...
 - * **Macrocíticas:** anemias megaloblásticas, sdmes. mielodisplásicos, alcoholismo, hepatopatías, hipotiroidismo.

Número de preguntas del capítulo en el MIR



Número de preguntas de cada tema



Imprescindible

- El hierro se absorbe en duodeno y yeyuno, más fácilmente en su forma ferrosa, siendo favorecido por los ácidos.
- La transferrina es la proteína que transporta el hierro, mientras que la ferritina lo almacena.
- La ferritina es el mejor parámetro para el estudio de los depósitos de hierro en el organismo (3MIR).
- Los valores de ferritina y transferrina siempre se comportan de forma inversa.
- La prueba diagnóstica definitiva para confirmar un déficit de hierro en el organismo es el estudio histológico de médula ósea con tinción azul (2MIR).
- La anemia ferropénica es el estado "final" de un déficit de hierro (ferropenia) en el organismo. Se trata con sales ferrosas por vía oral durante meses, hasta que se normalizan los valores de la ferritina.
- Ante el hallazgo de una sideremia descendida, ha de estudiarse los valores de ferritina para diferenciar la anemia ferropénica de la anemia de trastornos crónicos.
- La anemia ferropénica se caracteriza por sideremia y ferritina bajas, con transferrina elevada. El primer hallazgo analítico que encontramos en el organismo ante un déficit de hierro es la disminución de ferritina (5MIR).
- La anemia de trastornos crónicos suele ser normocítica o ligeramente microcítica y cursa con sideremia baja, transferrina baja, ferritina elevada e índice de saturación normal (4MIR).
- En la anemia ferropénica la ferritina está disminuida. En la de trastornos crónicos suele estar elevada (3MIR).

1. Metabolismo del hierro

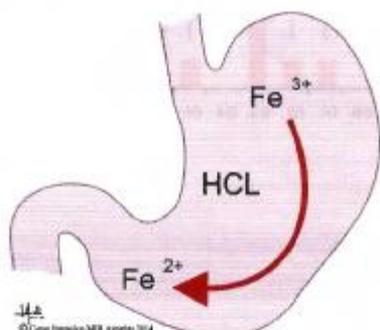
El hierro es el metal más abundante en el organismo.

A. ABSORCIÓN

- El hierro procede de los alimentos (mayor contenido en la carne, pescado y cereales), con una absorción cercana al 10% del aporte diario; equivale aproximadamente a 1 mg/día (MIR).
- Se absorbe en duodeno y primeras porciones del yeyuno (MIR), siendo el hierro hemínico el que se absorbe con mayor facilidad. Por ello, la absorción de hierro es mayor si la dieta es rica en hierro hemínico (MIR)

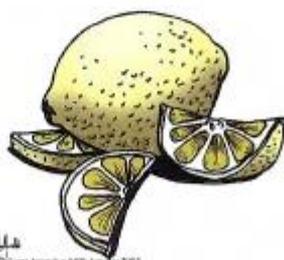
RECORDEMOS

El hierro no hemínico o inorgánico sólo se puede absorber en forma ferrosa (Fe^{2+}) (MIR)



Absorción del hierro

- Favorecen la absorción de hierro (MIR) (poseen propiedades reductoras): vitamina C, HCl, aminoácidos, lactato, piruvato...
- Dificultan su absorción: fosfatos, fitatos, álcalis, té, yema de huevo...



Los ácidos favorecen la absorción de Fe^{2+}

MIR 00 Familia (6569): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta? La absorción de hierro en un individuo normal:

- Es mayor si la dieta es rica en hierro inorgánico.
- Es mayor si la dieta es rica en hierro hemínico.
- Se inhibe por el ácido ascórbico de los cítricos.
- Aumenta con los fitatos de las verduras.
- Tiene lugar en el intestino grueso.

B. TRANSPORTE

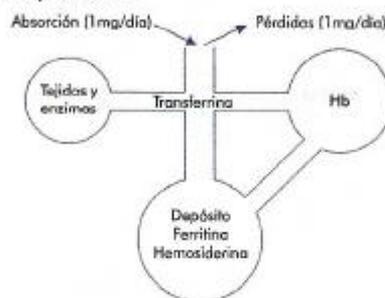
Transferrina

- Se sintetiza en el hígado; regulada por la concentración de hierro intracelular.
- Cada molécula fija dos átomos de hierro (sólo en forma férrica Fe^{+++}), por lo que el hierro debe ser oxidado por la ceruloplasmina.
- Valores de TIBC: oscilan entre 280-360 $\mu g/dl$.
- Posee el 0,1% del hierro total del organismo.

C. DISTRIBUCIÓN DEL HIERRO

- HEM: 65%.
- Mioglobina: 5%.
- Enzimas: 0,5%.

d) Depósitos: (25-30%). El hierro se deposita principalmente en los macrófagos (de la médula ósea, bazo e hígado), y en los hepatocitos.



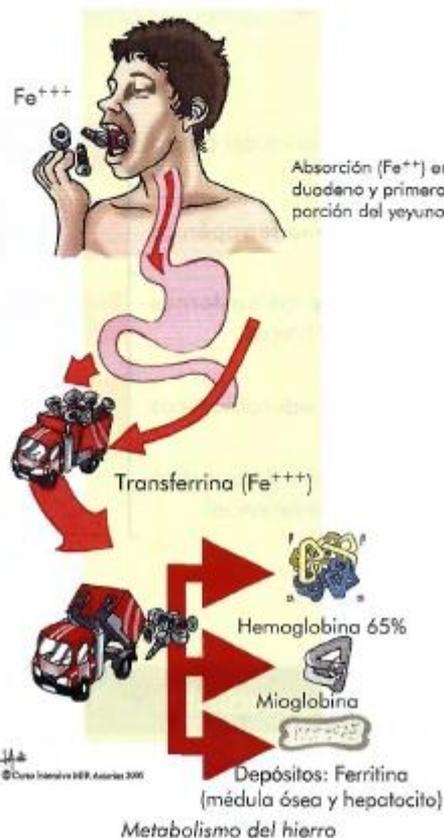
D. ALMACENAMIENTO DEL HIERRO

Ferritina

- Proteína de almacenamiento de hierro.
- La ferritina sérica es el mejor parámetro sobre el estado de depósitos de hierro (2MIR).
- Valores normales: 10-200 ng/ml en mujeres y 15-400 ng/ml en hombres
- Mantiene un intercambio metabólico constante con el torrente circulatorio.

Hemosiderina

- Probablemente consecuencia de condensación de moléculas de Ferritina, por lo que contiene más hierro que ella.
- Su intercambio metabólico es difícil. Se puede ver en la médula ósea mediante tinción con azul de Perls (Prusia).

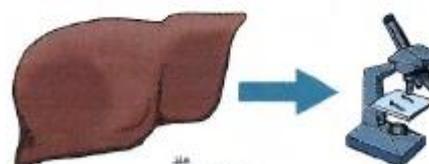


E. ESTUDIO DEL METABOLISMO DEL HIERRO

EVALUACIÓN DIRECTA

a) Biopsia Hepática:

- Con medición espectroscópica de absorción atómica, es la técnica estándar preferible para la valoración cuantitativa de la sobrecarga de hierro (MIR).
- Tinción de la biopsia con Azul de Prusia.



Biopsia hepática

b) Evaluación Histológica de Médula Ósea:

- No es fiable para demostrar un exceso de hierro, pero resulta útil para valorar la deficiencia (MIR). Así, una ausencia de tinción con azul de prusia es un reflejo fiable de déficit de depósitos de hierro.

MIR 99 FAMILIA (6071): Paciente de 35 años, diagnosticado de una artritis reumatoide de 8 años de evolución y tratado con AINES por vía oral. Presenta una anemia hipocroma, con niveles de ferritina sérica normales. Se quiere descartar una carencia de hierro. ¿Cuál sería la prueba diagnóstica definitiva?

1. Realizar un estudio ferroquinético.
2. Cuantificar la protoporfirina libre intraeritrocitaria.
3. Estudiar por microscopía óptica los depósitos de hierro de la médula ósea.
4. Medir niveles de G6P deshidrogenasa en hematíes.
5. Estudiar el frotis de sangre periférica.

MIR 03 (7511): Paciente de 45 años con antecedentes etílicos cuyo padre falleció por enfermedad hepática no alcohólica. Consulta por dolores articulares, encontrándose en la exploración: hepatomegalia, pérdida del vello corporal y atrofia testicular. Entre los datos analíticos destaca: glucosa basal 180 mgs/dl, GOT y GTP 3 veces por encima de los valores normales de referencia; HbsAg negativo; Anti-HVC negativo; Fe sérico 210 mcgr/dl (normal: 105 ± 40). ¿Qué determinación confirmaría probablemente el diagnóstico?

1. Anticuerpos anti LKM.
2. La tasa de Uroporfirina en orina.
3. Los niveles séricos de ferritina.
4. La alfa-feto proteína en plasma.
5. La ceruloplasmina.

EVALUACIÓN INDIRECTA

a) Sideremia

Niveles normales entre 50-150 µg/dl

b) Transferrina

❖ **TIBC** (Capacidad de fijación de hierro): equivale a la transferrina. Niveles normales entre 280-360 µg/dl

❖ **Índice de saturación de la transferrina**

Niveles normales entre 25-50%.

$$(IS) = [\text{Sideremia} / \text{Transferrina}] \times 100.$$

La eritropoyesis es ferropénica cuando el IS es < 15-16%.



ATENCIÓN

La Transferrina siempre se comporta de forma inversa a la ferritina

c) Niveles de protoporfirina eritrocitaria libre

• Es la forma más fiable y rentable de despistaje de la deficiencia de hierro en grandes grupos.

Si no hay hierro para incorporarse a la PEL- IX, se sustituye por Zinc formándose un compuesto denominado Zinc-Protoporfirina que es insoluble y no atraviesa la membrana eritrocitaria.

d) Recuento de sideroblastos

• Orienta sobre el suministro de hierro a la eritropoyesis y el proceso de síntesis de la Hb.

• Los niveles normales están entre el 30 y 50%. (mediante la Tinción de Perls de médula ósea, se identifican los gránulos de hemosiderina).

e) Ferritina sérica

• Permite valorar de forma aproximada las reservas férricas del organismo.

• Normalmente existe una buena correlación entre la ferritina sérica y la de los depósitos (1 µgr/L de ferritina equivale a 10 mg de hierro de depósito)

• La ferritina sérica lleva poco hierro (MIR).

• Es el mejor parámetro para el estudio de depósito de hierro (MIR).

• La medida de la FERRITINA ERITROCITARIA es más útil que la de la ferritina sérica: es un índice más fiel de las reservas del organismo.

f) Estimación del hierro del SMF de la M.O.

Informa sobre el estado de los depósitos de hierro.

g) Otros estudios

• TAC y RMN: estiman de forma excelente los niveles de sobrecarga de hierro.

• Tienen buena correlación con el hierro de las muestras de biopsia hepática.

2. Anemia ferropénica

• Tipo más frecuente de anemia en todo el mundo.

• En España la prevalencia en lactantes y preescolares es del 7-12% y en mujeres adultas del 4%.

2.1. Conceptos básicos

A. FERROPENIA

Disminución del hierro corporal total con/sin anemia acompañante.

B. FERROPENIA LATENTE

Desaparición del hierro de reserva sin anemia ni microcitosis.

C. ANEMIA FERROPENICA

Última fase de los estados de ferropenia.

	ESTADIOS DE FERROPENIA (MIR)						
	FERRIT	Fe M.O.	Fe sérico	IS	PEL	Hb	VCM
DEPOSIT.	↓	↓	N	N	N	N	N
ERITROP.	↓	↓	↓	↓	↑	N	N
ANEMIA	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↓

PEL: Protoporfirina Eritrocitaria Libre.

2.2. Etiopatogenia

A. DISMINUCION DEL APORTE: infrecuente.

B. DISMINUCION DE LA ABSORCION

- Causas gástricas: gastrectomía, aquilia.
- Síndromes de malabsorción: enfermedad celiaca.

C. AUMENTO DE PERDIDAS:

El sangrado crónico es la causa más frecuente de anemia ferropénica del adulto en los países occidentales.

a) Hemorragias digestivas:

- Altas: úlcera péptica (MIR), esofagitis...
- Bajas: hemorroides, neoplasia colo-rectal...

b) Aparato genitourinario: en la mujer el aumento de las pérdidas menstruales es la causa más importante (MIR). Tumores uterinos, hipermenorrea...

c) Causas Respiratorias: epistaxis, infecciones,...

d) Otras:

- Hemoglobinuria Paroxística Nocturna.
- Hemoglobinuria Paroxística a Frigore.

D. AUMENTO DE LAS NECESIDADES

a) Lactancia: la leche materna tiene poco hierro (MIR), aunque la absorción de éste es muy superior al del hierro que contiene la leche de vaca (MIR).

b) Adolescencia: menarquía; testosterona (aumenta la eritropoyesis); crecimiento.

c) Embarazo.

MIR 03 (7688): La anemia ferropénica del niño se caracteriza por los siguientes hechos EXCEPTO uno:

1. Es la causa más frecuente de anemia nutricional de la infancia.
2. La lactancia materna prolongada evita su aparición.
3. Su desarrollo está favorecido por las infecciones repetidas.
4. El diagnóstico se basa en la determinación de la ferritina sérica.
5. La fase de ferropenia latente carece de síntomas clínicos.

2.3. Clínica

A. ANEMIA

B. "SINTOMATOLOGÍA ESPECIAL"

En casos de evolución prolongada.

a) Pica: necesidad compulsiva de comer sustancias no nutritivas: hielo (pagofagia), almidón (amilofagia), arcilla (geofagia)...

b) Alteraciones epiteliales

- **Coiloniquia:** uñas en forma de cuchara
- **Escleróticas azules.**
- **Síndrome de Plummer-Vinson (Paterson-Kelly):** membrana postcricoidea (MIR).
- **Otras:** fragilidad del cabello, glositis atrófica, estomatitis angular, menorragia, ocena...

c) Infecciones

- **Alteración de los granulocitos**
- **Alteración de la inmunidad:** descenso de los Linfocitos T.

d) Otros:

- Síndrome de piernas inquietas (MIR)
- Aumento de la absorción de plomo, con predisposición a su intoxicación.



Clínica de anemia ferropénica

MIR 03 (7559): El síndrome de las piernas inquietas es un trastorno crónico frecuente. En relación al mismo, indique la respuesta correcta entre las que a continuación se enumeran:

1. Con frecuencia se asocia a una deficiencia de hierro.
2. Es un trastorno de origen psicogénico en la mayoría de los casos.
3. Es una manifestación de la polineuropatía sensitiva de fibra pequeña.
4. La existencia de movimientos periódicos en las piernas durante el sueño es condición necesaria para el diagnóstico.
5. Los síntomas ocurren cuando el paciente intenta dormir en postura incómoda (por ejemplo sentado) pero no en una cama confortable.

2.4. Diagnóstico

A. ETIOLOGICO (MIR).

B. CONFIRMAR LA DEPLECCION DE HIERRO

a) Pruebas indirectas

- **Frotis**
 1. Microcitosis e hipocromía (MIR).
 2. Leucocitos normales.
 3. Plaquetas normales o altas (MIR).
- **Índices eritrocitarios** (VCM, HCM) descendidos.
- **Recuento de reticulocitos:** descendidos.
- **Sideremia, IS y ferritina** descendidas (4MIR). La ferritina menor de 12 ng/ml confirma la existencia de ferropenia.
- **PEL y receptores de transferrina:** aumentados (3MIR).

repeMIR

El dato que confirma una anemia ferropénica son los valores de ferritina, que estarán disminuidos. Cursa con ferritina y sideremia descendidas; con transferrina elevada (8+)

b) Pruebas directas

- **Más sensibles y específicas.**
- **Aspirado de médula ósea y tinción de Perls:** descenso del hierro en sideroblastos y macrófagos.

c) Otros:

- **ADE o RDW** (amplitud de la distribución eritrocitaria): suele estar **aumentada** (indica anisocitosis) mientras que es normal en otras microcitosis (MIR).

MIR 97 (5289): Una mujer de 52 años presenta un síndrome anémico sin causa clínicamente aparente. En la analítica se aprecia Hb de 8,5 gr/dl, **VCM de 75 fl** y **CHM de 25 pg**. ¿Cuál de las siguientes determinaciones séricas le permitirá orientar con más seguridad el origen ferropénico de la anemia?

1. Sideremia
2. Saturación de la transferrina
3. Hemoglobina A2
4. Ferritina
5. Capacidad total de fijación de hierro

MIR 06 (8386): Ante la sospecha clínica de déficit de hierro: ¿Qué datos analíticos, además del hemograma, debe valorar para establecer el diagnóstico de certeza?

1. Sideremia, Ac. Fólico y Vitamina B 12.
2. Sideremia, índice de saturación de la transferrina y ferritina sérica.
3. La ferritina sola es suficiente.
4. Si la sideremia está claramente bajo; no hacen falta otros datos.
5. El hemograma contiene datos suficientes: concentración de hemoglobina, número de hematíes por mm³ valor hematocrito, VCM, CHCM, HCM y RDW.

MIR 13 (10103): En una mujer de 29 años se hallan en el curso de una analítica de rutina los siguientes parámetros: Hb 11,5 g/dL, VCM 70 fl, HCM 28 pg, Ferritina 10 ng/mL, leucocitos 5.200/mm³, plaquetas 335.000/mm³. La exploración física es normal. La exploración más indicada en esta situación es:

1. Exploración ginecológica.
2. Estudio de sangre oculta en heces.
3. Estudio radiológico de aparato digestivo.
4. Electroforesis de hemoglobinas.
5. Test de Coombs.



ATENCIÓN

La Hemoglobina-glicosilada aumenta.
¡Cuidado con el tratamiento de los diabéticos!

2.5. Tratamiento

A. ETIOLOGICO

B. SUSTITUTIVO

Hay que normalizar la cifra de hemoglobina y reponer el hierro de los depósitos, para lo cual hay que mantener el tratamiento entre 3 y 6 meses tras haber normalizado la cifra de hemoglobina (3MIR).

a) Vía oral: De elección. Se absorbe mejor si se toma en ayunas (2MIR) y en estado ferroso

- La dosis habitual de hierro elemental (no de la sal) aconsejable es de 100-200 mg/día (2MIR). Una dosis mayor sólo hará que aumente la intolerancia al tratamiento (nauseas, estreñimiento, dolor epigástrico, diarrea...).
- En caso de tener que realizarse una colonoscopia para completar estudios, ha de suspenderse el tratamiento 10 días antes de la prueba (MIR)
- Sulfato ferroso: La más empleada.
- Gluconato y Lactato ferroso.



Hierro oral



TRATAMIENTO

*No son recomendables los preparados de absorción lenta ni los de cubierta entérica: su absorción es inferior.

*Tampoco se recomienda el hierro asociado a complejos polivitamínicos.

*Este tratamiento se contraindica en la úlcera péptica activa y en enfermedad inflamatoria intestinal.

*Se debe continuar unos 6 meses tras corregir la cifra de hemoglobina para saturar los depósitos.

*También debe advertirse al paciente que las heces serán de color negro.

Se considera que existe buena respuesta si:

- Aumenta la Hb a un ritmo de 1 gr/semana.
- Aumentan los reticulocitos a los 3-4 días (máximo a los 7-10)

b) Vía parenteral: Si existe intolerancia oral, malabsorción...

- Intramuscular: Sorbital ferroso o hierro-dextrano.
- Intravenosa: Contraindicada excepto que no sea posible vía oral o intramuscular: hierro-dextrano.



C. TRANSFUSION

- Si existe riesgo vital. Ha de plantearse si la Hb baja de 7 grs/dl.
- La indicación ha de fundamentarse en criterios clínicos y analíticos y no solamente en los analíticos.

D. PROFILAXIS

- Aporte suplementario de hierro cuando aumentan las demandas: lactancia, pubertad en mujeres, embarazo, gastrectomía Billroth II, anemia por insuficiencia renal en pacientes a tratamiento con EPO...

MIR 01 (7096): Ante un enfermo con anemia ferropénica que va a iniciar tratamiento con sulfato ferroso. ¿Qué recomendación NO debe hacerse?:

1. Procurar tomarlo en ayunas.
2. Asociar Vitamina C.
3. Asociar algún antiácido.
4. La dosis de Fe elemental será 150-200 mg/día.
5. Mantener el tratamiento ≥ 6 meses.

MIR 03 (7746): En relación con el metabolismo del hierro, señale la afirmación correcta:

1. La absorción de hierro tiene lugar en el ileon.
2. La absorción de hierro mejora con una dieta vegetariana.
3. La mayor parte del hierro sérico se localiza en la ferritina.
4. La absorción de hierro medicamentosa empeora con los alimentos.
5. En condiciones normales la absorción del hierro contenido en la dieta es del 20%.

MIR 08 (8907): Acude a su consulta un hombre de 67 años que refiere ligera astenia desde hace 2 meses y una pérdida de peso de 6 kg. en el mismo plazo. No refiere fiebre, cambios en el hábito deposicional ni síndrome miccional. En la exploración física únicamente destacan: soplo sistólico panfocal II/VI y hepatomegalia no dolorosa de 1 través de dedo en línea medioclavicular. Aporta la siguiente analítica: Hemograma: hemoglobina: 7,9 g/dl; hematocrito: 22%; VCM: 75fl; leucocitos: 8800/ μ l; (PMN: 63%; linfocitos: 22%; monocitos 12%, eosinófilos 3%), plaquetas: 550.000/ μ l. Bioquímica: creatinina: 0,89 mg/dl; glucosa: 112 mg/dl; Na: 142 mEq/l; K: 4,2 mEq/l; Cl: 100 mEq/l; GOT: 16U/L; GPT: 21U/L; GGT: 71U/L; LDH: 88U/L; bilirrubina: 0,91 mg/dl; sideremia: 21 μ g/dl; ferritina: 12 ng/ml; TIBC: 450 μ g/dl. La actitud más adecuada sería:

1. Transfundir 2 concentrados de hematíes. Posteriormente iniciar tratamiento con hierro oral durante 6 meses.
2. Transfundir 2 concentrados de hematíes. Solicitar panendoscopia oral y colonoscopia.
3. Iniciar tratamiento con hierro oral. Solicitar panendoscopia y colonoscopia, suspendiendo la feroterapia 10 días antes de la colonoscopia. Reanudar la feroterapia y mantener hasta 6 meses tras corregir la anemia.
4. Iniciar tratamiento con hierro oral. Solicitar panendoscopia y colonoscopia, suspendiendo la feroterapia 10 días antes de la colonoscopia. Reanudar la feroterapia y mantener hasta corregir la anemia.
5. Iniciar tratamiento con hierro intravenoso. Solicitar panendoscopia oral y colonoscopia. Mantener feroterapia hasta normalizar la cifra de ferritina.

MIR 11 (9622): Mujer de 35 años sana que consulta por astenia. En el hemograma presenta anemia microcítica e hipocromia (hemoglobina de 7 g/dL, volumen corpuscular medio de 68 fL, hemoglobina corpuscular media de 24 pg) con una amplitud de distribución eritrocitaria elevada (ADE 20%), reticulocitos disminuidos (0.3%, 30.000/L absolutos), contenido de hemoglobina disminuido en los reticulocitos (17 pg) y discreta trombocitosis (500.000 plaquetas/ μ L). Con los datos del hemograma, ¿cuál sería su sospecha diagnóstica aún sin tener la bioquímica de la paciente?:

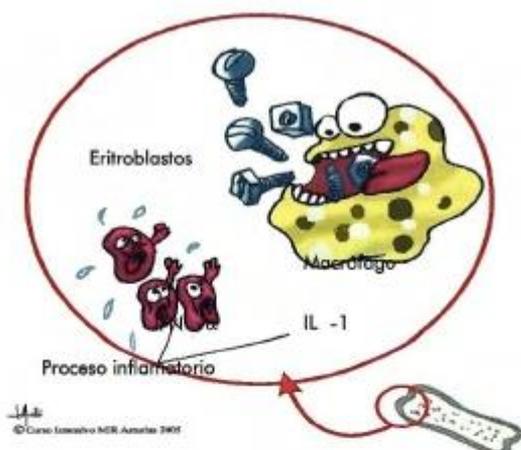
1. Rasgo talasémico.
2. Anemia central, arregenerativa, por déficit de ácido fólico.
3. Anemia periférica, regenerativa, hemolítica.
4. Anemia periférica, regenerativa, por hemorragia activa aguda.
5. Anemia central, arregenerativa, por déficit de hierro.

3. Anemia de los trastornos crónicos

- Es la segunda causa más frecuente de anemia y la más frecuente en los pacientes hospitalizados.
- También denominada "anemia crónica simple o sideropénica con siderosis reticuloendotelial".

3.1. Etiopatogenia

- El proceso inflamatorio provoca la liberación de IL-1, IFN γ y otras citocinas.
- La activación inducida por la IL-1 provoca una liberación de la lactoferrina, la cual posee una gran avidéz por el hierro quedando atrapado en los macrófagos, debido a que es incapaz de cederlo al eritroblasto.
- La hepcidina, de síntesis hepática, aumenta en casos de inflamación y suprime la absorción de hierro y su liberación desde los sitios de almacenamiento (MIR)



3.2. Etiología

A. INFECCIONES DIFUSAS O LOCALIZADAS

Endocarditis, brucelosis, septicemia, osteomielitis, tuberculosis, SIDA, absceso pulmonar, pielonefritis...

B. ENFERMEDADES SISTÉMICAS

- Autoinmunes: Artritis reumatoide*
- Enteropatías: Crohn, colitis ulcerosa,...
- Neoplasias: LNH, Hodgkin, mieloma...
- Otras: Diabetes, Sarcoidosis, Takayasu ...

*La anemia es la manifestación extraarticular más frecuente de la artritis reumatoide.

3.3. Diagnóstico

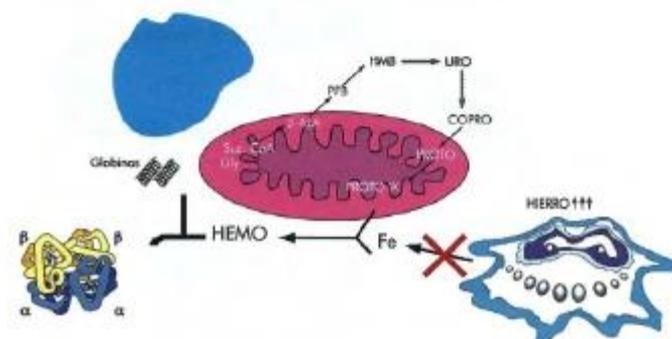
- Anemia normocítico-normocroma moderada, con los hematíes ligeramente microcíticos en ocasiones.
- Recuento de reticulocitos corregido bajo.
- Protoporfirina eritrocitaria libre aumentada.
- Estudio del hierro:
 - Sideremia: baja (4MIR).
 - TIBC: baja (4MIR).
 - IS: normal / baja
 - Ferritina: normal o aumentada (5MIR).

ATENCIÓN

Ha de sospecharse una anemia asociada a enfermedades crónicas ante la existencia de una sideremia descendida con depósitos de hierro normales o aumentados (MIR)

- Médula ósea: Hierro aumentado en los macrófagos y disminuido en los sideroblastos.
- Aumento de los reactantes de fase aguda (IL-1, C3, haptoglobina, IFN γ ...) y VSG.

La anemia generalmente es leve o moderada. Ante la presencia de una Hb inferior a 8 g/dl debe de considerarse la existencia de otros factores contribuyentes (hemólisis, hemorragia y, sobre todo, deficiencia de hierro asociada)



3.4. Tratamiento

- De la causa.
- No se debe dar hierro (MIR).
- Otros:
 - La EPO aumenta discretamente el hematocrito pero apenas mejora el estado funcional del enfermo.
 - ¿Bloqueantes de la interleukina 1?

RECORDEMOS

	Anemia Ferropénica	Anemia de Tños Crónicos
VCM	↓	↓ / N
Sideremia	↓	↓
Ferritina	↓	↑

repeMIR

La anemia de trastornos crónicos suele ser normocrómica normocítica y cursa con sideremia baja, transferrina baja, ferritina elevada e índice de saturación normal (4+)

MIR 94 (3708): La anemia de trastornos crónicos es una anemia muy frecuente en la práctica médica. El patrón del metabolismo del hierro que presenta habitualmente es:

	Sid	TIBC	Saturación
1.	Baja	Alta	Bajo
2.	Normal	Baja	Alto
3.	Alta	Normal	Alto
4.	Normal	Baja	Bajo
5.	Baja	Baja	Normal

MIR 02 (7351): En relación con el diagnóstico de las anemias microcíticas, ¿cuál de las afirmaciones siguientes es FALSA?:

- Tanto en la anemia ferropénica como en la de trastornos crónicos la ferritina está disminuida.
- En la β -talasemia el número de hematíes suele estar normal o elevado.
- La microcitosis es menos acentuada en la anemia de trastornos crónicos.
- En la anemia sideroblástica hay un aumento de los depósitos de hierro en el organismo.
- En la anemia ferropénica siempre hay que buscar la causa del déficit de hierro.

MIR 05 (8128): Un sujeto de 70 años diagnosticado de artritis reumatoide consulta por clínica de síndrome anémico desde hace 6 meses. Se realiza un hemograma que muestra: Hb: 8,5 g/dl; VCM: 69 fl.; leucocitos $7,5 \times 10^9 / l$ y plaquetas $220 \times 10^9 / l$, sideremia 30 γ /dl (N: 50-150), ferritina: 520 ng/ml (N<400). Señale cual es el diagnóstico más probable:

1. Anemia de enfermedad crónica.
2. Anemia ferropénica.
3. Anemia por déficit de ac. fólico.
4. Anemia por déficit de B_{12} .
5. Anemia perniciosa.

MIR 06 (8389): Con respecto a la anemia de procesos crónicos o anemia de la inflamación, señale la opción correcta:

1. La síntesis de hepcidina está aumentada.
2. La anemia es característicamente macrocítica.
3. Los niveles de ferritina están disminuidos.
4. Los niveles de transferrina están elevados.
5. Debe tratarse con hierro intravenoso.

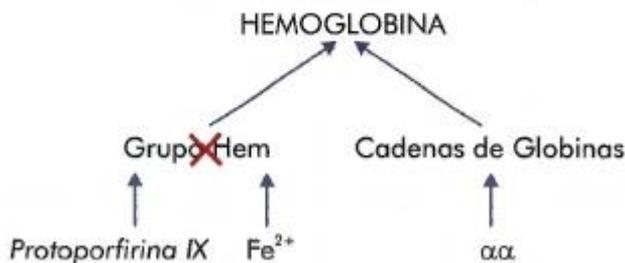
MIR 07 (8649): Ante los siguientes hallazgos analíticos: Hemoglobina 8,5 gr/dL, VCM 85 fl, Bilirrubina normal, hierro sérico 10 μ g/dL, capacidad de fijación total de hierro 200 μ g/dL, índice de saturación de la transferrina 15% y ferritina 150 μ g/dL. ¿Qué tipo de anemia pensaría que tiene el paciente?:

1. Anemia por déficit de vitamina B_{12} .
2. Anemia inflamatoria (de proceso crónico).
3. Anemia ferropénica.
4. Anemia por déficit de ácido fólico.
5. Anemia hemolítica aguda.

4. Anemias sideroblásticas

4.1. Patogenia

- Defecto en la síntesis del grupo Hemo, secundaria a una alteración en la síntesis de Protoporfirina IX.



- Alteración de la síntesis de la Hb: anemia microcítica.
- SIDEROACRESIA: acúmulo de hierro intramitocondrial en eritroblastos: **SIDEROBLASTOS EN ANILLO** (>15 % en M.O.)
- Aumento de Liberación del hierro
 - Sideremia elevada
 - I.S. elevado
 - Ferritina elevada.
- Eritropoyesis ineficaz con hiperplasia de la M.O.

La eritropoyesis ineficaz favorece el aumento de la absorción intestinal de hierro, lo cual unido a su falta de incorporación a la hemoglobina, ocasionan una sobrecarga del hierro total del organismo, que se deposita en los tejidos y ciertos órganos, provocando una hemosiderosis secundaria

4.2. Características comunes

- Sideroblastos en anillo (MIR).
- Hiperplasia eritroide de la médula ósea con eritropoyesis ineficaz (reticulocitos bajos).
- Hematíes hipocrómicos y microcíticos (MIR).
- Aumento del hierro e índice de saturación.

4.3. Clasificación

A. CONGENITAS

- Anemia de Heilmeyer
 - Ligada al cromosoma X (MIR).
 - El 50% responden a la piridoxina (Vit. B_6).
- Síndrome de Pearson: (Síndrome páncreas-médula).
 - Tratamiento: ubidecarenona (coenzima Q).
- Síndrome de Wolfram: defecto del metabolismo de la tiamina.

B. ADQUIRIDAS

Son las más frecuentes.

- Idiopática: "Anemia refractaria con sideroblastos en anillo". La más frecuente. Pertenecce a los síndromes mielodisplásicos (MIR).
- Secundaria: la clínica se relaciona con la enfermedad de base.
 - Tóxicos:
 - PLOMO (3MIR): inhibe la ruta a distintos niveles provocando aumento del ALA en orina y de la coproporfirina III (MIR).
Clínica:
 - Anemia sideroblástica.
 - Neuropatía periférica.
 - Ribete de Burton.
 - Abdomen agudo.
 - Punteado basófilo de los hematíes.

- ALCOHOL (2MIR)



- Drogas: Isoniacida (MIR), Clorantfenicol.
- Otras enfermedades: mieloma, anemia perniciosa, síndromes mielodisplásicos (3 MIR).

4.4. Tratamiento

- En las formas secundarias el tratamiento principal es el de la causa, pero también se puede realizar un tratamiento de prueba con piridoxina (B6), ya que 1/3 de los pacientes responden.
- Se debe realizar una profilaxis de la hemosiderosis secundaria:
 1. Si anemia asintomática: sangrías.
 2. Si anemia intensa: transfusiones de sostén junto con desferroxiamina.

5. Cuadro diagnóstico diferencial de anemias

	FERROPENICA	TRASTORNOS CRONICOS	SIDEROBLASTICA	TALASEMIA MAYOR
VCM	↓↓	N/↓	↓/N/↑	↓↓↓
SIDEREMIA	↓	↓	↑	↑
TRANSFERRINA	↑↑	↓	↓	↓
IS	↓	N	N/↑	↑
FERRITINA sérica	↓	↑	↑	↑
PEL	↑	↑	N/↓	N
Fe EN MO:				
-MACROFAGOS.	↓	↑↑	↑	↑
-SIDEROBLASTOS.	↓	↓	↑	↑
ELECTROFORESIS Hb	N	N	N	↑ Hb A2 ↑ Hb F



RESUMEN DE ANEMIAS MICROCÍTICAS

1. METABOLISMO DEL HIERRO

- El hierro se absorbe en duodeno y primeras porciones del yeyuno (10%). Los ácidos favorecen su absorción.
- El hierro hemínico es el que se absorbe con más facilidad. Si no, sólo puede absorberse en forma ferrosa (Fe^{2+}).
- La transferrina es una proteína que se encarga de transportar dos átomos de hierro (Fe^{3+}). Los valores de la TIBC oscilan entre 280-360 $\mu g/dl$.
- El hierro en el organismo se distribuye de la siguiente manera:
 - Hemo: 65%; Mioglobina: 5%; Enzimas: 0,5%; Depósitos: 25-30%.
- La ferritina es la proteína de almacenamiento de hierro. La ferritina sérica es el mejor parámetro sobre el estado de los depósitos de hierro. Valores normales: 15-400 ng/ml en hombres y 10-200 ng/ml en mujeres.
- La hemosiderina se forma por la condensación de moléculas de ferritina: contiene más hierro pero de más difícil intercambio.
- La evaluación del hierro del organismo puede realizarse mediante:
 - Evaluación directa:
 - a) Biopsia hepática: mejor técnica cuantitativa de la sobrecarga de hierro.
 - b) Evaluación histológica de la médula ósea: valora deficiencia, no exceso.
 - Evaluación indirecta:
 - a) Sideremia: valores normales entre 50-150 $\mu g/dl$.
 - b) Transferrina/TIBC: (capacidad de fijación del hierro). Se comporta de forma inversa a la ferritina.
 - c) Índice de saturación de la transferrina: cociente entre la sideremia y la transferrina. Los niveles normales son entre el 25-50%. La eritropoyesis es ferropénica cuando es menor del 15%.
 - d) Determinación de la PEL: es la forma más fiable y rentable de despistaje de la deficiencia de hierro en grandes grupos
 - e) Recuento de sideroblastos.
 - f) Estimación del hierro del SMF de la médula ósea.
 - g) Ferritina sérica: es el mejor parámetro para el estudio del depósito de hierro.
 - h) Estudios de Eritrocínica.

2. ANEMIA FERROPÉNICA

- Es el tipo más frecuente de anemia.
- Ante un déficit de hierro lo primero que se produce es una disminución de los depósitos, apareciendo en la última fase la anemia ferropénica con disminución del VCM.
- La causa principal de déficit de hierro es el aumento de las pérdidas: el sangrado crónico es la causa más frecuente de anemia ferropénica del adulto en los países occidentales. En la mujer, las pérdidas menstruales. Puede deberse también a un aumento de las necesidades (lactancia, embarazo, adolescencia), la disminución del aporte o la disminución de la absorción (situaciones de hipoclorhidria,...)
- La clínica consiste en: anemia; síntomas especiales como la pica, alteraciones epiteliales (coiloniquia, escleróticas azules, síndrome de Plummer-Vinson), o infecciones por alteración de los granulocitos o por alteración de la inmunidad, síndrome de piernas inquietas...
- Se caracteriza por: reticulocitos en números absolutos disminuidos, sideremia, IS y ferritina descendidos; PEL y transferrina aumentados. Puede acompañarse de aumento del número de plaquetas.
- El tratamiento sustitutivo de elección es el hierro ferroso (sulfato ferroso) por vía oral, mejor fuera de las comidas. La dosis habitual de hierro elemental es de 100-200 mg/día. Se debe de mantener el tratamiento entre 3 y 6 meses tras normalizar las cifras de hemoglobina, para saturar los depósitos.
- Está contraindicado en úlcera péptica activa y en la enfermedad inflamatoria intestinal. La vía parenteral se utiliza en caso de no poder usarse la vía oral.

3. ANEMIA DE LOS TRASTORNOS CRÓNICOS

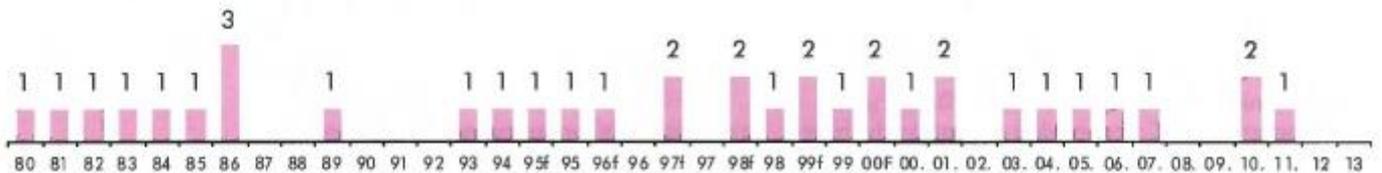
- Es la segunda causa más frecuente de anemia y la más frecuente en pacientes hospitalizados.
- Es debida a alteraciones producidas en fenómenos infecciosos o inflamatorios que provocan que el hierro quede atrapado en los macrófagos debido al aumento de liberación de la lactoferrina.
- Su patrón típico es: anemia normocítica-normocroma (ligera microcitosis), recuento de reticulocitos bajo, PEL elevada
- En el estudio del hierro: sideremia baja, CTFH baja, IS normal/bajo, ferritina normal/aumentada.
- En la médula ósea el hierro está aumentado en los macrófagos y bajo en los sideroblastos.
- En el tratamiento no se debe dar hierro, debe tratarse la causa.

4. ANEMIA SIDEROBLÁSTICA

- Hay un defecto en la síntesis del grupo Hemo que produce:
 - a) Alteración en la síntesis de hemoglobina: anemia microcítica.
 - b) Acúmulo de hierro intramitocondrial en eritroblastos (sideroacresia): sideroblastos en anillo (más del 15%).
 - c) Aumento de liberación del hierro: sideremia, IS y ferritina elevadas.
 - d) Eritropoyesis ineficaz con hiperplasia de la médula ósea: ocasiona una sobrecarga de hierro en el organismo (hemosiderosis)
- Entre las formas congénitas se encuentran:
 - Anemia de Heilmeyer (ligada al cromosoma X): déficit de ALA sintetasa. Un 50% responden a Piridoxina.
 - Síndrome de Pearson: citopatía mitocondrial asociada a alteraciones pancreáticas, renales y hepáticas.
 - Síndrome de Wolfram: consiste en un déficit del metabolismo de la tiamina.
- Entre las causas adquiridas (más frecuentes que las congénitas) se encuentran:
 - Las formas Idiopáticas: anemia refractaria con sideroblastos en anillo. Se trata con transfusión de soporte y quelantes de hierro.
 - Las formas Secundarias: se relacionan con tóxicos como el alcohol, el plomo, la isoniacida, el cloranfenicol...
- En el tratamiento de las formas secundarias lo importante es tratar la causa.
- Puede probarse con Piridoxina. Se debe realizar profilaxis de la hemosiderosis secundaria con sangrías y desferrioxamina si se hacen transfusiones.

Anemias macrocíticas

Número de preguntas del capítulo en el MIR



Número de preguntas de cada tema



Imprescindible

- No confundir anemias "megaloblásticas" con anemias "macrocíticas". Las megaloblásticas cursan habitualmente con macrocitosis, pero no todas las macrocíticas son megaloblásticas.
- Las anemias megaloblásticas se acompañan de una alteración en la síntesis del ADN, y suelen ser secundarias a un déficit de vitamina B₁₂ o bien de ácido fólico.
- Cuando se refieren a anemias macrocíticas no megaloblásticas habitualmente nos preguntan por los síndromes mielodisplásicos. Otra causa frecuente puede ser el alcoholismo crónico.
- Un descenso de vitamina B₁₂ o cobalamina cursa con aumento de homocisteína y de metil-malonil-coA.
- Un descenso de ácido fólico cursa con aumento de homocisteína.
- Los problemas neurológicos acompañan al déficit de vitamina B₁₂ pero nunca al déficit de fólico. Cuando aparecen, pueden no responder al tratamiento.
- Una anemia por déficit de B₁₂ se acompaña de VCM elevado, LDH superior al límite de la normalidad e hiperbilirrubinemia no conjugada. Puede presentar parestesias en MMII y alteración de la marcha (5MIR).
- Un 20% de los pacientes con déficit de vitamina B₁₂ no presentan aumento del VCM. Puede haber déficit de vitamina B₁₂ sin que exista anemia ni macrocitosis (3MIR).
- La hipersegmentación de los neutrófilos se considera diagnóstica de anemia megaloblástica (2MIR).
- La causa más frecuente de déficit de vitamina B₁₂ es la autoinmune: Anemia Perniciosa. Se trata con vitamina B₁₂ intramuscular de por vida.
- La anemia perniciosa se produce por un déficit de factor intrínseco, pudiendo encontrarse en el hemograma anemia con VCM elevado y reticulocitos bajos (2MIR).
- La causa más frecuente de déficit de fólico son el aumento del consumo y la disminución del aporte. Suele tratarse administrándolo vía oral, y no mejora los síntomas neurológicos secundarios al déficit de vitamina B₁₂ si los hubiera.

1. Clasificación de la macrocitosis

RASGOS ETIOLOGIA

MEDULA OSEA MEGALOBLASTICA	MEDULA OSEA NORMOBLASTICA
<ul style="list-style-type: none"> Síntesis de ADN alterada PMN polisegmentados Alteración de las 3 series 	<ul style="list-style-type: none"> Sólo serie roja alterada No se acompañan de los PMN polisegmentados
<ul style="list-style-type: none"> Déficit de B₁₂ Déficit de Ácido Fólico Otras: fármacos... 	<ul style="list-style-type: none"> Alcoholismo (causa más frecuente de macrocitosis sin anemia) Hepatopatías crónicas Reticulocitosis Hipotiroidismo (MIR) Sideroblástica Sdrmes Mielodisplásicos (5MIR)

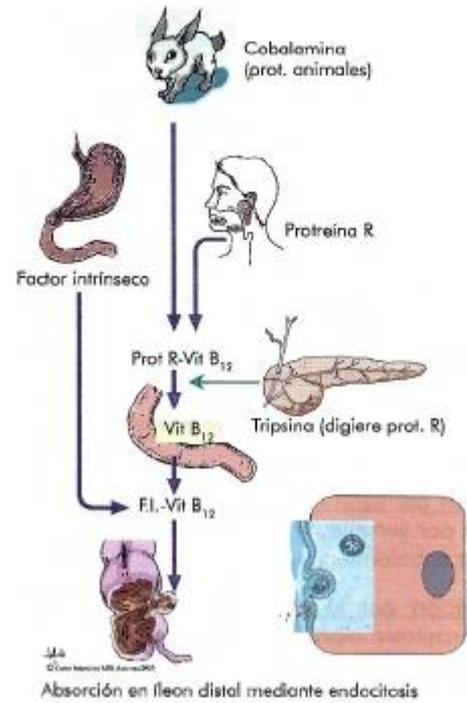
2. Metabolismo de la vitamina B₁₂ y ácido fólico

2.1. Vitamina B₁₂ o cobalamina

- Su fuente principal son las carnes, los pescados y la leche.
- En el estómago, se libera de los alimentos gracias al ácido clorhídrico y se une a la proteína R secretada por la mucosa gástrica. Los conjugados de B₁₂-proteína R no se absorben.
- En el duodeno, una proteasa de origen pancreático libera esta unión y la B₁₂ se une al Factor Intrínseco, siendo vehiculado hasta el *ileon distal*, donde este complejo se une a unos receptores (MIR).
- Mediante endocitosis la B₁₂ se internaliza y se une a la Transcobalamina II. En el plasma, la B₁₂ se une a dos tipos de proteínas:
 - TCII: Transportador específico (MIR) de síntesis hepática. Acepta la cobalamina absorbida "de novo".
 - Cobalofilinas: (Transcobalaminas I y III): Fijan la mayor parte de la B₁₂ circulante (MIR). Sintetizadas en su mayor parte por neutrófilos.
- Existen dos formas metabólicamente activas, la metil y la adenosil cobalamina. El preparado vitamínico que se aporta es la cianocobalamina: no posee ningún papel fisiológico y debe de convertirse en una de las dos formas anteriores.
- Interviene en la síntesis de metionina. Si se deteriora esta función, se altera el metabolismo del folato, lo que puede **alterar la síntesis del ADN**. Además, la metionina es necesaria para la producción de colina y fosfolípidos, lo que explica las alteraciones neurológicas.
- Sus depósitos duran de 2 a 4 años.

MIR 10 (9372): Ante un paciente con una cirugía abdominal urgente usted tiene su informe de quirófano en el cual nos señalan que se ha realizado una resección de todo el duodeno y del tercio proximal del yeyuno manteniendo íntegros el estómago y todo el ileon así como los dos tercios distales del yeyuno. En el seguimiento nutricional del paciente, ¿qué vitamina o mineral presentará con menos probabilidad una disminución de su absorción y por tanto no produciría manifestaciones clínicas secundarias a su déficit?

- Vitamina B₁₂.
- Calcio.
- Hierro.
- Magnesio.
- Ácido fólico.

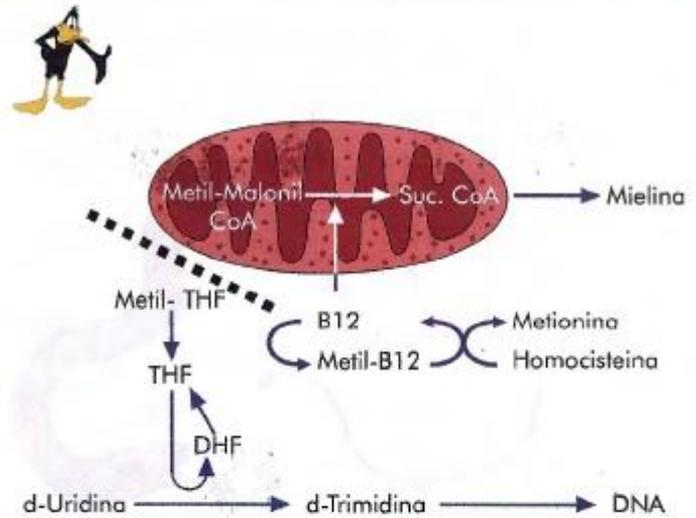


2.2. Fólico

- La única fuente para el organismo humano es la dieta (predomina en vegetales).
- Es absorbido en la parte proximal del intestino delgado.
- Su forma activa es el Tetrahidrofolato.
- En el plasma, la mayor parte circula unido inespecíficamente a la albúmina, y el resto de forma libre (existe una "proteína fijadora de folato" poco importante)
- Su principal función es transferir moléculas de carbono; interviene en el metabolismo de las purinas, del desoxitimidilato y de la metionina.
- Sus depósitos duran de 2 a 4 meses.

MIR 00 Familia (6570): Es característico de una anemia megaloblástica por déficit de folatos todo lo indicado, EXCEPTO:

- Macrocitosis en sangre periférica.
- Aumento de los neutrófilos poli-segmentados.
- Elevación de la LDH.
- Elevación del ácido metil-malónico en plasma.
- Elevación de la homocisteína plasmática.



	↓ Vitamina B ₁₂	↓ Fólico
Acido metil-malónico	↑	Normal
Homocisteína	↑	↑

3. Etiología

3.1. General

Vitamina B₁₂

1. DISMINUCION DEL APORTE: Vegetarianos
2. DISMINUCION DE LA ABSORCION (+++)(MIR): Íleon distal
 *Déficit de Factor intrínseco gástrico (Castleman)
 - Anemia Perniciosa o de Biermer (más frecuente) (MIR)
 - Gastrectomizados (MIR), aquilia gástrica (MIR)
 - Ausencia congénita o anomalía funcional
 *Alteraciones de la proteasas: Síndrome de Zollinger-Ellison (MIR), pancreatitis crónica
 *Alteración del íleon terminal: esprue tropical, EII (Chron), TBC, infección por yersinia, linfoma, resección (MIR), malabsorción selectiva de cobalamina, esclerodermia...
 *Competición por la cobalamina: sobrecrecimiento bacteriano (MIR), parasitosis: *diphyllobotium latum* (MIR)
3. OTRAS:
 HIV; Déficit de TC-II; Fármacos

Acido Fólico

1. DISMINUCION DEL APORTE (++)
 Malnutrición
 Alcoholismo (MIR)
2. DISMINUCION DE LA ABSORCION
 Síndromes de malabsorción: esprue
 Fármacos
3. AUMENTO DE LAS NECESIDADES (++)
 Embarazo (MIR), Lactancia y Crecimiento
 Neoplasias
 Aumento de la hematopoyesis
 Trastornos exfoliativos de la piel
 Hemodiálisis
 Hipertiroidismo
4. ALTERACION DEL METABOLISMO (Inhiben la DHF-Reductasa):
 Metotrexate (2MIR), trimetoprim (MIR)

REPASO		
	B ₁₂	FOLICO
FUENTE	Tejidos animales	Vegetales, frutas
NECESIDADES	2-5 µg/día	100 µg/día
ABSORCION	Íleon terminal. Requiere FI	Primeros tramos del intestino delgado Sin cofactor
DEPOSITOS	Hepáticos Duran 2-4 años	Hepáticos Duran 2-4 meses
FORMA CIRCULANTE	Unida a TC-II	Metil-THF (inactiva)
FUNCION	Regenera folato Interviene en la formación de Succinil CoA en el SNC	Paso de radicales de un átomo de carbono para la síntesis de Timidina
NIVELES	200-900 pg/ml	6-20 ng/ml

MIR 03 (7611): Señale cuál de las siguientes anemias macrocíticas **NO** muestra rasgos megaloblásticos en la médula ósea:

1. Anemia de la enfermedad de Biermer.
2. Infestación por *Diphyllobotrium latum*.
3. Anemia del hipotiroidismo.
4. Anemia postgastrectomía.
5. Anemia asociada a la toma de metotrexato o de trimetoprim.

4. Clínica

4.1. Síndrome megaloblástico

- Alteración de la síntesis de ADN que afecta a los tejidos con recambio celular alto:
 ✓ Médula ósea (las tres series): pancitopenia (sólo si larga evolución).
 ✓ Tubo digestivo (síntomas inespecíficos): glositis y depapilación lingual (Glositis atrófica de Hunter).

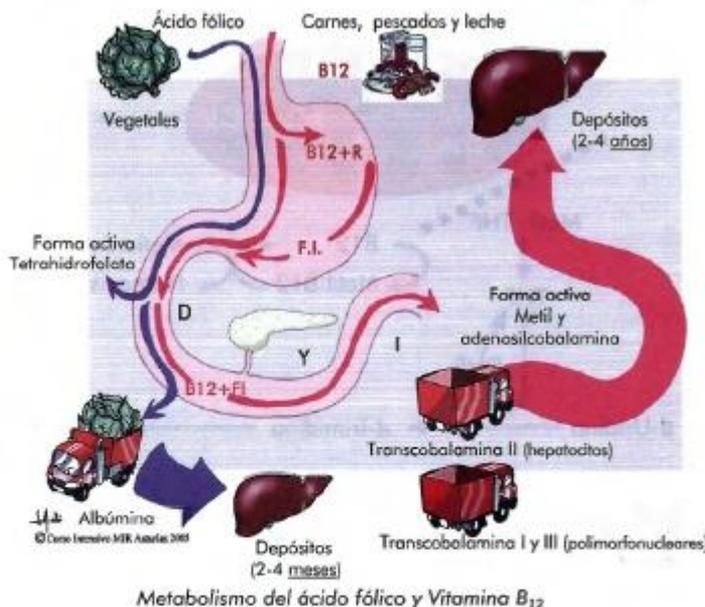


4.2. Mielosis funicular o degeneración combinada subaguda medular

- **SÓLO** en déficit de vitamina B₁₂ (MIR). Se produce una desmielinización seguida de degeneración del axón y muerte neuronal.
- Los síntomas pueden no remitir tras el tratamiento (MIR).
- El folato no es útil para la síntesis de mielina.
- Pueden presentarse manifestaciones neurológicas y en menor grado, también las digestivas sin que exista anemia ni macrocitos (4MIR).
- A veces, no existen alteraciones neurológicas ni digestivas, siendo las hematológicas las únicas.

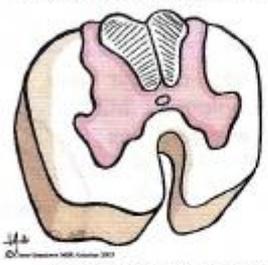
A. ALTERACION DE CORDONES POSTERIORES

- Parestesias (las más precoces) (2MIR),
- Ataxia (Signo de Romberg) (3MIR).
- El signo exploratorio más precoz es la disminución de la sensibilidad vibratoria en las extremidades inferiores (MIR).





Alteraciones de cordones posteriores.



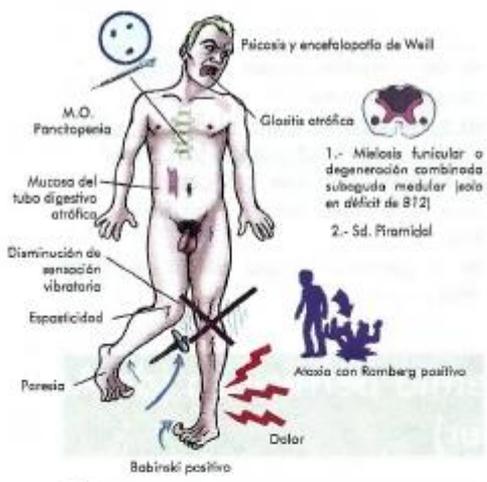
Alteraciones de cordones posteriores y laterales

B. ALTERACION de la VIA PIRAMIDAL

- Paresia, espasticidad e hiperreflexia.
- Puede existir alteración de los esfínteres.
- Signo de Babinski positivo (2MIR).

C. ALTERACIONES MENTALES

- Irritabilidad, psicosis, **locura megaloblástica o encefalopatía de Weill** (2MIR).



Síndrome Megaloblástico

MIR 00 FAMILIA (6568): En la deficiencia de vitamina B₁₂. ¿Cuál de las siguientes es correcta?:

1. La anemia se instaura rápidamente.
2. Los síntomas neurológicos pueden aparecer sin anemia.
3. Los reticulocitos están elevados.
4. Puede aparecer ataxia (signo de Romberg) por afectación del cerebello.
5. Puede presentarse signo de Babinski por afectación de los cordones posteriores.

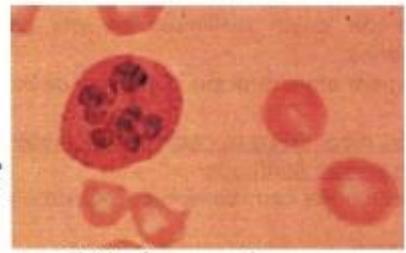
MIR 12 (9856): Los siguientes hallazgos están presentes tanto en la deficiencia de ácido fólico como en la deficiencia de vitamina B₁₂, EXCEPTO uno:

1. Hematías macrocíticas.
2. Neuropatía periférica.
3. Maduración megaloblástica en la médula ósea.
4. Niveles elevados de de lactato deshidrogenasa (LDH) y bilirrubina indirecta.
5. Hipersegmentación de neutrófilos.

5. Diagnóstico

5.1. Analítica

- **Anemia macrocítica** (ovales) (2MIR), anisocitosis y poiquilocitosis.
- **El signo hematológico más precoz es el aumento del VCM** (3MIR); si bien, hasta un 20% de los casos de déficit de cobalamina, tienen VCM normal.
- **PMN Polisegmentados** (3MIR), envejecidos, con desviación derecha.



PMN polisegmentados



ATENCIÓN

...algunos autores sostienen que la observación de más de un neutrófilo polisegmentado es prácticamente diagnóstica de anemia megaloblástica

- Leucopenia y plaquetopenia moderadas (MIR).
- Reticulocitos disminuidos (MIR).
- *Signos secundarios al aumento de hemólisis (tanto central como periférica): **aumento de LDH y bilirrubina indirecta** (5MIR) con descenso de la haptoglobina.
- *Inclusiones eritrocitarias: cuerpos de Howell-Jolly, anillos de Cabot, punteado basófilo.
- *Aumento de hierro y de ferritina (MIR).
- El potasio sérico desciende con el tratamiento, lo que indica el paso al interior de la célula (MIR).
(*La hemolisis precoz es secundaria a la hematopoyesis ineficaz por alteración en la síntesis del ADN)

MIR 00 (6831): La aparición de carencia de vitamina B₁₂ no es infrecuente en la población geriátrica. Todas las siguientes afirmaciones son ciertas, EXCEPTO una, señálela:

1. Su déficit se relaciona con defectos de absorción secundarios a una gastritis atrófica con aquilia.
2. Puede presentarse sólo como alteraciones neuropsiquiátricas.
3. Pueden no existir alteraciones hematológicas.
4. Siempre existen niveles de cobalaminas (B₁₂) séricas disminuidas.
5. Los niveles de ácido metil-malónico plasmáticos están elevados.

MIR 10 (9374): Que etiología habría que suponer ante una anemia de 5 gr/dl de Hb, VCM de 125 fl, reticulocitos de 2 por mil, LDH 5 veces superior al límite normal e hiperbilirrubinemia no conjugada.

1. Anemia de los trastornos crónicos.
2. Anemia hemolítica.
3. Talasemia.
4. Enfermedad de Wilson.
5. Anemia por carencia de vitamina B₁₂

5.2. Confirmación

- **Médula ósea megaloblástica** (hematopoyesis ineficaz): megaloblastosis de todos los precursores (MIR).
- **Cuantificar el ácido metil-malónico y la homocisteína total plasmáticas** (4MIR)
- Alteración de las otras dos series.

repeMIR

A nivel neurológico los signos y síntomas dependientes del déficit de vitamina B₁₂ suelen ser parestesias y pérdida de la sensibilidad en los miembros inferiores, debilidad y ataxia. Suele presentar un VCM elevado, así como elevación de la LDH e hiperbilirrubinemia no conjugada (10+)

MIR 01 (7034): La degeneración combinada subaguda de la médula, puede diagnosticarse con facilidad en la actualidad:

1. Por la alteración en el recuento hematológico.
2. Mediante el test de la D-xilosa.
3. Por la realización de biopsia de médula ósea.
4. Por la determinación de los niveles séricos de vitamina B₁₂
5. Por examen bacteriológico del líquido yeyunal.

MIR 01 (7095): La carencia de vitamina B₁₂ se caracteriza por todo lo indicado, EXCEPTO:

1. Es frecuente y puede ocurrir hasta en el 10-15% de la población de edad avanzada.
2. Produce un trastorno metabólico caracterizado por el aumento del ácido metilmalónico y/o homocisteína total plasmática.
3. Su primera manifestación clínica puede ser neuropsiquiátrica.
4. Para su diagnóstico es necesaria la existencia de alteraciones en sangre periférica.
5. Se puede tratar con vitamina B₁₂ por vía oral.

MIR 05 (8129): Los niveles de B₁₂ por debajo de los 300-350 pg/ml identifican mal los enfermos con carencia de B₁₂. Para paliar esta coyuntura se debe cuantificar sus metabolitos (homocisteína y ácido metil-malónico), pero para su valoración es importante conocer su relación. ¿Cuál de las siguientes relaciones es la correcta?:

1. Ambos metabolitos se encuentran elevados en el déficit de folatos y ambos normales en el déficit de cobalaminas.
2. Ambos metabolitos se encuentran elevados en el déficit de cobalaminas y ambos normales en el déficit de folatos.
3. Homocisteína y metil-malónico se encuentran elevados en el déficit de cobalaminas y homocisteína elevada en el déficit de folatos.
4. Homocisteína elevada en el déficit de cobalaminas y homocisteína y metilmalónico elevado en el déficit de folatos.
5. Homocisteína elevada, metilmalónico normal en déficit de cobalaminas y metilmalónico elevado y homocisteína normal en déficit de folatos.

5.3. Etiológico

A. NIVELES SERICOS

- B₁₂ menor de 100 pg/ml (Normal: 200-900).
- Fólico menor o igual de 4 ng/ml (Normal: 6 - 20).

B. TEST SCHILLING

- Aclara la causa del déficit de Vitamina B₁₂ (MIR): déficit de B₁₂ por ↓ de Factor Intrínseco o por malabsorción.



ATENCIÓN

Cuando el déficit de B₁₂ se corrige en la segunda fase del test de Schilling significa que el problema se encuentra de píloro hacia arriba

6. Tratamiento

6.1. Déficit de B₁₂

- B₁₂ intramuscular* (cianocobalamina)
 - Existe una pauta establecida, independiente del grado de anemia existente (MIR)
 - Mantenimiento: de por vida.
 - Los síntomas neurológicos pueden no corregirse.
 - Se aconseja administrar ácido fólico conjuntamente.



*NOTA: al hablar del tratamiento de déficit de B₁₂, suponemos que su causa es la más frecuente, es decir, la anemia perniciosa. En otras de sus posibles causas, el tratamiento podría administrarse vía oral.

6.2. Déficit de fólico

- Fólico vía oral.
- El folato a dosis altas puede corregir una anemia megaloblástica por déficit de cobalamina (MIR) pero no modifica e incluso empeora las anomalías neurológicas. Por esto el déficit de cobalamina sólo puede descartarse midiendo sus niveles.



© Cuna Inactiva MIR, noviembre 2001

MIR 07 (8647): Hombre de 27 años, con antecedentes de enfermedad de Crohn y resección de ileon terminal hace 3 años, presenta intensa astenia y palidez cutáneo-mucosa. En la bioquímica destaca LDH 2.730 UI/L y bilirrubina 1,7 mg/dL. En el hemograma muestra 2,9 x 10⁹ leucocitos/L con recuento diferencial normal, hemoglobina 7,5 g/dL, hematocrito 22%, VCM 135 fl y 105 x 10⁹ plaquetas/L. El recuento de reticulocitos es 1% y en el frotis de sangre periférica se observan abundantes neutrófilos hipersegmentados. ¿Cuál sería su juicio diagnóstico más probable y su actitud terapéutica inicial?:

1. Anemia de probable origen inflamatorio. Transfundir concentrado de hematies.
2. Anemia megaloblástica por déficit de vitamina B₁₂. Iniciar vitamina B₁₂ parenteral y ácido fólico oral.
3. Anemia hemolítica. Iniciar corticoides.
4. Síndrome mielodisplásico. Transfundir concentrado de hematies.
5. Anemia megaloblástica por déficit de ácido fólico. Iniciar ácido fólico oral.

7. Anemia perniciosa (de Addison-Biermer)

- Causa más frecuente de déficit de cobalamina en países templados.

7.1. Epidemiología

- Edad media 60 años, hombres igual de afectados que las mujeres (Farreras: más en las mujeres).
- Se asocia a otras enfermedades autoinmunes (Addison, vitíligo, diabetes mellitus, lupus,...).
- Se asocia a los HLA A2, A3, B7, B₁₂.
- Mayor incidencia en familiares. Muy frecuente en la agammaglobulinemia.

7.2. Patogenia

- Autoinmune organoespecífica.

AUTOANTICUERPOS

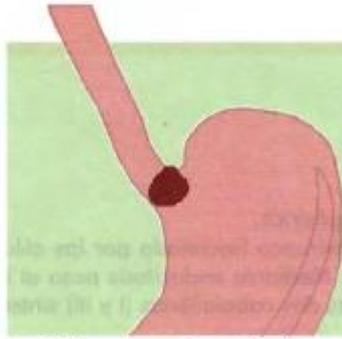
- a) Anti Factor Intrínseco (MIR) (50-60%): son altamente específicos. Su presencia en otras enfermedades autoinmunes es excepcional.
- b) Anti células parietales (MIR) (80-90%): cursa con atrofia gástrica con descenso del Factor Intrínseco alterándose la absorción de la B₁₂. No son específicos y pueden encontrarse en otras enfermedades autoinmunes. Existen hasta un 50% de pacientes con atrofia gástrica sin anemia perniciosa.

7.3. Clínica

- Síndrome megaloblástico (2MIR).
- Mielosis funicular (2MIR).
- Atrofia del fundus gastrico (porción secretora) (MIR).

El antro se mantiene respetado con presencia de aquilia (descenso de los niveles de pepsinógeno y aumento de la gastrina) v tendencia a degenerar a carcinoma (MIR).

Es el hallazgo más característico. **Desaparecen las células principales y parietales (MIR).**



Cáncer de cardias o fundus

7.4. Diagnóstico

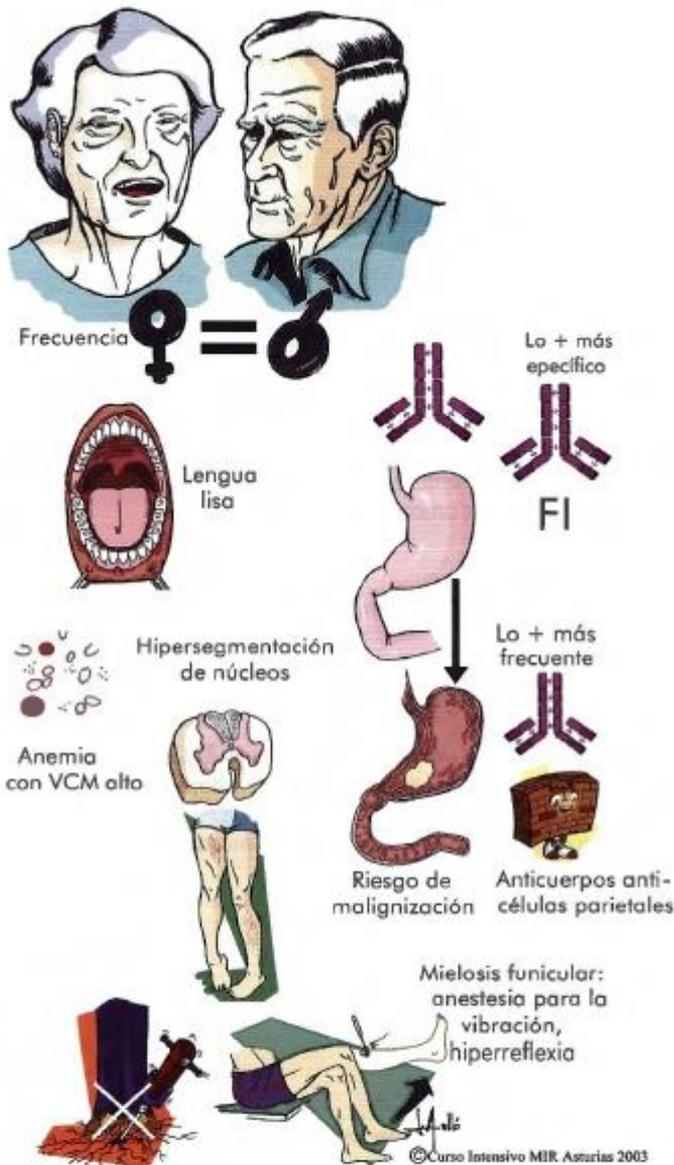
- Descenso de B₁₂ sérica
- Elevación de homocisteína y MMC_o-A
- Test de Schilling: se corrige en la 2ª fase.
- Gastroscofia: valora la atrofia y descarta carcinoma.
- Seguimiento: Guayaco (se estudia en digestivo).

MIR 04 (7868): ¿Cuál de los siguientes apartados es **FALSO** en relación a la **anemia perniciosa**?

1. Se produce por un déficit de Factor Intrínseco.
2. Con frecuencia aparecen alteraciones neurológicas
3. La prueba diagnóstica de elección es la "prueba de Schilling".
4. En el hemograma encontramos anemia severa con VCM elevado y reticulocitos altos.
5. El tratamiento consiste en la administración de vitamina B 12 intramuscular.

MIR 06 (8387): Son caracteres de la **anemia perniciosa** los siguientes **EXCEPTO**:

1. Macrocitosis.
2. Anemia.
3. Hipersegmentación leucocitaria.
4. Hipogastrinemia.
5. Positividad de anticuerpos a células parietales gástricas.



7.5. Tratamiento

- B₁₂ intramuscular (MIR).
- Seguimiento de paciente por la posibilidad tardía de un carcinoma gástrico: exploración gástrica anual (Farreras), sangre oculta en heces...



RESUMEN DE ANEMIAS MACROCÍTICAS

1. METABOLISMO DE VITAMINA B₁₂ Y ACIDO FÓLICO

A) VITAMINA B₁₂

- Su fuente principal son las carnes, los pescados y la leche
- En el estómago se escinde por el HCl y se une a la proteína R secretada por la mucosa gástrica.
- En el duodeno una proteasa pancreática libera esa unión y la B₁₂ se une al Factor Intrínseco (secretada por las células parietales) siendo transportada hasta el ileon distal, donde el complejo se une a unos receptores. Mediante endocitosis pasa al interior, donde se une a la Transcobalamina II (transportador específico de síntesis hepática). Hay otras dos cobalaminas (I y III) sintetizadas por los neutrófilos, que fijan la B₁₂ circulante.
- Sus depósitos duran años.
- Su función es regenerar el folato. También interviene en la formación de Succinil CoA en el SNC, lo que explica las alteraciones neurológicas ante su déficit.

B) ACIDO FÓLICO

- La fuente para el organismo humano es la dieta. Predomina en vegetales.
- Se absorbe en los primeros tramos del intestino delgado (similar al hierro). No necesita ningún cofactor para su absorción.
- Sus depósitos duran meses.
- Su forma activa es el Tetrahidrofolato.
- Función: transferir moléculas de carbono. Interviene en el metabolismo de las purinas, del desoxitimidilato y de la metionina

2. ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

2.1. ETIOLOGÍA

- La principal causa de déficit de B₁₂ es la disminución de la absorción. Dentro de estas, la Anemia Perniciosa
- Las principales causas de déficit de fólico son:
 - Disminución del aporte: malnutrición y alcoholismo
 - Aumento de las necesidades: embarazo, lactancia, crecimiento... situaciones que aumenten la regeneración celular.
- El Metotrexate es el fármaco antifolato por excelencia.

2.2. CLÍNICA

- El síndrome megaloblástico se debe a una alteración de la síntesis de DNA que afecta a los tejidos de alto recambio celular: médula ósea (pancitopenia) y tubo digestivo (atrofia de la mucosa, glositis de Hunter)
- La mielosis funicular o degeneración subaguda medular aparece sólo en el déficit de la Vitamina B₁₂. Consiste en una alteración de los cordones laterales y posteriores (disminución de la sensibilidad vibratoria) con el signo de Romberg +, alteración de la vía piramidal (Babinsky +) y posibles alteraciones mentales. Puede no remitir tras el tratamiento. En su tratamiento no es útil el folato.
 - ✓ Pueden presentarse manifestaciones neurológicas y también las digestivas sin que exista anemia ni macrocitosis.
 - ✓ A veces no existen alteraciones neurológicas ni digestivas siendo las hematológicas las únicas existentes.

2.3. DIAGNÓSTICO

- El signo hematológico más precoz es el aumento del VCM (en el 20% de los pacientes no se eleva).
- Existen típicos PMN polisegmentados (desviación a la derecha).
- Puede acompañarse de pancitopenia con reticulocitos disminuidos
- Hay signos secundarios al aumento de hemólisis: aumento de LDH y bilirrubina indirecta con descenso de la haptoglobina.
- Aumenta el hierro libre y la ferritina.
- Cuantificación de ácido metilmalónico y homocisteína en plasma: estarían elevados ante un déficit de Vitamina B₁₂.
- Se confirma mediante la observación de una M.O. megaloblástica hipercelular con un asincronismo núcleo/citoplasma y alteración de las tres series.
- El Test de Schilling aclara las causas de déficit de B₁₂: si se corrige en la segunda fase indica que el problema consiste en un déficit de F.I.

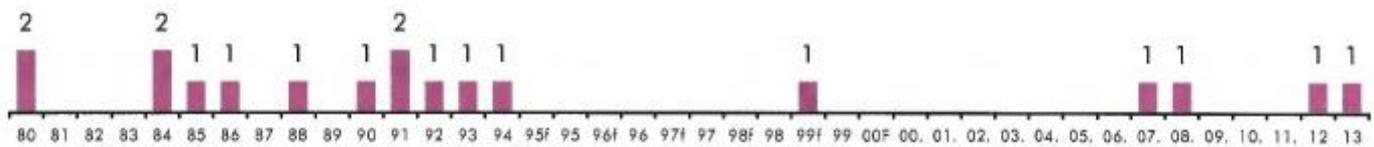
2.4. TRATAMIENTO

- Déficit de B₁₂: B₁₂ intramuscular de por vida según pautas establecidas.
- Déficit de fólico: fólico vía oral. No modifica o incluso empeora las alteraciones neurológicas.

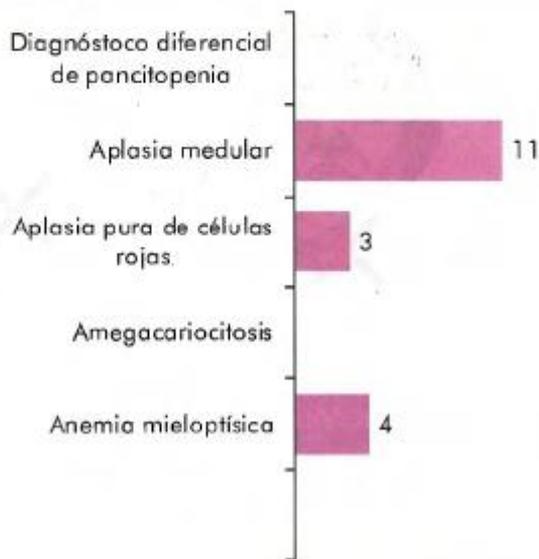
3. ANEMIA PERNICIOSA O DE ADDISON-BIERMER

- Causa más frecuente de déficit de B₁₂.
- Es una enfermedad autoinmune organoespecífica. Existen anticuerpos antifactor intrínseco (muy específicos) y anticélulas parietales (muy frecuentes pero poco específicos).
- Cursa con: síndrome megaloblástico, mielosis funicular, atrofia gástrica de la porción secretora (fundus). El antro se respeta. El descenso de B₁₂ se corrige en la segunda fase del test de Schilling. Se acompaña de elevación de homocisteína y MMCo-A en plasma.
- Tratamiento: B₁₂ intramuscular. Debe de hacerse seguimiento al paciente por el riesgo de carcinoma gástrico tardío.

Número de preguntas del capítulo en el MIR



Número de preguntas de cada tema



Imprescindible

- El concepto de aplasia medular implica la existencia de clínica compatible con la disminución de las tres series sanguíneas **SIN** asociarse ésta a adenopatías ni a esplenomegalia.
- En el diagnóstico de confirmación de esta entidad, la prueba definitiva es la biopsia medular.
- En una aplasia grave, el tratamiento "curativo" consiste en realizar un trasplante de médula o de progenitores hematopoyéticos; si bien, es importante el grado de aplasia y la edad del paciente para decidir entre un tratamiento médico o quirúrgico. Así, por encima de los 40 años se contraindica el trasplante por alta morbimortalidad (4MIR).
- Las transfusiones han de realizarse de forma "juiciosa" y sólo cuando sean imprescindibles, para disminuir el riesgo de rechazo de un futuro trasplante.
- La anemia por aplasia pura de células rojas congénita responde en su mayoría al tratamiento con corticoides
- La anemia por aplasia pura de células rojas adquirida se asocia en casi un 50% a la existencia de un timoma.
- La **morfología leucoeritoblástica** que acompaña a la mieloptisis o infiltración medular, cursa con leucocitosis, anemia normocítica-normocroma acompañada de células precursoras en sangre periférica (normoblastos) y hematíes en forma de lágrima o dacriocitos (3MIR).

1. Aplasia medular

1.1. Definición

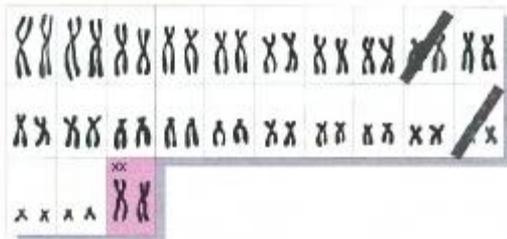
- Fallo de producción medular que cursa con pancitopenia en sangre periférica e hipoplasia de la médula ósea.
- Patogenia: alteración de la Stem Cell Pluripotencial

1.2. Etiología

A. CONGENITA

a) Anemia de Fanconi

- La más frecuente.
- Herencia A.R. (MIR)
- Existe una alteración de cromosomas (9 y 20) por defecto de la reparación del DNA (MIR).



Presencia de alteraciones cromosómicas

- Se manifiesta por aumento de la sensibilidad a diversos citotáticos, lo cual aumenta la frecuencia de roturas cromosómicas (efecto clastogénico).
- Clínica asociada:
 - Agnesia huesos (radio, pulgar) (MIR)
 - Malformaciones (cardiacas, renales).
 - Hiperpigmentación de la piel.
 - Retraso ponderoestatural y sexual.

...se han constatado algunos pacientes sin anomalías congénitas



- Predispone a leucemias agudas (MIR)
- Supervivencia media de 25 años.
- El TPH (trasplante de progenitores hematopoyéticos) proporciona supervivencia prolongada con normalización hematológica en más del 80% cuando se efectúa a partir de un donante HLA idéntico emparentado y la aplasia es de corta duración.
- Otros:
 - Síndrome de Estren-Dameshek: aplasia medular familiar sin malformaciones.
 - Síndrome de Zinsser-Cole-Engman

B. ADQUIRIDA

- Idiopática: 50%. La causa más frecuente.
- Radiaciones
- Tóxicos: Benzol (MIR), insecticidas.
- Drogas: Cloranfenicol (MIR), Fenilbutazona (MIR), ...
- Infecciones
 - Hepatitis (MIR), VEB, HIV.
 - Parvovirus: infectan selectivamente eritroblastos provocando las "crisis aplásticas" en anemias hemolíticas crónicas.
- Trastornos Inmunológicos: LES, fascitis eosinofílica, timoma, EICH (Enfermedad injerto contra huésped)
- Otras: HPN (hemoglobinuria paroxística nocturna), embarazo.

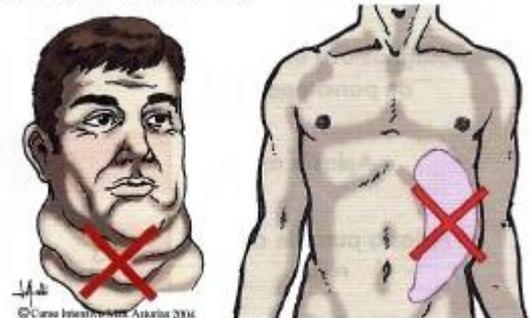


ATENCIÓN

...las hepatitis que preceden a las aplasias suelen ser leves dando, sin embargo, con frecuencia un cuadro posterior de aplasia medular muy grave

1.3. Clínica

- Síndrome de insuficiencia medular con pancitopenia en ausencia de adenopatías y/o esplenomegalia.
- Se manifiesta como:
 - Síndrome anémico.
 - Diátesis hemorrágica.
 - Tendencia a infecciones.



Ausencia de adenopatías y esplenomegalia

repeMIR

La existencia de adenopatías o de esplenomegalia descarta el diagnóstico (3+)

- Se define como aplasia intensa cuando existen al menos dos de los siguientes:
 - Reticulocitos corregidos menores del 1%.
 - Granulocitos menores de 500.
 - Plaquetas menores de 20.000.

ATENCIÓN

Los pacientes que se recuperan tienen mayor riesgo de desarrollar leucemia aguda, síndrome mielodisplásico o hemoglobinuria paroxística nocturna

MIR 88 (2105): Un paciente presenta: esplenomegalia de 8 cms, hemoglobina 8 gr/dl, 80.000 plaquetas/mm, y 4.000 leucocitos mm. ¿Cuál de las siguientes enfermedades **NO** explicaría todo el cuadro?

- Metaplasia mieloide agnogénica
- Enfermedad de Gaucher
- Aplasia medular idiopática
- Síndrome de Banti
- Kala Azar

ATENCIÓN

Un cuadro clínico sin malformaciones pero con roturas cromosómicas debe ser diagnosticado de Fanconi

1.4. Laboratorio

A. SANGRE PERIFERICA

- Pancitopenia.
- Anemia normocítica (a veces macrocítica).
- Fosfatasa alcalina granulocítica aumentada (diferencia con HPN y LMC).
- Siderema, IST y Ferritina: aumentadas.
- Transferrina normal/baja.

B. MEDULA OSEA

- a) La aspiración de la médula ósea (mielograma) puede dar una "aspiración seca" (MIR).
- b) La biopsia (obligada ante sospecha de aplasia medular) (MIR) muestra una hipoplasia junto a un aumento de la grasa: "Médula en damero".
- c) El edema, hemorragia o infiltración medular linfoplasmocitaria implica peor pronóstico.

1.5. Diagnóstico diferencial

- a) Test Ham Negativo y F.A. elevada \neq HPN
- b) Estudio Citogenético Negativo: diferencia con leucemias y síndromes mielodisplásicos.

MIR 99 FAMILIA (6066): Paciente de 28 años, sin antecedentes de haber recibido quimioterapia ni radioterapia previamente, con leucopenia de 1.300/ μ L, trombopenia de 25.000/ μ L y anemia de 7 g/dL de Hb, sin blastos en sangre periférica y con aspirado de médula ósea muy hipocelular. Señale qué prueba de confirmación está indicada y cuál es el diagnóstico más probable:

Prueba	Diagnóstico
1. Biopsia de M. ósea	Aplasia medular
2. Estudio citoquímico	Leucemia aguda
3. Test de Ham	Aplasia medular
4. Estudio citogenético Linfoma con invasión de médula ósea	
5. Estudio HLA	Leucemia oligoblástica

1.6. Tratamiento

A. ETIOLOGICO: retirar tóxicos.

B. DE SOPORTE: transfusiones ("de forma juiciosa"). No están indicados los antibióticos profilácticos, la transfusión profiláctica de leucocitos, ni la esplenectomía.

C. ESPECIFICO

- a) Anabolizantes: útil en formas poco graves. (Harrison ya no los considera útiles)
- b) Inmunosupresores (suelen asociarse al menos dos): GAT* (2MIR), ciclosporina A, ciclofosfamida...
*La GAT tiene una complicación rara pero mortal en ocasiones: la reacción anafiláctica.
- c) Estimulantes de la Médula ósea: CSF-GM, CSF-G. Tienen efectos paliativos.
- d) Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos: evitar en lo posible las transfusiones previas, y sobre todo las de familiares, ya que aumentan la posibilidad de rechazo al propiciar la sensibilización.

INDICACIONES DE TRATAMIENTO

- Si no donante adecuado \rightarrow Inmunomoduladores
- Niños \rightarrow TPH alogénico (resultados excelentes)
- Adultos:
 1. Si existe donante univitelino: TPH singénico.
 2. Si no existe donante univitelino:
 - TPH alogénico: joven (< de 40 años) (MIR)
 - Inmunomoduladores: > 40 años con algún signo de hematopoyesis o menor sin donante emparentado (2MIR).



ATENCIÓN

...los factores que deben sopesarse para elegir entre los inmunomoduladores y el trasplante son la edad avanzada y la intensidad de la neutropenia: los pacientes mayores evolucionan mejor si se tratan con GAT y Ciclosporina mientras que el trasplante es preferible en jóvenes si existe granulocitopenia intensa...

1.7. Pronóstico

- Dato de gravedad: células hematopoyéticas <30%.
- Son parámetros pronósticos favorables el haber realizado <15 transfusiones.

La mayoría de los pacientes mueren por hemorragias e infecciones. Estaría indicado transfundir plaquetas cuando hay trombocitopenia intensa (<15-20 \times 10⁹/L) y diátesis hemorrágicas.

MIR 07 (8646): Señale cuál de las siguientes afirmaciones NO es correcta en relación con la aplasia medular:

1. Cursa con pancitopenia.
2. Se trata con trasplante de médula ósea.
3. Puede responder al suero antitimocítico (ATG).
4. Cursa con eritroblastos en sangre periférica.
5. Los reticulocitos están descendidos.

MIR 08 (8909): Mujer de 32 años de edad con antecedentes en su juventud de bulimia en tratamiento con antidepressivos y lamotrigina. Acude a urgencias por cuadro de unas semanas de evolución de astenia y aparición de hematomas en extremidades. En el hemograma se objetiva 900 leucocitos/mm³ (5% S; 91% L; 4% M); hemoglobina de 4,3 g/dl; VCM 89 fl; 6000 plaquetas/mm³. En el estudio morfológico no se objetivan formas blásticas. Se realiza biopsia de médula ósea que se informa como acelular con predominio de adipocitos. ¿Cuál considera que sería el diagnóstico más probable y el tratamiento más conveniente?:

1. Toxicidad medular e inmunoterapia con timoglobulina y ciclosporina.
2. Síndrome mielodisplásico y transfusiones periódicas.
3. Anemia hemolítica autoinmune y corticoides.
4. Anemia perniciosa e inyecciones periódicas de vitamina B12.
5. Aplasia medular severa y trasplante de progenitores hematopoyéticos de un hermano histocompatible.

MIR 12 (9996): Un paciente de 29 años acude a su consulta con diagnóstico de aplasia medular severa. ¿Cuál es el tratamiento de elección?:

1. Transfusiones periódicas y antibióticos.
2. Andrógenos y transfusiones de plaquetas.
3. Trasplante de médula ósea alogénico si hermano HLA idéntico.
4. Trasplante autólogo de médula ósea para evitar rechazo.
5. Ciclosporina A y globulina antitimocítica.

MIR 13 (10102): Hombre de 71 años de edad que presenta analítica con pancitopenia severa sin presencia de células inmaduras y con estudio medular sugestivo de anemia aplásica grave. ¿Cuál sería el abordaje terapéutico fundamental?:

1. Tratamiento con metilprednisolona a dosis de 1 g/Kg/día durante 5 días.
2. Estudio de hermanos y si alguno es HLA compatible, trasplante alogénico de progenitores hemopoyéticos.
3. Terapia inmunosupresora con ciclosporina e inmunoglobulina antitimocítica.
4. Soporte hemoterápico.
5. Quimioterapia y si respuesta trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

2. Aplasia pura de células rojas

Se altera el progenitor monopotencial eritroide (MIR)

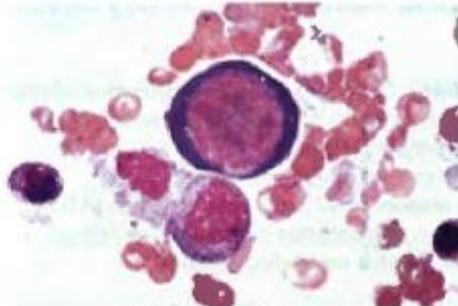
2.1. Etiología

A. CONGENITA

Anemia de Blackfan-Diamond (eritrogénesis imperfecta). Responde a esteroides (MIR). El 25% tienen anomalías congénitas de escasa entidad.

B. ADQUIRIDA

- **Timoma** (30-50%). El 5% de los enfermos con timoma tienen aplasia pura de células rojas (MIR).
- Enfermedades Inmunológicas: miastenia, A.R...
- Síndromes linfoproliferativos: LLC (MIR)...
- Crisis Aplásicas: Parvovirus B19 (*característicos los eritroblastos gigantes*)



Eritroblastos Gigantes

2.2. Tratamiento

- Transfusiones de hematíes.
- Timectomía si aumento del tamaño del timo.
- Si no responde a timectomía o timo normal: corticoides, ciclofosfamida, azatioprina, globulina antitímocítica.

MIR 10 (9375): Un paciente de 74 años de edad es diagnosticado de leucemia linfática crónica B estadio B de RAI-BINNET. Tras recibir 6 ciclos de fluradabina, presenta astenia importante y palidez de la piel y mucosas. En la analítica destaca: leucocitos 5.600/uL con fórmula normal, hemoglobina 3 gr/dl y plaquetas 250000/uL. Reticulocitos 0%. Niveles normales de LDH y test de Coombs directo negativo. El diagnóstico más probable es:

1. Progresión de la enfermedad a leucemia prolinfocítica B.
2. Anemia hemolítica autoinmune.
3. Síndrome de Richter.
4. Aplasia pura de células rojas.
5. Síndrome de lisis tumoral.

3. Amegacariocitosis

Cuadro de trombocitopenia a nivel periférico 2º a la desaparición o disminución del número de megacariocitos en médula ósea.

3.1. Etiología

A. CONGENITA

Síndrome TAR: trombocitopenia con ausencia de radios. Herencia A.R.



©Curso Inmuno MIR Anemia 2003

- Tratamiento: medidas de soporte transfusional. No responde a corticoides.
- Los pacientes que sobreviven al año de vida, suelen mejorar espontáneamente.

B. ADQUIRIDA

- Idiopáticas: la mayoría
- Asociadas a: LES, fármacos...
- Responden a tratamiento inmunosupresor

4. Anemia mieloptísica

4.1. Etiología

- Infiltración de la médula ósea: tumores (MIR), fibrosis (2MIR), granulomas...

4.2. Diagnóstico

"Morfología LEUCOERITROBLÁSTICA"

- Leucocitosis con desviación izquierda (3MIR)
- Anemia normocítica-normocroma con formas en lágrima o dacriocitos, punteado basófilo, normoblastos (3MIR). Liberación de formas inmaduras por la médula ósea.
- Plaquetas: descendidas, normales o elevadas.
- Reticulocitos corregidos bajos (en número absoluto pueden estar altos).



Dacriocito



repeMIR

Esta morfología también puede encontrarse tras una hemólisis severa y en la recuperación de la médula ósea tras una hematosupresión severa (3+)

MIR 93 (3409): Varón de 36 años de edad, fumador de 40 pitillos diarios que consulta por pequeña hemoptisis de una semana de duración. Se observan acropaquias. Analítica: valor hematocrito 34%, hemoglobina 9,6 g/dl, VCM 78 fl, leucocitos $9,0 \times 10^9/l$ con aislados mielocitos y metamielocitos. Plaquetas $30 \times 10^9/l$. Reticulocitos 60%. Serie roja con hematíes fragmentados y 5% de normoblastos. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?:

1. Anemia de los trastornos crónicos
2. Leucemia mielomonocítica crónica
3. Aplasia medular paraneoplásica
4. Síndrome urémico hemolítico
5. Micrometástasis en la médula ósea

MIR 94 (3713): La existencia de normoblastos y mielocitos en el frotis sanguíneo de un enfermo con anemia severa hace muy probable:

1. Anemia perniciosa.
2. Infiltración tumoral de la médula.
3. Anemia aplásica.
4. Anemia hemolítica autoinmune.
5. Anemia sideroblástica.



RESUMEN DE ANEMIAS APLÁSICAS

1. APLASIA MEDULAR

Pancitopenia secundaria a una alteración en la stem-cell pluripotencial: fallo en la producción medular que cursa con pancitopenia en sangre periférica e hipoplasia en la médula ósea. Las más frecuentes son idiopáticas

1.1. ETIOLOGÍA

a) Congénitas:

- Fanconi: A.R. Hay una alteración cromosómica por defecto de la reparación del DNA. Se produce un aumento de las roturas cromosómicas por exposición a citostáticos. Asocia agenesia de radio y pulgar, malformaciones cardíacas y renales, hiperpigmentación de la piel, retraso ponderoestatural y sexual. Predispone a las leucemias agudas. Se han constatado algunos pacientes sin anomalías congénitas.
- Síndrome de Estren-Dameshek: aplasia medular familiar sin malformaciones ni roturas cromosómicas.
- Síndrome de Zinsser-Cole-Engman: ligado al cromosoma X, consiste en una disqueratosis congénita (pigmentación reticulada de la piel, oncodistrofia y leucoplasia de mucosas oral y genital con aplasia medular).

b) Adquiridas:

- Las más frecuentes son idiopáticas.
- También por drogas (cloranfenicol o fenilbutazona), infecciones, alteraciones inmunológicas.

1.2. CLINICA

- Es característica la existencia de pancitopenia *sin adenopatías ni esplenomegalia*.
- Se define aplasia medular intensa cuando existen al menos dos de los siguientes parámetros: reticulocitos corregidos <1%, granulocitos < de 500, plaquetas < de 20.000.
- Los que se recuperan tienen riesgo aumentado de desarrollar leucemia aguda, síndrome mielodisplásico o hemoglobinuria paroxística nocturna.

1.3. LABORATORIO

- La fosfatasa alcalina granulocítica está aumentada.
- Sideremia, IST y Ferritina aumentadas

1.4. TRATAMIENTO

- En casos poco graves se utilizan anabolizantes (¿?), y si no responden se administran Inmunomoduladores
- En aplasia grave, el mejor tratamiento es sin duda, el trasplante de médula ósea (o de progenitores hematopoyéticos).
 - ✓ Si no existe un donante adecuado: Inmunomoduladores.
 - ✓ En niños, es excelente el resultado de los TMO/TPH alogénicos
 - ✓ Si no hay donante univitelino:
 - en un paciente joven (<40 años) se intenta el TPH alogénico, y si no funciona se utilizan inmunomoduladores
 - si es >40 años se dan inmunomoduladores (demostrando signos de hematopoyesis).

2. APLASIA PURA DE CELULAS ROJAS

- Congénita: anemia de Blackfan-Diamond. Típicamente responde a esteroides (2/3).
- La causa más frecuente de aplasia pura de células rojas es el timoma. Hay otras: síndromes linfoproliferativos...

3. AMEGACARIOCITOSIS

- Trombocitopenias periféricas de causa central (2ª a la desaparición o disminución del número de megacariocitos en médula ósea).
- La congénita (TAR) no responde a esteroides. Los pacientes que sobreviven al año de vida suelen mejorar espontáneamente.
- La adquirida de causa conocida suele ser secundaria a la toma de fármacos o asociada a enfermedades sistémicas.

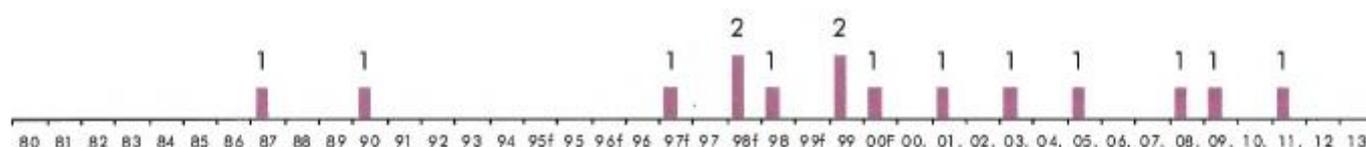
4. ANEMIA MIELOPTÍSICA

- Infiltración de la médula ósea por tumores, granulomas, fibrosis...
- Cursa con "morfoloía Leucoeritoblástica": anemia con hematies en forma de lágrima y liberación de formas inmaduras (blastos) de la médula ósea a sangre periférica. También hay leucocitosis con desviación izquierda y pueden acompañarse de una alteración en el número de plaquetas.
Esta morfoloía también puede encontrarse tras una hemólisis severa y en la recuperación de la médula ósea tras una hematosupresión severa.

Síndromes mielodisplásicos

VI

Número de preguntas del capítulo en el MIR



Número de preguntas de cada tema



Imprescindible

- Los síndromes mielodisplásicos (SMD) pueden cursar con anemia, leucopenia y trombopenia. Son primarios (o idiopáticos) o secundarios a citotóxicos o radioterapia (5MIR).
- En los síndromes mielodisplásicos los hematíes pueden cursar con un VCM elevado por lo que ha de hacerse diagnóstico diferencial con las anemias megaloblásticas (3MIR): sospechar un SMD ante una macrocitosis en la que no podamos demostrar que haya descenso de Vitamina B₁₂ o ácido fólico.
- En ocasiones, nos obligan a hacer diagnóstico diferencial también con las aplasias medulares, debido a la pancitopenia final que les acompaña.
- Los síndromes mielodisplásicos suelen cursar con celularidad aumentada en la médula ósea, al considerarse una hemopatía preleucémica (2MIR).
- Las deleciones aisladas 5q- y 20q- implican un pronóstico menos desfavorable. Las alteraciones del cr7 se acompaña de mayor agresividad del tumor.
- La azacitidina es un fármaco nuevo, aunque sólo mejora la supervivencia en una minoría de estos pacientes.
- La lenalidomida es un fármaco útil, solamente, en el síndrome 5q-

1. Sinónimos

- Estados preleucémicos, anemias pseudoaplásicas, preleucemias, leucemias quiescentes.

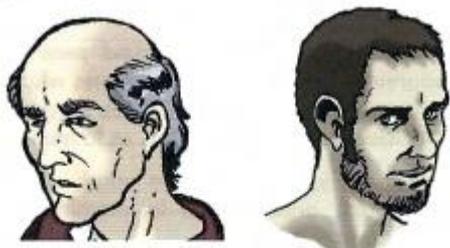
2. Definición

Hemopatía clonal adquirida caracterizada por:

- Citopenia o citopenias progresivas (un 20% se confunde con una aplasia medular)
- Hematopoyesis habitualmente hiperplásica pero ineficaz (MIR), con presencia de anomalías morfológicas dishematopoyéticas (diseritropoyesis, disgranulopoyesis, distrombopoyesis).
- Riesgo elevado de transformación en LANL (MIR) -leucemia aguda no linfocítica.

3. Etiología y epidemiología

- Primarios o Idiopáticos: 60%. Más frecuente en varones, con una media de edad de 70 años. El 50% tienen anomalías del cariotipo siendo las más frecuentes la monosomía 7, la anomalía 7q-, la trisomía 8, la alteración 5q- y la 20q-.



©Curso Intensivo MIR Asturias 2003

Varones: adultos y jóvenes

- Secundarios: especialmente en varones jóvenes.
 - Citotóxicos: alquilantes (latencia de 2 a 7 años) (2MIR)
 - Radioterapia
 - Factores genéticos y congénitos: aumentan en síndrome de Down, von Recklinghausen...

El 80% tienen anomalías complejas del cariotipo: anomalías de los cromosomas 5 (importante la anomalía 5q- o síndrome de Van Den Berghe), 7, 8 y 12.

En general son más resistentes al tratamiento.

MIR 03 (7618): Un paciente con enfermedad de Hodgkin que recibió múltiples líneas de quimioterapia y un autotrasplante de médula ósea, del que se recuperó adecuadamente que permanece en remisión, presenta 3 años más tarde la siguiente analítica: Hb 80 g/l, leucocitos $1,2 \times 10^9/l$ y plaquetas $30 \times 10^9/l$. El diagnóstico más probable, entre los siguientes, es:

1. Hemoglobinuria Paroxística Nocturna.
2. Síndrome mielodisplásico secundario.
3. Hepatopatía crónica con hiperesplenismo.
4. Aplasia medular.
5. Pancitopenia autoinmune.

MIR 09 (9168): Un paciente de 55 años con antecedentes de linfoma de Hodgkin tratado 7 años antes con quimio-radioterapia seguida de un autotrasplante de médula ósea presenta desde hace 10-12 meses cansancio y los siguientes datos de laboratorio: Hb: 10 g/dL; VCM: 110 fl; Leucocitos: 5.900/mm³ (Neutrófilos: 35%; Linfocitos: 50%; Monocitos: 15%); plaquetas 85.000/mm³. ¿Cuál de los siguientes diagnósticos es el más probable?:

1. Hipotiroidismo radiógeno.
2. Recaída medular del linfoma.
3. Anemia megaloblástica.
4. Síndrome mielodisplásico.
5. Trombopenia de origen inmune.

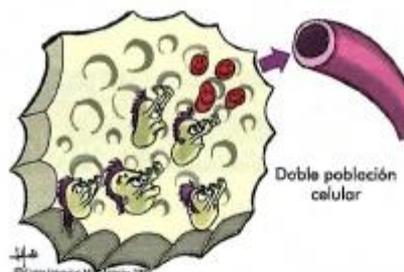
4. Fisiopatología

- Lesión de la célula germinal o progenitora pluripotente (MIR) que provoca el crecimiento de una clona normal junto a una cualitativamente anormal (MIR) que produce:
 - Signos morfológicos de doble población como anisocromía (hematíes normales y otros hiperocrómicos), hematíes normocíticos con otros macrocíticos (3MIR), hipogranulación de algunos neutrófilos junto a otros con granulación aumentada, o plaquetas normales junto a otras con anomalías morfológicas.
 - Desplazamiento e inhibición de la hematopoyesis normal (MIR)
 - Eritropoyesis Ineficaz.



ATENCIÓN

...coexisten, por lo tanto, una clona cualitativamente normal y otra anormal, lo que se traduce en la presencia de signos morfológicos de doble población



MIR 05 (8137) De los siguientes enunciados, señale la respuesta verdadera respecto al lugar en el que se encuentra la alteración patológica principal en los Síndromes Mielodisplásicos.

1. En el microambiente de la médula ósea.
2. En la célula germinal pluripotencial ó célula "stem cell".
3. En los mecanismos de depósito de hierro en la médula ósea.
4. En alguna de las células "comprometidas" hacia una línea celular concreta.
5. La alteración principal es en los receptores de los factores de crecimiento celular (citoquinas).

5. Características generales

1. Predominan en el sexo masculino, en edades generalmente > 50 años (media de 70 años) (MIR). No obstante cada vez es más frecuente el diagnóstico en jóvenes (MIR).
2. Cursan con citopenias que abarcan a una, dos o las tres series hematopoyéticas (3MIR).
3. Son frecuentes los signos de doble población
4. La celularidad cuantitativa de la médula ósea está casi siempre aumentada o normal, con patrón ferrocínético de eritropoyesis ineficaz (2MIR).
5. Presencia de signos de dishematopoyesis: tienen especial importancia la sideroblastosis anillada y la blastosis no linfoblástica (MIR).
(Debido al defecto funcional de la membrana de los hematíes es frecuente encontrar anillos de Cabot, cuerpos de Howell-Jolly, hematíes con punteado basófilo o policromasia,, mientras que los neutrófilos presentan cuerpos de Döhle, normalmente ausentes)
6. Son resistentes al tratamiento; sobre todo los 2^{os}



RECORDEMOS

En el diagnóstico diferencial no hay que olvidar al déficit de Vitamina B₁₂ y/o ácido fólico por la macrocitosis acompañante (2MIR); así como a las aplasia medulares por la pancitopenia final que puede acompañar a estos síndromes

MIR 98 FAMILIA (5550): Un paciente de 65 años, presenta palidez y disnea de esfuerzos. La analítica hematológica muestra: VCM 103 μ^3 , Hb 10 g/dL, leucocitos 2.100/mm³, 150.000 plaquetas. En el aspirado de médula ósea se observa hiperce-lularidad, algunos megacariocitos pequeños y 5% de blastos. ¿Qué diagnóstico sospecharía en primer lugar?:

1. Leucemia mieloblástica aguda.
2. Anemia megaloblástica.
3. Leucemia mieloide crónica.
4. Síndrome mielodisplásico.
5. Púrpura trombopénica idiopática.

6. Nueva clasificación (O.M.S.)

- AR (anemia refractaria)
- ARS (anemia refractaria sideroblástica)
- AREB (anemia refractaria con exceso de blastos). 40%
 - Tipo 1
 - Tipo 2
- Citopenia refractaria con displasia multilineal
- Síndrome 5q-: supervivencia larga
- SMD Inclasificables

7. Factores de alarma de evolución a leucemia aguda

- Aumento de blastos tipo I (agranulares).
- Aparición o adición de anomalías cromosómicas.
- Aparición de hiato leucémico en la médula ósea.
- Aumento del grado de disgranulopoyesis.
- Desaparición de las colonias o de todo tipo de crecimiento en los cultivos celulares in vitro.



ATENCIÓN

La presencia de alteraciones citogenéticas implican mal pronóstico, con excepción de la delección del brazo largo del cr 5 (5q-), que sin otra alteración acompañante entraña un pronóstico favorable. Ocurre lo mismo con el 20 q-. Las alteraciones del cr7 se acompañan de mayor agresividad

8. Diagnóstico

- El diagnóstico de SMD se basa en los recuentos celulares sanguíneos, el estudio cuidadoso de la morfología de la sangre y de la médula ósea, en busca de signos de mielodisplasia y de un aumento de blastos, con el apoyo de la tinción de Perls o hierro (MIR) y del estudio citogenético de la médula ósea.
- La presencia de sideroblastos en anillo es el principal criterio diagnóstico para la ARS, aunque pueden verse en otros subtipos como la AREB.

MIR 98 FAMILIA (5549): Un paciente presenta trombocitopenia y el estudio de médula ósea revela una cifra de megacariocitos normal o elevada. ¿Qué diagnóstico considera MENOS probable?:

1. Púrpura trombocitopénica idiopática.
2. Hiperesplenismo.
3. Coagulación intravascular diseminada.
4. Síndrome mielodisplásico.
5. Púrpura trombótica trombocitopénica.

MIR 00 Familia (6574): ¿Cuál de las siguientes tinciones histoquímicas es determinante para identificar una de las variedades de síndrome mielodisplásico?

1. Peroxidasa.
2. Perls (hierro).
3. PAS.
4. Fosfatasas alcalinas granulocíticas.
5. Fosfatasas ácidas.

9. Tratamiento

Debido a que la mayoría de los pacientes son de edad avanzada suele adoptarse una actitud expectante con tratamiento sintomático durante el máximo tiempo posible

A) DE SOPORTE

- Por ser, en general, personas ancianas.
- Transfusiones de concentrados de hemáties (MIR) y antibióticos si existen infecciones.
- Si son necesarias transfusiones con cierta frecuencia, ha de considerarse la administración de quelantes del hierro para evitar la hemosiderosis secundaria (MIR)
- Se contraindica el tratamiento con hierro (MIR).

B) OTROS

- En pacientes jóvenes, trasplante de P.H., único tratamiento curativo (50% a 3 años)
- Lenalidomida, nuevo fármaco, particularmente efectivo en el subtipo síndrome 5q-. Administración oral; permite al paciente independizarse de transfusiones.
- La azacitidina (MIR): comparada con los cuidados paliativos, la azacitidina mejora el recuento sanguíneo y también la supervivencia en una minoría de pacientes con SMD. (Es directamente citotóxica pero también inhibe la metilación del ADN, alterando así la expresión génica; sin embargo, el estado de desmetilación no guarda una buena correlación con los resultados clínicos)
- La decitabina: similar a la azacitidina pero más potente. Aproximadamente un 20% de los pacientes responden en los recuentos sanguíneos, una respuesta que dura casi un año. La mayor toxicidad de las dos últimas es la mielosupresión.
- Otros: si existen citopenias pueden administrarse: G-CSF y GM-CSF, danazol, análogos de la vitamina D, ácido 13-cisretinoico, eritropoyetina...

MIR 11 (9624): ¿Cuál de las siguientes drogas es útil en el síndrome mielodisplásico?

1. Azacitidina
2. Imatinib.
3. Bortezomib.
4. Rituximab.
5. Zoledronato.

10. Hemopatías preleucémicas

- Síndromes mielodisplásicos.
- Anemias aplásicas.
- Panmielopatía de Fanconi
- Hemoglobinuria paroxística nocturna.
- Eritroblastopenias.
- Mielopatías diversas: Policitemia vera, metaplasia mieloide.



11. Anexo: antigua clasificación (FAB) de los SMD primarios

	BLASTOS M.O. (%)	BLASTOS SP (%)	SIDEROBLASTOS EN ANILLO (%)	TRANSFORMACIÓN EN L.A. (%)	SPV. MEDIA EN MESES*
A.R SIMPLE (25%)	< 5	< 1	< 15	15	65
A.R SIDEROBLASTICA (15-25%)	< 5	< 1	> 15	10	70
A.R CON EXCESO DE BLASTOS (20-50%)	5-20	< 5	VARIABLE	30	10
A.R CON EXCESO DE BLASTOS EN TRANSFORMACION (10%)	5-20	> 5	VARIABLE	50	5 (MIR)
LEUCEMIA MIELOMONOCITICA CRONICA (10%)	5-20	< 5 Monocitosis >1 x 10 ⁹ /L	VARIABLE	30	10

A.R.: Anemia refractaria

MIR 01 (7092): Respecto de la anemia refractaria sideroblástica, ¿cuál de las siguientes respuestas es FALSA?

1. No dispone de un tratamiento médico eficaz.
2. El soporte transfusional con concentrados de hemáties es el tratamiento más importante.
3. La evolución a leucemia aguda es muy frecuente.
4. El tratamiento con desferroxamina ha de ser considerado en prevención de la hemocromatosis secundaria.
5. Cuando las transfusiones son muy repetidas, es aconsejable utilizar filtros leucocitarios.

MIR 97 FAMILIA (5025) y 08 (8906): En relación con los síndromes mielodisplásicos, señale la afirmación correcta:

1. Tiene mayor incidencia en mujeres jóvenes.
2. La pancitopenia es un hallazgo poco frecuente (menos del 5%).
3. La presencia de citopenias o monocitosis sin anemia se da en más del 90% de los pacientes.
4. La presencia de anemia con sideroblastos en anillo es de mal pronóstico y suele conllevar una supervivencia inferior a un año.
5. La celularidad cuantitativa de la médula ósea está casi siempre aumentada o normal con patrón ferrocínético de eritropoyesis ineficaz.



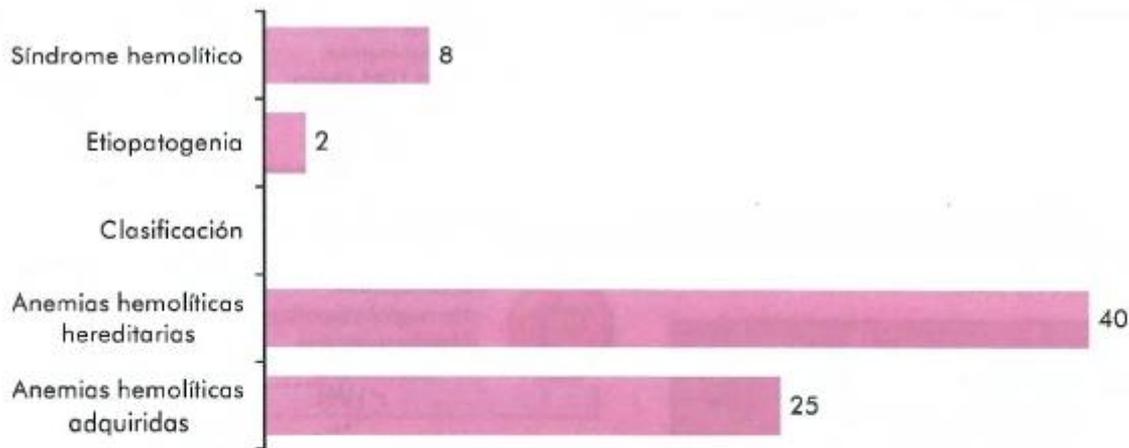
RESUMEN DE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

- Son hemopatías clonales adquiridas producidos por una lesión en la célula pluripotente.
- Esto provoca el crecimiento de una clona anormal que desplaza e inhibe la hematopoyesis normal dando lugar a una dishematopoyesis. Hay por tanto una **doble población**. Puede evolucionar a leucemia aguda (LANL)
- La etiología más frecuente es la idiopática.
- Son características comunes:
 - ✓ Afectan con mayor frecuencia a individuos de edad avanzada, con predominio sobre el sexo masculino,
 - ✓ Cursan con citopenias de grado variable,
 - ✓ La celularidad cuantitativa de la M.O. suele estar elevada
 - ✓ Presentan signos morfológicos de dishematopoyesis,
 - ✓ Suelen presentar resistencia al tratamiento,
 - ✓ La causa más frecuente de muerte son infecciones y hemorragias, excepto en la AREBT
- La nueva clasificación de la OMS diferencia: **AR, ARS, AREB, Citopenia refractaria con displasia multilineal, Síndrome 5q-, SMD inclasificables.**
- Son factores de alarma de evolución a leucemia aguda: aumento de blastos, nuevas anomalías cromosómicas, hiato leucémico en la médula ósea.
- La presencia de alteraciones citogenéticas implica mal pronóstico; excepto la 5q- y la 20q-. Las alteraciones del cr 7 asociadas implican mayor agresividad del tumor.
- Tratamiento: No existe una terapéutica de elección
 - Debido a que la mayoría de los pacientes son de edad avanzada suele adoptarse una *actitud expectante* con tratamiento sintomático durante el máximo tiempo posible
 - Ha de realizarse tratamiento de soporte, siendo las transfusiones de concentrados de hematíes el tratamiento más importante.
 - No olvidar la posible sobrecarga de hierro, para lo cual es útil administrar desferroxamina.
 - No administrar hierro.
 - En jóvenes, se tiende al trasplante.
 - Otros:
 - Lenalidomida: nuevo fármaco, específicamente útil en el síndrome 5q-
 - Azacitidina; Decitabina
 - Si existen citopenias puede ser necesario administrar FSC-GM
- Son hemopatías preleucémicas:
 - Síndromes mielodisplásicos.
 - Hemoglobinuria paroxística nocturna.
 - Eritroblastopenias.
 - Anemias aplásicas.
 - Panmielopatía de Fanconi.
 - Mielopatías diversas: Policitemia vera, Metaplasia mieloide.

Número de preguntas del capítulo en el MIR



Número de preguntas de cada tema



Imprescindible

- Los datos que suelen incluir en las preguntas para demostrarnos la existencia de una hemólisis son: el aumento de la bilirrubina indirecta y de la LDH junto con el descenso de la haptoglobina. Al ser habitualmente una hemólisis fuera de la médula ósea debe de encontrarse elevado el recuento de reticulocitos.
- El síndrome hemolítico no cursa con adenopatías (2MIR).
- Cuando la hemólisis se produce por una alteración propia del hematíe suelen ser procesos congénitos (con la única excepción de la HPN); mientras que cuando la destrucción es por causa ajena al hematíe son procesos adquiridos.
- La triada de anemia leve, ictericia y esplenomegalia no llamativa suele corresponder a una esferocitosis hereditaria (3MIR). El tratamiento de elección, curiosamente, es quirúrgico.
- El déficit de piruvato quinasa cursa con anemia hemolítica crónica, extravascular y se hereda de forma autosómico recesiva.
- El déficit de glucosa 6P-dh cursa con anemia hemolítica aguda, intravascular y nuestro máximo objetivo es evitar los desencadenantes como las infecciones y los fármacos. Su herencia es ligada al X.
- Las Talasemias son anomalías cuantitativas de las cadenas de hemoglobina, siendo más frecuentes las β -talasemias (ausencia de cadenas β). No olvidar que cursan con microcitosis.
- La β -talasemia menor suele ser asintomática, estando la mayoría están sin diagnosticar. Su leve y lenta hemólisis hace que la médula ósea lo compensa fácilmente. A pesar de tratarse de una hemólisis, el estudio del hierro suele encontrarse dentro de los valores de la normalidad: sideremia normal, ferritina normal (o ligeramente elevada) y protoporfirina libre normal (5MIR).
- La β -talasemia mayor es la anemia hemolítica más grave. Las manifestaciones clínicas comienzan a partir de los 4 meses de edad, y cursa con importantes malformaciones óseas e infecciones de repetición. Han de realizarse transfusiones de repetición a lo largo de su corta vida. Suelen fallecer por complicaciones secundarias a la sobrecarga de hierro.
- La HPN es una de las tres enfermedades más preguntadas de hematología. Consiste en una alteración adquirida de la membrana de la cell pluripotencial, la cual es especialmente sensible a ser destruida por el sistema complemento. Así, no es raro encontrar alteraciones en las 3 series sanguíneas, con pancitopenia asociada. En la membrana celular demostramos una disminución de la acetilcolinesterasa lo cual conlleva un deficiente anclaje para distintas proteínas de membrana que acaban perdiéndose. Es la única anemia hemolítica intracorpuscular adquirida, y la única que se acompaña de déficit de hierro. Suelen realizarse test de hemólisis ácida (HAM) para su diagnóstico aunque lo más fiable es demostrar ausencia de proteínas de membrana celular (CD55 y CD59). Es frecuente encontrar un descenso de la fosfatasa alcalina granulocítica (FAG). Las alteraciones del gen PIG-A son imprescindibles para que se desarrolle la enfermedad, y no hay tratamiento curativo, salvo el trasplante. Se están investigando anticuerpos monoclonales en los últimos años (7MIR).

1. Síndrome hemolítico

- La supervivencia de los hematíes oscila alrededor de 120 días. Posteriormente, son eliminados de la circulación por los macrófagos del SMF (sistema mononuclear fagocítico), principalmente de la M.O.
- La hemólisis se define como la disminución de la supervivencia eritrocitaria en la circulación y se caracteriza por un aumento de la destrucción de hematíes con aumento de la eritropoyesis medular compensadora.

1.1. Aumento de destrucción de hematíes

➤ Aumento de:

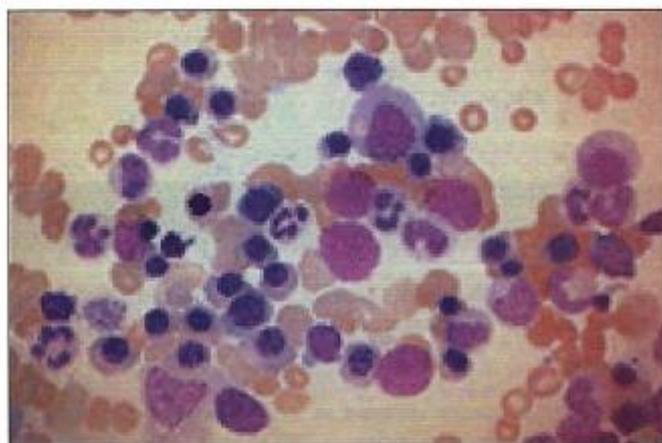
- La **Bilirrubina indirecta** (4MIR) ⇒ **Ictericia**: (nunca excede de 4-5 mg/dl o no ser que se altere la función hepática).
- La **LDH** (3MIR).
- **Urobilinógeno en orina**.

➤ Descenso de:

- La **Haptoglobina** (2MIR): $\alpha 2$ -globulina de síntesis hepática que se une a la hemoglobina y este complejo se elimina por el SRE (MIR). También funciona como reactante de fase aguda (MIR).
- La **Hemopexina**: se une al grupo Hem.
- La **HbA1c** (glicosilada).

1.2. Aumento de eritropoyesis medular compensadora

- Aumento de los **reticulocitos** (4MIR) (índice más útil de hemólisis).
- **Macrocitosis** y **policromasia**.
- **Hiperplasia eritroide** en médula ósea, con hiperregeneración de precursores (eritroblastos) (MIR)



Reticulocitos: macrocitosis y policromasia

MIR 00 (6826): El diagnóstico de la anemia hemolítica se realiza gracias a cinco signos biológicos característicos: elevación de los reticulocitos, hiperregeneración eritroblástica, hiperbilirrubinemia no conjugada, incremento de la láctico deshidrogenasa sérica (LDH) y descenso de la haptoglobina. ¿Cuáles de estos signos biológicos pueden observarse también en las pérdidas de sangre por hemorragia?:

1. Descenso de la haptoglobina e hiperregeneración eritroblástica.
2. Elevación de LDH y bilirrubina no conjugada.
3. Hiperregeneración eritroblástica y elevación de la cifra de reticulocitos.
4. Elevación de la bilirrubina no conjugada y descenso de la haptoglobina.
5. Descenso de la haptoglobina y elevación de LDH

2. Etiopatogenia

Según la localización de la hemólisis:

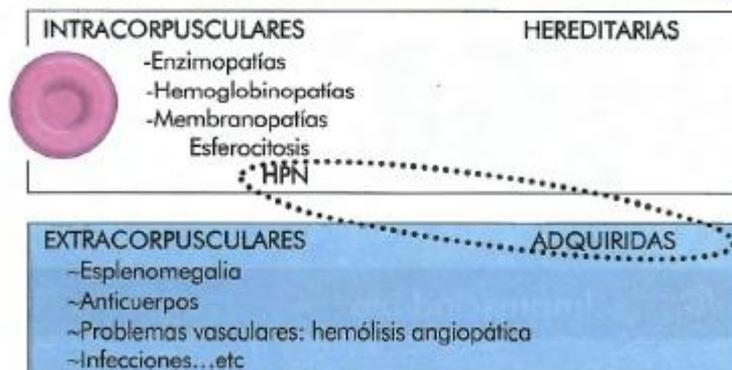
EXTRAVASCULAR*	INTRAVASCULAR
Lo más frecuente crónico	Normalmente agudo
• Ictericia	Liberación de Hb. ↓
• Esplenomegalia (2MIR)	• Hemoglobinuria
• Litiasis biliar pigmentaria	
• Sobrecarga de hierro: Hemosiderosis	• Hemosiderinuria (2MIR)
• Alteración del desarrollo óseo en niños	• Methemalbúmina (MIR)
• Úlceras en piernas	
• Crisis:	• 1ª Renal aguda
- Aplásicas: infecciones	
- Hemolíticas	
- Megaloblástica (por consumo de fólido)	

* Hemólisis producida dentro del SMF

MIR 09 (9162) y MIR 11 (9621): ¿Cuál de los siguientes datos **NO** es propio del síndrome hemolítico?:

1. **Adenopatías.**
2. **Esplenomegalia.**
3. **Hiperbilirrubinemia.**
4. **Incremento LDH sérica.**
5. **Reticulocitosis.**

3. Clasificación



HPN: Hemoglobinuria Paroxística Nocturna

- Con excepción de la HPN, todas las hemólisis corpusculares son congénitas.
- Las extracorpúsculares son siempre adquiridas.
- La hemólisis crónica es habitual en los trastornos congénitos.
- La hemólisis aguda es más propia de procesos adquiridos.

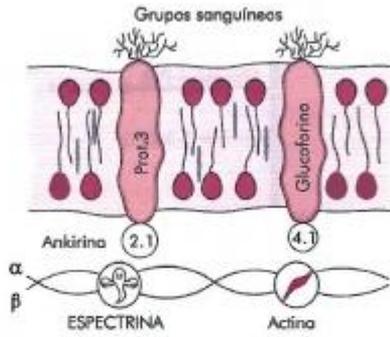
4. Anemias hemolíticas hereditarias

1. ALTERACIÓN DE LA MEMBRANA
2. ALTERACIÓN DE LOS ENZIMAS
3. ALTERACIÓN DE LA HEMOGLOBINA

4.1. Alteraciones de la membrana del eritrocito

MEMBRANA DEL HEMATÍE (ANEXO)

Formada por proteínas (52%) y lípidos (40%) dispuestos en doble capa en la que se sumergen las proteínas integrales (proteína 3 y glucoforinas).

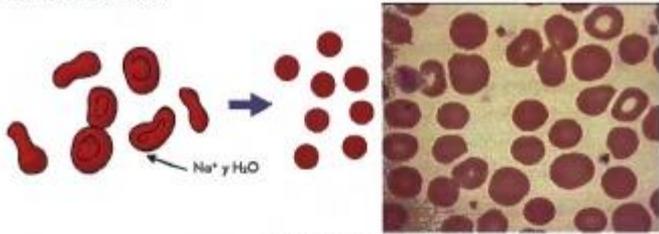


Esferecitosis Hereditaria o Enfermedad de Minkowski-Chauffard

Es la anemia hemolítica crónica de origen congénito más frecuente en países desarrollados.

a) Patogenia:

Déficit de espectrina, anquirina y de la proteína 3 que aumenta la permeabilidad al sodio y agua, adquiriendo los hematíes forma esférica.



Formación de esferocitos

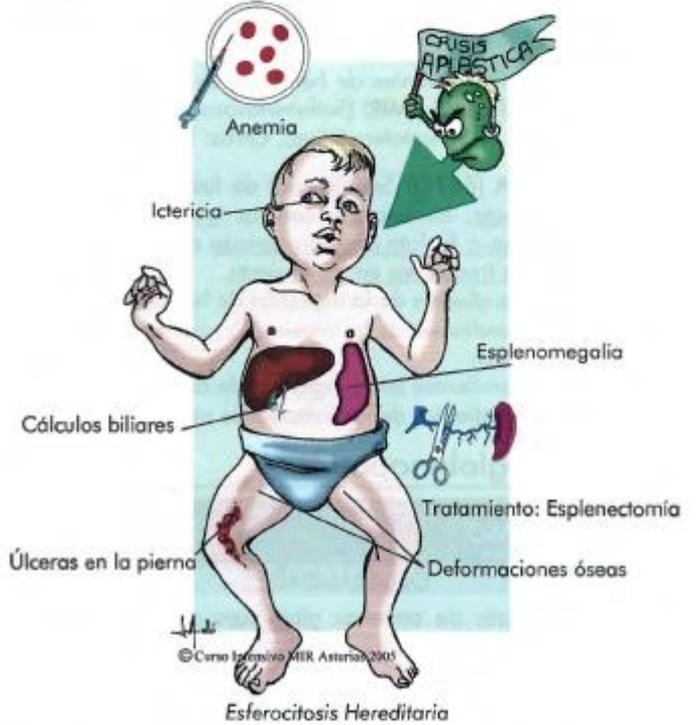
b) Herencia:

- Autosómico-dominante (80%): con poca expresividad clínica.
- Recesivas; menos frecuente. Se acompaña de anemia hemolítica intensa.

c) Clínica:

- Muy variable.
- Hemólisis crónica extravascular con **triada clásica**:
 1. Anemia.
 2. Ictericia (MIR)
 3. Esplenomegalia (2MIR)
- Son frecuentes los **cálculos biliares pigmentarios** (2MIR) incluso en la infancia (gran valor clínico).

Litiasis biliar



Esferecitosis Hereditaria

OTRAS ALTERACIONES DE MEMBRANA (ANEXO)

Esferecitosis, Eliptocitosis, Piroptocitosis, Hidrocitosis, Xerocitosis...

Abetalipoproteinemia

Síndrome Corea-Acantocitosis



ATENCIÓN

Todas las enfermedades con alteraciones de la membrana eritrocitaria se heredan principalmente de forma A.D. con excepción de la Abetalipoproteinemia, cuya herencia es A.R.



Úlceras secundarias a microtrombos

- Otros presentan un **estado hemolítico compensado** con **crisis hemolíticas** (reticulocitos aumentados).
- Crisis **aplásicas** (MIR): **Síndrome de Gasser** (infecciones por parvovirus B19, donde son característicos los eritroblastos gigantes con **reticulocitos disminuidos**). La frecuencia de infección por parvovirus es mayor en la esferecitosis que en otro tipo de anemias hemolíticas.

MIR 97 FAMILIA (5024) y MIR 12 (9857): A una mujer de 30 años, asintomática, en un examen rutinario se le detecta anemia. En la exploración física tiene subictericia conjuntival y mínima esplenomegalia. Historia familiar de litiasis biliar en edades tempranas. Todo ello sugiere el diagnóstico de:

1. Esferecitosis hereditaria.
2. Talasemia menor.
3. Deficiencia de vitamina B₁₂ y/o ácido fólico.
4. Deficiencia crónica de hierro.
5. Hemoglobinuria paroxística nocturna.

d) Diagnóstico:

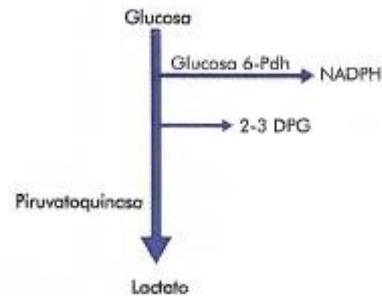
- La esferecitosis hereditaria es la anemia hemolítica donde el examen de la morfología eritrocitaria tiene mayor valor diagnóstico.
- Esferecitos: no patognomónico, también se observan en anemias hemolíticas autoinmunes y otras.
- VCM descendido o normal con CHCM aumentada (MIR).
- Test de fragilidad osmótica: lisis con ↓ concentración de sal.

e) Tratamiento

- Esplenectomía: de elección (2MIR). Tras ésta, la supervivencia de los hematíes es normal.
 - ⊗ No realizarla en niños menores de 4 años, por alto riesgo de sepsis post-esplenectomía.
 - ⊗ Profilaxis anti-neumocócica y anti-haemophilus (2MIR), post-esplenectomía.
 - ⊗ Si recurre la hemólisis: descartar bazo ectópico.
- Ácido Fólico: debido a aumento de consumo



4.2. Anemias hemolíticas enzimopáticas

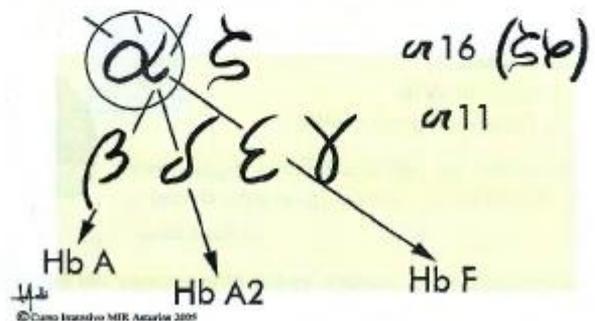


	DEFICIT DE PIRUVATO QUINASA	DEFICIT DE GLUCOSA 6-P-dh
HERENCIA	<ul style="list-style-type: none"> Autosómico recesiva Causa más frecuente de anemia hemolítica congénita no esferocítica 	<ul style="list-style-type: none"> Ligada al cromosoma X (MIR). Afecta a varones Enzimopatía más frecuente (MIR) Común en áreas de paludismo endémico
PATOGENIA	Alteración de la glicolisis anaerobia	Alteración del shunt de las pentosas fosfato: <i>desciende el Glutation reducido</i> (2MIR) y no se neutralizan oxidantes, precipitando las globinas
CLINICA	<ul style="list-style-type: none"> Hemólisis crónica <u>extravascular</u> Puede haber crisis aplásicas por parvovirus 	<ul style="list-style-type: none"> Crisis hemolíticas agudas <u>intravasculares</u> (MIR) ante agentes oxidantes: <ul style="list-style-type: none"> ~ Infecciones (más frecuente) ~ Drogas: Sulfamidas, antipalúdicos, AAS ~ Favismo (Habas) (MIR)
DIAGNOSTICO	<ul style="list-style-type: none"> Tests de autohemólisis: <u>mejora con ATP</u>, no con glucosa Medición de la PK intraeritrocitaria 	<ul style="list-style-type: none"> Cuerpos de Heinz (precipitación de las globinas). Esferocitos. Autohemólisis que <u>se corrige con glucosa</u> Medida del G6P-dh intraeritrocitaria
TRATAMIENTO	<ul style="list-style-type: none"> Transfusiones periódicas; Quelantes de hierro Fólico en crisis hemolíticas severas Esplenectomía: Puede ser útil 	<ul style="list-style-type: none"> Evitar factores desencadenantes Transfusiones si crisis severas Esplenectomía (no útil)

Sustancias desencadenantes de hemólisis en pacientes con déficit de Glucosa-6P-dh: Antipalúdicos (Primaquina, Pamaquina, Dapsona, Cloroquina), Sulfamidas (MIR) (Sulfametoxazol, Sulfapiridina, Sulfadiacina), Nitrofurantoina (MIR), Cloramfenicol, Estreptomina, Analgésicos (Acetanilida, AAS, Acetofenetidina), Otros: Vitamina K, Nalidixico (MIR), Vitamina C, PAS, Isoniacida, Cloramfenicol (MIR)...etc

MIR 00 FAMILIA (6577): Señale cuál de las siguientes afirmaciones es correcta, en relación con las crisis hemolíticas por déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa eritrocitaria:

- Son menos frecuentes en las mujeres.
- Son independientes de la ingestión de habas verdes.
- Son independientes de la intoxicación por bolas de naftalina antipolillas.
- Son independientes de la ingestión de antipalúdicos.
- Son independientes de las infecciones virales.



4.3. Hemoglobinopatías

REPASO GENERALIDADES

- Existen seis tipos de cadenas globínicas sintetizadas en dos cromosomas distintos:
 - Cromosoma 16: α, ζ
 - Cromosoma 11: $\beta, \gamma, \epsilon, \delta$
- Cada molécula de Hemoglobina posee cuatro de ellas iguales dos a dos. La síntesis de cada cadena de globina varía con el desarrollo:

Embrión
Hb Gower I: $\zeta_2\epsilon_2$
Hb Gower II: $\alpha_2\epsilon_2$
Portland: $\zeta_2\gamma_2$
Feto
Hb F: $\alpha_2\gamma_2$
Adulto
Hb A: $\alpha_2\beta_2$
Hb A2: $\alpha_2\delta_2$

En el adulto normal, el 97% de la hemoglobina total es del tipo HbA, hasta un 3% es HbA₂ y menos del 1% es Hb F

4.3.1. Hemoglobinopatías estructurales

Son alteraciones cualitativas debidas a mutación del ADN que dan lugar a la sustitución de uno o más aminoácidos.

- Herencia mendeliana clásica: el hombre hereda dos genes β (uno de cada progenitor) y cuatro α (dos de cada progenitor).
- Más frecuentes las mutaciones del gen β que las del gen α .
- La enfermedad más importante de este amplio grupo es la drepanocitosis o Hb "S".

Drepanocitosis o Hemoglobinopatía "S"

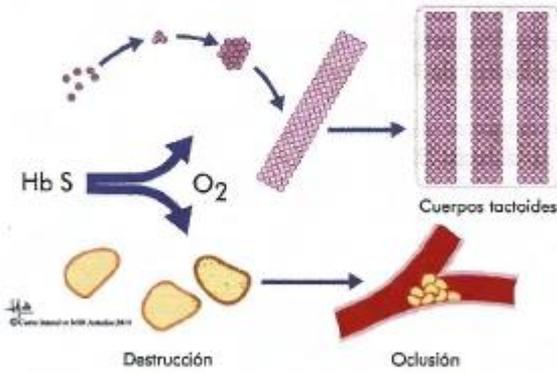
- Es la hemoglobinopatía más frecuente en el mundo
- Se produce un cambio de Timidina por Adenina en el codón 6 del gen β lo que provoca la sustitución de Acido Glutámico por Valina en la posición 6 de la cadena Beta.

A. EPIDEMIOLOGIA

- Afecta al 25% de la población de raza negra (MIR), sobre todo en áreas de paludismo endémico de Africa Central.
- Herencia: autosómico recesivo (Harrison).

B. PATOGENIA

- La hipoxia provoca agregación intracelular de la hemoglobina en forma de gel adaptando la forma de un cuerpo cristalino (*tactóide*), alterándose la membrana por formación de compuestos oxidantes y aumentando la permeabilidad.



- Así, los hematíes adquieren la típica forma de hoz (proceso al principio reversible).



- Esto provoca además una elevada adherencia al endotelio vascular (*microtrombos*) y una mayor sensibilidad al SRE, con lo cual son eliminados precozmente de la circulación, siendo la supervivencia media de los hematíes de 10-15 días



- Factores favorecedores de la falciformación:
 - **Aumento de CHCM** (deshidratación, ambiente hipertónico en médula renal, envejecimiento...).
 - **Descenso de la afinidad por el O₂**: hipertermia, descenso del pH y aumento del 2-3 DPG.
 - **Interacción con otras hemoglobinas normales o patológicas**: la hemoglobina F protege contra la falciformación
 - Otras: fármacos, infecciones, frío, calor...

D. CLINICA DE LA DREPANOCITOSIS

- Anemia crónica con crisis de hemólisis extravascular. La clínica está en función del porcentaje de Hb F.
- En ausencia de crisis, la clínica es escasa porque la HbS desplaza a la derecha la curva de disociación de la Hb por el O₂, aumentando su cesión a los tejidos.

Crisis agudas

1) Oclusiones vasculares

• NIVEL OSEO Y ARTICULAR.

Muy frecuentes y dolorosas. Un 25% se preceden de infección

• NIVEL ABDOMINAL

~Dolor cólico abdominal (MIR).

~Complicación: infartos de repetición en bazo produciendo **autoesplenectomía** (MIR), con riesgo de infecciones por gérmenes (MIR) encapsulados (*estreptococo, haemophilus...*)



- **Sdme Mano-pie**: debido a infartos dolorosos de los dedos y dactilitis

2) Infecciones

- Complicación más frecuente en niños.

• **Causa más frecuente de muerte.**

• La localización más frecuente es el hueso: la *Salmonella* (MIR) suele ser el agente implicado en las osteomielitis, (también puede haber septicemia por *Neumococo* o *Haemophilus*).

3) Anemia hemolítica.

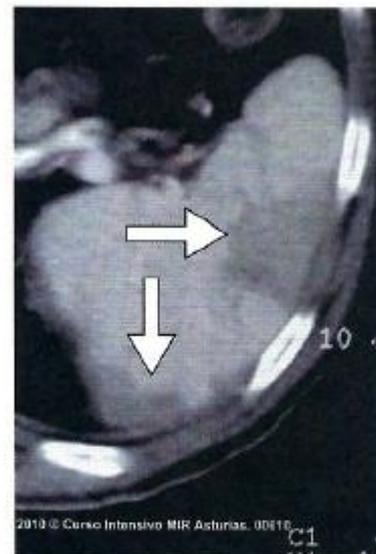
4) **Sdme. Torácico Agudo**: dolor precordial, taquipnea, fiebre, tos y desaturación arterial de oxígeno. De forma crónica causa hipertensión pulmonar y cardiopatía. Es causa de muerte.

5) **Crisis aplásicas**: por parvovirus.

6) **Crisis megaloblásticas**: déficit de fólico.

MIR 00 (6815) La **esplenectomía** predispone a **infecciones por**:

1. *Nocardia*.
2. *Brucella*.
3. *Estafilococo*.
4. *Pseudomonas*.
5. *Streptococo*.



TC abdominal con contraste intravenoso: infartos esplénicos

ATENCIÓN

La Hb S tiene menor afinidad por el oxígeno, (desplazamiento de la curva a la derecha) lo que implica que existe **menos clínica** para un mismo nivel de hemoglobina

C. TIPOS

- **Rasgo falciforme**: Heterocigoto. Hemoglobina S menos del 50% del total. Suele ser *asintomático*.
- **Anemia de Células falciformes**: homocigoto. Hemoglobina S más del 75% del total. Crisis espontáneas.
- **Dobles Heterocigotos**: combinación de dos genes anómalos: drepanotalasemia-β, drepanocitosis-C, drepanocitosis-D...

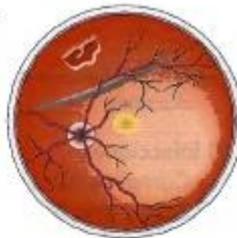
Manifestaciones crónicas

- **Retraso crecimiento:** destrucción ósea/articular.
- **Cardiopulmonar:**
 - Insuficiencia cardiaca congestiva con soplos de hiperflujo (poco frecuentes los IAM).
 - Insuficiencia respiratoria, descenso de la PaO₂.
- **Genitourinario:**
 - Isostenuria: incapacidad de concentrar la orina.
 - Hematuria indolora 2^a a infartos papilares.
 - Insuficiencia renal, priapismo (MIR) e impotencia permanente
- **Hepatobiliar:** ictericia, coledocitis, cirrosis, infartos y abscesos hepáticos.
- **Esquelético:**
 - Vértebra biconcavas o en boca de pez "patognomónicas" (Harrison).
 - Necrosis asépticas en la cabeza del fémur

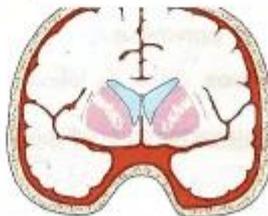
Vértebra biconcavas o en boca de pez



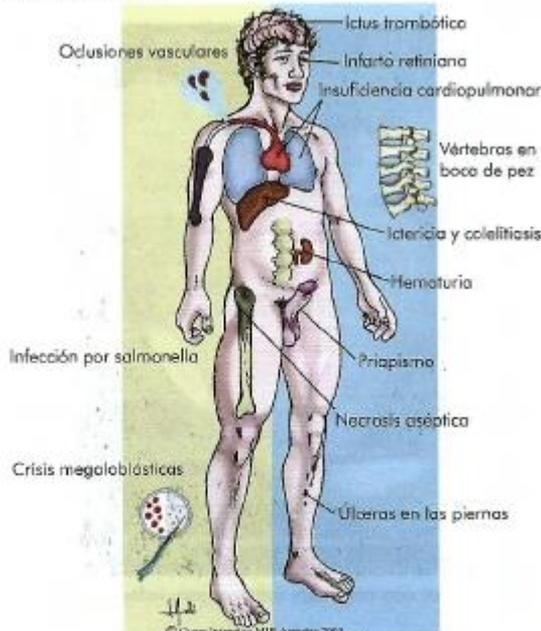
- **Ocular:** infartos retinianos, retinitis proliferativa, hemorragia vítrea, desprendimiento de retina.
- **Cutáneo:** úlceras en miembros inferiores



- **Neurológico:**
 - La principal complicación es la trombosis.
 - Son especialmente frecuentes los ACV repetidos en niños
 - Hemorragia subaracnoidea.
 - Convulsiones, hemiplejías...



- **Embarazo de alto riesgo:** infección, mortalidad fetal elevada, prematuridad.



E. DIAGNOSTICO

- Suele diagnosticarse en la niñez.
- Anemia normocítica con hematies falciformes y en diana, cuerpos de Howell-Jolly (2^a a bazo atrófico) (MIR).
- Reticulocitos aumentados.
- Prueba de la falciformación in vitro: con sustancias como el metabisulfito (consume O₂).
- **Electroforesis de la hemoglobina: Hb S.** Confirma el diagnóstico.
 - ✓ Homocigotos: 2-20% HbF, 2-4% Hb A2 y el resto, HbS
 - ✓ No se detecta Hb A salvo que se transfusión previa.



Drepanocitos

MIR 02 (7350): Los cuerpos de Howell-Jolly, son inclusiones eritrocitarias de fragmentos nucleares y se observan en:

1. Asplenia.
2. Mielofibrosis.
3. Leucemia linfática crónica.
4. Déficit de G6PD.
5. Intoxicación por plomo

MIR 08 (8908): Niña de Guinea Ecuatorial de 7 años de edad que acude a urgencias por astenia importante de 3 días de evolución, febrícula, molestias faríngeas y orinas oscuras. En la exploración presenta hepatoesplenomegalia moderada ligeramente dolorosa y subictericia. En el hemograma se evidencia anemia importante de 5,6 g/dl de hemoglobina con VCM 75fl y leucocitosis neutrofilica. En la bioquímica llama la atención un aumento de bilirrubina total de 5 mg/dl a expensas de bilirrubina no conjugada. La madre relata desde la infancia episodios similares que incluso han llevado a la transfusión en tres ocasiones previas realizadas en su país. Su familia presenta un historial de anemia y hematuria. ¿Qué prueba plantearía en este momento y cuál sería su sospecha diagnóstica?

1. Estudio de hemoglobinas y talasemia mayor.
2. Niveles de ferritina y ferropenia severa.
3. Test de Coombs y anemia hemolítica autoinmune.
4. Estudio morfológico de sangre periférica y anemia drepanocítica.
5. Estudio morfológico de sangre periférica y esferocitosis hereditaria.

F. TRATAMIENTO

1. **Principalmente sintomático (prevenir crisis):** extremidades calientes, hidratación, analgésicos, antibióticos precoces, profilaxis antipalúdica en áreas endémicas, ácido fólico...
 - Crisis aplásticas: transfusión.
 - Vacuna antineumocócica y antihaemophilus.



Vacunación frente a gérmenes encapsulados

2. **Extrasanguinotransfusión parcial:** reemplazar el 50-70% de las células del paciente. Indicaciones:

- Pre-cirugía.
- Priapismo.
- Post crisis SNC (evita repetición).
- Crisis tóraco-abdominales que no responden.
- Úlceras tórpidas de extremidades inferiores.

3. La hidroxurea aumenta la Hb F y reduce la hemólisis.

G. PREVENCIÓN

- Consejo genético (MIR).
- Diagnóstico prenatal en el primer trimestre del embarazo, analizando el ADN de las células fetales de una vellosidad coriónica (MIR).

4.3.2. Síndromes talasémicos

- Son **anomalías cuantitativas**: existe un defecto en la síntesis de una o varias de las subunidades de la hemoglobina (MIR).
- La falta de síntesis de una de las cadenas conduce al **acúmulo de la otra** que provoca la destrucción precoz de los eritoblastos en médula ósea (**eritropoyesis ineficaz**). Además los eritrocitos que salen de la médula tienen una **baja supervivencia** debido a estas inclusiones eritrocitarias, produciéndose hemólisis periférica.
- Su herencia es **autosómico recesiva** (Harrison)
- Su distribución abunda en áreas de paludismo endémico.
- Son más frecuentes las **β talasemias**

Alfatalesemias

- Resultado de la falta de cadenas α (la mayoría se deben a **delecciones**)
- Se heredan cuatro genes de cadena α (dos de cada progenitor).



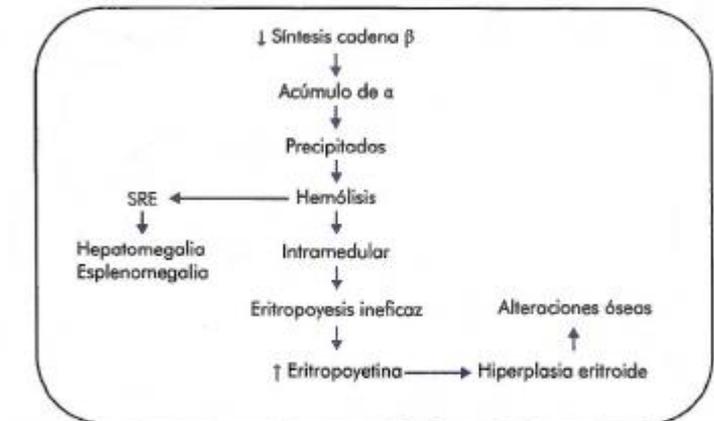
CLASIFICACIÓN DE ALFA TALASEMIAS

	Delección de genes	Morfología hematíes	Clínica	Electroforesis
Portador Silente	1	Normal	No	β / β A2 (MIR)
Rasgo Talasémico	2	\downarrow VCM (MIR)	No	β / β A2 (MIR)
Hemoglobinopatía H	3	Cuerpos de Heinz; Dianocitos	Hemólisis compensada	\uparrow Hb H (β 4)
Hidrops fetalis	4	Hematíes nucleados	Incompatible con la vida	Hb Barts (γ 4)



Beta-talasemias

- Resultado de la falta de cadenas β (la mayoría se deben a **mutaciones**) provocando:
 - Disminución de síntesis de la cadena (β +)
 - Ausencia total de síntesis de la cadena (β 0)
- No provoca alteraciones en el periodo de recién nacido (MIR)
- Esto provoca un **exceso relativo de cadenas α** que forman agregados insolubles y como consecuencia, la muerte intramedular de precursores de la serie roja (**eritropoyesis ineficaz**) y una **hemólisis periférica**.



MIR 96 FAMILIA (4505): Varón de 28 años con el antecedente, 3 años antes, de **melenas**, hematoquecia por hemorroides externas. Tratado con hierro. En la actualidad consulta porque en una analítica rutinaria de empresa le encuentran microcitosis. La analítica es la siguiente: Hematíes: $5.28 \times 10^{12}/L$, Hb: 12.3 g/dl, Hcto.: 36.6%, **VCM: 69.4 fl**, HCM: 23.3 pg., serie roja microcítica e hipocroma. Sideremia: **78 μ g/dl**, transferrina: **312 μ g/dl**, IST: 25%, ferritina: **71 ng/ml**, Hb A₂: 2.0%, Hb F: 0.6%. El diagnóstico más probable es:

1. Anemia ferropénica parcialmente tratada.
2. Anemia sideroblástica adquirida.
3. Portador de β talasemia.
4. **Rasgo α talasemia**
5. $\delta\beta$ talasemia heterocigótica.

ATENCIÓN

La presencia de cadenas γ taponan parcialmente el exceso de cadenas α , formándose la Hb F.

	β	β 0	β +	Hb ($\delta\beta$) Lepore
β	NORMAL	MENOR	MENOR	MENOR
β 0	MENOR/ INTERMEDIA	MAYOR	MAYOR	INTERMEDIA
β +	MENOR	MAYOR	MAYOR	INTERMEDIA

- **Hemoglobina Lepore ($\delta\beta$):** Resultado de un crossing-over no homólogo entre los genes β y δ . Su comportamiento clínico es similar a la betatalasemia.

Betatalasemia menor o Rasgo β -talasémico

- Hemoglobinopatía más frecuente en España.
- Raramente se acompaña de manifestaciones clínicas importantes: la mayoría quedan sin diagnosticar (MIR).
- Se caracteriza por una anemia discreta con descenso del VCM (4MIR) (más marcado que en la ferropenia).
- La sideremia es normal (3MIR). Ferritina normal (o elevada ligeramente) y la protoporfirina libre normal.

- Reticulocitos normales o altos.
- Frotis sanguíneo: células en diana y ligero punteado basófilo (MIR).
- Electroforesis: aumento de la hemoglobina A2 (MIR) y de la hemoglobina F (5%).



- No precisa tratamiento, salvo fólico (2MIR).
- La coincidencia de dos progenitores con rasgo talasémico implica un 25% de posibilidades de talasemia mayor (MIR). Por ello, lo más importante ante un paciente afecto de betatalasemia heterocigota es el estudio familiar y el consejo genético para evitar la betatalasemia mayor (MIR).



ATENCIÓN

La presencia de anemia ligera, aumento de la cifra de hematíes con VCM muy bajo (puede llegar a ser inferior a 60 fl) (3MIR) y la extensión de sangre periférica con dianocitos y punteado basófilo deben sugerir el diagnóstico

MIR 95 FAMILIA (3960): Ante una persona que presenta un hierro sérico, una capacidad de fijación del hierro, una ferritina y protoporfirina normales junto a una hemoglobina A2 aumentada, la debemos diagnosticar:

1. Anemia por enfermedad crónica.
2. Anemia sideroblástica.
3. Anemia ferropénica.
4. Anemia megaloblástica.
5. Portador del rasgo de talasemia beta.

MIR 01 (7093): En relación con la Betatalasemia heterocigota, también conocida como rasgo talasémico, señalar cuál de las siguientes respuestas es **FALSA**:

1. La coincidencia en ambos miembros de la pareja de este rasgo implica un 25% de posibilidades de descendencia con betatalasemia Mayor.
2. Si el diagnóstico se realiza en la embarazada y el padre es portador, la embarazada ha de acudir a un centro de referencia para estudio prenatal del feto.
3. La condición de betatalasemia heterocigota no implica la existencia de síntomas.
4. El tratamiento con hierro se puede utilizar para incrementar la hemoglobina A2.
5. El tratamiento con ácido fólico puede ser en ocasiones necesario en estos estados heterocigotos talasémicos, por ejemplo, ante embarazo, hemorragia, etapa de crecimiento, etc....

MIR 07 (8648): Una chica de 27 años, asintomática, le consulta porque en una revisión de la empresa le han detectado alteraciones analíticas. Aporta los siguientes resultados: hematíes $4.9 \times 10^{12}/L$, hemoglobina 9 g/dl, VCM 75 fl, leucocitos $6.2 \times 10^9/L$, plaquetas $220 \times 10^9/L$, bilirrubina total 12 $\mu\text{mol}/l$ (normal: 5 - 17), LDH 2.8 $\mu\text{kat}/l$ (normal: 1.7 - 3.2), sideremia 20 $\mu\text{mol}/l$ (normal: 9 - 27) y ferritina 180 $\mu\text{g}/l$ (normal: 10 - 200) ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

1. Anemia ferropénica.
2. Anemia hemolítica.
3. Anemia sideroblástica.
4. Mielofibrosis.
5. β talasemia.

MIR 09 (9163): En un paciente con hemoglobina de 11 gr, número de hematíes ligeramente elevado pero hipocrómicos y microcíticos y con niveles elevados de hemoglobina A2, ¿cuál sería su diagnóstico?

1. Anemia ferropénica.
2. α talasemia menor.
3. β talasemia menor.
4. Rasgo falciforme.
5. Anemia de Cooley.



repeMIR

La β -talasemia menor cursa con discreta anemia microcítica, recuento de reticulocitos ligeramente elevado y estudio del hierro normal (4+)

Betatalasemia mayor o enfermedad de Cooley

- Forma más grave de anemia hemolítica congénita.
- Las manifestaciones clínicas comienzan a los 4-6 meses del nacimiento (cambio de cadenas α y β).

a) Clínica

- Anemia intensa.
- Esplenomegalia gigante y hepatomegalia (debido a la hematopoyesis extramedular)
- Alteraciones de los huesos (2MIR), por la expansión de la médula ósea: cráneo en cepillo, turricefalia, braquicefalia, implantación anómala de los dientes, cara de ardilla, alteraciones de columna.



- Infecciones bacterianas, frecuentes en la infancia
- Sobrecarga de hierro (MIR)
 - CARDIOVASCULAR: ICC, hemosiderosis miocárdica, (las alteraciones del ECG suele ser de los primeros signos).
 - ALTERACIONES ENDOCRINAS: retraso del desarrollo puberal y del crecimiento corporal
 - ALTERACIONES HEPATICAS

b) Diagnóstico

- Electroforesis de la Hemoglobina:



ATENCIÓN

- > FORMA MINOR: descenso de HbA y aumento de la HbA2 y HbF (MIR)
- > FORMA MAIOR: No hay Hb A. La mayor parte de la Hb es HbF con una pequeña cantidad de HbA2

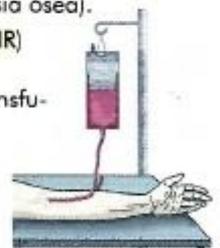
- Sangre periférica
 - ~Microcitos (2MIR)
 - ~Dianocitos
 - ~Reticulocitos aumentados pero no concordantes con el grado de anemia por la eritropoyesis ineficaz.

Dianocitos

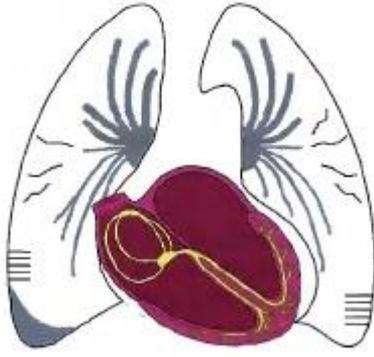


c) Tratamiento

- Transfusiones
 - Mantener la Hb > 12 grs/L con el objeto de evitar hipoxia y frenar la eritropoyesis (frenar la hiperplasia ósea).
- Quelantes de hierro: desferroxiamina (3MIR)
- Acido Fólico.
- Esplenectomía: si las necesidades de transfusión son muy altas.
- TMO / TPH: tratamiento definitivo.



- d) **Prevención:** similar a la de la drepanocitosis (MIR)
- e) **Pronóstico:** la muerte sobreviene antes de los 30 años, por insuficiencia cardíaca o arritmias.



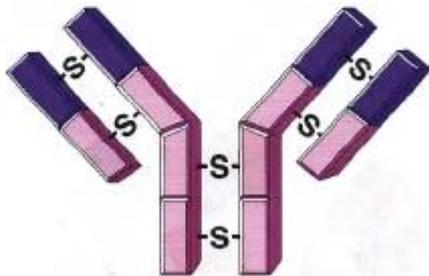
RECORDEMOS

	Hemoglobina A
Drepanocitosis	inexistente
Rasgo β -Talasémico	↓
Talasemia Mayor	inexistente

5. Anemias hemolíticas adquiridas

5.1. Prueba de Coombs (anexo)

- También llamada **prueba de la antiglobulina**. Pone de manifiesto anticuerpos incompletos que no provocan aglutinación visible.



- Se utiliza un "antisuero" de conejo inmunizado frente a globulina humana, que provoca **aglutinación visible si contacta con el antígeno** (MIR)
 - **Directa:** Anticuerpos unidos a los hematíes (MIR)
 - **Indirecta:** Anticuerpos libres en el suero (2MIR).
- El **Coombs directo es orientativo** (MIR).

MIR 03 (7609): Paciente, **mujer de 50 años de edad**, previamente diagnosticada de **Lupus Eritematoso Sistémico**. Acude por presentar **astenia progresiva** y **disnea** de moderados esfuerzos. La exploración demuestra **ictericia conjuntival** y **esplenomegalia** a 4 cm. del reborde costal. En analítica destaca: valor Hematocrito: **24%**, Hemoglobina: **8 gr/dl**, reticulocitos así como el **índice de producción reticulocitaria aumentados** y en el frotis se observa **policromatofilia**, **anisopoiquilocitosis** y **esferocitosis**. **Elevación de la bilirrubina de predominio indirecto** y **haptoglobina muy disminuida**. ¿Qué prueba analítica solicitaría para orientar y completar el diagnóstico de la anemia de esta paciente?

1. Punción y biopsia de médula ósea.
2. **Test indirecto con suero de antiglobulina humana (Prueba de Coombs)**.
3. Test de autohemólisis.
4. Dosificación de Vitamina B12 y Ácido Fólico en suero.
5. Estudio electroforético de la hemoglobina.

MIR 06 (8388): Paciente de 47 años que acude al servicio de urgencias por **astenia** ligera junto con ligero tinte **ictérico**. En la analítica realizada aparece una **anemia** de **6,8 gr/dl** de hemoglobina, con **VCM de 90 fl**, **LDH de 1850 U/ml** (normal <400 y **Bilirrubina de 2,5 mg/dl** a expensas de bilirrubina **indirecta**. ¿Cuál considera que sería la **actitud más adecuada**?

1. Iniciar tratamiento con hierro oral y derivar a la consulta externa de Hematología para seguimiento.
2. Transfundir dos concentrados de hematíes dado que el paciente presenta síndrome anémico franco.
3. **Realizar test de Coombs, recuento de reticulocitos y haptoglobina e iniciar tratamiento con esteroides**.
4. Realizar aspirado de médula ósea lo antes posible para averiguar la etiología de la anemia.
5. Administrar Vitamina B₁₂ y Ac. Fólico.

MIR 11 (9623): Mujer de 32 años con parálisis cerebral del parto que acude a urgencias por cuadro de **orinas oscuras** de unos días de evolución en relación con episodio de **fiebre** alta y tos seca. Al ingreso se objetiva en el hemograma **16.900 leucocitos/mm³** (85%S; 11%L; 4%M), **hemoglobina de 6,3 g/dl**; **VCM 109 fl**; **360.000 plaquetas/mm³**. En la bioquímica **LDH 2.408 U/L**; **Bilirrubina 6,8 mg/dl** (Bilirrubina no conjugada 6,1 mg/dl) GOT y GPT normales. En el estudio morfológico de sangre se observa anisocitosis **macrocítica** con frecuentes formas **esferocitadas** y policromatofilia **sin** blastos. El estudio de **anticuerpos irregulares es positivo** en forma de panaglutinina, dificultando la prueba cruzada. ¿Cuál sería su **sospecha diagnóstica** y el **tratamiento más adecuado**.

1. Aplasia medular e inmunoterapia con timo-globulina y ciclosporina.
2. Esferocitosis hereditaria y esplenectomía.
3. **Anemia hemolítica autoinmune asociada a infección respiratoria y corticoides**.
4. Anemia perniciosa e inyecciones periódicas de vitamina B₁₂
5. Leucemia aguda y quimioterapia.

5.2. Clasificación (anexo)

A. INMUNES

Autoinmunes

- Anticuerpos calientes.
- Anticuerpos fríos (crioaglutininas).
- Hemolisina bifásica (Donath-Landsteiner).

B. NO INMUNES

- Vasculares
- Agentes naturales
- Tóxicos y oxidantes
- Infecciones
- Trastornos metabólicos (Zieve, Uremia, Wilson)
- Hiperesplenismo
- Microangiopáticas: CID, PTT y SHU

C. HEMOGLOBINURIA PAROXISTICA NOCTURNA

5.3. Anemias hemolíticas autoinmunes

Existen anticuerpos dirigidos contra determinantes antigénicos del eritrocito.

A. ANEMIA POR ANTICUERPOS CALIENTES

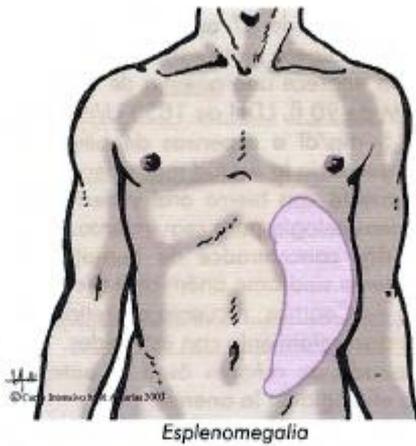
- **Anemia hemolítica autoinmune más frecuente**.
- Más frecuente en adultos de edad avanzada.

a) Etiología

- Idiopáticas.
- Linfomas y leucemias: **LLC**, **LNH**, Hodgkin.
- **LES** y otras enfermedades autoinmunes.
- Otros: Fármacos; Infecciones virales, Colitis ulcerosa,....

b) Patogenia

- Los autoanticuerpos, de **clase IgG** (MIR), se adhieren mediante el sistema **complemento**, al sistema **Rh** del hematíe.
- La **hemólisis** suele ser **extravascular** (3MIR).



Esplenomegalia

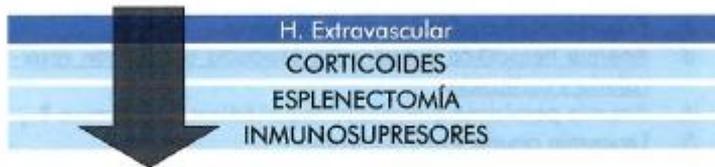
c) Clínica

- Anemia hemolítica extravascular, variable.
- Suele haber esferocitosis.
- Causas de muerte: trombosis, hemólisis fulminante (raro), alteraciones inmunitarias

d) Tratamiento

- Leve: No requiere.
- Significativa: Corticoides.
- Intensa: Pueden requerir transfusiones.

- Si fracasa el tratamiento médico: esplenectomía.
- Si son resistentes también a esplenectomía: Inmunosupresores: Azatioprina, Ciclofosfamida.



B. ANEMIA POR ANTICUERPOS FRIOS (CRIOAGLUTININAS)

a) Etiología

- Infecciones: *Mycoplasma*, *mononucleosis* (MIR), listeriosis, paludismo,... Otras: conectivopatías.
- Monoclonal: Leucemia linfática crónica y otras linfoides, Waldenström, mieloma, Kaposi...

b) Patogenia

- Anticuerpos de clase IgM (2MIR) anti antígenos del sistema II del hematie.
- Reaccionan mejor en temperaturas bajas.
- Producen una hemólisis intravascular.

c) Clínica

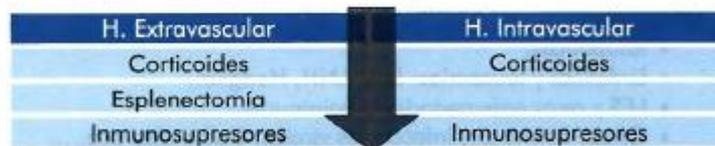
- Acrocianosis, Raynaud, hemólisis.... no suele ser grave.

d) Diagnóstico

- Descenso del sistema complemento, esferocitos
- Coombs positivo; Crioaglutininas.
- Aglutinación espontánea de la sangre; desaparece cuando se calienta a 37°C.

e) Tratamiento

- Ambiente cálido.
- Glucocorticoides (dudosamente indicados, aunque algunos pacientes responden).
- Inmunosupresores.
- La esplenectomía carece de valor



C. HEMOLISIS BIFASICA (HEMOGLOBINURIA PAROXISTICA A FRIGORE)

El tipo menos frecuente.

a) Etiología: sífilis terciaria (MIR), mononucleosis, parotiditis, citomegalovirus, sarampión...

b) Patogenia

- Anticuerpo de Donath Landsteiner (IgG) (MIR) que se fija a los hematíes cuando se incuban con ellos a 4°C y los lisa a 37°C. Especificidad para el grupo sanguíneo P.
- Hemólisis intravascular (2MIR).

c) Clínica

Varones jóvenes con antecedente de infección vírica. Tras exposición al frío, de forma brusca comienza con escalofríos, fiebre, dolor lumbar, cefalea y orinas oscuras (hemoglobinuria).

d) Diagnóstico

- Clínica
- Hemoglobinuria.
- Coombs +.

e) Tratamiento:

- De la causa.
- Corticoides, Inmunosupresores.
- La esplenectomía no es eficaz

5.4. Anemias hemolíticas no inmunes (Coombs negativo)

A. VASCULARES

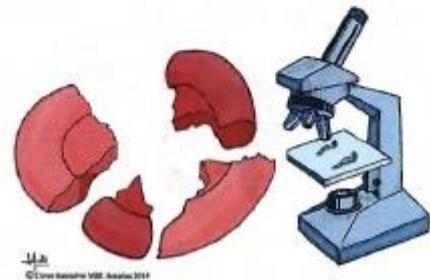
Producen una hemólisis crónica con esquistocitos (6MIR).

a) Lesiones del Corazón y grandes vasos:

Prótesis (sobre todo aórticas),...

b) Microangiopatías:

- Síndrome Hemolítico Urémico
- Púrpura trombótica trombocitopénica,
- Otros: CID, hipertensión maligna, eclampsia, neoplasias.



Esquistocitos

repeMIR
Ante cualquier sospecha de angiopatía debe de solicitarse un frotis sanguíneo en busca de esquistocitos (6+)

B. AGENTES NATURALES

Quemaduras, choque osmótico, traumatismos mecánicos (hemoglobinuria de la marcha).

C. AGENTES TOXICOS Y OXIDANTES

Plomo, Arsénico, O₂ al 100%, fármacos, cobre (Enfermedad de Wilson), venenos de serpientes...

D. TRASTORNOS METABOLICOS

- Enfermedad de Wilson
- Síndrome de Zieve
- Insuficiencia Renal

E. HIPERESPLENISMO

Hepatopatías crónicas, linomas, síndromes mieloproliferativos, enfermedades por depósito...

5.5. Hemoglobinuria paroxística nocturna (enfermedad de Marchiafava-Micheli)

A. DEFINICION

- Alteración adquirida en la célula pluripotencial que aumenta su sensibilidad a la lisis por el sistema complemento (C3b) (MIR), con lo cual se afectan las 3 series sanguíneas
- Frecuente su desarrollo tras una anemia aplásica idiopática.

B) PATOGENIA

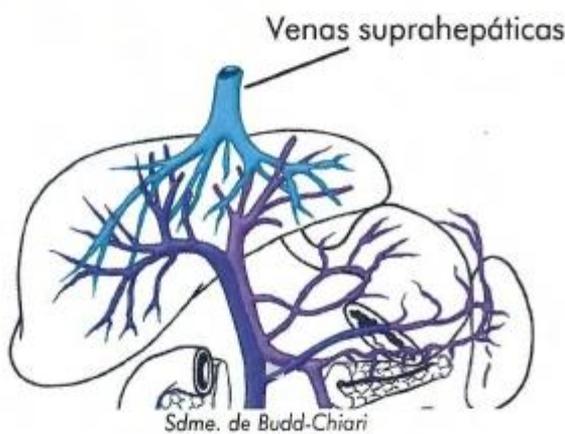
- Alteración de la membrana del hematíe (MIR) (y de las otras dos series) provocando una disminución de la acetilcolinesterasa (2MIR)
- El defecto fundamental consiste en la incapacidad parcial o completa para construir un anclaje de glucosilfosfatidilinositol (GPI) para la fijación de proteínas de membrana:
 - Disminución de CD59. Déficit más importante
 - Disminución del CD55, CD14...
- Alteraciones del gen PIG-A (MIR) (localizado en brazo corto del cromosoma X): sus alteraciones son imprescindibles para desarrollar la enfermedad.

ATENCIÓN

La Hemoglobinuria Paroxística Nocturna es la única anemia hemolítica intracorpuscular no hereditaria

C) CLINICA

- Hemólisis intravascular (MIR):** hemólisis crónica. En ocasiones existen crisis hemolíticas agudas paroxísticas por la noche (aumento CO₂) o tras infecciones, con hemoglobinuria (orinas oscuras).
- Pancitopenia (2MIR):** anemia normocítica-normocroma, (microcítica e hipocroma si existe ferropenia). Puede haber leucopenia y trombopenia (MIR)
- Complicaciones:**
 - **Trombosis (3MIR):** mecanismo desconocido. Las plaquetas tienen una vida media normal. Es la principal causa muerte. Son más frecuentes en venas suprahepáticas: Sdme de Budd-Chiari (MIR).



- **Déficit de hierro:** anemia microcítica. (3MIR) (diagnóstico diferencial con Talasemia Mayor: anemia microcítica con sobrecarga de hierro).
- Puede evolucionar a Leucemia aguda mieloide (MIR).

ATENCIÓN

La Hemoglobinuria Paroxística Nocturna es la única anemia hemolítica con descenso del hierro (MIR)

D. DIAGNOSTICO

- Clínica: Hemólisis crónica con anemia microcítica ferropénica, pancitopenia y cuadros de trombosis.
- Screening: Hemosiderina en orina

- Test provocación lisis por Complemento:
 - **Test Ham (Test hemolisis ácida).** El más específico (MIR).
 - **Test sacarosa:** Screening, simple y sencillo. Más sensible, menos específico.
- Determinación de la ausencia de proteínas GPI (FAD, CD59) sobre eritrocitos, leucocitos y/o plaquetas: lo más sensible y específico. Es el test más fiable para diagnosticar la enfermedad (MIR).
- FAG baja (4MIR).

RECORDEMOS

La F.A.G. está descendida tanto en la HPN como en la fase crónica de la LMC (leucemia mieloide crónica)

E. TRATAMIENTO

No hay tratamiento específico.

- **Transfusiones (MIR):** durante los episodios. Suele realizarse con hematíes lavados o congelados (MIR)



Transfusiones de por vida

- **Hierro:** a pesar de la ferropenia, puede resultar peligroso, dado que aumenta la hemólisis (se ha tratado con corticoides, con resultados variables) y la hemoglobinuria.
- Si trombosis: heparina y dicumarínicos.
- **Hipoplasia de la médula ósea:** globulina antitimocito y corticoides.
- El mayor avance actual en el manejo esta enfermedad se ha logrado con el desarrollo de un anticuerpo monoclonal humanizado, ECULIZUMAB, que actúa directamente contra el C5. Con él aproximadamente el 1% de los pacientes no precisan transfusiones sanguíneas.
- **TPH:** única opción curativa; se reserva para formas de peor pronóstico por su gran morbimortalidad

REPASO

	Anemia Ferropénica	HPN	Aplasia Medular
Pancitopenia	✗	✓	✓
Microcitosis	✓	✓	✗
Ferropenia	✓	✓	✗

MIR 00 (6832): En relación a la hemoglobinuria paroxística nocturna, señale cuál de las siguientes afirmaciones es **FALSA**:

- Es un defecto adquirido.
- Falta la molécula de anclaje glicosilfosfoinositol en la membrana.
- Cursa con un aumento de la resistencia del hematíe a la lisis por el complemento.
- Se acompaña de un aumento de frecuencia de trombosis venosas.
- Presenta a menudo leucopenia y trombopenia.

MIR 03 (7610): Paciente de 38 años que consulta por astenia y orinas oscuras. En la exploración se objetiva ictericia y la biología muestra Hb: 6 g/dl; leucocitos 3.109/l, plaquetas 86.109/l, aumento de reticulocitos y LDH con haptoglobina baja. Los hematíes carecían de proteínas de membrana CD55 / CD59 y un estudio molecular puso de manifiesto alteraciones del gen PIG. ¿Cuál le parece el diagnóstico más correcto?

1. Anemia hemolítica por anticuerpos calientes.
2. Anemia hemolítica por anticuerpos fríos.
3. B-Talasemia intermedia.
4. Enfermedad de Donald-Landsteiner.
5. Hemoglobinuria Paroxística Nocturna.

MIR 05 (8131): El diagnóstico más probable de un paciente que presenta anemia crónica desde hace varios años, con episodios hemolíticos agudos en infecciones, ferropenia crónica y episodios de trombosis venosas repetidos, en el que se demuestra una hemoglobina: 9,3 g/dL, reticulocitos: $18 \times 10^9/L$, leucocitos: $2,8 \times 10^9/L$, neutrofilos: $0,75 \times 10^9/L$ y haptoglobina indetectable, es:

1. Anemia aplásica por tóxicos químicos.
2. Anemia de Fanconi.
3. Betatalasemia mayor.
4. Hemoglobinuria paroxística nocturna.
5. Anemia de Balckfan-Diamond.


REPASO

H. Extravascular	H. Intravascular
Deficit de PK	Deficit de Glu 6P-DH (MIR)
Anemia por Ac calientes (MIR)	Anemia por Ac fríos
	Hemoglobinuria Paroxística a Frigore (MIR)
	Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (MIR)



RESUMEN DE ANEMIAS HEMOLÍTICAS

1. GENERALIDADES DEL SÍNDROME HEMOLÍTICO

- Se caracteriza por un incremento de la destrucción de hematíes con aumento de la eritropoyesis medular compensadora.
- El aumento de la destrucción de hematíes produce:
 - Aumento de la bilirrubina indirecta → ictericia, la LDH y el urobilinógeno en orina
 - Descenso en la haptoglobina, la hemopexina y la HbA1c.
- Se acompaña de reticulocitosis, macrocitosis y policromasia, asociados a la hiperplasia eritroide de M.O.
- Las hemólisis extravasculares suelen ser crónicas y se caracteriza por ictericia, esplenomegalia y litiasis biliar pigmentaria, alteraciones óseas... entre otras.
- Las intravasculares suelen ser agudas y clínicamente cursan con hemoglobinuria, hemosiderinuria y methemalbúmina.
- Podemos clasificar estas anemias también, en función de que el defecto se encuentre dentro del hematíe (anemias corpusculares) o fuera de él (extracorpúsculares).
 - ✓ Con excepción de la HPN, todas las hemólisis corpusculares son congénitas.
 - ✓ Las extracorpúsculares son siempre adquiridas.
- La hemólisis aguda es más propia de los procesos adquiridos.
- La hemólisis crónica suele ser habitual en los trastornos congénitos.

2. ANEMIAS HEMOLÍTICAS HEREDITARIAS

- Por alteración en la membrana del eritrocito.
- Por alteración enzimática del eritrocito.
- Por alteración en la hemoglobina del eritrocito.

2.1. ANEMIAS HEMOLÍTICAS POR ALTERACIÓN EN LA MEMBRANA DEL ERITROCITO

A) Esferocitosis hereditaria (Enfermedad de Minkowski-Chauffard)

- Es la anemia hemolítica crónica de origen congénito más frecuente.
- Por un déficit de proteínas de membrana, aumenta la permeabilidad al sodio con lo que el hematíe adquiere forma esférica.
- En un 80% es autosómica dominante, pero también puede ser recesiva.
- La clínica es la típica de una hemólisis crónica extravascular con triada clásica: anemia, esplenomegalia, e ictericia. Son frecuentes los cálculos biliares pigmentarios. En las formas graves existen alteraciones en el esqueleto, úlceras en piernas, crisis aplásicas (infecciones por parvovirus B19: síndrome de Gasser)
- En el diagnóstico es muy importante la morfología eritrocitaria (frotis): esferocitos, VCM descendido, HCM normal con CHCM aumentada. Test de fragilidad osmótica: lisis con baja concentración de sal, test de autohemólisis positivo que mejora parcialmente con glucosa.
- En el tratamiento la esplenectomía es clínicamente curativa. También se administra ácido fólico.

B) Otras membranopatías: eliptocitosis, piropoiquilocitosis, hidrocitosis, xerocitosis...

- En el tratamiento de todas ellas se emplea la Esplenectomía.
- Todas las enfermedades con alteraciones de la membrana eritrocitaria se heredan de forma A.D. con excepción de la Abetalipoproteinemia, cuya herencia es A.R.

2.2. ANEMIAS HEMOLÍTICAS ENZIMOPÁTICAS

A) Déficit de piruvato quinasa

- Es la causa más frecuente de anemia hemolítica congénita no esferocítica. Herencia A.R.
- Está alterada la glicólisis anaerobia produciéndose una hemólisis crónica extravascular.
- Test de autohemólisis: mejora con ATP.
- En el tratamiento se dan transfusiones periódicas asociado a quelantes del hierro; fólico en crisis hemolíticas severas. La Esplenectomía puede ser útil.

B) Déficit de Glucosa 6-P-DH

- Es la enzimopatía más frecuente. Se hereda ligada al sexo.
- Se altera el shunt de las pentosas fosfato con lo que disminuye el Glutathion reducido.
- Su clínica consiste en crisis hemolíticas agudas intravasculares ante agentes oxidantes.
- Autohemólisis moderada que se corrige con Glucosa.
- Son característicos los cuerpos de Heinz y los esferocitos.
- En el tratamiento se deben evitar los agentes desencadenantes, transfusiones si crisis severas.
- La esplenectomía no es útil.

2.3. HEMOGLOBINOPATIAS

- Las cadenas α , ζ se sintetizan en el cromosoma 16; las cadenas β , γ , ϵ , δ en el cromosoma 11.
- Cada molécula de hemoglobina posee cuatro cadenas iguales dos a dos. La síntesis de cada cadena de globina varía con el desarrollo.
- En un adulto normal el 97% de la hemoglobina total es HbA ($\alpha_2\beta_2$), hasta un 3% es HbA2 ($\alpha_2\delta_2$), y menos del 1% es HbF ($\alpha_2\gamma_2$).

2.3.1. HEMOGLOBINOPATIAS ESTRUCTURALES

Son alteraciones cualitativas debidas a mutaciones que provocan la sustitución de uno o varios aminoácidos por otros alterando la estructura normal. La más importante es la Drepanocitosis o hemoglobinopatía S.

❖ DREPANOCITOSIS o HEMOGLOBINOPATÍA S

- Es la hemoglobinopatía más frecuente en todo el mundo. Herencia A.R
- Se produce un cambio de glutámico por valina en la posición 6 de la cadena beta debido a una sustitución de timidina por adenina en el ADN.
- La hipoxia provoca agregación intracelular de la hemoglobina adoptando la forma de cuerpos tactoideos. Los hematíes adquieren forma de hoz, lo que provoca una elevada tendencia a la trombosis y mayor sensibilidad al sistema retículo-endotelial siendo eliminados precozmente de la circulación.
- Favorecen la falciformación: el aumento de CHCM, el descenso de la afinidad de la hemoglobina por el O₂, la interacción con otras hemoglobinas normales o patológicas: la HbF protege contra la falciformación.
- La HbS tiene menor afinidad por el oxígeno, (curva a la derecha) lo que implica que existe menos clínica para un mismo nivel de hemoglobina.
- La drepanocitosis es una anemia crónica con crisis de *hemólisis extravascular*.
- La clínica está en función del porcentaje de HbF:
 - ✓ **Crisis agudas:** se producen oclusiones vasculares a nivel óseo, articular o abdominal, donde puede provocar como complicación una *autoesplenectomía*. También se producen infecciones, que son la principal causa de muerte. La localización más frecuente es el hueso y la salmonella el agente implicado. Pueden tener también crisis aplásicas por parvovirus B19 o crisis megaloblásticas por descenso del ácido fólico.
 - ✓ **Manifestaciones crónicas:** retraso en el crecimiento, insuficiencia cardiopulmonar, hematurias indoloras, vértebras bicóncavas o en boca de pez "patognomónicas", priapismo doloroso, embarazo de alto riesgo...
- **Diagnóstico:** la aparición de la hemoglobina HbS en la **electroforesis** confirma el diagnóstico. No se detecta Hb A. La existencia de una esplenectomía total o subtotal hace que puedan demostrarse en sangre periférica células alteradas: cuerpos de Howell-Jolly, Anillos de Cabot, células nucleadas...
- **Tratamiento:** principalmente conservador: Prevenir las crisis, vacuna antineumocócica y antihaemophilus. En las crisis plásicas se hacen transfusiones. También se hacen exanguinotransfusiones parciales. Se administra hidroxiurea porque aumenta el porcentaje de HbF. El trasplante es la única opción curativa
 - ★ En el rasgo falciforme la HbS es < del 50%. Raros los síntomas. No necesita tratamiento.

2.3.2. SÍNDROMES TALASÉMICOS

- Son anomalías *cuantitativas* que consisten en el déficit en la síntesis de alguna cadena globínica.
- La falta en la síntesis de una cadena conduce al acúmulo de las otras, provocando una eritropoyesis ineficaz con baja supervivencia de los hematíes.
- Herencia autosómica recesiva. Son más frecuentes las β talasemias (déficit de cadenas β) que las α talasemias.
- Se heredan cuatro genes de cadena α y dos de cadenas β.
- Para que la **ALFATALASEMIA** sea sintomática tienen que faltar al menos tres de los cuatro genes. Si faltan los cuatro es incompatible con la vida (Hb Barts).
- La **BETATALASEMIA** está causada por la falta de síntesis de cadenas β de globina. Se heredan dos genes de cadena β, por lo que son más fáciles las mutaciones. El déficit de cadenas β provoca un exceso de cadenas α que forman agregados insolubles dando lugar a una eritropoyesis ineficaz y hemólisis periférica. La presencia de cadenas γ taponan parcialmente el exceso de cadenas α, elevándose la formación de HbF.
 - ❖ La **betatalasemia MENOR (rasgo)** raramente da clínica. Debe sugerir el diagnóstico: la presencia de anemia discreta con aumento de la cifra de hematíes microcíticos; una *sideremia normal*, *ferritina normal* y la extensión de sangre periférica con dianocitos y punteado basófilo. En esta enfermedad, la electroforesis muestra aumento de la HbA₂ y de la HbF con disminución de la Hb A. En el tratamiento sólo precisa ácido fólico. Importante el consejo genético para evitar la betatalasemia mayor.
 - ❖ En la **betatalasemia MAYOR (enfermedad de Cooley)** la clínica comienza a los 4-6 meses del nacimiento. Consiste en un cuadro de anemia intensa, esplenomegalia y hepatomegalia, alteraciones en los huesos, sobrecarga de hierro (alteraciones del ECG) y frecuentes infecciones bacterianas. Para el diagnóstico es importante la electroforesis: ausencia de HbA con aumento de la HbF y HbA₂. En el tratamiento se hacen transfusiones para mantener la Hb > 9 gr%, se administran quelantes de hierro, ácido fólico y esplenectomía. El trasplante de progenitores es el tratamiento definitivo. Los pacientes suelen fallecer antes de los 30 años por problemas cardíacos.

3. ANEMIAS HEMOLÍTICAS ADQUIRIDAS

La prueba de Coombs es una prueba de aglutinación que sirve para poner de manifiesto anticuerpos incompletos que no provocan aglutinación visible. El directo detecta anticuerpos unidos a los hematíes; y el indirecto, anticuerpos libres en suero.

3.1. ANEMIAS HEMOLÍTICAS INMUNES

3.1.1. ANEMIAS HEMOLÍTICAS AUTOINMUNES

- La anemia por anticuerpos calientes es la anemia hemolítica autoinmune más frecuente. Se asocia a distintas enfermedades como la LLC y el LES. Los anticuerpos son de clase IgG. Se adhieren mediante el complemento al sistema Rh. La hemólisis es *extravascular*. Si es *leve* no requiere tratamiento. Si es *significativa* se dan corticoides. Si es *intensa*, transfusiones. Si fracasa el tratamiento médico: esplenectomía o inmunosupresores.
- En la anemia por anticuerpos fríos (crioaglutininas) los anticuerpos son de la clase IgM anti sistema *Ii*. El sistema complemento también interviene en esta reacción. Es una hemólisis *intravascular*. Son típicas de infecciones por mycoplasma, mononucleosis o neoplasias linfoides. En el tratamiento se precisa ambiente cálido e inmunosupresores. Son poco útiles los corticoides, las transfusiones y la esplenectomía.
- En la hemoglobinuria paroxística a frigore el anticuerpo es la hemolisina bifásica de Donath Landsteiner, de clase IgG que reacciona con el grupo P. Es una hemólisis *intravascular*. Se relaciona principalmente con la sífilis terciaria. Frecuente en varones jóvenes con antecedentes de infección vírica, que tras exposición al frío, de forma brusca comienzan con escalofríos, fiebre, dolor lumbar y hemoglobinuria. En el tratamiento se dan corticoides o inmunosupresores. No útil la esplenectomía.

3.1.2. ANEMIAS HEMOLÍTICAS ISOINMUNES

3.1.3. ANEMIAS HEMOLÍTICAS INMUNOMEDICAMENTOSAS

3.2. ANEMIAS HEMOLÍTICAS NO INMUNES

- Coombs **negativo**. Son secundarias a lesiones vasculares: corazón, grandes vasos (prótesis), síndromes microangiopáticos (SHU y PTT), hiperesplenismo, tóxicos, Wilson, síndrome de Zieve...Las hemólisis de causa vascular se acompañan con frecuencia de esquistocitos.

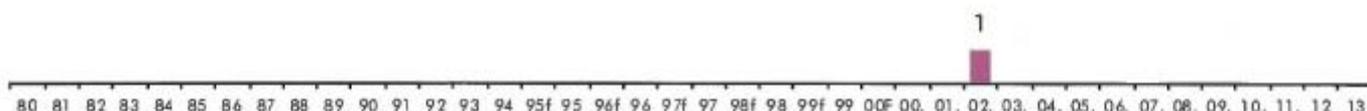
3.3. HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA (MARCHIAFAVA-MICHELI)

- Alteración **adquirida** de la membrana del hematíe (también de leucocitos y plaquetas) con aumento de la sensibilidad a la lisis por el S.C.
- El defecto fundamental radica en una incapacidad para construir un adecuado anclaje de fosfatidilinositol lo que conlleva a una disminución de diversas proteínas de membrana como son el CD55, CD59,...
- Presentan alteraciones del gen **PIG-A**.
- Existe **pancitopenia** (por alteración de la célula madre) y déficit de hierro (**única anemia hemolítica con hierro bajo**).
- Es una hemólisis **crónica intravascular** (en ocasiones hay crisis hemolíticas agudas paroxísticas).
- La **principal causa de muerte** son las trombosis, sobre todo de las venas suprahepáticas (Budd-Chiari).
- Los **test de provocación** (test de HAM y de la sacarosa), son útiles para el diagnóstico.
- La **determinación de la ausencia de proteínas de membrana** es la prueba más fiable para el diagnóstico de esta enfermedad.
- La **fosfatasa alcalina granulocítica** está baja.
- Puede evolucionar a leucemia aguda mieloide.
- No hay tratamiento específico. Considerar el trasplante en los pacientes jóvenes con hipoplasia o trombosis.
- Se están desarrollando nuevos fármacos (anticuerpos monoclonales anti CD5: Eculizumab), capaz de reducir las transfusiones sanguíneas.

Generalidades de la serie blanca

VIII

Número de preguntas del capítulo en el MIR



Número de preguntas de cada tema



Imprescindible

En sangre periférica hay tres tipos de leucocitos: polimorfonucleares o granulocitos, linfocitos y monocitos.

POLIMORFONUCLEARES: tienen el núcleo segmentado. Se dividen en:

- Neutrófilos: pueden ser cayados o segmentados.
- Eosinófilos: núcleo *bilobulado*.
- Basófilos: es característica su granulación gruesa que tapa prácticamente al núcleo.

LINFOCITOS: su núcleo nunca presenta segmentación. El citoplasma es escaso. Tipos:

- Linfocitos B.
- Linfocitos T. En sangre periférica son mayoría.

MONOCITOS

Son las células de mayor tamaño que circulan en sangre periférica. El núcleo es **reniforme**.

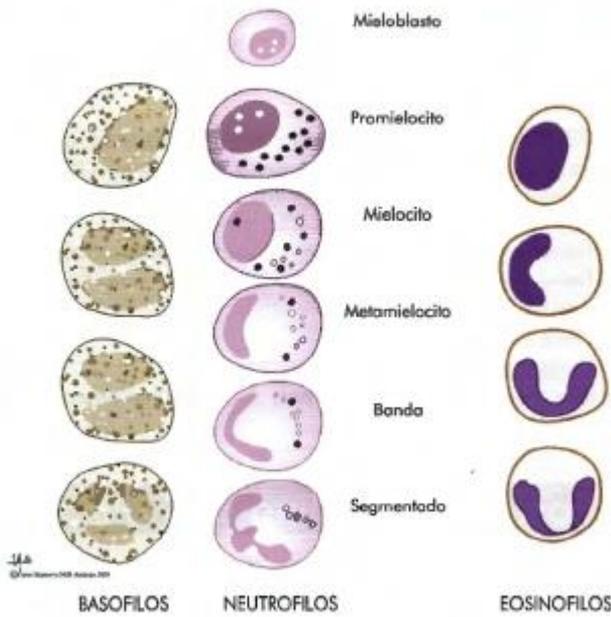
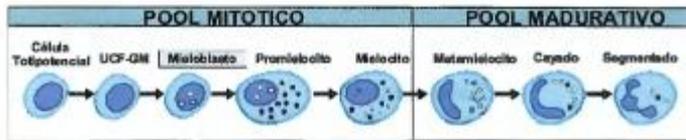
- Los leucocitos son auténticas células ya que poseen todos los atributos que las caracterizan (membrana, citoplasma y núcleo).
- La función que desempeñan es la defensa del organismo frente a las agresiones del medio externo.
- Los que normalmente se encuentran en la sangre periférica son de tres tipos: Polimorfonucleares, linfocitos y monocitos.

1. Granulocitos o polimorfonucleares

1.1. Granulopoyesis

A. GENERALIDADES

- Es regulada por diversos factores que actúan sobre la línea granulocítica, monocítica o bien sobre ambas.
- Las células de la granulopoyesis constituyen entre un 60-65% de los componentes citológicos medulares.
- La primera célula identificable es el mieloblasto y la última célula con capacidad de división es el mielocito.



Diferenciación celular de la serie blanca

1.2. Granulaciones

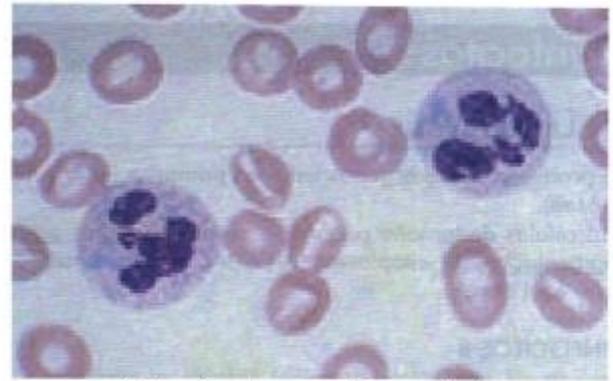
- La granulación primaria o azurófila es típica, posee un alto contenido en hidrolasas ácidas. La mieloperoxidasa se localiza exclusivamente en este tipo de granulaciones y es el mejor marcador enzimático de este tipo de granulación.
- La granulación secundaria o específica. El mejor marcador de los gránulos secundarios de los neutrófilos es la lactoferrina.

1.3. Tipos de granulocitos o polimorfonucleares

Tienen el núcleo segmentado y, según las características tintoriales de sus gránulos, se dividen en neutrófilos, eosinófilos y basófilos.

A. NEUTRÓFILOS

- La hipersegmentación de los neutrófilos (más de cinco lóbulos nucleares) suele observarse en las anemias megaloblásticas.

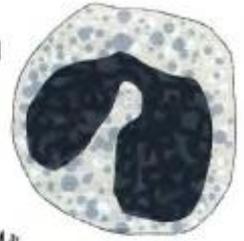


Polimorfonucleares polisegmentados

- La hiposegmentación de los neutrófilos puede deberse a un trastorno hereditario (anomalía de Pelger-Huët) o también puede ocurrir de forma adquirida (pseudo-Pelger) en leucemias mieloides y SMD.
- Los cuerpos de Döhle son inclusiones citoplasmáticas, suelen observarse en infecciones, anemias refractorias y síndromes mieloproliferativos crónicos.
- En ocasiones el núcleo de los neutrófilos segmentados presenta apéndices en forma de palillo de tambor (cromatina sexual), se observan en las mujeres en un número mínimo de 6 por cada 500 polimorfonucleares y se supone que corresponden a un cromosoma inactivado.

B. EOSINÓFILOS

- Tienen 10-12 mm de diámetro y poseen el núcleo típicamente bilobulado.
- Cuando se destruyen, las estructuras cristaloides se unen entre sí, lo que da lugar a unas partículas denominadas crisales de Charcot-Leyden, que suelen observarse en secreciones y exudados de origen alérgico.



© Curso Inmunología IBER, Antonio 2003

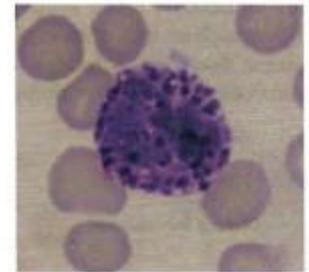


C. BASÓFILOS

- Poseen gran cantidad de granulación gruesa que cubre habitualmente el núcleo.
- Con frecuencia estas células pueden aparecer con pérdida parcial de sus gránulos, por una duración insuficiente en el proceso de fijación de la muestra de sangre.



© Curso Inmunología IBER, Antonio 2003



NEUTROFILOS	EOSINOFILOS	BASOFILOS
Mieloperoxidasa	Mieloperoxidasa	Peroxidasa
Cloroacetatoesterasa	Fosfatasa Ácida	
Lisozima	Ariulfatasa	
Fosfatasa Ácida		
Fosfatasa Alcalina		

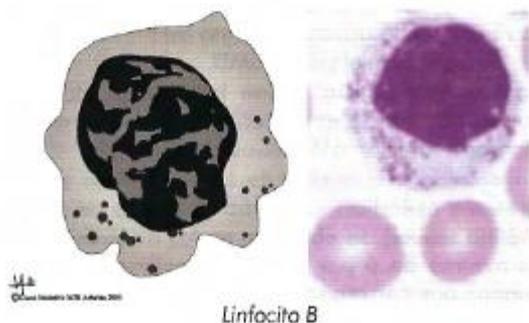
2. Linfocitos

2.1. Linfopoyesis

- Se producen en los órganos linfoides primarios (timo y médula ósea).
- Son células de tamaño pequeño y su núcleo **nunca presenta segmentación**. El citoplasma suele ser escaso, basófilo (de color azul claro).

A. LINFOCITOS B

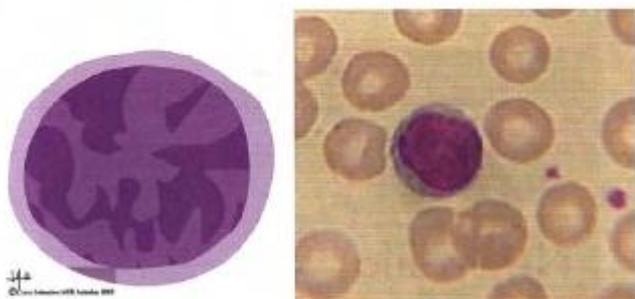
- Derivan de una célula germinal linfoide pluripotente y adquieren su competencia inmunológica en la médula ósea.
- Constituyen la minoría del pool linfocitario circulante.



Linfocito B

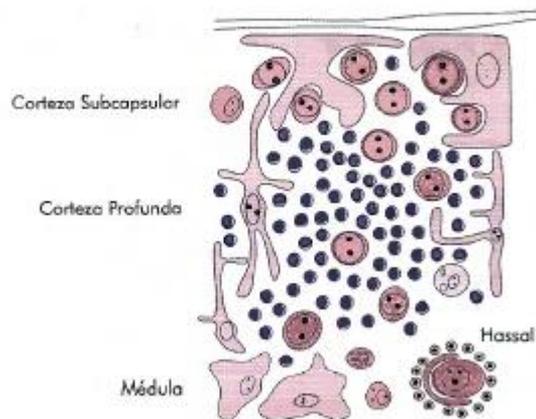
B. LINFOCITOS T

- Los linfocitos T proceden de la célula primitiva linfoide de la médula ósea.
- El precursor del timocito inmaduro se denomina Protimocito, que al ponerse en contacto con el epitelio tímico e influido por hormonas (Timosina y Timopoyetina) evoluciona hacia diferentes estadios de su diferenciación.



Linfocito T

- El timo es un órgano linfoide activo durante la vida fetal y los primeros años de la vida que involuciona en el adulto. En el seno del timo, los linfocitos T maduran y adquieren competencia inmunológica.
- Se pueden distinguir tres poblaciones de timocitos que van madurando desde la corteza a la médula tímica.
- Los linfocitos T de la sangre periférica forman una población mononuclear mayoritaria. En sangre periférica se distinguen varios tipos de linfocitos T (supresores, colaboradores, citotóxicos y de hipersensibilidad retardada).



3. Monocitos

- Son las células de mayor tamaño que circulan en la sangre periférica normal.
- El núcleo es **reniforme** y está formado por cromatina laxa de aspecto ondulado (cromatina peinada).



Monocito

4. Formula leucocitaria

Leucocitos: $4,3-10,8 \times 10^3/\text{mm}^3$

1. Granulocitos:

- Neutrófilos:
 - Cayados 0-4%
 - Segmentados: 45-74%
- Eosinófilos: 0-7%
- Basófilos: 0-2 %

2. Linfocitos: 16-45%

3. Monocitos: 4-10%

MIR 02 (7349): Interprete el siguiente hemograma que pertenece a un niño de 6 años que llega al Hospital con fiebre y aftas orales: Hb 14 gr/dl., leucocitos $2,8 \times 10^9/\text{L}$ (segmentados 13%, linfocitos 82%, monocitos 5%), plaquetas $210 \times 10^9/\text{L}$:

1. Tiene una linfocitosis, que es probablemente vírica.
2. Tiene una linfocitosis, lo que es normal para la edad de este niño.
3. Tiene una anemia.
4. Tiene una neutropenia.
5. Este hemograma es normal, independientemente de la edad.

5. Fosfatasa alcalina granulocítica

- Las cifras normales oscilan entre 20 y 40.
- **Aumentada:** Neoplasias, Urticarias, Aplasia Medular, Mielofibrosis Idiopática, Leucemia Mieloide Crónica (brote blástico), Policitemia Vera, Hodgkin, Tricoleucemia, embarazo y tratamiento s con progestágenos y corticoides.
- **Baja:** Leucemia Mieloide Crónica, Hemoglobinuria Paroxística Nocturna, Síndromes Mieloproliferativos, Eritroleucemia, Hipofosfatasa Infantil.
- **Normal:** Poliglobulias, Anemias Hemolíticas, Púrpura Trombocitopénica Idiopática.

6. Vida media de las células sanguíneas

- Hematíes: 120 días.
- Plaquetas: 12 días.
- Granulocitos: 6 días (10 horas en sangre) periférica y 5 días en tejidos).



RESUMEN DE GENERALIDADES DE LA SERIE BLANCA

Los leucocitos son auténticas células. Su función es la defensa del organismo. En sangre periférica hay tres tipos: polimorfonucleares, linfocitos y monocitos.

1. GRANULOCITOS

- Las células de la granulopoyesis constituyen un 60-65% de los componentes citológicos de la médula. Estas células van adquiriendo una serie de granulaciones características.
- Las granulaciones primarias o azurófilas tienen un elevado contenido en hidrolasas ácidas. La mieloperoxidasa es el mejor marcador.
- Las granulaciones secundarias o específicas aparecen a partir del mielocito. El mejor marcador es la lactoferrina.

TIPOS CELULARES DE POLIMORFONUCLEARES

Tienen el núcleo segmentado. Se dividen en:

- a) Neutrófilos: pueden ser cayados o segmentados. Un exceso de segmentación hay que relacionarlo con anemias megaloblásticas.
- b) Eosinófilos: núcleo bilobulado. Cuando se destruyen dan lugar a los cristales de Charcot-Leyden, que suelen observarse en alergias.
- c) Basófilos: es característica su granulación gruesa.

2. LINFOCITOS

- La linfopoyesis se produce en los órganos linfoides primarios (timo y médula ósea). El núcleo *nunca* presenta segmentación. El citoplasma es escaso. Tipos:
 - a) Linfocitos B: adquieren su competencia inmunológica en la médula ósea.
 - b) Linfocitos T: adquieren su competencia inmunológica en el timo. El precursor del timocito inmaduro se denomina *Protimocito*. En sangre periférica son mayoría. Hay varios tipos: colaboradores, supresores, citotóxicos, y de hipersensibilidad retardada.

3. MONOCITOS

- Son las células de mayor tamaño que circulan en la sangre periférica. El núcleo es reniforme, formado por cromatina "peinada".

4. FORMULA LEUCOCITARIA

Leucocitos: $4,3-10,8 \times 10^3 / \text{mm}^3$

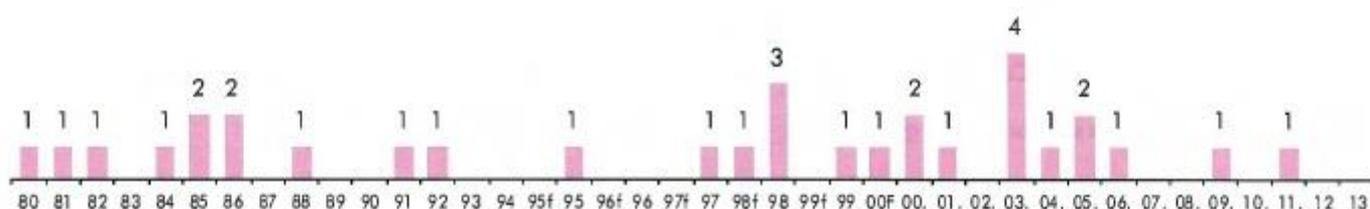
1. Granulocitos:

- Neutrófilos:
 - cayados 0-4%
 - segmentados 45-75%
- Eosinófilos: 0-7%
- Basófilos 0-2%

2. Linfocitos: 16-45%

3. Monocitos: 4-10%

Número de preguntas del capítulo en el MIR



Número de preguntas de cada tema



Imprescindible

- La t(8:21) se asocia a la LM2, la t(15:17) a la LM3 o Promielocítica.
- La Promielocítica se asocia con alteración en la coagulación (CID), astillas en el citoplasma celular y la traslocación (15:17): gen híbrido PML-RAR alfa. Su tratamiento específico de la LAM3 es el ácido transretinoico (5MIR).
- El diagnóstico de leucemia aguda se basa en la infiltración blástica medular >20% o ligeramente inferior si se asocia a lesiones citogenéticas características como la t(8:21), la t(15:17)...
- Las anomalías de los cr 5 y 7 implican un pronóstico más desfavorable.
- Antes del tratamiento, el factor pronóstico principal es la edad del paciente. Una vez tratado, lo más importante es la respuesta de la enfermedad al tratamiento administrado, con el objetivo de obtener una E.R.M. (Enfermedad Residual Mínima)
- El tratamiento consiste en un "tratamiento de inducción" con ciclos de quimioterápicos para obtener una E.R.M., y posteriormente hacer una "terapia de mantenimiento".
- El trasplante se está utilizando cada día más, como tratamiento de salvación de la enfermedad ante escasas respuestas a tratamiento médico o ante recidivas precoces.
- En la actualidad, la determinación de la E.R.M. por citometría de flujo o PCR tras el tratamiento se considera el factor pronóstico más fidedigno.

1. Generalidades de las leucemias

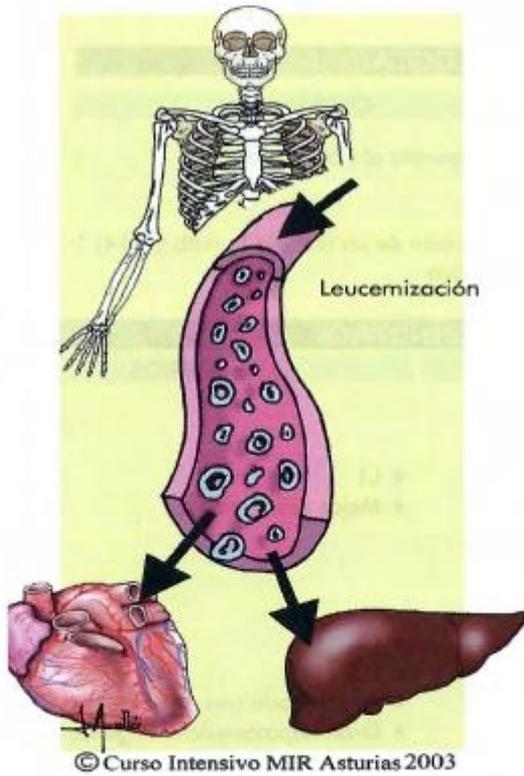
1.1. Definición de leucemia

- Proliferación neoplásica de células hematopoyéticas en médula ósea que posteriormente invaden sangre periférica y otros tejidos.
- De forma infrecuente (<10%) existen casos de leucemias sin paso a sangre; es decir, aleucémicas.



ATENCIÓN

Se distinguen de los linfomas porque éstos tienen su origen en los ganglios linfáticos

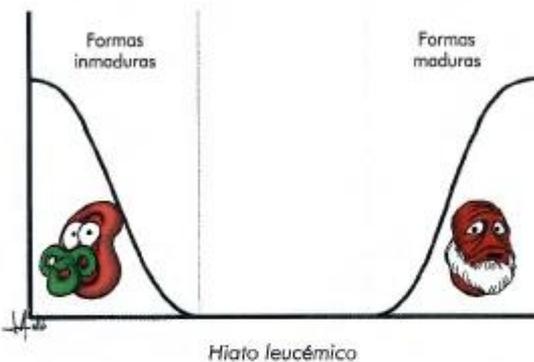


1.2. Clasificación de leucemias

A. SEGUN DIFERENCIACION CELULAR

a. AGUDAS

- Proliferan blastos (células inmaduras).
- Hiato leucémico (existen células maduras junto con inmaduras. **No hay intermedias**).
- Evolucionan rápidamente, pero pueden curar con tratamiento.



b. CRÓNICAS

- Proliferan células maduras.
- Evolucionan lentamente, pero no suelen curar con tratamiento.
- Carecen de hiato leucémico.

B. SEGUN ESTIRPE

- A) LINFOIDES: origen en linfocitos.
- B) NO LINFOIDES o MIELOIDES: origen en granulocitos, pero también en monocitos, eritrocitos y megacariocitos.
- C) MIXTAS.

1.3. Patogenia

- Activación de un "Protooncogen" del ADN que provoca proliferación de un clon patológico autoperpetuable. Se observan asociados a alteraciones citogenéticas características, siendo las más frecuentes las traslocaciones (MIR).
- Alteración de genes supresores de tumores: el más típico es el p53 (MIR).
- Las células leucémicas proliferan en la médula, suprimiendo la hematopoyesis normal.

MIR 03 (7613): ¿Cuáles son las alteraciones genéticas primarias más frecuentes en neoplasias hematológicas?:

1. Mutaciones puntuales en genes supresores de tumores
2. Deleciones de genes supresores de tumores.
3. Mutaciones puntuales en proto-oncogenes.
4. Amplificación de proto-oncogenes.
5. Traslocaciones cromosómicas con activación de proto-oncogenes asociados.

MIR 03 (7730): ¿Cuál es el gen diana más frecuentemente alterado en neoplasias humanas?:

1. p53 (TP53)
2. p16 (INK4a).
3. Retinoblastoma.
4. K-Ras.
5. c-MYC.

1.4. Etiología

Desconocida en la mayoría.

A. FACTORES GENETICOS

- Concordancia en gemelos univitelinos si la leucemia aguda aparece en el primer año.
- La leucemia es más frecuente en enfermedades con alteraciones cromosómicas: Síndromes de Down, Bloom, Klinefelter, Fanconi,...



B. FACTORES AMBIENTALES

- a) Radiaciones ionizantes
- b) Tóxicos(MIR): Alquilantes (Melfalan, Clorambucil), Benceno
- c) Inmunodeficiencia: Ataxia-Telangiectasia, SIDA...
- d) Virus
 - HTLV-I: Leucemia/Linfoma de células T.
 - HTLV-II.
 - **Virus de Epstein Barr**: se relaciona con el subtipo L3 de la LLA, además de producir la mononucleosis infecciosa (2MIR).
- e) Enfermedades hematológicas predisponentes: Síndromes mielodisplásicos, síndromes mieloproliferativos crónicos, hemoglobinuria paroxística nocturna,...

MIR 03 (7622): Un joven de 16 años realiza un viaje de fin de curso por Europa. Al mes de regreso comienza con malestar general, odinofagia y fiebre; en la exploración destaca hipertrofia amigdalar con exudado blanquecino, adenopatías occipitales, laterocervicales dolorosas; en el hemograma se observa leucocitosis de 15000/mm³ con un 70% de linfocitos, alguno de ellos atípico. Ante la sospecha diagnóstica se debe realizar:

1. Biopsia ganglionar.
2. Biopsia de médula ósea.
3. Tratamiento con Penicilina.
4. Serología para virus de Epstein Barr.
5. Tratamiento con clindamicina.

2. Epidemiología de leucemias agudas

- Es la neoplasia más frecuente en niños
- Predominan en varones.
- Distribución:
 - En niños, el 80% son leucemias linfoides agudas.
 - En adultos, la mayoría son leucemias mieloides agudas.

3. Clasificación de leucemias agudas

MARCADORES DE LEUCEMIAS	
LAL	LAM
CD 34 LB: 19, 20 LT: 1,2,3,5,7	CD: 13, 33, 34
Fosfatasa Ácida + (LAL-T)	Mieloperoxidasa Sudán Negro Esterasa no específica
TdT (MIR) 90% (- en L3)	Bastones de Auer

3.1. Leucemias agudas linfoblásticas

Suponen el 80% de las leucemias agudas en los niños.

	CLASIFICACIÓN MORFOLOGICA (En desuso)	
	EDAD Y FRECUENCIA	OTRAS
L1	<ul style="list-style-type: none"> • Niños • La más frecuente 	<ul style="list-style-type: none"> • Buena respuesta al tratamiento
L2	Adultos	
L3 (Leucemia Burkitt)	< 5%	<ul style="list-style-type: none"> • Leucemización de un linfoma Burkitt; t(8:14) • TdT negativo

	CLASIFICACIÓN INMUNOFENOTIPICA		
	MARCADORES	Ig	OTROS
NULA (Pre-pre-B) 5%			
COMUN (MIR) (75% en niños)	<ul style="list-style-type: none"> • Tdt + (MIR) • CD 10 (ACALLA) (MIR) 		<ul style="list-style-type: none"> • L1 • Mejor pronóstico
LLA Pre B (15%) La más fr en adultos	<ul style="list-style-type: none"> • CD 10 	Si (en citoplasma)	
LLA B (< 5%)	<ul style="list-style-type: none"> • Tdt (-) 	Si (de superficie) (MIR)	<ul style="list-style-type: none"> • L3 • t(8;14) • Relacionado con el c-myc • Gran hepatoesplenomegalia, masa abdominal y afectación del SNC
LLA T (20%)	<ul style="list-style-type: none"> • Fosfatasa ácida (+) • CD 1, CD2, CD5, CD7 • CD 10 (-) 	NO	<ul style="list-style-type: none"> • Varones adolescentes • Masa mediastínica; Infiltra SNC • Indistinguible de un linfoma linfoblástico

3.2. Leucemias agudas mieloblásticas o no linfoblásticas

	CLASIFICACIÓN F.A.B. (Grupo Francoangloamericano)		
	DENOMINACION	FREC	OTROS
M0	Mínimamente diferenciada	5	
M1	LAM indiferenciada (o sin maduración)	20	<ul style="list-style-type: none"> • CD 13, CD 33, CD 34 (MIR) • Bastones de Auer
M2	LAM diferenciada (o con maduración)	30	<ul style="list-style-type: none"> • CD15 (MIR), • Frecuentes Bastones de Auer • t(8;21) (MIR)
M3	Promielocítica (MIR)	10	<ul style="list-style-type: none"> • Bastones de Auer • Morfología: Núcleo en hachazo, astillas citoplasmáticas (MIR). • Diátesis hemorrágica (3MIR) • t(15;17): gen híbrido PML-RAR alfa (MIR) • Tto.: Ac. trans-retinoico (5MIR)
M4*	Mielomonocítica	20	<ul style="list-style-type: none"> • CD15 (MIR) • Alteraciones cromosoma 16
M5	Monocítica aguda	10	<ul style="list-style-type: none"> • CD15 (MIR), • Frecuente localización extra M.O.
M6	Eritroleucemia	5	<ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones cromosomas 5 y 7
M7	Megacarioblástica	5	<ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpos antiglicoproteínas plaquetarias

*Subtipo M4Eo: aumento de eosinófilos en la médula, afectación del SNC e inversión del cr 16. Tiene mejor pronóstico que el M4.

CLASIFICACIÓN O.M.S.

- LMA con translocaciones citogenéticas recurrentes
- LMA con displasia multilineal
- LMA relacionadas con tratamiento previo
- LMA no categorizadas
- LMA con ambigüedad de línea

4. Clínica

- En un 25% de los pacientes con leucemias agudas se identifica un síndrome preleucémico (anemia y citopenias). El 50% de los pacientes consultan por **astenia**. No son raras las infecciones y las hemorragias secundarias a plaquetopenia. Todo ello forma parte del **Síndrome de insuficiencia medular** (2 MIR) que acompaña frecuentemente a las leucemias.
- La **infiltración de órganos** es frecuente en cualquier tipo de leucemia: hueso, ganglios linfáticos, riñón, hígado, SNC, testículos, piel,... pero son más frecuentes las **infiltraciones mediatínicas en el caso de las LLA-T**; y de los tejidos blandos orbitarios en las LAM, provocando los **cloromas** (MIR).
- Clínica acompañante: síndrome de leucostasis, alteraciones metabólicas, **CID** (más frecuente en la LAM)

MIR 11 (9626): Una mujer de 43 años consulta a su médico de atención primaria por **cañancio, gingivorragias y petequias**. Se realiza analítica en la que destaca: anemia de **8 g/dl**, trombopenia de **4000/microlitro** y leucopenia de **1200/microlitro** con neutropenia absoluta. En el estudio de coagulación se observa alargamiento del APTT (43"), actividad de la protrombina disminuida (55%), hipofibrinogenemia (98 mg/dl) y presencia de concentración elevada de dímero-D y monómeros de fibrina. Se remite para estudio hematológico urgente, realizándose un **aspirado de médula ósea** en el que se observa una **infiltración masiva por elementos inmaduros con núcleo hendido, y numerosas astillas** y bastones de Auer en el citoplasma. ¿Cuál es el diagnóstico más probable de esta paciente?:

1. Leucemia mieloide crónica.
2. Leucemia aguda promielocítica.
3. Leucemia aguda monoblástica.
4. Leucemia linfocítica crónica.
5. Leucemia linfocítica aguda.

5. Diagnóstico

- Detección de células leucémicas en médula ósea, sangre periférica o tejidos extramedulares.

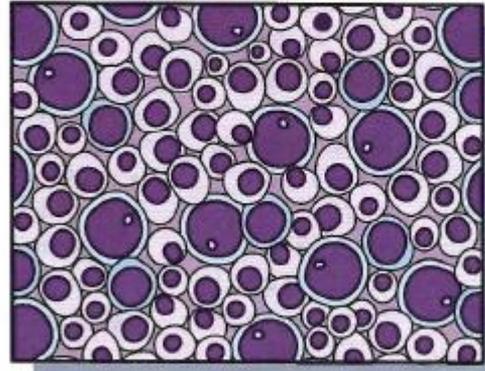
5.1. Sangre periférica

1. Leucocitosis, (a expensas de células leucémicas) más importante en la serie mieloide
2. Anemia normocítica con reticulocitos bajos.
3. Trombocitopenia.
4. Neutropenia
5. Otros: ácido úrico elevado; lisozima elevada en M4 y M5

5.2. Médula ósea

- La mayor parte de las veces es hiper celular con infiltración de **blastos mayor del 20%** y reducción de los elementos normales: El criterio más importante.

- En ocasiones no se obtiene grumo medular debido a que la médula está **"empaquetada"** (frecuente en la LM3) o a que existe fibrosis (frecuente en la LAM7)



5.3. Punción lumbar

Obligada en toda evaluación inicial de leucemias.



6. Factores pronósticos

- El factor de máxima importancia que tiene relación con el aumento de la supervivencia es la obtención de la RC (remisión completa) o ERM (enfermedad residual mínima) con tratamiento.
- Características que se han relacionado con la respuesta al tratamiento (obtención de la RC o ERM) en una LAM: Se asocian a mal pronóstico:
 - la **edad avanzada** (MIR) (la edad al diagnóstico es el factor de riesgo más importante antes del tratamiento),
 - la **existencia de mielodisplasia** (MIR) previa al diagnóstico (evidencia de rasgos dishematopoyéticos en M.O.)
 - ... y sobre todo, los **trastornos citogenéticos** (MIR)
 - La clasificación FAB **no suele considerarse** dentro de los factores pronósticos.

6.1. Factores de buen pronóstico

	LAL	LAM
Edad	1 a 9 años Adultos: 16-30	< 60 años
Sexo	Mujer	Mujer (MIR)
Leucocitos	< 25.000	< 100.000
Subtipo	L1	M1, ¿M2?, M3, M4Eo
Etiología	Leucemias 1 ^{as}	Leucemias 1 ^{as}
Inmunofenotipo	<ul style="list-style-type: none"> • CD 10 (MIR) • B común 	
Citogenética	Hiperploidia (>50 cr) (MIR)	<ul style="list-style-type: none"> • t(8-21) • t(15-17) • t(16-16)
Otras		<ul style="list-style-type: none"> • Tiempo corto en obtener la ERM (MIR) • Eosinofilia • Presencia de B. de Auer • Mutación ras • Baja expresión del gen MDR (multiresistencia a drogas)



ATENCIÓN

...se diagnostica una LMA incluso con una cifra de blastos inferior al 20% cuando se detecta una lesión citogenética característica como la t(8;21) o la inv(16)

6.2. Factores de mal pronóstico

	LAL	LAM
Edad	< 1 y > 10 años (infantil) (MIR) > 30 (adultos)	> 60 años
Leucocitos	> 50.000 (MIR)	> 100.000
Citogenética	<ul style="list-style-type: none"> t(9-22) (3MIR) t(8-14) t(4-11) t(1-19) 	<ul style="list-style-type: none"> t(9-22) del. (5) y del. (7) t(6;9) inv cr 3 Trisomía del cr 13
Morfología	L3 > L2 > L1	M4, M5 y M6
Etiología	Leucemias 2 ^{as}	Leucemias 2 ^{as} (MIR)
Infiltración SNC	SI	SI
Otros	<ul style="list-style-type: none"> Varón Masa mediastínica Aneuploidías Fenotipos: B, T, y nulo Presentación linfomatosa 	<ul style="list-style-type: none"> Varón Fibrosis Medular No eosinofilia MDR-1 Tiempo largo en alcanzar remisión Visceromegalias LDH elevada

►Hasta un 10% de las L.A. llevan asociada la translocación 9-22



ATENCIÓN

En la actualidad, la determinación de la E.R.M. (Enfermedad Residual Mínima) por citometría de flujo o PCR tras el tratamiento se considera el factor pronóstico más fidedigno



ATENCIÓN

Las hiperploidías confieren buen pronóstico salvo formas extremas: triploidía, tetraploidía



repeMIR

...las anomalías de los cr 5 y 7 hacen pensar en un pronóstico muy desfavorable (MIR)

MIR 05 (8135): En la Leucemia Aguda Linfoblástica, la identificación de factores pronósticos ha permitido reducir la toxicidad relacionada con el tratamiento a los pacientes considerados de bajo riesgo. Son factores que mantienen valor pronóstico favorable: Edad de 1 a 9 años, cifra de leucocitos inicial <25.000, ausencia de alteraciones citogenéticas de mal pronóstico, así como:

1. Sexo masculino.
2. Cuando la cifra de plaquetas es inferior a 5×10^9 /L.
3. La presencia de fiebre de más de 39°C al diagnóstico.
4. Si el porcentaje de blastos en sangre periférica supera el 50%.
5. La rapidez de la respuesta al tratamiento inicial (<10% de blastos en la médula realizada el día 14 después de comenzado el tratamiento).

MIR 09 (9167): Señale cuáles son las alteraciones citogenéticas de mal pronóstico en una Leucemia mieloblástica:

1. t(15;17).
2. t(8;21).
3. Monosomía 5, 7, cariotipo complejo.
4. Inversión Cromosoma 16.
5. Trisomía 8.

7. Tratamiento

- A. DE SOSTEN
- Transfusiones de hematíes y plaquetas irradiados previamente.
 - Tratamiento y prevención de infecciones: antibióticos profilácticos y antifúngicos.
 - Tratamiento sintomático.
- B. ESPECÍFICO:

	LAL	LAM
1-Inducción a la remisión completa (RC o ERM)	Poliquimioterapia 4 ó 5 semanas (MIR)	<ul style="list-style-type: none"> • Poliquimioterapia (MIR); • LM3: Acido transretinoico (6MIR) + quimioterapia con Idarubicina
2-Profilaxis del SNC (MIR)	MTX sistémico a dosis altas e intracraneal* (MIR)	No rutinaria
3-De consolidación o Intensificación (tras alcanzar la remisión)	<ul style="list-style-type: none"> • Niños de riesgo elevado y en todos los adultos • Se emplean ciclos diferentes al de inducción... manteniéndolos, máximo 6 meses (MIR). 	
Resultados: -Remisión completa -Supervivencia 5 años	70-90% >50 % niños (25% adultos)	60-80% 25% de jóvenes
Complicaciones del Tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> •Linfopenia; Infecciones: virales; neumonía por N. Carinii •Retraso del crecimiento; esterilidad; problemas cardíacos; cánceres secundarios 	
Recidivas **	TPH (si es posible) <ol style="list-style-type: none"> 1. En SNC: MTX + ARA C 2. En testículos: RT y Poliquimioterapia 3. Niños: Inducción + post remisión 	Mal pronóstico
TPH: Indicaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Si no se consigue la RC con quimioterapia convencional • Si recaen durante el tratamiento o en el primer año tras finalizarlo. • Una vez lograda la 1ª R.C.; si hay factores (cariotipo) de muy mal pronóstico; a continuación de la Qt de consolidación o como alternativa a ésta 	

* No está claro cuando se debe de iniciar la profilaxis del SNC, pero se acepta realizarlo junto al tratamiento de inducción.

**La mayoría de las recidivas asientan sobre la médula ósea. La meningitis leucémica es la localización más frecuente de las recidivas extramedulares. Se trata con RT+ Metotrexate con/sin Citarabina. La recurrencia en testículos se trata con RT. (Los pacientes con recidivas en SNC, testículo u otros tejidos, presentan riesgo de recidiva en la M.O. por lo que está indicado el tratamiento de reinducción.)

El ácido transretinoico reduce la mortalidad por CID del 20 al 2%. De elección en la LM3 continuándose de QT intensiva. Complicación: Sdme del ácido retinoico (aparece en las tres 1ª semanas de tratamiento como fiebre, disnea, dolor torácico, infiltrados pulmonares, derrames pleurales y pericárdicos, hipoxia). 10% fallecen. En pacientes resistentes se emplea el trióxido de arsénico.



El tratamiento de elección de la leucemia promielocítica aguda es el ácido transretinoico (6+)

MIR 00 Familia (6573): El ácido holo-trans-retinoico (ATRA) es una terapéutica especialmente eficaz en una de las siguientes variedades de leucemia:

1. Leucemia aguda linfoblástica.
2. Leucemia aguda promielocítica.
3. Leucemia mieloide crónica.
4. Leucemia linfática crónica.
5. Leucemia aguda megacariocítica.

MIR 00 (6825) Las distintas variedades de leucemia aguda mieloblástica se tratan con quimioterapia, pero en una de sus formas se asocia al tratamiento el ácido all-transretinoico (ATRA). ¿De qué variedad se trata?:

1. Leucemia aguda mieloblástica, M-1 de la clasificación FAB.
2. Leucemia aguda mielomonocítica, M-4 de la clasificación FAB.
3. Leucemia aguda monoblástica, M-5 de la clasificación FAB.
4. Leucemia aguda megacarioblástica, M-7 de la clasificación FAB.
5. Leucemia aguda promielocítica, M-3 de la clasificación FAB.

MIR 01 (7089) Señale de las siguientes opciones, cuál es el mejor tratamiento que se le puede ofrecer a un paciente joven diagnosticado de leucemia promielocítica aguda:

1. Si se dispone de hermano HLA idéntico es preferible realizar cuanto antes un trasplante alogénico tras el tratamiento quimioterápico de inducción.
2. La quimioterapia de inducción asociada a ácido transretinoico (ATRA) es la mejor alternativa y permite curar una proporción importante de pacientes.
3. El mejor tratamiento es el de intensificación con trasplante autólogo.
4. Lo más importante es la transfusión de plasma y plaquetas así como de heparina para controlar la coagulopatía de consumo que presentan estos pacientes al diagnóstico.
5. La terapia génica permite curar estos pacientes al conocerse que existe una translocación cr 15-17.

MIR 04 (7878): El tratamiento de inducción de la leucemia promielocítica aguda está basado en la siguiente combinación:

1. Arabinósido de citosina y una antraciclina.
2. Arabinósido de citosina, antraciclina y etopósido.
3. Ácido retinoico y antraciclina.
4. Vincristina-antraciclina y prednisona.
5. Methotrexate, ciclofosfamida y prednisona.

MIR 03 (7616): Los protocolos de tratamiento en la Leucemia Aguda Linfoblástica incluyen tratamiento sobre el sistema nervioso central con la administración intratecal de quimioterapia. ¿En qué momento se debe iniciar dicho tratamiento?:

1. Una vez conseguida la remisión completa.
2. Cuando estén normalizadas las cifras de plaquetas y neutrófilos.
3. Durante la fase de tratamiento de consolidación.
4. Sólo se realiza en los pacientes con infiltración del sistema nervioso central.
5. Cuando se inicia el tratamiento con quimioterapia.

Leer explicación en "Libro de MIREs Comentados"



ANULADA

MIR 05 (8133): En cuál de las siguientes subvariedades de la clasificación de las Leucemias agudas mieloides de la FAB se da de forma característica una translocación que afecta a los genes PML y RAR alfa (receptor alfa del ácido retinoico) determinando el gen híbrido PML-RAR alfa:

1. LAM M₁.
2. LAM M₃.
3. LAM M₅.
4. LAM M₆.
5. LAM M₇.

MIR 06 (8390): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?:

1. La leucemia linfoblástica infantil con fenotipo pre-B es de pronóstico más favorable si presenta la t(9.22).
2. La leucemia mieloblástica es más frecuente entre los pacientes tratados por enfermedad de Hodgkin tratados con agentes alquilantes.
3. El tratamiento de elección para el tratamiento de un paciente con leucemia mieloide crónica de más de 60 años, no candidato a trasplante, es la Hidroxiurea.
4. La leucemia linfática crónica de inmunofenotipo B es particularmente frecuente en la población japonesa.
5. El tratamiento inductor de diferenciación con ácido retinoico es especialmente eficaz para la leucemia mielomonocítica crónica.

8. DX diferencial (anexo)

	R. LEUCEMOIDE	LEUCEMIA
Definición	Leucocitosis reactiva con formas inmaduras (mielemia)	Proliferación de <u>blastos</u> en M.O. y extensión a sangre y otros ↓ tejidos
Blastos en s.p.	< 5%	++++
Leucocitos	↑ (< 50.000)	↑ (puede ser > 100.000)
Hematíes	↓	↓
Plaquetas	↑	↓
Eritroblastos	-	Infiltración leucémica (Blastos ≥ 30%)
Citogenética	Hiperplasia granulocítica	Alterada



RESUMEN DE LEUCEMIAS AGUDAS

1. GENERALIDADES DE LAS LEUCEMIAS

- Una leucemia es una proliferación neoplásica de células hematopoyéticas que tienen su origen en médula ósea y posteriormente invaden sangre periférica y otros tejidos.
- Se distinguen de los linfomas en que estos derivan en primer lugar de ganglios linfáticos.

1.1 CLASIFICACIÓN

A. SEGÚN DIFERENCIACION CELULAR:

- Agudas: proliferan células inmaduras (blastos), evolución rápida pero pueden curar con tratamiento. Tienen *hiato leucémico*
- Crónicas: proliferan células maduras. Evolución lenta, no suelen curar con tratamiento. Sin hiato leucémico.

B. SEGÚN ESTIRPE: Linfoides; No linfoides o mieloides; Mixtas

1.2 PATOGENIA

- Activación de un "Protooncogen". Se observan alteraciones citogenéticas características.
- Alteración de genes supresores de tumores (p53).
- Las células leucémicas proliferan en la médula, suprimiendo la hematopoyesis normal.

1.3 ETIOLOGIA

- La mayoría desconocida. Se han implicado factores genéticos, radiaciones, tóxicos –alquilantes–, virus, enfermedades hematológicas predisponentes, inmunodeficiencias, ...

2. LEUCEMIAS AGUDAS

- Es la neoplasia más frecuente en niños. En niños el 80% son leucemias linfoides agudas y en adultos la mayoría son leucemias mieloides agudas.
- Marcadores:
 - El CD34 aparece en ambas estirpes.
 - En las LAM aparecen: los bastones de Auer (gránulos primarios anormales en forma de palillo), la esterasa no específica, la mieloperoxidasa y el Sudán negro.
 - La fosfatasa ácida aparece en la LAL-T
 - El TdT es característico de LAL (- L3)
 - La serie linfóide se caracteriza por los CD1, CD2, CD3, CD5 y CD7 (*Leucemia linfóide T*); y por CD19 y CD20 (LLB).

2.1. LEUCEMIAS AGUDAS LINFOBLASTICAS

Son el 80% de las leucemias agudas en niños.

- La L1 es la más frecuente y la que mejor responde al tratamiento.
- La L3 se considera una leucemización de un linfoma Burkitt (t 8:14). TdT (-), PAS (-), Ig de superficie.
- La LAL común es la más frecuente y la de mejor pronóstico.
- La LLA Pre B tiene Ig en el citoplasma.
- La LLA B suele corresponderse con una L3. Es TdT (-) y tiene Ig en superficie. Tiene la t(8;14) que es la del Burkitt. Se ha relacionado con el c-myc. Gran hepatoesplenomegalia y afectación temprana del SNC.
- La LLA T es TdT (+). Tiene marcadores CD5 (+) y Fosfatasa Ácida (+). Es indistinguible del linfoma linfoblástico (único de estirpe T). Suele afectar a varones jóvenes, cursar con masa mediastínica e infiltrar el SNC.

2.2. LEUCEMIAS AGUDAS MIELOBLASTICAS O NO LINFOBLASTICAS

- La M2 o Diferenciada es la más frecuente y se asocia a la (t 8:21). Tiene gran número de bastones de Auer.
- La M3 o Promielocítica tiene frecuentes astillas citoplasmáticas, núcleo en hachazo, bastones de Auer, lisozima sérica, diátesis hemorrágica (tendencia al CID), translocación (15:17). Se trata con ácido transretinoico combinado a otros quimioterápicos: idarubicina (antraciclina).
- La M4 o Mielo-monocítica tiene alteraciones en el cromosoma 16, bastones de Auer y lisozima sérica.
- El subtipo M4 Eo se caracteriza por un aumento de eosinófilos en la médula ósea, afectación del SNC y una anomalía cromosómica (inversión del cromosoma 16). Tiene mejor pronóstico que la M4.
- La M5 o Monocítica aguda tiene frecuente localización extramedular. Junto con la M4 tiene mal pronóstico.
- La M6 o Eritroleucemia es PAS +, tiene glucoforina (grupos sanguíneos).
- La M7 o Megacarioblástica se relaciona con el síndrome de Down, anticuerpos antiglicoproteínas plaquetarias.
- Las M2, M4 y M5 son CD15 (+).

2.3. CLINICA

- Hay un síndrome de insuficiencia medular: anemia, granulopenia (infecciones frecuentes) y diátesis hemorrágica.
- Pueden acompañar a las leucemias agudas los dolores óseos, las adenopatías y la hepatoesplenomegalia; la aparición de masas mediastínicas así como la infiltración del SNC y testículo...
- Los cloromas, la CID (M3, M4, M5) y la afectación de la microcirculación son más frecuentes en las LAM.

2.4. DIAGNOSTICO Y FACTORES PRONÓSTICOS

Se basa en la detección de células leucémicas en médula ósea, sangre periférica o tejidos extramedulares. En la médula ósea hay infiltración de blastos mayor del 20% (criterio diagnóstico más importante). Sin embargo la O.M.S. diagnostica una LMA incluso con blastos <20% si asocia alguna lesión citogenética característica como puede ser la t(8:21) o la inv(16).

2.5. FACTORES PRONÓSTICOS

- Son factores de buen pronóstico:
 - En la LLA: la edad entre 2-10 años y en adultos de 16-30 años, sexo femenino, subtipo L1 y las hiperploidias. En todas ellas las primarias tienen mejor pronóstico que las secundarias.
 - En la LMA: el sexo femenino, edad menor de 60 años, subtipos M1, M2, M3, M4Eo, las translocaciones (8:21) y (15:17) y la inversión del cromosoma 16, un tiempo corto en alcanzar la remisión, la existencia de bastones de Auer y la baja expresión del gen de la multiresistencia a drogas (MDR).
- Las anomalías de los *cr* 5 y 7 hacen pensar en un pronóstico muy desfavorable.
- En las LAM son fundamentales de cara al pronóstico (antes de comenzar el tratamiento) la edad del paciente, la existencia de mielo-displasia y las alteraciones citogenéticas. Pero lo más importante es la Remisión Completa tras finalizar el tratamiento. En la actualidad, la determinación de la E.R.M. (Enfermedad Residual Mínima) por citometría de flujo o PCR tras el tratamiento se considera el factor pronóstico más fidedigno.

2.6. TRATAMIENTO

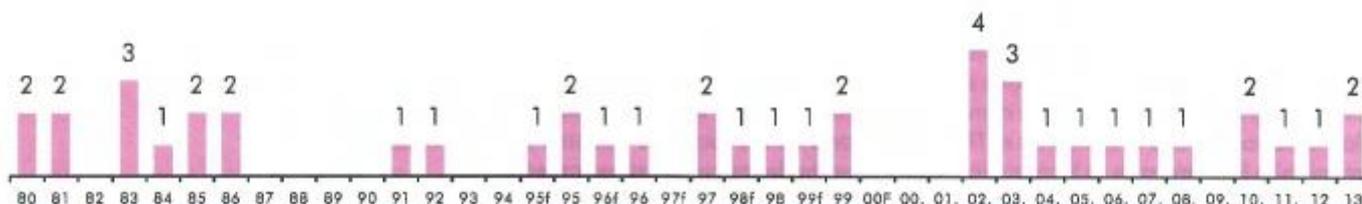
Consiste en un tratamiento en fases:

- ✓ Inducción a la remisión con poliquimioterapia (en la M3 se usa el Acido transretinoico);
- ✓ Profilaxis del SNC con Metrotexate sistémico e intratecal (no es rutinaria en la LAM),
- ✓ Tratamiento de consolidación (ciclos diferentes a los de inducción)
- Tiene mejor porcentaje de remisión completa y de supervivencia la serie linfoide que la mieloide.
- En las recidivas de la LAL se intenta el TPH. La mayoría de las recidivas asientan sobre la médula ósea.
- La meningitis leucémica es la localización más frecuente de las recidivas extramedulares.
- Si la recidiva asienta en los testículos está indicado la radiación local asociada a nuevo ciclo de quimioterapia de Inducción.
- El TPH se indica cuando no se consigue la RC con quimioterapia convencional; si recaen durante el tratamiento o en el primer año tras finalizarlo; o bien en LA con factores de muy mal pronóstico una vez lograda la 1ª RC, como alternativa a la quimioterapia de mantenimiento o a continuación de ésta.

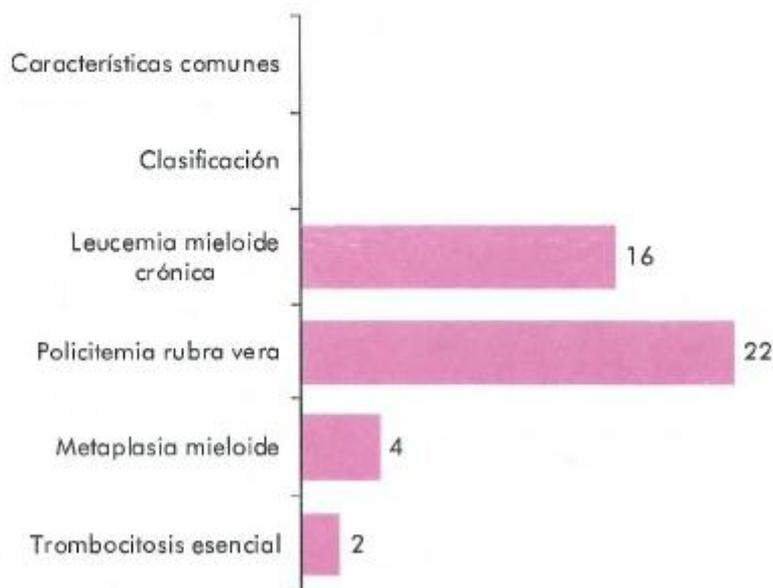
Síndromes mieloproliferativos crónicos

X

Número de preguntas del capítulo en el MIR



Número de preguntas de cada tema



Imprescindible

- Las características generales de todos ellos son: proliferación tumoral de células progenitoras pluripotenciales de estirpe mieloide, esplenomegalia, curso crónico, mutación del gen JAK2 y la contraindicación de los fármacos alquilantes en su tratamiento.
- La asociación de leucocitosis + esplenomegalia (signo físico más importante) tiene que recordarnos a la LMC (5MIR). Raramente se acompaña de adenopatías y en más del 95% de los pacientes demostramos la existencia del cr Ph o t(9:22) (3MIR). En su tratamiento, hoy en día es de elección el Imatinib, relegando al TPH como segunda línea de actuación. En su evolución puede transformarse en una LMA, muy resistente al tratamiento convencional.
- La Policitemia Vera se acompaña de una proliferación de las tres series sanguíneas y disminución progresiva de la EPO (12MIR). Dentro de los criterios mayores se encuentran: el aumento de la masa eritrocitaria y la mutación V617F del gen JAK2. En su tratamiento son imprescindibles las sangrías para evitar las trombosis (principal causa de muerte), asociadas o no a tratamientos quimioterápicos en función de la sintomatología del paciente.
- La Metaplasia Mieloide se acompaña de la mayor esplenomegalia conocida. En la analítica suele presentar la "morfología leucoeritroblástica" (3MIR).
- La Trombocitosis esencial se diagnostica una vez excluidos los anteriores síndromes mieloproliferativos, ya que no tiene criterios diagnósticos propios definitivos.
- Son causas de trombocitosis reactivas: ferropenia, inflamaciones crónicas, tumores, esplenectomía, hemorragias...

1. Características comunes

RECORDEMOS

- Proliferación neoplásica de células progenitoras pluripotenciales mieloides.
- **Esplenomegalia**.
- **Curso crónico** (salvo fases de transformación de unos en otros o evolución a leucemias agudas).
- **Contraindicado** el tratamiento con fármacos alquilantes
- **Mutación JAK2 V617F**
- **Cierto grado de fibrosis medular**
- **Elevación del ácido úrico, LDH y vitamina B₁₂**
- **Posibilidad de transformación de unos en otros (raro)**
- **Posibilidad de evolución a Leucemias agudas.**
- **Hiperplasia megacariocítica en médula ósea.**

2. Clasificación

- Leucemia mieloide crónica.
- Policitemia vera.
- Metaplasia mieloide agnógena.
- Trombocitosis esencial.

3. Leucemia mieloide crónica

- **Trastorno adquirido** que asocia una proliferación neoplásica de la serie mieloide al **cromosoma Filadelfia (crPh)**.
- El estudio citogenético muestra que el cr Filadelfia es un **trastorno adquirido** consistente en un intercambio de material genético entre los cr 9 y 22 (MIR).
- El estudio molecular pone de manifiesto cómo, el cromosoma 9 transloca el protooncogen Abelson al cromosoma 22 (región bcr), originando el oncogen **abl-bcr (2MIR)**.
- Esto da lugar a la **expresión de proteínas (p190 y p210)** que proporcionan ventajas de crecimiento a las células debido a su **actividad tirosinquinasa (MIR)**
 - El estudio citogenético muestra la presencia del **cr Ph+** en un **95% de los pacientes con LMC**; pero **no es exclusivo de esta enfermedad (aparece en algunas leucemias agudas)**.
 - El estudio molecular muestra el gen **bcr/abl** en **todos los cr Ph+** y en un tercio de los **Ph-** mediante PCR.

MIR 05 (8134): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones en relación a la Leucemia Mieloide Crónica es correcta?:

1. El cromosoma Ph se produce a partir de una translocación recíproca entre los cromosomas 15 y 17.
2. El cromosoma Ph aparece en precursores granulocíticos, eritroides, megacariocíticos, linfoides y fibroblastos medulares.
3. El cromosoma Ph es una alteración del cariotipo útil como marcador diagnóstico de la LMC pero sin relación con la patogenia de la enfermedad.
4. El oncogén BCR-ABL codifica una proteína (p210) con actividad tirosinquinasa aumentada.
5. El mesilato de imatinib es un fármaco citotóxico alquilante utilizado en la fase crónica de la enfermedad.

MIR 06 (8391): La **alteración citogenética** característica de la **leucemia mieloide crónica** es:

1. t(11;14).
2. Isocromosoma 6.
3. t(15;17).
4. t(9;22).
5. Trisomía 12.

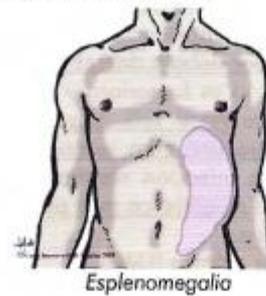
3.1. Patogenia



3.2. Clínica

A. PRESENTACION TÍPICA

- **Síndrome general** (astenia, anorexia, sudoración nocturna, adelgazamiento) más **esplenomegalia gigante (4MIR)** con molestias en hipocondrio izquierdo.



ATENCIÓN

La **esplenomegalia** es el signo físico más importante y más constante (80-90%) (MIR). Suele guardar relación con el número de leucocitos.

B. OTRAS PRESENTACIONES

- **Asintomática** (hallazgo casual): 15-20%.
- **Dolores óseos generalizados**.
- **Síndrome de leucostasis**: síntomas visuales, cefaleas, obnubilación, priapismo...
- **Hiperuricemia sintomática**: cólicos renales, gota.
- **Síndrome anémico y diátesis hemorrágica**.

ATENCIÓN

...mientras que la **esplenomegalia** es el dato más constante en la exploración física; la **palpación de adenopatías** y la **presencia de osteolisis** constituyen hallazgos infrecuentes (MIR) que obligan a pensar en la existencia de una crisis blástica extramedular.

3.3. Diagnóstico

A. ANALÍTICA

- **Anemia**.
- **Leucocitosis** (50-250.000) con desviación izquierda (5MIR) **sin hialo**, con pocos blastos.
- **Eosinofilia y basofilia** (2MIR).
- **Plaquetas elevadas** (o normales en número) y alteradas en su función (> 450.000 en un 50%).
- **Aumento de la vitamina B₁₂** (y de su capacidad de fijación por aumento de la producción en los granulocitos de transcobalamina I).
- **Aumento de úrico** (MIR) y de LDH.
- **Fosfatasa alcalina granulocítica baja o nula** (5MIR), al igual que en la HPN.
- **Cromosoma Filadelfia** en un 95% (3MIR).

(NOTA: existe una forma juvenil de la LMC en pacientes menores de 4 años con cromosoma Ph negativo, aumento de la hemoglobina fetal, monocitosis y trombocitopenia. Rara vez tienen transformación blástica y suelen morir por insuficiencia de algún órgano infiltrado.)

B. EXAMEN DE MEDULA OSEA

- Hiper celular con aumento de serie mieloide
- Blastos generalmente menores del 5%.
- Fibrosis reticulínica incipiente.



repeMIR

La disminución de la fosfatasa alcalina granulocítica es un parámetro de gran valor diagnóstico en el diagnóstico de la LMC (5+)

MIR 07 (8652): Mujer de 30 años que consulta porque en una revisión de empresa le han detectado un hemograma normal, con leucocitos $35 \times 10^9/L$ (60% segmentados, 12% cayados, 16% mielocitos, 4% meta mielocitos, 7% linfocitos, 1% monolitos), hemoglobina 12,7 g/L, VCM 89 fL, HCM 28 pg, reticulocitos $46 \times 10^9/L$ y plaquetas $389 \times 10^9/L$. La morfología eritrocitaria es normal. En el resto de análisis destaca un ácido úrico de 8 mg/dL y una LDH de 650 UI/L. Su estado general está conservado, sin ningún otro síntoma que una ligera sensación de astenia desde hace 2-3 meses. No ha perdido peso, no tiene fiebre ni ningún síntoma de infección ni de dolor. La exploración física muestra la presencia de una esplenomegalia de 1-2 traveses de dedo por debajo del reborde costal como único hallazgo. La paciente no es fumadora y no tiene antecedentes de interés excepto que hace seis meses se le practicó otro hemograma que mostró una cifra leucocitaria de $14 \times 10^9/L$, que se atribuyó a una infección respiratoria que resolvió sin problemas. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?:

1. Leucocitosis reactiva.
2. Leucemia mieloide crónica (LMC).
3. Mielofibrosis en etapa incipiente.
4. Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).
5. Síndrome mielodisplásico.

3.4. Fase de aceleración

- Normalmente hacia serie mieloide (MIR).
- Se observa en 1/3 de los pacientes.
- No existen criterios de aceptación generalizada, pero se acepta como diagnóstico la aparición de 2 o más de los siguientes (anexo):
 1. Fiebre y/o sudoración nocturna inexplicables.
 2. Esplenomegalia progresiva y resistente al tto.
 3. Trombocitosis $> 1.000 \times 10^9/L$, en ausencia de esplenectomía.
 4. Blastosis del 10-15% en s.p. o M.O.
 5. Adquisición de nuevas anomalías cromosómicas adicionales al Cromosoma Ph.



ATENCIÓN

...algunos enfermos fallecen en esta fase por infecciones o hemorragia, pero la mayoría acaban por presentar a los pocos meses criterios de crisis blástica

3.5. Crisis blástica

- La crisis blástica "auténtica" consiste en el paso sin solución de continuidad de la fase crónica a un cuadro superponible al de la leucemia aguda, con la invasión de la médula ósea, la sangre periférica y/o otros órganos por blastos. Ocurre en el 60% de los pacientes
- Las causas habituales de muerte en esta fase blástica son las infecciones, las hemorragias y la leucostasis.

3.6. Criterios de mal pronóstico

1. Edad avanzada.
2. Tamaño del bazo (proporcional al nº de leucocitos)
3. Recuento elevado de plaquetas, basofilia y eosinofilia intensas.
4. Presencia de blastos circulantes.
5. Alteraciones cromosómicas adicionales (doble Ph, 17q+...)

3.7. Tratamiento

A. FASE CRÓNICA

- a) Tratamiento curativo: TPH (2MIR). Única medida hasta ahora capaz de curar la LMC.
- Elimina el clon cr. Filadelfia positivo.
 - Curación: 70% / 5 años, en el grupo de elección:
 - Jóvenes (menores de 65 años).
 - Hermano HLA idéntico (TPH singénico).
 - Fase crónica: cuanto más precoz, más eficaz.
- b) Tratamiento No curativo: disminuye la masa celular pero no elimina el clon cr Ph (MIR)

> IMATINIB MESILATO (STI 571): inhibidor de transducción de señal de la proteína tirosinasa BCR/ABL.

Induce respuestas hematológicas completas en 97% en fase crónica de LMC y citogenética completa (desaparición del cr Ph) en el 74%,...si bien casi siempre existe enfermedad a nivel molecular. Administración oral, bien tolerado.

Ef. 2º: retención de líquidos, náuseas, calambres, diarreas, lesiones cutáneas. La mielosupresión, el hematológico más común.

~Los buenos resultados del tratamiento con Imatinib y la morbimortalidad del TPH alogénico han hecho que:

■ Se establezca recientemente al imatinib como tratamiento de primera línea de la LMC (MIR).

■ El TPH se considera en la actualidad como terapéutica de segunda línea para los pacientes con bajo riesgo para el mismo (jóvenes), mientras que en los demás enfermos se aconseja el uso de otro inhibidor de tirosinasa antes de considerar el trasplante (Farreras)

~Los resultados alentadores con imatinib han llevado a ofrecerlo como tratamiento de primera línea a pacientes de reciente diagnóstico, lo que incluyen aquellos que podrían beneficiarse con el trasplante...además la exposición previa al imatinib no afecta los resultados de un futuro trasplante (Harrison)

~En pacientes resistentes al Imatinib, se les ofrece otros fármacos (Dasatinib; Nilotinib), o un TPH.

> Otros (han sido desbancados por el imatinib).

❖ IFN α

❖ QUIMIOTERAPICOS: Hidroxiurea, Busulfán (2MIR)

❖ Alopurinol junto a ingesta hídrica y alcalinización de la orina, evitar la nefropatía hiperuricémica secundaria a los quimioterápicos.

B. FASE ACELERACIÓN Y CRISIS BLÁSTICA

- No hay tratamiento efectivo. Se usa el imatinib.
- Se intenta el TPH. Esplenectomía (muy raro).

3.8. Evolución y pronóstico

- La supervivencia ha aumentado gracias al imatinib: 90%/5 años. El 80-90% mueren por evolución a la crisis blástica.



ATENCIÓN

En la actualidad, la supervivencia media desde el diagnóstico es de 5 años aproximadamente (MIR). La supervivencia media es de sólo 4-5 meses desde el diagnóstico de la crisis blástica, por lo que se considera la hemopatía maligna de peor pronóstico.

MIR 02 (7353): ¿Cuál de los siguientes hallazgos es el más característico de la leucemia mieloide crónica?

1. El cromosoma Filadelfia.
2. La esplenomegalia palpable.
3. La disminución de la fosfatasa alcalina granulocitaria.
4. El aumento del ácido úrico sérico.
5. El reordenamiento del gen bcr/abl.

MIR 02 (7354): En un paciente de 25 años, diagnosticado de leucemia mieloide crónica hace seis meses. ¿Cuál, entre los siguientes, es el tratamiento con mejor resultados?

1. El interferón alfa.
2. El busulfán.
3. La hidroxiurea.
4. El trasplante alogénico de progenitores hemopoyéticos a partir de un hermano HLA-compatible.
5. El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

NOTA: en la actualidad se trataría con Imatinib

MIR 04 (7875): El tratamiento de primera línea de un paciente de 65 años de leucemia mieloide crónica en primera fase crónica debe basarse en:

1. Quimioterapia intensiva hasta alcanzar la remisión completa.
2. Hidroxiurea oral para mantener valores leucocitarios normales.
3. Imatinib mesilato de forma indefinida.
4. Interferón alfa hasta máxima respuesta citogenética.
5. Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

MIR 03 (7615): Un hombre de 60 años presenta molestias en hipocondrio izquierdo desde hace 5 meses. El hemograma muestra 50 x 10⁹ leucocitos/l con neutrofilia, basofilia, eosinofilia y presencia de formas inmaduras mieloides, hemoglobina 14 g/dl y 450 x 10⁹ plaquetas/l. En la exploración física destaca una esplenomegalia palpable a 4 cm del reborde costal. Indique cuál sería su actitud inicial:

1. Realizar TAC abdominal en busca de adenopatías para estadiaje.
2. Esplenectomía diagnóstica y terapéutica.
3. Realizar estudio citogenético y molecular para establecer el diagnóstico.
4. Iniciar quimioterapia intensiva de forma urgente.
5. Radioterapia esplénica.

MIR 10 (9379): Un paciente de 69 años acude al servicio de urgencias por debilidad, fatiga y epistaxis de repetición. El hemograma muestra anemia (hemoglobina 8,5 g/dl), leucopenia (leucocitos 1200/mm³) y trombopenia (plaquetas 35000/mm³). ¿Cuál es el diagnóstico MENOS probable?:

1. Aplasia medular.
2. Síndrome mielodisplásico.
3. Leucemia mieloblástica aguda.
4. Leucemia mieloide crónica.
5. Mielofibrosis.

4. Policitemia rubra vera

Trastorno neoplásico de la célula progenitora asociado a una proliferación excesiva de precursores eritroides, de granulocitos y megacariocitos con aumento primario de la masa eritrocitaria, elevación de la hemoglobina y hematocrito y disminución secundaria de eritropoyetina (12MIR).

RECORDEMOS

Lo que define a la policitemia no es el incremento de la hemoglobina ni del hematocrito o del número de hematíes sino el de la masa globular total o panmielosis

- No se relaciona con radiaciones ni tóxicos.
- Más frecuente entre los 50-70 años con ligero predominio en varones.

4.1. Criterios diagnósticos

CRITERIOS de la O.M.S (2007)

MAYORES	MENORES
I. Hb > 185 g/L en ♂ ó Hb > 165 g/L en ♀ ó Masa eritrocitaria > 25% ∅	a) Biopsia medular hiper celular con hiperplasia trilíneal b) Disminución de EPO sérica c) Crecimiento endógeno de colonias eritroides in vitro
II. <u>Mutación V617F del gen JAK2 (2MIR)</u> o mutación del exón 12	

Diagnóstico: I+II + 1 criterio menor, ó I + 2 menores

•NOTA: La Mutación JAK2 V617F está presente en el 90% de los pacientes con PV. El gen JAK2 codifica la proteína que regula al receptor de la Epo. La mutación de este gen hace que el citado receptor esté permanentemente activado, independientemente de la Epo. No es exclusiva de la PV.

•La confirmación de la policitemia vera requiere una determinación aumentada de la masa eritrocitaria con Cr⁵¹ y del volumen plasmático (MIR). Si no están aumentados ambos, se excluye policitemia vera. (Sería entonces un aumento relativo de la cantidad de hemoglobina: tratamiento diurético, sdme de Gaisböck).



repeMIR

En la Policitemia hay ↑ de la masa eritrocitaria sin aumento de la eritropoyetina (12+)

MIR 08 (8910): La policitemia vera NO se asocia con:

1. Leucocitosis.
2. Trombocitosis.
3. Niveles elevados de B12.
4. Niveles elevados de eritropoyetina.
5. Esplenomegalia.

MIR 11 (9625): La mutación del gen JAK-2 constituye uno de los criterios mayores de diagnóstico en una de estas patologías:

1. Policitemia Vera
2. Leucemia Mieloide Aguda tipo M4 de la FAB.
3. Síndrome Mielodisplásico tipo Anemia Refractaria.
4. Leucemia Mieloide Crónica.
5. Leucemia Mielomonocítica Crónica.

MIR 12 (9860): Un hombre de 58 años, no fumador y sin antecedentes personales relevantes, es ingresado en la planta de neurología por un accidente cerebrovascular agudo isquémico. Su hemograma muestra 18.5 g/dl de hemoglobina con un hematocrito de 60%. Todos los siguientes datos concuerdan con el diagnóstico de Policitemia Vera EXCEPTO uno. Señálelo:

1. Niveles de eritropoyetina séricos elevados.
2. Presencia de la mutación V617F del gen JAK-2.
3. Esplenomegalia moderada.
4. Presencia de prurito "acuágeno" y eritromelalgia.
5. Presencia de leucocitosis neutrofilica y trombocitosis.

4.2. Clínica

Comienzo gradual en la edad media de la vida con curso lentamente progresivo.

A. SINTOMATOLOGIA GENERAL

•Fiebre, pérdida de peso, HTA, sudoración, úlceras pépticas (MIR), prurito que empeora con el baño en agua caliente (2MIR) por aumento de la histamina, plétora venosa, cianosis, congestión de las venas retinianas, eritromelalgia: eritema, ardor y dolor urente en las extremidades inferiores; una complicación debido al aumento de la agregación plaquetaria (MIR).

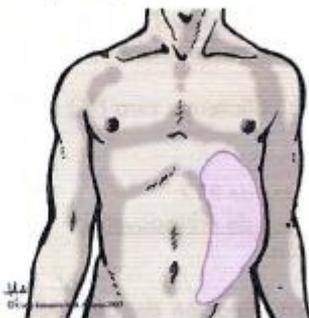
B. SÍNDROME DE HIPERVISCOSIDAD (2MIR)

•Provoca disminución flujo sanguíneo (cefalea, parestesias en las extremidades, vértigo, astenia, dificultad para concentrarse,...). Fenómenos trombóticos sobre todo venosos.



Clinica de la Policitemia Vera

C. ESPLENOMEGALIA (4MIR)



Esplenomegalia

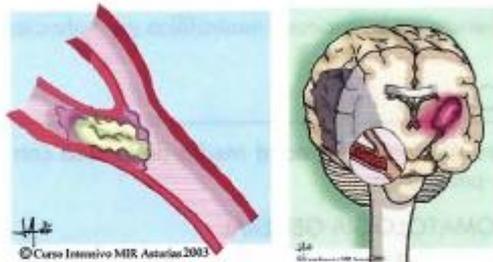
D. COMPLICACIONES

•Por funcionamiento anormal de las plaquetas, alteración de la coagulación e hiperviscosidad, pero fundamentalmente por la eritrocitosis.

- a) Trombosis: principal causa muerte (MIR). Principalmente venosas, pero también arteriales (ACV, Síndrome de Budd-Chiari) (MIR).
- b) Hemorragias.

RECORDEMOS

... las trombosis son la principal causa de muerte tanto en la P. Vera como en la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna.



Trombosis y Hemorragias

E. FASE "GASTADA O QUEMADA"

•Cuadro típico de hepatomegalia y esplenomegalia intensa, y anemia asociada a intensa mielofibrosis. En esta fase paradójicamente, el tratamiento se debe encaminar a dar estimulantes de la médula ósea para corregir las citopenias (transfusiones, anabolizantes...).

Pregunta vinculada a la imagen

MIR 13 (10030): Paciente de 48 años fumador. Consulta por crisis de enrojecimiento simétrico y bilateral en ambos pies acompañado de dolor urente (imagen). La exploración general, el examen neurológico y los pulsos periféricos son normales. En la analítica destaca: Hb 16,8 g/dl, leucocitos 12.400/mm3, plaquetas 720.000/mm3. Bioquímica: Glucosa 87 mg/dl, Creatinina 0,7 mg/dl, Proteínas 7,5 g/dl, Calcio 9,4 mg/dl, GOT 40 U/L, GPT 35 U/L, GGT 64 U/L, FA 124 U/L, LDH 187 U/L, VSG 24 mm/h. Hemostasia e inmunoglobulinas normales. Serología frente a virus de hepatitis B y C negativa. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?



1. Livedo reticularis.
2. Eritromelalgia.
3. Enfermedad de Buerger.
4. Mastocitosis sistémica.
5. Crioglobulinemia mixta.

Pregunta vinculada a la misma imagen

MIR 13 (10031) (32): ¿Cuál de las siguientes apoyará el diagnóstico de la enfermedad de base?

1. Biopsia cutánea.
2. Microangiografía.
3. Determinación de crioglobulinas.
4. Triptasa sérica.
5. Estudio de mutación JAK 2.

4.3. Analítica

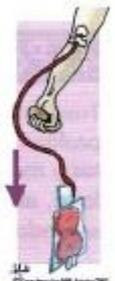
- Aumento de las cifras de hematíes, del hematocrito y de la hemoglobina (6MIR). Los hematíes suelen ser microcíticos e hipocrómicos
- Panmielosis: aumento de la masa eritrocitaria, leucocitosis (4MIR), trombocitosis (6MIR), basofilia,...
- Eritropoyetina baja (12MIR) y VSG baja.
- Aumento de la FAG (3MIR).
- Aumento de la Vitamina B₁₂ (2MIR).

4.4. Tratamiento

El óptimo todavía no está establecido.

A. DE ATAQUE

•Sangrías: tratamiento de ataque de elección (MIR): 300-500 cc/48h para bajar el hematocrito y para mantenerlo entre el 42-44%.



ATENCIÓN

Las flebotomías permiten al principio, disminuir la viscosidad y normalizar la masa eritrocitaria. Posteriormente, las sangrías periódicas sirven para mantener la masa eritrocitaria dentro de los límites normales y para inducir un estado de déficit de hierro que impide la expansión acelerada de la masa de los hematíes.



ATENCIÓN

El déficit de hierro provocado por la sangría unido a la propia enfermedad tienen tendencia a aumentar la cifra de plaquetas, pero no hay correlación entre la trombocitosis y la trombosis, pero sí existe una gran correlación entre la eritrocitosis y la trombosis en esta enfermedad

B. DE MANTENIMIENTO

- a) Menores de 75 sin factores de riesgo vascular: sangrías periódicas.
- b) Menores de 75 años con trombosis, factores de riesgo vascular, trombocitosis intensa (MIR) o elevados requerimientos de sangrías: sangrías e hidroxiurea. Si son <50 años se utiliza IFN α ó anagrelide.
- c) Mayores de 75 años: sangrías y Fósforo³² (más manejable, pero leucemógeno).

C. OTROS TRATAMIENTOS

- a) Antiagregantes: dosis bajas de AAS reducen el riesgo de complicaciones trombóticas no mortales (IAM, TEP). Recomendado en todos los pacientes sin historia de hemorragias.
- b) Contraindicados los alquilantes: aumenta la incidencia de Leucemia aguda.

4.5. Evolución y pronóstico

- Supervivencia con tratamiento: 10-12 años.
- Un 30% evolucionan a metaplasia mieloide y un 15% a Leucemias agudas (estirpe mieloide).



- IFN α si <50 años
- Anagrelida si <50 años con trombocitosis intensa
- P³² si >75 años

4.6. Poliglobulias: diagnóstico diferencial

	P. VERA	POLIGLOBULIA SECUNDARIA	POLIGLOBULIA RELATIVA o ESPÚREA
Volemia	↑	↑	↓/e
Masa eritrocitaria	↑ (MIR)	↑	↑
Esplenomegalia	Si (MIR)	No	No
Leucocitosis	Si	No	No
Trombocitosis	Si (MIR)	No	No
Basofilia	Si	No	No
FAG	↑ (MIR)	∅	∅
Médula ósea	Hiperplasia global	Hiperplasia antróide	∅
Eritropoyetina	↓ (MIR)	↑ (MIR)	∅

*Causa más frecuente de policitemia

MIR 02 (7352): Son causas potenciales de eritrocitosis las siguientes excepto:

1. Hipoxemia crónica.
2. Exceso de carboxi hemoglobina.
3. Hipernefroma.
4. Síndrome de Cushing.
5. Hipoandrogenemia.

MIR 03 (7755): En un hemograma rutinario de un paciente no fumador de 65 años, se obtienen los siguientes parámetros: concentración de hemoglobina 19 g/dl, valor hematocrito 55%. La masa eritrocitaria medida por dilución de hematíes marcados con Cr⁵¹ y los niveles de eritropoyetina sérica están elevados. La saturación arterial de oxígeno es del 95%. ¿Cuál, entre los siguientes, es el diagnóstico más probable?

1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
2. Policitemia vera.
3. Policitemia espúrea.
4. Carcinoma renal.
5. Carboxihemoglobinemia.

5. Metaplasia mieloide

Sinónimos: Metaplasia mieloide Agnogénica, Osteomieloesclerosis, Mielofibrosis Idiopática.

5.1. Epidemiología

- Edad media de la vida, hombres afectados con la misma frecuencia que las mujeres.

5.2. Etiología

Idiopática, radiaciones, carcinomatosis diseminada, tuberculosis, osteopetrosis, enfermedad de Paget...

5.3. Fisiopatología y clínica

- Fibrosis de la médula ósea con hematopoyesis extramedular (metaplasia mieloide) sin causa conocida.
- Cursa en tres fases: mielofibrosis, metaplasia mieloide y osteosclerosis.

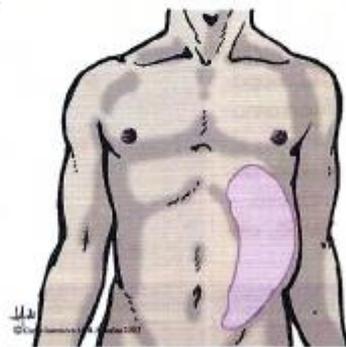
A. MIELOFIBROSIS

- Disminución de leucocitos, plaquetas y hemafes por sustitución medular → síndrome de insuficiencia.
- Es secundaria a aumento reactivo de fibroblastos (los fibroblastos no forman parte del clon neoplásico).
- Biopsia de médula ósea: aumento de fibroblastos, reticulina y colágeno. Aumento de megacariocitos atípicos que producen FCDP (Factor Crecimiento Derivado de las Plaquetas) que estimula fibroblastos y osteoblastos.

B. METAPLASIA MIELOIDE

Hematopoyesis extramedular (MIR)

- Esplenomegalia masiva (dato más frecuente) (3MIR) y hepatomegalia.



Esplenomegalia gigante

- FAG aumentada (50%) (MIR).
- Anemia; por secuestro, déficit de folato o hierro.
- Leucocitos y plaquetas: lo más frecuente es encontrar leucocitosis con desviación izquierda y plaquetas disfuncionantes (con frecuentes las trombosis y hemorragias).

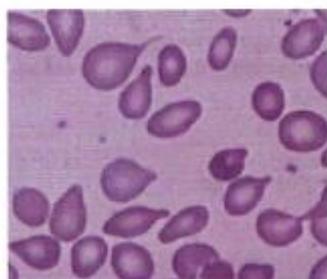
- Reacción Leucoeritoblástica: leucocitosis izquierda, (formas mieloides inmaduras: blastos en sangre periférica (MIR), hematíes en lágrima: dacriocitos (MIR)



Dacriocitos

C. OSTEOESCLEROSIS

- Produce dolores óseos, aumento de fosfatasa alcalina sérica y aumento densidad radiológica.



Dacriocitos

5.4. Diagnóstico

- Fibrosis de la médula ósea SIN causa aparente
- Esplenomegalia gigante.
- Anemia normocítica + reacción leucoeritoblástica.
- Punción medular infructuosa: "aspirado seco", → diagnóstico por biopsia medular:
 - Hiperplasia hematopoyética localizada.
 - Fibrosis reticulínica, fibrosis colágena.
 - Osteoesclerosis.
- Han de evitarse la biopsia hepática o la punción esplénica por el peligro de hemorragia que supone el mal funcionamiento de las plaquetas
- El 50% presentan la mutación V617F del gen JAK2

MIR 02 (7496): Todas las enfermedades que a continuación se indican pueden provocar esplenomegalia. Entre ellas, indique la que exhibe esplenomegalia de mayor grado (con borde esplénico inferior a más de 20 cm. de reborde costal) de forma más constante:

1. Metaplasia mieloide.
2. Cirrosis hepática con hipertensión portal.
3. Endocarditis bacteriana.
4. Fiebre tifoidea.
5. Amiloidosis.

Hay muchas enfermedades que se asocian con aumento del tamaño esplénico (bazo >8 cm por debajo del reborde costal), pero algunas de ellas se caracterizan por una esplenomegalia masiva costal y/o más de 1000 gramos. Entre estas se encuentran:

- Leucemia mieloide crónica,
- Policitemia vera,
- Linfomas,
- Leucemia de células peludas,
- Mielofibrosis con metaplasia mieloide,
- Anemia hemolítica autoinmune, ...

MIR 10 (9378): Paciente con los siguientes parámetros en sangre periférica: Hb 10,5 gr/dl, leucocitos 11.000/ul con 40% segmentados, 10% cayados, 5% metamielocitos, 4% mielocitos, 1% eosinófilos y 1% basófilos. Normoblastos 5%. Plaquetas 300.000/ul. Morfología de serie roja en sangre: anisopoiquilocitosis y dacriocitos. En la exploración se palpa esplenomegalia de 12 cm bajo reborde costal. ¿Qué diagnóstico, entre los siguientes, le sugieren estos datos?

1. Leucemia Mieloide Aguda tipo M6 (Eritroleucemia).
2. Trombocitemia Esencial.
3. Mielofibrosis Primaria.
4. Leucemia linfoblástica aguda.
5. Leucemia mielomonocítica crónica.

5.5. Tratamiento

NO SE DISPONE de una terapéutica eficaz salvo el TPH. Si son asintomáticos, mejor la abstención terapéutica.

A. TRASPLANTE DE PROGENITORES

Es la única opción curativa.

B. ANABOLIZANTES

Para intentar controlar la anemia

C. QUIMIOTERAPIA

• Hidroxiurea, de elección.

• Anagrelida para trombocitosis intensa resistente

D. ESPLENECTOMIA

Restricción para esplenomegalia sintomática y resistente.

5.6. Evolucion y pronóstico

- Supervivencia media 4-6 años.
- Un 10% evolucionan a Leucemia aguda.
- La causa más frecuente de muerte son las infecciones, seguido de hemorragias y ACV.
- El grado de anemia y de trombocitopenia son los principales factores pronósticos desfavorables

6. Trombocitosis esencial

- Hiperplasia megacariocítica en médula ósea con aumento marcado de plaquetas *disfuncionantes, dismórficas y gigantes* en sangre periférica.
- Más frecuente entre 50-80 años con predominio claro en mujeres. Un 25% se diagnostican antes de los 35 años

6.1. Clínica

- 2/3 asintomáticos al diagnóstico.
- La forma de presentación más frecuentes son las hemorragias (*Harrison*) y trastornos en la microcirculación (*Farreras*)
- Trombosis arterial y venosa: Territorio portal, cerebral, digital (eritromelalgia).
- Esplenomegalia (infrecuente); *evolución a atrofia del bazo por infartos embólicos.*

Infartos esplénicos con atrofia secundaria



RECORDEMOS

...también se ven los infartos esplénicos con una "autoesplenectomía" parcial en la drepanocitosis

6.2. Criterios diagnósticos

- Plaquetas superiores a 1.000.000 en ausencia de otra causa comprobada al menos en dos ocasiones (*Farreras*: 600.000).



ATENCIÓN

El verdadero diagnóstico se realiza excluyendo las restantes enfermedades mieloproliferativas (MIR)

- Un 50-60% presentan la mutación V617F de JAK2
- Ausencia de cromosoma Filadelfia; de fibrosis colágena de la médula; de trombocitosis reactiva...
- Hemoglobina ≤ 13 g/dl o volumen normal de eritrocitos.
- Hierro medular presente o fallo de incremento de la hemoglobina (< 1 g/dl) tras 1 mes a tratamiento con hierro.

6.3. Tratamiento

- No existe terapia específica.
- Recordar que la T.E. afecta más la calidad de vida que la supervivencia de estos pacientes.
- Asintomáticos, no suelen tratarse
- Finalidad del tratamiento: prevenir complicaciones
- Contraindicada la esplenectomía (puede \uparrow la trombocitosis).



TRATAMIENTO

- ✓ Hidroxiurea, agente más utilizado en edad > 60 años.
- ✓ AAS, si síntomas de microoclusión vascular.
- ✓ Anagrelida, para controlar las cifras de plaquetas.
- ✓ IFN, en jóvenes y en embarazo al no atravesar la BFP.
- ✓ TPH, opción curativa.

6.4. Evolución y pronóstico

- Supervivencia probablemente mayor de 15 años...No difiere de la población control.
- Un pequeño porcentaje evolucionan a metaplasia mieloide o leucemia aguda.
- Las complicaciones vasculares constituyen la principal causa de muerte

MIR 99 FAMILIA (6063): El diagnóstico de la trombocitemia esencial se basa fundamentalmente en:

1. La presencia de esplenomegalia.
2. La cifra de plaquetas superior a 1.000.000 /mm³.
3. La exclusión de las restantes entidades mieloproliferativas crónicas.
4. El aumento importante de los megacariocitos medulares
5. Presencia de anomalías morfológicas plaquetarias

6.5. Trombocitosis reactiva

- Tumores (MIR).
- Hemorragias (MIR).
- Inflamación/infección (MIR).
- Esplenectomía.
- Ferropenia (MIR).
- Otras: cirugía previa, sdmes mieloproliferativos y mielodisplásicos, hemólisis, trombocitosis reactiva familiar

MIR 03 (7608): ¿En cuál de las siguientes circunstancias es EXCEPCIONAL la existencia de trombocitosis reactiva?:

1. Hemorragias.
2. Neplasias epiteliales.
3. Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación.
4. Anemia ferropénica.
5. Infecciones.



RESUMEN DE SD. MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS

1. GENERALIDADES

- Son un conjunto de síndromes con unas **características en común**: son proliferaciones neoplásicas de células progenitoras mieloides, sufren una fibrosis medular con el tiempo, cursan con aumento del ácido úrico, LDH, y vitamina B12; tienen una **importante esplenomegalia**, y una posibilidad de transformación de unos en otros así como una posible evolución a leucemias agudas (estirpe mieloide). Tienen un curso crónico. En general se **contraindican los alquilantes** como tratamiento.

2. LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

- Trastorno adquirido que consiste en una proliferación neoplásica de la serie mieloide asociada al **Cromosoma Philadelphia o Ph** (moleculamente es el gen *bcr/abl*, reflejo del intercambio de material genético entre los cromosomas 9 y 22). Predomina en jóvenes (alrededor de los 30-40 años).
- **Clínica**: cursa como un síndrome general más **esplenomegalia gigante** (signo clínico más importante y más constante). La palpación de adenopatías y la presencia de osteolisis constituyen hallazgos *infrecuentes* que obligan a pensar en la existencia de una crisis blástica extramedular.
- **Diagnóstico**: leucocitosis sin hiato, cromosoma Philadelphia en 95%, y la fosfatasa alcalina granulocítica baja.
- El 80% de los pacientes mueren durante la fase blástica (cuadro superponible al de una leucemia aguda)
- Las **causas habituales de muerte** en esta fase blástica son las infecciones, las hemorragias y la leucostasis.
- El **tratamiento curativo** en fase crónica es el **TPH alogénico** ya que elimina el clon cromosoma Philadelphia positivo (mejor respuesta si el donante es un hermano HLA-compatible, y si se realiza en fase inicial -crónica- de la enfermedad).
- **Tratamiento no curativo** (de control) disminuye la masa celular, pero no elimina el clon cromosoma Philadelphia:
 - **IMATINIB**: tratamiento de primera línea de la LMC en fase crónica, desplazando a los TPH. En resistentes: Dasatinib, Nilotinib
 - **QUIMIOTERÁPICOS**: **HIDROXIUREA** (de elección), **BUSULFAN** (reservado para pacientes ancianos).
- 90% tienen supervivencia superior a 5 años gracias al imatinib.

3. POLICITEMIA RUBRA VERA

- Trastorno neoplásico que cursa con una proliferación excesiva de precursores eritroides (también granulocitos y megacariocitos). Cursa con aumento de la hemoglobina y hematocrito y **disminución secundaria de Eritropoyetina**. Lo que la define es el aumento de la masa globular total.
- **NUEVOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS** de la O.M.S:

Crterios mayores	Crterios menores
I. Hb > 185 g/L en ♂ ó > 165 g/L en ♀ ó masa eritrocitaria > 25% de Ø II. Mutación V617F de JAK2 o mutación del exón 12	a) Biopsia medular hiper celular con hipleplasia trilineal b) Disminución de EPO sérica c) Crecimiento endógeno de colonias eritroides in vitro

- La confirmación requiere la determinación de la masa eritrocitaria con Cr 51.
- **Clínica**: síndrome general, hiperviscosidad, esplenomegalia, eritromelalgia, prurito acuógeno. Las complicaciones principales son las trombosis (principal causa de muerte de la Policitemia vera y de la HPN). Estas, están relacionadas con la eritrocitosis y alteraciones de la hemostasia, no guardando relación con el aumento del número de plaquetas.
- El **tratamiento** de ataque consiste en **Sangrías**. De mantenimiento: sangrías asociadas a **HIDROXIUREA** (IFN ó **ANAGRELIDE** en <50 años y **FOSFORO 32** en mayores de 75 años). Antiagregantes: *dosis bajas* de AAS. Contraindicados los alquilantes.
- Sobreviven unos 10-12 años.

Hay que hacer diagnóstico diferencial con otras causas de poliglobulia o eritrocitosis secundaria: hipoxemias crónicas (EPOC, fumadores, apnea del sueño...), neoplasias productoras de EPO (feocromocitoma, hipernefoma, tumores hepáticos, ováricos, uterinos...), enfermedades renales, síndrome de Cushing o la EPO exógena.

4. METAPLASIA MIELOIDE AGNOGÉNICA

- Consiste en una fibrosis de la médula ósea con hematopoyesis extramedular.
- En la **clínica** hay una primera fase de mielofibrosis, secundaria al aumento reactivo de fibroblastos (no forman parte del clon neoplásico). Se produce una pancitopenia por sustitución de la médula por tejido fibrótico.
- La **metaplasia mieloide** (hematopoyesis extramedular), secundaria a la fase anterior, provoca una **esplenomegalia masiva** que suele sobrepasar a más de 20 cm del reborde costal (dato más frecuente) y hepatomegalia. Hay **reacción leucoeritroblástica**: anemia con formas blásticas en sangre periférica y hematíes en lágrima; leucocitos elevados con desviación izquierda y plaquetas disfuncionantes.
- La **osteoesclerosis** produce dolores óseos, aumento de la F.A. sérica y aumento de la densidad radiológica.
- La FAG está aumentada
- El **diagnóstico** consiste en demostrar una fibrosis de la médula sin causa aparente (se precisa biopsia medular) asociada a una esplenomegalia gigante.
- El **tratamiento específico no existe**; es sólo sintomático. El quimioterápico de elección es la Hidroxiurea. Están contraindicados los alquilantes. El único tratamiento curativo es el TPH.
- Las principales causas de muerte son las infecciones, seguido de hemorragias y de ACV.
- Un grado importante de anemia y trombocitopenia se consideran factores pronósticos desfavorables.
- Supervivencia media de 5 años.

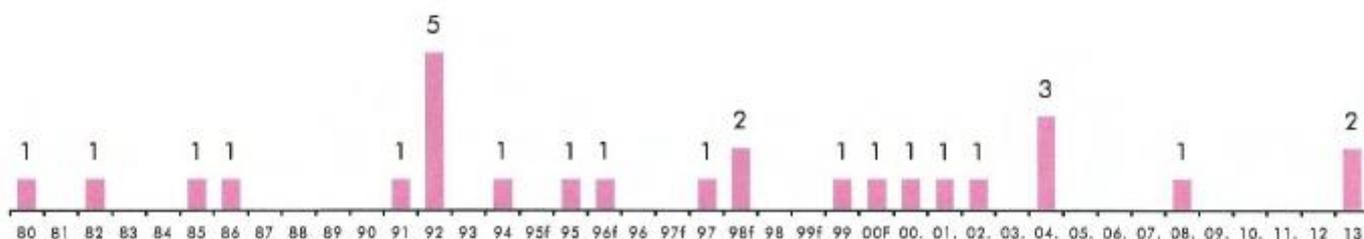
5. TROMBOCITOSIS ESENCIAL

- Es una hiperplasia megacariocítica en médula ósea con aumento marcado de plaquetas gigantes disfuncionantes y dismórficas en sangre periférica.

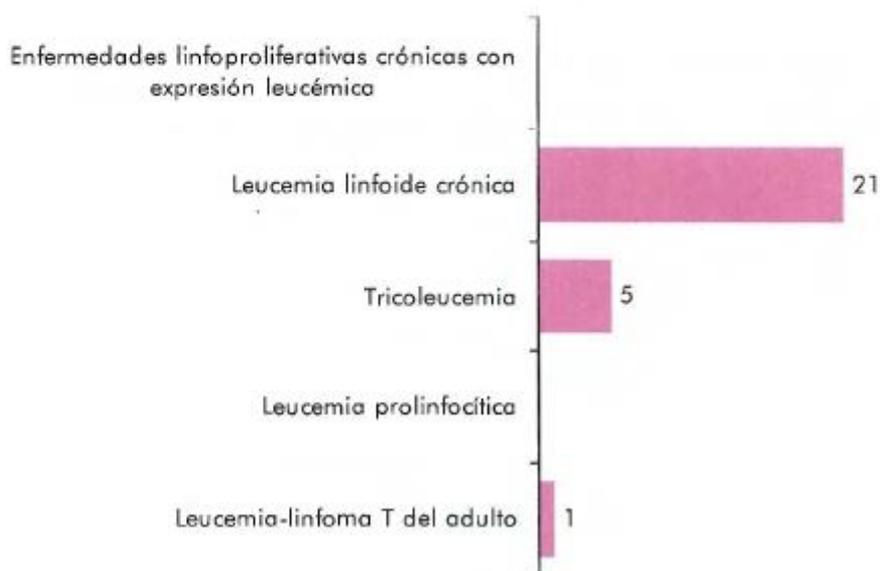
- **Clínica:** 2/3 son asintomáticos. La forma de presentación más frecuente son las hemorragias. También son frecuentes las trombosis arterial y venosa, así como la clínica secundaria a trastornos de la microcirculación. La esplenomegalia es menos frecuente que en los anteriores y puede evolucionar a atrofia esplénica por infartos.
 - Los **criterios diagnósticos** se centran en la elevación del número de plaquetas con ausencia de criterios diagnósticos de los tres síndromes anteriores.
 - No requieren tratamiento los jóvenes asintomáticos
 - **El tratamiento** consiste en administrar hidroxiurea, anagrelida o IFN en pacientes más jóvenes. **AAS**, si síntomas de microoclusión vascular. Se contraindica la esplenectomía.
 - Tiene una supervivencia alta, constituyendo las complicaciones vasculares, la causa más importante de muerte.
- ❖ **Causas de trombocitosis reactivas:** tumores, infecciones; inflamaciones crónicas, hemorragias, esplenectomía, ferropenia...

Enfermedades linfoproliferativas

Número de preguntas del capítulo en el MIR



Número de preguntas de cada tema



Imprescindible

- La LLC se considera la forma de presentación leucémica de un linfoma no Hodgkin; el linfoma linfocítico de células pequeñas.
- La forma de presentación suele ser casual; o bien en forma de adenopatías o de infecciones de repetición secundarias a la hipogammaglobulinemia (5MIR) que presentan con frecuencia.
- Es la leucemia donde con mayor frecuencia se presentan fenómenos autoinmunes asociados (anemia y/o trombopenia) (5MIR)
- Una leucocitosis con linfocitosis superior al 75% (7MIR), o bien la "dualidad de marcadores" (marcadores de linfocito B junto al CD5) (3MIR) son claves para su diagnóstico.
- Encontrar sombras de Gumprecht en un frotis (linfocitos rotos), sugiere Leucemia Linfática Crónica (2MIR).
- El tratamiento se basa en la clasificación de Binet: un estadio A no es necesario tratarlo (3MIR). Si presentan anemia y/o trombopenia se considera directamente ya un estadio C.
- La Fludarabina se considera hoy en día el tratamiento de elección, en combinación con otros quimioterápicos.
- A diferencia de la LMC, la LLC raramente evoluciona a una leucemia aguda.
- La tricoleucemia se caracteriza por pancitopenia + esplenomegalia y aspirado "seco" de médula ósea (3MIR).

1. Enfermedades linfoproliferativas crónicas con expresión leucémica

	B	T
LLC *	90%	5%
Prolinfocítica	+++	
Tricoleucemia	+++	
Linfomas leucemiados	+++	
Leucemia de células plasmáticas	+++	
Leucemia-linfoma T del adulto		+++
Linfomas cutáneos de células T		+++

2. Leucemia linfoide crónica

- Síndrome proliferativo de *linfocitos maduros inmunoincompetentes* en médula ósea, sangre periférica, bazo y ganglios linfáticos.
- El tipo de leucemia más frecuente en adultos.
- Es considerada la forma leucémica del linfoma linfocítico de células pequeñas, por lo que hoy en día se habla indistintamente de ambas entidades.
- Es más frecuente en varones, mayores de 65 años.
- Estirpe celular: 90% B; 5% T.

2.1. Etiopatogenia

A. FACTORES GENETICOS

- Más frecuente entre familiares.
- El 50% tienen mutaciones en los genes de las IgV (ZAP 70 negativas), lo que indica mejor pronóstico.

B. FACTORES INMUNOLOGICOS

- Conectivopatías e inmunodeficiencias.

C. ALTERACIONES CROMOSOMICAS

- La anomalía numérica más frecuente es la trisomía del cromosoma 12

2.2. Clínica

En más de la mitad de los casos el diagnóstico se realiza de forma casual (3MIR). En el resto, la anemia, adenopatías o las infecciones de repetición, son las manifestaciones que con más frecuencia indican el diagnóstico.

A. SINDROME DE INSUFICIENCIA MEDULAR

Tardío en aparición (Estadios III y IV).

B. INFILTRACION DE TEJIDOS LINFOIDES

- Poliadenopatías: signo cardinal (3MIR).

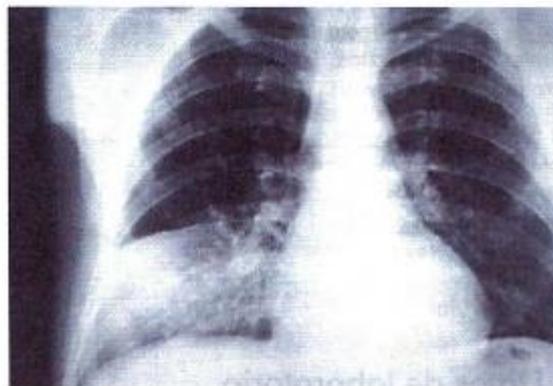


Poliadenopatías: signo cardinal de la LLC

- Espleno-hepatomegalia (menos frecuente) (2MIR).
- La infiltración del mediastino y del anillo de Waldeyer es rara.

C. ALTERACIONES DE LA INMUNIDAD

- Primaria: alteración del sistema complemento y de la función granulocítica.
- Humoral (similares a un LNH de células B).
 - Hipogammaglobulinemia (5MIR) (más frecuente ↓ de IgM). Los pacientes no producen cantidades adecuadas de Ac tras ser vacunados y están predispuestos a contraer infecciones.
 - Las infecciones son la primera causa de muerte: infecciones bacterianas de repetición, sobre todo a nivel pulmonar: neumonías neumocócicas (MIR). También son frecuentes las infecciones por herpes (MIR).



Neumonía

- Fenómenos autoinmunes (5MIR):
 - Anemia hemolítica autoinmune (3MIR).
 - Trombopenia inmune (2MIR).

c) Celular

- Aumento de Linfocitos T con inversión del cociente T4/T8 en sangre periférica.
- Alteración en el funcionalismo de las NK.
- Aumento de otros tumores: digestivos, piel,...



repeMIR

La hipogammaglobulinemia es un hallazgo frecuente en la Leucemia Linfática Crónica (5+)

E. OTRAS MANIFESTACIONES

- PARAPROTEINEMIA MONOCLONAL, tipo Ig M.
- CUTÁNEAS, en un 10%.
 - Inespecíficas: Herpes zoster,...
 - Específicas: Infiltración dérmica (LLC-T).
- INFILTRACION OTROS ORGANOS, ↓ fr
 - ~ Sistema Nervioso Central.
 - ~ Tubo digestivo.
 - ~ Glándulas lacrimales.
 - ~ Glándulas parótidas (Síndrome de Mickulicz)

MIR 00 (6827): En los pacientes diagnosticados de leucemia linfática crónica, a lo largo de su evolución presentan complicaciones infecciosas bacterianas y víricas así como segundas neoplasias. ¿Qué otras complicaciones presentan frecuentemente?

- Hipercalcemia y lesiones osteolíticas.
- Fenómenos autoinmunes.
- Insuficiencia renal crónica.
- Transformación en leucemia aguda.
- Mielofibrosis con metaplasia mieloide.

MIR 02 (7355): ¿Cuál entre las siguientes complicaciones NO es propia de la leucemia linfática crónica?

- Infecciones oportunistas por virus herpes.
- Anemia hemolítica autoinmune.
- Hipogammaglobulinemia.
- Infiltración en el SNC.
- Neumonía neumocócica.

MIR 04 (7869): Un paciente de 63 años con leucemia linfática crónica en estadio A diagnosticada hace seis meses, acude a Urgencias por un cuadro de ictericia desde hace 48 h y cansancio. La exploración física sólo revela algunas microadenopatías cervicales y un leve soplo sistólico polifocal. El hemograma revelaba Leucocitos: 36.100/mm³, (Linfocitos 87%), Hb: 6,7 g/dl, VCM: 105, Plaquetas: 216.000/mm³, Bilirrubina total: 5,3 mg/dl, Bilirrubina directa: 0,7 mg/dl, LDH: 1050 UI/l, ALT: 37 UI/l, GGT: 39 UI/l, Fosfatasa alcalina: 179 UI/l. Indique cual de las siguientes pruebas o combinación de pruebas serán de mayor utilidad diagnóstica:

1. Ecografía hepática.
2. Sideremia, ferritina, B12, y ácido fólico.
3. Test de Coombs directo.
4. Niveles de reticulocitos.
5. Serología de Parvovirus.

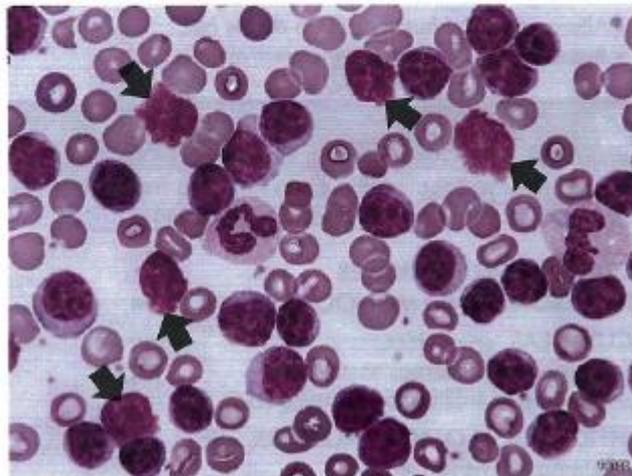
MIR 10 (9377): La hipogammaglobulinemia es un hallazgo frecuente en los enfermos con:

1. Linfoma de Hodgkin.
2. Leucemia linfática crónica
3. Linfoma de células grandes.
4. Tricoleucemia.
5. Linfoma folicular.

2.3. Datos de laboratorio

A. HEMOGRAMA

- Leucocitosis con linfocitosis superior al 75% (7MIR): es el dato más característico.
- Linfocitosis (≥ 5.000) pequeños con formas maduras y sombras de Gümpracht (células rotas) (2MIR).
- Anemia normocítica (coombs +/-) (2MIR).
- Trombopenia (Infiltrativa/inmune) (2MIR).



Sombras de Gümpracht



repeMIR

Un hallazgo prácticamente constante en el diagnóstico de la Leucemia Linfática Crónica es la leucocitosis con linfocitosis absoluta (7+)

B. MEDULA OSEA

Infiltración >30% por linfocitos maduros (2MIR).

C. BIOPSIA GANGLIONAR

Infiltración de linfocitos maduros, indistinguible de linfoma linfocítico de células pequeñas (LNH).

D. CITOGENÉTICA

- Trisomía 12: anomalía numérica más fr (MIR)
- La expresión dual (3MIR) de:
 - ~ Antígenos de células B* (CD 19, 21, 23, 24).
 - ~ Un antígeno de célula T (CD5)
- *El CD20 no se expresa o lo hace de forma poco intensa

2.4. Diagnóstico

- Mínimo de 5.000 linfocitos de aspecto maduro (Farreas: 10.000) y un 30% de infiltración de la médula ósea de células con fenotipo B con CD5 (se creía antes exclusivo de Linfocitos T) (MIR)

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL WORKSHOP

- Linfocitosis mayor de $5 \times 10^9/L$.
- Morfología típica con menos del 10% de células de aspecto inmaduro.
- Fenotipo compatible:
 - > Expresión de cadenas kappa o lambda (MIR) (nunca ambas debido al carácter monoclonal de la enfermedad)
 - > Positividad para antígenos pan B.
 - > Antígeno CD5.
- Infiltración de la médula ósea superior al 30% y/o biopsia medular compatible.



ATENCIÓN

...ante una Leucocitosis con linfocitosis superior al 75% hay que sospechar una LLC,... sobre todo si además se acompaña de adenopatías.

La presencia simultánea de marcadores B y T en linfocitos es prácticamente diagnóstica de LLC.

MIR 98 FAMILIA (5544): ¿Cuál de los siguientes datos NO es característico de la leucemia linfática crónica de células B?:

1. 60% de linfocitos en médula ósea.
2. Hipogammaglobulinemia.
3. Más de un 60% de las células de la médula ósea y sangre periférica son CD20 y CD5 positivas.
4. Trisomía del cromosoma 12.
5. Expresión de cadenas ligeras kappa y lambda en los linfocitos.

2.5. Clasificación por estadios

- Binet: (A, B, C)
- Rai: (O, I, II, III, IV)

	Superviv (años)
A	14
Linfocitosis con afectación clínica de <u>menos de 3 grupos ganglionares</u> , sin anemia ni trombopenia	
A (0): Sin adenopatías	
A (I): Asocia adenopatías	
A (II): Hepatomegalia o Esplenomegalia	
B	5
Afectados <u>≥ 3 de grupos ganglionares</u> , sin anemia ni trombopenia	
B (I): Asocia adenopatías	
B (II): Hepatomegalia o Esplenomegalia	
C	2,5
<u>Anemia o trombocitopenia</u> independientemente del número de grupos ganglionares afectados	
C (III): Anemia (Hb < 10-11g/dL)	
C (IV): Trombocitopenia (<100 ×10 ⁹ /L)	

*Estadio A: no requiere tratamiento (4MIR).

2.6. Tratamiento

A. INDICACIONES

Cuando no sea un estadio A de Binet (4MIR).

B. FARMACOS

a) Alquilantes

- **CLORAMBUCIL:** Administración oral. Ha sido el más usado durante décadas. Vuelve a utilizarse asociado a nuevos Ac-monoclonales
- **CICLOFOSFAMIDA.**



ATENCIÓN

La terapia de mantenimiento con alquilantes no tiene valor, además de aumentar el riesgo de LMA

b) **FLUDARABINA**: hoy en día se considera el tratamiento de elección, combinado con otros agentes (ciclofosfamida; Rituximab, AcMo...). Se administra vía i.v. y produce una inmunodepresión importante.



RECORDEMOS

...A pesar de los avances en el tratamiento de los pacientes en LLC no se ha demostrado que, cuando se comparan con los tratados con clorambucilo, los nuevos tratamientos prolonguen la vida de los enfermos aunque sí el periodo libre de las manifestaciones de la enfermedad.

c) Otros

- **ALENTUZUMAB** (anti CD-52): nuevo fármaco monoclonal, utilizado en recaídas de la enfermedad.
- **CORTICOIDES**: No deben usarse de rutina. Indicaciones: anemias hemolíticas inmunes y/o trombopenias inmunes, pancitopenia y "síndrome de la médula tapada".

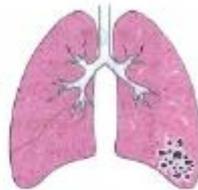
C. **ESPLENECTOMIA**

Tratamiento clásico, prácticamente en desuso

D. **TPH**

2.7. Evolución

- Mediana de supervivencia: 10 años
- Principal causa de muerte: Infecciones (sepsis, neumonías)
- Puede transformarse hacia:
 - una forma *Prolinfocítica*,
 - un *linfoma difuso de células grandes (MIR)* (síndrome de Richter, 3-10%)
- Muy rara la transformación hacia una *leucemia aguda (MIR)*



RECORDEMOS

Al igual que en pacientes jóvenes asintomáticos diagnosticados de mielofibrosis idiopática o de trombocitosis esencial, no suele ser necesario realizar el tratamiento

MIR 92 (3244) y 00 FAMILIA (6571): En un paciente con 60 años, buen estado general, exploración física normal y un hemograma con leucocitos 70.000/mm³ (90% linfocitos), sin anemia ni trombopenia, el diagnóstico más probable y tratamiento más adecuado, son:

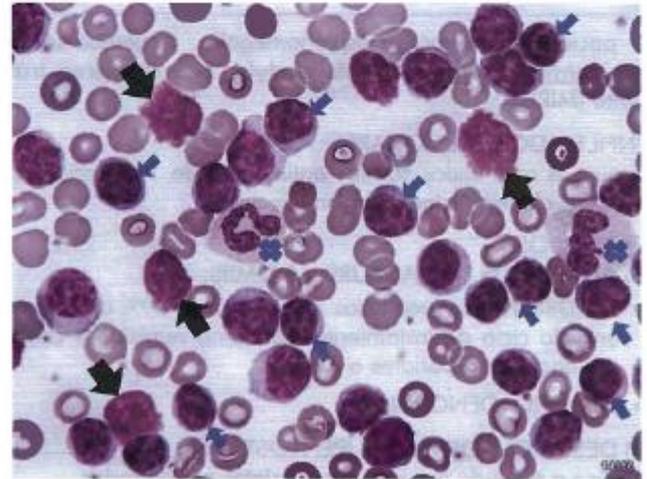
1. Leucemia linfática crónica. Tratamiento: no precisa.
2. Leucemia linfática crónica estadio A. Tratamiento: no precisa.
3. Linfoma leucemizado. Tratamiento: Poliquimioterapia.
4. Leucemia prolinfocítica. Tratamiento: Fludarabina.
5. Leucemia linfática crónica estadio A. Tratamiento: Fludarabina.

MIR 04 (7876): Paciente de 65 años de edad, diagnosticado de Leucemia Linfática Crónica, presenta adenopatías palpables cervicales y axilares bilaterales. Leucocitos 85x10⁹ /L con 85% de Linfocitos, Hto: 40% y Hb 13 gr/dL y Plaquetas 50x10⁹ L. ¿En qué estadio clínico de Rai y de Binet se encuentra?

1. Estadio III de Rai y estadio A de Binet.
2. Estadio IV de Rai y estadio B de Binet.
3. Estadio III de Rai y estadio C de Binet.
4. Estadio IV de Rai y estadio C de Binet
5. Estadio II de Rai y estadio B de Binet.

Pregunta vinculada a la imagen

MIR 13 (10018): Hombre de 74 años, asintomático, que en una analítica de rutina tiene leucocitos 37.000 /mL, hemoglobina 15,7 g/dL, plaquetas 190.000/mL. En la exploración no se aprecian adenopatías ni organomegalias. Se hace una extensión de sangre periférica (imagen). ¿Cuál es el diagnóstico más probable?



1. Viriasis.
2. Leucemia mieloide crónica.
3. Gammopatía monoclonal de significado incierto.
4. Leucemia linfática crónica.
5. Síndrome mielodisplásico.

Frotis: gran cantidad de células nucleadas (linfocitos) – flechas pequeñas- junto a algunas células que parece que han sido "pisadas", que son linfocitos rotos o células de Gumprecht – flechas negras gruesas- y polimorfonucleares polisegmentados o muy envejecidos – aspas-

Pregunta vinculada a la imagen anterior

MIR 13 (10019): Ante este cuadro clínico, ¿cuál sería el tratamiento más indicado?

1. No tratar, esperar y ver.
2. Interferón.
3. Clorambucilo y prednisona.
4. Inhibidores de bcr/abl (imatinib).
5. Ciclofosfamida, vincristina y prednisona.

3. Tricoleucemia leucemia de células peludas

3.1. Origen celular

- La mayoría es de origen B; algunos estirpe T (2º a HTLV-II).

3.2. Clínica

- **Varones (4:1)**, 40-50 años (MIR).
- **Pancitopenia periférica con esplenomegalia** (3MIR)
- Adenopatías y hepatomegalia raras (2MIR).
- Las **infecciones** son la **primera causa de muerte**: neumonía por **legionella**, toxoplasmosis, micobacterias atípicas (*m. avium intracelular*), nocardiosis, pneumocystis jiroveci (MIR).
- **Vasculitis**: Eritema nodoso, pudiendo producir una afectación visceral tipo PAN.

3.3. Diagnóstico

- Citopenias variables asociadas a esplenomegalia.
- **PAAF "seca"** (2MIR). La biopsia de la médula ósea es fundamental para el diagnóstico.
- **Fibrosis medular** (MIR).
- **Tricoleucocitos** en médula ósea, sangre periférica y bazo (células **peludas TARP positivas** (2MIR).
- Un estudio con microscopía electrónica muestra el "**complejo ribosómico lamelar**".

RECORDEMOS

Pancitopenia + Esplenomegalia: Tricoleucemia

3.4. Tratamiento

Los pacientes con escasa esplenomegalia, recuentos sanguíneos normales y poca fibrosis medular **NO** requieren tratamiento (MIR).

A. INFILTRADOS PULMONARES

Los nuevos macrólidos son los antibióticos de 1ª elección (azitromicina, claritromicina, roxitromicina).

B. FÁRMACOS

a) ANALOGOS DE LAS PURINAS (2MIR):

- **CLADRIBINA:** induce tasas de remisión >80% a veces con un solo ciclo de tratamiento, así como remisiones clínicas prolongadas superiores a 3 años.
- **2-CLOROADENOSINA**

b) **DESOXICOFORMICINA (PENTOSTATIN):**

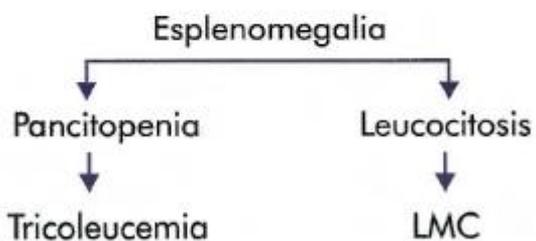
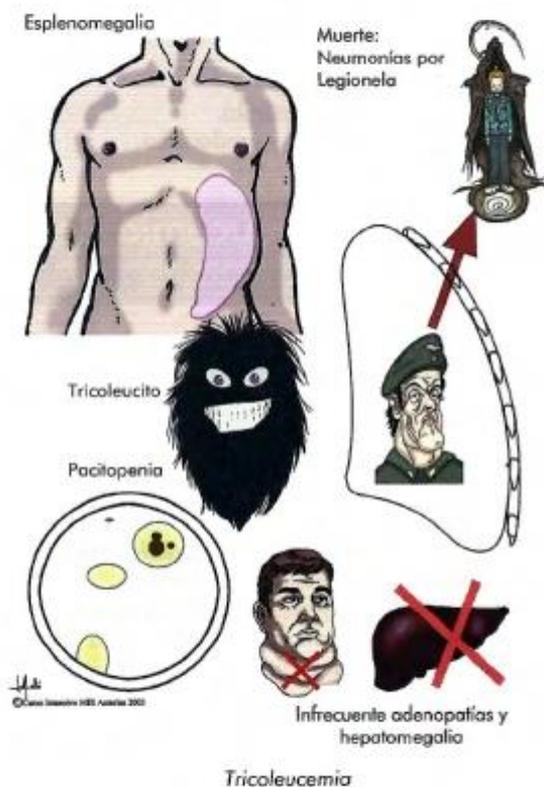
Induce a menudo remisiones completas prolongadas

ATENCIÓN

Al igual que ocurre en la P.V. y en la metaplasia mieloide agnogénica no se recomiendan agentes alquilantes porque aumentan el riesgo de infección

C. ESPLENECTOMIA

Tratamiento clásico, si existe clínica típica de hiperesplenismo. Hoy se usa poco salvo cuando existen unas citopenias muy importantes (2MIR).



MIR 01 (7100): En relación con la Leucemia de Células Peludas, también conocida como Tricoleucemia, señale cuál de las siguientes respuestas es **FALSA**:

1. El cuadro clínico más frecuente es el de pancitopenia y esplenomegalia, por lo que el tratamiento más recomendado actualmente es la esplenectomía.
2. El aspirado medular es dificultoso pues suele existir fibrosis medular.
3. Son frecuentes las infecciones oportunistas por legionella y por micobacterias.
4. El tratamiento con análogos de las purinas (2-cloroadenosina y 2-deoxicoformicina) logra remisiones completas prolongadas en un número importante de pacientes.
5. Es una enfermedad originada en los linfocitos B.

MIR 04 (7874): Respecto a la tricoleucemia, señale la afirmación **FALSA**:

1. Los enfermos generalmente presentan esplenomegalia y son escasas las adenopatías periféricas palpables.
2. Es poco frecuente encontrar citopenias.
3. Existe característicamente positividad para la tinción con fosfatasa ácida que no se inhibe con tartrato.
4. El tratamiento inicial suele ser la esplenectomía.
5. La opción farmacológica más empleada actualmente son los análogos de las purinas (2CDA, DCF), aunque no todos los casos se tratan.



MIR 08 (9055): En la tricoleucemia, o leucemia de células peludas, son habituales al diagnóstico los siguientes datos **EXCEPTO** uno:

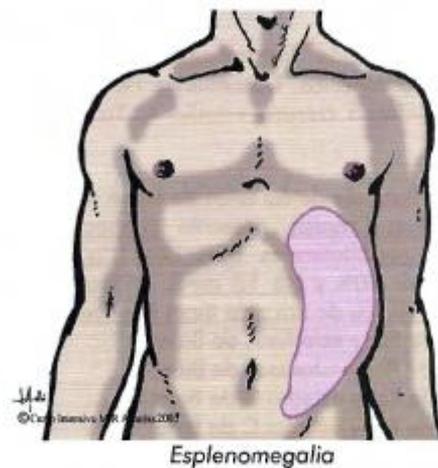
1. Esplenomegalia.
2. Anemia.
3. Fibrosis medular.
4. Ensanchamiento mediastínico.
5. Linfocitos circulantes con prolongaciones citoplasmáticas.

RECORDEMOS

Recordar que también aparece pancitopenia en...
 Aplasia medular
 Anemia megaloblástica avanzada
 Hemoglobinuria Paroxística Nocturna
 Mielofibrosis

4. Leucemia prolinfocítica

- Es una variedad poco frecuente de la LLC
- Más frecuente la estirpe B.
- Se caracteriza por una gran esplenomegalia + hiperleucocitosis con prolinfocitos >55%.



- Mal pronóstico: supervivencia media: 2 años.

5. Leucemia - Linfoma "T" del adulto

5.1. Etiología

- Infección por el **retrovirus C linfotrofo HTLV-I (MIR)**: tropismo por linfocitos T subclase CD4+. Menos del 1% de infectados la desarrollan.



ATENCIÓN

...el diagnóstico se basa en descubrir infiltrados de células CD4+ asociados a anticuerpos anti HTLV-1

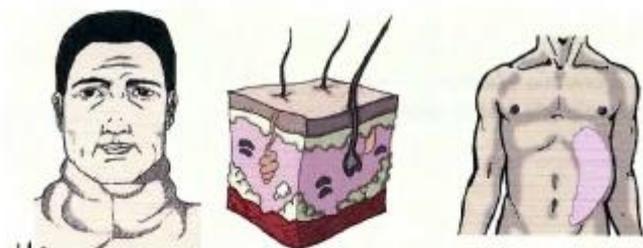
5.2. Clínica

- Cursa con un **cuadro agresivo** con **adenopatías (MIR)** y **hepatoesplenomegalia, infiltración cutánea dérmica (MIR)**. Curso fulminante.

Adenopatías

Infiltración dérmica

Esplenomegalia



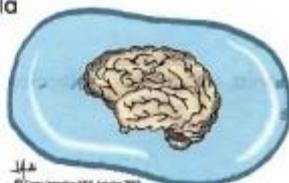
© Curso Intensivo MIR Asturias 2003

Clinica de la Leucemia-Linfoma T

- Existe una **forma crónica** sin linfadenopatías ni hepatoesplenomegalia y con pocos blastos circulantes, con mejor pronóstico.
- Las **infecciones son la primera causa de muerte**.

5.3. Laboratorio

- Leucocitosis.
- **Hipercalcemia (MIR)**, LDH elevada.
- **Linfocitos con núcleo cerebriforme (MIR)**, o **células floridas**.
- Son poco frecuentes la anemia y la trombocitopenia.
- **Médula ósea**: su afectación es poco intensa.



© Curso Intensivo MIR Asturias 2003

5.4. Tratamiento

- Poliquimioterapia. Media de supervivencia: 7 meses.



1. LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA

- Síndrome linfoproliferativo de linfocitos maduros *inmunoincompetentes*.
- Leucemia más frecuente en adultos. La estirpe celular: 90% B, 5% T. Su etiopatogenia es desconocida.
- El 50% tienen mutaciones de los genes de las Ig V (implica mejor pronóstico)
- Existen alteraciones en la:
 - inmunidad *primaria*: alteraciones de los granulocitos y del sistema complemento
 - inmunidad *humoral*: Hipogammaglobulinemia similar al linfoma no Hodgkin;
 - inmunidad *celular*: aumento de linfocitos T con inversión del cociente T4/T8 en sangre periférica
 - alteración en el *funcionalismo de las NK*.
- **Clínica**: en más de la mitad de los casos el diagnóstico se realiza de forma casual. En el resto, la anemia, las adenopatías o las infecciones de repetición son las que con más frecuencia dan el diagnóstico.
- La existencia de autoanticuerpos circulantes da lugar a anemia y trombopenia inmunes.
- Menos frecuentemente provoca infiltración del SNC, tubo digestivo, glándulas lagrimales y parótidas (*síndrome de Mickulicz*).
- **Hay que sospechar** una LLC ante una leucocitosis con linfocitosis superior al 75%, sobre todo si además se acompaña de adenopatías. La presencia simultánea de marcadores B y T en linfocitos es prácticamente diagnóstica. En el frotis pueden presentar linfocitos rotos o *Sombras de Gümprrecht*.
- La anomalía cromosómica numérica más frecuente es la **trisomía 12**. La estructural más frecuente es el 14 q+.
- **Estadaje de Binet**:
 - A: Linfocitosis con menos de 3 grupos ganglionares afectos. Ausencia de anemia y/o trombopenia
 - B: Linfocitosis con 3 o más grupos ganglionares afectos. Ausencia de anemia y/o trombopenia
 - C: Existencia de anemia y/o trombopenia
- **Estadaje de Rai**:
 - 0: Linfocitosis en sangre periférica
 - I: Linfocitosis + adenopatías
 - II: Linfocitosis + hepatomegalia y/o esplenomegalia
 - III: Linfocitosis + anemia (Hb < 11g/dL)
 - IV: Linfocitosis + trombocitopenia (plaquetas < 100 × 10⁹/L)
- El **estadio A de Binet** no suele tratarse. Son indicación del tratamiento: anemia hemolítica, citopenias importantes, linfadenopatías deformantes, organomegalias, síntomas sistémicos destacados, infecciones de repetición o hipogammaglobulinemia, tiempo de duplicación inferior a 12 meses, histopatología de la médula ósea de tipo difuso.
- En el **tratamiento** hoy en día se prefieren combinaciones que contengan **Fludarabina**. Puede asociarse a ciclofosfamida y rituximab. Sigue utilizándose el Clorambucil, el fármaco más empleado durante décadas. En resistentes al tratamiento se están incorporando ya los Ac monoclonales. Utilizar corticoides cuando aparezcan fenómenos autoinmunes, pero no de rutina.
- La **principal causa de muerte** son las infecciones.
- Algunos se transforman bien hacia una forma Prolinfocítica o hacia un Linfoma difuso de células grandes (*síndrome de Richter*). Raramente lo hace hacia una LMA.

2. TRICOLEUCEMIA (LEUCEMIA DE CELULAS PELUDAS)

- La mayoría son de estirpe B.
- **La clínica** se caracteriza por una **esplenomegalia gigante + pancitopenia**, vasculitis e infecciones pulmonares (característica la neumonía por legionella). Las infecciones son la **primera causa de muerte**.
- Son raras la hepatomegalia y las adenopatías.
- **En el diagnóstico** hay citopenias variables.
- La PAAF es seca debido a una intensa fibrosis medular, con lo cual la **biopsia de la médula ósea es fundamental**. Los tricoleucocitos son células fosfatasa ácida tartrato resistente positivas (TARP).
- Microscopía electrónica: poseen el complejo ribosómico lamelar.
- **Tratamiento**: el fármaco de elección es la Cladribina. Para los infiltrados pulmonares se utilizan los nuevos macrólidos. Si tiene escasa esplenomegalia y recuentos sanguíneos normales no precisa tratamiento.
- Otros: 2-cloroadenosina, INFα,... si hay citopenias importantes resistentes a tratamiento se puede realizar una esplenectomía.
- No usar agentes alquilantes.

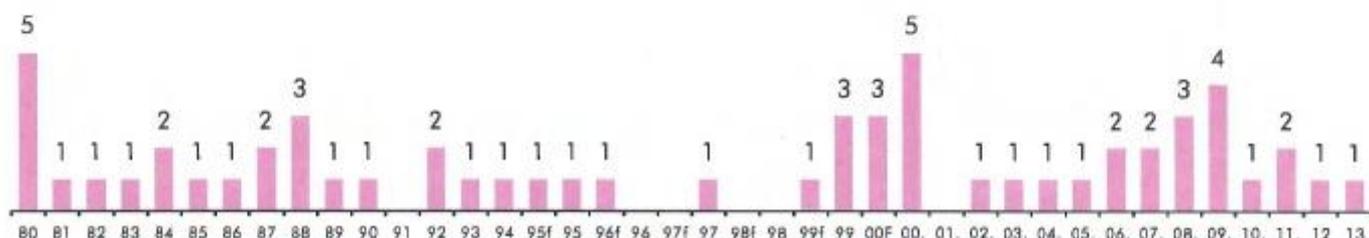
3. LEUCEMIA PROLINFOCÍTICA

- Variedad de la LLC que asocia **esplenomegalia + leucocitosis** con presencia de **prolinfocitos >55%**. Mal pronóstico, con una supervivencia media inferior a 2 años.

4. LEUCEMIA - LINFOMA T DEL ADULTO

- Infección por el retrovirus C linfotrofo HTLV-I
- Cursa con un cuadro agresivo con **adenopatías y hepatoesplenomegalia e infiltración cutánea dérmica**. Tiene un curso fulminante. Hay una forma crónica de mejor pronóstico.
- Presenta leucocitosis, linfocitos con **núcleo cerebriforme, hipercalcemia** y la elevación de la LDH.
- Las infecciones son la **primera causa de muerte**.
- Se trata con poliquimioterapia, con poco resultado.

Número de preguntas del capítulo en el MIR



Número de preguntas de cada tema



Imprescindible

- **Los linfomas Hodgkin (LH)** suelen ser asintomáticos al diagnóstico, presentándose en forma de una única adenopatía supraclavicular o bien en forma de una masa mediastínica, en un varón joven. Debido a su diseminación linfática, la enfermedad suele estar localizada y el diagnóstico suele hacerse en estadios iniciales por lo que el pronóstico es muy bueno con tratamiento.

 - Para hacer el diagnóstico es imprescindible demostrar mediante biopsia ganglionar, las células de **Reed-Sternberg**, aunque éstas no son patognomónicas de esta entidad. El pronóstico es inversamente proporcional al número de células.
 - El subtipo más frecuente es el denominado "*esclerosis nodular*", que presenta una variedad de células de Reed-Sternberg denominadas *células lacunares*. Suele presentarse en mujeres jóvenes (5MIR).
 - La elevación de la VSG es un parámetro de actividad de los LH, considerándose además su valor pronóstico y utilizándose para detectar recaídas.
 - Estadio IIIB de Ann Arbor: regiones ganglionares situadas a ambos lados del diafragma y síntomas generales (pérdida inexplicable de peso, fiebre inexplicable de más de 38°C y sudores nocturnos) (2MIR).
 - Cada vez más, los pacientes se tratan con ciclos cortos de quimioterapia en fases iniciales; con lo que la curación de la enfermedad es elevada, siendo las complicaciones del propio tratamiento la principal causa de morbimortalidad.
- **Los linfomas no Hodgkin (LNH)** se consideran la neoplasia más frecuente entre los 20 y los 40 años. Se diagnostican en forma de adenopatías múltiples por todo el organismo, debido a su diseminación hematológica. Es frecuente su presentación extraganglionar, sobre todo a nivel del tubo digestivo y su pronóstico se basa en el I.P.I. La probabilidad de curación es menor a los LH, y el tratamiento se basa en ciclos completos de inmunopoliquimioterápicos asociados en ocasiones a radioterapia local.

 - Analítica: los valores de la LDH son muy importantes para ver la actividad del tumor y su posible transformación en otro de estirpe más agresiva (3MIR). La β_2 -microglobulina no se incluye en el I.P.I. (2MIR).
 - La asociación de PET + TAC convencional es la técnica más precisa hoy en día para evaluar el estadaje de cualquier linfoma.
 - Para clasificarlos, recordar que el tamaño de sus células modifica su pronóstico: las más grandes proliferan más rápidamente.
 - El Rituximab se está empleando como tratamiento en la mayoría de ellos, al ser un anticuerpo monoclonal antiCD-20.

- ✓ Los *linfomas foliculares* son considerados los más frecuentes en general; y los segundos en frecuencia si hablamos del mundo occidental. Son lentos en su evolución y con poca sintomatología en los primeros años. Se relacionan con el oncogen BCL-2. No está demostrado que tratarlos sea mejor que la simple vigilancia, con lo que mientras son asintomáticos se prefiere no tratarlos. Se asocian a la t(14;18). Suelen evolucionar a uno de mayor agresividad: linfoma difuso de células grandes.
- ✓ Los *linfomas linfocíticos de células pequeñas* son considerados la misma entidad que la LLC.
- ✓ Los *linfomas MALT* se relacionan con el H. pylori, pudiendo remitir al erradicar la infección mediante antibióticos.
- ✓ Los *linfomas de células del manto* tienen muy mal pronóstico; se relacionan con el marcador CCND1 y suelen presentar la coexpresión de antígenos B junto al CD5 (similar a la LLC). Se asocian a la t(11;14).
- ✓ Los *linfomas linfoblásticos* son linfomas de linfocitos T, afectando con frecuencia a mediastino.

➤ **Otros Linfomas**

- ✓ **Micosis Fungoide:** linfoma cutáneo de LT. Suelen localizarse en la piel y presentar células con "núcleos cerebriformes" (5MIR).
- ✓ Los **linfomas Burkitt** se relacionan con el oncogen c-myc (2MIR); son células de tamaño "mediano no hendidas" y se asocian a la infección previa por el VEB.