

## Gaceta Médica de México

Volumen **139**  
Volume

Suplemento **2**  
Supplement

Marzo-Abril **2003**  
March-April

*Artículo:*

Síndromes de falla de la médula ósea

Derechos reservados, Copyright © 2003:  
Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Otras secciones de  
este sitio:

- 👉 Índice de este número
- 👉 Más revistas
- 👉 Búsqueda

*Others sections in  
this web site:*

- 👉 *Contents of this number*
- 👉 *More journals*
- 👉 *Search*

# I. Introducción

Herminia Benítez-Aranda\*

Las alteraciones en el número y/o función de las células inmaduras pluripotenciales, conocidas también como células seminales hematopoyéticas, de las células progenitoras hematopoyéticas o del microambiente hematopoyético, comprenden a un gran grupo de padecimientos clonales, hereditarios y adquiridos, denominados los síndromes de falla de la médula ósea.<sup>1</sup> Al momento actual, los mecanismos fisiopatológicos no se encuentran muy bien establecidos; se desconoce la magnitud del problema que estos síndromes representan en México; los criterios para el diagnóstico de cada uno de los síndromes conocidos hasta el momento son controversiales y sólo disponibles en algunos laboratorios de investigación, como sucede con la anemia hereditaria tipo Fanconi, y en general por lo menos en lo que a nuestro país se refiere, muy pocos pacientes pueden ser favorecidos de las modalidades ideales del tratamiento de cada uno de ellos. En el caso de los síndromes hereditarios como la Anemia de Fanconi y la Aplasia selectiva de la serie roja o Anemia de Blackfan-Diamond, los avances en el conocimiento, caracterización y clonación de siete de los ocho genes identificados en la Anemia tipo Fanconi permiten establecer el tratamiento y probablemente la curación de esta enfermedad, mediante la terapia génica, en un futuro no muy lejano. De igual manera el conocimiento de la participación de la proteína ribosomal: PRS19 en la regulación de la eritropoyesis y su implicación en la patogenia de la Anemia de Blackfan-Diamond ha permitido establecer una nueva línea de investigación para esta enfermedad.<sup>2,3</sup>

Los síndromes mielodisplásicos, leucemias y hemoglobinuria paroxística nocturna constituyen enfermedades clonales relacionadas a la anemia aplásica adquirida y que pueden ocurrir en pacientes diagnosticados como portadores de anemia aplásica, tratados como tal y considerados "curados". Por otro lado, en el momento actual, se acepta que el tratamiento curativo para los pacientes con anemia aplásica adquirida constituye el trasplante de las células hematopoyéticas.<sup>4</sup>

Finalmente mencionamos en este simposio a la insuficiencia medular transitoria en leucemia linfoblástica aguda del niño, propuesta ya como una enfermedad clonal diferente a la del adulto, no reconocida dentro de los síndromes mielodisplásicos, con características propias y de mejor pronóstico.<sup>5</sup>

## Referencias

1. **Benítez-Aranda H.** Síndromes de falla medular. I. Introducción. *Gac Med Mex* 2002; 138 (Supl 1): S-19.
2. **D'Andrea AD.** Molecular pathogenesis of Fanconi Anemia: Implications for diagnosis and treatment. En: Broudy VC, Abkowitz JL, Vose JM, eds. *Hematology 2002*. Seattle: American Society of Hematology; 2002. p. 58-61.
3. **Dahl N.** Molecular basis of Diamond-Blackfan anemia. En: Broudy VC, Abkowitz JL, Vose JN, eds. *Hematology 2002*. Seattle: American Society of Hematology; 2002. p. 61-3.
4. **Young NS, Alter BP.** Aplastic anemia acquired and inherited. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p. 46.
5. **Homans AC, Cohen JL, Barker BE.** Aplastic presentation of acute lymphoblastic leukemia: Evidence for cellular inhibition of normal hematopoietic progenitors. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1989; 11: 456-62.



\* Servicio de Hematología, Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social

## II. Síndromes de falla medular en niños

Ma. de los Angeles del Campo-Martínez

Las alteraciones en el número y/o función de las células progenitoras hematopoyéticas o del microambiente hematopoyético, conducen al desarrollo de un grupo específico de síndromes clínicos conocidos como de falla medular, que comprende gran número de patologías caracterizadas por daño cuantitativo aislado de una línea celular, una citopenia simple (ejemplo: eritroide, mielóide o megacariocítica), como daño de las tres líneas celulares (pancitopenia con hipoplasia o aplasia medular); o como daño cualitativo de médula ósea (ejemplo: anemia diseritropoyética congénita). La falla medular también

puede ser debida a invasión de la médula ósea por condiciones neoplásicas o no neoplásicas, la neoplasia de médula ósea puede ser *de novo* o como resultado de metástasis.

Estos síndromes pueden ser hereditarios o adquiridos, y manifestarse en diversas etapas de la vida.

El cuadro I lista las causas de falla medular de una línea celular y generalizada.

El cuadro II lista los síndromes de falla medular congénitos, el número aproximado de casos reportados y su patrón de herencia.<sup>1,2</sup>

**Cuadro I. Causas de Falla medular de una línea celular y generalizada**

### Falla de una línea celular (citopenia simple)

#### Células rojas

##### Congénita

- Aplasia pura de serie roja (Anemia de Blackfan-Diamond) [DBA]
- Síndrome de Aase
- Anemia diseritropoyética congénita [CDA]
- Síndrome de Pearson

##### Adquirida

- Idiopática
- Eritroblastopenia transitoria de la niñez [TEC]

##### Secundaria

- Drogas
- Infección
- Malnutrición
- Timoma
- Condiciones hematológicas
- Anemia hemolítica crónica (asociada a infección por parvovirus B19)
- Anemia por deficiencia de hierro
- Deficiencia de folatos y vitamina B12

#### Células blancas

- Síndrome de Schwachman-Diamond [SD]
- Agranulocitosis genética infantil (Enfermedad de Kostmann) [SCN]
- Disgenesia reticular (Aleucocitosis congénita)

#### Plaquetas

- Trombocitopenia amegacariocítica congénita (Síndrome de TAR)

### Falla de las tres líneas celulares (pancitopenia)

#### Congénita

- Anemia de Fanconi [FA] (Asociada con ruptura cromosómica inducida por mutágenos, ejemplo, diepoxibutano [DEB] positivo)
- Anemia aplásica familiar (no asociada con ruptura cromosómica, DEB . negativo, sin estigmas físicos anormales)
- Disqueratosis congénita [DC]
- Anemia aplásica con anormalidades cromosómicas constitucionales
- Síndrome de Dubowitz (anormalidades congénitas, retardo mental, anemia aplásica)
- Síndrome Diamond-Schwachman

#### Adquirida

- Idiopática
- Secundaria

**Cuadro II. Síndromes congénitos de falla medular**

Síndrome	No.	Patrón de herencia
Anemia de Fanconi	1200	AR
Anemia de Blackfan-Diamond	1000	Esporádico, AR, AD
Disqueratosis congénita	300	XLR, AR, AD
Síndrome de Schwachman-Diamond	350	AR
Trombocitopenia ausencia de radio	200	AR
Enfermedad de Kostmann	300	AR
Trombocitopenia amegacariocítica	75	XLR, AR
Síndrome de Pearson	50	Mitocondrial

Notas: No. número aproximado de casos reportados; AR, autosómico recesivo; AD, autosómico dominante; XLR, x-línea recesiva.

El síndrome de falla medular congénito está asociado a un número de anomalías congénitas que afectan un gran rango de órganos y sistemas. Las anomalías moleculares asociadas que causan estas alteraciones afectan el desarrollo embriológico normal durante la fase crítica de la organogénesis (de 4ª a 8ª semana). Este síndrome predispone a pacientes para leucemias y otras malignidades, y esta alteración genética puede representar el primer evento de por lo menos 2 eventos necesarios para transformación genética. El defecto molecular asociado a esta enfermedad se está comenzando a estudiar; recientes búsquedas sugieren mecanismos de reparación de DNA (FA-A, FA-G); anomalías de los cromosomas (DBA, DC); alteración en el transporte de electrones (FA-C, Síndrome de Pearson, Síndrome de Barth). La comprensión de este mecanismo molecular aportará el conocimiento necesario para el desarrollo de mejores terapias, incluyendo la posibilidad de terapia génica, ofreciendo para el primer tiempo la potencial cura para las manifestaciones hematológicas de esta enfermedad.<sup>3</sup>

Hay temas comunes que emergen de nuestro amplio conocimiento acerca de la herencia del síndrome de falla medular. Pacientes que tienen un espectro de defectos al nacimiento, que son relativamente característicos para cada síndrome, pobre crecimiento, anomalías en el radio, e implicación de piel, ojos, corazón, riñón, esqueleto y otros órganos. Dentro de cada síndrome la composición y severidad del fenotipo varía extensamente, y éste puede requerir la astuta observación para hacer el diagnóstico correcto en los casos leves. También hay un amplio espectro de descripción hematológica. Este rango de citopenias simples como DBA, SCN, y TAR, que no desarrollan pancitopenias, para pacientes con SD y Amega quienes comienzan con deficiencia de una línea específica, la anemia aplásica, a pacientes con FA o DC, quienes pueden debutar con una deficiencia de una sola línea celular, pero pueden terminar en anemia aplásica. La leucemia mieloide puede ser observada en FA, DBA, DC, SD, SCN y Amega, aunque aún no en pacientes con

TAR. El SMD también se ha reportado en todos de las mismas alteraciones como LMA, aunque si esto es una condición preleucémica o una displasia de médula ósea independiente esto aún no claro. Los tumores sólidos no aparecen en pacientes quienes se asocia una enfermedad que implique la hematopoyesis y desarrollo físico. Este tumor aparece en edades más jóvenes que en la población en general.

Varios genes tienen que ser identificados que son mutantes en algunos de los síndromes, aunque la fisiopatología no es enteramente clara. El patrón de herencia incluye recesiva ligada a X, autosómica dominante, autosómica recesiva e incluso mitocondrial. La FA parece corresponder a daño DNA. Sin embargo el rol para este camino en desarrollar defectos, daño hematológico y la malignidad específica en FA, no está dilucidada. Los genes son importantes para DC, para mantenimiento de largo de telomerasa, que puede tener relevancia para el desarrollo de anemia aplásica y malignidad, pero la relación de fenotipo físico es menos aparente.<sup>4</sup> El rol de la mutación en c-mpl en Amega es más directo, desde los códigos genéticos para el receptor de trombopoyetina, que es la hormona requerida para el desarrollo de megacariocitos y plaquetas; pacientes con c-mpl no tienen defectos al nacimiento. El rol de la mutación en RPS19 en eritropoyesis o desarrollo de defectos en pacientes con DBA no es obvio, y el incremento en la frecuencia de sarcoma osteogénico sugiere que pueden tener un gen supresor de tumor mutante. (como p53, el gen mutante, en Síndrome de Li-Fraumeni). Aunque pacientes con SCN tienen mutación en elastasa de neutrófilos, pacientes con mutación similar pueden tener comienzo relativo de neutropenia cíclica, o pueden igualar niveles normales de neutrófilos. La delección del gen mitocondrial en Síndrome de Pearson resulta en rangos variables de acidosis. Así, las alteraciones incluidas en "La herencia de síndromes de falla medular" tienen diversidad genética, clínica, hematológica, oncológica y genética.<sup>5</sup>

## Referencias

1. **Lanzkowsky P.** Bone marrow failure. In: Manual of pediatric hematology and oncology. 3th edition. Academic Press: 2000, p. 93-135.
2. **Alter BP, Young NS.** The bone marrow failure syndromes. In: Nathan DG, Orkin SH, editors. Hematology of infancy and childhood, 5th edition. Philadelphia: WB Saunders, 1998, p. 237-335.
3. Congenital bone marrow failure syndromes associated with protean developmental defects and leukemia. Clinics in Perinatology. 2002 Sep; 27 (3): 543-558.
4. Molecular medicine and bone marrow failure syndromes. J Pediatr. 2000 Mar; 136 (3): 275-6.
5. Bone marrow failure syndromes in children. Pediatric Clin North Am. 2002 Oct; 49 (5): 973-88. Review.

### III. Terapia génica en anemia de Fanconi

Sara Frias\*

La anemia de Fanconi (AF) es un padecimiento monogénico, autosómico recesivo. Los individuos afectados presentan retraso en el crecimiento, retraso mental, malformaciones congénitas principalmente de radio y pulgar; pancitopenia que inicia aproximadamente entre los 5 y 10 años de edad, ésta es la característica más común y la que afecta severamente la salud de los pacientes, el resto presenta una amplia variabilidad. La AF se asocia con una elevada susceptibilidad a desarrollar neoplasias, en particular leucemia mieloide aguda, que se presenta en aproximadamente 9% de los pacientes, aunque también tienen un riesgo elevado de presentar cánceres no-hematológicos.<sup>1,2</sup>

A nivel celular la AF se considera un síndrome de inestabilidad cromosómica, presenta una alta frecuencia de aberraciones cromosómicas (AC) espontáneas e hipersensibilidad a agentes alquilantes bifuncionales que introducen enlaces covalentes cruzados entre las dos hebras del DNA, como la mitomicina C (MMC) y el diepoxibutano, esto es lo que determina el diagnóstico definitivo. Presentan un ciclo celular alargado a expensas de la fase G2 sobre todo cuando se daña el DNA con MMC. A nivel genético, es un padecimiento que puede generarse por la mutación de cualquiera de ocho diferentes genes autosómicos recesivos, por lo cual existen 8 grupos llamados AF-A,B,C,D1,D2,E,F y G.<sup>1-3</sup> El tratamiento para la AF, está principalmente dirigido a las fallas hematológicas el más utilizado es la aplicación de factores de crecimiento o andrógenos y el trasplante de médula ósea; recientemente se han desarrollado técnicas como el implante de células progenitoras y la terapia génica, que consiste en introducir una versión normal del gen relevante en las células somáticas del paciente. La introducción de los genes terapéuticos en las células blanco se puede realizar directamente en las células del paciente *in vivo*, o bien se pueden extraer las células y realizar el procedimiento de transferencia del gen *in vitro* y posteriormente las células transfectadas se reintroducen al paciente; a esta estrategia se le conoce como *ex vivo*. Ambos procedimientos requieren de vectores que pueden ser virales o no virales.

Para poder introducir una versión del gen normal a las células madre hematopoyéticas de un paciente AF, es necesario conocer el gen que tiene mutado, ya que

pueden ser 8 diferentes: A-G y se debe tener la respectiva versión normal del gen clonado para realizar la construcción de un vector que sea capaz de hacerlo llegar a la célula blanco, en donde debe mantenerse por períodos largos de tiempo de manera estable a través de la proliferación celular y el gen debe ser capaz de expresarse de manera estable y apropiada. En Anemia de Fanconi, se han utilizado vectores virales, específicamente los retrovirus, sin embargo recientemente se ha estudiado la posible utilización de Lentivirus así como la inyección de DNA desnudo.

La terapia génica para padecimientos monogénicos en humanos ha sido particularmente difícil de realizar, en parte debido a la alta resistencia a la transfección, de las células humanas. Liu y cols<sup>4</sup> realizaron terapia génica en cuatro pacientes del grupo AF-C, a cuyas células progenitoras hematopoyéticas (CPH) se les transdujo *ex vivo* con un retrovirus que portaba el gen *FANCC* normal y se reimplantaron por medio de infusión en una vena periférica. La detección de las células mononucleares de sangre periférica y médula ósea con la versión normal del gen *FANCC* mostró en tres pacientes entre 0.01-3% de células con el transgen y el fenotipo celular normal se confirmó mediante el reto *in vitro* con MMC de las células obtenidas de los pacientes, así como analizando la celularidad de la médula ósea. En los tres pacientes se observó una expansión de las células transfectadas, con un incremento en la celularidad de la médula ósea entre 10-60%, sin embargo esta respuesta no fue sostenida y la celularidad disminuyó a 10-15%, valores similares a los de pretratamiento. El tiempo máximo de retención de las células transfectadas fue de 16 meses.

En el cuarto paciente, una mujer adulta, después de la infusión de células transfectadas se detectó un carcinoma de vulva por lo cual recibió radioterapia que condicionó una pancitopenia, sin embargo dentro del año subsecuente, se le fueron detectando cantidades crecientes de células sanguíneas con el transgen, lo cual demostraba una expansión *in vivo* de las células hematopoyéticas transfectadas y una expresión sostenida del transgen. Este resultado mostró que la amplificación de la clona con el gen normal requiere de una presión selectiva que en el caso de la paciente 4 fue la radioterapia; no se sabe si esta proliferación se deriva de una proliferación selectiva

\* Instituto Nacional de Pediatría

de las células transfectadas o bien porque se crearon nuevos espacios en la médula ósea después de la aplasia inducida por la radiación, que condicionó una proliferación generalizada con la posterior ventaja selectiva de las células con el gen normal.

Estos resultados mostraron que la terapia génica con retrovirus no ha sido todo lo eficiente que se esperaba y por otra parte la integración de los retrovirus en múltiples sitios del genoma humano pueden generar alteraciones celulares colaterales y potencialmente dañinas, por lo cual se han buscado alternativas de vectores que incrementen la eficiencia de la transferencia génica. Una de las limitantes de los vectores retrovirales es que se requiere que las células blanco se encuentren en proliferación celular lo cual es especialmente difícil de lograr en AF y esto limita el número de posibilidades de transfección. Los vectores lentivirales son capaces de transducir CPHs que no estén en división activa así como células mononucleares en general, por lo que se propone su uso ya que permitiría realizar una transfección masiva *in vivo* y reduciría la resistencia a la transducción, observada con vectores retrovirales. Los lentivirus se han ensayado en sistemas animales AF y se ha encontrado

una excelente respuesta no sólo en el nivel de transducción sino también en la selección *in vivo* de las células transfectadas, lo cual abre una muy buena posibilidad para realizar terapia génica en humanos AF, que es una de las mejores opciones para el tratamiento de esta enfermedad.<sup>5</sup>

## Referencias

1. **Joenje H, Patel KJ.** The emerging genetic and molecular basis of Fanconi anemia. *Nat Rev Genet* 2:446-457, 2001.
2. **Esmer MC, Sanchez S, Ramos S, Molina B, Frias S, Carnevale A.** DEB test for Fanconi Anemia detection in patients with atypical phenotype. *Am J Med Genet.* In press, 2003.
3. **D'Andrea AD, Grompe M.** The Fanconi anaemia/BRCA pathway. *Nat Rev Cancer* 3:23-34, 2003.
4. **Liu JM, Kim S, Read EJ, Futaki M, Dokal I, Carter CS, Leitman SF, Pensiero M, Young NS, Walsh CE.** Engraftment of Hematopoietic progenitor cells transduced with the Fanconi anemia group C gene (FANCC). *Hum Gene Therapy* 10:2337-2346, 1999.
5. **Galimi F, Noll M, Kanazawa Y, Lax T, Chen C, Grompe M, Verma IM.** Gene therapy of Fanconi anemia : Preclinical efficacy using lentiviral vectors. *Blood*, Prepublished on line.

## IV. Opciones terapéuticas en aplasia medular

David Gómez-Almaguer\*

La anemia aplásica clásica que incluye hipocelularidad en la médula ósea y pancitopenia es generalmente idiopática, aunque en la actualidad se acepta que estos casos son realmente secundarios a un fenómeno autoinmune.<sup>1,2</sup> En ocasiones el daño es moderado y por lo tanto fácilmente reversible, probablemente estos casos corresponden a enfermedades transitorias o bien a una mielodisplasia con hipoplasia medular asociada. Estos casos de poca gravedad son tratados usualmente con apoyo transfusional y andrógenos como la oximetolona, mesterolona y/o danazol, generalmente con buenos resultados, de hecho algunos enfermos pueden tener recuperación espontánea y ocasionalmente, si la etiología es viral, pueden responder a medicamentos antivirales.<sup>3</sup> El problema más importante radica en aquellos enfermos con menos del 25% de celularidad en médula ósea, menos de 500 neutrófilos, menos de 20 000 plaquetas y prácticamente ausencia de reticulocitos, lo cual significa que estamos ante una

aplasia grave o severa y puede ser muy severa si los neutrófilos descienden por debajo de los 250 / mm<sup>3</sup>.

En estos casos las opciones terapéuticas son de dos tipos: 1) Trasplante de células hematopoyéticas 2) Inmunosupresión.

### Trasplante de células hematopoyéticas

A pesar de los buenos resultados terapéuticos cuando se utiliza un esquema de inmunosupresión efectivo, el mejor tratamiento sigue siendo el trasplante de células hematopoyéticas. Esta opción a largo plazo permite la curación del enfermo, con menor riesgo de recaídas y transformaciones displásicas-neoplásicas, tiene menor costo y por supuesto menor mortalidad. Desafortunadamente sólo un tercio de los enfermos cuentan con un donador relacionado, lo cual impide en muchos casos la

\* Servicio de Hematología, Hospital Universitario de la UANL, Monterrey NL México.

realización del trasplante y el uso de donadores no relacionados o células de cordón umbilical como fuente de células hematopoyéticas se asocian a mayor riesgo de complicaciones y un costo económico elevado, por lo que sólo se recomiendan en el caso de que falle la inmunosupresión o bien en el caso de que esta misma no se pueda aplicar.<sup>4</sup>

### *¿Cuál es la mejor fuente de células hematopoyéticas?*

Tradicionalmente el trasplante de células hematopoyéticas se ha efectuado utilizando a la médula ósea como fuente de las mismas. A favor de ello se puede decir que es la forma tradicional, más antigua y probada de llevar a cabo el trasplante, sin embargo, también se asocia a un mayor riesgo de rechazo y obliga a utilizar anestesia general y sala de quirófano para obtener las células del donador. Por otra parte desde hace varios años que sabemos que la sangre periférica puede ser fuente de células hematopoyéticas cuando el donador es apropiadamente estimulado con factor estimulador de granulocitos. Estas células periféricas se obtienen en mayor cantidad y más fácilmente que las de médula ósea y, al estar estimuladas, permiten una recuperación hematológica más rápida y eficaz con menor riesgo de rechazo. En su contra se puede mencionar que existe un mayor riesgo de enfermedad de injerto contra el huésped, especialmente en su forma crónica, sin embargo en nuestra experiencia los resultados han sido excelentes e incluso hemos podido llevar a cabo el procedimiento en forma ambulatoria y a muy bajo costo y solamente con un 25% de casos con enfermedad de injerto vs huésped, grado máximo II y controlable con la terapia inmunosupresora. La gran cantidad de células hematopoyéticas y linfocitos que se infunde con esta técnica permiten la recuperación hematológica aun sin la utilización de globulina anti-timocito en pacientes politransfundidos.<sup>5,6</sup>

### *¿Cuál es el mejor esquema de preparación para el trasplante?*

En alguna época se utilizó radiación o bien la combinación de radiación y ciclofosfamida en altas dosis. Actualmente podemos asegurar que la radiación es innecesaria y que por el contrario puede estar contraindicada. La ciclofosfamida en dosis de 50 mg/kg/día por cuatro días ha sido la base del esquema preparativo para el trasplante, si se agrega globulina anti-timocito se mejora aparentemente la posibilidad de recuperación hematológica y se evita posiblemente el rechazo. La dosis de células hematopoyéticas y la cantidad de linfocitos también juegan un papel importante para evitar el rechazo, al igual que el uso de ciclosporina y metotrexato postrasplante.

Recientemente la incorporación de la fludarabina, potente agente antilinfocito, ha permitido reducir la dosis de ciclofosfamida y evitar el uso de globulina antitimocito en el esquema, sin perder efectividad. Actualmente nuestro grupo practica con éxito el trasplante no mieloablatoivo utilizando fludarabina-ciclofosfamida como preparación para el trasplante, ya que debemos recordar que la médula ósea de estos pacientes ya se encuentra libre de células y lo que se requiere para el éxito del trasplante es tan sólo una inmunosupresión muy eficaz.<sup>7</sup>

## **Inmunosupresión**

Si tomamos en cuenta que la autoinmunidad es causa de la mayor parte de casos de anemia aplásica grave es lógico que el mejor tratamiento, más allá del trasplante de células hematopoyéticas, es la utilización de agentes que afectan o modulan a los linfocitos. En este sentido la globulina anti-timocito es el prototipo de los medicamentos eficaces en la anemia aplásica.<sup>8</sup> Otros agentes útiles son los corticoesteroides y la ciclosporina. Al igual que en otras enfermedades, la combinación de los medicamentos eficaces es mejor que utilizarlos en forma individual.

Se considera que 2/3 de los pacientes con anemia aplásica responden a la combinación de globulina anti-timocito, ciclosporina y corticoesteroides.<sup>9</sup> Estos últimos generalmente son utilizados por períodos cortos de tiempo en especial para evitar o disminuir los efectos tóxicos de la globulina anti-timocito. La ciclosporina debe utilizarse a una dosis que provea niveles terapéuticos determinados farmacológicamente, usualmente esto se logra con 3 mg/kg/día, si bien algunos autores sugieren dosis iniciales altas, esto no parece tener lógica y suele ser tóxico y obviamente más costoso. Es necesario recordar que la presentación actual de la ciclosporina permite una mejor absorción y por consiguiente niveles terapéuticos eficaces con dosis relativamente bajas. La globulina anti-timocito puede ser utilizada de diversas maneras, en lo personal prefiero el esquema corto en el cual se utiliza a razón de 40 mg/kg/día por 5 días.

La respuesta al tratamiento con inmunosupresores es lenta y no suele observarse mejoría antes de 4 semanas y cuando ocurre es de aparición lenta y gradual. Las recaídas pueden ocurrir al igual que transformaciones clonales hacia displasia, HPN o leucemia.

Otros intentos para controlar la respuesta inmune del enfermo son interesantes pero complicados. Nosotros hemos utilizado dosis altas de ciclofosfamida<sup>10</sup> con buenos resultados y respuestas estables y duraderas. Otros grupos en México han utilizado la linfocitoféresis, sin embargo, es necesario efectuar trabajos prospectivos y comparativos con éstas y otras modalidades para superar el tratamiento inmunosupresor ideal que consiste en la triple combinación ya señalada.<sup>11</sup>

## Referencias

1. **Young NS.** Acquired aplastic anemia. *Ann Intern Med.* 2002;136:534-546.
2. **Ruiz-Argüelles GL, Díaz-Jouanen E.** (Editorial) ¿ Existen formas autoinmunes de aplasia medular? *Rev. Invest Clin Méx* 1979; 32:195-196.
3. **Gómez-Almaguer D, Marfil-Rivera J, Kudish-Wersh A.** Acyclovir in the treatment of aplastic anemia. *Am J Hematol* 1988; 45: 776-780
4. **Doeg HJ, Leisenring W, Storb R, et al.** Long-term outcome after marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood.* 1998;91:3637-3645.
5. **Herrera-Garza JL, Jaime-Pérez JC, Montemayor JL, Ibarra-Peart RE, Gómez-Almaguer D.** High dose peripheral blood stem cell transplant for multitransfused severe aplastic anemia patients without antithymocyte globulin in the conditioning regimen. *Bone Marrow Transplant.* 1999; 24:845-848.
6. **Hsu HC, Tsai WH, Lin JS, et al.** Primary transplantation of allogeneic peripheral blood stem cell for severe aplastic anemia. *Ann Hematol* 1997; 74:191-192.
7. **Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Tarín-Arzaga LC, et al.** Non-myeloablative stem cell transplantation in children and adolescents: The mexican experience. *Biol Blood Marrow Transpl* 2003 in press.
8. **Camitta B, O'Reilly RJ, Sensenbrenner L, et al.** Antithoracic duct lymphocyte globulin therapy of severe aplastic anemia. *Blood* 1983;62:883-888.
9. **Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, et al.** Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood* 2003; 101:1236-1242.
10. **Jaime-Pérez-JC, González-Llano O, Gómez-Almaguer D.** High dose cyclophosphamide in the treatment of severe aplastic anemia in children. *Am J Hematol* 2002; 66:71
11. **Morales-Polanco MR, Sánchez-Valle E, Guerrero-Rivera S, et al.** Treatment results of 23 cases of severe aplastic anemia with lymphocytapheresis. *Arch Med Res* 1997; 28:85-90.

## V. Insuficiencia medular transitoria en la LAL pediátrica

L Cecilia Correa-González

El diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL) generalmente presenta poca dificultad cuando se encuentran linfoblastos en grandes cantidades circulando en sangre periférica, médula ósea o ambas. Existen varios reportes de pacientes con pancitopenia e hipoplasia medular, que sugiere más el diagnóstico de aplasia medular, precediendo el cuadro de leucemia aguda linfoblástica en niños. En estos pacientes el diagnóstico de LAL puede retrasarse varios meses debido a esta presentación inicial atípica. Después de una breve remisión espontánea o inducida por esteroides, desarrollan el cuadro clínico inequívoco de una LAL. Esta presentación de LAL es poco frecuente, en la literatura se reporta una frecuencia de 1.3% a 2%, con predominio del género femenino.<sup>1-3</sup> La presentación clínica en niños previamente sanos, es con fiebre de grado variable, manifestaciones clínicas de anemia, sin visceromegalias y en la biometría hemática anemia y neutropenia severas. En la mayoría de los casos reportados la trombocitopenia es leve o moderada. El aspirado y biopsia de médula ósea muestra infiltrado de linfocitos, sin blastos, con reticulina y fibroblastos aumentados.<sup>1,2</sup> Después de un intervalo variable,<sup>4</sup> semanas a 18 meses, ocurre recuperación

temporal de la biometría hemática en respuesta a tratamiento con esteroides o bien espontáneamente y subsecuentemente desarrollo de leucemia linfoblástica confirmada por el aspirado de médula ósea.<sup>1-5</sup> En todos los casos la inmunotipificación de los linfoblastos mostró las características de una LAL pre-B común.<sup>1-4</sup> No se demostraron alteraciones cromosómicas específicas, cuando se analizaron los cromosomas. La respuesta a la quimioterapia de inducción a la remisión es buena en la mayoría de los pacientes, y permanecen por meses o años en remisión, aunque no se tiene información disponible de seguimiento a largo plazo de estos pacientes.<sup>2,7</sup>

Las causas de esta presentación atípica de la LAL hasta ahora son poco claras.

- a) Se ha propuesto la existencia de un desorden clonal que da lugar primero a una aplasia medular como un verdadero estado preleucémico y posteriormente a la LAL.<sup>6</sup>
- b) La coexistencia de infección por virus de Epstein-Barr y/o parvovirus B19.
- c) Elevación de niveles endógenos de corticosteroides en cantidad suficiente para eliminar temporalmente los linfoblastos.



d) Exposición a toxinas exógenas.

Homans y cols sugieren que la hipoplasia medular se debe principalmente a que los linfoblastos de los pacientes con LAL con presentación aplásica poseen capacidad intrínseca para inhibir el crecimiento de las colonias de células progenitoras normales en la médula ósea, al aislar un factor inhibidor contra las CFU-GM y más pronunciado contra el crecimiento de las BFU-E y CFU-Meg.<sup>7</sup> Por otra parte, Broxmeyer y cols aislaron un factor inhibidor del crecimiento identificado como isoferritina ácida citoplásmica presente en extracto de células leucémicas que inhibe el crecimiento de colonias mieloides. También se ha propuesto que esta inhibición sea mediada por células accesorias, linfocitos presentes, más que a los linfoblastos mismos.

Cuando este estado pre LAL en niños se compara con la condición pre leucémica en adultos existen diferencias claras. Este estado pre LAL no cabe en la clasificación reconocida de los síndromes mielodisplásicos que generalmente preceden a una LANL en el adulto. La pre LAL del niño es una entidad diferente con características propias y con un pronóstico mejor, particularmente en las niñas.<sup>8</sup>

## Referencias

1. **Reid MM, Summerfield GP.** Distinction between aleukaemic prodrome of childhood acute lymphoblastic leukaemia and aplastic anaemia. *J Clin Pathol* 1992, 45: 697-700.
2. **Breatnach F, Chessells JM, Greaves MF.** The aplastic presentation of childhood leukaemia: a feature of Common-ALL. *Br J Haematol* 1981, 49: 387-393.
3. **Matloub YH, Brunning RD, Arthur D.** Severe Aplastic Anemia Preceding Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer* 1993, 71: 264-268.
4. **Melhorn DK, Gross S.** Acute Childhood leukemia presenting as aplastic anemia. The response to corticosteroids. *J Pediatr* 1970, 77: 647-652.
5. **Sills RH, Stockman JA.** Preleukemic States in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer* 1981, 48: 110-112.
6. **Liang R, Cheng G, Wat MS.** Childhood acute lymphoblastic leukaemia presenting with relapsing hypoplastic anaemia: progression of the same abnormal clone. *Br J Haematol* 1993, 83: 340-342.
7. **Homans AC, Cohen JL, Barker BE.** Aplastic presentation of Acute Lymphoblastic Leukemia: Evidence for Cellular Inhibition of Normal Hematopoietic Progenitors. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1989, 11: 456-462.
8. **Saarinen UM, Wegelius R.** Preleukemic syndrome in children. Report of four cases and review of literature. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1984, 6: 137-145.

