

ANEMIA

- Álvaro Cobo Calvo
- Carlos Díaz Chaveli
- Samuel García Rúbio



Motivo de consulta

Paciente mujer de 63 años que acude a consulta de hematología remitida por su medico de atención primaria por astenia progresiva severa de 4 meses de evolución, pérdida de peso y hemorragias petequiales en las extremidades inferiores.

Antecedentes personales

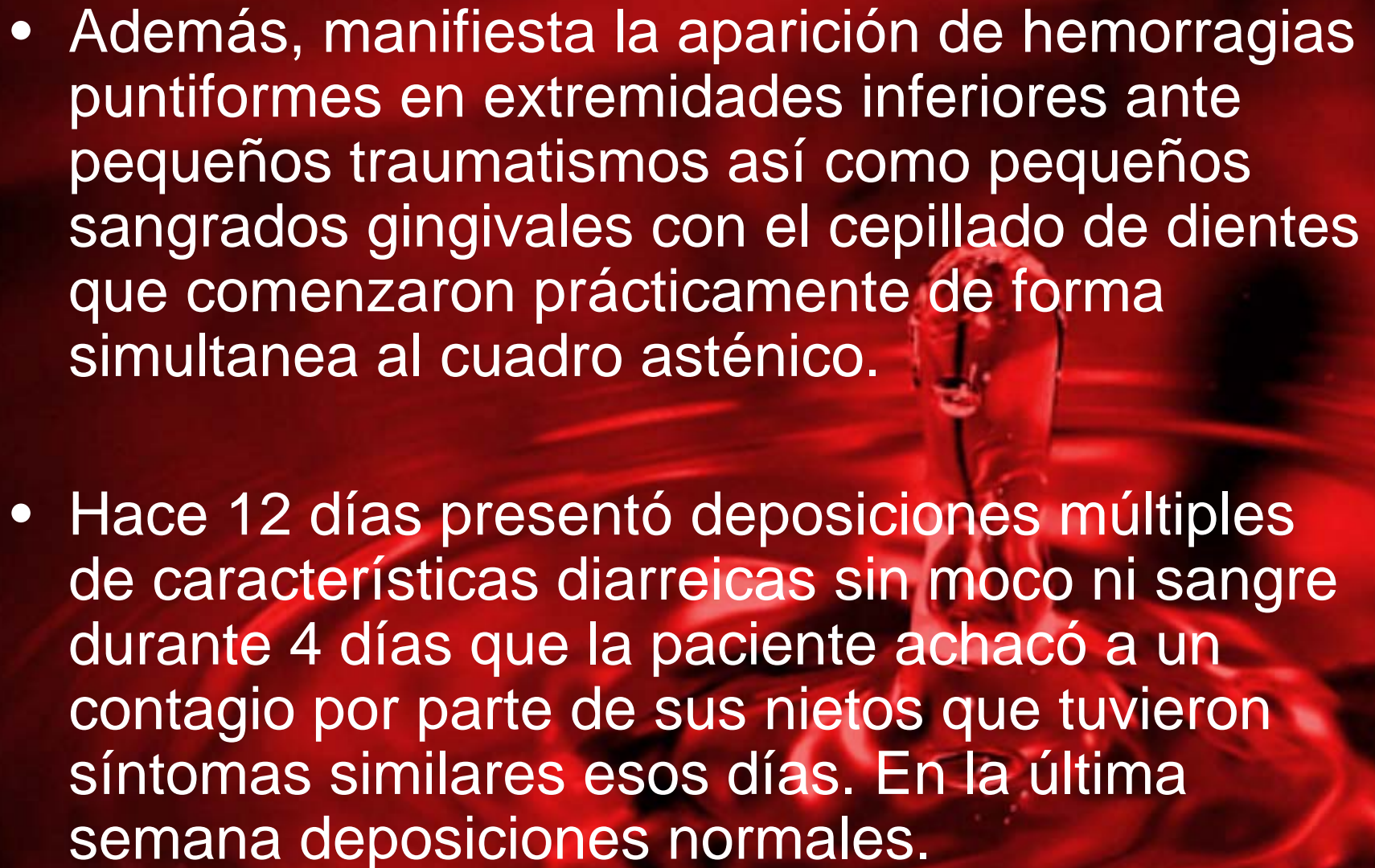
- No alergias medicamentosas conocidas.
- No HTA, No DM, Dislipemia desde hace 10 años tratada con estatinas. Actualmente tratamiento dietético
- Fumadora de 20 cigarrillos/día desde hace 30 años (30 paquetes/año). No hábito alcohólico
- Fractura condílea sagital izquierda de húmero izquierdo hace 12 años (1994) con reconstrucción mediante osteosíntesis. Sin complicaciones posquirúrgicas.

Antecedentes familiares

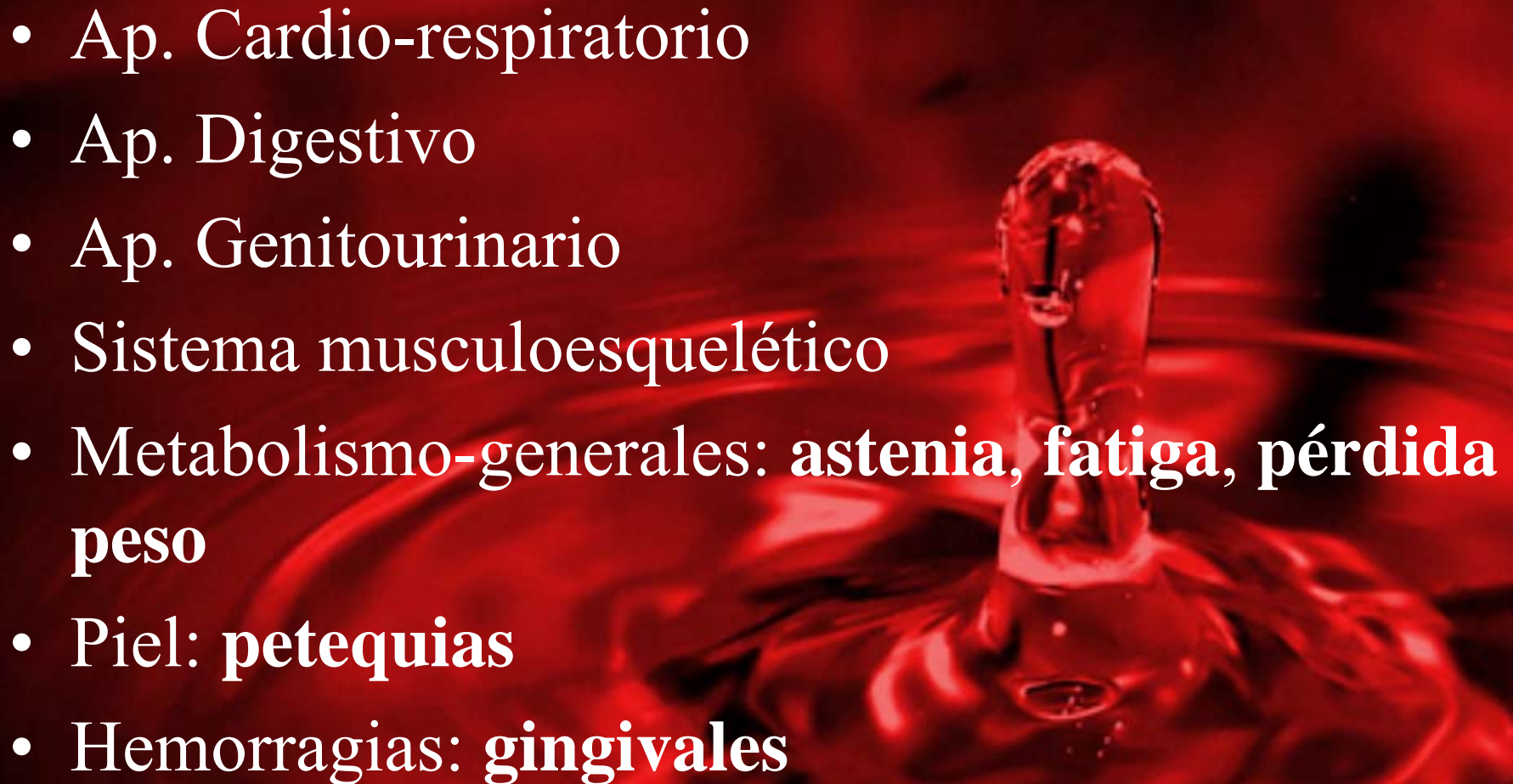
- Padres fallecidos a edad avanzada por causas naturales
- Tiene 6 hermanos todos ellos sanos
- Tiene 2 hijas ambas sanas
- Uno de sus 3 nietos presenta tumor de Wilms (nefroblastoma)

Enfermedad actual

- Desde hace 3-4 meses refiere astenia progresiva con fatiga y debilidad marcada que al principio le permitía realizar las actividades de la vida diaria, pero que en los últimos 15 días se ha hecho más intensa apareciendo incluso con la realización de pequeños esfuerzos.
- Coincidiendo con el cuadro asténico la paciente relata una pérdida de peso de 4-5 kgs aunque conserva el apetito.

- 
- Además, manifiesta la aparición de hemorragias puntiformes en extremidades inferiores ante pequeños traumatismos así como pequeños sangrados gingivales con el cepillado de dientes que comenzaron prácticamente de forma simultánea al cuadro asténico.
 - Hace 12 días presentó deposiciones múltiples de características diarreicas sin moco ni sangre durante 4 días que la paciente achacó a un contagio por parte de sus nietos que tuvieron síntomas similares esos días. En la última semana deposiciones normales.

Anamnesis por Aparatos

- Ap. Cardio-respiratorio
 - Ap. Digestivo
 - Ap. Genitourinario
 - Sistema musculoesquelético
 - Metabolismo-generales: **astenia, fatiga, pérdida peso**
 - Piel: **petequias**
 - Hemorragias: **gingivales**
- 

Exploración física

- **General:**

- ✓ Buen estado general aunque ligeramente decaída anímicamente, palidez mucocutánea llamativa, buena perfusión periférica, bien hidratada
- ✓ T^a corporal: 37´4°, TA: 125/70, FC: 115 lpm, SatO₂: 97%.

- **Cabeza y cuello:**

- ✓ CsRsSs y sin soplos. PVY normal.
- ✓ No bocio.
- ✓ No adenopatías cervicales ni supraclaviculares.

- **Tórax:**

- ✓ Auscultación cardiaca: Rítmica. Soplo sistólico en bases sin irradiación de intensidad 1 o 2 sobre 6.
- ✓ Auscultación pulmonar: mvc
- ✓ No adenopatías axilares

- **Abdomen:**

- ✓ Blando, depresible, no doloroso a la palpación.
- ✓ Hepatomegalia de 4 cms. No esplenomegalia.
- ✓ Murphy y Blumberg negativos. No ascitis.
- ✓ Ruidos intestinales positivos.
- ✓ No adenopatías inguinales.

- **Extremidades inferiores:**

- ✓ No edemas ni signos de TVP.
- ✓ Pulsos pédiós positivos.
- ✓ Hemorragias petequiales múltiples en ambas piernas que no desaparecen con la vitropresión.



Resumen

- Mujer 63 años sin AP de interés salvo fumadora de 30 paquetes/año.
- Astenia progresiva desde hace 4 meses que en las ultimas 2 semanas se ha agravado llegando a ser de pequeños esfuerzos.
- Petequias en EEl y sangrado gingival.
- Palidez mucocutánea llamativa.
- Soplo sistólico en bases sin irradiación de intensidad 1 o 2 sobre 6. TQC
- Cuadro diarreico autolimitado sin productos patológicos hace 12 días.

SINTOMA GUIA



ASTENIA

Síntoma guía → astenia

- Posibles causas:

1. IC, Insuficiencia respiratoria, Insuficiencia renal.
2. Hipotensión arterial.
3. Enfermedades neuromusculares.
4. Enfermedades hematológicas:
 - a. Anemia
 - b. Linfoma, leucemia...
5. Infecciones:
 - a. TBC
 - b. Hepatitis aguda o crónica
6. Enfermedades inflamatorias:
 - a. AR
7. Enfermedades endocrino-metabólicas:
 - a. Addison
 - b. DM
 - c. Hipotiroidismo, hiperparatiroidismo...
8. Tumores sólidos.
9. Fármacos (diuréticos) y tóxicos (alcohol)
10. Depresión
11. Sd. De fatiga crónica

Pruebas complementarias (I)

- Hemograma:

- Serie blanca:

Leucocitos: 2500/ μ litro	(4´8 – 10´8)	*
Linfocitos: 65%	(20 – 51)	*
Monocitos: 5%	(1 – 13)	
Granulocitos: 30%	(42 – 75)	*
Eosinófilos, Basófilos, Cayados: -		

- Serie roja:

Hg: 6´6 gr/dl	(13´5 – 18)	*
Hematíes: 1´5 x 10 ⁶ / μ litro	(4´5 – 6´2)	*
Hto: 17%	(42 – 52)	*
VCM: 107 fl	(80 – 96)	*
HCM: 33 pg	(25 – 35)	
CHCM: 34 gr/dl	(32 – 36´5)	

- Serie tromboformadora:

Plaquetas: 18000/ μ l	(150000 – 450000)	*
---------------------------	-------------------	---

Pruebas complementarias (II)

- Bioquímica:

Glucosa: 88 mg/dl (70 – 110)

Urea: 53 mg/dl (5 – 50) *

Creatinina: 0´9 mg/dl (0´5 – 1´2)

Na⁺: 141 mEq/l (135 – 145)

K⁺: 3´8 mEq/l (3´5 – 4´5)

- Coagulación:

Actividad de protrombina: 98% (70 – 100)

- Rx de Tórax:

Normal



Juicio diagnóstico

- Anemia
- Trombocitopenia
- Leucopenia

PANCITOPENIA



Conceptos básicos (I)

- Anemia:

Disminución de la cifra de hemoglobina por debajo de **13** gr/dl en varones y de **12** gr/dl en las mujeres.

(6.6 gr/dl)

- Trombocitopenia:

Disminución del número de plaquetas en sangre periférica por debajo de **150000**/ μ l.

(18000/ μ l)

Conceptos básicos (II)

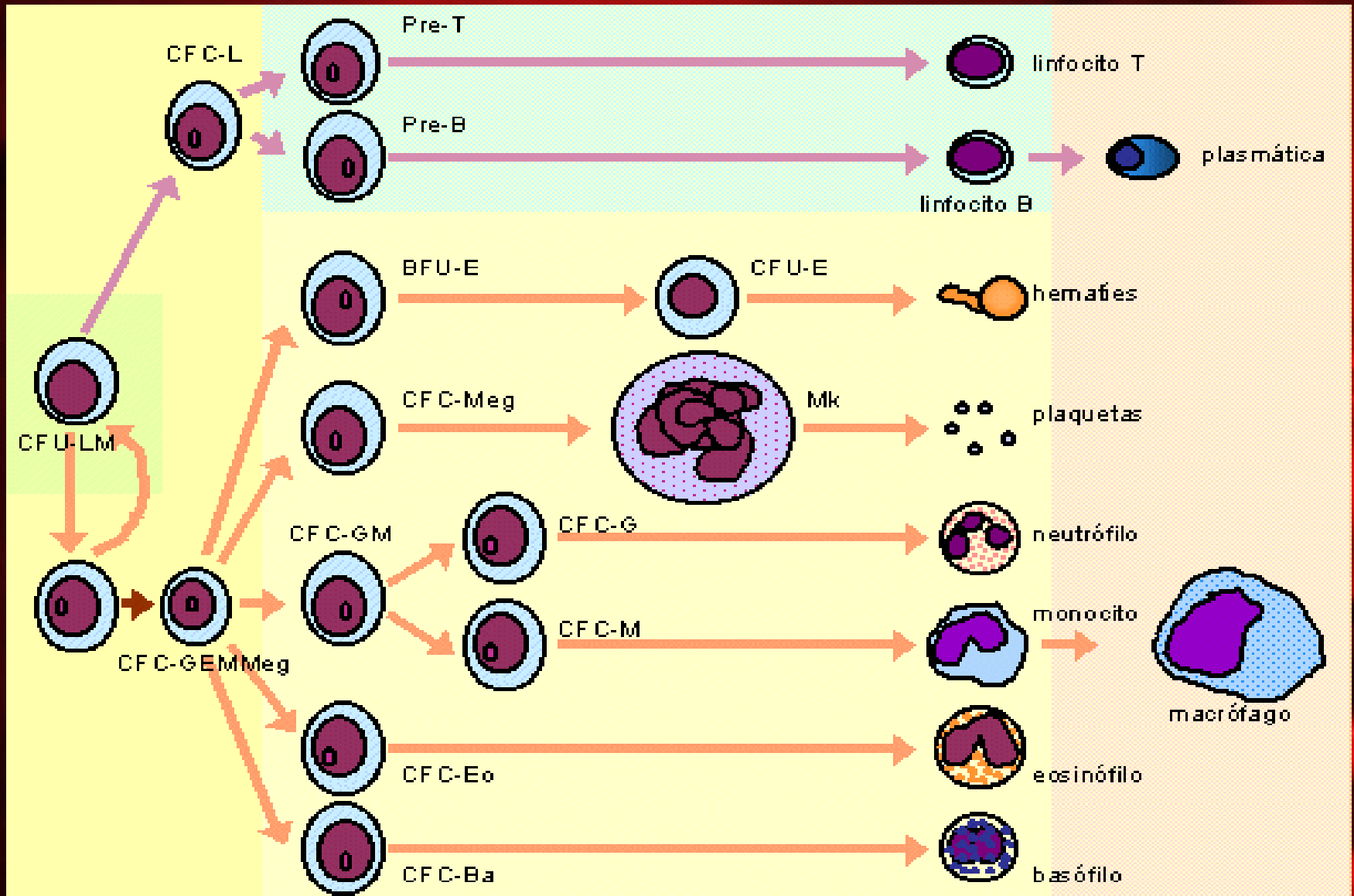
- Leucopenia:

Disminución del numero total de leucocitos en sangre periférica por debajo de **4000/ μ l** (2500/ μ l)

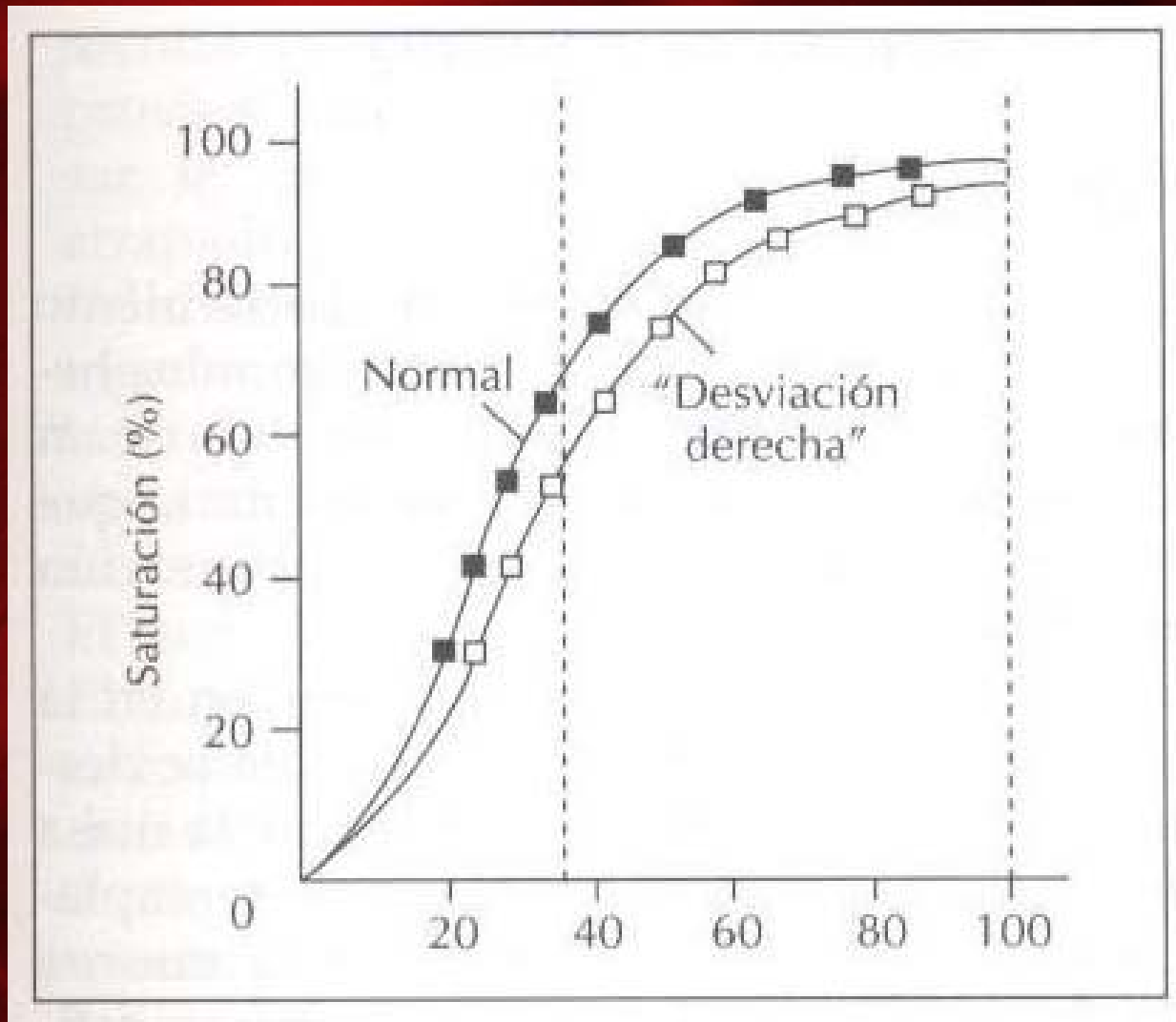
- Pancitopenia:

Proceso anormal caracterizado por una marcada reducción en la cifra de hemoglobina y en el numero de plaquetas y leucocitos en sangre periférica.

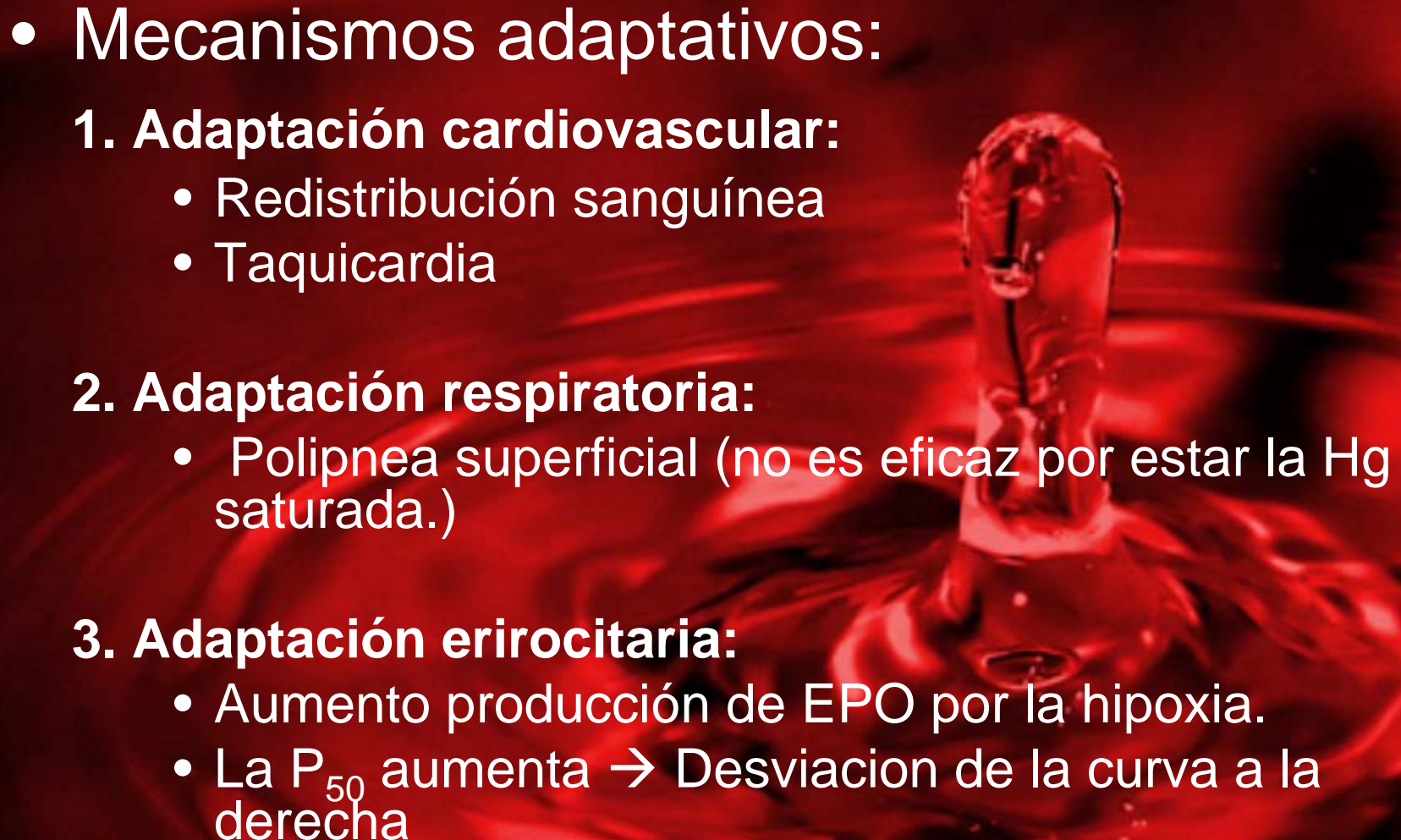
Hemopoyesis normal



Fisiopatología anemia (I)



Fisiopatología anemia (II)

- Mecanismos adaptativos:
 1. **Adaptación cardiovascular:**
 - Redistribución sanguínea
 - Taquicardia
 2. **Adaptación respiratoria:**
 - Polipnea superficial (no es eficaz por estar la Hg saturada.)
 3. **Adaptación eritrocitaria:**
 - Aumento producción de EPO por la hipoxia.
 - La P_{50} aumenta → Desviación de la curva a la derecha
- 

Fisiopatología anemia (III)

- 2 mecanismos fisiopatológicos:
 - **↑ Pérdidas con ↑ compensador de act. medular (reticulocitos↑):**
 - Hemorragia
 - Hemólisis
 - **↓ Producción medular (reticulocitos↓):**
 - Aplasia
 - Diseritropoyesis
 - Desplazamiento cel. germinal por cel. hematopoyéticas o extrahematopoyéticas.
 - Insuficiencia factores eritropoyésis (↓EPO, ↓Fe⁺, ↓B₁₂ o ac.fólico)

Estudio de anemia (I)

- **Ferritina:** 308 ng/dl (12 – 300)
- **Bilirrubina total:** 0´6 mg/dl (0.1 – 1.2)
 - Directa: 0´3 mg/dl
 - Indirecta: 0´3 mg/dl
- **Haptoglobinas:** 45 mg/dl (30 – 200)
- **Coombs:**
 - Directo: negativo
 - Indirecto: negativo
- **Folato eritrocitario:** 427 ng/dl (253 – 814)
- **Vit B₁₂:** 240 pg/dl (206 – 845)

Estudio de anemia (II)

- **Serie blanca:**

Leucocitos: 2500/ μ l

65% linfocitos

30 segmentados

5 % monocitos

- **Serie tromboformadora:**

18000 plaquetas/ μ l

- **Serie roja:**

Hg: 5´7 gr/dl

Hematíes: 1´5 x10⁶/ μ l

Hto: 17%

VCM: 108 fl

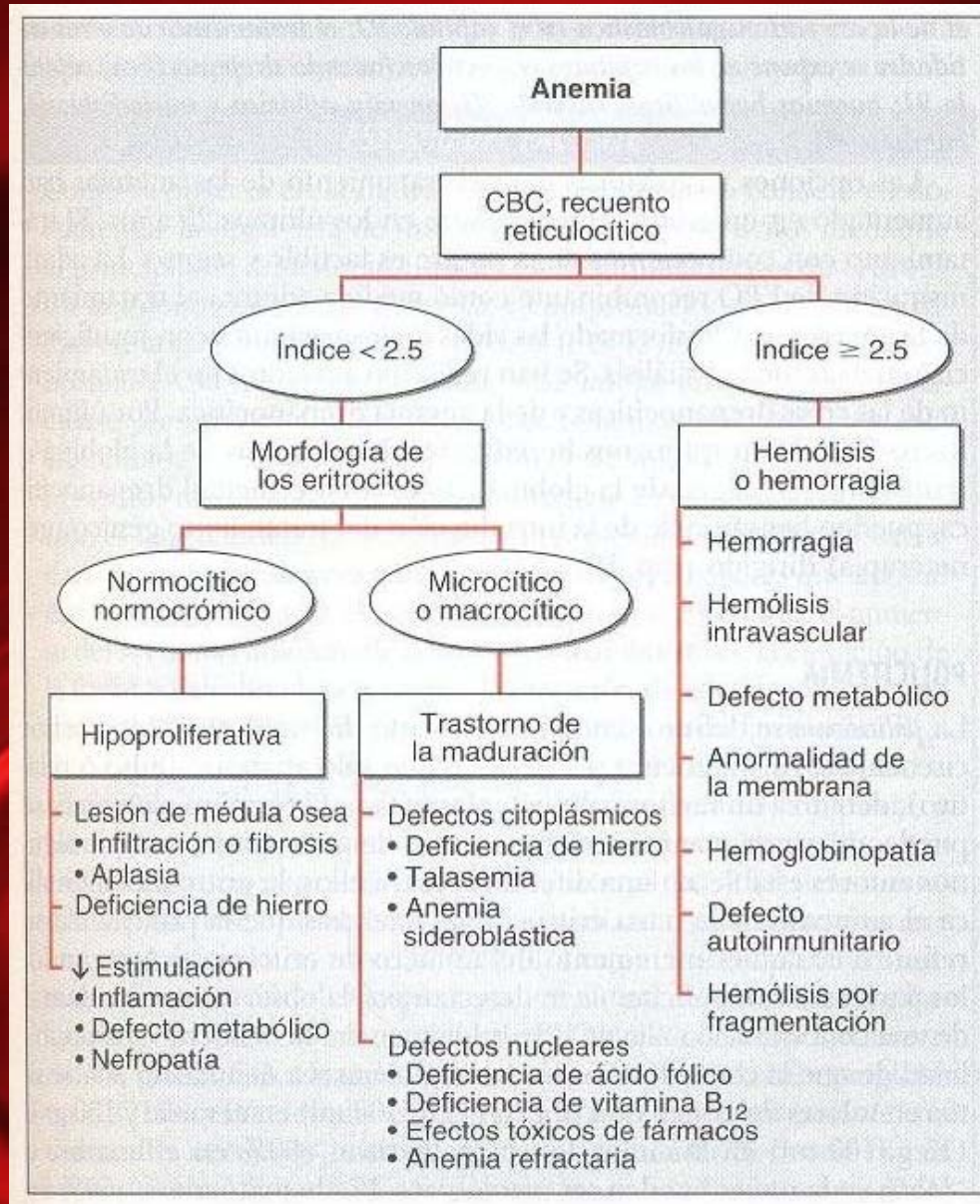
HCM: 33 pg

CHCM: 34 gr/dl

% reticulocitos: 2´6

IPR: 0´988

Algoritmo diagnóstico



Diagnóstico Diferencial

The background of the slide features a high-speed photograph of a water droplet hitting a surface, creating a series of concentric ripples. The entire image is monochromatically tinted in a deep, vibrant red. The text 'Diagnóstico Diferencial' is centered over the image in a clean, white, sans-serif font.

Diagnóstico Diferencial

Médula ósea celular:

- Enfermedad primaria de la médula ósea:
 - Sd mielodisplásicos
 - Hemoglobinuria paroxística nocturna
 - Mielofibrosis
 - Leucemias agudas y linfomas
 - Leucemias de células peludas/tricoleucemia
 - Mieloma Múltiple
- Secundaria a enfermedades sistémicas
 - LES
 - Hiperesplenismo
 - Anemias carenciales (B12/ácido fólico)
 - Alcoholismo
 - Brucelosis
 - Sarcoidosis
 - Tuberculosis
 - Septicemia

Diagnóstico Diferencial

- Médula Ósea Hipocelular:
 - Anemia de Fanconi
 - Sd mielodisplásicos
 - Leucemias aleucémicas (evolucionará a hipercelularidad)
 - Anemia aplásica adquirida

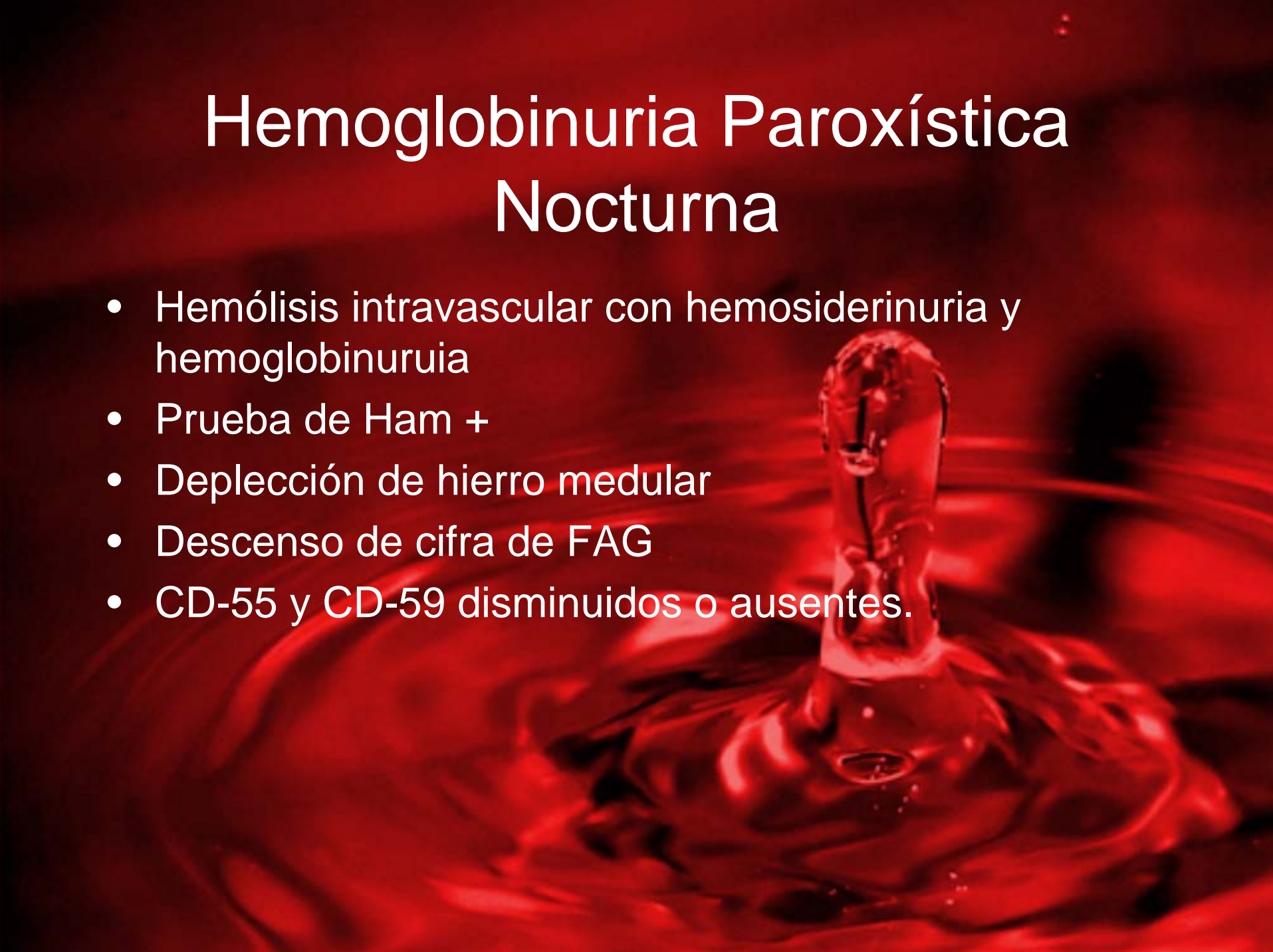
Médula Ósea Celular

The background of the slide is a monochromatic red image. It depicts a single water droplet in the process of splashing into a larger body of water. The droplet is captured mid-air, just above the surface, with a crown-like shape at its base. Below the droplet, several concentric ripples spread outwards across the water's surface. The lighting is dramatic, highlighting the textures of the water and the sharp edges of the splashing droplet.

Sd. Mielodisplásicos

- Hemopatías adquiridas que se caracterizan por:
 - Citopenia o citopenias progresivas
 - Hematopoyesis habitualmente hiperplásica pero ineficaz y con presencia constante de anomalías morfológicas dishematopoyéticas
 - Riesgo elevado de transformación hacia la leucemia aguda no linfoblástica (LANL)
- Diagnóstico:
 - Sujetos mayores de 50 años con celularidad medular aumentada.
 - No aumento en mielograma de monocito-macrófagos, mastocitos ni células plasmáticas.
 - Típica dishemopoyesis y doble población eritrocítica en mo y sangre periférica

Hemoglobinuria Paroxística Nocturna

- Hemólisis intravascular con hemosiderinuria y hemoglobinuria
 - Prueba de Ham +
 - Deplección de hierro medular
 - Descenso de cifra de FAG
 - CD-55 y CD-59 disminuidos o ausentes.
- 

Mielofibrosis

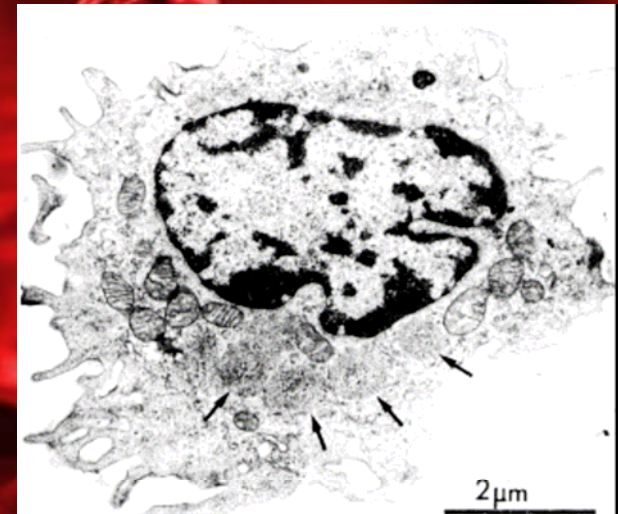
- Panmielopatía clonal y mielofibrosis reactiva.
- Patogenia: Síndrome mieloproliferativo con inicio de proliferación de megacariocitos en MO con muerte intramedular y factores estimuladores de fibroblastos (factor de crecimiento derivado de plaquetas) impiden la degradación de tejido conjuntivo.
- Emigración de precursores hematopoyéticos a otros tejidos como hígado y bazo
- Clínica:
 - Anemia
 - Visceromegalias
 - lesiones osteocondensantes por fibrosis medular.
- Diagnostico:
 - Sangre periférica: reacción leucoeritroblástica
 - Dacriocitos
 - Médula ósea: aspirado seco y fibrosis medular

Leucemias y Linfomas

- Leucemias:
 - Proliferación incontrolada de un clon de células inmaduras de la hematopoyesis (blastos) que infiltran la médula ósea
 - Invasión de sangre periférica y otros órganos.
- Linfomas:
 - Neoplasias del sistema linfoide que asientan preferentemente en los ganglios linfáticos

Tricoleucemia

- Es un SLP que se caracteriza por:
 - Citopenias de grado variable
 - Esplenomegalia
 - Infecciones de repetición
 - Invasión de sangre periférica, médula ósea, bazo e hígado por unas células cuyo rasgo más característico es que poseen prolongaciones citoplasmáticas a modo de “pelos” (tricoleucocitos).



Mieloma Múltiple

- Prototipo de gammapatía monoclonal maligna.
- Las manifestaciones se deben:
 - Proliferación tumoral plasmocelular.
 - Producción de la proteína monoclonal por parte de las células mielomatosas.
 - Diagnóstico:
 - Clínica
 - Proteinograma
 - Mielograma

Médula Ósea Hipocelular

The image features a monochromatic red color scheme. In the center, a water droplet is captured in mid-splash, creating a series of concentric ripples that spread outwards. The lighting highlights the droplet's surface and the texture of the water. Overlaid on this background is the text 'Médula Ósea Hipocelular' in a clean, white, sans-serif font, positioned horizontally across the middle of the frame.

Anemia de Fanconi

- Autosómica recesiva.
- Presenta:
 - Pancitopenia, es una anemia normocroma que tiende a macrocitosis y poiquilocitosis
 - Manchas en la piel
 - Alteraciones renales
 - Malformaciones de los huesos
 - Los cromosomas 9 y 20 son demasiado frágiles y se rompen.
 - Avanza hacia la leucemia aguda.

Leucemias Aleucémicas

- Leucemias agudas no linfoblásticas en las que no se observan blastos en sangre periférica.
- Corresponde al 10% de las L.A.N.L.
- El aspirado medular es hipercelular (80% de los casos)
- En ocasiones no se obtiene grumo medular debido a que la médula está empaquetada (LAM3) o a que existe fibrosis (LAM7)
- La infiltración blástica medular suele ser superior al 50%

Anemia Aplásica

- Degradación total o parcial de presucrsores hematopoyéticos. Los signos son:
 - Pancitopenia periférica con MO hipocelular.
 - Anemia, leucopenia y trombopenia.
- La patogenia está asociada con:
 - ausencia o defecto de la célula madre.
 - microambiente anormal.
 - desarrollo de un clon anormal de la célula madre.
 - regulación celular anormal.
 - supresión de la hematopoyesis por factores inmunológicos

Diagnóstico Diferencial

- **Mielograma / Biópsia MO**
- **Inmunohistoquímica**
- **Proteínas séricas / Proteinograma**
- **Microbiología**

Mielograma

LEUCOPOYESIS: 28%(N:50-60%)

- Mieloblastos -
- Promielocitos: 0.5% (3%)
- Mielocitos: 3% (12%)
- Metamielocitos: 3%(20%)
- Polinucleares -

CEL.PLASMÁTICAS: 3.5% (0.5%)

RETICULOCITOS: 2%

ERITROPOYESIS: 18% (N:20-30%)

- Eritroblastos ortocromaticos: 11%
- Eritroblastos policromatófilos: 12%
- Eritroblastos basófilos: 2%
- Proeritroblastos: 2%

LINFOCITOS: 49% (N:15%)

MEGACARIOCITOS: 0

SISTEMA MONONUCLEAR FAGOCITICO: 3.6% (3%)

Biopsia / Mielograma

- Imagen medular global muy hipocelular con presencia de regiones semivacias y ausencia de células extrahematopoyéticas (importantes áreas marcadamente hipocelulares)
- No se observan megacariocitos
- Relación mieloeritroide disminuida (por acusada disminución de serie mieloide)
- Presencia de elementos en distintos estadios madurativos
- No disgranulopoyesis.
- Discreta diseritropoyesis (megaloblastosis, cuerpos de Jolly, binuclearidad eritroide)

Inmunohistoquímica y Proteínas



- Inmunohistoquímica:
 - No se detecto disminución de CD55-CD59
- Proteínas Séricas y Proteinograma:
 - Normal

Diagnóstico Diferencial

- Con los datos del Mielograma efectuamos el diagnóstico de:
 - ANEMIA APLÁSICA
- Hipoplasia celular
- Lagunas de grasa
- Celulas monocíticas aumentadas
- Celulas plasmáticas aumentadas con linfocitosis
- Serie roja menos afectada que la granulopoyesis
- Megacariocitos escasos o faltan
- Rasgos dishemopoyeticos:
 - Rasgos de binuclearidad eritroide

Anemia Aplásica

- Congénitas:
 - A. De Fanconi
 - Anemia Aplásica Familiar
 - Trombopenia amegacariocítica
 - Disqueratosis Congénita
 - Síndrome de Schwachman
 - Trombocitopenia con ausencia del radio
- Adquiridas:
 - Idiopáticas
 - Causa conocida:
 - Radiaciones
 - Químicos Industriales
 - Fármacos
 - Infecciones

Anemia Aplásica

Microbiología:

- Virus herpes tipo 1, 2, 6, VEB, VVZ Y CMV –
- Virus hepatitis:
 - AgHbs –
 - Anti VHC –
- Serologia VIH 1 / 2 –
- *Toxoplasma gondi*:
 - Ig G EIA +
 - IgM EIA –

Anemia Aplásica

- En nuestra paciente descartamos cualquier causa etiológica de tipo constitucional y adquirida conocida por su historia clínica con lo que concluimos que es una **AA idiopática** (el 50% de las AA son de etiología desconocida)


Tratamiento y Evolución de la Anemia Aplásica



Tratamiento

- La 1ª medida que se ha de tomar es apartar al paciente de la posible sustancia tóxica mielodepresora si se conoce.
- El tratamiento es prolongado.
- No existen diferencias en el tratamiento de las formas Idiopáticas o Secundarias.

Tratamiento

- Andrógenos y Anabolizantes
 - Transplante de Médula Ósea
 - Terapia Inmunológica
 - Otros
- 

Andrógenos y Anabolizantes

- Útiles en AA moderadas.
- Estimulan las células madre pluripotencial y comprometidas.
- Aumentan la producción de Eritropoyetina en el riñón.
- Efectividad condicionada por la existencia de un mínimo de células madre en MO.
- Duración de 1 a 2 años de Tratamiento.

Andrógenos y Anabolizantes

- ***Decaonato de Nandrolona y Oximetolona.***
- **Efectos Secundarios:**
 - Virilización (90%)
 - Ictericia Colostática (25%)
 - Calambres, náuseas, vómitos...
 - Vigilar Ca. de Próstata en varón.
 - Adenomas y carcinomas hepáticos (raro)





Indicaciones

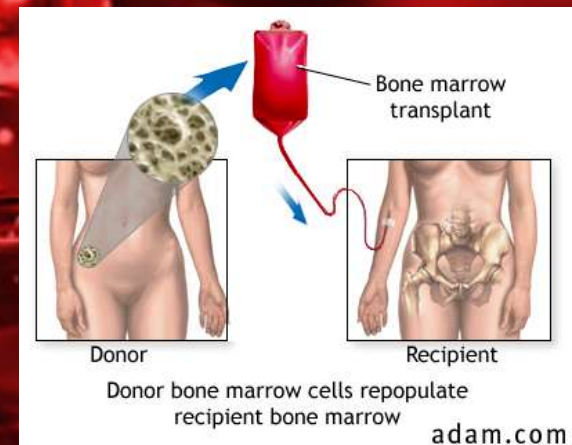
- **Anemia Aplásica de moderada intensidad.**
- **Conserva alguna línea celular.**
- **Coadyuvante después del éxito parcial del Transplante de Médula Ósea o Terapia Inmunológica.**

Transplante de Médula Ósea

- Indicaciones de TMO:
 - ***Hipoplasia Grave***
 - Granulocitos $< 0,5 \times 10^9 / l$
 - Plaquetas $< 20 \times 10^9 / l$
 - 70 – 80% de cel. no hematopoyéticas en MO.
 - Utilización eritrocitaria del ^{59}Fe $< 20\%$
 - ***Anemia Aplásica Posthepatítica***
 - ***Anemia Aplásica gestacional que no remite tras el parto.***

Transplante de Médula Ósea

- Debe de tomarse la decisión antes de 2 meses después del diagnóstico.
- Cuidadosa selección del donante.
- Inmunosupresión por radiación (1.000 cGy) o citostáticos (*Ciclofosfamida*).
- 60 – 70% injertos prenden.



Transplante de Médula Ósea

- Factores que favorecen el éxito del TMO:
 - Breve intervalo diagnóstico – TMO.
 - < 10 transfusiones recibidas.
 - Evitar que sean de componentes sanguíneos de familiares.
 - < 30 años del receptor.
 - $\geq 3 \times 10^8$ /kg células administradas.
 - Adecuada inmunosupresión del receptor.
 - Donante y Receptor del mismo sexo.

Transplante de Médula Ósea

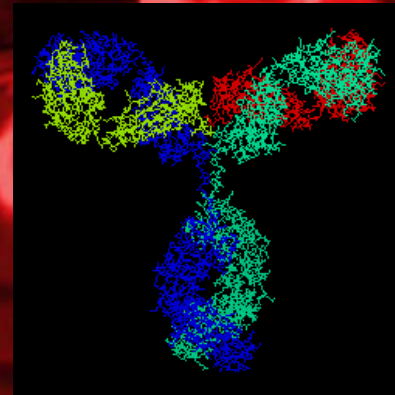
- Complicaciones:
 - Neumonitis Intersticial (16% con † del 50%)
 - Enfermedad Injerto Contra Huesped.
 - Rechazo del transplante (30 – 40%)

Indicaciones

- **< 30 años con hermano gemelo univitelino en Anemia Aplásica moderada o grave.**
- **< 30 años con Anemia Aplásica grave y posibilidad de transplante alogénico.**

Terapia Inmunológica

- Se fundamenta en la teoría de la patogenia autoinmune (30%).
- ***Globulina Antilinfocítica T*** (AGL) y ***Globulina Antitimocítica*** (ATG).
- Solas o acompañadas de TMO o terapia androgénica.



Terapia Inmunológica

- 40 – 50% responden a ALG o ATG
- No parece influir en el resultado el añadir TMO o Andrógenos.
- 10% recaen.
- Asociando *Metilprednisolona*, *Paracetamol* o *Antihistamínicos* se reducen los efectos secundarios (Enfermedad del suero, fiebre, alergias...).

Terapia Inmunológica

- Otras opciones:
 - Dosis elevadas de ***Metilprednisolona***.
 - ***Ciclofosfamida***.
 - Respuesta escasa usando sólo un citostático como tratamiento (3 de 50 pacientes).

Otras Terapéuticas

- **Litio** 900mg/día no parece confirmarse.
- **Cobalto, GH, Tiroxina y mieloestimulantes vitamínicos** (B₁₂, Ac. Fólico, Piridoxina, Riboflavina, Nicotinamida y B₆) no están justificados actualmente.
- **Aciclovir + Ciclosporina** resultados favorables en Anemias Aplásicas rebeldes a las demás terapéuticas.

Indicaciones

- **No posibilidad de TMO.**
- **> 30 – 40 años con posibilidad de TMO.**
- **< 30 años con posibilidad de TMO que hayan recibido + 10 Transfusiones o con mal estado general o signos de cierta reserva hematopoyética.**

Tratamiento de Soporte

- Las complicaciones que más frecuentemente llevan a la muerte del enfermo son:
 - **Infecciones**
 - **Hemorragias**



Tratamiento de Soporte

- Infecciones:
 - Aparecen con Granulocitos $< 0,5 \times 10^9 / l$.
 - Fiebre en estos pacientes es una URGENCIA.
 - Tratamiento empírico con:
 - ***Aminogucósido + β -Lactámico.***
 - Los más frecuentes son Gramnegativos:
 - *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter* y *Klebsiella*
 - Seguidos de Grampositivos (*S. aureus*) y Hongos.
 - Si en 4-6 días no se obtiene respuesta añadir ***Anfotericina B.***

Tratamiento de Soporte

- Hemorragias:
 - Aparecen con Plaquetas $< 20 - 30 \times 10^9 / l$.
 - Administrar concentrados de **Plaquetas** HLA compatibles en la medida de lo posible.
 - **Corticoides** a pequeñas dosis diarias pueden ser útiles por su acción hemostática capilar.
 - **Antifibrinolíticos**.

Tratamiento de Soporte

- Transfusiones de Sangre:
 - Indicadas cuando la Hemoglobina $< 7 - 8$ gr/dl y manifieste clínica anémica.
 - Se debe procurar eliminar incompatibilidades de cualquier sistema (Rhesus, Kell y Duffy) y los leucocitos para evitar inmunizaciones frente al HLA.



Tratamiento de Soporte

- Hemosiderosis:
 - En mayor o menor grado se presenta en todos.
 - Consecuencia de la Hipersideremia incrementada con el Fe aportado en transfusiones.
 - Administrar ***Desferrioxamina-B*** 1gr / día

Evolución y Pronóstico

- Evolución muy variable (semanas a años)
- Anemia Aplásica Grave:
 - Mortalidad en 5 años 70%
 - Recuperación Parcial 20%
 - Curación 10%
- Las 2 principales causas de mortalidad son:
 - Hemorragias
 - Infecciones

Evolución y Pronóstico

- Pronóstico Desfavorable:
 - Presentación Aguda
 - Varones
 - Jóvenes y Ancianos
 - Etiología desconocida
 - Tiempo de exposición al tóxico prolongado
 - Afectación de las 3 series
 - Médula muy hipoplásica