

Artículos de revisión

Instituto de Hematología e Inmunología

APLASIA MEDULAR. ACTUALIZACIÓN

Dr. Sergio Machín García, Dra. Eva Svarch y Dra. Elvira Dorticós Balea

RESUMEN

La aplasia medular, según su etiología puede ser congénita y adquirida; esta última es la más frecuente. La causa del fallo de la hematopoyesis parece ser multifactorial. Se revisan las causas de aplasia medular adquirida, sus mecanismos fisiopatológicos y se hace énfasis en los mecanismos inmunes, que desempeñan un papel central en su fisiopatología. Se actualizan los criterios diagnósticos, los elementos de pronóstico desfavorable, así como las enfermedades con las que debe hacerse el diagnóstico diferencial. Las terapéuticas actuales más efectivas son los inmunosupresores y el trasplante de médula ósea, cada uno de ellos ofrece ventajas y desventajas y requiere de indicaciones precisas.

Descriptores DeCS: ANEMIA APLASTICA.

Este trastorno fue descrito por *Paul Ehrlich* en 1888¹ y en 1904 *Chauffard* lo denominó con el término de anemia aplástica (AA).²

La incidencia es de 2 a 6 por millón de personas.^{3,4} La edad de comienzo está entre los 20 y 25 años y se describe fundamentalmente en 2 etapas de la vida: la adolescencia, el adulto joven y los ancianos. No existe diferencia entre los sexos.⁵

ETIOLOGÍA

La AA puede ser constitucional o adquirida. Del 70 al 80 % de esta última es idiopática y el resto puede ser el resultado del daño directo de la médula ósea (MO)

por agentes físicos o químicos (radiaciones ionizantes, drogas citotóxicas, benceno, insecticidas, pinturas, etc.).^{5,6} En el 13 % de los casos aparece asociación con un agente farmacológico (anti-inflamatorios no esteroideos, sulfamidas, algunos sicotrópicos, allopurinol y oro).^{7,8} Con la introducción del cloranfenicol en los Estados Unidos de Norteamérica, se observó una alta incidencia de la AA, y se demostró *in vitro* que éste inhibe la síntesis de proteínas y el ADN en los progenitores hematopoyéticos, produce supresión reversible de la MO relacionada con la dosis y raramente una forma severa irreversible no relacionada con la dosificación.⁹ Sin embargo, actualmente este fármaco es muy utilizado en todo el mundo sin aumento demostrable de la incidencia

de esta enfermedad.^{3,5,10} La AA puede estar precedida por infecciones virales como la hepatitis no A no B no C no G,^{10,11} el virus de Epstein Barr y del herpes simple.¹² También se describe asociada con trastornos inmunes (lupus eritematoso sistémico, enfermedad injerto contra huésped, fasciculitis eosinofílica, hipogammaglobulinemia),¹²⁻¹⁴ timoma⁹ y embarazo, con curación al término de éste.¹⁵

FISIOPATOLOGÍA

La causa del fallo de la hematopoyesis en la AA parece ser multifactorial y se han invocado varias teorías para explicar su fisiopatología.

I *Ausencia o defecto de los precursores hematopoyéticos.*

Con el trasplante de médula ósea sinérgica se logra una recuperación hematopoyética completa en el 50 % de los enfermos, con la simple infusión de un número adecuado de células de médula ósea normales,¹⁶ el aumento de las alteraciones nucleares en algunos pacientes, la existencia de alteraciones cromosómicas y el defecto en las 3 líneas celulares en el síndrome de hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)/aplasia. Estos resultados sugieren una alteración de las células precursoras.^{17,18}

El número de células CD34+ y otros precursores hematopoyéticos disminuyen,^{19,20} así como su capacidad funcional, lo que se demuestra en cultivos de médula ósea con y sin factores de crecimiento.^{8,11,21}

Muchos enfermos tratados con inmunosupresión (IS) recobran aparentemente la función medular, pero persiste pancitopenia moderada con cambios dismieloides en la MO. Además la síntesis

de ADN que está disminuida durante la fase aguda de la enfermedad, se mantiene baja después del tratamiento IS.²² Estos resultados reflejan trastornos de la función celular y sugieren un defecto en la proliferación que persiste después del tratamiento. La naturaleza de esta alteración no es bien conocida.²³

La existencia de una hematopoyesis clonal en la AA se plantea sobre la base de 3 observaciones clínicas: el síndrome HPN/aplasia, las enfermedades clonales tardías y las evidencias en análisis moleculares de clonicidad al diagnóstico de la enfermedad, lo que demuestra un patrón clonal de inactivación del cromosoma X con reordenamiento genético de los inmunorreceptores de tipo policlonal²⁴ y oligoclonal de las células T.²⁵

Algunos autores niegan la existencia de células premalignas al inicio de la enfermedad,¹⁰ otros consideran la AA como un trastorno premaligno,^{26,27} y sugieren que existe una alteración al nivel medular que en dependencia del grado del daño celular previo, la intensidad de los mecanismos inmunes, la resistencia de las células a los agentes agresores y la edad del paciente, puede evolucionar hacia una AA, HPN, leucemia aguda o un síndrome mielodisplásico (SMD).^{18,28}

II *Afectación del microambiente medular.*

Una alteración en el microambiente pudiera ser responsable de una deficiente replicación celular en la MO, aunque su papel como único mecanismo fisiopatológico es poco probable.

Algunos autores encuentran una disminución de la capacidad de proliferación de las células estromales,¹² lo que no se confirma en otros estudios.¹⁰

En ratones con AA y daño del microambiente medular no hay corrección por

trasplante de médula ósea (TMO), pero sus células son capaces de restaurar la hematopoyesis cuando se infunden a ratones irradiados. Esto se atribuye a una deficiencia en la producción del ligando del c-Kit por el estroma. Aunque esta alteración no ha sido descrita en el humano, sí se han detectado otras alteraciones del microambiente en estos pacientes.⁹

Los niveles séricos de los factores estimuladores de colonias están generalmente elevados en la AA, como respuesta biológica a la pancitopenia.^{9,29,30} Se ha descrito una disminución de la interleucina 1 y el factor de crecimiento de las células progenitoras multipotentes (CPM).⁵ La disminución aislada de estos factores no está reconocida como causa única de la enfermedad, sin embargo, una menor producción de éstos puede ser un problema añadido al defecto de base.³¹ Se han asociado niveles elevados de los factores con manifestaciones clínicas leves o moderadas,³² y disminuidos en pacientes que responden lentamente a la inmunosupresión (IS).⁵

III Reacción inmune contra el tejido hematopoyético

Para la mayoría de los autores, la destrucción de la hematopoyesis por el sistema inmune desempeña un papel central en la fisiopatología de la AA. Esta hipótesis se sustenta en la respuesta de los pacientes a suero antilinfocítico, la supresión *in vitro* de la proliferación celular en MO normal por células de enfermos y la necesidad de inmunosupresión previa a la realización del TMO singénico.^{33,34}

Para tratar de definir los mecanismos inmunes que ocurren en esta patología se han realizados varios estudios, pero la ausencia de un modelo animal, el escaso número de células sensibles al ataque

inmune y la heterogeneidad de la enfermedad han impedido alcanzar conclusiones definitivas.

Se han descrito múltiples mecanismos inmunológicos en la AA: alteraciones de los linfocitos T^{9,25} con producción de gamma interferón y factor de necrosis tumoral que actúan sobre la mitosis, aumentan la expresión del antígeno Fas en las células CD34+ y la apoptosis en las células hematopoyéticas;^{35,36} depresión de las colonias hematopoyéticas en MO normal por células mononucleares de sangre periférica y MO de pacientes con AA;¹⁰ proliferación limitada en número de células T en pacientes dependientes de la ciclosporina A (CsA), que indica la presencia de algún estímulo antigénico en la MO; observación de un clon de células CD34+ capaces de destruir células hematopoyéticas autólogas, existencia de inmunocomplejos;²³ inhibición de la formación de colonias hematopoyéticas mediadas por monocitos macrófagos¹² y en casos raros la producción por linfocitos B de anticuerpos inhibidores de la actividad medular.³⁷

Como en muchos otros trastornos inmunes se ha observado una predisposición genética unida a los antígenos de histocompatibilidad (HLA) clase II,¹² fundamentalmente el HLA-DR₂.³⁸ Se ha demostrado una mayor frecuencia del alelo DRB1*1501 en el genotipo que determina el HLA-DR₂, lo cual pudiera estar asociado con la susceptibilidad inmune en la aplasia.³⁴

Aunque los mecanismos por los cuales un agente químico o biológico alteran la inmunidad no están bien definidos, la asociación con drogas se ha inferido por estudios epidemiológicos, nunca por análisis de laboratorio sistemáticos, y es poco probable que una célula o citocina aislada sea la única causa de la enfermedad.^{8,23}

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza por las manifestaciones clínicas secundarias a la pancitopenia: fatiga, astenia, palpitaciones, taquicardia, palidez cutáneo-mucosa, equimosis, petequias, gingivorragia, hemorragias viscerales e infecciones frecuentes. En el aspirado y en la biopsia de MO además de la hipocelularidad con depresión de los 3 sistemas hemopoyéticos, puede existir un aumento de linfocitos, células plasmáticas, fibroblastos, y en ocasiones hemofagocitosis.

En la actualidad, un grupo de investigadores sugiere la utilización de métodos no invasivos, como la resonancia magnética, para la clasificación y cuantificación del contenido medular.³⁹

La observación de eritroblastos circulantes en sangre periférica puede hacer suponer un error diagnóstico, sin embargo, se han descrito pacientes con AA típica y eritroblastos circulantes con buena respuesta a los tratamientos específicos.⁴⁰

Se describen factores de mal pronóstico, tales como: hemorragias y rápido deterioro clínico al inicio de la enfermedad, mayor intervalo de tiempo entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico, sexo masculino, más del 70 % de células no mieloides en médula ósea, reticulocitopenia, neutropenia y trombocitopenia severas y menos del 11 % de utilización del hierro en el estudio ferrocínético.⁴¹ En algunos estudios la edad, la etiología, las cifras de hemoglobina y la celularidad de la MO no tienen valor pronóstico aislado.⁴²

Aunque existen varias formas de clasificar la severidad de la enfermedad,⁴³ internacionalmente son aceptados los criterios de *Camitta*⁴⁴ que definen como AA severa: 1. MO con menos del 25 % de la celularidad normal o menos del 50 % de

celularidad con menos del 30 % de tejido hematopoyético y 2. al menos 2 de los 3 estudios periféricos siguientes: número absoluto de neutrófilos menor de 500/ μ L, plaquetas menores que 20,000/ μ L y anemia con porcentaje de reticulocitos corregido menor de 1 %. La neutropenia severa (menor de 200/ μ L) determina un subgrupo muy severo de peor pronóstico.

Dentro de la AA merece una consideración especial la forma congénita o anemia de Fanconi. Clínicamente se asocia con zonas de hiperpigmentación de la piel (manchas café con leche), baja talla corporal, anomalías esqueléticas como: ausencia del pulgar, ausencia o hipoplasia del primer metacarpiano, pulgares con 3 falanges, disminución del número de puntos de osificación, ausencia del radio de un brazo o de ambos, atrofia hipotenar y otras. Malformaciones renales: agenesia renal y riñón en herradura; alteraciones del sistema nervioso, microcefalia, microoftalmia, retraso mental, ptosis parpebral, estenosis del conducto lagrimal, sordera, estrabismo, nistagmo e hiperreflexia. También se ha descrito hipogenitalismo y atrofia del bazo. Su diagnóstico se realiza entre los 6 y 8 años de edad, aunque puede aparecer en etapas posteriores de la vida; en el adulto puede ser difícil si no presenta malformaciones congénitas o antecedentes familiares de la enfermedad.⁴⁵

El diagnóstico definitivo se realiza por la hipersensibilidad celular a agentes clastogénicos como el diepoxibutano y la mitomicina C⁴⁶ y la presencia de anomalías cromosómicas⁴⁷ descritas al menos en 5 genes y definidas por los grupos de complementación A, B, C, D y E,⁴⁸ de los cuales el C ya fue clonado en el cromosoma 9q. Estudios preliminares sugieren que el genotipo de este grupo afecta el fenotipo de la enfermedad y que tiene valor pronóstico.⁴⁹

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debe realizarse con todos los trastornos con pancitopenia. La anemia megaloblástica presenta celularidad medular normal con cambios megaloblásticos; las enfermedades con hiperesplenismo secundario, integridad o hiperplasia de los 3 sistemas en la MO. Los síndromes mielodisplásicos se acompañan de hipo celularidad medular en el 20 % de los casos, pero generalmente existen signos de dismielopoiesis, alteraciones cromosómicas y baja expresión del CD34+;⁴¹ las leucemias agudas raramente semejan una aplasia, pero este cuadro puede verse especialmente en niños con leucemia linfoblástica aguda y en ancianos con leucemia no linfocítica aguda. En la mielofibrosis la aspiración de MO es muy difícil y en la biopsia se observa fibrosis no grasa; las enfermedades que infiltran MO también pueden producir pancitopenia, pero la presencia de células extrañas al parénquima medular hacen el diagnóstico.^{33,41}

La HPN en ocasiones se presenta en formas aplásicas, sobre todo en el niño pequeño. Alrededor del 50 % de las aplasias tiene una prueba de Hams positiva y en algunos pacientes los precursores hematopoyéticos son anormalmente sensibles a la lisis mediada por complemento.⁹ Del 9 al 13 % de las aplasias evolucionan a la HPN y el 58 % de las HPN pueden desarrollar una aplasia.^{50,51} Se ha demostrado la ausencia de la fosfatidilinositol glicosilada (FIG) en pacientes con AA⁵¹ típica⁵¹ y déficit de la glicoproteína 1 en monocitos, granulocitos, eritrocitos y plaquetas en ambas patologías.⁵² Esta relación se conoce como síndrome HPN/aplasia y se describe una disminución *in vitro* del número y función de las células progenitoras que afecta por igual a clones celulares normales y deficientes de FIG.⁵³

La base bioquímica del fallo medular en la HPN es desconocida; algunas observaciones sugieren que los clones deficientes de FIG están presentes normalmente en las células hematopoyéticas y se expresan si son estimulados. Con algunas moléculas de adhesión a los linfocitos también se unen a la FIG, es posible que las células deficientes escapen del ataque inmune.¹⁰

TRATAMIENTO

Aunque se describen remisiones espontáneas tardías,⁵⁴ es importante iniciar el tratamiento de la AA inmediatamente después del diagnóstico y debe estar dirigido a la identificación y eliminación de posibles factores etiológicos, tratamiento de las complicaciones secundarias a la pancitopenia y restauración de la hematopoyesis normal.

La introducción de las transfusiones de plaquetas y el desarrollo de nuevos antibióticos como medidas de soporte en el tratamiento, modificaron considerablemente la historia natural de la enfermedad.

Las infecciones bacterianas en pacientes neutropénicos pueden ser rápidamente fatales y ante la sospecha de infección está indicado el uso de antibióticos de amplio espectro por vía parenteral. La infección por *Pneumocystis carinii* y/o hongos especialmente *candidas* y *aspergillus* debe ser considerada. Las sepsis por virus son raras.¹⁶

Las hemorragias no son muy frecuentes y los enfermos toleran valores bajos de plaquetas sin sintomatología grave. No existen evidencias de que el uso profiláctico de plaquetas sea superior a utilizarlas sólo cuando existen manifestaciones hemorrágicas. La hemoglobina debe mantenerse alrededor de 70 g/L y se recomienda el uso de agentes quelantes del hierro en los enfermos politransfundidos. En los pa-

cientes candidatos a TMO debe evitarse el uso de transfusiones, porque aumenta el riesgo de rechazo al injerto y nunca deben utilizarse hemoderivados de pacientes cercanos para evitar la sensibilidad a antígenos del donante de MO.⁴²

Según los conocimientos actuales de la fisiopatología de la enfermedad, el tratamiento para restaurar la hematopoyesis normal debe estar dirigido a la reposición de las células progenitoras mediante el TMO o a la supresión del proceso inmunológico.

TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

El TMO es el tratamiento curativo de elección en los pacientes jóvenes, ya que reemplaza las células progenitoras hematopoyéticas por MO normal. Las principales desventajas son que sólo una minoría de los pacientes tienen un hermano HLA-identico que pueda ser donante y que pueden ocurrir complicaciones graves relacionadas con este proceder como infecciones, neumonitis intersticial y enfermedad injerto contra huésped (EICH).⁵⁵ El fallo del injerto ocurre con mayor frecuencia que en otras patologías, especialmente en pacientes politransfundidos.^{33,56} En la actualidad se comunica una supervivencia global del 50 al 90 % entre los 3 y 10 años de seguimiento.^{16,31,41,56} La mejoría de los resultados se atribuye a la introducción de la globulina antitimocítica y dosis bajas de radioterapia en el régimen de acondicionamiento (RA), utilización de la ciclosporina A (CSA) en la prevención y tratamiento de la EICH, así como a mejoría de los tratamientos de apoyo.^{33,56,57} En pacientes sin respuesta a la IS, el TMO puede ser una terapia de rescate con iguales

resultados de supervivencia global que cuando se utiliza como tratamiento inicial.⁵⁸

El TMO de donantes no familiares fenotípicamente idénticos, precedidos de RA intensivos es útil en niños y adultos jóvenes sin donante familiar que no respondan a la IS convencional.⁵⁹ El trasplante de donantes parcialmente compatibles se ha realizado poco, con resultados no satisfactorios.³³ Actualmente se emplean otras fuentes alternativas como las células progenitoras de la sangre periférica⁶⁰ y del cordón umbilical.⁶¹

INMUNOSUPRESIÓN

Esta terapéutica ha demostrado ser eficiente en la AA, con un 40 a 80 % de respuesta a una droga o a la combinación de éstas.^{48,55-57,60,62} Las recaídas se producen en el 30 % de los enfermos y la respuesta a un segundo ciclo es en general buena.⁵⁴ A diferencia del TMO en general no se restaura totalmente la hematopoyesis normal y persisten anemia, leucopenia y/o trombocitopenia ligeras o moderadas, pero sin requerimientos de transfusiones, ni riesgo severo de infecciones.^{5,30,31,63} Esta recuperación sólo parcial se cree que se deba a una inhibición mantenida de la MO por los linfocitos o a una pérdida irreversible de las células progenitoras.³¹

Los inmunosupresores más utilizados son inmunoglobulinas purificadas de plasma de animales inmunizados con timocitos de niños en el caso de la gammaglobulina antitimocítica (GAT) y linfocitos del conducto torácico para la gammaglobulina antilinfocítica (GAL). Ambas producen lisis de los linfocitos T del humano, aunque también actúan sobre los linfocitos B, las células asesinas naturales, monocitos, células de adhesión y se ha comunicado que estimulan la

proliferación de las células T *in vitro* y promueven la secreción de algunos factores de crecimiento. La combinación de varios mecanismos de acción podría ayudar a explicar los mejores resultados obtenidos en relación con otros inmunosupresores específicos contra las células T y las respuestas tardías al tratamiento.^{54,59,64} La administración de gammaglobulinas se puede acompañar de aumento transitorio de las enzimas hepáticas,⁶⁵ manifestaciones tóxicas de tipo anafilácticas y más frecuentemente de enfermedad del suero. Estas 2 últimas complicaciones pueden ser atenuadas con la asociación de corticosteroides.

La CsA es otro inmunosupresor que actúa por inhibición de la producción de citocinas por los linfocitos T y bloquea la inducción de los receptores de la interleucina 2, evitando la activación de las células T.⁶⁶ Con su uso se describen resultados contradictorios, algunos comunican hasta el 50 % de remisión inicial sin diferencias significativas con la GAL y otros respuestas ocasionales.⁶⁷ El tratamiento con esta droga requiere el monitoreo y ajuste de la dosis según los niveles de creatinina.

Actualmente se utilizan protocolos de IS intensiva, donde se combinan drogas con diferentes mecanismos de acción; se obtienen respuestas más rápidas y completas del 60 al 80 % de los pacientes y menor índice de recaídas.^{58,60} En un estudio se plantea que el uso de GAL y CsA demora la recaída, pero no disminuye su frecuencia y la aparición de enfermedades clonales es mayor que cuando se utiliza solamente la GAL.⁶⁸ El seguimiento evolutivo ha demostrado que no existe meseta, con un 15 a 30 % de recidivas.⁵⁷ Aunque más del 50 % de los enfermos responden a otro ciclo de tratamiento, tienen menor supervivencia que los que no recaen.^{62,68}

Nuevos inmunosupresores se han incorporado en la actualidad, como la ciclofosfamida, el receptor de moléculas de citocinas solubles y los anticuerpos monoclonales contra los linfocitos T con resultados esperanzadores.^{31,69-71}

CORTICOSTEROIDES

La utilización de dosis altas de corticosteroides como tratamiento de IS ha sido muy discutida. El 50 % de respuesta comunicado por *Bacigalupo* y otros en 1979⁷² no se ha reproducido en otros estudios.⁷³

La asociación de dosis variables de corticosteroides con otros inmunosupresores también es contradictoria. Algunos trabajos describen buenos resultados en la respuesta inicial, no así en la sobrevida total,^{63,74,75} y otros lo contradicen.^{38,66} Es importante destacar que los corticosteroides aún en dosis bajas producen toxicidad significativa.

ANDRÓGENOS

Producen respuesta hematológica ocasionalmente, pero no aumentan la sobrevida.^{5,31,76} Se comunica una mortalidad de más del 60 % en los primeros meses en pacientes tratados solamente con andrógenos y corticosteroides.⁴¹ Algunos beneficios se describen cuando se asocian con otros inmunosupresores, específicamente en aplasias moderadas y mujeres.^{77,78}

FACTORES DE CRECIMIENTO HEMATOPOYÉTICOS

Los factores de crecimiento hematopoyéticos endógenos están normales

o elevados en la mayoría de los pacientes con AA. La administración de factores estimuladores de colonias granulocíticas (FEC-G) y/o gránulo-macrófago (FEC-GM) farmacológicos puede aumentar el número de neutrófilos, pero generalmente en pacientes con mielopoyesis residual y sin neutropenia severa.^{5,31} El empleo combinado de factores con mecanismos sinérgicos y efecto multilineal (interleucina 3, FEC-GM, trombopoyetina y eritropoyetina), pudiera mejorar la respuesta terapéutica en algunos enfermos.^{41,79,80}

El uso de estos factores como único tratamiento inicial no es recomendable, porque los resultados no son adecuados y porque la demora en la administración de IS ó TMO disminuye las posibilidades de respuesta del paciente.^{5,81} Están indicados para acelerar la recuperación de los neutrófilos después del trasplante, durante la IS para estimular temporalmente la producción de los granulocitos^{5,82,83} y en el paciente neutropénico crónico que no responde a la terapia convencional.⁸⁴

El TMO, al lograr el remplazo total de las células progenitoras, es el tratamiento curativo de elección de la AA en el paciente joven que tiene un donante HLA idéntico y condiciones físicas adecuadas. Sin embargo, las complicaciones tempranas durante el proceder y tardías como la EICH crónica, esterilidad, disfunciones endocrinas y enfermedades malignas, aumentan la morbiletalidad de éste.

La IS no logra restaurar la hematopoyesis totalmente, pero desaparecen los requerimientos de transfusiones y disminuye el riesgo de infecciones y sangramientos. Las manifestaciones tóxicas son menos severas y mejor toleradas por enfermos en malas condiciones generales, pero más de un tercio de los pacientes tienen recaídas y tiene el gran inconveniente de la mayor frecuencia de enfermedades malignas tardías.^{85,86}

Los estudios realizados son contradictorios al comparar la sobrevida global con estos tratamientos.^{31,50,87} Algunas consideraciones sí parecen bien definidas: los niños, adolescentes y adultos jóvenes deben ser trasplantados, los pacientes sin donantes o mayores de 40 a 45 años deben ser tratados con IS y los pacientes de alto riesgo, con neutropenia severa, deben recibir tratamiento inmunosupresor intensivo.^{5,31,41,57}

El desarrollo de nuevos métodos de laboratorio y terapéuticos y el descubrimiento de similitudes entre la AA y otras enfermedades mediadas por células T han llevado a comprender mejor los mecanismos capaces de producir fallo de la función medular y avanzar en el conocimiento y tratamiento de esta patología. Los progresos futuros dependen de la realización de estudios multicéntricos prospectivos, por lo que los pacientes con AA deben ser referidos a hospitales especializados con experiencia en esta enfermedad.

SUMMARY

Bone marrow aplasia according to its etiology may be congenital or acquired. The latter is the most frequent. Haemopoietic failure seems to be caused by several factors. The causes of acquired medullary aplasia and its physiopathological mechanisms are reviewed. Emphasis is made on the immune mechanisms, which play an important role in its physiopathology. The diagnostic criteria as well as the elements of an unfavorable diagnosis and the disease that must be taken into consideration to make the differential diagnosis are analyzed in this paper. The most effective treatments at present are the immunosuppressors and bone marrow

transplantation. Each has advantages and disadvantages and requires specific indications.

Subject headings: ANEMIA, APLASTIC.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ehrlich P. Uber einem fall von anämie mit bemerkungen über regenerative veränderungen des knochenmarks. *Charité-annalem* 1888;13:301-9.
2. Chauffard M. Un cas di'anemie perniceuse aplastique. *Bull Sco Med d'Hop* 1904;21:313-7.
3. Issaragrisil S, Kaufman DN, Anderson T. The incidence and non-drug aetiologies of aplastic anaemia in Thailand. The Tai Aplastic Anaemia Study Group. *Eur J Haematol* 1996;60:31-4.
4. Clausen N, Kreuger A, Salmi T, Storm-Mathisen I, Johanneson G. Seven aplastic anaemia in the Nordic countries: a population based study of incidence, presentation, course and outcome. *Arch Dis Child* 1996;74:319-22.
5. Young NS. Aplastic anaemia. *Lancet* 1995;346:228-32.
6. Smith MT. Overview of benzene-induced aplastic anaemia. *Eur J Haematol Suppl* 1996;60:107-272.
7. Maciejewski JP, Selleri C, Sato T, Anderson S, Young NS. A severe and consistent deficit in marrow and circulating primitive hematopoietic cells (long-term culture-initiating cells) in acquired plastic anemia. *Blood* 1996;88:1983-91.
8. Kelly JP, Jurgelon JM, Issaragrisil S, Keisu M, Kaufman DW. An epidemiological study of aplastic anaemia: relationship of drug exposures to clinical feature and outcome. *Eur J Haematol Suppl* 1996;60:47-52.
9. Bick RL, Brynes RK, Cline MJ, Kass L, Murano G, Shohet SB. *Hematology. Clinical and laboratory practice.* St Louis: Mosby, 1993;471-83.
10. Young NS, Maciejewski J. The pathophysiology of acquired aplastic anemia. *N Engl J Med* 1997;336:1365-71.
11. Brown KE, Tisdale J, Barrett AJ, Dunbar CE, Young NS. Hepatitis associated aplastic anemia. *N Engl J Med* 1997;336:1059-64.
12. Nissen C. The pathophysiology of aplastic anemia. *Semin Hematol* 1991;28:313-9.
13. Anderson KC, Weinstein HJ. Transfusion -associated graft-versus-host disease. *N Engl Med* 1990;323:315-21.
14. Hoffman R, Young NS, Ershler WB, Mazure E, Gerwitz A. Diffuse fasciitis and aplastic anemia: a report of four cases revealing and unusual association between rheumatologic and hematologic disorders. *Medicine* 1982;61:373-81.
15. Aitchison RGM, Marsh JCW, Hows JM, Russel NH, Gordon-Smith EC. Pregnancy associated aplastic anaemia: a report of five cases and review of current management. *Br J Haematol* 1989;73:541-5.
16. Hinterberger W, Rowlings PA, Hinterberger-Fisher M, Gibson J, Jacobsen N, Klein JP. Results of transplanting bone marrow from genetically identical twins into patients with aplastic anemia. *Ann Intern Med* 1997;126:116-22.
17. Mikhailova N, Sessarego M, Fugazza G, Caimo A, De-fillippi S, Van-Lint MT. Cytogenetic abnormalities in patients with aplastic anemia. *Rinsho Ketsueki* 1996;37:604-9.
18. Hashino S, Imamura M, Tanaka J, Kobayashi S, Musashi M, Kasai M. Transformation of severe aplastic anemia into acute myeloblastic leukemia with monosomy 7. *Ann Hematol* 1996;72:337-9.
19. Scopes J, Bagnara M, Gordon-Smith EC, Ball SH, Gibson FM. Hematopoietic progenitor cells are reduced in aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1994;85:425-30.
20. Manz CY, Nissen C, Wodnar-Filipowicz A. Deficiency of CD34+, c-Kit+ and CD34+ 38 - hematopoietic precursors in aplastic anemia after immunosuppressive treatment. *Am J Hematol* 1996;52:264-74.
21. Scopes J, Atkinson R, Ball SH, Gordon-Smith EC, Gibson FM. Aplastic anemia: evidence for dysfunctional bone marrow progenitors cells and the corrective effect of granulocyte colony-stimulating factor in vitro. *Blood* 1996;87:3179-85.
22. Kovacs E, Nissen C, Speck B. Repair of UV-induced DNA damage in aplastic anaemia: changes after treatment with antilymphocyte globulin (ALG). *Eur J Haematol* 1987;40:430-6.

23. Caligaris Cappio F, Novarino A, Camussi G, Gavosto F. Immune complexes in aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1980;45:81-7.
24. Melenhorst JJ, Fibbe WE, Smits S, Willemze R, Landegent JE. Aplastic anaemia patients with clonal X-chromosome inactivation pattern in hematopoietic cells exhibit polyclonal TCR gamma and IgH gene rearrangements. *Br J Haematol* 1996;93:326-32.
25. Melenhorst JJ, Fibbe WE, Struyk L, Elsen PJ van der, Willemze R, Landegent JE. Analysis of T cells clonality in bone marrow of patients with acquired aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1997;96:85-91.
26. Young NS. The problem of clonality in aplastic anemia: Dr Dameshek's Riddle, restated. *Blood* 1992;79:1385-92.
27. Socie G. Could plastic anaemia be considered a pre-leukaemic disorder? *Eur J Haematol Suppl* 1996;60:60-3.
28. Zombos N. Aplastic anemia and myelodysplasia. Different manifestations of a common causative factor. *International J Pediatr Hematol Oncol* 1997;4:259-65.
29. Kojima S, Matsuyama T, Koderu Y, Nishihira H, Veda K, Shibo T. Measurement of endogenous plasma granulocyte colony-stimulating factor in patients with acquired aplastic anemia by a sensitive chemiluminiscent immunoassay. *Blood* 1996;87:1303-8.
30. Ogawa T. Serum erythropoietin levels and bone marrow hematopoiesis in patients with aplastic anemia. *Rinsho-Ketsueki* 1996;37:604-9.
31. Young NS, Barrett AJ. The treatment of severe acquired aplastic anemia. *Blood* 1995;85:3367-77.
32. Marsh JCW, Gisson FM, Prue RL, Bowen A, Dunn VT, Hornkohl AC. Serum thrombopoetin levels in patients with aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1996;95:605-10.
33. Guinan EC. Clinical aspects of aplastic anemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997;11:1025-44.
34. Nakao S. Immune mechanism of aplastic anemia. *Intern J Hematol* 1997;66:127-34.
35. Maciejewski JP, Hibbs JR, Anderson S, Katevas P, Young NS. Bone marrow and peripheral blood lymphocyte phenotype in patients with bone marrow failure. *Exp Hematol* 1994;22:1102-10.
36. Young NS. Immune pathophysiology of acquired aplastic anaemia. *Eur J Haematol* 1996;60:55-9.
37. Freedman MH, Gelfano EW, Saunders EF. Acquired aplastic anemia: antibody mediated hemopoietic failure. *Am J Hematol* 1979;6:135-41.
38. Chapvis B, Fliedner VE von, Jeannot M. Increased frequency of DRZ in patients with aplastic anemia and increased DR sharing in their parents. *Br J Haematol* 1986;63:51-7.
39. Amano Y, Kumazaki Y, Amano M. MR images of bone marrow in aplastic anemia and correlation between MR findings and age. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1996;56:546-9.
40. Yokose N, Ogata K, Dan K, Nomura T. Aplastic anemia with circulating erythroblasts. *Intern J Hematol* 1994;60:111-7.
41. Loughran TP Jr, Storb R. Treatment of aplastic anemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990;4:559-75.
42. Bacigalupo A. Etiology of severe aplastic anaemia and outcome after allogeneic bone marrow transplantation or immunosuppression therapy. Working Party on Severe Aplastic Anemia of the European Blood and Marrow Transplantation Group. *Eur J Haematol* 1996;60:16-9.
43. Sasaki H, Ikuta K, Okuyama T, Funabiki T, Kijigaya Y, Kai S. The clinical course of acquired aplastic anemia in childhood. A retrospective study. *Int J Hematol* 1994;60:239-49.
44. Camitta BM, Thomas DE, Nethan DG. Severe aplastic anemia: a prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality. *Blood* 1976;48:36-69.
45. Alter BP. Fanconi's anemia and its variability. *Br J Haematol* 1993;85:9-14.
46. Averbach AD, Rogatko A, Schroeder-Kurth TM. International Fanconi's Anemia Registry. Relation of clinical symptoms to diepoxybutane sensitivity. *Blood* 1989;73:391-5.
47. Butturini A, Gale RP, Verlander PC, Adler-Brecher B, Gillio AP, Averbach AD. Hematologic abnormalities in Fanconi's anemia: an International Fanconi Anemia Registry Study. *Blood* 1994;84:1650-5.
48. Joenje H, Lo Ten Foe JR, Oostra AB, Berkel CGM van, Rooimans MA, Schröder-Kurth. Classification of Fanconi's anemia patients by complementation analysis: evidence for fifth genetic subtype. *Blood* 1995;86:2156-9.
49. Gillio AP, Verlander PC, Batish SD, Giampietro PF, Averbach AD. Phenotypic consequences of mutations in the Fanconi Anemia FAC gene: an International Fanconi Anemia Registry Study. *Blood* 1997;90:105-10.
50. Orazi A, Albitar M, Heerama NA, Haskiins S, Neiman RS. Hypoplastic myelodysplastic syndromes can be distinguished from aplastic anemia by CD34 and PCNA immunostaining of bone marrow biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 1997;107:268-74.

51. Ware RE, Hall SE, Rosse WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with onset in childhood and adolescence. *N Engl J Med* 1991;325:991-3.
52. Vu T, Griscelli-Bennaceur A, Gluckman E, Sigaux F, Carosella ED, Menier C. Aplastic anaemia and paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: a study of the GPI-anchored proteins on human platelets. *Br J Haematol* 1996;93:586-9.
53. Maciejewski TP, Sloand EM, Said T, Anderson S, Young NS. Impaired hematopoiesis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria/aplastic anemia is not associated with selective proliferative defect in the glycosylphosphatidylinositol anchored protein-deficient clone. *Blood* 1997;89:1173-81.
54. Marsh JCW, Gordon-Smith EC. Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and cyclosporin. *International J Hematol* 1995;62:133-44.
55. Deeg HJ, Socić G, Shoch G, Henry-Amar M, Winterspoon RP, Devergie A. Malignancies after marrow transplantation for aplastic anemia and Fanconi anemia: a joint Seattle and Paris analysis of results in 700 patients. *Blood* 1996;87:386-92.
56. Doney K, Leisenring W, Storb R, Appelbaum FR. Primary treatment of acquired aplastic anemia: outcomes with bone marrow transplantation and immunosuppressive therapy. Seattle Bone Marrow Transplant Team. *Ann Intern Med* 1997;126:107-15.
57. Colby C, Stoukides CA, Spitzer TR. Antithymocyte immunoglobulin in severe aplastic anemia and bone marrow transplantation. *Ann Pharmacother* 1995;32:1061-5.
58. Crump M, Larratt LM, Marki E, Curtis JE, Minden MD, Meharchand JM. Treatment of adults with severe aplastic anemia: Primary therapy with antithymocyte globulin (ATG) and rescue of ATG failures with bone marrow transplantation. *Am J Med* 1992;92:596-602.
59. Davies SM, Wagner JE, Defor T, Blazar BR, Katsanis E, Kersey JH. Unrelated donor bone marrow transplantation for children and adolescents with aplastic anaemia of myelodysplasia. *Br J Haematol* 1997;96:749-56.
60. Redei I, Waller EK, Holland HK, Devine SM, Wingard JR. Successful engraftment after primary graft failure in aplastic anemia using G-CSF mobilized peripheral stem cells transfusions. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:175-7.
61. Wagner JE, Kern NA, Steinbuch M. Allogeneic sibling umbilical-cord-blood transplantation in children with malignant and non- malignant disease. *Lancet* 1995;346:214-9.
62. Rosenfeld SJ, Kimball J, Vining D, Young NS. Intensive immunosuppression with antithymocyte globulin and cyclosporine as treatment of severe acquired aplastic anemia. *Blood* 1995;85:3058-65.
63. Novitzky N, Pillay G, Hallett J, Montagu-Fryer S, Koopman B, Thomas V. Qualitative abnormalities characterize hematopoiesis that restores marrow function after therapy with antilymphocyte globulin and high-dose methylprednisolone in aplastic anemia. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 1996;3:423-31.
64. Taramura M, Kobayashi S, Iwabe K, Yoshinaga K, Mizogushi H. Mechanism the action of antithymocyte globulin in the treatment of aplastic anaemia: in vitro evidence for the presence of immunosuppressive mechanism. *Br J Haematol* 1997;96:80-4.
65. Killick SB, Marsh JC, Booth JC, Gordon-Smith EC. Liver function abnormalities following treatment with antithymocyte globulin for aplastic anaemia. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:249-51.
66. Slevach EM. The effects of cyclosporin A to the immune system. *Ann Rev Immunol* 1985;3:397-402.
67. Bogacheva N, Shneider MM, Maschan AA. Cyclosporine dependence in the treatment of severe aplastic anemia in children. *Gematol Transfuziol* 1996;41:18-21.
68. Frickhofen N, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H, Raghavachar A, Vogt HG, Hermann F. Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporin. *N Engl J Med* 1991;324:1297-303.
69. Schwinger W, Urban C, Lackner H, Mache C. Treatment of aplastic anaemia with a monoclonal antibody directed against the interleukin-2 receptor. *Ann Hematol* 1993;66:181.
70. Brodsky RA, Sensenbrenner LL, Jones RJ. Complete remission in severe aplastic anemia after high-dose cyclophosphamide without bone marrow transplantation. *Blood* 1996;87:491-4.
71. Jansen J, Gratama JW, Zwaan FE, Simonis RFA. Therapy with monoclonal antibody OKT3 in severe aplastic anemia. *Exp Hematol* 1984;12:46.
72. Bacigalupo A, Giordano D, Lindt MT van, Vimercati R, Marmont AM. Bolus methylprednisolone in severe aplastic anemia. *N Engl J Med* 1979;300:501-2.
73. Agarwal BR, Gulvady A, Bhalla K, Dalvi R, Currimbhoy ZE. Treatment of aplastic anemia in children with high dose methylprednisolone. *Indian Pediatr* 1995;32:1061-5.

74. Bacigalupo A, Chaple M, Hows J, Lindt MT van, McCann S, Milligan D. Treatment of aplastic anaemia (AA) with antilymphocyte globulin (ALG) and methylprednisolone (MPred) with or without androgens: a randomized trial from the EBMT SAA working party. *Br J Haematol* 1993;83:145-51.
75. Matloub YH, Bostron B, Golenbe B, Priest J, Ramsay NKC. Antithymocyte globulin, cyclosporine and prednisone for the treatment of severe aplastic anemia in children. A pilot study. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994;83:145-51.
76. Camitta BM, Donnal T, Nathan DG, Gale RP, Kopecky KJ, Rapoport JM. A prospective study androgens and bone marrow transplantation for treatment of severe aplastic anemia. *Blood* 1979;53:504-14.
77. Gardner FH. Anabolic steroids in aplastic anemia. *Acta Endocrinol* 1985;271:87-96.
78. Fancon T, Walter MP, Fenaux P, Morel P, Dupriez B, Gardin C. Treatment of severe aplastic anaemia with antilymphocyte globulin and androgens: a report of 33 patients. *Ann Hematol* 1991;63:89-93.
79. Imamura M, Kobayashi M, Kobayashi S, Yoshida K, Mikuni C, Ishikawa Y. Combination therapy with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin in aplastic anemia. *Am J Hematol* 1995;48:29-33.
80. Bessho M, Hirashina K, Asano S, Ikeda Y, Ogawa N, Tomonaga M. Treatment of aplastic anaemia patients with recombinant human erythropoietin in combination with granulocyte colony-stimulating factor: a multicenter randomized control study. *Eur J Haematol* 1997;58:265-72.
81. Marsh JCW, Socie G, Scherezenmeier G, Tichelli A, Gluckman E, Ljungman P. Haemopoietic growth factors in aplastic anaemia: a cautionary note. *Lancet* 1994;334:172-3.
82. Bacigalupo A, Brocia G, Corda G, Arcese W, Carotenuto M, Gallamini A. Antilymphocyte globulin, cyclosporine and granulocyte colony-stimulating factor in patients with acquired severe aplastic anemia (SAA): a pilot study of the EBMT SAA working party. *Blood* 1995; 85:1348-53.
83. Shchino H, Mugishima H, Takamura M, Shimada T, Suzuki T, Chin M. Treatment of aplastic anemia with antithymocyte globulin, cyclosporine A, methylprednisolone, danazol and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Acta Paediatr Jpn* 1996;36:644-7.
84. Kojima S, Fukuda M, Miyajima Y, Matsuyama T, Horibe K. Treatment of aplastic anemia in children with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 1991;77:937-41.
85. Socié G, Henry-Amar M, Bacigalupo A, Hows J, Tichelli A, Ljungman P. Malignant tumors occurring after treatment of aplastic anemia. *N Engl J Med* 1993;329:1152-7.
86. Tichelli A, Gratwohl A, Würsch A, Nissen C, Speck B. Late haematological complications in severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1988;69:413-8.
87. Paquette RL, Tebyani N, Frane M. Long-term outcome of aplastic anemia in adults treated with antithymocyte globulin: comparison with bone marrow transplantation. *Blood* 1995;85:283-90.

Recibido: 22 de enero de 1999. Aprobado: 1 de febrero de 1999.

Dr. *Sergio Machín García*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, CP 10800, Ciudad de La Habana, Cuba. Teléfono (537)578268. Fax (537)338979. e-mail:ihidir@hemato.sld.cu