

PATOLOGÍA DE LA MÉDULA ÓSEA

Dr. Agustín Acevedo

Jefe del Servicio de Anatomía Patológica

Hospital de Princesa

Madrid

Modificado del A. Acevedo: Patología de la Médula Ósea, Capítulo 5.3 en Santiago C. Besuschio y cols. Patología Especial, Editorial El Ateneo, Buenos Aires 1993.

ÍNDICE:

LA MEDULA OSEA NORMAL.....	2
TRASTORNOS DE LA SERIE ROJA.....	4
I) ANEMIA.....	4
1. Anemias por disminución de la producción de hematíes.....	4
2. Anemias por defectos en la síntesis de hematíes.....	5
3. Anemias por aumento de la destrucción de hematíes:	
Anemias Hemolíticas:.....	6
II) POLIGLOBULIA.....	9
TRASTORNOS DE LA SERIE BLANCA.....	9
I) LEUCOPENIA.....	10
II) LEUCEMIAS AGUDAS.....	10
Clasificación de las Leucemias agudas.....	11
Cambios Morfológicos en las Leucemias Agudas.....	12
TRASTORNOS DE LA SERIE MEGACARIOCITICA.....	13
I) TROMBOCITOPENIA.....	13
II) TROMBOCITOSIS.....	13
TRASTORNOS GLOBALES DE LA HEMATOPOYESIS.....	14
I) SINDROMES MIELOPROLIFERATIVOS.....	14
Leucemia Mieloide Crónica (LMC).....	14
Policitemia Vera (Pv).....	15
Trombocitemia Esencial (TE).....	16
Mielofibrosis Idiopática (Mf).....	16
II) SINDROMES MIELODISPLASICOS.....	17
Clasificación:.....	18
TUMORES DE LA MEDULA OSEA.....	19
I) MIELOMA MULTIPLE (MM).....	19
II) SINDROMES LINFOPROLIFERATIVOS.....	20
III) METÁSTASIS.....	21
TABLA_I:_CLASIFICACION_FAB_DE_LAS_LEUCEMIAS_AGUDAS	
MIELOBLÁSTICAS.....	22

La médula ósea es el mayor órgano del organismo humano. Su peso se aproxima a los 3.500 gr. en el adulto normal y ocupa el espacio medular de los huesos. Las funciones de la médula ósea son múltiples e importantes; en ella no solo tiene lugar la hematopoyesis sino que además cumple importantes funciones en la hemólisis fisiológica y en la inmunidad. La mayor parte de los anticuerpos circulantes se originan en la médula ósea y en ella tiene lugar la linfopoyesis y la maduración de las células B, así como la génesis de los monocitos y células dendríticas presentadoras de antígenos de los ganglios linfáticos, bazo, piel etc. La mayor parte de las células fijas del sistema mononuclear fagocítico asientan en la médula ósea y llevan a cabo importantes funciones inmunitarias. No es extraño, por tanto, que la médula ósea se afecte directamente en numerosos procesos de tipo sistémico, como ocurre en algunas enfermedades infecciosas (paludismo, leishmaniasis, tuberculosis miliar etc.), enfermedades metabólicas (enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann-Pick etc.) o en el cáncer, (mieloptisis o colapso medular provocado por metástasis generalizadas en el propio tejido hematopoyético) y también de forma indirecta como es la anemia de los trastornos crónicos por inadecuado manejo del Fe y reactividad inadecuada a la eritropoyetina.

El propósito de este capítulo no es hacer un repaso exhaustivo de la patología medular, sino el de dar una imagen global de los principales cuadros y modos de reaccionar del tejido hematopoyético en los principales procesos hematológicos y enfermedades no propias de la médula ósea en las que ésta participe.

LA MEDULA OSEA NORMAL

El tejido hematopoyético se organiza en el interior del hueso formando la médula ósea roja. Los huesos más ricos en médula ósea son los huesos planos y las epífisis de los largos y en general todos aquéllos formados por hueso esponjoso. Por este motivo los aspirados de médula ósea para el estudio de extensiones celulares se toman del manubrio esternal. Las biopsias de médula ósea, así como la extracción de médula para trasplante se realizan sobre las crestas ilíacas. En el interior del hueso la médula ocupa el espacio intertrabecular mezclada con el tejido adiposo. La proporción entre tejido adiposo y tejido hematopoyético varía con la edad y el hueso en cuestión. La médula ósea del recién nacido es muy celular y apenas contiene grasa. En un adulto normal y a nivel de la cresta ilíaca se considera normal que entre un 45 y un 50% del espacio intramedular esté formado por tejido hematopoyético homogéneamente distribuido entre la grasa.

Las diferentes series hematopoyéticas ocupan localizaciones diferentes en la médula ósea. La serie roja forma pequeños islotes separados de las trabéculas oseas, con unas 20-40 células eritroides, y por lo común en contacto con macrófagos cargados de pigmento férrico. Las células de la serie roja siguen un proceso madurativo desde la fase de proeritroblasto, en el cual van acumulando hemoglobina al mismo tiempo que pierden su estructura cromatínica normal que va condensándose hasta perder el núcleo en la fase de reticulocito. El proeritroblasto es una célula de tamaño grande con núcleo vesiculoso que conserva su capacidad mitótica. En una fase posterior (eritroblasto basófilo) la célula conserva la facultad de dividirse y presenta un núcleo de tamaño intermedio, con pequeños nucleolos y amplio citoplasma cargado de abundantes ribosomas que le confiere la tinción basófila. El eritroblasto policromatófilo es una célula sin capacidad mitótica, cuyo núcleo adquiere un aspecto picnótico y cuyo citoplasma se encuentra en una fase intermedia de hemoglobinización. El eritroblasto ortocromático (normoblasto) presenta un citoplasma hemoglobinado pero aún conserva su núcleo. La serie mielóide muestra una disposición diferente. Sus formas más jóvenes ocupan las zonas paratrabeculares (mieloblasto, promielocito, mielocito) y, conforme las células van ganando madurez, van ocupando el espacio intramedular de una forma difusa, rodeando los islotes eritroides. Durante su maduración, las células mieloides adquieren en primer lugar una granulación de carácter inespecífico, azurófila, que las células cambian durante su maduración por la granulación específica que les confiere finalmente el carácter de mielocito maduro (neutrófilo, eosinófilo o basófilo). Al mismo tiempo ocurren cambios en el núcleo que acaba adoptando una cromatina densa y el clásico aspecto multilobulado. Las características de

la granulación se observan mejor en las extensiones teñidas con colorantes pan-cromáticos, y en especial con May-Grünwald-Giemsa o técnica de Wright, siendo más difíciles de observar en las biopsias medulares. Por último, los megacariocitos se observan como células de tamaño muy grande (100? ó más) con citoplasmas amplios, con núcleos grandes multilobulados y por lo general en relación con las paredes sinusoidales y a veces en el interior de sinusoides. Con frecuencia se pueden apreciar restos nucleares de megacariocitos así como un pequeño número de megacariocitos de tamaño pequeño y núcleo hiposegmentado.

La médula ósea es un órgano inmunocompetente primordial. Desde la vida fetal hasta bastante tiempo después del nacimiento tiene lugar en ella la linfopoyesis tanto de las células pre-T como pre-B. Las primeras completan su diferenciación en el timo mientras que las segundas lo harán en la propia médula ósea, que hace la función de la Bolsa de Fabricio en las aves. La médula ósea adulta es un órgano extremadamente rico en células plasmáticas sintetizadoras de anticuerpos, que se disponen en los espacios perivasculares y perisinusoidales. Sin embargo, salvo en la edad adulta avanzada, es excepcional encontrar folículos linfoides en este órgano. Sí es frecuente, por el contrario, la presencia de acúmulos linfoides, más frecuentes según avanza la edad, que por lo general tienen un tamaño pequeño y están compuestos de células maduras. Por último, en la médula ósea existe una gran cantidad de células del sistema mononuclear fagocítico (SMF). Las células del SMF forman un conjunto funcional disperso por múltiples órganos y tienen en común su origen a partir de monocitos sanguíneos. Estos se originan a su vez en su totalidad en la médula ósea, desde un precursor común con la serie granulocítica. Los macrófagos residentes en la médula ósea realizan funciones de tipo inmunológico como células procesadoras y presentadoras de antígeno así como funciones reguladoras de la hematopoyesis mediante la liberación de factores solubles y, de manera especial, participan en el metabolismo del hierro como reservorio del organismo en condiciones normales y como células encargadas de la hemólisis fisiológica.

La médula ósea normal en histología: en los cortes histológicos muchos de los anteriores detalles no son perceptibles; sin embargo pueden diferenciarse aspectos muy importantes como la arquitectura del tejido hematopoyético (islotes eritropoyéticos, mielopoyesis paratrabecular, etc.) y bastantes aspectos citológicos de la eritro, mielo y megacariopoyesis que aportan información fundamental de carácter diagnóstico fundamental o complementaria del estudio de los frotis. La hemoglobinización de la eritropoyesis no es visible pero sí lo es la basofilia de los precursores. La granulación primaria o específica de la mielopoyesis tampoco se distingue aunque el carácter granular de las células es claro. Por último, los blastos no son perceptibles en los cortes en las proporciones en que se dan normalmente en la médula y cuando son distinguibles suele haber ya una leucemia aguda.

Aspectos inmunohistoquímicos: en los cortes de tejido fijado e incluido en parafina es factible estudiar las diferentes series hematopoyéticas con anticuerpos específicos para cada una de ellas. La eritropoyesis se estudia bien con Glicoforina C; la mielopoyesis con elastasa neutrofilica y mieloperoxidasa. Los megacariocitos son visibles con anti-CD61 y Ag asociado al factor VIII. Otros anticuerpos útiles son muramidasa y alfa-1 antitripsina que tiñene bien la serie mieloide y los monocitos y macrófagos de la médula, CD34 que está presente en células madre hemopoyéticas y blastos (apenas se encuentran en médulas normales) y los anticuerpos para células T y B.

A continuación se expondrán los datos patológicos más característicos de los principales cuadros hematológicos agrupados de la forma clásica según la/las líneas hematopoyéticas afectadas o dependiendo del cuadro clínico predominante. Como se verá, el sustrato morfológico de cada uno de estos grupos de enfermedades es variable de unas a otras, aunque las consecuencias generales para el paciente pueden ser parecidas. No se pretende realizar un repaso exhaustivo de la Hematología sino dar una idea básica de las lesiones de la médula ósea en las principales hemopatías siguiendo el criterio nosológico más habitual y clásico que el lector encontrará en los textos especializados.

TRASTORNOS DE LA SERIE ROJA

I) ANEMIA

No existe una definición general satisfactoria de la anemia, a pesar de lo común de su uso coloquial, así como tampoco existe una clasificación adecuada que recoja todos los aspectos de la etiopatogenia de estos cuadros. Por anemia podemos definir una disminución de la masa total eritrocitaria que conlleva por tanto una disminución de la concentración de hemoglobina por unidad de volumen de sangre por debajo de los 12 gr/dl de volumen sanguíneo. Esto diferencia la anemia absoluta de los cambios que ocurren por aumento del volumen plasmático. Las causas y naturaleza de las diversas formas de anemia son muy variables y no podemos hablar por tanto de cambios morfológicos generales en la médula ósea. Existen multitud de procesos que cursan con anemia como síntoma principal. La clasificación que seguiremos aquí es tan solo orientativa y como todas, adolece de defectos.

1. Anemias por disminución de la producción de hematíes

A) Aplasia e Hipoplasia Medular (Anemia Aplásica)

En estos procesos se produce no solo un déficit en la producción de hematíes, sino una disminución global de la producción de todas las células hematopoyéticas que conlleva a un estado de pancitopenia grave. No obstante, el primer síntoma suele ser la anemia, aunque la trombopenia y leucopenia producen complicaciones más graves y difíciles de tratar. Exceptuando las aplasias medulares de origen iatrogénico (secundarias a tratamientos antineoplásicos generalmente), la mayor parte de estos cuadros son de etiología desconocida. Las radiaciones ionizantes son capaces de desencadenar un cuadro de aplasia irreversible, pero en la práctica estos casos se limitan a pacientes que han sido víctimas de accidentes. En algunos casos existe una asociación con infecciones víricas, como es el caso de la Hepatitis por virus B, o de exposición a agentes químicos aplasiantes, como es el caso de algunos derivados bencénicos de uso en la industria. En la actualidad se piensa que muchos casos son de naturaleza autoinmune, aunque el mecanismo desencadenante último no es conocido. De hecho, muchos pacientes se benefician de tratamiento inmunosupresor con ATG (gammaglobulina anti-timocítica) u otros inmunosupresores.

La diferencia entre aplasia e hipoplasia medular es una cuestión de grado, en función de la severidad de la pancitopenia. En los casos más típicos el aspirado medular es seco y la biopsia revela una médula desprovista de células hematopoyéticas y constituida por grasa, en la que se identifican aisladas células macrofágicas y células linfoides que en algunos casos aparecen formando pequeños agregados cuya presencia ha sido relacionada con un peor pronóstico. Como quedó antes reseñado, existen diferentes grados de severidad en estos procesos. En otros casos, menos graves, la médula ósea muestra simplemente una disminución global de su celularidad, que se manifiesta en un aumento proporcional de la grasa y una desaparición de células hematopoyéticas especialmente de las zonas perivasculares y en algunos focos de las áreas paratrabeculares. Se ha intentado establecer gradaciones según la gravedad histológica del proceso; los casos con mejor conservación relativa de la hematopoyesis serían los grados I, y los casos de mayor gravedad grados III. En nuestra experiencia esto no tiene mucho sentido, ya que en realidad, todos los pacientes conservan alguna capacidad hematopoyética, y de hecho, biopsias tomadas en diferentes localizaciones pueden mostrar un diferente grado de pérdida de tejido hematopoyético.

El diagnóstico de estos procesos se basa en las cifras de la sangre periférica y en el estudio de la médula ósea mediante biopsia, único método que permite la valoración objetiva de la celularidad hematopoyética. El pronóstico es variable, aunque depende de la etiología que se pueda demostrar en cada caso. Algunos de estos cuadros son reversibles, aunque raramente y sin que podamos establecer ningún criterio pronóstico

para ellos. La inmensa mayoría de las veces son cuadros graves y de mal pronóstico. En la actualidad el único tratamiento eficaz y curativo es el trasplante alogénico de médula ósea en el caso de que el paciente tenga un donante adecuado y en función de su edad y estado clínico. En otros casos, el tratamiento con agentes inmunosupresores como ATG (gammaglobulina anti-timocítica), Ciclosporina A u otros puede revertir el cuadro de aplasia.

B) Eritroblastopenias selectivas

Bajo este epígrafe se engloban una serie de cuadros heterogéneos, en ocasiones mal caracterizados, que se manifiestan como una pérdida selectiva de la serie roja que cursa con anemia, en ocasiones grave. Algunos de estos procesos son congénitos (**enfermedad de Blackfan-Diamond**), pero la mayor parte de las veces son adquiridos o secundarios a otro proceso hematológico, como la esferocitosis hereditaria (ver más adelante), en la que algunas crisis anémicas se deben más a eritroblastopenia que a la hemólisis. La etiología en la mayor parte de los casos no se conoce, aunque en algunos casos parece secundaria a tóxicos. Algunos casos pueden ser de naturaleza autoinmune; en este contexto, es interesante la asociación de eritroblastopenia con timomas en adultos, en especial los constituidos por células fusiformes. En los casos más graves se produce una pérdida notable de la celularidad eritroide, que además puede mostrar alteraciones madurativas. La pérdida en la mayor parte de los casos no congénitos, no suele ser total y el diagnóstico se basa en la valoración porcentual de la serie roja en muestras de aspirado y/o biopsia.

2. Anemias por defectos en la síntesis de hematíes

En este grupo de enfermedades, no se produce una pérdida de células precursoras sino que el proceso de maduración de las células está alterado. Se describen los rasgos más importantes de este grupo de procesos

A) Anemias Megaloblásticas

Las anemias megaloblásticas son un grupo de procesos caracterizados por los cambios citológicos que aparecen en la médula ósea y sangre periférica (megaloblastosis). Están producidas por un déficit de vitamina B12 (cianocobalamina) y/o de ácido fólico que pueden ser debidos a múltiples etiologías. Ambas sustancias están implicadas en los procesos de síntesis proteica y división celular. El déficit en estos productos puede ser debido a múltiples causas, entre ellas dietas defectuosas (desnutrición, dietas vegetarianas puras) o a malabsorción, o, en algunos casos a defectos en la absorción de vitamina B12 por defectos en la síntesis y/o secreción de factor extrínseco en la mucosa gástrica, en la llamada **anemia perniciosa**. La anemia megaloblástica se observa en ocasiones en pacientes sometidos a tratamiento antineoplásico con drogas como la vincristina, hidroxurea, metotrexate, etc. que ejercen un efecto antagonista y que por tanto precisan un aporte de B12 y fólico suplementario. Aunque las alteraciones hematológicas son idénticas tanto en el déficit de B12 como de ácido fólico, ambos procesos son distintos desde el punto de vista clínico, ya que en el déficit de B12 se producen alteraciones neurológicas, cuyo mecanismo de producción se desconoce y que no se dan en el déficit de ácido fólico.

A pesar de su nombre, en la anemia megaloblástica existen importantes alteraciones de todas las series hematopoyéticas. Las más importantes son las de la serie roja. Aparece una anemia con células características de gran tamaño en la sangre periférica. En la médula ósea existe un importante aumento de la celularidad, que borra en ocasiones la grasa medular, y en la que característicamente aparecen nidos de megacariocitos que no son otra cosa sino precursores eritroides de gran tamaño, con amplios citoplasmas basófilos y núcleos agrandados, que forman la mayor parte de la celularidad medular. La serie blanca y los megacariocitos también muestran un aumento de tamaño y anomalías morfológicas. El tratamiento supletorio con vitamina B12 ó ácido fólico revierte las alteraciones hematológicas pero no las lesiones neurológicas en el déficit severo de B12.

B) Anemia Ferropénica

La anemia ferropénica es la forma más frecuente de anemia en cualquier edad. Las causas deben buscarse en un insuficiente aporte dietético, en una pérdida crónica de sangre o en un defecto de absorción o en varios de estos motivos simultáneamente. Es la forma más común de anemia en la mujer en edad fértil, motivada por las pérdidas de la menstruación. En este proceso está alterada la síntesis del grupo hemo. La serie roja resultante muestra unos hematíes pequeños y con escaso contenido en hemoglobina (**anemia microcítica hipocrómica**). A nivel medular los cambios son similares y se aprecian mejor en extensiones, estando conservadas las demás series. Cuando se observa material de biopsia suele apreciarse una norma o ligera hipocelularidad, con pérdida de células e islotes eritroides, ausencia del hierro de depósito en histiocitos y disminución del número de sideroblastos.

C) Diseritropoyesis Congénitas:

Se trata de cuadros congénitos muy poco frecuentes y por lo general de patogenia poco conocida, en los que está alterada la génesis normal de la serie roja y que cursan clínicamente con anemia de gravedad variable. Estas alteraciones se manifiestan por cambios morfológicos variables de unos tipos a otros. En el tipo I, por ejemplo, están alterados los mecanismos mitóticos y aparecen puentes cromatínicos que unen núcleos eritroides entre sí. En el tipo II (HEMPAS) se observan cambios ultraestructurales con presencia de unidades de membrana paralelas a la membrana celular. El tipo III se caracteriza por cambios displásicos extremos en la serie roja, con gigantismo y multinuclearidad celular y el tipo IV es un grupo heterogéneo que engloba a modo de "cajón de sastre" casos inclasificables entre los anteriores. Las alteraciones, como quedó antes reseñado, son principalmente citológicas o ultraestructurales; la biopsia medular muestra generalmente una marcada hipercelularidad con hiperplasia eritroide muy intensa que en ocasiones muestra células con anisocariosis y anisocitosis y blastos de aspecto megaloblastoide, multinucleados etc.; todo ello refleja las alteraciones en la maduración en estos raros procesos.

3. Anemias por aumento de la destrucción de hematíes: Anemias Hemolíticas:

Las anemias hemolíticas pueden ser debidas a defectos intra o extracorpúsculares, o lo que es lo mismo, a defectos de los hematíes o a anomalías en los mecanismos hemolíticos normales. El espectro morfológico de estos cuadros es bastante amplio. En general puede afirmarse que cuando estos procesos son de naturaleza crónica (por lo general congénitos aunque no siempre) cursan con médulas hipercelulares, en función de la gravedad del proceso, que en ocasiones llegan a grados extremos de hiperplasia, con una serie roja extremadamente abundante y en ocasiones, reactivación de la médula ósea en huesos que habitualmente poseen escasa hematopoyesis e incluso en vísceras que perdieron la capacidad hematopoyética tras la vida fetal como el hígado y el bazo (**hematopoyesis extramedular**).

Algunos cuadros hemolíticos, sin embargo, carecen de este carácter crónico, como es el caso de algunos cuadros de origen inmunológico adquirido, por tóxicos o por anomalías en el compartimento vascular. En estos casos, aunque puede producirse una hiperplasia eritroide de grado variable, no suelen alcanzarse las lesiones observadas en los anteriores. Por último, algunas anemias hemolíticas, tanto congénitas como adquiridas, poseen alteraciones morfológicas características que pueden permitir incluso un diagnóstico preciso. Es el caso de la esferocitosis hereditaria o la drepanocitosis, el de algunos cuadros de origen infeccioso a tóxico, como la intoxicación por plomo, o el de la anemia hemolítica microangiopática. Una descripción exhaustiva escapa al propósito de esta breve revisión y se expondrán los principales datos de los cuadros más importantes.

A) Anemias Hemolíticas por defectos genéticos en los Hematíes.

Los principales defectos genéticos que ocasionan hemólisis afectan al citoesqueleto del hematíe, la síntesis de hemoglobina o a la dotación enzimática de estas células. Entre los

primeros se encuentra la **esferocitosis hereditaria** y la **eliptocitosis**. Ambos son defectos de herencia autosómica. La **esferocitosis** es una forma relativamente frecuente de anemia hemolítica y se hereda de forma dominante. En esta enfermedad se han descrito múltiples alteraciones genéticas que tienen en común la alteración del citoesqueleto del hematíe, que le proporciona su forma y elasticidad, y que conducen a la adopción por la célula de la forma esférica (esferocitos, mayor volumen y menor superficie) y a la pérdida de su elasticidad por lo que son destruidos en el bazo. Las principales alteraciones se localizan en las proteínas citoesqueléticas asociadas a la membrana (espectrina, anquirina y proteína 4.1). El defecto molecular parece radicar en la espectrina, aunque existen datos que sugieren otros mecanismos diferentes según grupos de pacientes. La hemólisis esplénica está muy aumentada y en estos pacientes se observan esplenomegalias muy importantes de hasta 1.000-1.2000 gr. de peso (normal 200-300 gr.). La esplenectomía mejora considerablemente la anemia, aunque no corrige la base genética de la enfermedad.

Las anemias hemolíticas por defectos en la síntesis de la hemoglobina son un grupo importante y heterogéneo de enfermedades de carácter genético caracterizados por una hemoglobina de estructura anormal. La molécula de hemoglobina está formada por dos pares de cadenas de globina unidas a un grupo hemo cada una de ellas. En el adulto normal la mayor parte de la hemoglobina es HbA (2 cadenas α y dos β), un 3% de HbA₂ (2 α y 2 δ) y un 1% de hemoglobina fetal (HbF, 2 α y 2 γ). Cualquier alteración en la cadena de aminoácidos o en la proporción de las diferentes cadenas puede generar una hemoglobina anómala. Entre las enfermedades del primer grupo la más importante, y quizá la hemoglobinopatía más frecuente es la drepanocitosis o anemia de células falciformes. Se trata de una enfermedad autosómica dominante que afecta a sujetos de raza negra en la que ocurre una sustitución de una glutamina por valina en la posición 6 de la cadena β (**hemoglobina S**). La molécula resultante se polimeriza en condiciones de hipoxia y forma precipitados estables que deforman la célula. Esta adquiere una forma alargada, en media luna o con forma de hoz que le confiere un aspecto característico (**drepanocito o célula falciforme**). Aunque la lesión es reversible en principio por oxigenación, las sucesivas crisis de falciformación acaban alterando la estructura celular volviendo irreversible el proceso. Esto provoca una notable hemólisis esplénica, disminuyendo la vida media del hematíe hasta 20 días, y provoca además obstrucciones vasculares periféricas con lesiones isquémicas, de patogenia no aclarada en su totalidad. En los casos de larga evolución ocurren microinfartos esplénicos que llegan a provocar una atrofia severa del bazo (autoesplenectomía). Las lesiones isquémicas pueden afectar sin embargo a cualquier órgano y en ocasiones se presentan en la clínica en forma de crisis agudas graves con dolor abdominal u óseo. En esta enfermedad se alcanzan grados extremos de hiperplasia del tejido hematopoyético, siendo frecuente la aparición de hematopoyesis extramedular; la hiperplasia de la médula ósea esquelética genera lesiones óseas, siendo especialmente llamativo el aspecto radiológico del cráneo, con hiperplasia de las tablas óseas.

Entre los defectos congénitos del segundo tipo los más importantes y frecuentes son las Talasemias. Se trata de un grupo heterogéneo de cuadros en los que se encuentra disminuida o ausente la síntesis de las cadenas α (α -Talasemias) o β (β -Talasemias) de la Hemoglobina. Las cadenas sintetizadas son estructuralmente normales a diferencia del anterior proceso. El defecto más común es la delección parcial o total de los genes de las cadenas α o β aunque en algunos casos de β Talasemia se encuentran alteraciones en el procesamiento post-transduccional del mRNA. La consecuencia, al continuar normalmente la síntesis de la otra cadena, es no solo una disminución de la síntesis de la Hemoglobina, sino también un balance anómalo entre cadenas α y β de forma que las cadenas en exceso forman agregados que precipitan en el interior de los hematíes. Estos agregados por diversos mecanismos lesionan la membrana celular y provocan alteraciones en la síntesis de DNA, provocando la destrucción intramedular de numerosas células eritroides (**eritropoyesis ineficaz**) y la génesis de eritrocitos muy sensibles a la hemólisis. Por lo general los agregados α suelen ser más insolubles y tóxicos que los agregados β (**hemoglobina H**) ó δ (**hemoglobina de Barts**) que aparecen en las β Talasemias y que, sin embargo, tienen una gran avidéz por el oxígeno y no son idóneas para la oxigenación

tisular. Los cuadros clínicos varían enormemente según el tipo de lesión genética y su gravedad, o lo que es lo mismo, según el grado de disminución de síntesis de la cadena afectada. Muchos pacientes son asintomáticos y no precisan transfusiones, mientras que en los cuadros más graves como la **talasemia mayor** los pacientes requieren transfusiones regulares, lo que sumado a la sobrecarga de la absorción de Fe en estos pacientes acaba produciendo una hemocromatosis secundaria. La **talasemia con pérdida total de síntesis de las cadenas** es un proceso que causa la muerte intraútero (**Hydrops Fetalis**). En el resto de los casos de **talasemia** la clínica depende del grado de déficit en la síntesis de las cadenas. En los pacientes con talasemia existe un grado variable de hiperplasia del tejido eritroide, según la gravedad del cuadro clínico. En los casos más severos se produce, al igual que en la drepanocitosis, hematopoyesis extramedular y anomalías esqueléticas especialmente en el cráneo y macizo facial (cráneo en torre). La hemocromatosis de estos pacientes conduce a cirrosis hepática, lesiones cardíacas y alteraciones pancreáticas.

Por último, el defecto enzimático más frecuente asociado a hemólisis es el **déficit de Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa**. Se conocen múltiples variantes isoenzimáticas y genéticas de este enzima, mientras que solo algunas de ellas se asocian a hemólisis. Debido al déficit, los hematíes son extremadamente sensibles a los fenómenos oxidativos. La enfermedad suele cursar por brotes de hemólisis tras la ingestión de sustancias oxidantes, entre las que se cuentan fármacos antipalúdicos (primaquina, sulfonamidas, fenacetina, aspirina etc.) y en algunos casos tras la ingesta de habas, por lo que a esta enfermedad se la conoce también como **favismo**. Se desconoce la sustancia contenida en las habas capaz de desencadenar la hemólisis. Las lesiones observadas en la médula ósea consisten en hiperplasia de la serie roja similar a las de los anteriores procesos pero de un grado mucho menor.

B) Anemias Hemolíticas por anomalías de los mecanismos hemolíticos

Se trata de un grupo heterogéneo de enfermedades con mecanismos patogénicos y aspectos morfológicos muy variables lo que resulta lógico dada la diversidad de procesos que intervienen en la hemólisis normal. Las lesiones observadas en la médula ósea son secundarias a la hemólisis y por tanto de naturaleza reactiva. En los casos en los que el proceso hemolítico es crónico y de larga duración pueden observarse fenómenos de hiperplasia medular de intensidad variable. En algunos casos pueden apreciarse lesiones de carácter más específico. Por ejemplo, en las hemólisis secundarias a intoxicación por Pb los hematíes presentan un punteado basófilo característico; en las hemólisis asociadas a coagulación intravascular diseminada (**anemia hemolítica microngiopática**) se produce fragmentación de hematíes con aparición de células con dismorfias características (**esquistocitos**). La gran variedad de cuadros impide sin embargo dibujar los hallazgos comunes en estos procesos.

La hemólisis normal puede activarse de forma patológica si aparecen anticuerpos frente a antígenos específicos de los hematíes. Este grupo de procesos recibe el nombre de **Anemias Inmunoheolíticas**. Muchos de estos procesos son secundarios a la aparición de autoanticuerpos (**Anemias Hemolíticas Autoinmunes**) aunque algunos de ellos son secundarios a la ingestión de algunos fármacos, como la **L-DOPA** sin que se conozca el mecanismo exacto que desencadena la aparición de estos anticuerpos. Los anticuerpos en estos procesos se detectan "in vitro" mediante el test de Coombs directo (enfrentando hematíes del paciente a anticuerpos anti-inmunoglobulina humana) que detecta la presencia de hematíes opsonizados, o indirecto (enfrentando hematíes normales a suero del paciente y posteriormente a antisuero anti-inmunoglobulina humana) que detecta los anticuerpos circulantes. Las anemias hemolíticas autoinmunes pueden ser debidas a IgG o raramente a IgA (anemias por anticuerpos calientes) en las que se produce la opsonización del hematíe y su posterior atrapamiento en el bazo. Este grupo suele ser idiopático o bien secundario a procesos linfoproliferativos o en ocasiones a ingestión de fármacos. El otro grupo son los casos debidos a IgM (anemias por anticuerpos fríos) en los que la actividad del anticuerpo ocurre por debajo de los 30°C, al contrario que el anterior en que ocurre a temperatura fisiológica. En estos casos los hematíes se unen a la IgM en las zonas acras, produciéndose la activación del complemento y la hemólisis por células

macrofágicas, especialmente células de Kupffer. Este grupo de casos suelen ser de naturaleza primaria aunque con frecuencia se asocian a cuadros linfoproliferativos.

Un cuadro de naturaleza inmune pero diferente al anterior es la **Eritroblastosis Fetal** o **Anemia Hemolítica del Recién Nacido**. La causa de esta enfermedad es la incompatibilidad de grupos sanguíneos entre madre y feto y está causada por las isohemaglutininas maternas al reaccionar y provocar hemólisis a los hematíes del feto, siempre y cuando éstas sean capaces de cruzar la placenta (IgG) y se produzcan en cantidad suficiente como ocurre tras la sensibilización previa de la madre por embarazos incompatibles anteriores, aunque este antecedente falta en algunos casos. Los antígenos fetales implicados pueden ser del grupo ABO y más frecuentemente del grupo Rh, especialmente el D. La invasión del feto por estos anticuerpos provoca un cuadro de hemólisis que puede tener una gravedad variable. En los casos más graves se produce una hemólisis masiva que conduce a una insuficiencia cardíaca del feto con anasarca y muerte fetal (**Hidrops Fetalis**) o muerte postnatal, a no ser que se realice de inmediato una exanguinotransfusión. Otros casos cursan con anemia leve con ligero grado de ictericia con buen pronóstico (**Anemia Congénita del Recién Nacido**). En otros casos más graves puede producirse una hemólisis importante, con la consiguiente hiperbilirrubinemia que puede producir el depósito de bilirrubina no conjugada en el Sistema Nervioso Central, en especial en los núcleos de la base (**Kernicterus** o **Ictericia Nuclear**) con lesión irreversible de los centros nerviosos. Las lesiones que aparecen en los casos típicos de Eritroblastosis Fetal, además de las anteriores, consisten en importantes fenómenos de hiperplasia eritroide de la médula ósea tanto en el tejido óseo como en otros órganos, especialmente el hígado, que en el feto es un importante órgano hematopoyético, y que puede presentar un importante grado de hepatomegalia, así como la aparición de hematopoyesis en otras localizaciones (bazo, ganglios linfáticos etc.).

Otros procesos que cursan con alteraciones de los mecanismos hemolíticos comprenden enfermedades de diversa naturaleza, como las causadas por infestación parasitaria de los hematíes, en especial el **Paludismo**, que ha sido tratado en otra parte. Diversos **Tóxicos** pueden causar hemólisis por mecanismos no del todo aclarados, como es el caso de la intoxicación por Pb antes mencionada. En los cuadros de **Sepsis** pueden producirse fenómenos de activación del sistema mononuclear fagocítico y hemólisis consiguiente. Por último, en los procesos que cursan con coagulación intravascular diseminada se puede producir atrapamiento con rotura y destrucción de hematíes y formación de esquistocitos, proceso que se conoce como **Anemia Hemolítica Microangiopática** y que ocurre en el Síndrome Hemolítico Urémico y en la Púrpura Trombótica Trombocitopénica así como en pacientes portadores de ciertos tipos de prótesis valvulares.

II) POLIGLOBULIA

Bajo este término se conoce el aumento del número de células rojas en la sangre con el consiguiente aumento de la concentración de hemoglobina. La poliglobulia puede originarse de forma reactiva en sujetos sometidos a hipoxia crónica de cualquier etiología, por ejemplo en habitantes de grandes altitudes como es el caso de algunos pueblos Incas o Tibetanos, pacientes con insuficiencia respiratoria etc. En otras ocasiones es debida a la secreción de Eritropoyetina en algunas neoplasias como el carcinoma renal. El trastorno conocido como Policitemia Vera ó Policitemia Rubra Vera (Enfermedad de Vaquez-Osler) se tratará entre los síndromes mieloproliferativos.

TRASTORNOS DE LA SERIE BLANCA

Las células que componen la serie blanca corresponden a dos grandes familias de leucocitos: las células de estirpe monocito-granulocítica y los linfocitos. Aquí se tratará solo de los principales procesos que afectan a las células mieloides.

I) LEUCOPENIA

El número de células blancas en la sangre periférica muestra importantes variaciones en distintos estados patológicos. Las **linfopenias** son poco frecuentes y se asocian a determinados procesos como las inmunodeficiencias o algunos linfomas. Las **granulocitopenias o neutropenias** y la **agranulocitosis** son más frecuentes y pueden ser debidas a una destrucción acelerada de células mieloides o a un déficit en su producción. Entre las causas de neutropenia del primer grupo se encuentran las neutropenias de origen inmune, casi siempre idiopáticas, el hiperesplenismo y las secundarias a tóxicos, frecuentes y relacionadas con determinados fármacos. Estas son las más importantes en la práctica y se relacionan con el uso de diferentes sustancias entre las que cabe citar los agentes antineoplásicos, clorpromacina y otras fenotiazinas, sulfamidas, aminopirina etc. En algunos casos el fármaco se comporta como hapteno que desencadena una destrucción mediada por anticuerpos de las células mieloides (caso de las sulfamidas y aminopirina).

Las neutropenias por génesis inadecuada de células en la médula ósea aparecen en la anemia aplásica, en algunas agranulocitosis de origen inmune en las que también desaparecen células precursoras, y que al igual que las anteriores son con frecuencia debidas a agentes farmacológicos.

El cuadro morfológico es variable según la etiología de la neutropenia. En los casos con una destrucción acelerada, la médula es hiper celular y muestra abundantes células mieloides inmaduras. Los casos secundarios a aplasia o a otras anemias como la anemia megaloblástica ya han sido citados. En los casos con desaparición de células precursoras la morfología es variable pero suelen mostrar una celularidad disminuida con mayor o menor pérdida de células mieloides. La repercusión sistémica lógica de estos procesos son las **infecciones**, generalmente por gérmenes piógenos u hongos y que pueden tener carácter sistémico.

II) LEUCEMIAS AGUDAS

Las leucemias son proliferaciones neoplásicas de las células hematopoyéticas en las que se produce una sustitución del tejido medular por la neoplasia, con la pérdida consiguiente de las células normales, aparición de células tumorales en la sangre y fenómenos de infiltración de ciertos órganos como el hígado, bazo, ganglios linfáticos o cualquier otro órgano. La leucocitosis resultante puede alcanzar cifras muy altas, de más de 500.000 células por mm³, pero los cambios más importantes son los secundarios a la destrucción del parénquima medular con la consiguiente pancitopenia severa y sus graves consecuencias

Las leucemias pueden originarse en cualquier serie hematopoyética. Las más frecuentes son las leucemias de la serie granulocítica y linfoide. En ambos casos, el cuadro proliferativo puede estar compuesto por células de aspecto maduro coincidiendo con un cuadro clínico crónico (**Leucemias Crónicas**) o bien presentarse como un proceso de corta duración, con clínica abrupta y grave y proliferación de precursores inmaduros o "**blastos**" (**Leucemias Agudas**). La Leucemia Mieloide Crónica se encuadra dentro de los Síndromes Mieloproliferativos que se describen más tarde. La Leucemia Linfoide Crónica es un Linfoma no Hodgkin de células B maduras con especial tropismo medular. En esta parte se hará referencia fundamentalmente a las leucemias agudas

Se trata enfermedades frecuentes y pueden presentarse a cualquier edad. Las leucemias agudas son la causa más frecuente de muerte por cáncer en la infancia, aunque aparecen en todos los grupos de edad. La **etiología** de estos procesos se desconoce. Existe una relación muy clara entre la exposición a radiaciones ionizantes y a ciertos compuestos químicos como el benceno y alguno de sus derivados y el aumento de incidencia de leucemia aguda. Algunos pacientes portadores de alteraciones cromosómicas, como el Síndrome de Down, tienen un riesgo 10 a 20 veces mayor de padecer una Leucemia aguda. En algunos casos se han detectado genomas virales en los blastos aunque no se dispone de datos similares a los obtenidos en Leucemias/Linfomas T respecto a la

infección con HTLV1. Hoy día conocemos numerosos datos referentes a alteraciones cromosómicas en estos procesos. Su estudio detallado escapa al propósito de esta exposición; sin embargo, algunas de estas anomalías parecen estar en relación con ciertos tipos de leucemia aguda. Por ejemplo, en las Leucemias Agudas Mieloblásticas ó M2 de la FAB se observa con frecuencia la traslocación t(8q-;21q+) y en la Leucemia Aguda Promielocítica ó M3 la traslocación t(15q+;17q). En las Leucemias agudas linfoblásticas se observan alteraciones que aunque se asocian a ciertos tipos, no son tan constantes como las dos anteriores. Por ejemplo la translocación t(4q-;11q+) en la Leucemia Aguda Linfoblástica Común y la t(8q-;14q+) en la Linfoblástica B ó L3 de la FAB, equivalente al Linfoma de Burkitt. Curiosamente en los adultos con Leucemia Aguda Linfoblástica se detecta el Cromosoma Filadelfia (característico de la Leucemia Mieloide Crónica, t(9;22)) en el 20% de los casos. Esta anomalía es característica de la Leucemia Mieloide Crónica y será tratada en este epígrafe. La importancia de estos datos reside no solo en su utilidad como marcadores diagnósticos de estas enfermedades, sino en su implicación en la leucemogénesis. Por ejemplo, la t(15q+;17q) de la LAM-M3 o leucemia promielocítica genera un RNA-m de fusión entre el gen de un receptor del ácido retinoico (RAR-?, cromosoma 17) y el gen PML que interfiere con la unión del ácido retinoico y bloquea la diferenciación celular. Las dosis terapéuticas de ácidos todo-trans-retinoicos logran forzar la diferenciación celular y revertir el cuadro aunque solo temporalmente, lo que indica la existencia de mecanismos de transformación adicionales. Acerca de la t(9;22) se tratará más adelante.

Clasificación de las Leucemias agudas

Clásicamente estos procesos han sido divididos en dos grandes familias según el aspecto mieloides o linfoides de las células tumorales. Existen, sin embargo pocos datos morfológicos que permitan establecer el linaje de los blastos de manera inequívoca, especialmente en los casos con más inmadurez, y menos todavía que permitan identificar con seguridad a una célula como blasto leucémico. Uno de estos datos es la presencia en las células blásticas mieloides, pero no en las linfoides ni en las células normales, de inclusiones aciculares pequeñas originadas por la acumulación de gránulos anómalos, y que reciben el nombre de bastones de Auer. Desgraciadamente solo se ven en algunos casos y no son visibles en cortes de tejido. En la actualidad, los datos más valiosos para una correcta tipificación son los aportados conjuntamente por el estudio morfológico, fenotípico (citometría de flujo especialmente) y la citogenética. Aunque no se van a exponer en detalle ya que escapan al alcance de este escrito, se citarán los más relevantes en algunos procesos.

La clasificación de las Leucemias agudas se basa primariamente, como quedo antes reflejado, en el aspecto citológico de las células tumorales o "blastos". Existen dos grandes estirpes, las **Leucemias Agudas Linfoblásticas (LAL)** que reproducen precursores linfoides, y las **Leucemias Agudas Mieloblásticas (LAM)** o mejor dicho **No Linfoides**, que reproducen blastos mieloides y/o monocíticos, aunque en este grupo se engloban cuadros de estirpe megacariocítica y otros de difícil catalogación como las eritroleucemias agudas. Las Leucemias agudas son además cuadros heterogéneos, lo que ha hecho que su clasificación con el tiempo haya adquirido cierta complejidad. Desde hace algún tiempo se utiliza en numerosos países la clasificación Franco-Americano-Británica o FAB (**Tabla I**) que subdivide a las LAL en tres variedades llamadas L1, L2 y L3, y a las LAM en ocho subtipos, desde M0 a M7. Los datos más relevantes y la sinonimia se encuentran resumidos en la tabla I.

Respecto al fenotipo, en las LAL es importante el dato de que algunos antígenos de diferenciación se asocian con estrecha frecuencia a algunos tipos de LAL ó LAM. Por ejemplo en la LAL-L1 las células con frecuencia expresan el antígeno CALLA ó CD10 y suelen ser de fenotipo B inmaduro o pre-B. Las LAL-L2 son con frecuencia de fenotipo T mientras que las LAL-L3 son de fenotipo B maduro CD20+. Las LAM, excepto M6 y M7, expresan marcadores mieloides, en especial CD13 que no está presente en otras estirpes celulares. Las LAM-M7 expresan antígenos asociados a plaquetas como GpIIb-IIIa y el llamado Antígeno Asociado al FcR1 y suelen cursar con mielofibrosis de curso clínico rápido.

Cambios Morfológicos en las Leucemias Agudas

Los cambios morfológicos que permiten el diagnóstico son básicamente de naturaleza citológica y están recogidos en la tabla I. Se produce una ocupación total del espacio medular por blastos leucémicos que suelen borrar totalmente la grasa y confieren a la médula un aspecto empaquetado. Comúnmente se produce una pérdida de las demás células hematopoyéticas con la consiguiente anemia, leucopenia y trombopenia. Se afectan prácticamente todos los huesos, incluso los que contienen mayor cantidad de grasa. Con el tiempo, esta infiltración produce pérdida de sustancia ósea con la morfología conocida de una osteoporosis. Las células leucémicas suelen tener un tamaño pequeño o mediano, con escaso citoplasma y núcleos de cromatina fina, con nucleolos pequeños. Todo ello les confiere un aspecto de células "inmaduras" o "desdiferenciadas". En ocasiones, raramente en las LAL, puede producirse una fibrosis reticulínica del estroma medular que dificulta la obtención de aspirados medulares. Los aspectos citológicos diagnósticos, e incluso el carácter indiferenciado de las células, es difícilmente visible en los cortes de tejido por lo que el estudio de biopsias medulares no es esencial en el diagnóstico de los pacientes aunque en los casos con aspirado seco o en los seguimientos puede ser esencial. Por ello es importante estar familiarizados con las características de estos procesos y utilizar adecuadamente las técnicas de inmunohistoquímica para su valoración histológica.

Los pacientes frecuentemente desarrollan **adenopatías** por infiltración tumoral que suele comenzar por los senos del ganglio hasta extenderse a toda su estructura. En las LAL el cuadro es el de un Linfoma Linfoblástico. El **bazo** se afecta tanto a nivel de la pulpa blanca, que aparece sustituida por tumor, como en la pulpa roja con presencia de abundantes blastos en los cordones de Billroth que muestran una gran celularidad. En el **hígado** aparecen tanto infiltrados portales como sinusoidales. Puede producirse afectación de cualquier tejido, pero en especial se afectan **riñones, suprarrenales, miocardio**, etc. El **Sistema Nervioso Central** se afecta principalmente en las LAL y adopta la forma de infiltrados meníngeos perivasculares. En esta localización las células no son alcanzadas por la quimioterapia, precisándose tratamiento intratecal. En los varones ocurre algo parecido con la afectación del **testículo** en las LAL. Las recaídas testiculares son frecuentes al tratarse de una afectación habitual en la que las células no son alcanzadas por los fármacos, debiéndose utilizar tratamientos preventivos específicos. La morfología de los infiltrados es, lógicamente, igual que la de la leucemia original pero las dificultades diagnósticas que a veces plantean, en especial en las LAM, pueden ser enormes y de una gran trascendencia terapéutica.

En algunos pacientes aparecen tumores sólidos compuestos por células indistinguibles de las de algunos tipos de LAM. Estos tumores pueden aparecer en el curso de una LAM o sin evidencia clínica de enfermedad y se denomina **Sarcomas Granulocíticos** o **Cloromas** por tener a veces una coloración verdosa. Aunque son lesiones muy poco frecuentes son de gran interés. La formación de tumores sólidos en pacientes con una LAM es frecuente durante la evolución de la enfermedad (sobre todo en la LAM-M3) y en especial en fases terminales. En pacientes con cloromas sin una LAM, puede desarrollarse ésta en un período de tiempo relativamente corto, pero en ocasiones se han comunicado lapsos de tiempo de hasta 20 años. El principal problema de estos casos radica en la dificultad de su identificación histológica en pacientes sin expresión periférica.

La quimioterapia antineoplásica produce cambios espectaculares de estos cuadros. Se produce una pérdida rápida de blastos y también de células normales, transformándose la histología medular en algo más parecido a una aplasia. Algo similar ocurre en otros órganos de modo que en las autopsias se observan con frecuencia médulas hipocelulares o bien no se pueden demostrar los blastos. A partir de esta fase los cambios regenerativos que aparecen, con sus característicos rasgos de displasia e inmadurez, pueden presentar de nuevo serias dificultades diagnósticas en histología

Algunos tipos de leucemias poseen datos morfológicos característicos y aunque no se va a profundizar en ellos, merece la pena reseñar algunos. La LAM-M3 ó **Leucemia Aguda Promielocítica** hipergranular) es fácilmente reconocible incluso en cortes histológicos de

biopsias de médula ósea por el aspecto de sus blastos. En este proceso son frecuentes los tumores sólidos y los cuadros de coagulación intravascular diseminada por liberación de productos de los gránulos del tumor. La LAM-M7 ó **Leucemia Aguda Megacarioblástica** posee una clínica algo especial. Frecuentemente cursa con pancitopenia y escasos blastos en sangre. El aspirado medular suele ser seco y la infiltración es moderadamente celular y rica en tejido fibroso, sobre todo en reticulina (**Mielofibrosis Aguda**). La LAM-M7 ó **Eritroleucemia Aguda** es un cuadro en el que además existe proliferación de blastos mieloides y que suele evolucionar hacia una LAM habitual, por lo que la denominación de eritroleucemia es inadecuada y debería descartarse.

El pronóstico depende en gran medida del tipo de leucemia y se ve además afectado por la edad de los pacientes y su estado general, que condicionan los tratamientos quimioterápicos. Sin embargo, los éxitos actuales de los modernos protocolos de quimioterapia y el uso cada vez más difundido del Transplante de Médula Osea han modificado dramáticamente el pronóstico de estos cuadros. Muchas LAL, especialmente L1 y también L2, son curables mediante quimioterapia adecuada. El panorama en la LAM no es tan halagüeño, pero también ha mejorado. El pronóstico de algunos tipos, como la LAM-M7, afortunadamente poco frecuente, sigue siendo, sin embargo malo.

TRASTORNOS DE LA SERIE MEGACARIOCITICA

I) TROMBOCITOPENIA

El número normal de plaquetas muestra notables variaciones. Se admite que un número por debajo de 100.000 plaquetas por mm³ constituye trombocitopenia, aunque las manifestaciones clínicas habituales de este proceso, tales como hemorragias en forma de petequias y equimosis con aumento del tiempo de hemorragia y un tiempo de coagulación normal, suelen presentarse con cifras de 20.000 plaquetas o menos. La trombocitopenia puede presentarse aislada o junto a otras citopenias. Es uno de los signos que acompañan habitualmente a los cuadros de **Aplasia e Hipoplasia Medular** y puede ser su primer o más importante signo. Los tratamientos quimioterápicos antineoplásicos producen un cuadro de trombocitopenia similar al observado en la aplasia medular. En ocasiones pueden observarse trombocitopenias **secundarias a fármacos** no antineoplásicos, y que al parecer se deben a destrucción plaquetaria y/o megacariocítica secundaria a la presencia de anticuerpos. En la **Púrpura Trombocitopénica Idiopática** se produce un aumento de la destrucción esplénica de plaquetas por la presencia de anticuerpos anti plaquetarios. Esta enfermedad puede en ocasiones ser la primera manifestación de un cuadro autoinmune sistémico. El bazo es el principal órgano destructor de plaquetas y la esplenectomía puede recuperar la cifra normal de plaquetas en la mayoría de los pacientes. En estos casos, al igual que en cualquier trastorno con aumento de la destrucción periférica de plaquetas, la médula muestra abundantes megacariocitos de aspecto normal. Sin embargo, a pesar de que puede haber una discreta esplenomegalia, es sorprendente la escasez de lesiones en el bazo, que muestra un aspecto histológico prácticamente normal. Otro proceso que cursa con trombocitopenia es la antes mencionada **Púrpura Trombótica Trombocitopénica**.

II) TROMBOCITOSIS

Resulta también difícil establecer un criterio para la definición de trombocitosis. Algunos pacientes con trombocitosis de más de 1.000.000 de plaquetas presentan un tipo especial de síndrome mieloproliferativo (**Trombocitemia Esencial**) que será tratado más adelante. Trombocitosis más discretas se observan en algunos pacientes portadores de tumores, en especial carcinoma pulmonar y de riñón. Aunque en estos casos habitualmente no se alcanzan aquéllas cifras, en ocasiones la distinción entre ambos puede ser muy difícil, tanto desde el punto de vista clínico como histológico, ya que el sustrato morfológico es

muy similar y en todos ellos el número de megacariocitos medulares está aumentado y estas células muestran un aspecto abigarrado e hiperplásico.

TRASTORNOS GLOBALES DE LA HEMATOPOYESIS

Muchos procesos hematológicos afectan de una forma global a todas las series hematopoyéticas, de manera que en muchas ocasiones, el encuadrar un proceso como la alteración de una función medular es un artificio académico. Este es el caso por ejemplo de la **Aplasia Medular**, pero algo parecido ocurre en muchas otras patologías. En este apartado vamos a tratar una serie de cuadros que tienen en común una hematopoyesis globalmente alterada, aunque clínicamente se manifieste con alteraciones primordiales de una de las series. Principalmente trataremos de los **Síndromes Mieloproliferativos** y de los **Síndromes Mielodisplásicos**.

I) SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS

Los Síndromes Mieloproliferativos son un grupo de procesos caracterizados por un cuadro proliferativo que afecta a todos los componentes medulares, aunque las manifestaciones, al menos en principio, afecten principalmente a algunas series, y que tienen un curso clínico crónico, con tendencia a la fibrosis medular o a transformarse en una leucemia aguda. Aunque los cuadros clásicos y polares de cada uno de estos síndromes no presentan en principio similitudes entre sí, éstas son más reales de lo que parece superficialmente. Muchos pacientes presentan cuadros clínicos no catalogables dentro de ningún grupo establecido (**Síndrome Mieloproliferativo Indeterminado**) y sobre todo, existen marcadas **similitudes histológicas y evolutivas** dentro de este grupo de enfermedades. La etiología de estos procesos es desconocida, aunque en algunos de ellos disponemos de abundante información acerca de cambios genéticos y moleculares.

Leucemia Mieloide Crónica (LMC).

La LMC es el más frecuente de los Síndromes Mieloproliferativos crónicos. Puede afectar a pacientes en cualquier edad, aunque es mucho más frecuente en adultos. Se caracteriza por una intensa leucocitosis a expensas de células maduras entre las que no es raro observar abundantes precursores mieloides tales como metamielocitos, mielocitos, cayados o promielocitos. Las células mieloides en este proceso, aunque conservan su aspecto morfológico, tienen anomalías funcionales fácilmente detectables, como, por ejemplo, una actividad de fosfatasa alcalina muy baja. La enfermedad se acompaña en su fase de estado de hepatomegalia y esplenomegalia masiva, pudiendo llegar el bazo a pesar más de 1.500 gr. En estas fases no hay afectación de las demás series. Tras esta fase, denominada **fase crónica** aparece la llamada **fase acelerada**, caracterizada por empeoramiento del estado general acompañado de alteraciones anémicas tales como trombopenia, blastosis incipiente, aumento del número de basófilos etc. tras la que sobreviene la **fase blástica** con la aparición de una auténtica leucemia aguda que puede ser de tipo mieloide o linfoide, y que en algunos casos es la primera manifestación de la enfermedad o no va precedida de fase acelerada. Al igual que en los demás Síndromes Mieloproliferativos, la etiología se desconoce, aunque en este caso disponemos de datos que indican alteraciones en la regulación del crecimiento y proliferación de las células mieloides que pueden conducir a la aparición de un tumor (fase blástica). Esta enfermedad fue la primera enfermedad humana en la que se describió un marcador genético que es el llamado cromosoma Filadelfia (Ph⁺). Este cromosoma es el resultante de una traslocación t(9q+;22q-) que yuxtapone el proto-oncogén c-abl junto a una región del cromosoma 22 llamada región de acumulación de puntos de ruptura (o bcr, de *breakpoint cluster region*). El resultado de este nuevo gen es una proteína de 210 KD, en vez de los 145 KD de la proteína normal, que posee una elevada actividad de tirosina quinasa, que resulta de capital importancia a la hora de explicar la transformación neoplásica en esta enfermedad.

Esta alteración, aunque no idéntica en cuanto al resultado de la transcripción del DNA, pero sí al menos en parte a los resultados, se observa en numerosas LAL del adulto y en algunos casos infantiles. Un 10% de pacientes con LMC no presentan cromosoma Ph1, aunque de ellos la mitad tienen alterado el gen c-abl; estos pacientes tienen peor pronóstico que la LMC habitual. De la importancia de esta traslocación en la génesis de la LMC dan cuenta dos hechos. La inserción del gen de fusión bcr-abl a células medulares de ratones es capaz de inducir en estos animales la enfermedad. Por otra parte, el bloqueo de la transmisión de señales a través de bcr-abl, en la que actúa la vía del proto-oncogén c-kit, mediante un fármaco específico como el STI-571 (Glivec[®]) es capaz de inducir remisiones duraderas. Es importante saber, que tal y como se reflejó al principio, la LMC no es sólo una enfermedad de las células mieloides sino que se trata de una enfermedad clonal de las células precursoras pluripotenciales y en ella el cromosoma Ph1 se detecta en **todas** las células originadas en la misma célula madre totipotencial, es decir tanto en células mieloides como eritroides o megacariocitos.

Algunos pacientes con un cuadro muy similar a la LMC muestran un número significativamente elevado de plaquetas y presentan en la médula abundantes megacariocitos polimorfos. En ellos, la evolución más frecuente es hacia una mielofibrosis. Georgii ha propuesto para ellos el término **Mielosis Megacariocítica Granulocítica Crónica**, aunque esto no es aceptado por todos los autores.

Alteraciones morfológicas en la LMC

En la fase de estado la **médula ósea** muestra un aspecto empaquetado, con pérdida total de la grasa y ocupación por una proliferación extrema de células mieloides que al principio conservan su relación arquitectural normal, con maduración más avanzada según se alejan de las zonas paratrabeculares. Esta expansión mieloide borra la serie roja, que aparentemente es escasa. Los megacariocitos, por lo contrario, suelen ser abundantes y de aspecto hiposegmentado, con tamaño pequeño. En algunos casos puede haber una ligera fibrosis reticulínica, aunque este no es un dato típico de la LMC. El hueso no suele presentar alteraciones. En esta fase la **sangre periférica** muestra una leucocitosis que puede sobrepasar las 100.000 células por mm³ con las características antes reseñadas en cuanto a morfología y características funcionales. Con el avance de la enfermedad se produce el acúmulo progresivo de células mieloides inmaduras, con escasez cada vez mayor de granulocitos. La fase blástica es indistinguible de una Leucemia Aguda y pueden desencadenarse leucemias tanto linfoblásticas como no linfoides. Otros órganos pueden verse comprometidos en la LMC. El **bazo** casi siempre muestra un gran tamaño debido a la infiltración leucémica que asienta fundamentalmente en la pulpa roja y que presenta una morfología similar a la médula, como un cultivo casi puro de células mieloides. Los sinusoides del **hígado** así como los espacios porta pueden estar infiltrados y de forma muy frecuente se observa también colonización de los **ganglios linfáticos** por células tumorales, aunque no hay adenoaptías palpables en esta enfermedad salvo en la fase acelerada y blástica.

La LMC sigue un curso crónico e invariablemente fatal que ha mejorado sin embargo tras la aparición de fármacos como el STI-571 que se dirigen directamente contra los mecanismos moleculares que inducen la enfermedad. Con los tratamientos convencionales la mediana de supervivencia es de 4 años. La tendencia actual en el tratamiento es el uso de STI-571 aunque no siempre es posible y en tales casos o en fases aceleradas o blásticas el tratamiento de elección es la quimioterapia intensiva seguida de trasplante de médula ósea.

Policitemia Vera (Pv)

La PV es un Síndrome Mieloproliferativo que afecta preferentemente adultos y en el que la afectación principal es la de la serie roja. En esta enfermedad se produce un aumento total de la masa eritrocitaria en términos absolutos, lo que la diferencia de la hemoconcentración secundaria a hemorragias, etc. No obstante, al igual que la LMC, es una enfermedad clonal en la que están afectadas todas las series hematopoyéticas

derivadas de la misma célula madre. La policitemia de estos pacientes causa una congestión de todos los órganos y les confiere un aspecto especial, de ahí el nombre de Policitemia Rubra Vera. El principal problema sin embargo es la hiperviscosidad sanguínea secundaria a esta poliglobulia y que provoca la aparición de múltiples trombos generando problemas isquémicos, hemorragias e infartos a múltiples niveles, siendo especialmente graves en sistema nervioso, corazón y riñones. En la PV los niveles de eritropoyetina son muy bajos y se ha comprobado que las células son muy sensibles a bajas concentraciones de esta hormona.

La **médula ósea** en la PV muestra, al igual que en la LMC, una hiper celularidad extrema con pérdida del tejido graso, a base de una hiperplasia que afecta a todas las series y en la cual la serie roja es especialmente prominente. Existe en esta enfermedad una notable variación en cuanto a los cambios morfológicos y la diferente hiperplasia de todas las series. En los casos típicos la serie blanca es muy abundante así como los megacariocitos, que presentan un aspecto polimorfo y tamaño grande. La serie roja siempre es muy abundante, y puede existir un cierto grado de hiperplasia de fibras reticulínicas. La PV evoluciona, al igual que otros Síndromes Mieloproliferativos, hacia una Mielofibrosis y en raras ocasiones, hacia una leucemia aguda. Otros órganos pueden presentar lesiones. Además de los infartos y hemorragias anteriormente reseñadas, en el **hígado** pueden observarse focos de hematopoyesis, sobre todo en localización lobulillar. El **bazo** puede estar ligeramente aumentado de tamaño debido a la congestión marcada de los cordones de la pulpa roja.

Trombocitemia Esencial (TE)

La TE es un tipo poco frecuente de Síndrome Mieloproliferativo, en el que se produce una afectación fundamental de la serie megacariocítica. Los pacientes alcanzan cifras de plaquetas que superan a veces el millón por mm³ y que les provocan problemas de índole trombótica, en especial en pequeños vasos con hemorragias e isquemia en todos los órganos.

La **médula ósea** en esta enfermedad es hiper o normocelular, y nunca alcanza la hiper celularidad extrema de los anteriores cuadros, conservando siempre una cantidad apreciable de grasa, y en ella destaca sobre todo una marcada hiperplasia megacariocítica, con células de morfología ligeramente hiperplásica que pierden con frecuencia la disposición arquitectural normal. La evolución de este cuadro es hacia la mielofibrosis. El principal problema del diagnóstico histológico es la baja expresividad e inespecificidad de los cambios histológicos de manera que con frecuencia el diagnóstico descansa en criterios clínicos o de correlación clínico-patológica. En estos pacientes hay que descartar siempre una trombocitosis reactiva, en especial secundaria a una neoplasia maligna asociada a una trombocitosis paraneoplásica.

Mielofibrosis Idiopática (Mf)

La MF, conocida también como **Metaplasia Mieloide Agnogénica** es un trastorno frecuente dentro de los Síndromes Mieloproliferativos que se caracteriza por una fibrosis progresiva del parénquima mieloide acompañada de la aparición de tejido hematopoyético en diversos órganos. La MF puede ser el estadio final de otros Síndromes Mieloproliferativos como la LMC y en especial la PV y TE. Sin embargo en muchos casos aparece espontáneamente y sin causa conocida, de ahí el apellido idiopático que se aplica a este Síndrome. Al igual que los demás Síndromes de este grupo, en la MF existe una proliferación clonal de células madre que asientan fuera de la médula ósea, preferentemente en el bazo. No se conoce bien el motivo de la fibrosis medular, ya que los fibroblastos no derivan de la clona tumoral. Al parecer algunos factores derivados de las plaquetas pueden inducir la proliferación de fibroblastos y de hecho existen serias anomalías funcionales en las células de esta serie.

En las primeras fases, la médula ósea muestra una hiper celularidad extrema, con proliferación de todas las series hematopoyéticas y en especial habitualmente un número muy elevado de megacariocitos que muestran un aspecto marcadamente hiperplásico y forman pequeños agregados. En esta fase, denominada **fase celular**, se detecta una marcada fibrosis reticulínica que afecta a la totalidad del parénquima mieloide. Las células de la médula ósea pueden observarse formando hileras empaquetadas entre las fibras de reticulina. Con la progresión de la enfermedad la fibrosis aumenta y aparece tejido colágeno, perdiéndose progresivamente celularidad. Sin embargo siguen observándose megacariocitos entre el tejido fibroso. Al final la médula pierde casi todo el parénquima que queda sustituido por tejido conjuntivo que engloba aisladas células hematopoyéticas. En algunos pacientes, y sin conocerse la causa, estos cambios se acompañan de hiperplasia ósea por neoformación de trabéculas irregulares que tienden a colapsar el espacio medular (**Mielofibrosis con Osteoesclerosis**).

El **bazo** en esta enfermedad puede alcanzar un gran tamaño debido a la presencia de abundante tejido hematopoyético que se dispone en toda la extensión de la pulpa roja. El **hígado** puede estar también aumentado de tamaño, debido a hematopoyesis que se dispone tanto en los espacios porta como en los sinusoides. En realidad, pueden aparecer fenómenos de metaplasia mieloide en numerosos órganos. En algunos casos, raramente, aparecen masas tumorales retroperitoneales compuestas por tejido fibroso con células hematopoyéticas en su interior formando pequeñas agrupaciones (**Tumor Fibroso Hematopoyético**). La clínica en estos raros caso semeja la de cualquier masa retroperitoneal.

La MF cursa en su fase de estado con pancitopenia, hepatoesplenomegalia y aspirado medular seco, que obliga a realizar el diagnóstico mediante biopsia medular. Las anomalías plaquetarias determinan fenómenos trombóticos y hemorrágicos, siendo habitual la existencia de infartos esplénicos, renales, etc. Los pacientes fallecen de estas complicaciones o de infecciones y en un 8-10% de los casos surge una leucemia aguda al igual que en otros síndromes mieloproliferativos.

II) SINDROMES MIELODISPLASICOS

Bajo esta denominación se agrupan un conjunto heterogéneo de procesos caracterizados por anomalías en la maduración, diferenciación y crecimiento de las células hemáticas. Estas enfermedades son relativamente frecuentes y afectan predominantemente adultos de edad avanzada. La dificultad en su comprensión y correcta catalogación ha hecho que sean denominados con numerosos sinónimos (**anemias refractarias, anemias sideroblásticas, síndromes preleucémicos, smoldering leukemia, preleucemias etc. etc.**). Todos ellos tienen en común su incidencia en la edad adulta y la anemia como síntoma principal, anemia que no responde a los tratamientos médicos y en la que se descubre una médula ósea rica en células hematopoyéticas (hematopoyesis ineficaz). En realidad, la anemia va acompañada habitualmente de otras citopenias. La evolución natural de estos cuadros es hacia el desarrollo de una leucemia aguda al cabo de un cierto tiempo y que por diferentes razones resulta difícil de tratar.

No se conoce la etiología de estos procesos. Las mielodisplasias son enfermedades adquiridas y en ellas se han detectado numerosas anomalías cromosómicas, muchas de ellas probablemente aleatorias que por mecanismos similares a los anteriormente expuestos pueden provocar las alteraciones en la proliferación y diferenciación celular que caracterizan a estos síndromes y cuyas bases moleculares son poco conocidas. Sea cual sea la causa, el resultado final es un crecimiento y desarrollo anómalo de las células en la médula ósea que a diferencia de otros cuadros de naturaleza clonal, parece afectar a la práctica totalidad de las stem cell pluripotenciales. La no existencia de stem cell normales explica la mala evolución tras la quimioterapia de estos procesos.

Las lesiones que aparecen en estos síndromes son numerosas y variadas, pero en el fondo todas ellas no traducen más que una profunda anomalía en el crecimiento y diferenciación celular. Un dato importante es la presencia de blastos, cuyo número constituye el criterio

pronóstico más importante y es la clave para la clasificación de estos procesos. Los blastos que aparecen son muy similares o idénticos a los de las leucemias agudas y se aprecian especialmente bien en las extensiones citológicas; se puede resumir que en los Síndromes Mielodisplásicos ocurre una acumulación progresiva de elementos blásticos que, con la evolución del proceso, van a desencadenar una leucemia aguda, generalmente mieloblástica.

Morfológicamente, estos cuadros, aunque heterogéneos en su manifestación clínica, tienen en común una profunda alteración de la arquitectura medular junto a anomalías citomorfológicas en ocasiones muy características. Las biopsias muestran una médula hipercelular en la que destacan las anomalías arquitecturales y madurativas de todas sus series. La serie roja no está dispuesta en agregados sino entremezclada con las demás células hemáticas, es hiperplásica y muestra abundantes elementos inmaduros y precursores grandes, de citoplasmas basófilos anormales. Por lo general existe un predominio de formas inmaduras que traduce un bloqueo en la maduración normal y aborto intramedular. Las tinciones para hierro, como el Perl muestran abundante depósito medular y en algunos casos se observan eritroblastos con disposición en corona de agregados de hierro (**sideroblastos en anillo**) aunque estos dos detalles no son perceptibles en material de biopsia. La serie blanca pierde también su arquitectura. Las formas inmaduras aparecen fuera de los espacios paratrabeculares y en ocasiones forman cúmulos sin evidencia de maduración. De nuevo, predominan las células inmaduras y en las extensiones se aprecian anomalías en la granulación y diferenciación citológica. Los megacariocitos son abundantes, de pequeño tamaño y con tendencia a no disponerse en las proximidades de los sinusoides. Existen con frecuencia anomalías en la granulación citoplasmática y en la segmentación nuclear de los neutrófilos (seudo Pelguer) aunque, de nuevo, estos hallazgos no se perciben en los cortes histológicos. Aunque la mayor parte de las alteraciones diagnósticas sólo son perceptibles en extensiones, el diagnóstico puede establecerse también en cortes histológicos donde se aprecia mejor que en las extensiones la celularidad y la arquitectura del tejido medular y, si se dispone de buenos cortes y un buen Giemsa, detalles citológicos de importancia como la macrocitosis, basofilia y bloqueo madurativo mielo y eritroide. Sin embargo, la proporción de blastos, crucial para la clasificación de estos casos, no se percibe bien en histología y se puede afirmar que, en términos prácticos, cuando son visibles es porque ya se ha desencadenado una leucemia aguda. Las alteraciones histológicas son muy similares a las que se observan en pacientes sometidos a tratamientos de quimioterapia o tras un trasplante de médula ósea. En realidad estas alteraciones en diferente grado se asocian a múltiples procesos no hematológicos, tales como linfomas o tumores sólidos. Por ello es crucial una adecuada correlación clínico-patológica para asentar un diagnóstico de mielodisplasia

Clasificación:

A pesar de la gran cantidad de sinónimos, desde hace algunos años se emplea cada vez más la clasificación propuesta por la FAB que se basa en el estudio citológico de la médula ósea y la sangre periférica y en especial en el número de blastos en ambas. Según este grupo, los Síndromes Mielodisplásicos pueden englobarse en una de estas categorías: **Anemia Refractaria Simple** que serían aquellos casos con médula normo o hipercelular con rasgos dishemopoyéticos y con menos de un 5% de blastos en médula y/o un 1% en sangre periférica; **Anemia Refractaria Sideroblástica** cuando a las anteriores lesiones se añade la presencia de al menos un 15% de sideroblastos en anillo; **Anemia Refractaria con exceso de blastos** aquellos casos con dishemopoyesis y presencia de un 5 a 20% de blastos en médula ósea y/o un 1 a 5% en la sangre periférica; **Anemia Refractaria en Transformación** los casos con hasta un 20 a 30% de blastos en médula y/o un 5% en la sangre periférica. A partir de estas cifras se considera que se ha instaurado una leucemia aguda. Por último la **Leucemia Mielomonocítica Crónica**, un raro trastorno de difícil catalogación caracterizado por una monocitosis absoluta en la sangre periférica no inferior a 1000 monocitos/mm³ y dishemopoyesis, se incluye en este grupo.

A pesar de las buenas intenciones del grupo FAB, los Síndromes Mielodisplásicos en ocasiones son más complicados. Si bien la mayoría de los casos se engloban en una de las anteriores categorías, éstas son en la práctica demasiado rígidas. La dishemopoyesis es un fenómeno que acompaña a otras patologías y no es exclusiva de estos cuadros; por otra parte algunos pacientes cuyo sustrato morfológico es una Mielodisplasia no son encuadrables en estos procesos. Existen dos entidades que ejemplifican muy bien este problema. La **Mielofibrosis Aguda** es una de ellas; si bien en la mayoría de los casos este cuadro es secundario a una **leucemia aguda mielocítica** (M7) en ocasiones no es así y las lesiones son encuadrables en el contexto de una mielodisplasia con fibrosis. Otro ejemplo es la llamada **Hemoglobinuria Paroxística Nocturna**, una infrecuente enfermedad de carácter clonal, caracterizada por la extrema sensibilidad de las células sanguíneas al complemento endógeno. Esta sensibilidad está causada por una mutación en el gen del fosfatidilinositol glucano A, implicado en el anclaje de ciertas proteínas en la membrana celular, entre ellas algunas proteínas inactivadas del complemento. Las manifestaciones clínicas son las de una anemia hemolítica intracorpúscular (la única de carácter adquirido). Aunque las lesiones en estos casos carecen de especificidad diagnóstica, el aspecto histológico es similar al observado en algunas mielodisplasias. La evolución también es similar. La mediana de supervivencia es de unos 10 años y al final del proceso suele desencadenarse una anemia aplásica o una leucemia aguda.

TUMORES DE LA MEDULA OSEA

La médula ósea puede afectarse en múltiples formas de cáncer, algunos originados primariamente en ella o en las que se afecta desde el primer momento y otros metastásicos. Uno de ellos, el Mieloma Múltiple que se origina primariamente en las células medulares y otros son los linfomas y las metástasis medulares.

I) MIELOMA MULTIPLE (MM)

El MM o Enfermedad de Kahler es una neoplasia maligna compuesta exclusivamente por células plasmáticas, que tiene su asiento en la médula ósea y es de carácter multifocal. Las lesiones, y por tanto el cuadro clínico, dependen tanto del propio tumor como de las consecuencias de la secreción en exceso de inmunoglobulinas por la neoplasia en cantidad excesiva y con características bioquímicas anormales. La célula de origen del MM es en realidad una célula precursora de las células plasmáticas, aunque no está tipificada y se desconocen las causas de la diferenciación morfológica hacia un cultivo puro de células plasmáticas del MM. En este proceso intervienen varias citocinas, algunas segregadas por las propias células plasmáticas. Se ha mencionado especialmente la IL-6, que es capaz de inducir una proliferación policlonal e hipergammaglobulinemia en sujetos normales

El crecimiento tumoral de estas células provoca focos de destrucción ósea por reabsorción del hueso por osteoclastos como respuesta a factores segregados por el tumor, que sobre todo afectan huesos planos y esponjosos como el cráneo, columna vertebral, costillas y pelvis principalmente, aunque puede afectarse cualquier hueso. El aspecto radiológico de las lesiones es la de defectos osteolíticos de borde definido sin esclerosis (lesiones en sacabocados). El aspecto de la calota craneal es la de un hueso con múltiples focos osteolíticos que le confieren aspecto apolillado. El tumor está compuesto histológicamente en su totalidad por células plasmáticas que pueden mostrar buena diferenciación citológica o por el contrario presentar aspecto blástico o incluso anaplásico. El hueso está destruido por el crecimiento tumoral y el resto de la médula ósea no afectada es normal. La destrucción ósea provoca dolor y fracturas espontáneas así como hipercalcemia, que en ocasiones alcanza un alto nivel y provoca síntomas neurológicos. En algunos casos, en especial aquellos mielomas incapaces de secretar Inmunoglobulinas, se deposita en el propio tumor sustancia amiloide compuesta por

residuos de cadenas de inmunoglobulinas y en el 10% de los casos puede producirse una auténtica amiloidosis sistémica de tipo AL.

Habitualmente los MM segregan inmunoglobulinas. Dado el carácter clonal del tumor todas las moléculas son idénticas, por lo que en el suero se detecta una paraproteína monoclonal o pico M en la electroforesis, que típicamente es mayor de dos gramos y se resuelve en una banda estrecha. Estas alteraciones del proteinograma se acompañan de disminución de las demás inmunoglobulinas, cuya causa no está totalmente aclarada. La mayor parte de los mielomas segregan IgG seguidos por los IgA, aunque se conocen casos de MM para cada tipo de cadena ligera o pesada. Estas inmunoglobulinas carecen de función de anticuerpo y son anormales. En la mayor parte de los casos se produce un exceso de cadenas ligeras, que por motivos no del todo aclarados, atraviesan el filtro renal y aparecen en la orina, constituyendo la **proteína de Bence-Jones**. Las cadenas ligeras son nefrotóxicas, especialmente algunos tipos de cadena lambda, y producen lo que se denomina **riñón de mieloma** o **nefropatía del mieloma**, caracterizado por la presencia de cilindros tubulares por precipitación de la proteína, lesiones del epitelio tubular con aparición de células gigantes multinucleadas originadas en macrófagos intersticiales, atrofia tubular y fibrosis intersticial.

Con la evolución de la enfermedad progresan las lesiones óseas, se desarrolla en numerosos casos (hasta el 80%) lesiones renales por mieloma y aparecen infecciones secundarias a la hipogammaglobulinemia. Pueden, en fases terminales, desarrollarse tumores en tejidos blandos, siendo especialmente relevantes las lesiones infiltrativas en el espacio medular y raíces nerviosas que producen compresiones radiculares y medulares.

El MM es una enfermedad que afecta a pacientes en la sexta y séptima décadas. Es un proceso insidioso en el que el tratamiento médico sólo logra mejorar ligeramente la supervivencia de los pacientes, cuya mediana oscila entre 18 y 24 meses, a pesar del empleo de quimioterapia intensiva, difosfonatos o trasplante de médula ósea. La muerte suele producirse por infecciones, insuficiencia renal o problemas hemorrágicos.

II) SINDROMES LINFOPROLIFERATIVOS

La médula ósea se afecta frecuentemente en los diferentes síndromes linfoproliferativos algunos de los cuales pueden asentar de forma inicial en ella. La afectación por Linfoma de Hodgkin es la menos frecuente. En los casos con afectación ésta es de carácter focal de manera que sólo pequeñas regiones medulares muestran lesiones, por lo que en los pacientes de Linfoma de Hodgkin hay que realizar biopsias bilaterales de cresta ilíaca para despistaje de afectación. La situación es la contraria en los Linfomas no Hodgkin. La afectación de la médula ósea en estos procesos es muy frecuente, y en algunos habitual, como la Leucemia Linfocítica Crónica o la Macroglobulinemia de Waldenström, y es un fenómeno prácticamente constante en otros linfomas como los Linfomas Centrocíticos. La incidencia de afectación medular en estos procesos varía según las series pero está alrededor del 40% de los linfomas de bajo grado y el 15% de los de alto. Sin embargo la Enfermedad de Hodgkin de inicio medular es un hecho excepcional.

La afectación en el Linfoma de Hodgkin puede revestir un aspecto morfológico variable que puede dificultar el diagnóstico. Los casos con lesiones granulomatosas con células diagnósticas presentan nódulos intramedulares de carácter celular en los que pueden identificarse elementos característicos de este proceso. En los casos con la llamada fibrosis difusa amplia el área del tejido medular está desplazada por un tejido fibroso esclerótico peculiar, escasamente celular, que reemplaza amplias zonas de parénquima y en el que no se observan habitualmente células diagnósticas aunque suele tener eosinófilos y elementos atípicos mononucleados.

Las lesiones producidas por los Linfomas no Hodgkin, consisten en focos de tumor en el interior del espacio medular cuya extensión varía según el tipo de tumor. En los linfomas de células maduras como la Leucemia Linfocítica Crónica, Linfoma Linfoplasmocitoide y Linfoma de Células del Manto, se produce una afectación intersticial o nodular que en ocasiones es masiva y produce un patrón empaquetado, desplazando el tejido

hematopoyético. En los linfomas Foliculares la afectación es predominantemente paratrabecular. Los Linfomas de Células Grandes B adoptan generalmente un patrón similar al de los tumores metastáticos. El principal problema diagnóstico lo presentan los pequeños agregados linfoides intramedulares que se observan en algunos pacientes con linfomas de células B pequeñas, especialmente de tipo marginal esplénico, y también en pacientes sin evidencia de linfoma. La tipificación de un proceso linfoproliferativo en un paciente dado no debe realizarse en una biopsia de médula ósea, salvo en determinados casos como la LLC o la tricoleucemia, ya que se trata de un microambiente diferente al ganglionar en el que muchos aspectos morfológicos útiles para el diagnóstico no se pueden valorar. Además, el aspecto citológico de muchos linfomas en la médula ósea difieren del observado en la ganglio linfático lo que imposibilita valorar la tasa de proliferación y otros parámetros.

III) METÁSTASIS

Algunos tumores epiteliales tienen una alta incidencia de metástasis en la médula ósea. Si bien no es frecuente que, al menos hasta los estadios finales de la enfermedad, se produzcan metástasis en la médula ósea hematopoyética sin afectación del hueso, en algunos pacientes este es un hecho relativamente precoz, en especial en casos de carcinomas de mama, próstata y pulmón, sobre todo en casos de carcinoma anaplásico de células pequeñas (Oat Cell Carcinoma). En niños se observa en casos de neuroblastoma. Las metástasis producen depósitos focales de tumor, pero en ocasiones ocurre una sustitución extensa del tejido medular por el tumor, a veces acompañada de hiperplasia ósea. Esto produce habitualmente un cuadro leuco-eritroblástico por aparición de precursores hematopoyéticos en la sangre periférico y, a veces en pacientes terminales, una pancitopenia provocada por el depósito metastático (**mieloptisis**), que suele acompañarse de dolores óseos.

Aunque el diagnóstico histológico no suele ofrecer mayores problemas, hay ocasiones en las que se ve dificultado por las alteraciones asociadas a la infiltración tumoral, en especial la necrosis, mielofibrosis o la osteoesclerosis. De nuevo es fundamental la estrecha correlación clínica.

TABLA_I:_CLASIFICACION_FAB_DE_LAS_LEUCEMIAS_AGUDAS MIELOBLÁSTICAS

M0	SINONIMO: Mínimamente diferenciada. Blastos inmaduros sin diferenciación.
M1	SINONIMO: Mieloblástica sin maduración. Blastos inmaduros sin diferenciación pero 3-5% peroxidasa positivos. Escasos bastones de Auer.
M2	SINONIMO: Mieloblástica con maduración. Blastos desdiferenciados con algún rasgo de diferenciación mielóide. Bastones de Auer. t(8;21) asociada a buen pronóstico.
M3	SINONIMO: Promielocítica. Los blastos son promielocitos hipergranulados, con abundantes bastones de Auer. t(15;17)
M4	SINONIMO: Mielomonocítica. Blastos como en M2 y otros con rasgos morfológicos y citoquímicos de monocitos. Casos con eosinofilia y alteraciones en el cromosoma 16 buen pronóstico (M4eo)
M5	SINONIMO: Monoblástica. Blastos con rasgos monocíticos (tamaño mayor, citoplasma amplio etc.). Citoquímica de monocitos: esterasa inhibida por fluoruro. Varios subtipos.
M6	SINONIMO: Eritroleucemia Aguda. La mayor parte son blastos eritroides; también blastos mieloides y promielocitos (30%).
M7	SINONIMO: Leucemia Aguda Megacarioblástica. Blastos pequeños con reacción positiva a la peroxidasa plaquetaria. Pancitopenia y fibrosis medular.