

HEMATOLOGIA

ARTÍCULO ORIGINAL PEDIATRÍA

Anemia sideroblástica por una variante en el gen *ALAS2*

ARTÍCULO ORIGINAL

Método automatizado para la reducción de glóbulos rojos en el procesamiento de células progenitoras hematopoyéticas de médula ósea. Validación en trasplantes pediátricos con incompatibilidad mayor de grupo sanguíneo

Prevalencia de reacciones transfusionales en una institución de IV nivel en la ciudad de Barranquilla

Hemocromatosis hereditaria como predictor independiente de trombosis de la vena porta: análisis de la muestra nacional de pacientes hospitalizados (2016-2020)

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Enfoque de un paciente con perfil de hierro sugestivo de sobrecarga

CASO CLÍNICO

Leucemia agresiva de células natural killer: importancia de la inmunofenotipificación

Congenital hypofibrinogenemia with bone cyst: a case report with review of literature

Tratamiento secuencial de mieloma de alto riesgo en un paciente adulto mayor. A propósito de un caso

Pseudomicroangiopatía trombótica como presentación infrecuente de deficiencia de vitamina B12. Serie de casos

IN MEMORIAN

Recordando a la Dra. Diana N. García



Reblozyl[®] luspatercept

PRIMER
AGENTE DE
MADURACIÓN
ERITROIDE

PARA EL **TRATAMIENTO DE LA ANEMIA**
EN PACIENTES ADULTOS CON:

ESTUDIO COMMANDS

- ✓ **1L SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS**
SIN USO PREVIO DE AEE QUE PUEDEN REQUERIR TRANSFUSIONES DE UGR

ESTUDIO MEDALIST

- ✓ **2L SMD SA**
- ✓ **2L SMD/NMP SA + TROMBOCITOSIS**
FALLA A AGENTE ESTIMULANTE DE LA ERITROPOYESIS (AEE)

ESTUDIO BELIEVE

- ✓ **BETA TALASEMIA**
CON REQUERIMIENTO TRANSFUSIONAL



Presentación de REBLOZYL[®]:

**vial monodosis de 25 mg
para reconstitución**

UGR=unidades de glóbulos rojos; SMD=síndromes mielodisplásicos; SA=sideroblastos en anillo; NMP=neoplasias mieloproliferativas



HEMATOLOGÍA

ÓRGANO DE DIFUSIÓN DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA

Esta revista está indizada en la Base de Datos NÚCLEO BÁSICO, LILACS, BIREME BRASIL, LATINDEX, Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC Data Bases) Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico - REDIB, DOAJ
ISSN: 2250-8309 (versión en línea)



Comisión Directiva

Presidenta: Dra. Juliana Martínez Rolón – Fundaleu, CABA, Argentina. **Vice-Presidenta:** Dra. María Marta Rivas – Hospital Austral, Pilar, Provincia de Bs As, Argentina. **Secretaria General:** Dra. Natalia Schütz – Hospital Italiano, CABA, Argentina.

Secretaria de Actas: Dra. Silvina Palmer – Hospital Británico, CABA, Argentina.

Tesorera: Dra. Silvana Cugliari – Instituto A. Roffo, CABA, Argentina.

Director: Dr. José Ceresetto, Hospital Británico, CABA

Secretaria de Redacción: Dra. Cristina Duboscq, Hospital Británico, CABA

Comité Editor

Brodsky, Andrés - Hospital de Clínicas J de San Martín, Bs. As., Argentina

Martinuzzo, Marta - Hospital Italiano de Bs. As., Bs. As., Argentina

Deana, Alejandra - Hospital Posadas, El Palomar, Bs. As., Argentina

Verón, David - Hospital Universitario Austral, Bs. As., Argentina

Fantl, Dorotea - Hospital Italiano de Bs. As., Bs. As., Argentina

Mariela Escalante
Producción y Comercialización

Glicela Díaz
Diseño Gráfico

Dr. Gustavo Chiappe
Corrector Gramatical

Consejo Científico Asesor

Altuna, Diana
Hospital Italiano. CABA, Argentina

Arbelbide, Jorge
Hospital Italiano. CABA, Argentina

Ávalos Gómez, Vanesa
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Aversa, Luis
Hospital de Niños "R Gutiérrez", CABA, Argentina

Baques, Alejandra
Hospital Cesar Milstein. CABA, Argentina

Basquiera, Ana Lisa
Hospital Italiano. CABA, Argentina

Belli, Carolina
Academia Nacional de Medicina. CABA, Argentina

Bendeck, Georgina
Hospital Italiano, CABA, Argentina

Bertolaccini, María Laura
King's College London, UK

Bezares, Raimundo
Hospital Álvarez. CABA, Argentina

Casais, Patricia
Centro de Hematología Pavlovsky; Instituto de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina. CABA, Argentina

Castro Rios, Miguel
Centro de Hematología Clínica de San Isidro. Bs. As., Argentina

Claudio, Rosa
Hospital Austral. Pilar, Bs. As., Argentina

Corzo, Ariel
Hospital de Clínicas "José de San Martín". CABA, Argentina

Cugliari, M. Silvana
Instituto de Oncología Ángel H. Roffo - UBA. CABA, Argentina

Custidiano, Rosario
Instituto Alexander Fleming. CABA, Argentina

De Goycochea, Diego
CHUV (Centre Hospitalier Universitaire

Vaudois). Lausanne - Suiza

Donato, Hugo
Hospital de Niños, San Justo. Bs. As., Argentina

Duarte, Patricio
CEMIC. CABA, Argentina

Dupont, Juan
CEMIC. CABA, Argentina

Enrico, Alicia
Hospital Italiano de La Plata. Bs. As., Argentina

Erramospe, Beatriz
Hospital César Milstein. CABA, Argentina

Feliu, Aurora
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Fernández, Isolda
Fundaleu. CABA, Argentina

Fondevila, Carlos
Sanatorio Bazterrica. CABA, Argentina

Forastiero, Ricardo
Fund. Favaloro. CABA, Argentina

Gamberale, Romina
Instituto de Medicina Experimental (IMEX). CONICET, Academia Nacional de Medicina (ANM). CABA, Argentina

Goedelman, Carolina
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Gonzalez, Jaqueline
Hospital C. G. Durand. CABA, Argentina

Gutierrez, Marina
Laboratorio de Análisis Clínicos - Centro Rossi. CABA, Argentina

Heller, Paula
IDIM E Lanari. CABA, Argentina

Iastrebner, Marcelo
Sanatorio Sagrado Corazón. CABA, Argentina

Korin, Jorge
Sanatorio Los Arcos. CABA, Argentina

Kuperman, Silvana
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Kusminsky, Gustavo
Hospital Austral. Pilar, Bs. As., Argentina

Lazarowski, Alberto
Fac. Farmacia y Bioquímica UBA. CABA, Argentina

Maneyro, Alberto
Complejo Médico Churrucá-Visca. CABA, Argentina

Martínez Rolón Juliana
Fundaleu. CABA, Argentina

Mateos, María Victoria
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca/IBSAL. España

Milone, Jorge
Hospital Italiano de La Plata. Bs. As., Argentina

Milovic, Vera
Hospital Alemán. CABA, Argentina

Moiraghi, Beatriz
Hospital Ramos Mejía. CABA, Argentina

Neme, Daniela
Fundación de la Hemofilia. CABA, Argentina

Oleastro, Matías
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan. CABA, Argentina

Palmer, Silvina
Hospital Británico. CABA, Argentina

Pavlovsky, Astrid
Centro de Hematología Pavlovsky. CABA, Argentina

Pavlovsky, Miguel
Fundaleu. CABA, Argentina

Ponznibbio, Carlos
Hospital Italiano de La Plata. Bs. As., Argentina

Prates, Virginia
Hospital Italiano de La Plata. Bs. As., Argentina

Quarichioni, Micaela
Hospital Británico. CABA, Argentina

Remaggi, Guillermina
Fundaleu. CABA, Argentina

Rey, Irene
Hospital Ramos Mejía. CABA, Argentina

Rivas, María Marta
Instituto Alexander Fleming. CABA, Argentina

Rojas, Francisca
Hospital de Clínicas "José de San Martín". CABA, Argentina

Rossetti, Estefanía
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Rossi, Andrea
Fundación Favaloro. CABA, Argentina

Rosso, Diego
Hospital de Clínicas "José de San Martín". CABA, Argentina

Sackman, Federico
Fundaleu. CABA, Argentina

Schattner, Mirta
CONICET / Academia Nacional de Medicina, CABA, Argentina

Sciuccati, Gabriela
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Shanley, Claudia
Hospital Británico. CABA, Argentina

Shultz, Natalia
Hospital Italiano. CABA, Argentina

Slavutsky, Irma
Instituto de Medicina Experimental. (CONICET Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires). CABA, Argentina

Stemmelin, Germán
Hospital Británico. CABA, Argentina

Torres, Oscar
Maternidad Sardá. CABA, Argentina

Varela, Ana
Hospital Ramos Mejía CABA, Argentina

VijnovichBaron, Anahí
Centro de Patología y Citología CEPACIT. CABA, Argentina

Wannesson, Luciano
Fundaleu. CABA, Argentina

Zerga, Marta
Hospital Roffo. CABA, Argentina

VOLUMEN 28 Nº 2 • Mayo - Agosto 2024 • Publicada en Agosto de 2024 • Buenos Aires, Argentina

Edición: Sociedad Argentina de Hematología: Julián Alvarez 146 - C1414 DRD - TEL/FAX: (54-11) 4855-2452 / 2485

www.sah.org.ar / e-mail: revista@sah.org.ar / contacto: Mariela Escalante

Hematología se distribuye cuatrimestralmente en forma gratuita a los miembros de la Sociedad Argentina de Hematología

Se publica en abril, agosto y diciembre de cada año

Registro de la Propiedad Intelectual Nº 155751

El contenido de los artículos y de los avisos publicitarios no reflejan necesariamente la opinión del Editor



HEMATOLOGÍA

ARGENTINA

VOLUMEN 28 N° 2 • Agosto 2024

CONTENIDO

ARTÍCULO ORIGINAL PEDIATRÍA

Anemia sideroblástica por una variante en el gen *ALAS2*

Aguirre F, Albero A, Pepe C, Ávalos V, Chaves A, Fernández D, González M, Nieto L, Milanésio B, Rossetti E, Masegosa E,

Escobar R, Eandi Eberle S. 6

ARTÍCULO ORIGINAL

Método automatizado para la reducción de glóbulos rojos en el procesamiento de células progenitoras hematopoyéticas de médula ósea. Validación en trasplantes pediátricos con incompatibilidad mayor de grupo sanguíneo

Silvestri M del R, Miguel A, Sainz R, Ghiguly M, Pizzi S, Gamba C, Kuperman S. 12

Prevalencia de reacciones transfusionales en una institución de IV nivel en la ciudad de Barranquilla

Hernández Lastra A; Osorio Chacón C; Villegas Moreno G; Miele Torres R; Martínez Guerrero G; García Osorio A;

Anillo Arrieta L; Padilla Navarro J; Rosado de la Rosa C. 21

Hemocromatosis hereditaria como predictor independiente de trombosis de la vena porta: análisis de la muestra nacional de pacientes hospitalizados (2016-2020)

Kharel H; Bhandari SK; Pokhrel NB; Kharel Z; Jain T; Sanjeevi A; Niu C. 30

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Enfoque de un paciente con perfil de hierro sugestivo de sobrecarga

Chiappe G. 36

CASO CLÍNICO

Leucemia agresiva de células natural killer: importancia de la inmunofenotipificación

Kunnumbrath A, Azad S, Arya S, Agarwal M, Balasubramanian P. 57

Congenital hypofibrinogenemia with bone cyst: a case report with review of literature

Mahabaleshwar Mamadapur; Vikram Yelugoti. 62

Tratamiento secuencial de mieloma de alto riesgo en un paciente adulto mayor. A propósito de un caso.

Conte Lanza G, Samaniego Errázuriz F. 67

Pseudomicroangiopatía trombótica como presentación infrecuente de deficiencia de vitamina B12. Serie de casos

Fernández Castañeda L; Araúz Valdés E. 71

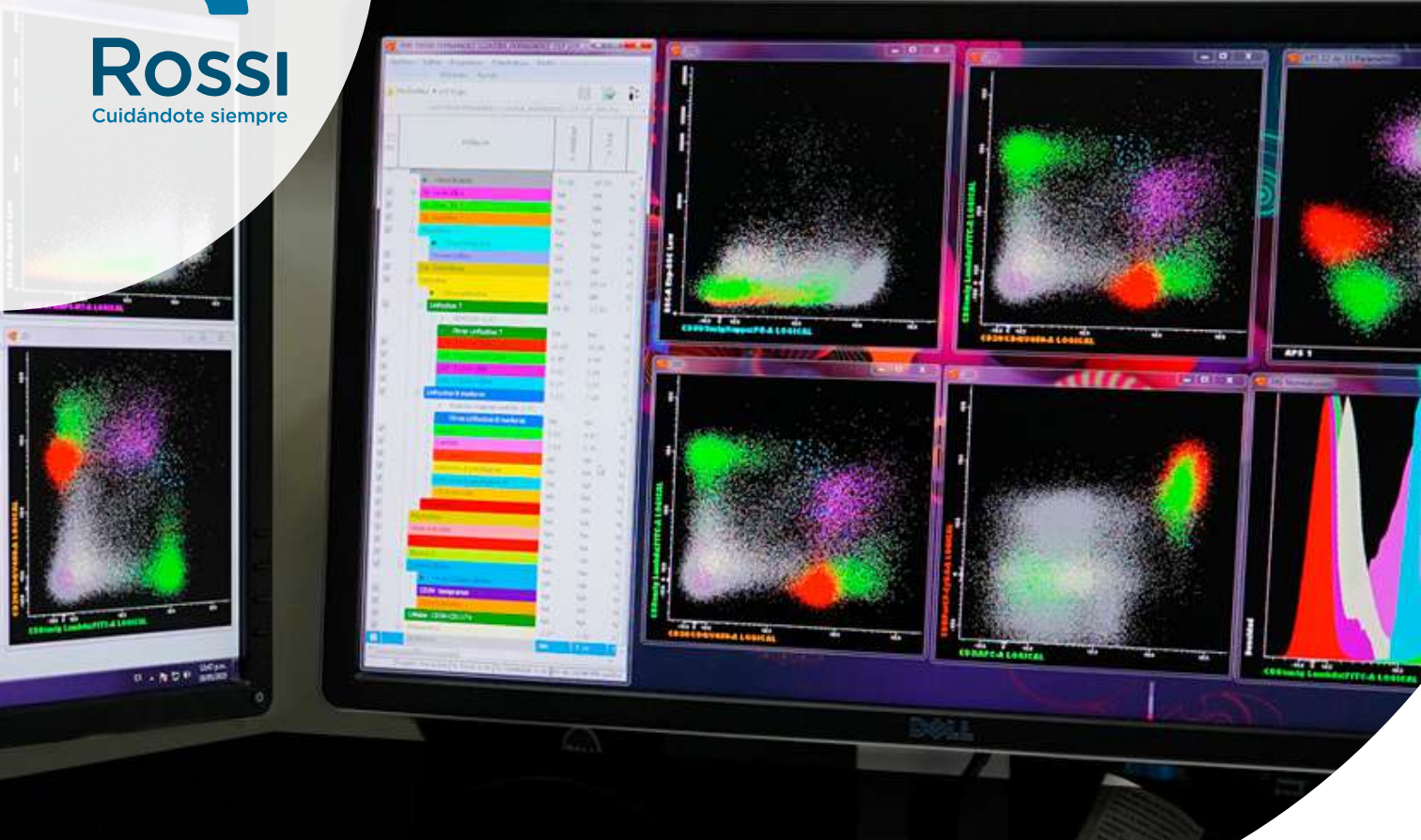
IN MEMORIAN

Recordando a la Dra. Diana N. García

Fink N. 77



Rossi
Cuidándote siempre



DIAGNÓSTICO Y MONITOREO ONCOHEMATOLÓGICO

SERVICIOS DE LABORATORIO

CITOMETRÍA DE FLUJO

- PROTOCOLOS EUROFLOW®

BIOLOGÍA MOLECULAR

- RT-PCR, PCR
- SECUENCIACIÓN

ATENCIÓN POR WHATSAPP PARA
PROFESIONALES DE LA SALUD

📞 11-3334-9817

MAILS DE CONTACTO:

BIOLOGIAMOLECULAR@CDROSSI.COM
LABOCITOMETRIA@CDROSSI.COM



Anemia sideroblástica por una variante en el gen *ALAS2*

Sideroblastic anemia with a mutation in *ALAS2* gen

Aguirre F^{ORCID}, Albero A^{ORCID}, Pepe C^{ORCID}, Ávalos V^{ORCID}, Chaves A^{ORCID},
Fernández D^{ORCID}, González M^{ORCID}, Nieto L^{ORCID}, Milanesio B^{ORCID}, Rossetti E^{ORCID},
Masegosa E^{ORCID}, Escobar R^{ORCID}, Eandi Eberle S^{ORCID}.

Servicio de Hematología - Oncología, Hospital de Pediatría "Profesor Doctor Juan Pedro Garrahan". Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina..

feraguirreu@yahoo.com.ar

Fecha recepción: 22/5/2024
Fecha aprobación: 17/7/2024



ARTÍCULO
ORIGINAL
PEDIATRÍA

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 n° 2: 6-10
Mayo - Agosto 2024

Palabras claves: anemia sideroblástica,
ALAS2,
microcitosis.

Keywords: sideroblastic anemia,
ALAS2,
microcytosis

Resumen

Las anemias sideroblásticas (AS) son un grupo heterogéneo de patologías raras en las que se ve afectada la biosíntesis del hemo y la utilización del hierro durante la síntesis de la hemoglobina. Se caracterizan por la presencia en médula ósea de precursores eritroides con depósitos patológicos de hierro en las mitocondrias. Pueden ser congénitas o adquiridas. La forma hereditaria más común es la ligada al cromosoma X (ASLX), debido a variantes genéticas en el gen *ALAS2* que codifica para la primera enzima en la biosíntesis del hemo, la delta aminolevulinato sintetasa 2 (*ALAS2*). Afecta predominantemente a varones hemizigotas, que se presentan con anemia microcítica hipocrómica. En algunos pacientes es efectivo el tratamiento con fosfato de piridoxal. Presentamos tres casos relacionados de ASLX por alteración del gen *ALAS2*.

Abstract

Sideroblastic anemias (SAs) are a heterogeneous group of rare pathologies in which heme biosynthesis and iron utilization during hemoglobin synthesis is affected. They are characterized by the presence in the bone marrow of erythroid precursors with pathological iron deposits in the mitochondria. They can be congenital or acquired. The most common hereditary form is X-linked (XLSA), caused by genetic variants in the *ALAS2* gene, which encodes for the first enzyme in heme biosynthesis, the delta-aminolevulinic acid synthetase 2 (*ALAS2*). It predominantly affects hemizygous males, who present with microcytic hypochromic anemia. In some patients, treatment with pyridoxal phosphate is effective. We present three related cases of XLSA due to alteration in the *ALAS2* gene.

Introducción

Las anemias sideroblásticas (AS) son un grupo heterogéneo de patologías raras en las que se ve afectada la biosíntesis del hemo y la utilización del hierro durante la síntesis de la hemoglobina. Se caracterizan por la presencia en médula ósea de precursores eritroides con depósito patológico perinuclear de hierro a nivel de la matriz mitocondrial (sideroblastos en anillo), que son evidenciados por medio de la tinción de Perls⁽¹⁾.

Pueden ser congénitas o adquiridas. Éstas últimas resultan de la exposición a ciertas drogas o alcohol o pueden ser secundarias a deficiencia de cobre o sobredosis de zinc. Las AS congénitas, mucho menos frecuentes que las adquiridas, pueden deberse a la alteración de los genes involucrados en la biosíntesis del hemo, de los complejos Fe/S o de proteínas mitocondriales.

La herencia puede ser recesiva ligada al cromosoma X (ASLX), autosómica recesiva (ASAR), autosómica dominante (ASD) o mitocondrial (ASM), lo que explica su gran abanico de manifestaciones clínicas. La ASLX causada por variantes con pérdida de función en el gen *ALAS2* (Xp11.21) es la más frecuente de las AS congénitas. Este gen está compuesto por 11 exones, 10 de los cuales codifican para la proteína delta aminolevulinatosintetasa 2 (*ALAS2*) de 587 aminoácidos (el exón 1 es no codificante y actúa como regulador de la traducción de la proteína dependiente de hierro). *ALAS2* participa en el primer paso de la biosíntesis del hemo, condensando la glicina con la succinilcoenzima A para formar el ácido delta-aminolevulínico, utilizando piridoxal fosfato como cofactor.

Se han documentado más de 100 variantes genéticas diferentes en *ALAS2* asociadas a ASLX. La mayoría de las variantes son de tipo *missense* y ocurren entre los exones 5 y 11, que codifican para el dominio catalítico de la enzima (aminoácidos 143-544), donde se encuentran el sitio activo, el sitio de unión a piridoxal fosfato (Lisina 391) y el sitio de unión al homodímero. Se han descrito también, en menor medida, variantes genéticas en la región reguladora del gen, como el promotor y el intrón 1. En general, las alteraciones descritas producen una disminución en la expresión de *ALAS2*, en su estabilidad o en la afinidad por el cofactor piridoxal fosfato, lo que explicaría la respuesta clínica a piridoxina en algunos casos⁽²⁾. Algunas mujeres clínicamente afectadas

pueden presentar también variantes heterocigotas nulas⁽³⁾.

La prevalencia de ASLX no está determinada, pero en la literatura se describen aproximadamente 200 casos⁽⁴⁾.

Los pacientes varones con ASLX se presentan con anemia microcítica, que puede ser severa requiriendo soporte transfusional. Los hallazgos de laboratorio incluyen anemia microcítica, con elevada amplitud de distribución eritrocitaria (ADE), evidencia en el frotis de sangre periférica de anisocitosis con microcitos, hipocromía marcada, poiquilocitosis, dianocitos y ocasionalmente siderocitos. El aspirado de médula ósea evidencia, mediante la tinción de Perls, abundantes sideroblastos en anillo en los precursores eritroides.

Las mujeres portadoras en general son asintomáticas o presentan una anemia leve⁽⁵⁾. No obstante, se han reportado varios casos de mujeres heterocigotas sintomáticas, de severidad variable, debido a la inactivación sesgada del cromosoma X. Pueden presentarse con macrocitosis o microcitosis, respuesta diferente a la piridoxina y edad de presentación⁽⁶⁾.

Presentamos tres casos relacionados pertenecientes a una familia de ASLX por alteración del gen *ALAS2*.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino de 13 años, oriundo de la ciudad de La Plata, que consulta en el Servicio de Hematología y Oncología por presentar anemia microcítica hipocrómica tratada con fosfato de piridoxal. Su tío materno, estudiado en otra institución por anemia microcítica y sobrecarga severa de hierro, fue inicialmente diagnosticado y tratado como una anemia de Blackfan-Diamond a pesar de la microcitosis. Ante la falta de respuesta al tratamiento, se llevó a cabo una punción de médula ósea que evidenció una franca hiperplasia eritroide, y mediante la tinción de Perls, numerosos sideroblastos en anillo. Con este dato y la presencia de una anemia microcítica leve en su hermana (madre del propósito) se planteó la posibilidad diagnóstica de ASLX y se inició prueba terapéutica con fosfato de piridoxal, obteniéndose mejoría clínica y de laboratorio.

Se realiza estudio de patología eritrocitaria al propósito, su madre (40 años), su padre (53 años), sus dos hermanos (10 y 15 años) y su tío materno (43 años). Para su diagnóstico fueron utilizadas técnicas convencionales de estudio [hemograma automatizado,

frotis de sangre periférica, curva de fragilidad osmótica (CFO), electroforesis capilar a pH alcalino (EC), parámetros de hemólisis, metabolismo del hierro)], y secuenciación por el método de Sanger de los exones y regiones intrónicas flanqueantes del gen *ALAS2*.

Tanto el propósito como su madre presentaron microcitosis e hipocromía con reticulocitos dentro del rango de referencia y alteraciones severas de la morfología eritroide. Sólo en el primer caso se demostró descenso de la Hb. En ambos, la CFO fue normal. La EC mostró bandas de Hb A y Hb A2 sin particularidades cuantitativas. Los parámetros de hemólisis y el metabolismo del hierro no presentaron modificaciones con respecto a los valores normales. Su padre y sus hermanos no presentaron particularidades en los exámenes de laboratorio. Su tío materno, sin anemia actual, pero con índices hematimétricos alterados, presentó franca microcitosis e hipocromía con perfil férrico en el límite superior. En el propósito, su tío y su madre el estudio molecular permitió la identificación de una variante c.1354C>T (NM_00032.5) hemicigota y heterocigota respectivamente, en el gen *ALAS2* (p.Arg452Cys) clasificada como patogénica (PS3, PP1_strong, PS4_moderate, PM1, PM5, PM2_supporting, PP2, PP3) según las guías del Colegio Americano de Genética y Genómica Médica (ACMG)⁽⁷⁾ y las recomendaciones de ClinGen⁽⁸⁾. La tabla 1 muestra los datos de laboratorio.

Discusión

La ASLX, debida a la presencia de variantes con pérdida de función en el gen *ALAS2* (Xp11.21), que codifica para la enzima delta aminolevulinato-sintetasa

2, es la causa más común de anemias sideroblásticas hereditarias.

La variante c.1354C>T (NM_00032.5) identificada en el propósito, tío materno y madre, es una variante de tipo *missense*, que se presume que causaría la sustitución de una arginina por una cisteína en el aminoácido 452 de la proteína *ALAS2*. La posición Arg452 es una zona *hot spot* donde se han reportado a su vez, otros cambios patogénicos en ese mismo residuo aminoacídico (p.Arg452His, p.Arg452Leu, p.Arg452Gly y p.Arg452Ser). Los ensayos funcionales demostraron que, si bien la actividad de la enzima no disminuye con respecto a la *wild type*, el cambio aminoacídico provocaría una alteración en la cinética de unión a piridoxal fosfato y una disminución de la afinidad por el sustrato succinil-CoA)⁽⁹⁾. Esta variante fue ampliamente reportada en la literatura asociada a ASLX donde se ha descrito una gran variabilidad en cuanto a la severidad de la anemia y a la respuesta a la piridoxina, incluso entre pacientes con la misma variante en *ALAS2*, por lo que se cree que existirían factores adicionales in vivo que contribuirían a esas diferencias⁽⁹⁻¹²⁾.

Los antecedentes familiares, clínica, estudios de patología eritrocitaria y de biología molecular permitieron la caracterización de la expresión fenotípica asociada a esta variante patogénica en el gen *ALAS2*, en el propósito, su mamá y su tío materno, ya reportada en la bibliografía. La expresión clínica de los tres integrantes de la familia fue diferente, en parte, debido al tipo de herencia y edades de los mismos. Pudo arribarse al diagnóstico de certeza y establecer un adecuado asesoramiento genético y manejo terapéutico.

Tabla 1.

Estudios efectuados		Propósito (13 años)	Madre (40 años)	Tío materno (43 años)
Eritrocitos (10 ¹² /L)		5,58	4,73	7,07
Hemoglobina (g/dL)		11,7	12,3	15,0
Hematocrito (%)		37,0	37,3	46,8
VCM (fL)		66,3	78,9	66,2
HCM (pg)		21,0	26,0	21,2
CHCM (g/dL)		26,6	33,0	32,1
ADE (%)		24,2	28,9	26,6
Morfología eritrocitaria	Anisocitosis	++++	++++	+++
	Microcitosis	++++	++++	++++
	Hipocromía	+++	++++	+++
	Poiquilocitosis	++++	+++	+++
	Esferocitos	+	-	+
	Ovalocitos	+++	++	++
	Eliptocitos	++	+	+
	Esquizocitos	+	+	+
	Dacriocitos	-	-	+
	Dianocitos	+	+	+
	Punteado basófilo	+	+	+
	Distribución anómala de la Hb	+	+	+
	Leptocitos	+	++	-
	Estomatocitos	+	+	+
	Cuerpos de Pappenheimer	++	-	-
	Hematíes irregularmente contraídos	+	+	+
Doble población		+	+	+
Reticulocitos (%)		0,76	1,10	1,03
IPR		0,33	0,50	0,51
Ferritina (ng/mL)		69,50	66,58	479,59
Ferremia (µg/dL)		128,52	167,42	296,30
TIBC (µg/dL) /		352	344	413
Saturación (%)		37	49	72
Bilirrubina total (mg/dL) /		<0,35	0,39	NR
Bilirrubina directa (mg/dL)		< 0,12	0,15	NR
LDH (UI/L)		153	150	116
Haptoglobina (70-372 mg/dL)		134	152	71
CFO (0,53-0,61 g NaCl/100mL sol)		0,54	0,54	0,54
Cuerpos de inclusión		Dudosos	No se observan	No se observan
Electroforesis de Hb a pH alcalino (%)	Hb A	97,6	97,4	97,4
	Hb F	<0,3	<0,3	<0,3
	Hb A2	2,4	2,6	2,6
Secuenciación del gen ALAS2		c.1354C>T (p.Arg452Cys): Hemicigota	c.1354C>T (p.Arg452Cys): Heterocigota	c.1354C>T (p.Arg452Cys): Hemicigota

Conflictos de interés: los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Agradecimiento: los autores agradecen al Méd. Gustavo Chiappe por su aporte en este trabajo.

References

1. Camaschella C. Recent advances in the understanding of inherited sideroblastic anaemia. *Br. J Haematol.* 2008 Oct;143(1):27-38.
2. Fujiwara T, Harigae H. Molecular pathophysiology and genetic mutations in congenital sideroblastic anemia. *Free Radic Biol Med.* 2019 Mar;133:179-185. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.08.008.
3. Cortesão E, Vidan J, Pereira J y col. Onset of X-linked sideroblastic anemia in the fourth decade. *Haematologica.* 2004 Oct;89(10):1261-3.
4. Abu-Zeinah G, De Sancho MT. Understanding Sideroblastic Anemia: An Overview of Genetics, Epidemiology, Pathophysiology and Current Therapeutic Options. *J Blood Med.* 2020 Sep 25;11:305-318.
5. Ding Y, Yang K, Liu X y col. A Novel ALAS2 Mutation Causes Congenital Sideroblastic Anemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2023 Nov 1;15(1):e2023062.
6. Nzelu D, Shangaris P, Story L y col. X-linked sideroblastic anaemia in a female fetus: a case report and a literature review. *BMC Med Genomics.* 2021 Dec 20;14(1):296. doi: 10.1186/s12920-021-01146-z.
7. Richards S, Aziz N, Bale S y col. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015 May;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30.
8. <https://clinicalgenome.org/working-groups/sequence-variant-interpretation/>
9. Furuyama K, Harigae H, Heller T y col. Arg452 substitution of the erythroid-specific 5-aminolaevulinate synthase, a hot spot mutation in X-linked sideroblastic anaemia, does not itself affect enzyme activity. *Eur J Haematol.* 2006 Jan;76(1):33-41. doi: 10.1111/j.1600-0609.2005.00541.x.
10. Bishop DF, Tchaikovskii V, Hoffbrand AV y col. X-linked sideroblastic anemia due to carboxyl-terminal ALAS2 mutations that cause loss of binding to the β -subunit of succinyl-CoA synthetase (SUCLA2). *J Biol Chem.* 2012 Aug 17;287(34):28943-55. doi: 10.1074/jbc.M111.306423.
11. Ducamp S, Kannengiesser C, Touati M y col. Sideroblastic anemia: molecular analysis of the ALAS2 gene in a series of 29 probands and functional studies of 10 missense mutations. *Hum Mutat.* 2011 Jun;32(6):590-7. doi: 10.1002/humu.21455.
12. Kucerova J, Horvathova M, Mojzickova R y col. New mutation in erythroid-specific delta-aminolevulinic synthase as the cause of X-linked sideroblastic anemia responsive to pyridoxine. *Acta Haematol.* 2011;125(4):193-7. doi: 10.1159/000322870.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

kemex laboratorio

Compañía líder en la producción de medicamentos oncológicos y oncohematológicos, inyectables y orales



Método automatizado para la reducción de glóbulos rojos en el procesamiento de células progenitoras hematopoyéticas de médula ósea. Validación en trasplantes pediátricos con incompatibilidad mayor de grupo sanguíneo



ARTÍCULO ORIGINAL

Automated method for reduction of red blood cells in bone marrow hematopoietic progenitor cells processing. Validation in pediatric transplant with major blood group incompatibility

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 n° 2: 12-20
Mayo - Agosto 2024

Silvestri M del R¹, Miguel A¹, Sainz R¹, Ghiguly M¹, Pizzi S², Gamba C¹, Kuperman S¹.

¹ Laboratorio de Células Progenitoras Hematopoyéticas, Hospital Garrahan. Buenos Aires, Argentina.

² Unidad de Trasplante de Médula Ósea, Hospital Garrahan. Buenos Aires, Argentina.

Msilvestri@garrahan.gov.ar

Fecha recepción: 9/4/2024
Fecha aprobación: 12/8/2024

Palabras claves: incompatibilidad ABO, trasplante de médula ósea, procesamiento automatizado.

Keywords: ABO incompatibility, marrow transplantation, automated processing.

Resumen

Introducción. En los trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas de médula ósea (CPH-MO) con incompatibilidad mayor de grupo sanguíneo una depleción de glóbulos rojos (GR) eficiente es fundamental para minimizar los efectos adversos durante y posterior a la infusión del producto. Distintos procedimientos se utilizan para la reducción de GR en estos casos, particularmente la técnica de sedimentación con hidroxietil almidón (HES) es ampliamente utilizada, pero es muy laboriosa y requiere de personal experimentado. En este trabajo presentamos los resultados de nuestro laboratorio en la validación de otra metodología para este propósito, el procesamiento con el

equipo automatizado Sepax 2, utilizando el protocolo SmartRedux v314.

Materiales y métodos. Se evaluaron 9 productos de células progenitoras hematopoyéticas de MO. Se obtuvieron datos de recuperación post procesamiento de células nucleadas (CN) y células CD34+, resultados de viabilidad, estudios microbiológicos y tiempo de procesamiento, además de las reacciones adversas durante la infusión de los productos y datos del injerto de los mismos.

Resultados. Se obtuvo una media para la reducción de GR de 92,5% (88,2 - 95,4%), una recuperación de CN de 74,1% (60,1 - 84,3%) y una recuperación de células CD34+ de 83,6% (62,6 - 99,5%). La media de

viabilidad de células CD45+ fue 93,3% (87% - 98%) y la de células CD34+ 97% (94% - 99%). Todos los resultados de microbiología fueron negativos. Luego del procesamiento todos los productos se infundieron a pacientes de nuestra institución sin reacciones adversas relevantes, siendo la mediana de recuperación hematopoyética de 15 días para neutrófilos absolutos y de 28 días para plaquetas. Todos los pacientes lograron quimerismo completo.

Discusión. Ante la posibilidad de implementar una nueva metodología para el procesamiento de productos de células progenitoras de MO con incompatibilidad mayor de grupo sanguíneo se validó el procedimiento según establecen las normas de INCUCAI y los estándares voluntarios. Se plantea una opción para el procesamiento de estos productos, con ventajas y desventajas. Cada centro deberá evaluar y validar el procedimiento que mejor se ajuste a sus necesidades.

Abstract

Introduction. In major blood group incompatible bone marrow hematopoietic progenitor cells (HPC-BM) transplant efficient red blood cells (RBC) depletion is essential to minimize adverse effects during and after the product infusion. Different procedures are used to reduce RBC in this case, particularly the hydroxyethyl starch sedimentation (HES) technique is widely used but is very laborious and requires experienced personnel. In this work we show the results of our laboratory in the validation of another methodology for this purpose; processing with Sepax 2 automated equipment, using the SmartRedux v314 protocol.

Materials and methods. We evaluated 9 BM hematopoietic progenitor cell products. Data of post processing recovery nucleated cells (NC) and CD34+ cells, viability results, microbiological studies and processing time were obtained. Besides the adverse reactions during the infusion of the products and their engraftment.

Results. A mean reduction of GR of 92.5% (88.2 - 95.4%), a recovery of NC of 74.1% (60.1 - 84.3%) and a recovery of CD34+ cells of 83.6% (62.6 - 99.5%) was obtained. The mean viability of CD45+ cells was 93.3% (87% - 98%) and of CD34 cells was 97% (94% - 99%). All microbiology results were negative. After processing, the products were all infused to patients at our institution without relevant adverse reactions, with the median hematopoietic recovery being 15 days for absolute neutro-

phils and 28 days for platelets. All patients achieved complete chimerism.

Discussion. Having the possibility of implementing a new methodology for the processing of BM progenitor cell products with major blood group incompatibility, the procedure was validated according to the INCUCAI regulations and voluntary standards. An option is proposed for the processing of these products, with advantages and disadvantages. Each center must evaluate and validate the procedure with best adjustment to its needs.

Introducción

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) se ha establecido como tratamiento para una gran variedad de enfermedades hematológicas, inmunodeficiencias y desórdenes congénitos del metabolismo, entre otras. Estas células pueden ser obtenidas de distintas fuentes: médula ósea, sangre periférica movilizada o sangre de cordón umbilical⁽¹⁾.

Los TCPH se pueden realizar incluso en los casos con incompatibilidad de grupo sanguíneo ABO entre donante y receptor. De acuerdo con el tipo de incompatibilidad (mayor, menor, bidireccional) deberá evaluarse el tipo de procesamiento en cada caso^(2,3).

El caso particular de la incompatibilidad ABO mayor, es decir, cuando la sangre del receptor tiene isohemaglutininas contra los hematíes del donante, constituye un desafío para el laboratorio de procesamiento cuando la fuente del producto es médula ósea. Esto se debe a que la capa deseable de células progenitoras hematopoyéticas sedimenta muy cerca de la capa indeseable de glóbulos rojos cuando se realiza una centrifugación simple y se debe reducir el volumen de glóbulos rojos del producto con la menor pérdida de células nucleadas posible⁽⁴⁾.

La importancia de la reducción del volumen de glóbulos rojos incompatibles radica en que su infusión puede presentar complicaciones como hemólisis aguda y tardía, aplasia pura de serie roja y demoras en el injerto^(5,6).

Los procedimientos estándar para los trasplantes ABO incompatibles consisten en la depleción de glóbulos rojos y/o plasma realizada mediante dispositivos de aféresis, separación en gradiente de densidad y centrifugación simple, asociada generalmente al uso de agentes de sedimentación, como el hidroxie-

til almidón (HES)⁽⁷⁾. Estas técnicas son muy laboriosas, difíciles de estandarizar, operador dependiente y además la pérdida de células nucleadas asociadas a este tipo de procesamiento suele ser considerable. En caso de utilizar HES para la sedimentación del producto, también es necesario disponer del insumo de la calidad apropiada (apto para uso humano).

Como cada producto tiene características biológicas distintas y hay parámetros variables para cada TCPH (células nucleadas totales finales, volumen final del producto, volumen de glóbulos rojos, etc. que dependerán del peso y condiciones de cada donante y receptor) se requieren metodologías de procesamiento flexibles. La manipulación de CPH-MO es un factor clave en el proceso de trasplante y puede influir tanto en el injerto como en la sobrevida global del receptor. La estandarización del procesamiento de las células disminuiría la variabilidad de la calidad del producto final y la necesidad de formación de personal especializado. En los últimos años se ha incursionado en nuevas metodologías a la hora de reducir el volumen de glóbulos rojos de este tipo de productos⁽⁸⁾. Este artículo presenta la experiencia de nuestro laboratorio de preparaciones celulares (EPC) en el uso de un sistema cerrado, totalmente automatizado y de grado clínico (Sepax, Biosafe, Eysins, Suiza) para el procesamiento de CPH-MO en diferentes entornos clínicos.

Siguiendo las normas locales, un proceso de validación implica establecer y proporcionar evidencia documentada de que un proceso específico producirá consistentemente una preparación celular con sus especificaciones predeterminadas y atributos de calidad (dosis de células nucleadas, volumen de plasma y/o glóbulos rojos incompatibles, etc.)⁽⁹⁾. Es por ello que se requiere calificar y validar cualquier aspecto que pueda afectar la calidad de la preparación celular, ya sea directa o indirectamente, incluyendo cambios significativos en locales, instalaciones, equipamiento o procesos. Es fundamental preparar y conservar un informe escrito que resuma los resultados registrados y las conclusiones alcanzadas y en base a éstos deben establecerse los procesos y procedimientos (procedimientos escritos, valores de aceptación, indicadores de calidad, etc.).

En este trabajo presentamos los resultados de la validación realizada en nuestro EPC para el procedimiento de reducción de glóbulos rojos con un equipo automatizado para la reducción del volumen

de glóbulos rojos de productos de CPH-MO para la aplicación en TCPH con incompatibilidad mayor de grupo sanguíneo en receptores pediátricos.

Materiales y métodos

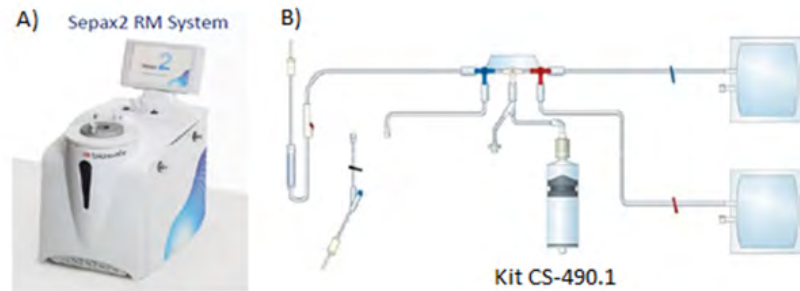
Los productos evaluados fueron colectas de CPH-MO de donantes alogénicos sanos (relacionados y no relacionados) obtenidas en nuestra institución o en otros centros habilitados. La médula ósea fue colectada por punciones de ambas crestas ilíacas posteriores de los donantes y colocada en bolsas de transferencia conteniendo anticoagulante (en algunos casos ACD y heparina y en otros sólo heparina) de acuerdo a los procedimientos de cada centro de colecta. Se incluyeron en la validación todos los productos de CPH-MO con incompatibilidad mayor de grupo sanguíneo entre donante y receptor procesados en nuestro EPC entre 2018 y 2020, excepto un producto que por falta del kit descartable para procesar por la metodología automatizada se realizó la sedimentación con HES de alto peso molecular (procedimiento estandarizado de nuestro laboratorio previo a la validación de la nueva metodología).

Equipo de procesamiento y protocolo

Todos los productos fueron procesados con el equipo Sepax 2 (Biosafe SA) (Figura 1 A), que es un dispositivo para procesamiento automatizado de productos celulares, usando el protocolo Smart Redux v314. Se utiliza un kit comercial específico (CS-490.1, Biosafe SA) para reducción de volumen, el cual se realiza a expensas de glóbulos rojos y plasma obteniéndose un producto enriquecido en células nucleadas. Este descartable consta de una cámara donde el producto es centrifugado y separado en los distintos componentes en bolsas auxiliares (Figura 1 B).

Los parámetros programables para el protocolo son: volumen inicial (30-3300 ml), volumen final (1-1500 ml), plasma adicional (0 - 150 ml), volumen reprocesado (0 - 50 ml). Se utilizó la estrategia de volumen fijo del protocolo, es decir el volumen final es fijado por el operador. Considerando el volumen y la dosis inicial de CN y las recomendaciones para la reducción de volumen del fabricante, se decidió en cada caso el volumen final a usar. Dado los distintos productos de CPH-MO colectados, el volumen inicial y el final fueron variables, pero en todos los casos se optó por no agregar plasma adicional y el volumen reprocesado elegido fue 50 ml.

Figura 1. Equipo de procesamiento SEPAX 2 (A) y kit descartable utilizado para el procesamiento de los productos (B).



Evaluación de los productos

Las determinaciones realizadas sobre los productos pre y post procesamiento para la evaluación del protocolo incluyeron: recuento de células nucleadas (CN) y hematocrito (HCT) en contador hematológico automatizado (CELL DYN 3200, Abbott y XE-2100, Sysmex Corp.), recuento de células CD34+ y viabilidad de CD45+ y CD34+, con un ensayo inmunofluorescente por citometría de flujo (Accuri C6, BD) basado en el protocolo ISHAGE utilizando la técnica de plataforma única⁽¹⁰⁾. Con los datos obtenidos se compararon los datos pre y post procesamiento y se calcularon porcentajes de recupero de células nucleadas, recupero de células CD34+, reducción de la cantidad de glóbulos rojos, viabilidad celular y duración del procedimiento.

Se realizaron cultivos microbiológicos de todos los productos procesados utilizando botellas de cultivo BacT/ALERT anaeróbicas (FN Plus) y aeróbicas (PF Plus). Se inocularon con el concentrado de glóbulos rojos remanente del procesamiento. Las botellas se incubaron en el sistema de detección microbiológica automatizado BacT/ALERT (bioMérieux, Inc.).

Todas las determinaciones se realizaron siguiendo procedimientos operativos estándares (POEs).

Como criterio de aceptación de la validación se establecieron: una recuperación de células nucleadas mayor o igual a 70%, una reducción de glóbulos rojos mayor o igual a 80%, viabilidad total mayor al 80% y cultivos microbiológicos negativos. Los otros parámetros (recuperación de células CD34+, duración del procedimiento) fueron analizados pero no definidos como criterios de aceptación previamente en la validación.

Seguimiento de los pacientes

La reconstitución de neutrófilos luego de un TCPH se define como el primero de tres días consecutivos

con neutrófilos absolutos (NAN) mayor a $0.5 \times 10^9/L$, y la reconstitución de plaquetas al primero de tres días consecutivos con recuento de plaquetas mayor a $20 \times 10^9/L$ en ausencia de transfusiones por siete días sucesivos. Asimismo, para MO, la falla primaria del injerto se define como la ausencia de $NAN > 0.5 \times 10^9/L$ al día +30 post TCPH con pancitopenia asociada, confirmada con un quimerismo del donante (medido por STR-PCR) $< 5\%$ ^(11,14).

Como complicaciones agudas luego de una infusión de CPH-MO ABO mayor incompatible puede producirse hemólisis intravascular. Esta hemólisis aguda de los glóbulos rojos incompatibles presentes en la médula ósea del injerto puede producir compromiso de la función renal y, si fuese severa, hasta un fallo múltiple de órganos⁽⁹⁾.

En nuestro análisis se registraron como marcadores de hemólisis, el valor de la creatinina el día después de la infusión, comparándolo con la creatinina del día 0 (día de la infusión) y la presencia o no de hemoglobinuria en las tiras reactivas de orina. También se registraron otros efectos adversos que pudieron o no estar asociados a la hemólisis intravascular. Respecto a la evaluación del injerto, se registró la recuperación de NAN y de plaquetas y el quimerismo al día + 30.

Todos los datos fueron obtenidos de las historias clínicas de la institución.

Resultados

Se evaluaron 9 productos de CPH de médula ósea de donantes alogénicos sanos (relacionados y no relacionados) con incompatibilidad mayor de grupo ABO entre donante y receptor procesados entre diciembre de 2018 y septiembre 2020 (Tabla 1). Los receptores de los productos fueron todos pacientes pediátricos (2,1 - 15,6 años), con diagnósticos de: leucemia linfoblástica aguda (4 pacientes),

enfermedad granulomatosa crónica (2 pacientes), síndrome mielodisplásico (1 paciente), anemia de Fanconi (1 paciente). El volumen inicial de los productos procesados varió entre 577 ml y 1.827 ml (Tabla 2). Las horas desde la colecta hasta la recepción de estos productos en el EPC fueron entre 1 y 30 h (promedio: 9.6 h) dependiendo del lugar de procedencia de los mismos.

Los resultados obtenidos del procesamiento se muestran en la tabla 3. En cuanto a la reducción de glóbulos rojos (GR) el resultado fue una media de 92,5% (88,2 - 95,4%) (Figura 2). El volumen de GR en el producto final (el cual no debe superar el máximo de GR permitidos a infundir en este tipo de incompatibilidades^(12,13)) fue 26,4 mL (12,2 - 40,2 mL). La recuperación de CN fue del 74,1% (60,1 - 84,3%),

Tabla 1. Datos de receptor y donante de los 9 casos evaluados.

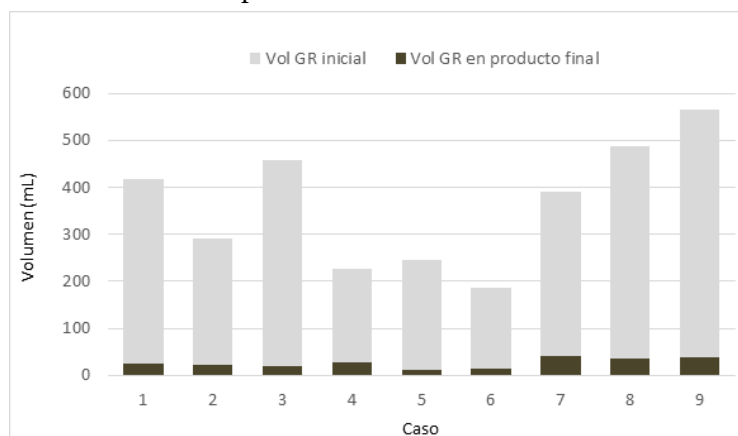
R: receptor, D: donante, NR: no relacionado, REL: relacionado, LMA: leucemia mieloide aguda, LLA: leucemia linfocítica aguda, EGC: enfermedad granulomatosa crónica, SMD: síndrome mielodisplásico, AF: anemia de Fanconi.

Caso	Diagnóstico	ABO Rh R	Peso R (Kg)	Tipo de donante	ABO Rh D
1	LMA	0 POS	36,6	NR	A POS
2	LLA	0 POS	19,0	REL	A POS
3	EGC	0 POS	16,6	NR	B POS
4	LLA	0 POS	25,0	NR	A POS
5	LLA	A POS	14,3	REL	AB POS
6	EGC	0 POS	11,6	REL	B POS
7	LLA	0 POS	60,0	REL	A POS
8	SMD	0 POS	46,0	REL	A POS
9	AF	A POS	25,0	REL	AB POS

Tabla 2. Características de los productos pre-procesamiento. HCT: hematocrito, GB: glóbulos blancos, CN: células nucleadas.

	Vol inicial (mL)	HCT inicial (%)	Rto GB inicial ($\times 10^6$ /ml)	Dosis de CN inicial (10^8 /Kg)	Dosis de CD34+ inicial (10^6 /Kg)
Promedio	1132,5	32,1	20,7	9,0	12,6
DS	397,9	3,8	8,0	3,8	13,4
Mín	577,4	27,2	9,9	4,4	1,7
Máx	1827,0	39	34,4	15,4	37,4

Figura 2. Volumen de glóbulos rojos (GR) en producto inicial y final (post-procesamiento) para cada caso evaluado.



lo que indica una pérdida asociada a esta reducción menor a 26% en promedio. Un solo caso resultó en un recuperado de CN del 60,1%, el resto superaron el 70%. En ningún caso la dosis de CN para infundir fue menor de 3×10^8 /kg de receptor (3,4 - $11,0 \times 10^8$ /Kg) (Figura 3).

En cuanto a la recuperación de CD34+ los resultados fueron similares, se obtuvo una media de 83,6% (62,6 - 99,5%) (Tabla 3); salvo el mismo caso mencionado antes, para el cual se obtuvo un recuperado de CD34+ de 62,6%, en los demás casos analizados el recuperado de CD34+ fue mayor al 74,5%. Se excluyó de este análisis un solo caso donde no se pudo evaluar este recuperado, ya que tanto en la muestra pre procesamiento como la post procesamiento no pudo llevarse a cabo la determinación de CD34+ por presencia de microcoágulos.

Los volúmenes iniciales y finales fueron variables, en todos los casos se redujo entre 12 y 15 veces el volumen original de la colecta (Figura 4). La duración

del protocolo varió entre 1 h 46 min y 5 h 38 min, dependiendo principalmente del volumen inicial a procesar.

Se evaluó la viabilidad celular, en células CD45+ y CD34+ de los productos a infundir. En cuanto a la viabilidad de CD45+ la media del resultado fue 93,3% (87% - 98%) y para viabilidad CD34+ 97% (94% - 99%) (Tabla 3). En este análisis se exceptuó un caso, el mismo para el que no se pudo evaluar el recuperado de CD34+ por el motivo explicado anteriormente.

Los cultivos microbiológicos fueron todos negativos. En cuanto a los efectos adversos post infusión y el seguimiento de los pacientes que recibieron estos productos los resultados se muestran en la tabla 4. Dos pacientes presentaron trazas de hemoglobinuria, ningún paciente presentó alteración de la función renal y un solo paciente manifestó fiebre con escalofríos durante el pasaje de la MO. La mediana de recuperación hematopoyética fue: para NAN >

Figura 3. Dosis de células nucleadas (CN) en producto inicial y final (post-procesamiento) para cada caso evaluado.

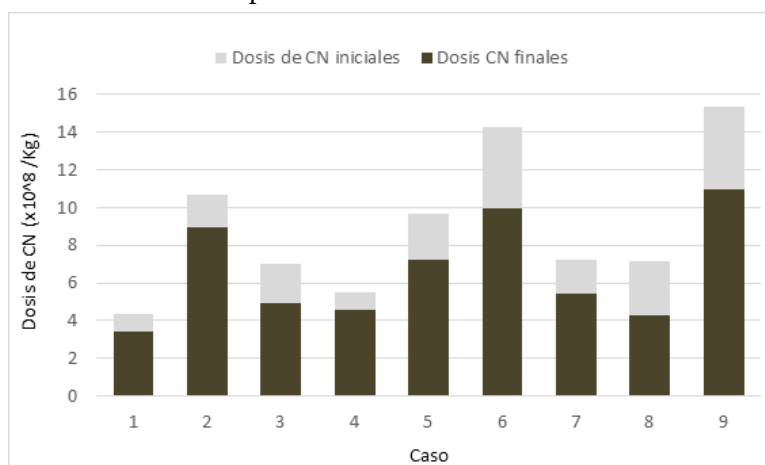
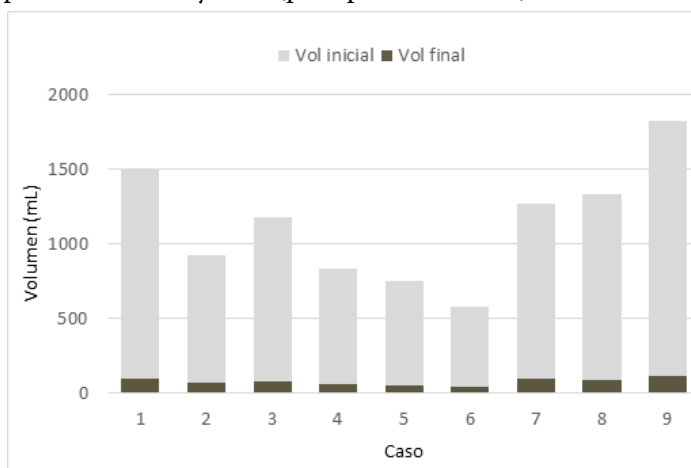


Tabla 3. Características de los productos post-procesamiento y datos de recuperación. GR: glóbulos rojos.

	Tiempo de procesamiento (hs:mm)	Vol final (ml)	Recuperación CN (%)	Dosis final CN (10^8 / kg)	HCT final (%)	Reducción GR (%)	Vol de GR en producto final (ml)	Recuperación CD34+ (%)*	Viabilidad CD45 (%)*	Viabilidad CD34 (%)*
Pro-medio	03:32	79,6	74,1	6,7	33,1	92,5	26,4	83,6	93,3	97,0
DS	01:18	26,5	7,3	2,7	7,3	2,4	10,6	11,1	3,5	1,7
Mín	01:46	40,3	60,1	3,4	24,2	88,2	12,2	62,6	87,0	94,0
Máx	05:38	120,8	84,3	11,0	44,4	95,4	40,2	99,5	98,0	99,0

*El caso 6 fue excluido de este análisis debido a que no pudo realizarse la determinación de CD34+ y viabilidad por citometría de flujo.

Figura 4. Volumen de producto inicial y final (post-procesamiento) en cada uno de los 9 casos evaluados.**Tabla 4.** Reacciones adversas a la infusión y seguimiento de los pacientes que recibieron los productos de CPH-MO procesados. NAN: recuento de neutrófilos absolutos, PLTs: recuento de plaquetas

Caso	Reacciones adversas a la infusión	NAN >0.5x10 ⁹ /L (días)	PLTs>20x10 ⁹ /L (días)	Quimerismo +30 días (%)
1	NO	12	23	100
2	NO	19	28	97
3	Hipertermia + escalofríos	21	29	100
4	NO	15	59	100
5	NO	12	23	99
6	NO	13	20	68
7	Trazas hemoglobinuria	24	46	100
8	NO	20	31	95
9	Trazas hemoglobinuria	12	17	99

0.5 x 10⁹/L de 15 días, y para plaquetas mayor a 20 x 10⁹/L de 28 días. Todos los pacientes presentaron NAN > 500/mm³ antes del día +30, con quimerismos completos del donante (> 95%) salvo un paciente que tuvo 68%, logrando recién el quimerismo completo a los seis meses (caso 6, con diagnóstico de EGC).

Discusión

En nuestro EPC durante muchos años procesamos los productos de CPH-MO con incompatibilidad mayor de grupo ABO con la metodología ampliamente utilizada de sedimentación con HES. Si bien siempre obtuvimos resultados aceptables, este procedimiento suele ser muy laborioso y el personal para llevar a cabo el proceso requiere de experiencia, lo cual implica un entrenamiento previo, además de la disponibilidad del HES de alto peso molecular

que usamos para este propósito. Por otro lado, en nuestro laboratorio funciona hace más de diez años el Banco Público de Sangre de Cordón Umbilical para el cual desde el inicio se ha utilizado para el procesamiento de estas unidades la tecnología Sepax, que es un sistema cerrado y totalmente automatizado para el procesamiento eficiente y consistente de sangre de cordón umbilical (SCU), médula ósea (MO), sangre periférica (SP) y otros productos celulares, lo que nos motivó a emplearlo para otros usos además de la SCU.

Según establecen las normas de INCUCAI y los estándares voluntarios (FACT-JACIE o AABB), hay que realizar validaciones de cada nuevo método o modificación de un procedimiento. Con este objetivo a partir del año 2018 comenzamos a validar el método automatizado para la reducción de glóbulos rojos en productos de CPH-MO con incompatibilidad

mayor de grupo ABO con el cual obtuvimos muy buenos resultados.

Demostramos que el equipo Sepax con el protocolo Smart Reduxv314 permite una reducción muy buena del volumen de GR en estos productos (mayor a 88%), lo que facilitó la infusión de los mismos en nuestros receptores pediátricos sin complicaciones adicionales a las del procedimiento del trasplante, con pérdidas mínimas de celularidad (buen recuadro de CNT y CD34) y sin afectar la viabilidad de los productos.

Este procedimiento permite la utilización de *kits* descartables con un circuito cerrado y un procesamiento automatizado, lo que posibilita una disminución de la curva de aprendizaje, una menor manipulación del producto y la obtención de mejores resultados independientemente de los operadores. Los métodos manuales o semiautomatizados requieren de la experiencia de personal idóneo para la realización de un proceso que puede realizarse pocas veces al año, dependiendo el trabajo del centro de trasplante. Cabe destacar que adquirir el equipamiento requiere

de una inversión inicial costosa, la realización de los mantenimientos preventivos programados a cargo de personal técnico especializado y la adquisición de equipos descartables importados.

Otra cosa a tener en cuenta es el volumen de los productos procesados. Si bien el equipo permite procesar productos en un rango de 30 a 3300 mL, nosotros somos un centro de trasplante pediátrico, por lo que los volúmenes que se manejan generalmente son menores que en los centros de adultos. Para grandes volúmenes de producto inicial podría no ser el mejor procesamiento, ya que se requerirían de muchos ciclos de sedimentación, lo que se traduciría en varias horas de procesamiento adicionales. Como conclusión validamos un método de procesamiento de productos de CPH-MO con incompatibilidad mayor de grupo ABO en pacientes pediátricos con muy buenos resultados. Este método tiene sus ventajas y desventajas, cada centro deberá evaluar y validar el procedimiento que mejor se ajuste a sus necesidades.

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Contribución de los autores: Todas las personas autoras han efectuado una contribución sustancial a la concepción o el diseño del estudio o a la recolección, análisis o interpretación de los datos; han participado en la redacción del artículo o en la revisión crítica de su contenido intelectual; han aprobado la versión final del manuscrito; y son capaces de responder respecto de todos los aspectos del manuscrito de cara a asegurar que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todos sus contenidos han sido adecuadamente investigadas y resueltas.

References

1. Ljungman P, Bregni M, Brune My col. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplantation*. 2010;45:219-34. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19584824>.
2. Raimondi R, Soli M, Lamparelli T y col. ABO-incompatible bone marrow transplantation: a GITMO survey of current practice in Italy and comparison with the literature. *Bone Marrow Transplant*. 2004; 34:321-330. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704579>.
3. Stussi G, Halter J, Schanz U, Seebach JD. ABO-histo blood group incompatibility in hematopoietic stem-cell and solid organ transplantation. *Transfusion and Apheresis Science*. 2006; 35:59-69. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2006.05.009>.
4. Rowley SD, Donato ML, Bhattacharyya P. Red blood cell-incompatible allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2011; 46:1167-1185. <https://doi.org/10.1038/bmt.2011.135>.
5. Ciftciler R, Goker H, Buyukaskik Y y col. Impact of ABO blood group incompatibility on the outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfusion and Apheresis Science*. 2020 Feb;59(1):102597.. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2019.06.024>.
6. Jiménez-Ochoa MA, Contreras-Serrato MM, González-Bautista ML y col. Incompatibilidad ABO en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y sus complicaciones. *Rev Med Inst Merx Seguro Soc*. 2023;93:12-18.
7. Daniele N, Scerpa MC, Rossi C y col. The processing of stem cell concentrates from the bone marrow in ABO-incompatible transplants: how and when. *Blood Transfus*. 2014; 12:150-158. <https://doi.org/10.2450/2013.0127-13>.
8. Nickel RS, Qayed M, Worthington-White D y col. Infusion Hemolysis after Pediatric Major ABO Mismatched BMT: Comparison of Two Red Blood Cell Depletion Techniques. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Mar;65(3):10.1002/pbc.26883. <https://doi.org/10.1002/pbc.26883>.
9. Resolución INCUCAI 119/2012. Anexo I: Normas para las buenas prácticas de elaboración y laboratorio para preparaciones celulares.
10. Brocklebank AM, Sparrow RL. Sparrow. Enumeration of CD34+ Cells in Cord Blood: A Variation on a Single-Platform Flow Cytometric Method Based on the ISAGHE Gating Strategy. *Cytometry*. 2001; 46:254-261. <https://doi.org/10.1002/cyto.1136>.
11. Carreras E, Rovira M, Valcárcel D. Fallo de injerto. Complicaciones sistémicas del TCPH. Manual de trasplante hematopoyético y terapia celular. 2022. 6ta Edición.
12. Patrick K, Lau W, Gassas A y col. Major ABO incompatible BMT in children: determining what residual volume of donor red cells can safely be infused following red cell depletion. *Bone Marrow Transplant*. 2015; 50:536-539. <https://doi.org/10.1038/bmt.2014.309>.
13. Cushing MM, Hendrickson JE. Transfusion support for hematopoietic stem cell transplant recipient. AABB Technical manual. 19^{na}. edición.
14. Mohamed A. Kharfan-Dabaja, Ambuj Kumar, Ernesto Ayala y col. Standardizing Definitions of Hematopoietic Recovery, Graft Rejection, Graft Failure, Poor Graft Function, and Donor Chimerism in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Report on Behalf of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Transplantation and Cellular Therapy*. 2021; 27: 642-649. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.04.007>.












Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Prevalencia de reacciones transfusionales en una institución de IV nivel en la ciudad de Barranquilla



ARTÍCULO ORIGINAL

Prevalence of transfusion reactions in a level IV institution in the city of Barranquilla

Hernández Lastra A^{1,3}; Osorio Chacón C¹; Villegas Moreno G³
Mieles Torres R^{2,3}; Martínez Guerrero G³; García Osorio A^{3,4}
Anillo Arrieta L^{3,5}; Padilla Navarro J⁶; Rosado de la Rosa C⁶.

¹ Departamento de Hematooncología, Organización Clínica Bonnadona Prevenir, Barranquilla Colombia.

² Servicio Gestión Pretransfusional, Organización Clínica Bonnadona Prevenir, Barranquilla Colombia.

³ Centro de Investigación, Organización Clínica Bonnadona Prevenir, Barranquilla Colombia.

⁴ Departamento de Medicina Interna, Organización Clínica Bonnadona Prevenir, Barranquilla Colombia.

⁵ Division of Health Sciences, Department of Public Health, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

⁶ Semillero de Investigación, Organización Clínica Bonnadona Prevenir, Barranquilla Colombia.

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 n° 2: 21-29
Mayo - Agosto 2024

coordepideologiaclinica@bonnadona.co

Fecha recepción: 22/11/2023

Fecha aprobación: 19/8/2024

Palabras claves: transfusión, sangre, eventos adversos, prevalencia, hemovigilancia.

Keywords: transfusion, blood, adverse events, prevalence, hemovigilance.

Resumen

Introducción. una transfusión de sangre o sus componentes, con el fin de corregir trastornos hematológicos, restaurar el equilibrio hemodinámico o mejorar la oxigenación tisular se lleva a cabo bajo estrictos protocolos con el fin de minimizar los riesgos de las reacciones adversas transfusionales, consideradas como una respuesta indeseada e imprevista asociada a la transfusión sanguínea.

Métodos: estudio descriptivo de 13925 pacientes en el

que 67 personas presentaron alguna reacción transfusional entre los años 2020 a 2022. Se utilizó una fuente de información secundaria de la cual se tomaron las variables demográficas, clínicas, pacientes reportados con reacciones transfusionales. La información se analizó con frecuencias absolutas, relativas y su intervalo de confianza del 95%.

Resultados: durante el 2020-2022 se reportaron 67 reacciones adversas relacionadas con la transfusión de 53.418 hemocomponentes. Las reacciones alérgicas

fueron las más comunes 85.07% (IC 95% 74.26-92.60). En cuanto a la severidad de la reacción la mayoría de las personas presentó reacción leve 63.64% (2020), 81.50% (2021), 79.30% (2022). La prevalencia para el sexo femenino fue mayor 63.64%, 59.3% y 62.1% y para la edad las personas entre 18 a 59 años 54.55%, 44.44% y 37,9% respectivamente.

Conclusión: la transfusión sanguínea desempeña un papel crucial en diversos contextos clínicos. A nivel mundial, los eventos adversos afectan entre el 1% y el 3% de los pacientes transfundidos, en Colombia, afecta al 0,12%, igual que en este estudio donde el 0,12 % presentó reacción adversa transfusional. Lo que evidencia un subregistro a nivel nacional planteando interrogantes sobre la calidad y oportunidad de éstos.

Abstract

Introduction: a blood transfusion is a therapeutic procedure that involves the administration of blood or its derivatives, in order to correct hematological disorders, restore hemodynamic balance or improve tissue oxygenation. It is carried out under strict protocols in order to minimize the risks of adverse transfusion reactions, considered as an unwanted and unexpected response associated with blood transfusion.

Methods: descriptive study of 13,925 patients in which 67 people presented a transfusion reaction between the years 2020 to 2022. A secondary source of information was used from which the demographic and clinical variables and patients reported with transfusion reactions were taken. The information was analyzed with absolute and relative frequencies and their 95% confidence interval.

Results: during 2020-2022, 67 adverse reactions related to the transfusion of 53,418 blood components were reported. Allergic reactions were the most common 85.07% (95% CI 74.26-92.60). Regarding the severity of the reaction, most people had a mild reaction 63.64% (2020), 81.50% (2021), 79.30% (2022). The prevalence for the female sex was higher 63.64%, 59.3% and 62.1% and for the age of people between 18 to 59 years old 54.55%, 44.44% and 37.9% respectively.

Conclusion: blood transfusion plays a crucial role in various clinical contexts. Worldwide, adverse events affect between 1% and 3% of transfused patients. In Colombia, they affect 0.12%, the same as in this study where 0.12% presented an adverse transfusion

reaction. This shows an under-registration at the national level, raising questions about their quality and timeliness.

Introducción

La transfusión sanguínea es el procedimiento en el que, previa formulación médica y practicadas las pruebas pretransfusionales, se le administra sangre total o algunos de sus componentes (glóbulos rojos, plaquetas, plasma) a una persona con fines terapéuticos o preventivos⁽¹⁾. De acuerdo con la fuente puede ser autóloga, la cual consiste en la administración de la misma sangre, o alogénica en la que se administra sangre proveniente de donantes⁽¹⁾.

Este procedimiento adquiere vital importancia en el contexto clínico de personas con alteraciones hematológicas, pérdidas masivas de sangre, pacientes oncológicos o trastornos de la coagulación, entre otros. Uno de sus fines es mejorar la condición clínica y, de esta manera, contribuir con la recuperación total o parcial de la salud de personas sometidos a esta intervención, a través de mecanismos como la optimización de la entrega de oxígeno a los tejidos, expansión del volumen intravascular y el reemplazo de factores de coagulación⁽²⁾.

Su uso es común en la práctica clínica, y está asociada a complicaciones, por lo que el personal de la salud debe estar capacitado en su reconocimiento y manejo⁽³⁾. Su indicación es de exclusiva responsabilidad médica y será indicada sólo por el profesional que haya evaluado directamente al paciente.

Una reacción adversa transfusional (RAT) es una respuesta indeseada e imprevista asociada a la transfusión sanguínea. Estos eventos se pueden presentar dentro de las primeras 24 horas (inmediatas) o posterior a las 24 horas (tardías) afectando la seguridad del paciente-receptor⁽⁴⁾. Las RAT en su mayoría pueden asociarse a la calidad de los componentes sanguíneos, debido a una desviación en los procedimientos operativos estándar o regulaciones relacionadas con la recolección, procesamiento, almacenamiento y distribución de la sangre, identificación del paciente y la unidad a ser transfundida. Pueden atribuirse a errores humanos, de los sistemas o dispositivos empleados en la cadena transfusional. Por otro lado, los factores propios del paciente, y sus comorbilidades⁽⁵⁾.

A pesar de la existencia de ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis, guías de práctica clínica

y consensos sobre la terapia transfusional, persiste un problema significativo en la implementación efectiva de estas recomendaciones. Esto se debe principalmente a la falta de educación en Medicina Transfusional durante la formación de pregrado, así como a la escasa capacitación continua en el personal médico y de enfermería. Esta carencia educativa genera un déficit en el conocimiento práctico, lo que, a su vez, lleva a una adherencia inconsistente a las guías clínicas. Adicionalmente, existe una resistencia comprensible, pero preocupante, por parte del personal médico, especialmente en el personal más experimentado, a aceptar críticas y auditorías sobre el uso y abuso de la transfusión, lo cual añade incertidumbre a la práctica clínica actual⁽¹⁹⁻²¹⁾.

Hoy se comprende de mejor forma que existe una serie de fenómenos inmunológicos y no inmunológicos provocados por la transfusión que pueden afectar negativamente la evolución de los receptores. El objetivo de este estudio es identificar las principales reacciones adversas asociadas a la transfusión de hemocomponentes en una institución de IV nivel en la ciudad de Barranquilla, Colombia, teniendo en cuenta factores asociados, como las áreas intrahospitalarias donde suceden estos eventos, diagnósticos y grupos etarios donde éstos se presentan.

Las RAT se clasifican como reacción hemolítica aguda a la transfusión, reacción febril no hemolítica a la transfusión, reacción transfusional anafiláctica (RTA) o reacción transfusional alérgica, lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión (TRALI)⁽⁶⁾, sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión (TACO), reacciones sépticas a la transfusión e infecciones transmitidas por la transfusión (contaminación bacteriana de los componentes sanguíneos, infección por virus B, C, VIH, Epstein bar, citomegalovirus (CMV), entre otros)^(6,7).

A pesar de la existencia de estándares del programa de hemovigilancia y la detección de las infecciones transmitidas por transfusión, éstas continúan siendo una problemática, ya que se ha reportado en la literatura riesgos de contaminación asociados. Según el Boletín de Seguridad Transfusional de abril del 2022, se describe que en durante el período comprendido entre 2018 y 2022 aproximadamente 1 de cada 160.755 personas transfundidas presentó una infección asociada a la transfusión tipo viral, sumando un total de 1.286.044 personas transfundidas y 1 por cada 257.000 de tipo bacteriana o parasitaria⁽¹²⁾.

Se ha estimado que al menos el 20% de las transfusiones presentan alguna clase de reacción adversa y el 0,5% de ellas son severas⁽⁸⁾.

En Estados Unidos se transfunden aproximadamente 21 millones de unidades cada año, de las cuales, el 1% presenta reacciones transfusionales⁽⁹⁾. En Suiza se transfundieron 275.343 hemocomponentes en el 2020, presentándose RAT en el 0.73% de las personas transfundidas⁽¹⁰⁾.

En Colombia el Sistema de Información de Hemovigilancia (SIHEVI-INS) reporta que para el 2022 se transfundieron un total de 1.456.865 componentes de los cuales 1870 (0.12%) presentaron RAT⁽¹⁵⁾.

Alrededor del 15% de los pacientes hospitalizados reciben componentes sanguíneos durante su estancia. Aproximadamente se reportan 2.7 reacciones adversas graves por cada 100.000 unidades transfundidas, incluyendo en este grupo las reacciones transfusionales hemolíticas, representando hasta el 5% de estos eventos⁽¹¹⁾. En los casos más severos se han reportado muertes atribuidas a transfusiones de emergencia en pacientes con antecedentes de anticuerpos desconocidos y hemólisis relacionada con componentes no eritrocitarios como plaquetas, plasma e inmunoglobulina intravenosa constituyen un problema pequeño pero grave⁽¹²⁾.

En la clínica, institución médica de IV nivel referente regional en el manejo de patologías hemato-oncológicas, en las cuales la terapia transfusional es uno de los pilares en el tratamiento, es fundamental conocer dicha prevalencia dado que proporcionará una herramienta clave para fortalecer las políticas de control adoptadas por el banco de sangre y así disminuir los casos de RAT en la población. Lo cual cobra mayor importancia en los grupos de alto riesgo, como la población previamente descrita y de características similares. Además, aporta información que permitirá desarrollar futuras investigaciones en el ámbito de las transfusiones sanguíneas, trasplantes y demás actividades que se llevan a cabo en la institución, Asimismo, los resultados contribuirán a la elaboración de estrategias de promoción de la salud y capacitaciones del personal de salud para el manejo de las distintas RAT, beneficiando a la comunidad en general.

Las reacciones transfusionales o efectos adversos de la transfusión son regularmente reportadas al médico por el personal de enfermería durante la administración del producto y a menudo la primera

manifestación consiste en modificaciones de los signos vitales o aparición de nuevos síntomas durante el procedimiento⁽⁸⁾.

En la clínica se maneja una herramienta de auditoría del proceso transfusional: “uso seguro de hemocomponentes” la cual consiste en un documento donde se evalúan 2 momentos, uno en tiempo real, en el que se verifica el diligenciamiento del consentimiento y entendimiento de éste y se verifican las listas de chequeo. El otro momento es donde se audita la historia clínica.

Materiales y métodos

Tipo de estudio descriptivo retrospectivo de corte transversal, en el que se evaluaron las reacciones transfusionales en 13.925 personas con patología hematológica atendidos en una clínica de IV nivel en la ciudad de Barranquilla, Colombia 2020-2022. Todas las reacciones fueron evaluadas clínicamente por el médico tratante y reportadas al programa de hemovigilancia por medio de un aplicativo diseñado por la institución denominado Fénix.

Población y muestra

Todos los pacientes transfundidos en una clínica en la ciudad de Barranquilla, Colombia, en el período comprendido entre enero de 2020 a diciembre de 2022.

Como criterio de inclusión se definió todo paciente con diagnóstico hematológico que recibiera soporte transfusional, presentara reacción y haya sido reportado en el aplicativo institucional Fénix y se excluyeron quienes tenían registros incompletos.

Recolección de la información

Se utilizó una fuente de información secundaria (historia clínica y reporte de eventos adversos) de la cual se tomaron las variables demográficas y clínicas de pacientes transfundidos en una institución de IV nivel en la ciudad de Barranquilla, Colombia y de éstos se seleccionaron los reportados como reacciones transfusionales en el aplicativo Fénix. La definición de reacción adversa a la transfusión se hizo con base en los criterios establecidos en el manual de hemovigilancia del Instituto Nacional de Salud.

Consideraciones éticas

Esta investigación retrospectiva requiere revisión de los reportes de reacciones transfusionales ingresadas

en el aplicativo Fénix. Se considera este estudio sin riesgo de acuerdo con la clasificación del artículo 11 de la resolución 008430 de 1993, párrafo a) de dicha resolución, del Ministerio de Salud, en el cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.

Resultados

Se realizó un análisis estadístico de reacciones adversas (RAT) por transfusiones de sangre a una muestra total de 13.925 pacientes con patología hematológica para los años 2020, 2021 y 2022.

Para el 2020, se transfundieron 4541 pacientes de los cuales 11 presentaron algún tipo de RAT. De éstos, el 36.36% (IC 95% 10.93-69.21) es menor edad, el 54,55% (IC 95% 23.38-83.25) está entre los 18-59 años y aquéllos mayores de 59 años representan el 9.09% (IC 95% 0.23-41.28). Para los pacientes del sexo femenino, se encontró una prevalencia del 63.64% (IC 95% 30.79-89.07), mientras que el sexo masculino representó el 36.36 % (IC 95% 10.93-69.21) de los casos. Por último, el 63.36% (IC 95% 30.79-89.07) de los pacientes con RAT posee una imputabilidad de tipo definitiva, 27.27% (IC 95% 6.02-60.97) tipo posible y 9.09% (IC 95% 0.23-41.28) de tipo probable.

Para el 2021, se encontró que 27 personas de las analizadas (n: 4583) habían contraído alguna reacción. De éstas, el 36.33% (IC 95% 16.52-53.96) es menor edad, el 44.44% (IC 95% 25.48-64.47) está entre los 18-59 años y aquéllas mayores de 59 años representan el 22.22% (IC 95% 8.62-42.26). Para los pacientes del sexo femenino, se encontró una prevalencia del 59.30% (IC 95% 38.80-77.61), mientras que el sexo masculino representó el 40.70 % (IC 95% 22.39-61.20) de los casos. Por último, el 77.80% (IC 95% 57.74-91.38) de los pacientes con RAT posee una imputabilidad de tipo definitiva, el 3.70% (IC 95% 0.09-18.97) de tipo excluida, 11.10% (IC 95% 2.35-29.16) tipo posible y 7.41% (IC 95% 0.91-24.29) de tipo probable.

Para el 2022, se encontró que, de los 4801 pacientes, 29 personas de las analizadas habían contraído alguna reacción. De éstas, el 20.70% (IC 95% 7.99-39.72) es menor edad, el 37.90% (IC 95% 20.69-57.74) está entre los 18-59 años y aquellas mayores de 59 años representan el 41.40% (IC 95% 23.52-61.06). Para los pacientes del sexo femenino, se encontró una prevalencia del 62.10% (IC 95% 42.26-79.31), mientras

que el sexo masculino representó el 37.90 % (IC 95% 20.69-57.74) de los casos. Por último, el 86.20% (IC 95% 68.34-96.11) de los pacientes con RAT posee una imputabilidad de tipo definitiva, 10.30% (IC 95% 2.19-27.35) tipo posible y 3.45% (IC 95% 0.09-17.76) de tipo probable.

Para 2020, en cuanto a la severidad de la reacción, 63.64% (IC 95% 30.79-89.09) es de casos leve, mientras que 36.36% (IC 95% 10.93-69.21) son de tipo moderado. Por su parte, 90.91% (IC 95% 58.72-99.77) son pacientes cuyo tipo de reacción es alérgica y sólo el 9.09% (IC 95% 0.23-41.28) es de tipo febril no hemolítica.

Para 2021, en cuanto a la severidad de la reacción, 81.50% (IC 95% 61.92-93.70) es de casos leve, mientras que 18.50% (IC 95% 6.30-38.08) son de tipo moderado. Por su parte, 88.89% (IC 95% 70.84-97.65) son pacientes cuyo tipo de reacción es alérgica, sólo el 7.41% (IC 95% 0.91-24.29) es de tipo febril no hemolítica y el 3.70% (IC 95% 0.09-18.97) aquéllos de tipo TACO.

Para 2022, en cuanto a la severidad de la reacción, 79.30% (IC 95% 60.28-92.01) es de casos leve, mientras que 20.70% (IC 95% 7.99-39.72) son de tipo moderado. Por su parte, 79.30% (IC 95% 60.28-92.01) son pacientes cuyo tipo de reacción es alérgica, sólo el 13.80% (IC 95% 3.89-31.66) es de tipo febril no hemolítica y el 6.90% (IC 95% 0.85-22.77) aquéllos de tipo TACO.

De las tablas 1 y 2, al analizar los datos sin discriminar por año, se encuentra que los menores de edad sufren alguna RAT en el 28.36% (IC 95% 18.01-40.69) de los casos, aquéllos entre los 18-59 años en 43.28% (IC 95% 31.22-55.96) y para los mayores de 59 años la proporción se encuentra en el 28.36% (IC 95% 18.01-40.69). Mientras que, por sexo, la proporción es de 61.19% (IC 95% 48.50-72.86) para el sexo femenino y de 38.81% (IC 95% 27.14-51.50) para el masculino. El análisis por severidad indica un 77.61% (IC 95% 65.78-86.89) para RAT leve y de 22.39% (IC 95% 13.11-34.22) para moderados. Para los tipos de reacción, los alérgicos, poseen un 85.07% (IC 95% 74.26-92.60) de los casos presentados, 10.45% (IC 95% 4.30-20.35) se presentan de tipo febril no hemolítico, y 4.48 (IC 95% 0.93-12.53) para los de tipo TACO. Finalmente, la imputabilidad definitiva posee un 79.10% (IC 95% 67.43-88.08) de las situaciones presentadas, 1.49% (IC 95% 0.04-8.04) excluida, 13.43% (IC 95% 6.33-23.97) para

posible y 5.97% (IC 95% 1.65-14.59) para probable. La figura 1 ilustra la cantidad de hemocomponentes utilizados para los años entre 2020-2022 en una muestra de pacientes. El hemocomponente glóbulos rojos leucorreducidos (GRE) es el más usado, 55.12%, 54.7% y 49.2% respectivamente, siendo el 2020 el año de mayor uso. A éste le sigue el uso de plaquetas por aféresis (PLAQXAF), que obtuvo su mayor utilidad en el 2021 (29.25%) y usos similares en el 2020 (24.79%) y 2022 (24.08). Por su parte, el PLASMA (2020; 9.92%, 2021; 11.2% y 2022 18.37%), los crioprecipitados (CRIOP) (2020; 3.9%, 2021; 4.42% y 2022 6.89%) y las plaquetas estándar (PLAQ) (2020; 6.28%, 2021; 0.51% y 2022 1.34%) son los de menor uso, siendo éste último la menor cantidad utilizada.

La figura 2 muestra la proporción de pacientes que experimentaron algún tipo de reacción adversa a la transfusión (RAT) entre todos aquéllos que recibieron transfusiones durante los años 2020-2022. En el año 2020, la proporción de pacientes con algún tipo de RAT fue del 0,0642% (IC 95%: 0,005-0,1200), en 2021 fue del 0,1586% (IC 95%: 0,070-0,245) y en 2022 fue del 0,1505% (IC 95%: 0,060-0,235). Durante los tres años de estudio, la reacción más común fue la alérgica, con un total de 57 casos (IC 95%: 74,26-92,6), seguida de la reacción febril no hemolítica, con 7 casos (IC 95%: 4,3-20,35). El mayor número de RAT se registró en 2021, siendo las reacciones alérgicas las más reportadas, con 24 casos (IC 95%: 70,84-97,65).

Discusión

En los 3 años de revisión fueron transfundidas 13.925 personas (53425 hemocomponentes) distribuidos así: en el año 2020, 4.541 personas, en el 2021, 4.583 y para el 2022, 4.801 personas, analizando aquellos reportes ingresados en el aplicativo Fénix para los años de estudio. El reporte de RATs durante 2020-2022 fue 0,24% (n: 11), 0,58% (n=27) y 0,60% (n=29) respectivamente. Dato similar al estudio Mexicano de Sánchez Gonzales y colaboradores en el que se reportaron un total de 38 RAT en el período 2013 a 2017 con una prevalencia del 0.38% (n: 23)⁽¹³⁾.

En los Estados Unidos, las transfusiones de sangre es uno de los procedimientos médicos más comunes, con más de 14 millones unidades de sangre transfundidas anualmente, presentándose reacción transfusional en 23.083 personas⁽¹⁴⁾.

Tabla 1. Análisis de reacciones en pacientes por transfusiones para los años 2020-2022

Características		2020		2021		2022		Frecuencia total	
		n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%
Grupo de edad	<18 años	4 (36.36)	10.93-69.21	9 (33.33)	16.52-53.96	6 (20.70)	7.99-39.72	19 (28.36)	18.01-40.69
	18-59 años	6 (54.55)	23.38-83.25	12 (44.44)	25.48-64.47	11 (37.90)	20.69-57.74	29 (43.28)	31.22-55.96
	>59 años	1 (9.09)	0.23-41.28	6 (22.22)	8.62-42.26	12 (41.40)	23.52-61.06	19 (28.36)	18.01-40.69
Sexo	Femenino	7 (63.64)	30.7-9-89.07	16 (59.30)	38.80-77.61	18 (62.10)	42.26-79.31	41 (61.19)	48.50-72.86
	Masculino	4 (36.36)	10.93-69.21	11 (40.70)	22.39-61.20	11 (37.90)	20.69-57.74	26 (38.81)	27.14-51.50
Grupo sanguíneo	A positivo	3 (27.27)	6.02-60.97	6 (22.22)	8.62-42.26	8 (27.59)	12.73-47.24	17 (25.37)	15.53-37.49
	O positivo	6 (54.55)	23.38-83.25	18 (66.67)	46.04-83.48	18 (62.07)	42.26-79.31	42 (62.69)	50.01-74.20
	Otro	2 (18.18)	2.28-51.78	3 (11.11)	2.35-29.16	3 (10.34)	2.19-27.35	8 (11.94)	5.30-22.18
Imputabilidad	Definitiva	7 (63.36)	30.79-89.07	21 (77.80)	57.74-91.38	25 (86.20)	68.34-96.11	53 (79.10)	67.43-88.08
	Excluida	0 (0.00)	0.00-28.49	1 (3.70)	0.09-18.97	0 (0.00)	0.00-11.94	1 (1.49)	0.04-8.04
	Posible	3 (27.27)	6.02-60.97	3 (11.10)	2.35-29.16	3 (10.30)	2.19-27.35	9 (13.43)	6.33-23.97
	Probable	1 (9.09)	0.23-41.28	2 (7.41)	0.91-24.29	1 (3.45)	0.09-17.76	4 (5.97)	1.65-14.59

IC: intervalo de confianza para proporciones. n: frecuencia de ocurrencias. %: proporción.

Tabla 2. Severidad y tipo de reacción de pacientes por transfusiones 2020-2022.

Características		2020		2021		2022		Frecuencia total	
		n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%
Tipo de reacción	Alérgica	10 (90.91)	58.72-99.77	24 (88.89)	70.84-97.65	23 (79.30)	60.28-92.01	57 (85.07)	74.26-92.60
	Febril no hemolítica	1 (9.09)	0.23-41.28	2 (7.41)	0.91-24.29	4 (13.80)	3.89-31.66	7 (10.45)	4.30-20.35
	TACO	0 (0)	0.00-28.49	1 (3.70)	0.09-18.97	2 (6.90)	0.85-22.77	3 (4.48)	0.93-12.53
Severidad	Leve	7 (63.64)	30.79-89.07	22 (81.50)	61.92-93.70	23 (79.30)	60.28-92.01	52 (77.61)	65.78-86.89
	Moderada	4 (36.36)	10.93-69.21	5 (18.50)	6.30-38.08	6 (20.70)	7.99-39.72	15 (22.39)	13.11-34.22

IC: intervalo de confianza para proporciones. n: frecuencia de ocurrencias. %: proporción.

Figura 1. Gráfica de totales para cada año.

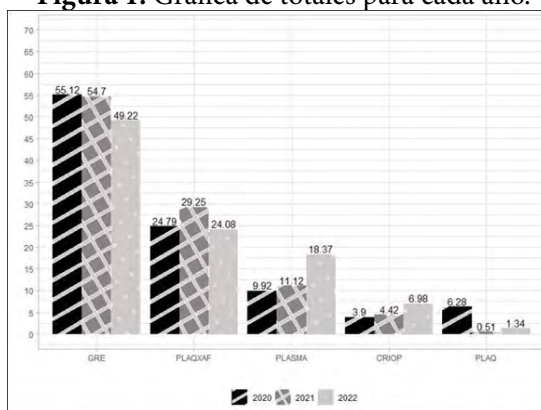
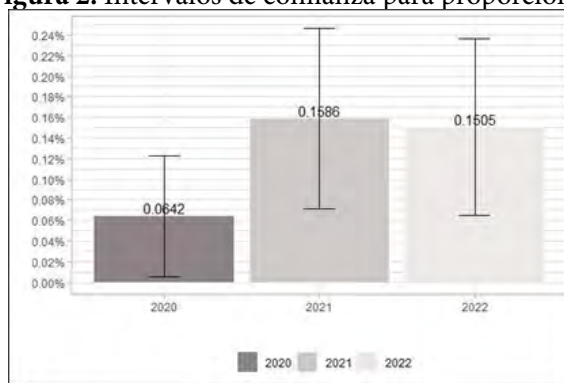


Figura 2. Intervalos de confianza para proporciones



En Suiza se transfundieron 275.343 productos sanguíneos en 2020, se notificaron unas 2032 reacciones transfusionales⁽⁹⁾. En Colombia, de acuerdo con el Instituto Nacional de Salud (INS) en el informe de actividad transfusional 2022, diariamente se transfunde a 1000 pacientes aproximadamente, de éstas el 47.5% por cada 10000 personas presenta algún tipo de reacción adversa a la transfusión⁽¹⁵⁾.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el suministro anual de unidades de sangre en el mundo es de 117,4 millones. Los menores de 5 años y mayores de 65 son la población más transfundida⁽¹⁶⁾. En Colombia la población más transfundida comprende a las edades de 15 a 64 años distribuyéndose por sexo 30% para el sexo femenino y un 23,5% sexo masculino. La distribución es similar en esta investigación para los 3 años 63,64%, 59,3% y 62.1% respectivamente para el sexo femenino y entre las edades de 18 y 59 años 54.55%, 44,44% y 41.4% respectivamente⁽¹⁵⁾.

Con respecto al grupo etario, los pacientes menores de 18 años representaron un 28.36% de las RAT registradas, mientras que los pacientes entre 18 y 59 años constituyen un 43.28%, por su parte

los pacientes mayores de 59 años corresponden al 28.36% de las RAT.

En un estudio realizado en India de las 380.658 transfusiones realizadas, 196 presentaron reacciones adversas notificadas bajo el sistema de hemovigilancia, el tipo de reacción más común observado fue alérgico 55,1%, seguido de reacción febril a transfusión no hemolítica 35,7%. Otras reacciones observadas con menos frecuencia fueron reacciones anafilactoides 5,1%, reacción transfusional hemolítica aguda no inmune 2,6% sobrecarga circulatoria 0,5%, lesión pulmonar aguda relacionada con transfusiones 0,5%, reacción transfusional hemolítica retardada 0,5%⁽¹⁷⁾.

Dato similar al Boletín Nacional de Colombia 2022 reporta que anualmente 1870 personas presentan algún tipo de RAT. De éstas, 91% se clasificaron como no severas, siendo las reacciones alérgicas las más comunes, severas el 5,7%, las que amenazan la vida el 2,3% y aquellas con desenlace muerte 0,5%⁽¹⁵⁾. Los estudios que han cuantificado la frecuencia de RAT en el país han encontrado que durante el año 2018 el 98,7 de las RAT se clasificaron como reacciones agudas no infecciosas⁽⁵⁾.

En Bogotá, durante el año 2021 se reportaron 602 casos de RAT con una tasa de 1 por 1000 componentes sanguíneos transfundidos, 562 de las RAT fueron leves, 32 moderadas y 3 severas. En la misma ciudad durante el año 2018, se transfundieron 367.454 unidades de las cuales 68 presentaron RAT, lo que constituye una tasa del 1,9 x 1000 componentes transfundidos⁽¹⁸⁾. En el 2022 en la ciudad de Bogotá se transfundieron 49.779 hemocomponentes, en el Atlántico 338.296 y en Antioquia 192.065 la frecuencia de RAT fue de 602, 85 y 267 reacciones respectivamente⁽¹⁵⁾.

En esta investigación entre las RAT reportadas se describe en el análisis consolidado del 2020, 2021 y 2022 un 77.61% de RAT leves, 22.39% moderadas y ninguna RAT severa. Por otro lado, se identifican 85,07% reacciones alérgicas, 10.45% reacciones febriles no hemolíticas y 4.48% TACO. En contraste con la estadística previamente descrita en nuestro país, que reporta 5,7%, RAT severas⁽¹⁵⁾. En el boletín del año 2022 en Colombia se reportaron 393.775 pacientes transfundidos y en 1870 casos se presentaron RAT, lo que corresponde a una tasa de 2,28 x 1000 componentes transfundidos⁽¹⁸⁾.

En los diferentes estudios revisados, la prevalencia de RATs se mantuvo del 1% a 3% del total de transfusiones de hemocomponentes^(13,14,17,18). Al compararlos con los datos de nuestra institución, durante el 2022 del total de transfusiones, 0,60% de estas presentaron RATs, lo que sugeriría un potencial subregistro, soportando la necesidad de fortalecer las estrategias de hemovigilancia y una posterior investigación institucional que refleje el resultado de la vigilancia y protección al paciente que recibe la terapia transfusional.

Es importante tener en cuenta que este procedimiento es cada vez más seguro para los pacientes debido al mejoramiento continuo de los protocolos de captación de donantes, el perfeccionamiento de las técnicas de procesamiento de las unidades de sangre, el desempeño diagnóstico de las pruebas pre-

transfusionales y la precisión en los eventos clínicos en los que está indicada. A pesar de lo anterior, el procedimiento no está exento de generar reacciones adversas⁽¹⁸⁾.

Conclusiones

La transfusión sanguínea es un procedimiento terapéutico en el que se administra un componente sanguíneo de un individuo (donador) a otro (receptor) en situaciones donde hay deficiencia masiva de sangre o deficiencia de alguno de sus componentes (eritrocitos, plaquetas, plasma). Este procedimiento tiene un papel fundamental en múltiples procesos clínicos, en pacientes de todos los grupos etarios y con diferentes eventos en salud como leucemias, anemias, intervenciones quirúrgicas, cáncer, traumas y otras patologías.

El porcentaje de eventos adversos a nivel mundial está entre el 1 al 3% de todos los pacientes transfundidos. En Colombia para el año 2022 por cada 10.000 personas transfundidas 47.5 presenta algún tipo de reacción adversa asociada a la transfusión, en la institución en el 2020 el 0,24% de los pacientes transfundidos presentó alguna reacción transfusional, para el 2021 el 0,58% y para el 2022 el 0,60%. Al comparar los datos nos surge el interrogante en torno a la calidad del reporte, a los datos consignados y a la oportunidad de éste. Tener un conocimiento claro de las reacciones transfusionales y de la importancia de un reporte oportuno nos ayudará a establecer estrategias para mejorar la hemovigilancia y tener un resultado verídico sobre los RAT que se presentan en nuestra institución, convirtiendo la hemovigilancia pasiva en una hemovigilancia activa. Sería objetivo de otra investigación evaluar la prevalencia de RATs de acuerdo con número de hemocomponentes transfundidos por cada paciente y la pertinencia de estas transfusiones teniendo en cuenta que el Atlántico en el último informe de actividad transfusional en Colombia 2022 es el departamento con más transfusiones reportadas.

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

References








1. A DMC, V MCM. MEDICINA TRANSFUSIONAL EN EL SIGLO XXI. Revista Médica Clínica Las Condes. 2015;26(6):726-43.
2. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica basada en la evidencia para el uso de componentes sanguíneos. Edición 1°. Vol. Guía N° 62. Bogotá D.C: El Ministerio; 2016.
3. Pfuntner A, Wier L. Statistical Brief #165 Most Frequent Procedures Performed in U.S. Hospitals, 2011. Agency for Healthcare Research and Quality (US), Rockville (MD). 2013.
4. Chaves Santiago W, Dueñas Gutiérrez A, Madariaga CA, Herrera Acero S. Acerca de las reacciones hemolíticas tardías. Revista Repertorio de Medicina y Cirugía. 2023;32(3):261-4.
5. Peñuela B OA, Beltrán D M. MANUAL DE HEMOVIGILANCIA. Bogotá D.C: INSTITUTO NACIONAL DE SALUD; 2010.
6. Ackfeld T, Schmutz T, Guechi Y, Le Terrier C. Blood Transfusion Reactions—A Comprehensive Review of the Literature including a Swiss Perspective. J Clin Med. 2022;11(10):2859.
7. Arias Rojas GA, Delgado Solano VF, Navas Contreras MG. Reacciones transfusionales agudas, complicación de cuidado en la práctica clínica. Revista Medica Sinergia. 2023;8(6):e1064.
8. Bravo Amalia Guadalupe. Efectos adversos inmediatos de la transfusión en niños. Revista de Hematología. 2020;21(1).
9. Abdallah R, Rai H, Panch SR. Transfusion Reactions and Adverse Events. Clin Lab Med. 2021;41(4):669-96.
10. Bulter Rene, Dogan Nurhak. Hemovigilance rapport annuel 2020. Swissnedic, Institut des produits therapeutiques. 2020.
11. Mowla SJ, Sapiano MRP, Jones JM, Berger JJ, Basavaraju S V. Supplemental findings of the 2019 National Blood Collection and Utilization Survey. Transfusion (Paris). 2021;61(S2).
12. García MA, Herrera A, Bermúdez MI. CASO 3-2021: NOTIFICACIÓN DE MORTALIDAD SECUNDARIA A REACCIÓN ADVERSA A LA TRANSFUSIÓN POR ADMINISTRACIÓN DE HEMOCOMPONENTE ABO INCOMPATIBLE. Bogotá, Colombia; 2022 abr.
13. Sánchez-González RA, Rodríguez Parra MD, Trujillo Vizuet MG, Magaña Pinto GA, Zamudio Castellanos FY. Reacciones adversas a la transfusión de componentes sanguíneos en el sureste de México. Revista Hospital Medicine and Clinical Management. 2018;11(3).
14. Kracalik I, Mowla S, Basavaraju SV, Sapiano MRP. Transfusion-related adverse reactions: Data from the National Healthcare Safety Network Hemovigilance Module — United States, 2013–2018. Transfusion (Paris). 2021;61(5):1424-34.
15. Bermúdez Forero MI. INFORME DE ACTIVIDAD TRANSFUSIONAL, COLOMBIA 2022. Bogota D.C; 2022.
16. Suministro de sangre para transfusión en países de América Latina y el Caribe (2020*) [Internet]. Países de América Latina y el Caribe: Organización Panamericana de la Salud; 2020. [Citado 12/07/2024]. Recuperado a partir de: <https://www.paho.org/es/temas/sangre/suministro-sangre-para-transfusion-paises-america-latina-caribe-2020>
17. Kumar P, Thapliyal R, Coshic P, Chatterjee K. Retrospective evaluation of adverse transfusion reactions following blood product transfusion from a tertiary care hospital: A preliminary step towards hemovigilance. Asian J Transfus Sci. 2013;7(2):109.
18. Higuera Gutiérrez LF, Zuluaga Gómez L, Tapie Piarpuezan E, Flórez Duque J. Prevalencia de reacciones adversas transfusionales y su asociación con características clínicas en un banco de sangre en Medellín. Hechos Microbiológicos. 2022;12(2).
19. Diego-de-la-Campa J. NECESIDADES DE APRENDIZAJE DE MEDICINA TRANSFUSIONAL EN RESIDENTES NOVELES. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia [Internet]. [citado 12 Ago 2024]; 33 Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/846>
20. Mirabal-Martínez, Grisell, Paradela-Marrero, Yanel, Nazco-Zorrilla, Aniubis, Cuesta-Martínez, Dunia Caridad, Rivero-Calzadilla, Yoan Manuel, & Vieyto-Vigoa, Yaridis. (2024). Curso de superación profesional en terapia transfusional para residentes en Medicina General Integral. Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río, 28(1). Epub 01 de enero de 2024. Recuperado en 12 de agosto de 2024, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942024000100022&lng=es&tlng=es.
21. Torres-Romo U, Fernández-Franch N, Durán-Matos M, Fuentes-Díaz Z, Vidor-Guerra E. La formación y especialización médica en medicina transfusional. Educación Médica Superior [Internet]. 2023 [citado 12 Ago 2024]; 37 (1) Disponible en: <https://ems.sld.cu/index.php/ems/article/view/3330>



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Hemocromatosis hereditaria como predictor independiente de trombosis de la vena porta: análisis de la muestra nacional de pacientes hospitalizados (2016-2020)

Hereditary hemochromatosis as an independent predictor of portal vein thrombosis: national inpatient sample (2016-2020) analysis

Kharel H¹; Bhandari SK²; Pokhrel NB³; Kharel Z⁴
Jain T¹; Sanjeevi A¹; Niu C¹

¹ Department of Internal Medicine, Rochester General Hospital, New York, USA

² Department of Internal Medicine, Tribhuvan University Teaching Hospital, Kathmandu, Nepal

³ Department of Internal Medicine, Norwalk Hospital, Connecticut, USA

⁴ Department of Hematology and Oncology, Rochester General Hospital, New York, USA

samikchhya.9@gmail.com

Fecha recepción: 19/5/2024

Fecha aprobación: 7/8/2024



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 nº 2: 30-35
Mayo - Agosto 2024

Palabras claves: hemocromatosis hereditaria, trombosis de la vena porta, sobrecarga de hierro, muestra nacional de pacientes hospitalizados.

Keywords: hereditary hemochromatosis, portal vein thrombosis, iron overload, national inpatient sample.

Abstract

Introduction. Hereditary hemochromatosis is a common inherited metabolic disorder of iron metabolism with variable penetrance. Portal vein thrombosis has several well-known causes including cirrhosis, myeloproliferative neoplasm, inflammatory conditions of the abdomen, intra-abdominal malignancy, intra-abdominal surgery, and thrombophilia. It is unknown whether hereditary hemochromatosis is associated with portal vein thrombosis. Material and methodology. A retrospective analysis

of the National Inpatient Sample database from 2016 to 2020 was conducted using International Classification of Diseases-10 codes to identify hospitalizations with portal vein thrombosis. We used multivariate regression analysis to calculate the adjusted *odds ratio* after controlling for age, gender, insurance type, Charlson Comorbidity Index, cirrhosis, myeloproliferative neoplasm, inflammatory conditions of the abdomen, intra-abdominal malignancy, intra-abdominal surgery, history of past thrombosis, thrombophilia, end-stage renal disease, obesity,

smoking, and hyperlipidemia.

Results. There were 25805 hospitalizations with primary diagnosis of portal vein thrombosis. Multivariate logistic regression showed that hereditary hemochromatosis was independently associated with portal vein thrombosis (Odds ratio= 4.7, 95% CI=1.15 to 19.35, p-value=0.03) when cirrhosis, myeloproliferative neoplasm, inflammatory conditions of the abdomen, intra-abdominal malignancy, history of thrombosis, history of abdominal surgery, history of thrombophilia, and end-stage renal disease among other factors were controlled.

Resumen

Introducción. Introducción. La hemocromatosis hereditaria es un trastorno metabólico hereditario común del metabolismo del hierro con penetrancia variable. La trombosis de la vena porta tiene varias causas bien conocidas que incluyen cirrosis, neoplasia mieloproliferativa, afecciones inflamatorias del abdomen, neoplasia maligna intraabdominal, cirugía intraabdominal y trombofilia. Se desconoce si la hemocromatosis hereditaria está asociada con la trombosis de la vena porta.

Material y metodología. Se realizó un análisis retrospectivo de la base de datos de la Muestra Nacional de Pacientes Hospitalizados de 2016 a 2020 utilizando los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades-10 para identificar hospitalizaciones con trombosis de la vena porta. Utilizamos un análisis de regresión multivariado para calcular el odds ratio ajustado después de controlar por edad, sexo, tipo de seguro, índice de comorbilidad de Charlson, cirrosis, neoplasia mieloproliferativa, afecciones inflamatorias del abdomen, neoplasia maligna intraabdominal, cirugía intraabdominal, antecedentes de trombosis pasada, trombofilia, enfermedad renal terminal, obesidad, tabaquismo e hiperlipidemia.

Resultados. Hubo 25.805 hospitalizaciones con diagnóstico primario de trombosis de la vena porta. La regresión logística multivariada mostró que la hemocromatosis hereditaria se asoció de forma independiente con la trombosis de la vena porta (*odds ratio* = 4.7, IC del 95 % = 1.15 a 19.35, valor de *p* = 0,03) cuando se controlaron cirrosis, neoplasia mieloproliferativa, afecciones inflamatorias del abdomen, neoplasia maligna intraabdominal, antecedentes de trombosis, antecedentes de cirugía abdominal, antecedentes de trombofilia y enfermedad renal terminal, entre otros factores.

Introduction

Hereditary hemochromatosis (HH) has a prevalence of 1 in 220 to 250 people⁽¹⁾. It is a common genetic disorder with variable penetrance. It is especially common in non-Hispanic whites of northern European origin. The clinical features of those affected include liver cirrhosis, diabetes mellitus, hypogonadism, cardiomyopathy, and arthropathy⁽¹⁾.

The lifetime risk of portal vein thrombosis in the general population is estimated to be around 1%⁽²⁾. There are many well-known risk factors of portal vein thrombosis including, but not limited to, myeloproliferative neoplasm, inflammatory conditions of the abdomen (acute appendicitis, acute diverticulitis, and acute pancreatitis), intra-abdominal malignancy and intra-abdominal surgery⁽³⁾.

Gill et al found that one standard deviation increase in ferritin was associated with a significantly increased risk of venous thromboembolism with an odds ratio(OR) of 1.92⁽⁴⁾. It is unknown if hereditary hemochromatosis is independently associated with the development of portal vein thrombosis.

Methods

Data source

We used the National Inpatient Sample (NIS) database from 2016 to 2020, as the source of data⁽⁵⁾. This database, part of the Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) and maintained by the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), represents a weighted 20% sample of all hospital discharges. It includes demographic, economic, and clinical data.

Ethical considerations

Due to the de-identified nature of the patient information contained within, obtaining institutional review board approval was not necessary.

Variables and outcomes

We utilized International Classification of Disease-10 (ICD-10) codes to identify portal vein thrombosis (I81) as the primary diagnosis. Secondary diagnoses included a variety of conditions, each identified by specific ICD-10 codes: cirrhosis (K7030, K7031, K7460, K745, K7469), myeloproliferative neoplasms (D471, D473), and inflammatory abdominal conditions such as acute appendicitis, diverticulitis, and

pancreatitis (K35200 to K35219, K3530 to K3533, K3580, K35890, K35891, K8500 to K8512, K8520, K5720 to K5733), intra-abdominal malignancies (C180 to C20, C220, C250 to C259), intra-abdominal surgeries (0D, 0F), history of thrombosis (Z86718), thrombophilia (D685, D686), end-stage renal disease (N186), obesity (E66), smoking (F1721), and hyperlipidemia (E7800, E7801, E782 to E785). The primary outcome investigated was the association between hereditary hemochromatosis and portal vein thrombosis, expressed as an odds ratio.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed with STATA version SE18.0. We executed a multivariate regression analysis, adjusting for factors like age, gender, primary payer, Charlson Comorbidity Index, cirrhosis, myeloproliferative neoplasm, and inflammatory abdominal conditions (such as acute appendicitis, diverticulitis, and pancreatitis), as well as intra-abdominal malignancy, intra-abdominal surgery, previous thrombosis, thrombophilia, end-stage renal disease, obesity, smoking, and hyperlipidemia, to compute the adjusted odds ratio (OR).

Results

Baseline characteristics

During the 5-year period from 2016 to 2020, there were 25805 hospitalizations with a primary diagnosis of portal vein thrombosis. The mean age was 54.6 years (95% confidence interval 54.1 to 55.1). Out of them, 45.4% were female (95% confidence interval 44.1 to 46.8). The majority of patients were white (69.6%) followed by Asian (12.2%), and black (12%). Most patients were on private insurance (40.4%) and Medicare (35.5%). The majority (92%) of patients had a Charlson co-morbidity index of greater than or equal to 3.

Multivariate analysis

Multivariate logistic regression analysis revealed that hereditary hemochromatosis independently correlates with an increased risk of portal vein thrombosis, with an odds ratio (OR) of 4.7 (95% confidence interval (CI) ranging from 1.15 to 19.35, p-value of 0.03). This finding was established after adjusting for other risk factors such as cirrhosis, myeloproliferative neoplasm, inflammatory abdominal

conditions, intra-abdominal malignancy, previous thrombosis, past abdominal surgery, thrombophilia, and end-stage renal disease, among others. The findings are summarized in table 1 and figure 1.

Discussion

Our study revealed that hereditary hemochromatosis is independently linked to an elevated risk of portal vein thrombosis, even when accounting for other recognized risk factors such as cirrhosis, myeloproliferative neoplasm, inflammatory abdominal conditions, intra-abdominal malignancy, previous thrombosis, past abdominal surgery and thrombophilia. This finding is noteworthy, as hereditary hemochromatosis has not been previously identified as a cause of portal vein thrombosis.

In a Swedish autopsy study of 24 000 autopsies, about 14% were found to have idiopathic portal vein thrombosis, and the rest of them were found to be caused by cirrhosis, primary or secondary hepatobiliary malignancy, major infectious or inflammatory abdominal disease, or myeloproliferative disease⁽²⁾. Notably, hereditary hemochromatosis, particularly prevalent among non-Hispanic whites of northern European descent, was not considered in this study. A large-scale Mendelian Randomization study in 2019 found that iron overload significantly increases risk of venous thromboembolism with OR of 1.37⁽⁴⁾ which was consistent with another case control study which showed dose-dependent relationship between hepcidin levels and risk of venous thromboembolism⁽⁶⁾.

Iron overload has been shown to enhance thrombus formation post-vascular injury, elevate vascular reactive oxygen species (ROS) production, and impair endothelial-dependent vasorelaxation in mice⁽⁷⁾. In the same study, administration of ROS scavenger reversed the effect. Iron induced oxidative stress decreases bioavailability of nitric oxide, leading to endothelial dysfunction and platelet activation^(8,9). Given the susceptibility of fibrinogen to oxidation, exposure of fibrinogen to ferric ion promotes fibrin formation, promotes platelet aggregation and causes less efficient plasminogen activation by tissue-type plasminogen activator^(10,11). All these factors would explain the increased risk of thrombosis in setting of iron overload. These findings are summarized in figure 2.

Table 1. Multivariate logistic regression findings

	Odds ratio of portal vein thrombosis	95% confidence interval	P-value
Risk factors			
Hereditary hemochromatosis	4.72	1.15- 19.35	0.03
Cirrhosis	11.2	9.4- 13.3	0.00
Myeloproliferative neoplasm	5.5	3.55 -8.56	0.00
Inflammatory conditions of abdomen	2.5	1.8 -3.4	0.00
History of abdominal malignancy	8.9	7.1- 11.3	0.00
History of prior thrombosis	2.54	2 - 3.22	0.00
History of abdominal surgery	1.8	1.5 - 2.13	0.00
History of thrombophilia	8.8	6.9 – 11.2	0.00
End stage renal disease	0.14	0.05 - 0.35	0.00
Obesity	1.28	1.07 - 1.5	0.02
Smoking	1.1	0.9 - 1.3	0.29
Hyperlipidemia	0.72	0.6 - 0.86	0.00
Demographics			
Female	0.78	0.68 - 0.9	0.00
Age	1	0.99-1	0.9
Charlson Co-morbidity Index			
1	1.21	0.94 - 1.5	0.13
2	0.97	0.72 - 1.31	0.88
>3	1.38	1.08 - 1.7	0.01
Median household income			
2 nd quartile	1.03	0.85 - 1.25	0.14
3 rd quartile	1.17	0.96 – 1.42	0.00
4 th quartile	1.09	0.89 – 1.34	0.00
Race			
Black	0.96	0.78- 1.2	0.77
Hispanic	1.08	0.9 -1.34	0.44
Asian	0.9	0.58 - 1.4	0.6
Native American	0.69	0.28- 1.67	0.3
Other	1.40	1 – 1.96	0.05

We were able to find only a single case report from France where compound heterozygous C282Y/H63D hereditary hemochromatosis was implicated in a 49-year-old male presenting with idiopathic portal vein thrombosis and without cirrhosis⁽¹²⁾.

Hereditary hemochromatosis may have association with factor V Leiden mutation. An observation study of a sample of unscreened patient with thrombosis by Xie et al. in 1998⁽¹³⁾ showed that frequency of C282Y heterozygotes was significantly

higher in factor V Leiden carriers than in factor V Leiden-negative patients. It is possible that a minor dysregulation of iron metabolism in the setting of presence of heterozygous state for factor V Leiden could have increased risk of thrombosis. However, our study accounted for thrombophilias in the multivariate analysis.

Our study's limitations include its retrospective nature, which introduces potential bias, and the principle that correlation does not equate to causation.

Figure 1. Findings of multivariate analysis

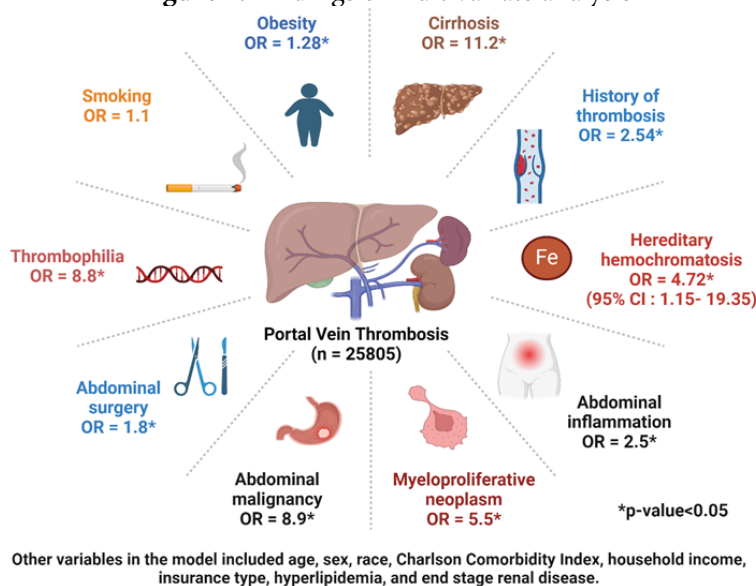
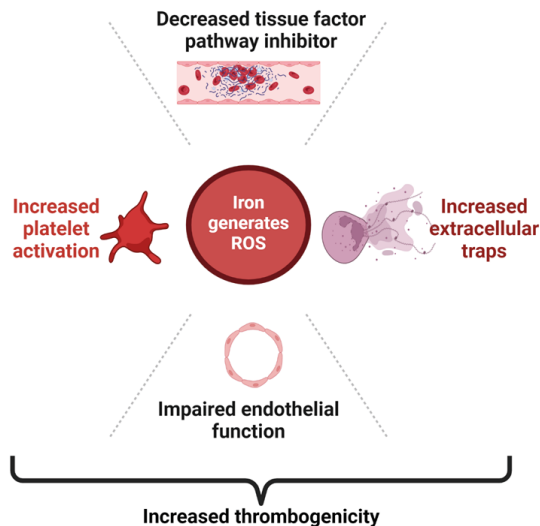


Figure 2. Potential pathophysiological mechanism of hypercoagulability in hereditary hemochromatosis



Additionally, as the national inpatient sample is an administrative database, it is prone to coding inaccuracies and data mischaracterization. Specific ICD-10 codes for splenic and mesenteric vein thrombosis were absent, excluding them from our analysis. Future prospective studies are warranted to confirm this association.

Author contribution

HK came up with the idea. HK and SKB did the statistical analysis. ZK made the figure. NBP, TJ, AS,

and CN wrote the manuscript. The authors have made a substantial contribution to the conception or design of the work, and data acquisition, analysis, or interpretation. They have participated in the article drafting or the critical revision of its intellectual content. They have agreed to the final version of the manuscript and can defend every aspect of the manuscript to guarantee that all the questions related to the accuracy or integrity of its content have been appropriately investigated and resolved.

Conflictos de interés: los autores declaran no poseer conflictos de interés.

References

1. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011;54(1):328-343. doi:10.1002/hep.24330
2. Ögren M, Bergqvist D, Björck M, Acosta S, Eriksson H, Sternby NH. Portal vein thrombosis: Prevalence, patient characteristics and lifetime risk: A population study based on 23 796 consecutive autopsies. *World J Gastroenterol*. 2006;12(13):2115-2119. doi:10.3748/wjg.v12.i13.2115
3. Quarrie R, Stawicki SP. Portal vein thrombosis: What surgeons need to know. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2018;8(2):73-77. doi:10.4103/IJCIIS.IJCIIS_71_17
4. Gill D, Brewer CF, Monori G, et al. Effects of Genetically Determined Iron Status on Risk of Venous Thromboembolism and Carotid Atherosclerotic Disease: A Mendelian Randomization Study. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(15):e012994. doi:10.1161/JAHA.119.012994
5. HCUP-US NIS Overview. Accessed December 19, 2023. <https://hcup-us.ahrq.gov/nisoverview.jsp>
6. Ellingsen TS, Lappegård J, Ueland T, Aukrust P, Brækkan SK, Hansen JB. Plasma hepcidin is associated with future risk of venous thromboembolism. *Blood Adv*. 2018;2(11):1191-1197. doi:10.1182/bloodadvances.2018018465
7. Day SM, Duquaine D, Mundada LV, et al. Chronic iron administration increases vascular oxidative stress and accelerates arterial thrombosis. *Circulation*. 2003;107(20):2601-2606. doi:10.1161/01.CIR.0000066910.02844.D0
8. Cooke JP. Does ADMA Cause Endothelial Dysfunction? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2000;20(9):2032-2037. doi:10.1161/01.ATV.20.9.2032
9. Kenet G, Freedman J, Shenkman B, et al. Plasma glutathione peroxidase deficiency and platelet insensitivity to nitric oxide in children with familial stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(8):2017-2023. doi:10.1161/01.atv.19.8.2017
10. Feng YH, Hart G. In vitro oxidative damage to tissue-type plasminogen activator: a selective modification of the biological functions. *Cardiovasc Res*. 1995;30(2):255-261.
11. Upchurch GR, Ramdev N, Walsh MT, Loscalzo J. Prothrombotic Consequences of the Oxidation of Fibrinogen and their Inhibition by Aspirin. *J Thromb Thrombolysis*. 1998;5(1):9-14. doi:10.1023/A:1008859729045
12. Delval L, Brohée D, Cauchie P, Vanhaeverbeek M, Hilbert P. [Acute portal thrombosis revealing hereditary hemochromatosis: report of a case]. *Rev Med Brux*. 2002;23(2):83-86.
13. Xie YG, Lillicrap DP, Taylor SA. An association between the common hereditary hemochromatosis mutation and the factor V Leiden allele in a population with thrombosis. *Blood*. 1998;92(4):1461-1462.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Enfoque de un paciente con perfil de hierro sugestivo de sobrecarga

Approach to a patient with an iron profile suggestive of overload

Chiappe G[®].

Servicio Hematología, Hospital Milstein. Buenos Aires, Argentina.

gustavochiappe@gmail.com

Fecha recepción: 14/7/2024

Fecha aprobación: 20/8/2024



ARTÍCULO
DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 n° 2: 36-56
Mayo - Agosto 2024

Palabras claves: hiperferritinemia,
sobrecarga de hierro,
hemocromatosis.

Keywords: hiperferritinemia,
iron overload,
hemochromatosis.

Resumen

Con frecuencia un perfil básico de hierro orienta hacia condiciones ferropénicas o de secuestro inflamatorio del hierro, pero a veces también hacia la sospecha de patologías con sobrecarga de hierro, que pueden o no terminar confirmándose. Por lo tanto, es necesaria una interpretación precisa de los resultados para evitar errores diagnósticos. La ferritina refleja la cantidad de hierro en tránsito en un momento determinado desde células que expresan la ferroportina hacia las que expresan el receptor de transferrina-1, mientras que la transferrinemia refleja la avidéz del organismo por el hierro. Pero la ferritinemia puede ser reflejo tanto de los depósitos de hierro como de condiciones inflamatorias, con la consiguiente dificultad para interpretar sus resultados normales o elevados. En este artículo diferencio, entre los perfiles de hierro sugestivos de sobrecarga, los que cursan con una **sobrecarga de hierro** evidente de los que presentan sólo una **hiperferritinemia sin evidencia (franca) de sobrecarga de hierro**,

aunque la superposición entre ambas situaciones es frecuente. La hiperferritinemia secundaria reactiva es, por mucho, más frecuente que la vinculada a sobrecarga de hierro, así como es común encontrar pacientes con más de una causa de hiperferritinemia. "Hiperferritinemia reactiva de origen desconocido" puede ser un rótulo diagnóstico provisorio para aquellos pacientes sin una causa (hasta el momento) evidente de su hiperferritinemia. Algunos pacientes tienen claramente presencia o ausencia de sobrecarga de hierro, pero en muchos casos la situación es dudosa, incompleta o intermitente. En consecuencia, es a veces difícil decidir sobre la indicación o no de una terapia quelante. La sobrecarga de hierro, de estar presente, puede ser secundaria (básicamente a patologías con eritropoyesis inefectiva) o primaria. Ésta, a su vez, puede ser clasificada como hemocromatósica (HFE o no HFE) o no hemocromatósica. Aunque muy raras, las sobrecargas de hierro primarias no hemocromatósicas tienen perfiles de hierro confudentes, pero fácilmente interpretables si se

las sospecha. Una de ellas, la enfermedad por ferroportina, en las antípodas de las hemocromatosis, merece ser tenida en cuenta, ya que no es muy infrecuente. Finalmente, el diagnóstico de una hemocromatosis debe estar apoyado en un perfil de hierro inequívoco y confirmado por mutaciones HFE severas bialélicas o, más raramente, por mutaciones en genes no HFE. Por el contrario, mutaciones HFE leves, como la H63D, tanto en condición mono como bialélica, no justifican por sí solas una sobrecarga de hierro típica. Frente a esta situación debemos investigar otra(s) causa(s) de sobrecarga de hierro: hemocromatosis no HFE si el perfil de hierro es típicamente hemocromatósico, o sobrecargas de hierro no hemocromatósicas (primarias o secundarias) en caso contrario. El riesgo de considerar una mutación HFE leve (aún en la condición doble heterocigota HFE C282Y/H63D) como responsable única de la sobrecarga de hierro o de una hiperferritinemia, es dejar de lado otras condiciones que pueden merecer atención y tratamiento quizás más prioritarios.

Abstract

A basic iron profile often provides a useful approach to ferropenic or iron-sequestered inflammatory conditions, but sometimes also to the primary suspicion of iron overloading pathologies, which may or may not, at last, harbor a real iron overload. Therefore, a thoughtful interpretation of the results is mandatory to avoid misdiagnosis. The serum iron concentration reflects the quantity of iron moving at one moment from ferroportin- to transferrin receptor-1-expressing cells, while the transferrin concentration reflects the organism avidity for iron. But serum ferritin concentration may reflect iron deposits as well as inflammatory conditions, hence being difficult the interpretation of its normal or high values. In this paper I distinguish, among abnormal iron profiles, those with evident iron overload from those with hiperferritinemia without (clear) evidence of iron overload, although there is a frequent overlap between these two conditions. Secondary reactive hiperferritinemia is, by far, much more common than hiperferritinemia related to iron overload, as it is also frequent to deal with patients with more than one cause for their hiperferritinemia. "Reactive hiperferritinemia of unknown origin" should be the temporary diagnosis for patients with (yet

no evident etiology for their hiperferritinemia. Some patients have clearly absence or presence of iron overload, but in many cases this condition is doubtful, incomplete or intermittent. Hence, it is difficult in some cases to decide the need for chelation therapy. Iron overload, if present, may be secondary (basically to ineffective erythropoiesis) or primary. Primary iron overload may be, in turn, classified as hemochromatotic (HFE or non HFE) or non hemochromatotic. Although very rare, the non hemochromatotic primary iron overloads have confounding iron profiles, but with an easy approach if suspected. One of them, the ferroportin disease, just the opposite of hemochromatosis, deserves some attention, for it is not very infrequent. Finally, the diagnosis of hemochromatosis must be supported by an unequivocal typical iron profile and by biallelic severe HFE mutations or, rarer, mutations in non-HFE genes. The last but not the least, mild HFE mutations, as H63D, either mono o biallelic, do not justify by themselves any typical iron overload. In presence of such a genetic diagnosis, other cause(s) of iron overload must be looked for: non-HFE hemochromatosis if the iron profile is typically hemochromatotic, non-hemochromatotic iron overload (primary o secondary) if not. The risk of considering a mild HFE mutation (even in the case of HFE C282Y/H63D double heterozygous) as responsible for an iron overload or a hiperferritinemia is to overlook other causes for these conditions that may deserve particular and, eventually, more imperative attention and treatment.

1. Introducción

Tan abundante es el hierro en la corteza terrestre y tan peligroso cuando está libre, que el genoma humano tiene unos 400 genes (o sea un 2% del genoma) que codifican para proteínas vinculadas con su metabolismo. Esta actitud "defensiva" incide en que haya una cantidad mucho mayor de personas con ferropenia (unos 2.000 millones en el mundo, la mitad en estadio clínico de anemia) que con sobrecarga de hierro. Ambas patologías son detectables a través de un perfil de hierro básico (ferremia, transferrinemia, ferritinemia), pero mientras un componente ferropénico o inflamatorio (como en la anemia de los procesos inflamatorios) son definibles a partir de un perfil típico, las sobrecargas de hierro son,

frecuentemente, apenas sospechables a partir de un par de perfiles de hierro heterogéneos. De hecho, un porcentaje de saturación de la transferrina francamente elevado es altamente sugestivo de sobrecarga de hierro, pero una hiperferritinemia (incremento mucho más frecuente que el del porcentaje de saturación) puede acompañarse de cantidades de hierro en depósito normales, aumentadas o disminuidas. En la mayor parte de los pacientes la orientación es clara desde un principio, pero a veces es difícil decir con certeza si el paciente tiene o no una sobrecarga real de hierro, con las implicancias terapéuticas consecuentes.

Un poco arbitrariamente, la línea divisoria la pongo entre "**hiperferritinemias sin sobrecarga (franca de hierro)**" y "**sobrecargas de hierro**", los dos capítulos que desarrollo luego de una breve introducción sobre el **perfil de hierro**.

2. Perfil de hierro

El perfil de hierro básico incluye:

- la **ferremia** y la **transferrinemia**, reflejo del hierro plasmático y
- la **ferritinemia**, reflejo del hierro en depósito.

Además de ellos hay otros parámetros para evaluar el estado del hierro en el organismo: protoporfirina eritrocitaria libre o unida al zinc, receptor soluble de transferrina, hepcidinemia, evaluación de hem siderina y sideroblastos mediante la reacción de Perls en un frotis de médula ósea, resonancia nuclear magnética, etc., pero todos ellos se sitúan en una segunda línea diagnóstica.

2.1. Ferremia y transferrinemia

El **hierro plasmático** (3 mg) representa menos de una milésima parte del hierro corporal total (3-4 g). Es el hierro que está en tránsito desde células que expresan la ferroportina en su membrana plasmática (enterocitos, macrófagos, hepatocitos, eritroblastos terminales, trofoblastos placentarios) hacia las células que expresan el receptor de transferrina-1 (todas las células del organismo).

Mientras que el **egreso** del hierro plasmático está regulado por las necesidades de hierro de cada célula, reflejadas en el grado de expresión en su superficie del receptor de transferrina-1, su ingreso al plasma va a depender de la presencia o no de hepcidina sérica que, al unirse a su receptor, la ferroportina, bloquea su capacidad exportadora de hierro, y luego

ambas se internalizan para ser degradadas por ubiquitinación a nivel proteasómico.

A su vez, la síntesis de hepcidina en el hepatocito está regulada:

a) positivamente por

- el hierro sérico, vía receptor de transferrina-2,
- el hierro intra células estrelladas hepáticas, vía proteínas morfogénicas óseas-6 y -2,
- el componente inflamatorio, vía interleuquina 6, y

b) negativamente por

- - el hierro intra hepatocito, vía matriptasa y
- - la eritropoyesis inefectiva, vía eritroferrona.

Para atravesar membranas o para integrarse a la protoporfirina IX para constituir el hemo, el hierro debe estar en estado ferroso (Fe^{++}), mientras que para su transporte (transferrina) o almacenamiento intracelular (ferritina) debe estar en estado férrico (Fe^{+++}). Su oxidación al momento de ingresar al plasma es llevada a cabo por la hefestina (en el borde laterobasal del enterocito) o por la ceruloplasmina plasmática (o unida vía puente glicolípido a la membrana celular en el tejido nervioso), mientras que su reducción al egreso del plasma es llevada a cabo, intra endosomas invaginados, por la proteína Steap-3.

La **transferrina** es la proteína plasmática encargada de que el viaje del hierro en el plasma se haga en condiciones de extrema seguridad. La transferrina tiene una gran avidez por el hierro, y es capaz de transportar hasta dos átomos de hierro por molécula. O sea que en el plasma la transferrina puede estar en forma de:

- apotransferrina (50%): transferrina vacía de hierro,
- transferrina monoférrica (40%): transferrina que transporta sólo un átomo de hierro, o
- transferrina diférrica (10%): transferrina que transporta dos átomos de hierro.

O sea que 10 moléculas de transferrina, que podrían llegar a transportar hasta 20 átomos de hierro, en la práctica sólo transportan 6. Por eso decimos que el porcentaje de saturación normal de la transferrina es del 30%. El 70% de capacidad de transporte de hierro latente es un amplio margen de seguridad para que cualquier átomo de hierro libre en plasma, terriblemente tóxico, sea inmediatamente captado por la transferrina. En condiciones de sobrecarga de hierro, con saturaciones ya por encima del 80%, es posible detectar la presencia de cierta cantidad de

hierro libre en plasma (*non transferrin bound iron*). Como vimos en el ejemplo anterior, el **porcentaje de saturación de la transferrina** se calcula dividiendo la cantidad de hierro que la transferrina podría transportar si estuviese saturada al 100% (lo que se denomina su capacidad de transporte) por la cantidad que realmente transporta (ferremia).

Sabemos cómo se mide la ferremia, pero la capacidad de transporte puede medirse de dos maneras distintas:

- clásicamente, saturando la muestra con hierro, eliminando el excedente y dosando una nueva ferremia, y
- actualmente, en forma indirecta, dosando la concentración sérica de la transferrina y calculando, con una elemental regla de tres simple, la capacidad de transporte, sabiendo que 1 mg de transferrina sérica es capaz de transportar, con una saturación del 100%, 1.27 µg de hierro.

El problema es que, no infrecuentemente, los laboratorios informan el resultado de la "transferrinemia" como "capacidad de transporte" (o viceversa) o, peor aún, calculan el porcentaje de saturación de la transferrina dividiendo el valor de la ferremia por el de la transferrinemia, algo totalmente incorrecto. Si tenemos duda con respecto a la rotulación de los resultados informados, guiémonos por las unidades: si están en mg/dL seguramente el resultado numérico corresponde a la transferrinemia, y en este caso debemos hacer nosotros la regla de tres simple (en la práctica, multiplicar por 1.27 y acomodar la coma) para obtener la capacidad de transporte, que nos va a servir de denominador para calcular el porcentaje de saturación de la transferrina, con la ferremia como numerador.

La **ferremia** refleja la cantidad de hierro que hay en un momento determinado en el plasma, en tránsito desde su lugar de origen hacia su lugar de destino. La **transferrinemia**, en cambio, refleja la avidéz del organismo por el hierro: alta en caso de ferropenia, baja cuando no la hay.

La ferremia, además de su ritmo circadiano, tiene diversos factores moduladores, así como eventuales errores de procedimiento. O sea que es un dato débil, mientras que la transferrinemia, especialmente si es medida directamente (y no a partir de la capacidad de transporte), es un dato fuerte y de interpretación fidedigna. Con frecuencia, frente a perfiles séricos de hierro dudosos, es preferible guiarse por

la transferrinemia antes que por la ferremia.

Además, recordando que el **porcentaje de saturación** no es más que un cociente, siempre es de utilidad diferenciar si un cociente anormal se debe más a una alteración del numerador (ferremia) o del denominador (capacidad de transporte).

2.2. Ferritinemia

Una **ferritinemia baja** es, salvo en presencia de una carencia severa de ácido ascórbico, prácticamente sinónimo de ferropenia. La interpretación de una **ferritinemia normal o alta** puede ser, por el contrario, dificultosa, dada la variedad de causas que la pueden deparar.

2.2.1. Ferritina. Conceptos fisiológicos

Tan popular en la clínica médica como enigmática en sus orígenes, mecanismos regulatorios de síntesis y funciones (alguna vez me pregunté si no es un ñoqui, sin trabajo específico asignado), la ferritina sérica sigue envuelta en una nube de dudas y controversias.

La **ferritina** es una proteína eminentemente intracitoplasmática, de estructura globular compuesta por 24 cadenas de tipo H (pesadas: 183 aminoácidos, 21 kDa) y L (livianas: 175 aminoácidos, 19.5 kDa), en 25 combinaciones posibles (0-24 cadenas H, el resto L), con predominio de cadenas H en las ferritinas ácidas, abundantes en tejidos de alto requerimiento metabólico (corazón - *Hearth*), y de L en las básicas, abundantes en tejidos con mayor función de depósito (hígado - *Liver*).

Este caparazón proteico puede almacenar en su interior hasta unos 3.000-4.500 átomos de hierro en forma de hidroxifosfato férrico. El ingreso del hierro está manejado por las cadenas H, las únicas con capacidad de oxidar el hierro de ferroso a férrico (que es como se va a almacenar), mientras que las cadenas L participan en la mineralización del hierro ingresado. El egreso del hierro de la ferritina parece ser exclusivamente vía ferritinofagia en autofagolisosomas, cadalso al que la ferritina es llevada por la proteína Ncoa4 (*Nuclear receptor coactivator 4*). O sea que el camino de ingreso del hierro (a una **molécula** como la ferritina, a cualquier **célula** o al **organismo** en su conjunto) está frecuentemente más "alfombrado" que el de egreso.

Pero además de trabajar intracelularmente como reservorio de hierro, la ferritina sérica tiene otra

ocupación en sus horas libres. Como reactante de fase aguda positivo, integra ese grupo de proteínas séricas vinculadas, a la vez, con el metabolismo del hierro y con la lucha antiinfecciosa: la hepcidina (descrita originalmente como una proteína antibacteriana de origen hepático, de ahí su nombre), la transferrina (reactante de fase aguda negativo) y la lactoferrina, entre otras.

De hecho, la síntesis de la ferritina está regulada por condiciones tanto inflamatorias como vinculadas con el metabolismo del hierro:

- a nivel transcripcional por citoquinas inflamatorias: factor de necrosis tumoral- α , interleuquinas 1 β y 6, vía activación del factor nuclear κB ⁽¹⁾ y
- a nivel post transcripcional por las proteínas reguladoras del hierro (IRP1 y 2: *iron-responsive proteins*), que bloquean la traducción de su ARNm a nivel ribosómico uniéndose al elemento IRE (*IRP-responsive element*) que tienen en su región promotora a 5' del gen. Este mecanismo regulador parece ser válido a nivel macrofágico, pero no a nivel del hepatocito o de las células del epitelio intestinal⁽²⁾.

La **ferritina sérica**, aparente hija descarriada de la ferritina intracitoplasmática, parecería estar vagando por el plasma sin saber bien qué hacer ni para dónde ir. Son más las dudas que las certezas.

Parece certero que la ferritina sérica está compuesta casi exclusivamente por cadenas L (las H serían sólo una minoría), que las cadenas L están glicosiladas para garantizarle a la ferritina una vida media más prolongada (tienen un sitio de N-glicosilación cerca de su extremo amino, responsable del aumento de su peso molecular de 19.5 a 23 kDa), y que prácticamente está vacía de hierro. Sus cadenas están codificadas por los mismos genes (*FTL* y *FTH*) que la ferritina citoplasmática, de la que parece ser su versión "externalizada". Y aquí comienzan las dudas.

¿Cómo llega la ferritina intracitoplasmática al plasma? No parece haber un mecanismo de secreción convencional, vía retículo endotelio, ya que ni las cadenas L ni las H tienen un péptido señal. Pese a ello sí parecería haber un pasaje por el aparato de Golgi para ser glicosilada, aunque Golgi y glicosilación no son estrictamente sinónimos (la albúmina pasa por el Golgi y en plasma no está glicosilada) y en ratones la ferritina sérica parece no estar glicosilada⁽²⁾.

Sí parecería haber un mecanismo de secreción no convencional (*unconventional protein secretion*) vía

vesículas extracelulares o, particularmente, lisosomas. Una hipótesis, a partir de modelos murinos, postula que un contingente especializado de la ferritina citoplasmática es destinado a una actividad protectora del hierro reactivo en los lisosomas. Este contingente ferritínico, con cadenas tanto H como L y conteniendo hierro, termina siendo liberado al plasma por vía lisosómica y rápidamente recaptado por células que expresan receptores de cadena H (como parece ser el caso del receptor de transferrina 1, con especificidad por cadenas H, o la proteína Scara5, con mayor preferencia por las cadenas L que H)⁽³⁾, quedando en el plasma sólo la ferritina pobre en cadenas H, o sea rica en cadenas L y, ¿por ende?, pobre en hierro⁽²⁾.

Por el contrario, la ferritina sérica no glicosilada posiblemente provenga de la lisis celular y sea realmente una proteína intracitoplasmática vertida "patológicamente" hacia el plasma.

¿Desde qué células es externalizada fisiológicamente la ferritina sérica? Clásicamente se postula que desde macrófagos y hepatocitos, pero en el mismo modelo murino mencionado antes, la ferritina sérica parece sólo provenir de macrófagos y de células del epitelio tubular renal (¿reabsorción?), no de hepatocitos⁽²⁾.

¿Qué función cumple la ferritina en el plasma? Parece más vinculada con procesos antiinflamatorios (por ejemplo promover la netosis a partir de la unión a Msr1, su receptor específico en neutrófilos), inmunológicos, de señalización, de angiogénesis, etc.⁽³⁾ que con el metabolismo del hierro (¿secuestro de hierro libre no unido a transferrina, función redundante con la de la apotransferrina?)⁽¹⁾.

Tal vez guarde relación con el metabolismo del hierro allende la barrera hemato-encefálica, como sugiere la acumulación cerebral patológica de hierro, especialmente en ganglios basales -pero con hipoferritinemia de este lado de la barrera-, con clínica extrapiramidal, en familias con neuroferritinopatías por mutaciones con alteración del encuadre en el exón 4 -último- del gen *FTL*⁽⁴⁻⁶⁾ (Tabla 2).

2.2.2. Hiperferritinemia. Mecanismos fisiopatológicos

Se repite con frecuencia que, en ausencia de patologías inflamatorias, la ferritina sérica es reflejo fiel del hierro en depósito: cada $\mu g/L$ de ferritina sérica correlaciona con 8 mg de hierro en depósito. Lo que no queda del todo claro es si la correlación es con el

hierro total en el organismo o específicamente con el hierro en depósito intramacrofágico⁽²⁾. Así parece sugerirlo la discrepancia entre los niveles de ferritina en las talasemias transfusión y no transfusión dependientes, con acumulación del hierro predominantemente en macrófagos y hepatocitos respectivamente. La correlación "imperfecta" en las talasemias no transfusión dependientes sugiere que la ferritinemia refleja más fielmente los depósitos macrofágicos que los parenquimatosos.

Además de incrementar su concentración sérica en respuesta a mecanismos "fisiológicos", ocasionalmente la ferritina también puede aumentar en plasma en condiciones "patológicas" de citólisis, por simple "vaciamiento" del contenido citoplasmático. En este caso la ferritina tiene proporciones variables de cadenas H y L y, al no haber pasado evidentemente por el aparato de Golgi, no está glicosilada, con una vida media consecuente más corta. La circunstancia de que sólo la ferritina glicosilada se une a la lectina concavalina-A permite su dosaje diferencial. Normalmente un 50-80% de la ferritina sérica está glicosilada, pero en la enfermedad de Still, por ejemplo, su porcentaje es menor del 20%⁽⁷⁾.

3. Perfiles de hierro anormales

Distintas alteraciones en un perfil de hierro básico pueden orientarnos hacia 4 panoramas diferentes:

- a) **evidencia** de componente ferropénico: ferremia baja, transferrinemia elevada, porcentaje de saturación francamente disminuido y ferritinemia baja.
- b) **evidencia** de componente inflamatorio: ferremia baja (por hiperhepcidinemia), transferrinemia baja, porcentaje de saturación más o menos normal, ferritinemia normal o elevada.
- c) **sugerencia** de sobrecarga de hierro: ferremia aumentada, transferrinemia algo baja, porcentaje de saturación francamente (> 50-60%) aumentado, ferritinemia en general aumentada. Léase: el aumento del porcentaje de saturación predomina por sobre el de la ferritinemia.
- d) **sugerencia** de hiperferritinemia secundaria (reactiva) o primaria (hereditaria): ferritinemia aumentada, con porcentaje de saturación de la transferrina normal o apenas aumentado (digamos entre 40 y 60%, habitualmente oscilante, ya sea a lo largo del tiempo en un mismo paciente o en distintos pacientes con igual patología). Léase:

el aumento de la ferritinemia predomina por sobre el del porcentaje de saturación.

Por eso, un poco arbitrariamente, al panorama d) lo voy a mencionar como "**hiperferritinemia sin sobrecarga (franca) de hierro**" (Sección 3.1, Tabla 1), mientras que al c) lo voy a rotular como "**sobrecarga de hierro**" (Sección 3.2, Tabla 3), dado que aquí la elevación del porcentaje de saturación es franca.

Un **porcentaje de saturación de la transferrina** francamente elevado es sinónimo de sobrecarga de hierro, pero la inversa no lo es: hay sobrecargas de hierro con porcentajes no elevados. Con la **ferritinemia**, en cambio, todas las variantes son posibles, desde hiperferritinemias severas sin la menor sobrecarga de hierro, hasta sobrecargas de hierro con ferritinemias normales. Las mayores "discrepancias" entre perfil de hierro y sobrecarga real las vamos a encontrar sobre todo en el capítulo de las hiperferritinemias reactivas, pero también en el de las sobrecargas de hierro no hemocromatósicas.

Más que el "jardín de los senderos que se bifurcan" de los algoritmos, es la conjunción de una serie de enfoques diagnósticos lo que más ayuda en la orientación diagnóstica: clínica (siempre soberana), perfil de hierro, presencia o no de anemia, el patrón de herencia, etc.

De presentar el paciente **anemia**, hay que tener en cuenta que:

- nunca deparan anemia ni las hemocromatosis ni las hiperferritinemias aisladas por mutaciones en el gen *FTL*.
- siempre está presente, y más bien severa -habitualmente por eritropoyesis inefectiva-, en las sobrecargas de hierro secundarias.
- también está presente -anemia hierro restricta- en las sobrecargas de hierro primarias no hemocromatósicas (en forma latente en la enfermedad por ferroportina, instalándose sólo al iniciar tratamiento quelante con sangrías demasiado frecuentes).
- su presencia en las hiperferritinemias reactivas dependerá en cada caso de la patología de base, con anemia de los procesos inflamatorios como la más característica.

Y respecto al **patrón de herencia**, no hay que olvidar que varias de las sobrecargas de hierro genéticamente determinadas (mutaciones en *SLC40A1*, *FTL* y *FTH*), aunque raras, son de herencia autosómica dominante, así que nunca hay que dejar de armar un

buen árbol genealógico.

3.1. Hiperferritinemia sin sobrecarga (franca) de hierro

El tema de los diagnósticos diferenciales en pacientes con hiperferritinemia ha sido revisado recientemente por diversos autores⁽⁸⁻¹⁶⁾. Comprende dos grandes capítulos (Tabla 1):

- causas genéticas (Sección 3.1.1. "Hiperferritinemias aisladas") y
- causas adquiridas (Sección 3.1.2. "Hiperferritine-

mias reactivas").

3.1.1. Hiperferritinemia aislada (congénita)

Engloba 2 patologías:

- el **síndrome hiperferritinemia hereditaria con cataratas**, y
- la **hiperferritinemia benigna**, mucho menos frecuente que la anterior.

El gen *FTL* es prolijo en cuanto a sus mutaciones y prolífico en cuanto a la variedad de cuadros clínicos

Tabla 1. Causas de hiperferritinemia sin sobrecarga (franca) de hierro

Genéticas	Por aumento de síntesis, con un 100% de apoferritina glicosilada (ferritina L) = hiperferritinemia aislada:
	<ul style="list-style-type: none"> • síndrome hiperferritinemia/cataratas congénitas • hiperferritinemia "benigna"
Adquiridas "reactivas"	Por aumento de la síntesis/secreción, con predominio de apoferritina glicosilada (ferritina L):
	<ul style="list-style-type: none"> • causas "inflamatorias" • síndrome metabólico, DIOS (dysmetabolic iron overload syndrome) • etilismo • neoplasias: histiocitosis maligna, carcinomas de pulmón, mama, ovario, riñón, linfoma, liposarcoma • enfermedad de Gaucher • histiocitosis reactiva • (porfiria cutánea tarda)
	Por aumento de la liberación desde células dañadas (citólisis), con presencia tanto de ferritina glicosilada como no glicosilada:
	<ul style="list-style-type: none"> • esteatosis hepática y esteatohepatitis • hepatitis viral crónica • cirrosis hepática • necrosis hepática masiva por sepsis, hepatitis aguda o daño tóxico • patologías autoinmunes • infecciones agudas o crónicas • infarto agudo de miocardio • infarto esplénico
	La subclasificación de las patologías "reactivas" según su mecanismo fisiopatológico más probable (aumento de síntesis/secreción vs. citólisis) es un poco arbitrario y de ninguna manera estricto. En cursiva figuran algunas patologías que, con más frecuencia, suelen, aunque no siempre, acompañarse de una sobrecarga leve/moderada de hierro. La porfiria cutánea tarda figura entre paréntesis porque su relación con el hierro, su factor predisponente más importante, es sólo unidireccional.

Tabla 2. Defectos en el gen *FTL*

Patología	Herencia	Tipo de mutación	Ferritinemia
síndrome hiperferritinemia cataratas	dominante	en IRE a 5'	elevada
hiperferritinemia benigna	dominante	con sentido equivocado en exón 1	elevada
neuroferritinopatía	dominante	con alteración del encuadre en exón 4 (último)	< 12 µg/L
deficiencia de ferritina	dominante	en el codón de inicio o que afecta el empalme,	< 12 µg/L
deficiencia de ferritina	recesiva	sin sentido	< 1 µg/L

que ellas deparan⁽¹⁷⁾:

Fisiológicamente, en caso de ferropenia una cantidad mayor de IRPs 1 y 2 se unen al IRE (único) presente a 5' de los ARNm de las cadenas de ferritina, bloqueando su traducción a nivel ribosómico. En consecuencia, mutaciones en el IRE a 5' de los genes de ferritina van a impedir la correcta unión de las IRPs, deparando una hiperproducción descontrolada de cadenas de ferritina. Pero mientras que la hiperproducción de cadenas livianas (mutaciones en el IRE de *FTL*) son inocentes (síndrome de hiperferritinemia cataratas), la hiperproducción de cadenas pesadas (mutaciones en el IRE de *FTH*, un solo caso descrito) sí cursa con sobrecarga de hierro, algo lógico teniendo en cuenta que las cadenas H son las que tienen actividad ferroxidante, imprescindible para que el hierro pueda ingresar al caparazón ferroportínico.

En el síndrome hiperferritinemia cataratas el exceso de ferritina plasmática termina depositándose en el cristalino, determinando, como única manifestación clínica, cataratas bilaterales en edades tempranas y con características oftalmológicas específicas, pero sin la menor sobrecarga de hierro.

Una **hiperferritinemia aislada franca** acompañada de estas **cataratas precoces** en el marco de un **patrón de herencia dominante** es altamente sugestivo y prácticamente diagnóstico del **síndrome hiperferritinemia cataratas**, sin necesidad imprescindible de recurrir al estudio genético para su confirmación. Su única conducta terapéutica es la resolución quirúrgica de las cataratas.

En ausencia (confirmada por oftalmólogo) de cataratas, puede tratarse de una **hiperferritinemia benigna**, mucho menos frecuente, por mutaciones con sentido equivocado en el exón 1 (T30I) del gen *FTL*⁽¹⁸⁾. Aquí sí, el estudio genético es necesario para su confirmación, pero tampoco depara patología clínica ni requiere tratamiento.

Por el contrario, las **neuroferritinopatías**⁽¹⁵⁾ cursan con niveles bajos de ferritina en sangre, pero con depósitos de ferritina y de hierro del otro lado de la barrera hematoencefálica.

3.1.2. Hiperferritinemias "reactivas"

Concepto fundamental: la hiperferritinemia "reactiva" es mucho más frecuente que la vinculada con una sobrecarga de hierro, su espectro diagnóstico mucho más amplio y complejo y su ámbito más clí-

nico que hematológico. Como hematólogos no nos podemos permitir no sospechar una posible porfiria cutánea tarda o un Gaucher, pero lo más probable es que el paciente sea portador de una hepatopatía (ética, viral, etc.), de un síndrome metabólico (sin o con cierto grado leve de sobrecarga de hierro: DIOS *-dysmetabolic iron overload syndrome-*), síndrome de ovario poliquístico, o de un listado amplio de patologías inflamatorias, infecciosas o autoinmunes. El resto del cuadro clínico nos va a orientar en la estrategia a seguir en cada caso. En la frondosidad de este bosque de diagnósticos diferenciales hay que tratar de no perder de vista una correlación lógica entre la severidad de la(s) patología(s) de base y los niveles de la hiperferritinemia.

Más del 40% de los pacientes con hiperferritinemia tienen más de una causa que la justifique⁽⁷⁾, todas adquiridas o, eventualmente, con la colaboración de algún defecto hereditario sin relevancia clínica per se, pero que puede aportar algún granito de arena a los niveles de ferritinemia: típicamente patología clínica "reactiva" acompañada de la presencia mono o bialélica de la mutación HFE leve (H63D), suficiente, quizás, para agravar algo el perfil férrico, pero de ninguna manera para deparar un patrón hemocromatósico. Es frecuente que, después de un estudio más o menos exhaustivo, no se encuentre patología clínica evidente que justifique la hiperferritinemia. Entonces uno puede enfocar hacia otras causas de **hiperferritinemia sin evidencia (franca) de sobrecarga de hierro**, o hacia **sobrecargas** con perfiles de hierro complejos, como las **no hemocromatósicas**. Pero de no tener éxito tampoco por estos territorios, hay que recordar que el de las hiperferritinemias reactivas es un capítulo que nunca se cierra, ya sea porque no se pudo/supo diagnosticar correctamente una patología responsable, o porque ésta, "silente" de entrada, evidente sólo a través de sus reactantes de fase aguda (ferritinemia), recién más tardíamente aflora con el resto de su cuadro clínico (un cáncer oculto como patología más típica, o una enfermedad reumatológica de instalación insidiosa). Por eso, descartados, hasta donde se pueda, otros diagnósticos, el paciente puede quedar con el rótulo, siempre provisorio, de **"hiperferritinemia reactiva de etiología -aún- no identificada"**, con la tranquilidad de la no necesidad, al menos inmediata, de un tratamiento quelante, pero fusil en mano a la espera de ver por dónde puede saltar la liebre.

3.1.2.1. Hepatopatías

Sin lugar a dudas, el hepatocito es la célula más compleja del organismo. Hepatopatías crónicas (hígado graso, hepatopatía etílica, viral, cirrosis, etc.) suelen cursar con alteración de los parámetros del hierro, frecuentemente con cierto grado de sobrecarga, y gran dificultad para definir qué es causa y qué consecuencia. Seguramente algo de círculo vicioso hay en esta relación entre hepatocito y hierro y, obviamente, toda hepatopatía amerita un estudio del perfil del hierro, así como toda alteración en el perfil de hierro amerita, al menos, un hepatograma.

3.1.2.2. Síndrome metabólico

Lo habitual en estos pacientes con una combinación de hipertensión, diabetes, hipertrigliceridemia, obesidad, esteatohepatitis y/o hígado graso, es que presenten una hiperferritinemia acompañada de un porcentaje de saturación de la transferrina normal (o ligeramente aumentado, en general más por disminución del denominador que por aumento del numerador). En algunos pacientes puede estar presente una sobrecarga real de hierro (DIOS: *dysmetabolic iron overload syndrome*) que, obviamente, tiene que ser confirmada fehacientemente. Lamentablemente, en muchos trabajos se rotula a estos pacientes como "portadores de una sobrecarga de hierro", con la consecuente indicación quelante, por el sólo hecho de presentar una ferritinemia elevada. Recomendación salomónica frecuente en estos pacientes con perfil de hierro dudoso: proponerles ser dadores altruistas de sangre.

3.1.2.3. Porfirias

Hierro es mala palabra en las **porfirias erosivas crónicas**, particularmente la **cutánea tarda** (PCT). No es que ésta predisponga a la sobrecarga de hierro, sino que el hierro es, por mucho, el factor adquirido más importante, con presencia o no de un defecto en el gen *UROD*, en la fisiopatología de sus formas hereditaria y esporádica, respectivamente. Por este motivo las mutaciones hemocromatósicas son más frecuentes en pacientes con PCT que en la población general: 20% de los pacientes con PCT son homocigotas para la mutación HFE C282Y y 7% doble heterocigotas HFE C282Y y H63D.

En presencia de un exceso de hierro, el citocromo p450 convierte al uroporfirínógeno en uroporfometeno, que la uroporfirínógeno decarboxilasa adopta como sustrato, pero, sin poder decarboxilarlo, por lo que termina bloqueada e inhibida. Prácticamente no hay

porfiria cutánea tarda sin cierto grado de sobrecarga de hierro, y las sangrías, originalmente indicadas como tratamiento sintomático para disminuir los niveles de porfirinas séricas, demostraron ser patogénicamente efectivas al disminuir también los niveles de hierro.

3.2. Sobrecarga de hierro

Dado que la cantidad de hierro en el organismo se regula sólo por ingreso, el común denominador de todas las sobrecargas de hierro es un ingreso excesivo de hierro por vía enteral o, eventualmente, parenteral (transfusiones).

Las sobrecargas de hierro las clasificamos en primarias y secundarias (Tabla 3). Las **sobrecargas primarias** son debidas a mutaciones en genes de proteínas ferrohemostáticas, o sea vinculadas con el metabolismo y la regulación del hierro. Las **sobrecargas secundarias** lo son a diferentes patologías, hereditarias o no hereditarias, que determinan una alteración funcional de las proteínas ferrohemostáticas. Tal como vemos en la tabla 3, dejando de lado las sobrecargas secundarias focalizadas, en todas las demás hay una sobrecarga sistémica generalizada, sospechable/detectable a través del perfil de hierro, eventualmente con el apoyo de la evaluación de la concentración hepática de hierro. Típicamente en las **sobrecargas primarias hemocromatósicas** y frecuentemente en las **secundarias sistémicas**, el porcentaje de saturación de la transferrina elevado es el dato orientador más importante, pero en las **sobrecargas primarias no hemocromatósicas** el perfil de hierro suele ser más heterogéneo y prestar a confusión. En esa puja inflacionaria entre porcentaje de saturación de la transferrina y ferritinemia, la elevación del primero predomina en las sobrecargas primarias hemocromatósicas, mientras que la segunda es más universal en las sobrecargas primarias no hemocromatósicas. En principio podemos decir que el patrón oro de una sobrecarga de hierro sistémica es la concentración hepática de hierro (LIC: *liver iron concentration*), aunque rara vez sea necesario llegar a ella para confirmar su presencia.

3.2.1. Sobrecarga de hierro primaria

Las sobrecargas primarias de hierro pueden ser hemocromatósicas o no hemocromatósicas. En las **hemocromatósicas** el defecto radica en genes vinculados con la regulación de la absorción intestinal de hierro. En las **no hemocromatósicas**, en genes vinculados con el ingreso, transporte y egreso del hierro plasmático y con su almacenamiento.

Tabla 3. Causas de sobrecarga de hierro

Primarias: por mutaciones en genes de proteínas ferrohomeostáticas			
Hemocromatosis	Del adulto	<i>HFE</i>	Recesiva. Asociada generalmente a cofactores adquiridos
		<i>TFR2</i>	Recesiva
		<i>SLC40A1</i>	Dominante (mutaciones con ganancia de función) Hepsidina aumentada
	Juvenil	<i>HJV</i>	Recesiva (2ª a mutaciones en <i>PIGA</i> ⁽¹⁹⁾)
		<i>HAMP</i>	Recesiva
Enfermedad por ferroportina	<i>SLC40A1</i>	Dominante (mutaciones con pérdida de función)	
Aceruloplasminemia	<i>CP</i>	Recesiva (2ª a mutaciones en <i>PIGA</i> ⁽¹⁹⁾)	
A / hipotransferrinemia	<i>TF</i>	Recesiva	
Deficiencia de Steap3	<i>STEAP3</i>	Recesiva	
Deficiencia de DMT1	<i>DMT1</i>	Recesiva	
Mutación IRE a 5' <i>FTH</i>	<i>FTH</i>	Dominante ⁽²⁰⁾	
Secundarias a patologías que inducen una expresión alterada de las proteínas ferrohomeostáticas			
Sistémicas	Aporte enteral/parenteral excesivo. Ej: talasemias transfusión dependientes		
	Eritropoyesis inefectiva	Talasemias no transfusión dependientes	
		Anemias diseritropoyéticas congénitas	
		Anemias sideroblásticas hereditarias (+ sobrecarga focalizada mitocondrial)	
		Otras eritropatías hereditarias: deficiencia PK, xerocitosis hereditaria, etc.	
Hepatopatía gestacional aloinmune ("hemocromatosis neonatal aloinmune")			
Focalizadas	Anemias sideroblásticas hereditarias	mitocondrias (+ sobrecarga sistémica)	
	Ataxia de Friedreich	mitocondrias	
	Hepatopatías crónicas	parénquima, mesénquima (DIOS: dysmetabolic iron overload syndrome)	
	Síndrome metabólico	sistema retículo endotelial	
	(Anemia) procesos inflamatorios	sistema retículo endotelial	
	Neuroferritinopatías	citosol (ganglios basales)	
	Enf. neurodegenerativas adquiridas	ganglios basales (Alzheimer, Parkinson, etc.)	
Hemosiderosis pulmonar primaria	pulmón		

3.2.1.1. Sobrecarga de hierro primaria hemocromatósica

Las hemocromatosis representan:

- a) un **síndrome clínico hereditario causado por los efectos tóxicos del hierro en órganos parenquimatosos**: es una entidad bioquímica -estadío 1- o clínica -estadío 2-. El defecto genético por sí solo -estadío 0-, particularmente en las mutaciones *HFE*, *NO* define hemocromatosis, sólo predisposición.
- b) **por falla en la prevención del ingreso no deseado de hierro al plasma**: tanto la incorporación de hierro al organismo como al plasma se regulan por ingreso, no por egreso.
- c) **en ausencia de requerimientos eritropoyéticos aumentados**: descarta formas secundarias de sobrecarga de hierro que también cursan con

hipohepcidinemia.

Actualmente se propone eliminar el adjetivo "hereditaria" de su denominación porque no existe la hemocromatosis adquirida⁽²¹⁾: la patología clínica adquirida que más se le asemeja es la hepatopatía aloinmune gestacional (antes mal llamada "hemocromatosis neonatal"), en que la hipohepcidinemia se acompaña, entre otros defectos, de hipotransferrinemia, con un cuadro clínico muy complejo y severo.

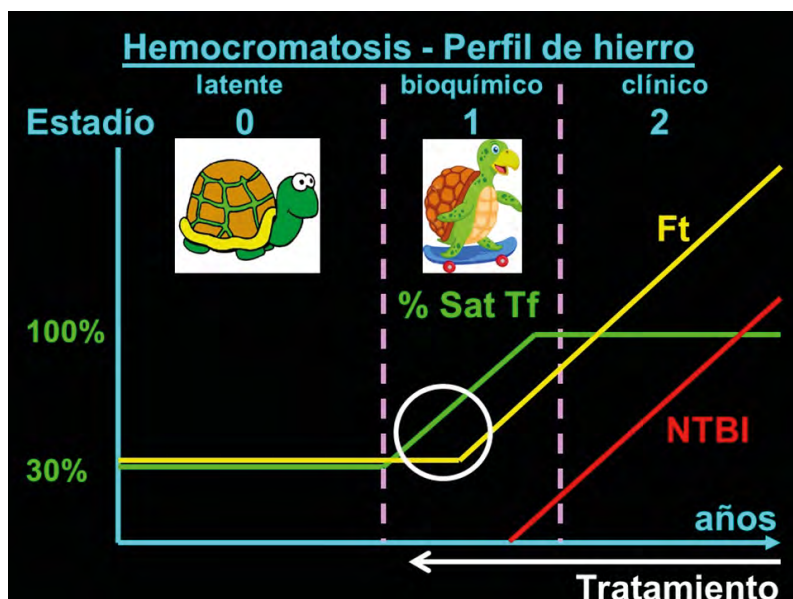
La característica definitoria de las hemocromatosis es una **actividad descontrolada de la ferroportina** (habitualmente por déficit de hepcidina, pero también puede ser por mutaciones con ganancia de función en el gen *SLC40A1*, que codifica para la ferroportina). Esta actividad descontrolada de la ferroportina depara un vaciamiento del hierro desde las células que la

expresan en su membrana (macrófagos, enterocitos, etc.), hacia el plasma. El de los macrófagos es hierro reciclado, pero el de los enterocitos es hierro captado desde la luz intestinal, normalmente a la espera del control de "migraciones" en la membrana basolateral, a cargo de la hepcidina, que es la que autoriza o no su ingreso real al organismo. Según el grado de hiperactividad de la ferroportina el ingreso de hierro "excedente" (por encima de los requerimientos basales) va a ser leve (mutaciones *HFE*, hemocromatosis del adulto típica), intermedio (mutaciones *TFR2* o *SLC40A1*) o alto (mutaciones *HJV* o *HAMP*, hemocromatosis juvenil). Y este "excedente" diario de hierro comienza a ingresar al organismo desde el momento mismo de la activación funcional del intestino (nacimiento), ya que, durante el embarazo, al menos en sus primeras etapas, el destino prioritario del hierro materno es la placenta y no el feto.

En la hemocromatosis *HFE* (por mutaciones en

el gen *HFE*), una de las variantes más leves de hemocromatosis, este "excedente" diario de hierro que se va incorporando al organismo no modifica ningún parámetro del perfil de hierro (estadio 0) durante años o décadas (Figura 1), hasta que comienza a ser evidente a través de un aumento de la ferremia y, en consecuencia, del porcentaje de saturación de la transferrina (estadio 1). Dado que en las hemocromatosis hay un vaciamiento compulsivo del hierro macrófágico, precisamente el que, en principio, más correlaciona con la ferritina sérica, es lógico, entonces, que el incremento de la ferritina sea más tardío que el inicio del incremento de la ferremia y del porcentaje de saturación: la ferritina recién comienza a elevarse cuando el porcentaje de saturación de transferrina supera el 70-80%. Tan es así, que la situación inversa, elevación de la ferritina sin elevación franca de la ferremia ni del porcentaje de saturación de la transferrina, es absurda

Figura 1. Hemocromatosis estadio 0 es cuando sólo está presente el defecto genético y la acumulación de hierro aún no es suficiente para deparar ninguna alteración en el perfil de hierro, mucho menos clínica. Dado que en la hemocromatosis *HFE* esta acumulación es muy lenta y habitualmente requiere de la concurrencia de otros factores adquiridos para alcanzar niveles de notoriedad, algo que sólo ocurre en una fracción (10-50% según los autores) de los individuos portadores que nacen con el defecto genético, tal vez no sea conveniente rotular de "hemocromatósicos" a estos pacientes, sino sólo de portadores del defecto genético que predispone a dicha condición. **Hemocromatosis estadio 1** es cuando el perfil de hierro ya está alterado, pero aún sin consecuencias clínicas, que definen al **estadio 2**. Y el círculo blanco en el estadio 1 resalta cómo el aumento en el porcentaje de saturación de la transferrina antecede al comienzo del aumento de la ferritina. Y dado que en la hemocromatosis *HFE* este estadio 1 suele tardar años en alcanzar, eventualmente, el estadio 2, éste es el momento de detectarla mediante una medición cada tanto (¿unos 3-5 años?) del porcentaje de saturación de la transferrina que, de paso, nos va a destapar una cantidad muchísimo mayor de pacientes con ferropenia (latente o clínica).



en el marco de un cuadro hemocromatósico. Es muy didáctico comparar los cuadros clínicos y bioquímicos de las dos entidades que integran las **sobrecargas de hierro ferroportínicas**:

- hemocromatosis **síndrome hemocromatósico** por **hiperactividad** de la ferroportina,
- enfermedad por ferroportina **síndrome ferroportínico** por **hipoactividad** de la ferroportina.

Cara y cruz de una misma moneda, ambos defectos genéticos, funcionalmente opuestos, terminan determinando, por mecanismos fisiopatológicos bien diferentes, sobrecargas sistémicas de hierro.

La tabla 4 contrasta las características fisiopatológicas y clínicas de ambas.

3.2.1.1.1. Sobrecarga de hierro primaria hemocromatósica HFE

La hemocromatosis HFE es, seguramente, la más leve de las hemocromatosis y la única con penetrancia baja. Penetrancia baja significa que el defecto genético no es sinónimo estricto de patología clínica: muchos pacientes pueden llegar a morir de viejos sin padecer el menor trastorno por su defecto genético... de no cruzarse en la vida con factores desen-

cadenaantes o agravantes. Ejemplos de patología con penetrancia baja son la deficiencia de G6PD clase B, la porfiria intermitente aguda, la porfiria cutánea tarda y la hemocromatosis HFE. En las dos primeras el rayo en medio de un día de sol puede ser provocado, respectivamente, por situaciones oxidantes (drogas, infecciones) -deficiencia G6PD- o activantes de la ALA sintasa-2 -PIA-. En las dos últimas, una predisposición genética suele requerir la contribución de factores adquiridos para que una enzima (UROD) o un metabolito (hierro), respectivamente, alcancen un nivel crítico (mínimo de actividad / máximo de acumulación) para deparar el cuadro clínico. La porfiria cutánea tarda es un caso extremo, ya que el defecto genético no sólo no es suficiente, sino que suele ni ser necesario para deparar cuadro clínico: de hecho, es una patología más frecuentemente adquirida que hereditaria (75 vs. 25% de los casos). En la hemocromatosis HFE el defecto genético suele no ser suficiente para generar una sobrecarga de hierro bioquímica (estadio 1) o clínica (estadio 2), pero sí es necesario para deparar el patrón de sobrecarga de hierro típico, detalle de extrema importancia diagnóstica: aumento primario del porcentaje

Tabla 4. Síndromes ferroportínico y hemocromatósico: fisiopatológica y clínicamente opuestos.

Síndrome hemocromatósico		Síndrome ferroportínico	
Actividad aumentada de ferroportina por hipohepcidinemias o por mutaciones en <i>SLC40A1</i> con ganancia de función		Actividad disminuida de ferroportina por mutaciones en <i>SLC40A1</i> con pérdida de función	
Egreso irrestricto de hierro desde enterocitos y macrófagos hacia el plasma		Retención de hierro en macrófagos (y enterocitos, que se descaman)	
Aumento consiguiente de la ferremia y del porcentaje de saturación de la transferrina		Ferremia baja y porcentaje de saturación de la transferrina bajo, normal o alto según la edad del paciente	
Incremento ulterior de la ferritina sérica, reflejo de los depósitos de hierro a nivel parenquimatoso		Hiperferritinemia marcada +++ (no tiene valor predictivo como indicador de depósitos parenquimatosos de hierro)	
Depósito de hierro a nivel de células parenquimatosas (hepatocitos, miocardiocitos, etc.)		Depósito de hierro en macrófagos (SRE) Poco depósito de hierro (secundario) a nivel parenquimatoso	
Hepcidinemia baja (aumentada en caso de mutaciones en <i>SLC40A1</i> con ganancia de función)		Hepcidinemia elevada	
PBH	- hepatocitos llenos de hierro - células de Kupffer vacías de hierro	PBH	- células de Kupffer llenas de hierro - hepatocitos con menor cantidad de hierro que las células de Kupffer
RNM	- hígado negro (por hepatocitos llenos de hierro) - bazo blanco (por macrófagos vacíos de hierro)	RNM	- hígado gris (por hepatocitos con depósito moderado de hierro) - bazo negro (por macrófagos muy llenos de hierro)
Franca mejoría con sangrías terapéuticas perfectamente controladas		Franca tendencia a la anemia ferropénica en caso de sangrías terapéuticas frecuentes (semejanza con IRIDA)	
Herencia autosómica: - recesiva (con baja penetrancia en caso de mutaciones <i>HFE</i>) - dominante en la hemocromatosis por ferroportina		Herencia autosómica dominante	

de saturación de la transferrina vs secundario de la ferritinemia, hígado/hepatocitos llenos de hierro vs bazo/macrófagos y células de Kupffer vacíos de hierro, características típicas de una sobrecarga hemocromatósica.

Genéticamente las mutaciones en el gen *HFE* podemos clasificarlas en 2 categorías genotípicas: leves y severas (Tabla 5).

La mutación *HFE* H63D es de alta frecuencia génica y distribución universal. La mutación *HFE* S65C es de baja frecuencia, descrita en el área mediterránea. Tres son los genotipos severos descritos:

- *HFE* C282Y, con una frecuencia génica muy alta en el noroeste europeo, pero decreciente a medida que nos acercamos a regiones mediterráneas.
- *HFE* con mutación que depare genotipo0 (por ejemplo: *HFE* R74X), muy raras,
- *HFE* delecionado, la causa más frecuente de hemocromatosis en la isla de Cerdeña.

Un pedido de estudio de las mutaciones del gen *HFE* implica investigar habitualmente la presencia o no de las mutaciones C282Y y H63D. Algunos laboratorios también incluyen la mutación S65C.

Para que un paciente tenga posibilidad de padecer un cuadro clínico hemocromatósico se requiere la presencia bialélica, en cualquier tipo de combinación, de **dos defectos severos**.

3.2.1.1.1.1. Sobrecarga de hierro primaria hemocromatósica *HFE* C282Y bialélico

O sea que, de todas las combinaciones posibles de resultados de las mutaciones estudiadas habitualmente, sólo la condición *HFE* C282Y/C282Y es confirmatoria de hemocromatosis. Los demás resultados posibles los voy a comentar en la sección siguiente. Confirmado el diagnóstico de hemocromatosis, no queda más que estudiar la extensión de la sobrecarga así como sus eventuales complicaciones, e iniciar el tratamiento quelante con sangrías.

Con respecto al estudio familiar, ambos padres y todos los hijos van a ser, por lo menos, heterocigotas obligados. O sea que es muy poco probable que un

estudio genético de los mismos nos depare sorpresas. Además, como ocurre en los manicomios, ni son todos los que están ni están todos los que son:

a) dada la baja penetrancia, lo más probable es que un paciente con la mutación *HFE* C282Y bialélica no llegue a tener problema bioquímico (y mucho menos clínico) en toda su vida, y

b) un paciente sin presencia de las mutaciones *HFE* C282Y ni H63D bien puede llegar a tener sobrecarga de hierro por otras causas genéticas o adquiridas.

Dada que la hemocromatosis *HFE* C282Y/C282Y es una hemocromatosis del adulto, de muy lenta progresión, alcanza con un control del porcentaje de saturación de la transferrina cada ¿3-5? años para detectar una sobrecarga de hierro hemocromatósica en estadio I (bioquímico), antes de que depare trastornos clínicos (estadio 2), con indicación, ahora sí, de iniciar el tratamiento que corresponda, independientemente de cuál sea el resultado del estudio genético.

Con respecto a los hermanos, según Mendel el 50% debe ser heterocigota, el 25% normal y el 25% homocigota: el propósito ya lo es, pero bien puede serlo también otro hermano.

Pero la última palabra la tiene, siempre, el porcentaje de saturación de la transferrina. El estudio genético anormal o normal en los familiares del propósito puede generar tanto ansiedad desmedida como sensación de falsa seguridad, respectivamente.

3.2.1.1.1.2 Sobrecarga de hierro primaria hemocromatósica no *HFE* C282 bialélico

Tengamos siempre presente que la presencia bialélica de genotipos *HFE* severos (C282Y/C282Y) depara una patología de baja penetrancia: sólo algunos van a alcanzar estadio bioquímico (1) y sólo unos pocos estadio clínico (2). Los porcentajes respectivos referidos en la literatura son de gran variabilidad, seguramente por diferencias en las metodologías utilizadas para calcularlos.

Cualquier otra combinación de genotipos severos o leves va a tener una penetrancia aún mucho menor,

Tabla 5. Genotipos *HFE*

Genotipos leves	Genotipos severos
<i>HFE</i> H63D	<i>HFE</i> C282Y
<i>HFE</i> S65C	<i>HFE</i> con mutación que depare genotipo ⁰
	<i>HFE</i> delecionado

a tal punto que no va a ser capaz de generar cuadro de sobrecarga de hierro sin el "aporte" de algún otro factor, hereditario o adquirido, que contribuya a la sobrecarga de hierro.

Y lo habitual en estos casos es que el factor contributivo llegue a tener, en sí mismo, más relevancia clínica que el defecto encontrado en el gen *HFE*. Incluso, hoy por hoy se considera que al paciente doble heterocigota para las mutaciones *HFE* C282Y y H63D corresponde rotularlo como **portador de una sobrecarga de hierro "de causa genéticamente no definida"**, antes que ponerle el rótulo de "hemocromatósico". La razón es que, seguramente, hay otras causas, además de la genética encontrada, que contribuyen a la sobrecarga de hierro y que ameritan ser investigadas y corregidas según corresponda. De no hacerlo, estamos dejando sin diagnosticar toda una parte de la patología del paciente, tal vez clínicamente más relevante que el defecto genético encontrado en sí.

Este mismo concepto se aplica, y con mayor criterio, en los pacientes con presencia sólo de las mutaciones leves H63D y/o S65C en forma mono o bialélica. Aquí el aporte genético a la sobrecarga de hierro es mínimo, y el mayor peso recae en otros factores, de evaluación imprescindible. Por este motivo algunos autores, ante la sospecha clínica de un cuadro hemocromatósico, proponen investigar sólo la presencia/ausencia de la mutación *HFE* C282Y: en ausencia de ésta el diagnóstico de hemocromatosis queda descartado, su presencia bialélica la confirma y su presencia monoalélica debe hacer sospechar la co-existencia de un par de factores contribuyentes a evaluar. Estos conceptos están resumidos en la tabla 6.

El sombreado amarillo resalta el peso de los factores

en cada platillo de la balanza.

- En las tres primeras situaciones, los factores adquiridos (más allá de la inexorable acumulación del hierro con el paso del tiempo) son nulos o poco importantes, y el patrón de depósito de hierro es típicamente hemocromatósico.
- En las dos últimas la contribución genética es escasa, el patrón de depósito de hierro NO es hemocromatósico y, lo más importante, la conducta médica hay que centrarla prioritaria, si no exclusivamente, en el diagnóstico y tratamiento de los factores adquiridos.
- En la cuarta situación ambos platillos están más o menos equilibrados, el patrón de hierro puede ser más o menos hemocromatósico, pero la contribución de los factores adquiridos es suficientemente importante como para investigarlos y no quedarse sentado echándole toda la culpa a los defectos genéticos.

Frente a un paciente con perfil de hierro sugestivo de hemocromatosis, pero con un estudio genético no *HFE* C282Y/C282Y, debemos plantearnos, en primer lugar y antes de seguir avanzando en el estudio de otros factores contribuyentes, qué tan "hemocromatósico" o no es realmente el perfil de nuestro paciente. Y aquí me remito a la columna de la izquierda de la tabla 4, en particular a la resonancia nuclear magnética de abdomen, con el franco contraste en el hígado (negro), desbordante de hierro, y el bazo (blanco), vacío de hierro.

Si todos los criterios convergen hacia la presencia de un componente hemocromatósico, la búsqueda debe proseguirse por el lado de los **genes hemocromatósicos**. Caso contrario, frente a un perfil hemocromatósico medio diluido en sus características, uno se orienta más hacia la investigación de **facto-**

Tabla 6. Sobrecarga de hierro en pacientes con defectos sólo en genes hemocromatósicos

Factores hereditarios		+ Factores adquiridos
defectos bialélicos en <i>HAMP</i> o <i>HJV</i>	hemocromatosis juvenil	apenas una o dos décadas de vida
defectos bialélicos en <i>TFR2</i>	hemocromatosis del adulto	unas 3-5 décadas de vida en el varón o 5-7 en la mujer
defectos bialélicos severos en <i>HFE</i>		unas 3-5 décadas de vida en el varón o 5-7 en la mujer más algún factor adquirido
defectos bialélicos mixtos (severo y leve) en <i>HFE</i> (típicamente doble heterocigota C282Y y H63D)		muchas décadas de vida y un par de factores adquiridos
defectos bialélicos leves en <i>HFE</i>		muchas décadas de vida y varios factores adquiridos
defecto monoalélico leve en <i>HFE</i>		muchas décadas de vida y muchos factores adquiridos

res adquiridos, básicamente varias de las patologías enumeradas en la tabla 3, que pueden llegar a determinar sobrecargas de hierro no hemocromatósicas. Si todo, hasta la resonancia nuclear magnética, nos asegura que estamos realmente frente a un cuadro hemocromatósico, la investigación etiológica debemos proseguirla, como dijimos, dentro del marco de los genes hemocromatósicos, HFE o no HFE. De los no HFE voy a hablar en la sección siguiente, pero nos quedaron en el tintero otros defectos HFE severos no estudiados.

Hay un par de defectos mutacionales descritos que deparan una **expresión nula del gen** (genotipos ⁰), muy raros, que probablemente sólo vayamos a descubrir cuando tiremos la toalla y pidamos el secuenciamiento exónico de un panel de genes hemocromatósicos.

Pero hay un defecto severo, la delección total del gen HFE (y regiones aledañas), que es la causa más frecuente de hemocromatosis en la isla de Cerdeña, con una frecuencia génica calculada de 1.01% (4 pacientes heterocigotas sobre 198 estudiados). Este defecto es traicionero, porque en una secuenciación del gen *HFE* la delección heterocigota se confunde con una persona HFE homocigota normal, mientras que en condición doble heterocigota con una mutación HFE C282Y se confunde con un paciente HFE C282Y homocigota. La ausencia de polimorfismos puede hacerlo sospechar, el estudio familiar aclara el panorama y un MPLA (*Multiplex ligation-dependent probe amplification*) lo confirma⁽²²⁾.

Nada se pierde interrogando acerca de antecedentes sardos y de eventual consanguinidad, aunque sea en varias generaciones previas. Aunque complicaciones y tratamiento no difieren de otras formas de hemocromatosis, la confirmación genética de esta delección es importante a la hora del consejo genético, por las confusiones diagnósticas que pueden surgir al momento de la secuenciación del gen *HFE*.

3.2.1.1.2 Sobrecarga de hierro primaria hemocromatósica no HFE

Nos quedan las mutaciones en genes hemocromatósicos no HFE para justificar el cuadro hemocromatósico franco (perfil de hierro Y resonancia nuclear magnética típicos) de nuestro paciente.

Excluido el gen HFE, cuatro genes integran este grupo. Defectos en dos de ellos cursan con cuadro clínico de **hemocromatosis del adulto** (*TFR2* y *SL-*

C40A1), y defectos en los otros dos, con cuadro clínico de **hemocromatosis juvenil** (*HJV* y *HAMP*). Fisiopatológicamente la diferencia entre ambas radica sólo en la velocidad de acumulación del hierro, con requerimiento de mayor o menor tiempo para alcanzar estadios bioquímico (1) o clínico (2).

El cuadro clínico de las hemocromatosis del adulto por *TFR2* o *SLC40A1* es casi idéntico al de la hemocromatosis HFE, pero con penetrancia alta, por lo que, a diferencia de la hemocromatosis HFE, no requieren de factores adquiridos para alcanzar significancia bioquímica o clínica. La hemocromatosis por ferroportina, aunque rara, tienen dos detalles particulares: es la única hemocromatosis de herencia autosómica dominante y la única que cursa con hiperhepcidinemia.

Las hemocromatosis juveniles por *HJV* (rara) o *SLC40A1* (muy rara) son fáciles de sospechar por la edad temprana de su comienzo (segunda década de vida), y dos diferencias clínicas con la hemocromatosis del adulto:

- igual frecuencia en ambos sexos, ya que el cuadro clínico se instala antes de que la menstruación o embarazos hayan tenido tiempo de proteger a las mujeres demorando la sobrecarga, y
- mayor frecuencia de compromiso cardíaco y endócrino que en las formas del adulto, tan sólo porque estos tejidos tienen tolerancia mucho menor que el hepático a la sobrecarga excesiva de hierro y, por ende, dan manifestaciones clínicas más precozmente.

3.2.1.2 Sobrecarga de hierro primaria no hemocromatósica

Capítulo difícil, aunque de fácil sospecha si se analizan con detención los datos de laboratorio, ya que se trata de patologías de (muy) baja frecuencia y con perfiles de hierro no típicos y eventualmente variables a lo largo de la evolución del paciente, por lo que hay que ser precisos en su semiología (Tabla 7). La frecuencia de estas patologías va disminuyendo de arriba abajo: más bien raras la enfermedad por ferroportina y la aceruloplasminemia, muy raras las demás.

Todas estas patologías cursan con anemia microcítica hiporregenerativa hierro restringida (sombreado en gris), la enfermedad con ferroportina generalmente sólo después del inicio de un tratamiento quelante con sangrías a dosis relativamente altas. La combi-

nación de **anemia microcítica hierro-restricta** con una **sobrecarga sistémica de hierro**, sugiere claramente algún defecto en la utilización del hierro. Justamente lo más importante a destacar en esta tabla (sombreado en rosa y verde) es la heterogeneidad del perfil de hierro.

Las proteínas involucradas integran el elenco responsable del tránsito del hierro desde su absorción intestinal hasta su destino citoplasmático final, y en este orden están mostradas en la tabla. En las dos primeras patologías el problema radica en el ingreso del hierro al plasma, en la tercera en su transporte y en las dos últimas en su egreso del plasma. El gran ausente en esta tabla es el receptor de transferrina-1, cuya deficiencia, muy poco frecuente, depara cuadro clínico de inmunodeficiencia combinada relacionada a *TFRC* (gen que codifica para el receptor de transferrina-1)⁽²³⁾.

3.2.1.2.1 Sobrecarga de hierro primaria no hemocromatósica. Enfermedad por ferroportina

Proteína transmembrana (con 12 hélices transmembrana, 6 segmentos extracelulares y 5 segmentos intracelulares) ubicada en la cara plasmática de varias células (enterocitos, macrófagos, hepatocitos, eritroblastos -con la función de reciclar el hierro excedente

de la síntesis del hemo-, trofoblastos placentarios, y, en grado mínimo, algunas otras), la ferroportina recibe órdenes divergentes: aperturistas por parte del hierro ferroso intracelular, obstruccionistas y degradantes por parte de la hepcidina plasmática. Así es como, groseramente, mutaciones en residuos que miran hacia el interior de la célula suelen afectar su relación con el hierro, mientras que mutaciones en los que miran hacia el exterior tienden a afectar su relación con la hepcidina. Y funcionalmente pueden deparar una ganancia o una pérdida de su función exportadora de hierro, y/o una conservación o pérdida de su función como receptora de la hepcidina. La relación genotipo-fenotipo es bastante compleja, y así lo demuestra una revisión⁽²⁴⁾ de 359 pacientes con 60 variantes distintas de ferroportina y cuadro clínicos de **hemocromatosis por ferroportina** o de **enfermedad por ferroportina**, en general, pero no siempre, relacionados con mutaciones con ganancia o con pérdida de función respectivamente (Tabla 8). Mientras la **hemocromatosis por ferroportina** es clínicamente casi idéntica a la hemocromatosis por HFE -por eso figura dentro del capítulo de las hemocromatosis no HFE-, la enfermedad por ferroportina, su antítesis, es la variante más común de las sobrecargas de hierro primarias no hemocromatósicas.

Tabla 7. Sobrecargas de hierro primarias no hemocromatósicas.

Patología	Gen	Herencia	Hb	VCM	GR	Reticulocitos	Ferremia	% Sat Tf	Ferritina	Hepcidina
Enfermedad por ferroportina	<i>SLC40A1</i>	AD	=↓	=↓		↓	↓	↓=↑	↑↑	↑↓
Aceruloplasminemia	<i>CP</i>	AR	↓	↓	↓	↓	↓↓↓	↓	↑	-
Hipotransferrinemia	<i>TF</i>	AR	↓	↓↓↓	↓	↓	↓↓↓	100%	=↑	↓
Deficiencia Steap3	<i>STEAP3</i>	AR	↓↓↓	↓	↓	↓	↑	↑↑	↑	↑
Deficiencia DMT1	<i>SLC11A2</i>	AR	↓↓↓	↓↓↓	↓	↓	↑	↑↑	↑	↑

Tabla 8. Ferroportina. Mutaciones con funcionalidad y respuesta a la hepcidina diferentes⁽²⁴⁾

Funcionalidad	Respuesta a hepcidina	Nº variantes	Nº pacientes
Variantes con ganancia de función	resistente	7	37
	sensible	7	12
	conflictiva, incierta o desconocida	13	61
Variantes con pérdida de función	resistente	5	79
	sensible	4	57
	conflictiva, incierta o desconocida	12	80
Variantes no clasificadas		12	33

En la hemocromatosis por ferroportina (como en cualquier hemocromatosis) la acumulación de hierro es **primariamente** en el parénquima (hepático, pancreático, cardíaco, en este orden cronológico), con elevación **secundaria** de la ferritinemia. En la enfermedad por ferroportina, a la inversa, la acumulación es **primariamente** en los macrófagos y, **secundariamente** en los tejidos parenquimatosos.

Ambos efectos secundarios son difíciles de explicar:

- la **hiperferritinemia de las hemocromatosis** debe significar que la ferritinemia refleja (también) los depósitos de hierro mas allá de los macrofágicos, que están típicamente vacíos.
- la **sobrecarga parenquimatosa tardía en la enfermedad por ferroportina** (hígado y bazo oscuros) es más difícil de explicar con nuestros conocimientos fisiopatológicos actuales.

La enfermedad por ferroportina también es fisiopatológicamente parecida, pero clínicamente antagónica, de la **anemia ferropénica refractaria al hierro** (IRIDA, por sus siglas en inglés). En ambas hay una deficiencia en la función exportadora del hierro, **primaria** en la enfermedad por ferroportina, **secundaria** a un exceso de hepcidina por mutaciones en el gen de la matriptasa (TMPRSS6) en IRIDA. Pero las consecuencias no pueden ser más opuestas: sobrecarga de hierro en una, anemia ferropénica en la otra.

El patrón de herencia de las ferroportinopatías (hemocromatosis y enfermedad) es dominante, muy posiblemente por efecto dominante negativo y no por haploinsuficiencia: se postula que, al menos en algunos tejidos, la ferroportina funciona en forma tetramérica, requiriendo la normalidad estructural de todas sus unidades para ser funcional. Esto coincide con que no hay descritas ferroportinopatías por defectos que determinen genotipos 0 (parecería que son más "nocivos" los genotipos X que los 0, con un remanente ferroportínico normal del 20 vs. 50% respectivamente), e implica que siempre hay un resto de ferroportina funcionante en la enfermedad por ferroportina. Por el contrario, en la IRIDA la ferroportina está totalmente inhibida por la hiperhepcidinemia. Así, la "ausencia" de ferroportina en la IRIDA afecta tanto la salida del hierro desde los macrófagos como desde los enterocitos (con ferropenia consecuente y resistencia al tratamiento con hierro), mientras que en la enfermedad por ferroportina la deficiencia afecta fundamentalmente a los macrófa-

gos (por los que pasan unos 20 mg diarios de hierro proveniente de la fagocitosis y degradación de los hematíes senescentes) y no tanto a los enterocitos (que sólo exportan hacia el plasma 1 mg diario de hierro en el varón adulto y 2 mg en la mujer en edad fértil). O sea que en la enfermedad por ferroportina el hierro queda retenido en macrófagos (la poca ferroportina no da abasto a cumplir su función), con la consecuente eritropoyesis hierro restringida, aumento de la liberación de eritroferrona, menor síntesis de hepcidina, mayor absorción del hierro en enterocitos (la poca ferroportina alcanza para cumplir su función) y sobrecarga orgánica de hierro.

Esta eritropoyesis hierro restringida por secuestro del hierro en los macrófagos (paralelismo con la **anemia de los procesos inflamatorios**) explica la intolerancia y rápida anemización si las dosis de sangrías indicadas para paliar la sobrecarga de hierro son semejantes a las que uno usaría en pacientes con hemocromatosis. La sospecha de la **enfermedad por ferroportina** surge a partir de una **hiperferritinemia franca** con una **ferremia baja** y un porcentaje de saturación de la transferrina variable según la edad del paciente, y con patrón de **herencia autosómica dominante**. La **RNM de abdomen** es la clave orientadora, con un bazo negro por el hierro que no puede salir de los macrófagos por el defecto de la ferroportina, y un **hígado**, si no blanco, al menos más claro que el bazo, y que se blanquea rápidamente (y antes que el bazo) a partir del inicio del tratamiento quelante con sangrías. Si, por algún otro motivo, se tiene acceso a una punción biopsia hepática, la detección de los depósitos de hierro a nivel de las células de Kupffer y no de los hepatocitos no hace más que confirmar lo ya sabido. Con o sin confirmación genética, el cuadro típico es suficiente para iniciar sangrías a dosis bajas y controlando muy de cerca los valores e índices eritrocíticos, dada la fácil anemización por la incapacidad del hierro de salir de sus depósitos para acceder a los eritroblastos.

3.2.1.2.2 Sobrecarga de hierro primaria no hemocromatósica. Aceruloplasminemia

El problema aquí radica en la imposibilidad del hierro ferroso, tal como es exportado desde el citoplasma por la ferroportina, de ser oxidado a férrico para poder ser captado por la transferrina. En oposición a la hepcidina (desestabilizadora de la ferroportina), la ceruloplasmina actúa como su estabilizadora, por

lo que en la aceruloplasminemia disminuye la expresión en membrana de la ferroportina. Por eso el perfil de hierro es discordante, con ferremia y porcentaje de saturación de la transferrina sugerentes de componente ferropénico, pero con ferritinemia elevada, no como reactante de fase aguda como podría serlo en una anemia de los procesos inflamatorios, sino reflejando un secuestro del hierro, dificultado para salir de los macrófagos, pero no de los enterocitos, donde la oxidación del hierro la cumple la hefestina. De la hefestina no se conocen disfunciones, seguramente porque la ceruloplasmina la cubre en caso de deficiencia. El perfil de hierro en la aceruloplasminemia es más o menos parecido al de la enfermedad por ferroportina, sólo que el porcentaje de saturación de transferrina está siempre bajo en aquélla, mientras que en ésta suele estar bajo en etapas iniciales y aumentado en etapas avanzadas, en paralelo con la ferritinemia.

Pero en la aceruloplasminemia el cuadro clínico con el paso del tiempo excede lo hematológico:

- hacia los 20-30 años suele hacerse evidente el depósito de hierro a nivel esplácnico, con un patrón imagenológico de hierro semejante al hemocromatósico: más en hígado que en bazo, aunque en un grado más leve, por lo que la cirrosis es rara.
- hacia los 30-40 años se instala una diabetes insulino-dependiente, más por estrés oxidante de las células b, con apoptosis consecuente, que por depósito de hierro, que es mayor en el páncreas exócrino que en el endócrino.
- y hacia los 40-50 años comienzan los trastornos neurológicos (ataxia cerebelosa, movimientos involuntarios, parkinsonismo, trastornos de conducta). En Japón, donde la aceruloplasminemia es más frecuente que la hemocromatosis, una complicación común es la degeneración retiniana. La ceruloplasmina, en particular como proteína anclada a través del puente glicolipídico, juega un rol especial en el egreso del hierro desde las células epiteliales del plexo coroideo, glía y astrocitos hacia el líquido cefalorraquídeo. A nivel histológico la acumulación de hierro es mayor en estas células que en las neuronas, y a nivel anatómico el depósito predomina a nivel de ganglios basales y cerebelo⁽²⁵⁾.

La sospecha de **aceruloplasminemia** puede surgir a partir de la triada **anemia microcítica + niveles bajos de ferremia y porcentaje de saturación de la**

transferrina + ferritinemia elevada. Si la elevación de la ferritinemia no es significativa, la medición de la concentración de hierro hepático va a confirmar la sobrecarga de hierro. El perfil de hierro es sugestivo de patología hierro restringida, pero con mayor severidad y cronicidad que una anemia de los procesos inflamatorios. Si el paciente es adulto, la presencia de diabetes o signos de neuropatía extrapiramidal incrementan la sospecha. El cuadro neurológico puede hacer confundir con la enfermedad de Wilson, pero aquí la sobrecarga es de cobre (no de hierro). Una ceruloplasminemia baja orienta francamente el diagnóstico (más baja que en la enfermedad de Wilson), acompañada de una cupremia baja, ya que la ceruloplasmina es la transportadora del 95% del cobre plasmático.

La detección de un defecto patogénico en el gen CP confirma el diagnóstico, aunque no es imprescindible para ponerle el rótulo al paciente si el cuadro clínico es típico. Sólo queda iniciar tratamiento con agentes antioxidantes y terapia de remplazo enzimático (plasma fresco congelado por vía endovenosa o peritoneal, con cruce de la barrera hematoencefálica por la ceruloplasmina aportada). El tratamiento quelante de hierro es de efectividad muy dudosa.

3.2.1.2.3 Sobrecarga de hierro primaria no hemocromatósica. Hipotransferrinemia

En la hipotransferrinemia (la atranferrinemia sería prácticamente incompatible con la vida) la poca transferrina circulante transporta una cantidad muy escasa de hierro (ferremia muy baja, en contraste con las deficiencias de Steap3 y DMT1) pese a estar saturada al 100% (por descenso franco del denominador). La anemia es también típicamente hierro-restringida, pero la ferritinemia no suele estar muy aumentada.

3.2.1.2.4 Sobrecarga de hierro primaria no hemocromatósica. Deficiencias de Steap3 o DMT1

El transportador de metales divalentes, responsable del ingreso del hierro a las células, cumple dos papeles en este drama, en ambos casos determinando que el hierro divalente (ferroso) cruce la membrana **hacia** al citoplasma **desde:** a) la luz intestinal, en el enterocito, o b) el endosoma que invagina a la transferrina diférrica unida al receptor de transferrina-1, en cualquier célula del organismo. ¿Cuál de esos dos roles es el más afectado en caso de mutaciones con

pérdida de función? Aparentemente sólo el segundo, sugiriendo que puede haber otros mecanismos no conocidos que permiten la captación duodenal del hierro desde la luz del tubo digestivo. Por eso en la tabla 7 lo he ubicado sólo al final de la lista, ya llegando el hierro a su destino metabólico final.

El perfil de hierro es idéntico en las deficiencias de **DMT1** y de **Steap3** (la proteína encargada en el endosoma de reducir a ferroso el hierro férrico liberado, acidificación ATP dependiente mediante, desde la transferrina diférrica unida a su receptor -TfR1-): aumento de la ferremia y, sobre todo, del porcentaje de saturación de la transferrina, fiel reflejo de la imposibilidad del hierro circulante de cruzar la membrana plasmática e ingresar a las células. En los 3 miembros de la única familia descrita con deficiencia de Steap3 se han detectado sideroblastos en anillo. Mientras que sistémicamente hay una sobrecarga de hierro, la anemia en estos pacientes es hierro-restricta, por lo que se agrava con tratamiento quelante, mientras que mejora parcialmente con eritropoyetina.

3.2.2 Sobrecargas de hierro secundarias

El subcapítulo de las **sobrecargas de hierro secundarias focalizadas** excede en varios casos el feudo hematológico, pero al que tal vez debamos asomarnos en el marco de los diagnósticos diferenciales. Las **anemias sideroblásticas hereditarias** figuran tanto dentro de las sistémicas (donde realmente pertenecen) y de las focalizadas (sólo por la localización patognomónica y diagnóstica del depósito férrico a nivel intramitocondrial). La **anemia de los procesos inflamatorios** (con o sin descenso de los valores eritrocíticos, pero con perfil de hierro típico) no es más que un secuestro retículo endotelial preventivo del hierro, con anemia "hierro restricta" consecuente (aunque la causa real del descenso de los valores eritrocíticos en esta patología es una deficiencia relativa de eritropoyetina). En la **neuroferritinopatía** se combina una hipoferritinemia moderada con un cuadro neurológico, que contrasta con la combinación trastorno neurológico + hiperferritinemia, típica de la **aceruloplasminemia hereditaria** o con el cuadro de **hemocromatosis juvenil y alteraciones neurológicas** en tres pacientes con mutaciones constitucionales en el gen *PIGA* que impiden el anclaje en membrana de proteínas tales como la hemojuvelina y la ceruloplasmina⁽¹⁹⁾.

Con respecto a las **sobrecargas de hierro secundarias sistémicas**, su común denominador es el ingreso excesivo de hierro al organismo, ya sea por alteración secundaria del mecanismo regulador de la absorción enteral y/o por su puenteo parenteral (medicamentoso o transfusional). En ambos casos el depósito de hierro es típicamente no hemocromatósico, con a) acumulación semejante a nivel **parenquimatoso-hepático** que **retículo endotelial-esplénico** (en caso de ingreso enteral del hierro), o b) predominantemente retículo endotelial-esplénico -con cierta semejanza al patrón ferroportínico y opuesto al hemocromatósico- (en caso de ingreso parenteral del hierro -transfusiones-).

El ejemplo típico de esta "discordancia" son las talasemias transfusión vs. no transfusión dependientes. En las primeras el destino final de los hematíes transfundidos es la fagocitosis macrófaga a nivel esplénico, reflejado nítidamente en los niveles de ferritinemia. Aquí los depósitos hepáticos de hierro son sólo un reflejo secundario de la sobrecarga sistémica.

Pero en las talasemias no transfusión dependientes (beta-talasemia intermedia, enfermedad con hemoglobina H, incluso beta-talasemia mayor antes del inicio del régimen transfusional regular, deficiencia de piruvato quinasa, etc.) la absorción incrementada del hierro a nivel enteral está activada desde la eritropoyesis inefectiva a través de la eritroferrona que, capturando las proteínas morfogénicas óseas-6 y -2 en el espacio de Disse hepático, evita que éstas induzcan la transcripción del gen de la hepcidina. Así la ferroportina queda en libertad de acción para volcar hacia el plasma el hierro contenido en las células que la expresan: enterocitos y macrófagos. En las talasemias no transfusión dependientes, entonces, el hepatocito es la primera estación del hierro absorbido a nivel intestinal, que sólo secundariamente va a ir depositándose en los macrófagos. Por ende, la ferritinemia, que podrá reflejar bien el hierro depositado a nivel macrófagico, pero no tanto a nivel parenquimatoso, en este caso subvalora la cantidad de hierro depositada en hígado. De aquí surge la recomendación de iniciar tratamiento quelante con ferritinemias mayores a 1.000 ug/L en los pacientes con talasemias transfusión dependientes, pero mayores a 800 ug/L en los no transfusión dependientes.

Este concepto también es válido para las demás

patologías con eritropoyesis inefectiva (hereditaria o adquirida -mielodisplasias-), pero en ninguna de ellas está indicado un régimen transfusional regular con el objetivo de frenar la hematopoyesis patológica del paciente. Al ser la sobrecarga de hierro más absorbible que transfusional, en estas patologías es preferible apoyarse más en la concentración hepática de hierro que en la ferritinemia para la evaluación de la sobrecarga de hierro y la decisión terapéutica.

En la hepatopatía gestacional autoinmune, patología familiar pero no heredable (comparémosla con la anemia hemolítica del recién nacido), el problema es la agresión devastadora de anticuerpos maternos (IgG activantes de complemento) contra antígenos hepáticos fetales que la madre no reconoce como propios, con la incapacidad consecuente del hígado fetal de sintetizar hepcidina, transferrina, angiotensina, etc., etc., generando una sobrecarga de hierro "hemocromatósica" severa (aunque no típica, porque el defecto proteico es múltiple, no sólo hepcidínico), antes denominada "hemocromatosis neonatal".

Conflictos de interés: el autor declara no poseer conflictos de interés.

References

1. Fonseca Ó, Ramos AS, Gomes LTS y col. New Perspectives on Circulating Ferritin: Its Role in Health and Disease. *Molecules*. 2023 Nov 22;28(23):7707. doi: 10.3390/molecules28237707.
2. Cohen LA, Gutierrez L, Weiss A y col. Serum ferritin is derived primarily from macrophages through a nonclassical secretory pathway. *Blood*. 2010 Sep 2;116(9):1574-84. doi: 10.1182/blood-2009-11-253815.
3. Wang W, Knovich MA, Coffman LG y col. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim Biophys Acta*. 2010 Aug;1800(8):760-9. doi: 10.1016/j.bbagen.2010.03.011.
4. Curtis AR, Fey C, Morris CM y col. Mutation in the gene encoding ferritin light polypeptide causes dominant adult-onset basal ganglia disease. *Nat Genet*. 2001 Aug;28(4):350-4. doi: 10.1038/ng571.
5. Vidal R, Ghetti B, Takao M y col. Intracellular ferritin accumulation in neural and extraneural tissue characterizes a neurodegenerative disease associated with a mutation in the ferritin light polypeptide gene. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2004 Apr;63(4):363-80. doi: 10.1093/jnen/63.4.363.
6. Levi S, Cozzi A, Arosio P. Neuroferritinopathy: a neurodegenerative disorder associated with L-ferritin mutation. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005 Jun;18(2):265-76. doi: 10.1016/j.beha.2004.08.021.
7. Lorcerie B, Audia S, Samson M y col. Diagnosis of hyperferritinemia in routine clinical practice. *Presse Med*. 2017 Dec;46(12 Pt 2):e329-e338. doi: 10.1016/j.lpm.2017.09.028.
8. Hearnshaw S, Thompson NP, McGill A. The epidemiology of hyperferritinaemia. *World J Gastroenterol*. 2006 Sep 28;12(36):5866-9. doi: 10.3748/wjg.v12.i36.5866.
9. Sandnes M, Ulvik RJ, Vorland M y col. Hyperferritinemia-A Clinical Overview. *J Clin Med*. 2021 May 7;10(9):2008. doi: 10.3390/jcm10092008.
10. Camaschella C, Poggiali E. Towards explaining "unexplained hyperferritinemia". *Haematologica*. 2009

- Mar;94(3):307-9. doi: 10.3324/haematol.2008.005405.
11. Adams PC, Barton JC. A diagnostic approach to hyperferritinemia with a non-elevated transferrin saturation. *J Hepatol.* 2011 Aug;55(2):453-8. doi: 10.1016/j.jhep.2011.02.010.
 12. Sogni P, Buffet C. Démarche clinique devant une hyperferritinémie [Clinical evaluation of a hyperferritinemia]. *Presse Med.* 2013 Apr;42(4 Pt 1):405-10.
 13. VanWagner LB, Green RM. Elevated serum ferritin. *JAMA.* 2014 Aug 20;312(7):743-4. doi: 10.1001/jama.2014.302.
 14. Ong SY, Nicoll AJ, Delatycki MB. How should hyperferritinaemia be investigated and managed? *Eur J Intern Med.* 2016 Sep;33:21-7. doi: 10.1016/j.ejim.2016.05.014.
 15. Ravasi G, Pelucchi S, Mariani R y col. Unexplained isolated hyperferritinemia without iron overload. *Am J Hematol.* 2017 Apr;92(4):338-343. doi: 10.1002/ajh.24641.
 16. Cullis JO, Fitzsimons EJ, Griffiths WJ y col; British Society for Haematology. Investigation and management of a raised serum ferritin. *Br J Haematol.* 2018 May;181(3):331-340. doi: 10.1111/bjh.15166.
 17. Cadenas B, Fita-Torró J, Bermúdez-Cortés M y col. L-Ferritin: One Gene, Five Diseases; from Hereditary Hyperferritinemia to Hypoferritinemia-Report of New Cases. *Pharmaceuticals (Basel).* 2019 Jan 23;12(1):17. doi: 10.3390/ph12010017.
 18. Kannengiesser C, Jouanolle AM, Hetet G y col. A new missense mutation in the L ferritin coding sequence associated with elevated levels of glycosylated ferritin in serum and absence of iron overload. *Haematologica.* 2009 Mar;94(3):335-9. doi: 10.3324/haematol.2008.000125.
 19. Muckenthaler L, Marques O, Colucci S y col. Constitutional PIGA mutations cause a novel subtype of hemochromatosis in patients with neurologic dysfunction. *Blood.* 2022 Mar 3;139(9):1418-1422. doi: 10.1182/blood.2021013519.
 20. Kato J, Fujikawa K, Kanda M y col. A mutation, in the iron-responsive element of H ferritin mRNA, causing autosomal dominant iron overload. *Am J Hum Genet.* 2001 Jul;69(1):191-7. doi: 10.1086/321261.
 21. Girelli D, Busti F, Brissot P y col. Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society. *Blood.* 2022 May 19;139(20):3018-3029. doi: 10.1182/blood.2021011338.
 22. <https://sahcampus.org.ar/> - Cursos disponibles - Eritropatías. Casos Clínicos Comentados - Febrero 2024 - 2402-B - Sobresarda de hierro.
 23. Aljohani AH, Al-Mousa H, Arnaout R y col. Clinical and Immunological Characterization of Combined Immunodeficiency Due to TFRC Mutation in Eight Patients. *J Clin Immunol.* 2020 Nov;40(8):1103-1110. doi: 10.1007/s10875-020-00851-1.
 24. Vlasveld LT, Janssen R, Bardou-Jacquet E y col. Twenty Years of Ferroportin Disease: A Review or An Update of Published Clinical, Biochemical, Molecular, and Functional Features. *Pharmaceuticals (Basel).* 2019 Sep 9;12(3):132. doi: 10.3390/ph12030132.
 25. Pietrangelo A. Iron and the liver. *Liver Int.* 2016 Jan;36 Suppl 1:116-23. doi: 10.1111/liv.13020.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Leucemia agresiva de células *natural killer*: importancia de la inmunofenotipificación

Near missed aggressive natural killer cell leukaemia – importance of extensive immunophenotyping

Kunnumbrath A¹, Azad S¹, Arya S¹, Agarwal M², Balasubramanian P¹.

¹ Department of Pathology, All India Institute of Medical Sciences (AIIMS), Rishikesh, India

² Department of General medicine, All India Institute of Medical Sciences, Rishikesh, India, PIN-249203

xx@gmail.com

Fecha recepción: 16/2/2024

Fecha aprobación: 22/8/2024



CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA

Volumen 28 n° 2: 57-61

Mayo - Agosto 2024

Palabras claves: leucemia agresiva de células *natural killer*, citometría de flujo, inmunofenotipificación.

Keywords: aggressive natural killer leukaemia, flow cytometry, immunophenotyping.

Abstract

Aggressive natural killer cell leukaemia (ANKL) is a rare neoplasm of NK cells with poor prognosis, varied morphology and positivity for CD2, CD3 epsilon and CD56, negative for surface CD3 and CD5. A 32-year-old man presented with high grade fever, generalized weakness, significant weight loss in the last 2 months and a lower limb mass, diagnosed elsewhere as Ewing sarcoma. He initially presented with TLC of 8000/uL which drastically increased to 52000/uL, with presence of atypical lymphoid cells. Bone marrow aspiration and biopsy was performed, bone marrow aspirate showed 44% atypical lymphoid cells that were 1.5 to 2 times the size of red blood cells with scant blue agranular cytoplasm, clumped chromatin and inconspicuous nucleoli, and flow cytometric immunophenotyping showed atypical lymphoid cells that were positive for CD45, CD38 and CD 56 and negative for CD34, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD20, CD10, CD19, CD138, kappa and lambda. Since a definitive

diagnosis could not be reached on this, IHC on bone marrow biopsy was done, which showed the atypical lymphoid cells to be positive for CD45, CD3, CD2, CD56, CD38 and negative for CD117, CD5, CD7, CD30, CD20, CD57 and EBV. A diagnosis of aggressive natural killer lymphoma was reached. The diagnosis was difficult as the morphology and flow cytometry did not show any specific features of ANKL. The diagnosis was made after extensive immunophenotyping on bone marrow biopsy. This highlights the importance of doing NK cell markers when basic panel of antibodies are not supportive.

Resumen

La leucemia agresiva de células *natural killer* (ANKL) es una neoplasia poco frecuente de células NK con mal pronóstico, morfología variada y positividad para los CD2, CD3 épsilon y CD56, negativa para los CD3 y CD5 de superficie. Un hombre de 32 años presentó fiebre alta, debilidad generalizada, pérdida

de peso significativa desde hace 2 meses y una masa en las extremidades inferiores, diagnosticada en otro lugar como sarcoma de Ewing. Inicialmente presentó leucocitos de 8000/uL, que aumentó drásticamente a 52000/uL, con presencia de células linfoides atípicas. Se realizó una aspiración y una biopsia de médula ósea. El aspirado de médula ósea mostró un 44% de células linfoides atípicas que tenían entre 1,5 y 2 veces el tamaño de los glóbulos rojos con escaso citoplasma agranular azul, cromatina agrupada y nucléolos discretos, y la inmunofenotipificación por citometría de flujo mostró células linfoides atípicas que eran positivas para CD45, CD38 y CD 56 y negativas para CD34, CD3 y CD4. CD5, CD7, CD8, CD20, CD10, CD19, CD138, kappa y lambda.

Como no se pudo llegar a un diagnóstico definitivo al respecto, se realizó un estudio inmunohistoquímico de la biopsia de médula ósea, que mostró que las células linfoides atípicas eran positivas para CD45, CD3, CD2, CD56, CD38 y negativas para CD117, CD5, CD7, CD30, CD20, CD57 y EBV. Se llegó a un diagnóstico de linfoma agresivo de células *natural killer*. El diagnóstico fue difícil ya, que la morfología y la citometría de flujo no mostraron ninguna característica específica de la ANKL. El diagnóstico se realizó después de una inmunofenotipificación exhaustiva mediante una biopsia de médula ósea. Esto pone de relieve la importancia de utilizar marcadores de células NK cuando el panel básico de anticuerpos no es suficiente.

Case report

Introduction

Aggressive natural killer cell leukaemia (ANKL) is a rare neoplasm of NK cell origin with very poor prognosis, with less than 3 months median survival after diagnosis^(1,2). It accounts to 10% of all large granular lymphocyte (LGL) disorders and is typically seen in young adult males. Patients present with fever, fatigue, jaundice, lymphadenopathy and organomegaly, with some cases having disseminated intravascular coagulation and related symptoms^(1,2). ANKL cells show a varied morphology, from large granular lymphocyte like appearance to large atypical pleomorphic cells^(1,2). The usual immunexpression shows positivity for CD2, CD3 epsilon and CD56, negative for surface CD3 and CD5, with noted aberrancies like loss of expression of CD2, CD7 or CD45⁽¹⁾. The

diagnosis of ANKL can be challenging due to the varied morphology. Here, we report a case of ANKL with diagnostic dilemma on clinical presentation and morphological features.

Case presentation

A 32-year-old man presented with symptoms of high-grade fever, generalized weakness and significant weight loss in the last 2 months. On physical examination, he had mild pallor, bilateral pedal edema, hepatosplenomegaly and palpable right cervical and left inguinal lymph nodes. He also had a mass in left leg for which surgical excision was done in another hospital. His initial complete blood counts (CBC) showed bicytopenia (haemoglobin of 7.1 g/dL, total leucocyte counts (TLC): 8,000/cu.mm, platelet count: 17,000/cu.mm. His TLC increased drastically to 52,000/cu.mm in two days with 68% atypical lymphoid cells. The following biochemical parameters were elevated: lactate dehydrogenase 1450 U/L (0-248 U/L), high-sensitivity C-reactive protein 25.5 mg/L (0-1 mg/L), procalcitonin 14.0 ng/mL (0-0.5 ng/mL), ferritin > 1650.0 ng/mL (22-322 ng/mL), fibrinogen > 1200 mg/dL (200-400 mg/dL) and prothrombin time > 120 (12-14 seconds). Liver function tests and renal function tests were mildly deranged. Ultrasonography of bilateral limb showed no evidence of thrombosis. Magnetic resonance imaging of the leg mass done outside showed a hyperintense cystic lesion measuring 4.2x2.7x2.2 cm in subcutaneous plane in posterolateral aspect of distal leg-likely to be benign in nature and the outside histopathology diagnosis was suggestive of small round cell tumour, possibly Ewing sarcoma. The patient had features of sepsis with acute liver and kidney injury, coagulopathy, bicytopenia and pulmonary edema.

For further evaluation, bone marrow aspiration and biopsy were done, which showed 44% atypical lymphoid cells that were 1.5 to 2 times the size of red blood cells with scant blue agranular cytoplasm, nuclei with clumped chromatin and inconspicuous nucleoli. Occasional macrophages were showing hemophagocytosis. Acute leukaemia or Ewing sarcoma metastasis from bone was considered as the possibilities. Flow cytometry immunophenotyping (FCI) showed atypical lymphoid cells that were positive for CD45, CD38 and CD 56 and negative for CD34, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD20, CD10,

CD19, CD138, kappa and lambda (Figure 1). Based on these markers, the diagnosis of Ewings sarcoma metastasis was ruled out and the diagnosis of a lymphoproliferative neoplasm was confirmed, further categorization of which was done on bone marrow biopsy. Bone marrow biopsy showed scattered interstitial and small clusters of atypical medium sized lymphoid cells with scant to moderate amount of cytoplasm, fine chromatin and one to two prominent nucleoli. On immunohistochemistry (IHC),

these cells were positive for CD45, CD3, CD2, CD56, CD38 and negative for CD117, CD5, CD7, CD30, CD20, CD57 and EBV (Figure 2). Initially, the possibility of NK cell lineage neoplasm was considered only based on CD56 positivity in FCI as the morphology was not suggestive of NK cell origin tumour. The final diagnosis of aggressive natural killer cell leukaemia was made based on bone marrow morphology, flow cytometric immunophenotyping and immunohistochemistry.

Figure 1. Flow cytometric immunophenotyping of the bone marrow aspirate identified 75% atypical lymphoid cells. A) FSC-H FSC-A plot to rule out doublets, B) cells of interest with bright CD45 gated as P2. Cells of interest are C) negative for CD34, D) positive for CD56, E) positive for CD38 and F) negative for CD5 and CD3.

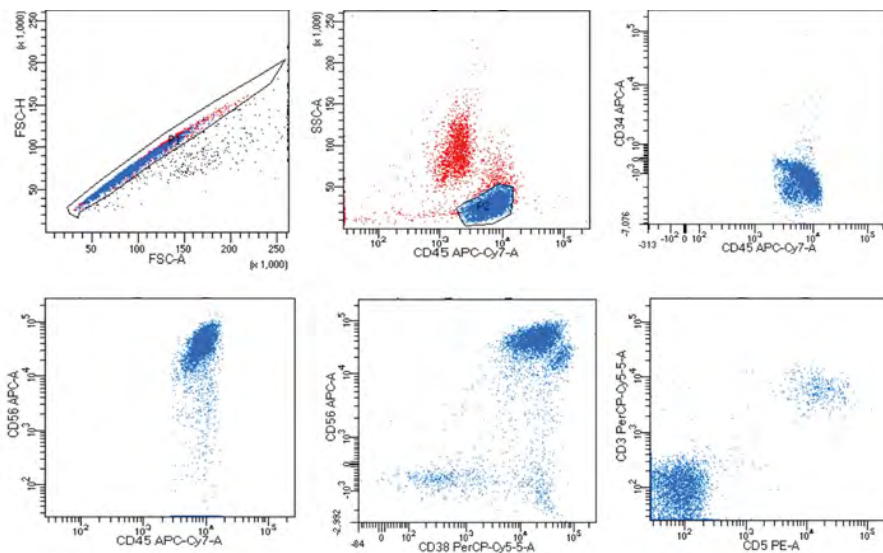
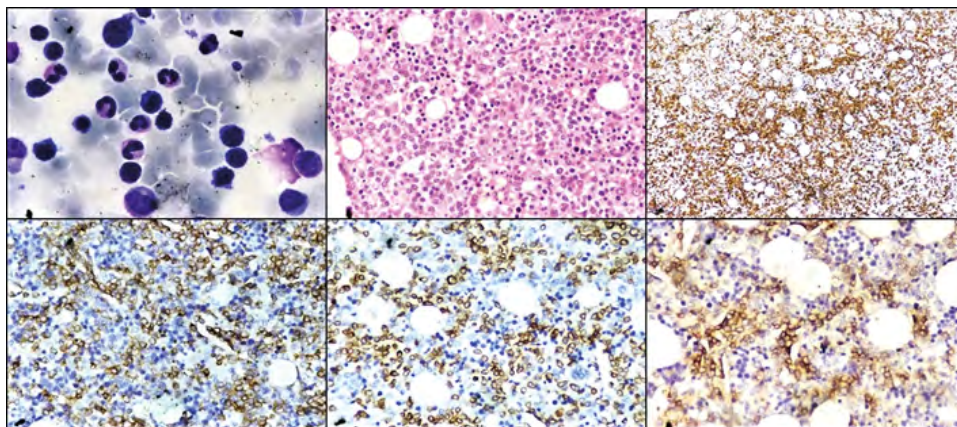


Figure 2. (A) Bone marrow aspirate showing atypical lymphoid cells (Giemsa stain, ×400). (B) Bone marrow biopsy showing diffuse infiltration by these infiltrative atypical lymphoid cells (H&E stain, ×400) (C) Immunohistochemistry CD45 (IHC, ×100). (D) Immunohistochemistry CD2 (IHC, ×400). (E) Immunohistochemistry CD3 (IHC, ×400). (F) Immunohistochemistry CD56 (IHC, ×400)



Patient was in sepsis and treatment was started with multiple antibiotics (piperacillin/tazobactam, clindamycin, meropenem), intravenous fluids and non-adrenaline. The patient died of septic shock on 11th day of admission in spite of getting continuous oxygen support.

Discussion

ANKL is a NK cell neoplasm that is more prevalent among Asians, with an aggressive clinical course and an association with EBV in around 80% cases. The patients are usually young adult males, like our patient. EBV might have a role in the pathogenesis, however it is not well understood⁽¹⁻³⁾. In our case, EBV against EBV-LMP antigen done by immunohistochemistry was negative. The atypical cells morphologically resemble large granular lymphocytes with basophilic cytoplasm having azurophilic granules⁽⁴⁾; however, cases showing large atypical pleomorphic tumour cells are also reported⁽²⁾. In our case, the classical morphology with large granular lymphocyte like appearance was not seen.

NK cells are positive for CD2, CD3 epsilon, CD16 and CD56, negative for surface CD3, myeloid and B-cell markers. Unlike T-cell large granular lymphocytes, NK cells are negative for CD3^(1,4,5). The clonal rearrangement of T-cell receptor (TCR) genes is also not seen in NK cells. The atypical cells in ANKL can be CD3 positive by immunohistochemistry on paraffin-embedded tissue, as it contains CD3 epsilon specific polyclonal antibodies and natural killer T cells have CD3 epsilon subunits in their cytoplasm⁽⁶⁾. ANKL was diagnosed in our case based on the immunorexpression assessed using flow cytometry and immunohistochemistry. In hindsight, the clinical manifestations were also supportive, which included fever, cytopenia, hepatosplenomegaly, and the biochemical parameters were suggestive of disseminated intravascular coagulation. In addition to this, the patient had a thigh mass, which is not usually seen in the clinical presentation of ANKL, which led us to include bone marrow metastasis in the differential diagnosis. Morphologically, the atypical cells looked lymphoid in nature, so a lymphoid neoplasm was also considered; however, due to the drastic increase in TLC and poor clinical response of the patient, a diagnosis of acute leukaemia was favored before the flow cytometry was done. On flow cytometry, these atypical cells were found to be lymphoid and lacked

expression of immaturity markers. T-cell LGL leukaemic cells typically co-express CD3+, CD8+ and CD57+ markers⁽¹⁾, so the CD8 and CD57 negativity excluded T-cell large granular lymphocytic leukaemia in our case. Blastic plasmacytoid dendritic cell leukaemia was excluded with CD4 negativity. CD3 can also be positive in NK cell neoplasms though cytoplasmic CD3 is lineage specific for T cells⁽⁶⁾. The clear expression of CD56 and CD2 in our case helped us in making a diagnosis of ANKL more likely. The literature mentions quite varied morphology and clinical course in ANKL, in addition to the specific symptoms and morphology^(2,6). Reports of delayed diagnosis of ANKL due to non-specific clinical symptoms and fewer tumour cells in the peripheral blood and/or bone marrow on presentation, as seen in our case, have already been reported in literature⁽⁷⁾.

ANKL is a potentially chemo sensitive disease, and complete remission might be achieved on treatment with combined immunotherapy including L-asparaginase. Allogeneic hematopoietic cell transplantation can also achieve a complete response and potential cure for some patients^(2,7). However, the prognosis of ANKL is still quite poor, with a median survival shorter than one year⁽⁵⁾.

A range of cytogenetic abnormalities has been reported in cases of ANKL, such as del(6)(q21q25), del(11q), i(7)(q10), losses in 7p and 17p, and gains in 1q. TP53 is found to be mutated in one third of the cases, with mutations in genes of JAK/STAT and RAS/MAPK pathways and immune checkpoint molecules also being observed in some cases⁽¹⁾.

Informed consent has been obtained from the patient's family for this publication, and no images where patient's identity will be disclosed is being used. No funding has been received.

Conclusion

We have reported a case of ANKL with non-specific presentation. This case becomes interesting, as the initial morphology was not suggestive of NK cells and showed medium sized cells with scant, agranular cytoplasm and inconspicuous nucleoli. The CD56 expression, revealed in flow cytometry, led us to consider the possibility of a NK cell origin tumour. This highlights the importance of doing NK cell markers when the basic panel of antibodies are not supportive.

Authors' contribution: the authors have made a substantial contribution to the conception or design of the work, and data acquisition, analysis, or interpretation. They have participated in the article drafting or the critical revision of its intellectual content. They have agreed to the final version of the manuscript and can defend every aspect of the manuscript to guarantee that all the questions related to the accuracy or integrity of its content have been appropriately investigated and resolved.

Conflictos de interés: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx

References

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H et al: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition). IARC: Lyon 2017.
2. Ishida F. Recent progress of diagnosis and treatment in NK cell neoplasms. Rinsho Ketsueki. 2015 Jun;56(6):645-50. DOI: 10.11406/rinketsu.56.645
3. Mori N, Yamashita Y, Tsuzuki T, Nakayama A, Nakazawa M, Hasegawa Y et al. Lymphomatous features of aggressive NK cell leukaemia/lymphoma with massive necrosis, haemophagocytosis and EB virus infection. Histopathology. 2000 Oct;37(4):363-71. DOI: 10.1046/j.1365-2559.2000.00936.x
4. Hu Y, Wang J. Aggressive natural killer cell leukemia: a case report. Int Med Case Rep J.2017; 10:389-91. DOI: 10.2147/IMCRJ.S136148
5. Ishida F, Ko YH, Kim WS, Suzumiya J, Isobe Y, Oshimi K et al. Aggressive natural killer cell leukemia: therapeutic potential of Lasparaginase and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Cancer Sci. 2012 Jun;103(6):1079-83. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2012.02251.x
6. Ruskova A, Thula R, Chan G. Aggressive Natural Killer-Cell Leukemia: report of five cases and review of the literature. Leuk Lymphoma. 2004 Dec;45(12):2427-38. DOI: 10.1080/10428190400004513
7. Boysen AK, Jensen A, Johansen P, Dybkær K, Nyegaard M. Treatment of Aggressive NK-Cell Leukemia: A Case Report and Review of the Literature. Case reports in hematology. 2011. DOI: 10.1155/2011/818469



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Congenital hypofibrinogenemia with bone cyst: a case report with review of literature

Mahabaleshwar Mamadapur¹; Vikram Yelugoti².

¹ Jss Medical College and Hospital, Jssaher, Mysore, Karnataka, India

² Dept of Clinical Hematology, Madras Medical College, Chennai, India

mahabaleshwarm@jssuni.edu.in

Fecha recepción: 4/4/2024

Fecha aprobación: 30/7/2024



CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA

Volumen 28 n° 2: 62-66

Mayo - Agosto 2024

Keywords: hypofibrinogenemia,
bone cysts,
fibrinogen deficiency.

ABBREVIATIONS

APTT: activated partial thromboplastin time

CT: computed tomography

INR: international normalized ratio

PT: prothrombin time

RBS: random blood sugar

SGOT: serum glutamic oxaloacetic transaminase

SGPT: serum glutamate pyruvate transaminase

TT: thrombin time

ABSTRACT

Congenital hypofibrinogenemia is a rare autosomal recessive condition leading to low plasma fibrinogen levels, affecting approximately one in a million. The clinical phenotype is diverse and may vary from bleeding and thrombosis to the absence of symptoms. Bone cysts are an infrequent complication of hypofibrinogenemia. This case report describes the clinical history, diagnosis, and treatment of a 13-year-old patient with congenital hypofibrinogenemia with a bone cyst.

CASE REPORT

A 13-year-old male child presented with pain in his left arm. He had difficulty in carrying his bag to

school. The patient had no history of any trauma. On examination, the child was conscious, oriented, and afebrile, and on local examination, the left arm was swollen and tender, and the range of motion was painful. No abnormalities were found in the systemic examination.

The patient's medical records were analyzed. The patient had a history of umbilical cord bleeding at birth. He was admitted for occipital hemorrhage at six months of age and diagnosed with congenital hypofibrinogenemia. He had normal development milestones. The patient was hospitalized many times for bleeding manifestations and was treated with FFP and cryoprecipitate. There was no family history of similar complaints. The need of exome sequencing was advised, however the parents had financial issues.

His laboratory parameters are summarized in table 1. Viral markers were negative for HIV and hepatitis-B. These reports suggested that the patient had a normal liver and renal function and a prolonged coagulation profile with low serum fibrinogen. Initially, he was treated with cryoprecipitate transfusion, analgesics, anti-fibrinolytics, and supplements. Rheumatology opinion was obtained. X-ray and CT screening of

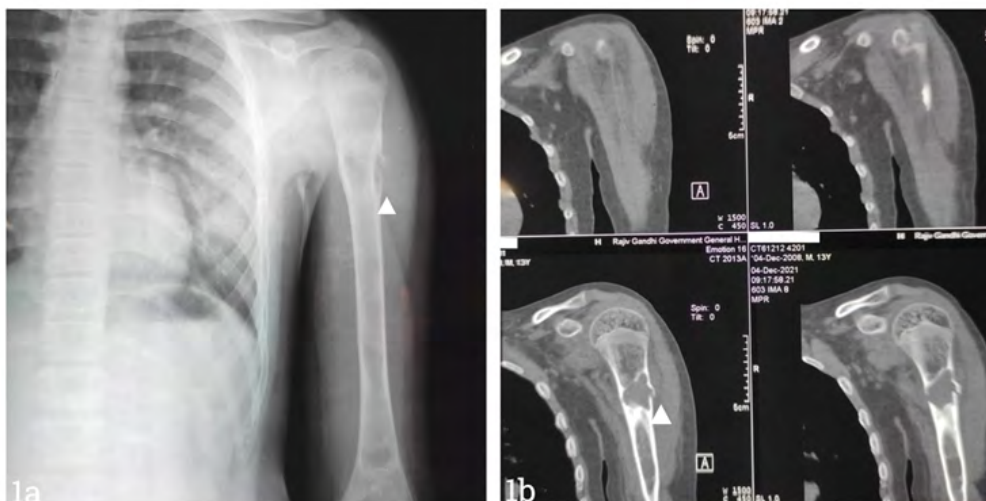
the left humerus were performed. X-ray revealed a simple bone cyst in the left proximal humerus with a pathological fracture and a united right proximal humerus fracture. USG screening of the left shoulder revealed a solitary bone cyst. CT scan of the left shoulder had a unilocular loculated central lytic expansile lesion with endosteal scalloping involving the diaphysis of the proximal humerus and a transverse fracture at the site of the

lesion, with a thin, detached fracture fragment within the lesion and minimal solid periosteal reaction, suggestive of a solitary bone cyst complicated by fracture. The fracture was managed conservatively with a U slab. No other procedure was performed due to the risk of bleeding manifestations. His pain reduced, and there was no bleeding. Normal callus formation was observed in the X-ray after four weeks of management.

Table 1.

Test	Value	Range
RBS (mg/dl)	86	< 140
Urea (mg/dl)	12	5-20
Creatinine (mg/dl)	0.5	0-8-1.2
Total bilirubin (mg/dl)	1.0	0.1-1.2
Direct bilirubin (mg/dl)	0.4	0.1-0.3
SGOT (U/L)	31	7-56
SGPT (U/L)	27	8-45
ALP (IU/L)	146	44 to 147
Total leucocyte count (cells/mm ³)	9900	4000-11000
Hemoglobin (g/dl)	10.7	11.2 to 14.5
Platelets (10 ³ /microL)	468	150-450
PT (secs)	>180	11- 13.5
APTT (secs)	>180	30-40
Serum fibrinogen (mg/dl)	40	200 and 400
Clot retraction	No clot formed	0-2 hours
TT (sec)	No clot formed	19
Factor XIII screening test	No clot formed	

Figure 1A. X-ray showing a proximal fracture in the left humerus. 1B. CT scan of the left shoulder showing a solitary bone cyst in the left humerus.



DISCUSSION

Disorders of fibrinogen can be inherited or acquired. Congenital fibrinogen abnormalities, which include quantitative (afibrinogenemia, hypofibrinogenemia) and qualitative (dysfibrinogenemia, hypo dysfibrinogenemia) disorders are infrequent conditions impacting the blood coagulation process⁽¹⁾. The liver produces the plasma glycoprotein fibrinogen, which is involved in the last stage of the coagulation cascade. In addition, it is an acute-phase reactant, that promotes angiogenesis, fibrinolysis, and platelet aggregation, and engages in other physiologic processes⁽¹⁾.

Congenital forms are typically autosomal recessive. Mutations affecting any one of the three fibrinogen genes -*FGA*, *FGB* and *FGG*- localized on chromosome 4 have been linked. Qualitative defects are commonly the result of mutations in the gene encoding fibrinogen. A proportionate decrease in both functional and antigen fibrinogen levels is known as hypofibrinogenemia. While hypofibrinogenemia is typically asymptomatic, afibrinogenemia is frequently linked to mild-to-severe hemorrhage. The symptoms vary based on the plasma fibrinogen level. Thromboembolism may occur either spontaneously or in association with fibrinogen substitution therapy. These patients usually present in the neonatal period with a history of trauma during delivery⁽²⁾. Unfortunately the genetic sequencing was not done in our case.

No clotting factors cross the placental barrier, and the fetus starts hepatic production of anticoagulants and procoagulants at the fifth week of gestation. Consequently, all clotting factors are present from birth. It is crucial to rule out secondary causes such as liver disease, hypoalbuminemia and consumptive coagulopathy before confirming the diagnosis

of congenital hypo- and afibrinogenemia. In our patient, liver and renal function tests were normal, ruling out the secondary causes. We did not perform the antigenic fibrinogen study or PT or APTT mixing studies or coagulation factor dosages for the differential diagnosis with other coagulation disorders. Affected individuals may complain of ecchymoses, subcutaneous hemorrhages or hemarthroses or exhibit no apparent clinical abnormalities⁽³⁾. Previously, bone cysts have been described in a few cases as a rare complication of afibrinogenemia. Many articles have reported that juxta trabecular hemorrhages in the metaphysis lead to the formation of intraosseous cysts and cause the remodeling of bone trabeculae. Most of these individuals experience bone cysts in their long bones during childhood, which can be related to growth^(4,5).

Cysts regress in certain situations, most likely due to bone remodeling. It has been proposed that trabeculae are partially absorbed during haemorrhage, and new bone develops concurrently⁽⁶⁾. More clinical research is required to fully comprehend the pathophysiology of bone cysts in hypo- and afibrinogenemia.

The initial step in the laboratory diagnosis of fibrinogen disorders is APTT and PT, followed by a functional assessment of fibrinogen levels using the Clauss method and an antigenic measurement. If antigenic measurement is not possible, a prothrombin time-derived fibrinogen is an indirect measurement obtained from a prothrombin time curve's change in light transmission or scatter⁽⁷⁾. Apart from the conventional coagulation tests that rely on fibrin formation, global coagulation assays help monitor the administration of replacement treatment. A crucial step in validating the clinical diagnosis is genetic testing⁽⁸⁾.

Table 2. Classification of congenital quantitative fibrinogen disorders

Types	Description
1A. Afibrinogenemia	Afibrinogenemic patients, either with bleeding or asymptomatic individuals
1B. Afibrinogenemia with thrombotic phenotype	Afibrinogenemic with a thrombus
2A. Severe hypofibrinogenemia	Functional fibrinogen level less than 0.5 g L ⁻¹ between 0.5 to 0.9 g L ⁻¹ between 1 g L ⁻¹ to lower limit of normal level Familial hypofibrinogenemia with the accumulation of fibrin in hepatocytes
2B. Moderate hypofibrinogenemia	
2C. Mild hypofibrinogenemia	
2D. Hypofibrinogenemia with fibrinogen storage disease	

Substitution therapy is most effective for treating bleeding episodes in patients with congenital fibrinogen disease. Fibrinogen must be replaced using cryoprecipitate, fresh frozen plasma or fibrinogen concentrate to treat bleeding episodes⁽⁹⁾. FFP has several drawbacks, including transfusion-related hazards and a lower amount of infused fibrinogen that requires repeated administration to reach the desired level⁽¹⁰⁾. The main reasons for the critical application of fibrinogen concentrates are safety, precision, ease of dosage in tiny doses, and speed of administration⁽¹¹⁾.

A systemic review attempted to summarize the reported cases of afibrinogenemia with bone cysts. Eight patients had bone cysts as a complication of afibrinogenemia, and six of them had pain in their extremities. Bone cysts were primarily located in the vicinity of the cortex or trabeculae in the diaphysis of long bones, especially in the femur, tibia, and humerus⁽⁵⁾.

Another case was reported in the Netherlands. A 16-year-old boy was diagnosed with afibrinogenemia shortly after birth. He had a history of pain in both legs since 4 and a half years of age. From the age of 9, the child experienced increasing pain in both legs. Moreover, a total body MRI also revealed cysts in the diaphysis of the humeri and femora. The child was treated prophylactically with fibrinogen concentrate, and he experienced immediate pain relief after the infusion of fibrinogen⁽⁵⁾.

Another patient was a 10-year-old girl whose parents were Moroccan consanguineous; at the age of two, she was diagnosed with afibrinogenemia. She started experiencing leg and knee pain at the age of 4, but X-rays revealed no abnormalities. Intramural cystic lesions were observed in the diaphysis of the right humerus, femur, and left tibia during a

whole-body MRI. Her bone discomfort subsided once fibrinogen concentrate was started as part of a prophylactic treatment plan^(5,8).

Our patient also had a similar history and experienced reduction in pain after the initiation of fibrinogen concentrate.

Not every instance reported present with limb pain. When there is hypo- or afibrinogenemia and symptoms of "rheumatic" pain in the extremities, it could be prudent to look for bone cysts. The best diagnostic imaging modality is a whole-body MRI since it allows for the simultaneous evaluation of bone marrow and soft tissue. There are no clear clinical guidelines on the use of primary prophylaxis in patients with hypo- or afibrinogenemia. Nonetheless, it is advised that secondary prophylaxis be taken into consideration to maintain fibrinogen trough levels above 0.5 g L-1 if the patient has previously experienced potentially fatal bleeding, such as an intracranial hemorrhage with a risk of recurrence⁽⁹⁾.

CONCLUSION

Hypofibrinogenemia is rare in clinical practice. Bone cysts are an infrequent complication of fibrinogen defects, especially in patients with hypofibrinogenemia. There are no guidelines for this unusual illness, and the few cases documented so far also involve individuals with afibrinogenemia. Most of the cysts are found in the diaphysis of long bones, and some of them are regressive, most likely because of bone remodeling. Patients with hypo- or afibrinogenemia who report "rheumatic" pain in their extremities may benefit from a whole-body MRI to identify bone cysts. Treatment with fibrinogen concentrate can reduce pain but has little effect on radiological degradation.

Author contributions: VY and MM drafted the article, and both were involved in the concept and design of the article.

All the authors are solely accountable for the accuracy and integrity of every part of this work.

Declaration of patient consent.

Written informed consent was obtained from the parents for publication.

Ethical approval

The study was approved by the Madras Medical College, Ethical Committee.

Financial support and sponsorship

Nil.

Conflicts of interest

There is no conflict of interest.

References

- de Moerloose P, Casini A, Neerman-Arbez M. Congenital fibrinogen disorders: an update. *Semin Thromb Hemost.* 2013 Sep;39(6):585–95.
- Casini A, Undas A, Palla R, Thachil J, de Moerloose P, Subcommittee on Factor XIII and Fibrinogen. Diagnosis and classification of congenital fibrinogen disorders: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018 Sep;16(9):1887–90.
- Ménaché D. Congenital abnormal fibrinogens. *Prog Clin Biol Res.* 1981;72:205–20.
- Neerman-Arbez M, Casini A. Clinical Consequences and Molecular Bases of Low Fibrinogen Levels. *Int J Mol Sci.* 2018 Jan 8;19(1).
- van Meegeren MER, de Rooy JWJ, Schreuder HWB, Brons PPT. Bone cysts in patients with afibrinogenemia: a literature review and two new cases. *Haemophilia.* 2014 Mar;20(2):244–8.
- Lagier R, Bouvier CA, Van Strijthem N. Skeletal changes in congenital fibrinogen abnormalities. *Skeletal Radiol.* 1980;5(4):233–9.
- Xiang L, Luo M, Yan J, Liao L, Zhou W, Deng X, et al. Combined use of Clauss and prothrombin time-derived methods for determining fibrinogen concentrations: Screening for congenital dysfibrinogenemia. *J Clin Lab Anal.* 2018 May;32(4):e22322.
- Simurda T, Asselta R, Zolkova J, Brunclikova M, Dobrotova M, Kolkova Z, et al. Congenital Afibrinogenemia and Hypofibrinogenemia: Laboratory and Genetic Testing in Rare Bleeding Disorders with Life-Threatening Clinical Manifestations and Challenging Management. *Diagnostics.* 2021 Nov 19;11(11):2140.
- Bolton-Maggs PHB, Perry DJ, Chalmers EA, Parapia LA, Wilde JT, Williams MD, et al. The rare coagulation disorders--review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia.* 2004 Sep;10(5):593–628.
- Szanto T, Lassila R, Lemponen M, Lehtinen E, Neerman-Arbez M, Casini A. Whole Blood Thromboelastometry by ROTEM and Thrombin Generation by Genesis According to the Genotype and Clinical Phenotype in Congenital Fibrinogen Disorders. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 25;22(5).
- Casini A, de Moerloose P. Fibrinogen concentrates in hereditary fibrinogen disorders: Past, present and future. *Haemophilia.* 2020 Jan;26(1):25–32.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Tratamiento secuencial de mieloma de alto riesgo en un paciente adulto mayor. A propósito de un caso

Sequential treatment of high-risk myeloma in an elderly patient. Case report

Conte Lanza G^{ORCID}, Samaniego Errázuriz F^{ORCID}.

Hematología. Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago de Chile.

fsamaniego@hcuch.cl

Fecha recepción: 13/5/2024
Fecha aprobación: 20/8/2024



CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 n° 2: 67-70
Mayo - Agosto 2024

Palabras claves: mieloma múltiple, genética, anciano.

Keywords: multiple myeloma, genetics, elderly patients.

Resumen

El mieloma múltiple es una neoplasia del paciente mayor con una edad media de diagnóstico de 70 años. Los pacientes de edad avanzada con mieloma de alto riesgo genético están poco representados en los estudios clínicos y son un grupo difícil de tratar, con una sobrevida menor a dos años. La edad trae consigo comorbilidades y fragilidad que determinan tolerancia pobre a terapias y mayor mortalidad, obligando a usar tratamientos no intensivos, con el objetivo de controlar la enfermedad y mantener la calidad de vida. En pacientes con mielomas de alto riesgo genético, en cambio, se busca lograr respuestas profundas con el uso de tripletes para superar el efecto adverso de la citogenética. Es así como el tratamiento del mieloma de alto riesgo a edades avanzadas implica requerir tratamientos efectivos en pacientes frágiles y con mala tolerancia a éstos. Se presenta el caso de una paciente de 84 años con mieloma de alto riesgo genético, determinado por la amplificación de 1q21, que recibe tratamientos sucesivos basados en lenalidomida, bortezomib, daratumumab y carfilzomib, lográndose mantener la

enfermedad controlada por más de seis años. Este caso documenta que, en pacientes añosos con enfermedad de alto riesgo genético, un tratamiento continuado con drogas efectivas, un ajuste adecuado de dosis y tratamiento de soporte pueden mantener la enfermedad controlada con mínima toxicidad y prolongar la sobrevida del paciente adulto mayor.

Abstract

Multiple myeloma is a neoplasm that primarily affects elderly patients, with an average age of diagnosis of 70 years. Elderly patients with high-risk genetic myeloma are underrepresented in clinical studies and pose a challenging group to treat, with a median survival of less than two years. Advanced age brings comorbidities and frailty, which result in poor tolerance to therapies and increased mortality, necessitating the use of less intensive treatments aimed at disease control and maintaining quality of life. In contrast, for high-risk myeloma, deep responses are sought through the use of triplets to overcome the adverse effects of cytogenetics. Thus, treating high-risk myeloma in elderly

patients presents the challenge of requiring effective treatments in frail individuals with poor tolerance. We present the case of an 84-year-old patient with high-risk genetic myeloma determined by the amplification of 1q21, who received successive treatments based on lenalidomide, bortezomib, daratumumab, and carfilzomib, successfully maintaining disease control for over six years. This case documents that in elderly patients with high-risk disease, continuous treatment with effective drugs, appropriate dosage adjustments and supportive care can keep the disease under control with minimal toxicity and prolong the survival of the elderly patient.

Introducción

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células plasmáticas caracterizada por enfermedad ósea, anemia, insuficiencia renal e hipercalcemia. Representa el 1% de los cánceres y la segunda neoplasia hematológica más frecuente. La edad media al diagnóstico es de 70 años, y un 40% de los pacientes son mayores de 75 años. La introducción de inhibidores del proteosoma (PIs) e inmunomoduladores (ImiDs) ha aumentado la sobrevida, pero el beneficio es menos marcado en pacientes ancianos debido a las comorbilidades y fragilidad⁽¹⁾. Es fundamental una evaluación cuidadosa del adulto mayor para estratificar el grado de fragilidad, establecer el objetivo terapéutico y tratamiento más apropiados. El principal factor pronóstico está determinado por las características genéticas de la enfermedad. La incidencia de alteraciones citogenéticas de mal pronóstico en la edad avanzada es similar a la de pacientes menores, pero supone dificultades adicionales en el tratamiento⁽²⁾. Recomendaciones de tratamiento en MM de nuevo diagnóstico (MMND) de alto riesgo genético incluyen tripletes con PIs e ImiDs, como bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRd), seguido de trasplante autólogo precoz y mantenimiento con bortezomib. Incluso puede considerarse agregar daratumumab a VRd y el trasplante en tándem con objetivo de lograr enfermedad mínima residual (EMR) negativa⁽³⁾. En pacientes de edad avanzada se recomiendan regímenes como VRd a dosis reducidas o daratumumab asociado a lenalidomida y dexametasona (Rd). Sin embargo, podrían ser intensos para pacientes frágiles⁽⁴⁾. En MM recaído/refractario (MMRR) de alto riesgo genético también

se recomiendan esquemas de tres o incluso cuatro drogas y trasplante autólogo en quienes no lo han recibido. No existen ensayos clínicos que evalúen específicamente pacientes de edad avanzada con MM de alto riesgo genético⁽⁴⁾. El pronóstico es pobre y plantea el dilema de necesidad de tratamientos intensivos en pacientes frágiles e incapaces de tolerarlo. Se presenta el caso de una paciente de 84 años con mieloma de alto riesgo genético en la cual un tratamiento basado en ImiDs, PIs y anticuerpos monoclonales a dosis reducidas y de forma secuencial logra una sobrevida prolongada con buena calidad de vida.

Presentación del caso

Mujer de 84 años, caucásica, antecedentes de hipertensión arterial y mieloma indolente IgG lambda diagnosticado el 2010 (a sus 72 años). En diciembre 2016 presenta anemia sintomática (hemoglobina 9.5 g/dl), sin hipercalcemia ni insuficiencia renal. El proteinograma electroforético sérico demuestra un componente monoclonal de 3.5 g/dl e hipogammaglobulinemia. La inmunofijación en suero es positiva para IgG lambda y las cadenas livianas en sangre son: kappa 6 mg/L (VN: 3.3 a 19.4 mg/L) y lambda 709 mg/L (5.7 a 26.3 mg/L). La biopsia de médula ósea muestra una infiltración de 80% de células plasmáticas con restricción por lambda y el estudio de FISH de médula ósea con técnica de purificación de plasmocitos demuestra la amplificación 1q21 en el 86% de las células. Albumina 4.4 g/dl, beta 2 microglobulina 4.2 mg/dl, lactato deshidrogenasa elevada, PET CT con 6-FDG sin lesiones líticas ni focos hipermetabólicos. Se interpreta como MM IgG lambda R-ISS 2 e inicia Rd (lenalidomida 15 mg/día, dexametasona 20 mg/semana) con profilaxis de infecciones y trombosis (inmunización contra influenza y neumococo, aciclovir 400 mg cada 12 horas, cotrimoxazol *forte* trisemanal y aspirina 100 mg/día). A los 13 ciclos logra respuesta parcial (RP) según criterios del *International Myeloma Working Group* (IMWG) (componente monoclonal de 1.6 g/dl, kappa 4.3 mg/l, lambda 143 mg/l). Presenta RASH y TVP, por lo que se suspende tratamiento. Recibe dalteparina 5.000 U cada 12 y luego apixabán 2.5 mg cada 12 h. En mayo 2018 progresión bioquímica. Estudio de médula ósea con 50% de células plasmáticas lambda sin nuevas alteraciones citogenéticas. Inicia esquema CyBord (ciclofosfami-

da 300 mg/m², bortezomib 1.3 mg/m² subcutáneo y dexametasona 20 mg semanales). Completa 6 ciclos logrando RP (componente monoclonal de 0.6 g/dl, kappa 1.36 mg/l, lambda 80, k/l 0.02, 8% de plasmocitos en médula) asociado a reacciones adversas (diarrea y herpes zoster), por lo que se suspende terapia. En enero 2020 presenta progresión bioquímica (kappa 0.82 mg/L, lambda 727 mg/L, relación 886), PET-CT sin focos hiper metabólicos. Inicia tercera línea con daratumumab (dosis 16 mg/k semanal en ciclos 1 y 2, cada 2 semanas en ciclos 3 a 6 y luego cada 4 semanas) asociado a talidomida 100 mg día. Buena tolerancia sin reacciones infusionales. Logra RP posterior a 6 ciclos (kappa 0.42 mg/L y lambda 223 mg/L). Sin embargo, al noveno (septiembre 2020) presenta anemia leve y progresión bioquímica. Biopsia de medula ósea con 53% de plasmocitos con restricción lambda. Se decide cuarta línea de tratamiento con carfilzomib y dexametasona (Kd). Previamente se optimiza terapia antihipertensiva y se realiza ecocardiograma que documenta hipertrofia concéntrica de ventrículo izquierdo, FEVI 65%, aurícula izquierda dilatada severa. Considerando edad, hipertensión arterial y cardiopatía se inicia dosis bajas de carfilzomib (20 mg/m² en días 1, 8 y 15) asociado a dexametasona 20 mg en días 1, 8, 15 y 22. Sin complicaciones luego de 2 ciclos, se aumenta dosis de carfilzomib a 27 mg/m² a partir del tercer ciclo y a 36 mg/m² desde el cuarto ciclo. Evaluación posterior a 6 ciclos de Kd (mayo 2021): medula ósea con células plasmáticas 1%, relación κ/λ normal, cadenas livianas kappa 0.46 mg/L, lambda 33 mg/L y relación 0.01. Se concluye muy buena RP (MBRP) según criterios IMGW. Luego de 12 ciclos se cambia a pauta quincenal (36 mg/m² cada 14 días) con objetivo de mantenimiento. En septiembre 2023, luego de 35 ciclos de Kd mantiene MBRP (mielograma con 2% plasmocitos, componente monoclonal de 0.2 g/dl, cadenas kappa 4.33 mg/L y lambda 31.65 mg/L), asintomática y excelente calidad de vida.

Discusión

El pronóstico del MM ha mejorado en los últimos 20 años. Sin embargo, continúa siendo incurable y con resultados especialmente malos en pacientes muy añosos y de alto riesgo genético. Los mayores de 75 años, especialmente mayores de 80, presentan comorbilidades, polifarmacia, deterioro funcional, cognitivo y nutricional traducándose en

fragilidad, toxicidad, discontinuación de terapia y mortalidad⁽⁴⁾. El alto riesgo genético en este grupo etario es un desafío terapéutico adicional por la dificultad de administrar tratamientos efectivos para lograr respuestas profundas.

Se presenta una paciente de 84 años con amplificación 1q21. Esta alteración está presente en el 30 a 35% de los pacientes con MMND y está involucrada en la progresión y resistencia a terapias^(2,5). Recibe Rd en dosis reducidas y posteriormente CyBord logrando RP con ambos esquemas. Rd es apropiado para pacientes mayores y bortezomib es efectivo posterior a Rd y en pacientes con la t(4;14) y del(17p). Sin embargo, Rd no ha demostrado efectividad en MM de alto riesgo, y bortezomib podría no ser suficiente frente la amplificación del 1q21⁽⁵⁾. Pese a lo anterior, se mantiene en RP y asintomática por más de 2 años. Como tercera línea se opta por daratumumab, talidomida y dexametasona. No hay estudios que evalúen específicamente daratumumab en MM de alto riesgo. Un meta-análisis de 6 estudios randomizados comparó regímenes estándares asociados o no a daratumumab en pacientes con MMND y MMRR, demostrando que la adición de daratumumab aumenta la supervivencia libre de progresión (SLP) en aquéllos con t(4;14), t(14;16) o del(17p), y que el beneficio se mantiene en pacientes no candidatos a trasplante. Específicamente en pacientes con MMRR con ganancia o amplificación de 1q21, daratumumab no ha demostrado resultados promisorios⁽⁵⁻⁷⁾. En el caso, la paciente logra RP sostenida por 9 meses. Como cuarta línea se inicia carfilzomib, dexametasona (Kd) en dosis reducidas. Si bien carfilzomib es efectivo en MM de reciente diagnóstico y recaído, podría no ser suficiente en casos de alto riesgo genético⁽⁸⁾. En MMND, carfilzomib en combinación a melfalán y prednisona no fue superior a bortezomib, melfalán prednisona en 121 pacientes de alto riesgo del estudio CLARION. Tampoco fue superior a bortezomib en 80 pacientes con la t(4;14) del estudio ENDURANCE al comparar carfilzomib lenalidomida dexametasona (KRd) con VRd. En el estudio FORTE, KRd fue muy efectivo en pacientes de alto riesgo genético, incluso doble *hit*, pero no logró igualar a los de riesgo estándar, y en aquéllos con amplificación de 1q21 el pronóstico fue muy pobre⁽⁵⁾. En MMRR, Kd fue superior a bortezomib dexametasona y KRd superior a Rd en pacientes de alto riesgo de los estudios ENDEAVOR

y ASPIRE. Sin embargo, la SLP tampoco igualó a los de riesgo estándar. En nuestro caso clínico, Kd fue muy efectivo, logrando por primera vez MBRP, pese a su combinación sólo con corticoides, dosis reducidas y al alto riesgo genético.

En pacientes con MM de edad avanzada es fundamental el ajuste de dosis y tratamiento de soporte adecuado para prevenir complicaciones y toxicidad. La prevención de infecciones, enfermedad tromboembólica y eventos esqueléticos debe realizarse en todo paciente, así como la prevención de reacciones infusionales por daratumumab y de toxicidad cardíaca por carfilzomib.

El caso presentado muestra el tratamiento de una

paciente añosa con mieloma de alto riesgo. Estos pacientes están poco representados en los estudios clínicos y la información derivada de experiencia clínica y reportes de casos es relevante.

Conclusión

El manejo de pacientes de edad avanzada con MM de alto riesgo genético es un desafío. El tratamiento secuencial, un ajuste adecuado de dosis y tratamientos de soporte podrían mantener la enfermedad controlada con mínima toxicidad y, de tal forma, prolongar la sobrevida conservando la calidad de vida del adulto mayor.

References

1. Mina R, Bringhen S, Wildes TM y col. Approach to the Older Adult With Multiple Myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019;39:500-518.
2. Goldman-Mazur S, Kumar SK. Current approaches to management of high-risk multiple myeloma. *Am J Hematol*. 2021;96(7):854-871.
3. Caro J, Al Hadidi S, Usmani S y col. How to Treat High-Risk Myeloma at Diagnosis and Relapse. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2021;41:291-309.
4. Kaweme NM, Changwe GJ, Zhou F. Approaches and Challenges in the Management of Multiple Myeloma in the Very Old: Future Treatment Prospects. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:612696.
5. Liu N, Xie Z, Li H y col. The numerous facets of 1q21+ in multiple myeloma: Pathogenesis, clinicopathological features, prognosis and clinical progress (Review). *Oncol Lett*. 2024;27(6):258. Published 2024 Apr 9. doi:10.3892/ol.2024.14391
6. Giri S, Grimshaw A, Bal S y col. Evaluation of Daratumumab for the Treatment of Multiple Myeloma in Patients With High-risk Cytogenetic Factors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2020;6(11):1759-1765.
7. Jakubowiak AJ, Kumar S, Medhekar R y col. Daratumumab Improves Depth of Response and Progression-free Survival in Transplant-ineligible, High-risk, Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Oncologist*. 2022;27(7):e589-e596. doi:10.1093/oncolo/oyac067.
8. Suzuki K, Yano S. Treatment Strategy for Ultra-High-Risk Multiple Myelomas with Chromosomal Aberrations Considering Minimal Residual Disease Status and Bone Marrow Microenvironment. *Cancers (Basel)*. 2023;15(9):2418. doi:10.3390/cancers15092418.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Pseudomicroangiopatía trombótica como presentación infrecuente de deficiencia de vitamina B12. Serie de casos

Thrombotic pseudomicroangiopathy as an uncommon presentation of vitamin B12 deficiency. Case series.

Fernández Castañeda L[✉]; Araúz Valdés E[✉].

Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Doctor Arnulfo Arias Madrid. Panamá, Panamá.

laurafer25@gmail.com

Fecha recepción: 17/5/2024
Fecha aprobación: 27/8/2024



CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 n° 2: 71-76
Mayo - Agosto 2024

Palabras claves: deficiencia de vitamina B12, anemia, microangiopatía.

Keywords: vitamin B12 deficiency, anemia, microangiopathy.

Resumen

La vitamina B12 es un cofactor que forma parte de la síntesis de ADN, formación de glóbulos rojos y determinante de funciones neurológicas. Su deficiencia genera manifestaciones variadas. La pseudomicroangiopatía trombótica se caracteriza por anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia asociada a eritrocitos dismórficos secundario a deficiencia severa de vitamina B12. Con una incidencia aproximada de 2.5%. A menudo es confundida con púrpura trombocitopénica trombótica y tratada como tal. La reposición con cianocobalamina produce mejoría inmediata de los síntomas, sin la necesidad de otros tratamientos. Describimos tres casos de pacientes hospitalizados en un hospital general en la ciudad de Panamá, República de Panamá. Dos varones y una mujer sin antecedentes patológicos que debutan con síndrome anémico, datos de anemia hemolítica microangiopática y deficiencia severa de vitamina B12. Con mejoría clínica posterior a la reposición con cianocobalamina.

Abstract

Vitamin B12 is a cofactor involved in DNA synthesis, red blood cell production and essential for neurologic functions. Its deficiency can lead to varied manifestations. Thrombotic pseudomicroangiopathy is characterized by microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia associated with dysmorphic red blood cells secondary to severe vitamin B12 deficiency, with an approximate incidence of 2.5%. It is often confused with thrombotic thrombocytopenic purpura and treated as such. Replacement with cyanocobalamin leads to immediate improvement of symptoms without the need of other treatments. We describe three cases of patients hospitalized in a general hospital in Panama City, Republic of Panama. Two males and one female with no pathological history presenting with anemic syndrome, microangiopathic hemolytic anemia and severe vitamin B12 deficiency. Clinical improvement was observed following parenteral cyanocobalamin replacement.

Introducción

La vitamina B12, también llamada cobalamina, es un cofactor que forma parte en la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN), hematopoyesis y determinante de funciones neurológicas, con un rol importante en la mielinización^(1,2). Su fuente de obtención alimentaria está en la carne (hígado), mariscos, quesos y diversos granos⁽¹⁾.

Su deficiencia puede generar manifestaciones variadas, como síntomas neurológicos, cutáneos, hematológicos o digestivos. Dentro de las manifestaciones menos frecuentes y poco comunes, se encuentra la pseudomicroangiopatía trombótica (PMAT)⁽²⁻⁵⁾.

Esta entidad se caracteriza por anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia asociada a eritrocitos dismórficos secundario a deficiencia severa de vitamina B12. Es descrita en el 2.5% de los pacientes⁽²⁻⁴⁾.

Reportes de casos

Caso 1. Masculino de 43 años sin antecedentes personales patológicos que presenta 3 meses de pérdida de peso significativa asociada a síndrome anémico, fiebre no cuantificada, episodios de lipotimia y gingivorragia. Al examen físico, palidez del borde conjuntival y glositis atrófica. Sin adenopatías o visceromegalias.

Laboratorio de ingreso con pancitopenia: anemia macrocítica hiperocrómica severa arregenerativa, leucopenia y trombocitopenia leve. Frotis de sangre periférica con eritrocitos fragmentados, anisocitosis, policromasia y un neutrófilo hipersegmentado. Hiperbilirrubinemia a expensas de bilirrubina indirecta, sin lesión renal o desequilibrio hidroelectrolítico; serología por VIH negativo. Prueba de Coombs directa con resultado negativo. Se solicitan niveles de vitamina B12, ácido fólico y cinética de hierro (Tabla 1).

Con requerimientos transfusionales de dos unidades de glóbulos rojos. Sin embargo, posteriormente presenta aumento de bilirrubina indirecta y disminución de valores de plaquetas. La presencia de hemólisis con Coombs directa negativo sugiere la presencia de microangiopatía trombótica.

Obtenemos cinética de hierro que sugería anemia hemolítica, ácido fólico normal y vitamina B12 con valores en cero. Anticuerpos para factor intrínseco solicitados con resultado negativo (Tabla 1). Endoscopia alta con toma de biopsia de antro, cuerpo y

fondo que reporta gastritis crónica superficial y microorganismos compatibles con *Helicobacter pylori* (Figuras 1 y 2).

Se inicia reposición intramuscular con cianocobalamina y tratamiento con cuádruple terapia contra el agente infeccioso. Presenta buena evolución y mejoría de citopenias, siendo dado de alta.

Caso 2. Femenina de 58 años con antecedente de hipertensión arterial, que presenta 2 semanas de síndrome anémico y pérdida de peso significativa. Niega sangrado, cambios en los hábitos intestinales, fiebre u otros síntomas. Al examen físico, sin alteraciones en los signos vitales. Con ictericia escleral e hiperpigmentación de dorso de dedos de las manos (Figura 3). Sin adenopatías o visceromegalias.

Al ingreso, con hallazgos de laboratorios con pancitopenia: anemia macrocítica hiperocrómica arregenerativa severa, leucopenia y trombocitopenia moderada. En el frotis de sangre periférica con hipocromía, anisocitosis, poiquilocitosis, esquistocitos y múltiples neutrófilos hipersegmentados. Hiperbilirrubinemia a expensas de la bilirrubina indirecta y elevación de lactato deshidrogenasa (LDH). Con prueba de VIH negativo. Sin otras alteraciones en los laboratorios (Tabla 1).

Por datos de hemólisis y patrón de anemia se solicitan niveles de vitamina B12, ácido fólico y cinética de hierro. Obtenemos resultados con deficiencia severa de vitamina B12, sin deficiencia de hierro ni ácido fólico. Por lo que se inicia reposición intramuscular con cianocobalamina.

Buscando etiología de la deficiencia severa, se solicitan anticuerpos de factor intrínseco con resultado positivo (Tabla 1).

Se realiza endoscopia digestiva alta con hallazgos que sugieren gastropatía corporal difusa; con resultado de biopsia de cuerpo y antro: gastritis crónica severa con metaplasia intestinal completa y gastritis crónica leve activa sin metaplasia intestinal, respectivamente. Es dada de alta con mejoría de las citopenias y sintomatología luego de inicio de tratamiento.

Caso 3. Masculino de 55 años sin antecedentes personales patológicos que presenta 2 semanas de síndrome anémico asociado a aparición de coloración amarilla en su piel. Niega sangrados, fiebre o púrpuras. Al examen físico, con ictericia, palidez del borde conjuntival y glositis atrófica. Sin adenopatías o visceromegalias.

Tabla 1. Resultados de laboratorio

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Hemoglobina (g/dL)	5.4	4.4	3.1
Leucocitos	2900	2640	5100
Plaquetas	120 800	59 000	72 000
VCM	116.9	108.4	121.9
R-CDW (%)	23.9	46.7	20.5
% reticulocitos	1.65	1.61	6.64
Índice reticulocitario (IR)	0.25	0.2	0.5
Creatinina (mg/dL)	0.69	0.70	0.97
Nitrógeno de urea (mg/dL)	10	9	21
Deshidrogenasa láctica (U/L)	—	2479	3030
Bilirrubina total (mg/dL)	2.60	2.20	3.90
Bilirrubina directa (mg/dL)	0.55	0.39	1.21
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	2.05	1.81	2.69
Coombs directo	Negativo	Negativo	Negativo
VIH	Negativo	Negativo	Negativo
Vitamina B12 (pg/mL)	0	0	25
Folatos (ng/mL)	4	22	17.06
Ferritina (ng/mL)	189	157	—
Hierro sérico (ug/dL)	133	130	—
TIBC (ug/dL)	479	172	—
Transferrina (mg/dL)	1.67	107	—
Ac. de factor intrínseco (U/mL)	1.09	11.88	31.6

VCM: volumen corpuscular medio; VIH: virus de inmunodeficiencia humana; TIBC: capacidad total de fijación del hierro; Ac: anticuerpo; R-CDW: amplitud de distribución eritrocitaria.

Figura 1. Biopsia de cuerpo, fondo y antro. Gastritis crónica.

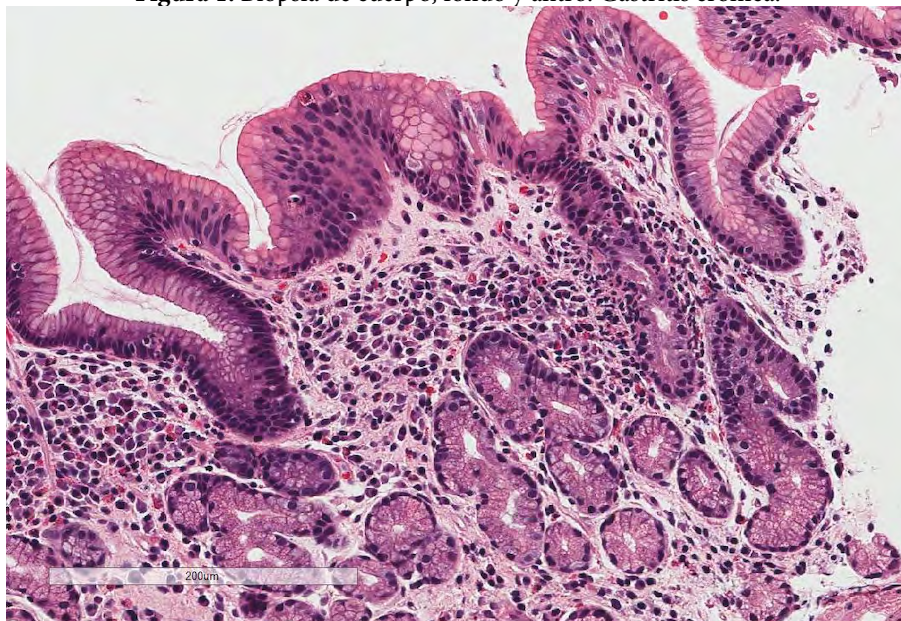


Figura 2. Biopsia de cuerpo, fondo y antro. Microorganismos compatibles con *Helicobacter pylori*.

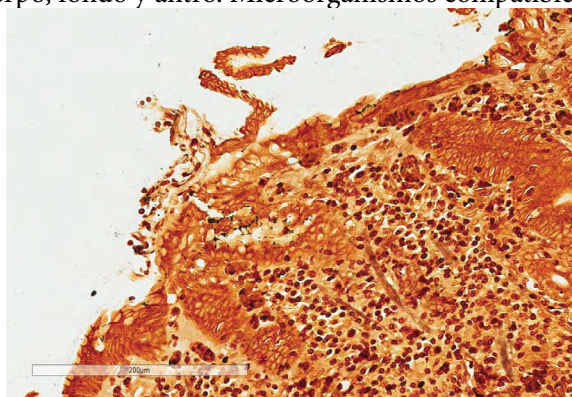
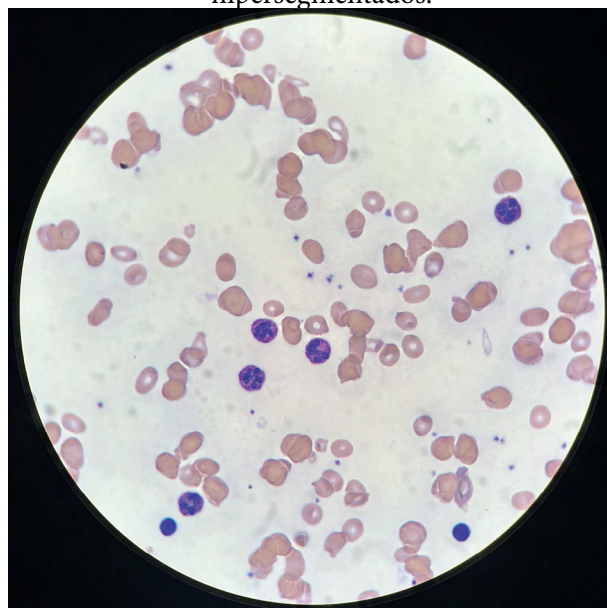


Figura 3. Manifestaciones cutáneas. Hiperpigmentación de los dedos con predominio de las falanges distales (A) y máculas hiperpigmentadas en palma (B).



Figura 4. Frotis de sangre periférica. Presencia de eritrocitos fragmentados (esquistocitos) y neutrófilos hipersegmentados.



Discusión

La deficiencia de vitamina B12 es común en la población adulta, generalmente asociada a malnutrición, anemia perniciosa o infección por *Helicobacter pylori*. El cuadro clínico por lo general es asintomático, pero puede manifestarse con síntomas neurológicos, cutáneos, hematológicos o digestivos⁽²⁻⁴⁾. La pseudomicroangiopatía trombótica es una manifestación conocida, pero poco frecuente de la deficiencia de vitamina B12, con una incidencia aproximada del 2.5%. Se caracteriza por anemia hemolítica microangiopática, esquistocitos, elevación de LDH y haptoglobina plasmática baja. En esta serie de casos el cuadro clínico principal fue síndrome anémico. Dos de ellos presentaron pérdida de peso significativa, ninguno cursó con sangrados mayores y sólo uno presentó gingivorragia. A la exploración física todos tenían glositis atrófica y hubo uno con manifestaciones cutáneas, mostradas en la figura 3. La cobalamina es un cofactor de enzimas, una de éstas, metionina sintasa. Al haber deficiencia vitamínica disminuye la actividad enzimática, alterando la regeneración de tetrahidrofolato y posteriormente síntesis ineficaz de ADN. Esto se expresa en la médula ósea como anemia megaloblástica, citopenias, disincronía en el desarrollo citoplasmático y del núcleo y destrucción prematura de glóbulos rojos en médula ósea y sangre periférica^(1,2,5). Sobre las manifestaciones hematológicas, dos presentaron pancitopenia y en el frotis de sangre periférica se observó la presencia de esquistocitos y neutrófilos hipersegmentados como vemos en la figura 4. En estos casos los neutrófilos hipersegmentados juegan un papel clave a orientarnos a este déficit, siendo significativos el hallazgo microscópico de 5% de neutrófilos con 5 lóbulos o 1% de neutrófilos con 6 lóbulos^(5,6).

La elevación de la deshidrogenasa láctica (LDH), usualmente >2500 UI/L, es un hallazgo común en las deficiencias severas, esto se debe a la hemólisis intramedular que resulta de eritropoyesis inefectiva⁽⁵⁾. Los casos 2 y 3 tuvieron resultado de LDH elevados. Al momento de hospitalización del primer caso, la institución no contaba con reactivo en laboratorio. Entre las etiologías más comunes se destaca anemia perniciosa y gastritis atrófica secundaria a *Helicobacter pylori*^(2,3). La anemia perniciosa es la expresión más común a nivel mundial de deficiencia de vitamina B12, registrándose de un 20% a 50% de los casos. Se caracteriza por gastritis atrófica autoinmune

crónica y deficiencia vitamínica secundaria a anticuerpos anti factor intrínsecos y anti células parietales que impiden la absorción en el íleo terminal^(4,7). De los casos presentados, dos tuvieron diagnóstico de deficiencia de vitamina B12 secundario a anemia perniciosa y un caso donde se encontró *H. pylori* en la biopsia de mucosa gástrica y con resultados de anticuerpos de factor intrínseco negativos descartando otra etiología concomitante.

El microorganismo *H. pylori* se ha relacionado fuertemente con la malabsorción de vitamina B12 al alterar la función secretora gástrica produciendo gastritis antral, enfermedad ulceropéptica y gastritis atrófica^(8,9). Uno de los casos presentó hallazgos en biopsia de gastritis crónica superficial y *H. pylori* asociado.

Se debe tener un nivel alto de sospecha para diferenciar las etiologías previamente mencionadas para evitar el tratamiento incorrecto, aumento de costos y morbilidades del paciente^(1-4,10). En el abordaje inicial siempre es necesario descartar otras causas de anemia hemolítica microangiopática que requieran manejo urgente con inmunoglobulinas o plasmaféresis⁽¹⁰⁾. Entre estas entidades destacamos la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), el síndrome hemolítico urémico (SHU), microangiopatía inducida por fármacos y la microangiopatía mediada por complemento⁽⁴⁾. Por esta razón muchas veces es necesario calcular la escala PLASMIC y obtener niveles plasmáticos de la actividad de ADAMTS13 para descartar la PTT^(2,4,10). Sin embargo, los resultados de ADAMTS13 no se encuentran rápidamente disponibles, por lo que usualmente se toman decisiones de manejo de forma empírica⁽³⁾. Tun y col. realizaron un análisis de 36 casos, en donde identificaron que 39% de los pacientes con PMAT fueron tratados de manera errónea con recambio plasmático, fundamentando esta decisión en los niveles de plaquetas⁽¹⁰⁾. En nuestra serie de casos los tres pacientes fueron identificados correctamente como PMAT.

La presencia de reticulocitos bajos, niveles de LDH > 2500 UI/L y macrocitosis son parámetros de laboratorios importantes para identificar PMAT y diferenciarla de PTT⁽³⁾. Otras técnicas diagnósticas utilizadas para confirmar deficiencia de vitamina B12 son la medición de niveles de homocisteína y ácido metilmalónico. Sin embargo, usualmente son utilizados cuando existe duda del diagnóstico, teniendo niveles de vitamina B12 normal y descartar

deficiencia de ácido fólico⁽¹¹⁾. Al presentar deficiencia severa de vitamina B12 con valores hasta de 0, en nuestros casos, no consideramos necesario realizar dichas pruebas complementarias.

El tratamiento se basa en la reposición del déficit de vitamina B12. Esto depende de la etiología causante de dicho déficit^(1,2,10). En los pacientes que presentan deficiencia por dieta vegana estricta, la reposición puede ser oral. En los casos de anemia perniciosa, la reposición en casos severos debe realizarse con cianocobalamina 1000 mcg por vía intramuscular de manera semanal por cuatro semanas, y luego mantener esta suplementación de manera mensual⁽¹¹⁾.

Hay casos en los que suplementar 2000 mcg de cianocobalamina vía oral diarios es equivalente a la vía parenteral⁽²⁾. En los casos secundarios a infección por *H. pylori*, se debe realizar terapia específica para erradicarlo⁽¹²⁾. En los tres casos se inició el tratamiento con cianocobalamina semanal y luego una vez al mes. Así mismo, se inició tratamiento para erradicar *H. pylori* en el caso descrito.

Una vez realizada la reposición correcta, la respuesta clínica y de parámetros de laboratorios resultan rápidas y efectivas, con disminución de los marcadores de hemólisis en promedio de dos días y aumento de reticulocitos en promedio de cuatro días⁽²⁾.

Conflictos de interés: los autores declaran no poseer conflictos de interés.

References

1. Azzini E et al. A Brief Review on Vitamin B12 Deficiency Looking at Some Case Study Reports in Adults. *Int J Mol Sci.* 2021;22(18):9694. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms22189694>.
2. Fahmawi Y et al. Vitamin B12 Deficiency presenting as pseudothrombotic microangiopathy: a case report and literature review. *Clin Pharmacol: Advances and Applications.* 2019;11:127-31. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/CPAA.S207258>.
3. Sabry W et al. Vitamin B12 Deficiency and Metabolism-Mediated Thrombotic Microangiopathy (MM-TMA). *Transfus Apher Sci.* 2020;59(1):102717. Doi: 10.1016/j.transci.2019.102717.
4. Wathieu H, Bateman KM. A Case of Pseudothrombotic Microangiopathy Associated with Pernicious Anemia. *J GEN INTERN MED.* 2021;36:1775-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11606-020-06588-2>.
5. Stabler S. Vitamin B12 Deficiency. *N Engl J Med.* 2013;368(2):149-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1113996>
6. Farrelly SJ, O'Connor KA. Hypersegmented neutrophils and oval macrocytes in the setting of B12 deficiency and pancytopenia. *BMJ Case Rep.* 2017. Doi: 10.1136/bcr-2016-218508.
7. Htut TW et al. "Pernicious Anemia: Pathophysiology and Diagnostic Difficulties." *Journal of Evidence-Based Medicine.* 2021;14(2):161-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jebm.12435>
8. Kadhim G et al. "Vitamin B12 Deficiency in Helicobacter Pylori Infected Patients." *OALib.* 2018;5(3):1-4. Disponible en: <https://doi.org/10.4236/oalib.1104172>.
9. Gowdappa H, Mahesh M, Murthy K, et al. Helicobacter pylori associated vitamin B12 deficiency, pernicious anaemia and subacute combined degeneration of the spinal cord. *BMJ Case Rep.* 2013. Doi: 10.1136/bcr-2013-200380.
10. Tun A, Myint Z, Rojas Hernandez C et al. "Vitamin B12 Deficiency-Related Pseudo-Thrombotic Microangiopathy Might be Misdiagnosed and Treated with Plasma Product Therapy: Review of the Literature and Analysis of the Reported Cases". *Blood.* 2017;130(1): 5576. Disponible en: https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.5576.5576.
11. Ankar, Alex, and Anil Kumar. "Vitamin B12 Deficiency." *StatPearls, StatPearls Publishing, 2024. PubMed, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441923/.*
12. Gowdappa H, Mahesh M, Murthy K, et al. Helicobacter pylori associated vitamin B12 deficiency, pernicious anaemia and subacute combined degeneration of the spinal cord. *BMJ Case Rep.* 2013. Disponible en: 10.1136/bcr-2013-200380.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.



Recordando a la Dra. Diana N. García



IN MEMORIAN

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 n° 2: 77-78
Mayo - Agosto 2024

La Dra. Diana Noemí García nació en la ciudad de Mar de Plata el 25 de septiembre de 1945, en el seno de una familia de padres argentinos de primera generación y de abuelos españoles, afincados en esa ciudad. Realizó sus estudios primarios (Escuela de estudios primarios Nro 31) y secundarios (Escuela San Vicente de Paul), ambos también en Mar del Plata. Finalizados sus estudios secundarios, su vocación por la Química sumado a su interés por la Salud Humana, la llevaron a inclinarse por la Bioquímica. Al momento de elegir la Universidad donde estudiar, estuvo entre más de una opción pero se decidió finalmente por iniciar su carrera universitaria en la Universidad Nacional del Sur, concluyendo la misma el 28 de noviembre de 1968. Respondiendo a sus inquietudes siguió capacitándose en la Especialidad de su interés, la Hemostasia, haciendo rotaciones en diferentes servicios en CABA. Se capacitó también en el uso de Radioisótopos en la Comisión Nacional de Energía Atómica. Continuó su crecimiento profesional en el campo de la Hemostasia como miembro de la International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis & Vascular Medicine y obtuvo su certificación como Bioquímica Especialista en Hemostasia del Colegio de Bioquímicos de la PBA. A la par de su crecimiento profesional, creció personalmente. Durante esa época conoció a quien fuera luego su esposo, el Dr. Eduardo Paoletti, un reconocido médico hematólogo con quien armó una familia en la que crecieron

y educaron a tres hijos. Uno de ellos, también médico, es el Dr. Mariano Paoletti quien siguiendo los pasos de sus padres, se interesó por la Hematología. Es curioso que otros miembros de la familia García-Paoletti, como su hermano Carlos, su esposa y sus sobrinos, también se interesen por la Hematología, la Hemoterapia y la Bioquímica. Esto sugiere que Diana y su esposo deben haber ejercido una estimulación positiva y fuerte sobre ellos, debido a su dedicación profesional.

En su experiencia como docente fue invitada por la cátedra de Bioquímica Clínica. Universidad Nacional de Mar del Plata para el dictado de temas de Hemostasia y fue Profesora de Bioquímica Clínica de la Carrera de Licenciado en Bioquímica también de la Universidad Nacional de Mar del Plata (2011-2012). Asimismo, ejerció como Profesora de Bioquímica en la Carrera de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad FASTA (2008 – 2022). Fue Docente y Coordinadora de varios cursos sobre Hemostasia, presenciales y virtuales en el país y en el exterior, de la Fundación Bioquímica Argentina (FBA) (2006 – 2012) y de Congresos organizados por la misma Institución. Fue también docente de Técnicos y Residentes en Hemoterapia. Asimismo, hizo aportes muy valiosos a la comunidad, dando cursos de prevención de adicciones en colegios secundarios marplatenses.

En la faz profesional, en el laboratorio asistencial, ejerció en laboratorios privados desde 1969 hasta sus

últimos días. Fue directora de Laboratorios de Análisis Clínicos en establecimientos privados y asesora de varios centros de Hematología de Mar del Plata, ciudad en la que ejerció su actividad profesional. Cabe señalar que en su rol de dirigente profesional, fue Secretaria Científica y Presidente del Colegio de Bioquímicos de PBA (DIX).

Como parte de su extensa labor en el Laboratorio de Hemostasia presentó trabajos en reuniones científicas nacionales e internacionales, en países europeos y americanos. Junto a médicos hematólogos, estos datos presentados a congresos dieron lugar en los últimos años a publicaciones nacionales e internacionales con referato. Entre todas estas publicaciones en temas importantes de la Hemostasia, se hace difícil elegir los más relevantes pero, desde el punto de vista de la innovación metodológica podemos destacar la modificación de un método adaptado para ser aplicado en neonatos (Método cromogénico modificado para medir la actividad de factor anti Xa en pacientes ictericos. Rev. Hem. Mex. 2015; 16:121-7.) Desde el punto de vista del conocimiento fisiopatológico, un trabajo de relevancia fue el hallazgo de una nueva mutación en Factor X que fue diferenciada con el nombre de “Mar del Plata”. (Deficiency due to a compound heterozygosity between a new mutation (Gla72Asp) in Exon 2 and an already known one (Gly154Arg) in Exon 5: Factor X Mar del Plata (Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets. 2019; 19(2):169-173). Es de destacar que la Dra. García fue autora y co-autora de varios capítulos de libro en su especialidad, entre ellos, los publicados por los grupos CAHT y CLAHT. En síntesis, realizó más de 50 trabajos nacionales e internacionales y publicaciones del mismo tenor en congresos, colaboraciones y libros.

Fue miembro de numerosas y prestigiosas entidades científicas del campo de la Hemostasia, como CAHT, CLAHT y ISHT, entre otras. Cabe destacar

que en el CLAHT fue integrante del Comité de Normatización y Control de Calidad, junto con miembros de nuestro país, de Costa Rica, Perú y Uruguay. Como parte de su actividad en dicho comité, realizaron una presentación en el XXVI Congreso CLATH sobre “Importancia de la Estadística en el Diagnóstico Clínico”.

Con Diana interactuamos profesionalmente en dos épocas. En una, hace ya más de dos décadas, fue durante el dictado de cursos sobre Hematología organizados por el Programa PROECO de la FBA, a los que fuimos convocados por colegas marplatenses. Recuerdo como hechos positivos de esas actividades, como la Dra. García como coordinadora y su esposo, el Dr. Paoletti, con su mirada de Hematólogo Clínico, aportaban sus experiencias y comentarios en las discusiones sustanciosas que allí se generaban. Más recientemente, por su condición de integrante del Comité Científico local de Congresos CALILAB llevados a cabo en Mar del Plata, tuve oportunidad de valorar sus contribuciones hechas con una actitud positiva, respetuosa y con algo para destacar de su persona, como siempre fue, su perfil medido.

Diana falleció el 18 de mayo de 2024 (c.a.s.r. y b.p.) a la edad de 78 años. Su partida afectó a la comunidad bioquímica y médica marplatense por la fructífera labor que llevo a cabo en diferentes instituciones. Fue una persona destacada por su dedicación a su profesión, preocupada por la seguridad y bienestar de los pacientes. Fue una profesional que sobresalió en el ámbito bioquímico por saber mirar más allá, por ser una estudiosa incansable de su especialidad lo que la llevo a ser una referente en Hemostasia y Trombosis en nuestro país.

Su figura aparentemente frágil contrasta con la enorme tarea que emprendió porque supo ser madre, esposa y una profesional destacada. Así la recordaremos quienes tuvimos la oportunidad de conocerla y compartir momentos con ella.

Dra. Nilda Fink

RIXaTYL

Rivaroxabán 2,5 • 10 • 15 • 20 mg

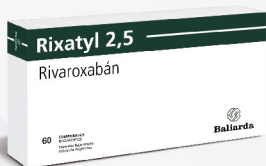
EFICIENCIA EN ANTICOAGULACIÓN

Xa

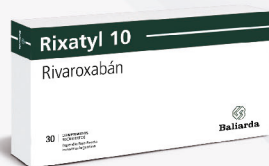
- ⊕ Administración oral **una vez al día.**
- ⊕ Anticoagulación **segura y efectiva.**

- ⊕ **Sin necesidad de ajuste de dosis** ni controles periódicos.
- ⊕ **Bajo riesgo** de interacciones medicamentosas.

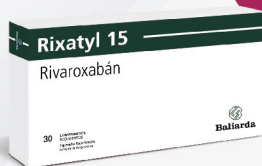
Presentaciones



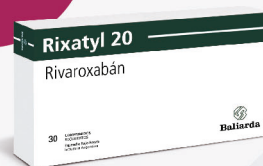
60 comprimidos



15 y 30 comprimidos

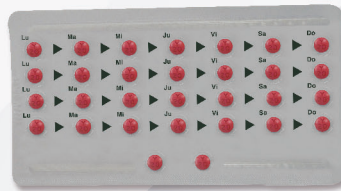


30 comprimidos



Tratamiento mensual asegurado

Blister Calendario Mensual. Favorece la continuidad del tratamiento.



Información completa para prescribir
Material para uso exclusivo del Profesional facultado para prescribir o dispensar medicamentos.
Prohibida su entrega a pacientes, consumidores y/o el público en general.

Por tratarse de un producto nuevo, Rixatyl se encuentra sujeto a un Plan de Gestión de Riesgos (PGR) aprobado por la ANMAT.



Baliarda
Vida con salud
www.baliarda.com.ar



REGLAMENTO DE LA REVISTA HEMATOLOGÍA

HEMATOLOGÍA

La recepción de trabajos se realizará mediante el sistema OJS en la web oficial de la *Revista Hematología*: www.revistahematologia.com.ar. Podrán acceder al instructivo y solicitar asistencia a los mails allí indicados. Ningún trabajo será recepcionado por fuera del sistema. No se aplican cargos por el envío de artículos ni por procesamiento (APC). **Cada autor deberá generar un identificador digital permanente (ORCID, según la sigla en inglés).**

Se admitirá la publicación de trabajos de autores de habla no hispana en idioma inglés.

Actualmente las secciones de la Revista Hematología son:

1. Artículos originales
2. Yo opino
3. Ateneos Anatómico-clínicos de la residencia
4. Editorial
5. Actualizaciones y/o revisiones
6. Hematología Pediátrica
7. Drogas Nuevas en Hematología
8. Comunicaciones breves
9. Laboratorio
10. Historia de la Hematología
11. Caso clínico
12. Imágenes en Hematología
13. Correo de lectores

1) Los **Artículos originales** deben ser inéditos. No deben haber sido enviados ni presentados simultáneamente a ninguna otra revista antes de conocer la decisión de aceptación o rechazo por parte de la Revista Hematología.

Los manuscritos deberán ser escritos en formato Word a doble espacio, con letras Times New Roman tamaño 12, con márgenes amplios de 3 cm con un máximo de 4.000 palabras, incluyendo tablas y bibliografía. Todas las ilustraciones, figuras y tablas con su respectiva leyenda deberán ser colocadas en los lugares del texto correspondiente, en vez de al final.

Los trabajos se desarrollarán según el siguiente ordenamiento:

1. a) Portada: incluirá los siguientes elementos:

- Título (en castellano y en inglés): sin abreviaturas, será breve y preciso.

- Autores/as:

- En renglón aparte se detallará la nómina de personas autoras, separados por comas, comenzando por el apellido completo e inicial del nombre.
- Filiación institucional: para cada autor/a se detallará el nombre de la institución (sin abreviaturas) donde se realizó el trabajo,

Ejemplo:

Pérez V1; González C2

1 Servicio Hematología, Hospital Milstein. Buenos Aires, Argentina

2 Servicio de Hematología, Hospital Fernández. Buenos Aires, Argentina

Ciudad, país de origen y correo electrónico del autor/a responsable.

Autoría: la revista Hematología adhiere a las directrices del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (ICMJE, por sus siglas en inglés) que en las Recomendaciones para la preparación, presentación, edición y publicación de trabajos académicos en revistas médicas delimita que para adquirir la condición de autoría de los estudios cada uno de los/as participantes deberán cumplir los siguientes criterios:

- Haber realizado contribuciones sustanciales a la concepción y el diseño del estudio, a la recolección de los datos o al análisis y la interpretación de los mismos.
- Haber participado en la redacción del artículo o en la revisión crítica sustancial de su contenido intelectual.
- Haber aprobado la versión final del manuscrito.
- Ser responsable de todos los aspectos del manuscrito asegurando que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todas las partes del manuscrito fueron adecuadamente investigadas y resueltas.

A efectos de cumplir con este requerimiento se deberá incluir la siguiente declaración en la portada, ubicándola debajo de la nómina de personas autoras:

"Todas las personas autoras han efectuado una contribución sustancial a la concepción o el diseño del estudio o a la recolección, análisis o interpretación de los datos; han participado en la redacción del artículo o en la revisión crítica de su contenido intelectual; han aprobado la versión final del manuscrito; y son capaces de responder respecto de todos los aspectos del manuscrito de cara a asegurar que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todos sus contenidos han sido adecuadamente investigadas y resueltas."

Nota: la declaración de autoría solo deberá incluirse en aquellos **trabajos de investigación** de autoría múltiple pero no en los de autoría unipersonal.

- si los hubiera, se colocarán debajo de la declaración de autoría las personas o instituciones que hayan participado en el estudio que no cumplen los cuatro criterios mencionados precedentemente pero que contribuyeron a su desarrollo podrán enumerarse como colaboradoras en esta sección, identificadas con nombre y apellido/s o nombre de la institución, especificando la contribución concreta para la realización del trabajo de investigación.

b) **Resumen y palabras clave**

- Resumen:

- En español e inglés.
- Estructura: Introducción, Material y Métodos, Resultados y Discusión.
- Extensión: hasta 400 palabras.

- Palabras clave:
 - En español e inglés.
 - Cantidad: entre 3 y 5.
 - Utilizar términos del Medical Subjects Headings del Index Medicus.

c) **Introducción:** Breve resumen del estado del arte del tema a tratar y los objetivos del trabajo.

d) **Materiales y Métodos:** Debe detallar claramente la población utilizada en el trabajo (grupos controles y pacientes), las metodologías empleadas y los métodos estadísticos utilizados en la evaluación de los resultados. En esta sección se debe incluir una declaración que indique la aprobación del comité de ética Institucional o autoridad competente además se debe dejar constancia que se obtuvo de cada paciente el consentimiento informado por escrito y que el protocolo de estudio se realizó conforme a las normas éticas de la declaración de Helsinki 1975.

e) **Resultados:** Deberán estar expresados con claridad en forma cuantitativa, utilizando valores numéricos (expresados en las unidades internacionales habituales), tablas y/o gráficos. No se aceptarán tablas que ocupen un espacio mayor que el de una página de la Revista.

Las abreviaturas y símbolos deberán estar especificados en el texto o al pie de las tablas.

f) **Discusión:** Analiza los resultados y los hechos que tengan relación directa con los mismos, las relaciones entre éstos y el objetivo inicialmente propuesto y su confrontación con los conocimientos establecidos previamente.

g) **Referencias bibliográficas:**

Las personas autoras son responsables de verificar la exactitud e integridad de las referencias. Sólo se incluirán las referencias que hayan sido consignadas en el artículo, ordenadas numéricamente en forma correlativa. Se hará figurar inicialmente la nómina de autores separados por comas, comenzando por el apellido, seguido por las iniciales de los nombres. Cuando el número de autores sea mayor de 6, se hará mención sólo a los primeros 3 seguidos de la sigla «y col.»; a continuación se consignará el título del trabajo seguido del nombre de la revista en forma abreviada, según lo establezca por el «Index Medicus»; año de publicación, punto y coma, número de Volumen dos puntos, página inicial, guión, página final. **Incluya el DOI si corresponde.**

Ejemplo: Kaldor JM, Day EN, Clarke EA y col. Leukemia following Hodgkin's disease. N Engl. J Med 1990; 322:7-13. <https://doi.org/10.1056/NEJM1990030332207>

Quando se trate de libros se harán figurar el nombre del autor/es, título del capítulo, título del libro, editor/es, año de aparición, páginas separadas por guión, agregando el número de edición si no fuera la primera edición, editorial, y ciudad. Ejemplo: Hughes TP and Goidman JM. Chronic myeloid leukemia.

Hematology: Basic Principles and Practice. R. Hoffman, El Benz, Sj Shatill, B Ftirie y EJCoben 1991, p 854-869. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Datos respaldatorios

Para citar este tipo de datos, referidos en Depósito de datos, se deberá realizar con el siguiente formato:

López Cosar, H., Bentmiglia, C., Alfonsín, M., (2020). [Estudio comparativo entre el método coagulométrico tradicional y un dispositivo portátil en la medición de la razón internacional normatizada y la toma de decisión médica.](#) [Dataset] Versión de 22 de junio de 2021. SciELO Data. (enlace facilitado por el repositorio que contará con un identificador permanente de objeto digital, sea handle, DOI u otro)

Las referencias deben estar marcadas en el texto entre paréntesis y en formato superíndice. La revista adopta los criterios establecidos por las Normas APA (www.normasapa.com)

2) La sección **Yo opino** está destinada a expresar la opinión de un experto sobre un tema controvertido solicitado por el comité editor.

La disidencia respecto a esta opinión se podrá dar a través de la sección correo de lectores. La longitud no deberá superar las 3.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

3) Los **Ateneos anatómo-clínicos** deberán ser escritos con el mismo formato gráfico y se procederá de la misma forma que los artículos originales.

4) Las **Editoriales** serán solicitadas por el Comité Editor. Tendrán título y texto con características de monografía, en lo posible con una extensión que no supere las 2.000 palabras, con un máximo de 5 citas bibliográficas, el nombre del autor, su dirección con código postal y dirección de mail.

5) Las **Actualizaciones y/o revisiones** deberán ser escritas con el formato gráfico de los artículos originales. La longitud no deberá superar las 5.000 palabras.

6) La sección **Hematología Pediátrica:** Estará destinada a revisiones de tópicos hematológicos y casos clínicos en niños. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

7) La sección **Drogas nuevas en Hematología** será una actualización acerca de las nuevas drogas utilizadas por la especialidad. Serán solicitadas por el comité editor. La longitud no deberá superar las 3.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

8) La sección **Comunicaciones breves** deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales. La longitud no deberá superar las 2.000 palabras y su resumen no debe ser más extenso de las 200 palabras.

9) El **Laboratorio en Hematología** estará dedicada a realizar una ficha técnica de un ensayo utilizado en los laboratorios de Hematología. Será solicitado por el comité editor. Deberá expresar introducción fundamento del ensayo, Características pre analíticas y analíticas del mismo, valores de referencia y su utilidad clínica y hasta 4 citas bibliográficas. La longitud no deberá superar las 3.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

10) La sección **Historia de la Hematología** deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales. Está destinada a divulgar la evolución de la Hematología en Argentina. La longitud no deberá superar las 4.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales

11) **Caso clínico.** En esta sección se admite un máximo de 8 referencias bibliográficas. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

12) **Las Imágenes en Hematología:** estará constituido por material fotográfico en colores de excelente calidad destinado a exponer temas de diversa índole.

La longitud no deberá superar las 1000 palabras y se desarrollarán según el orden siguiente: Título, texto conciso, imagen, nombre del autor/es. Podrá agregarse hasta 4 citas bibliográficas. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

13) En la sección **Correo de lectores** se publicarán opiniones sobre situaciones clínicas y experiencias que puedan relacionarse o no con los artículos publicados en la Revista, con sentido crítico, objetivo y/o educativo, aceptándose derecho a réplica en caso de opinar sobre algún trabajo publicado. La longitud no deberá superar las 1.000 palabras (hasta 4 citas bibliográficas).

Conflicto de Interés:

La responsabilidad por el contenido, afirmaciones y autoría de los artículos publicados pertenece exclusivamente a sus autores, los cuales deben aclarar por escrito si existe algún conflicto de interés. Todos los integrantes deben exponer al pie su "disclosure". Todas las presentaciones en publicaciones de la Revista Hematología desde el primer número del año 2013 deberán incluir un párrafo al final del manuscrito donde se especifique la declaración de conflictos de interés de acuerdo al modelo adjunto.

NO está permitido que el trabajo enviado a Hematología sea enviado a otra revista. El modelo adaptado de normas para conflicto de interés propuesto por la Comisión Directiva de la SAH se ha basado en el de la Sociedad Americana de Hematología y contiene el mismo formato que muchas prestigiosas revistas de nuestra especialidad. Hacemos referencia a todas las actividades vigentes y a las realizadas en último año.

Se reconocen diferentes categorías de conflicto que detallamos:

- 1) Empleado
- 2) Consultor
- 3) Propiedad accionaria
- 4) Fondos de Investigación por estudios propios (La norma NO incluye a los protocolos de investigación de fase II a IV multicéntricos, nacionales o Internacionales)
- 5) Honorarios por conferencias (Speaker)
- 6) Miembro de Comité Asesor (Advisory Board)

Imágenes:

Las imágenes deberán ser enviadas en formato jpg, 300dpi de resolución. Podrán ser enviadas a color.

Aviso de derechos de autor/a

Todo el material publicado en la **Revista Hematología**, será cedido a la **Sociedad Argentina de Hematología**. De conformidad con la ley de derecho de autor (ley 11723) se le enviará a los autores de cada trabajo aceptado formulario de cesión de derechos de autor que deberá ser firmado por todos los autores antes de la publicación. Los autores deberán retener una copia del original pues la revista, no acepta responsabilidad por daños o pérdidas del material enviado. Los autores deberán remitir una versión electrónica al correo: revista@sah.org.ar

Declaración de privacidad

Los nombres y las direcciones de correo electrónico introducidos en esta revista se usarán exclusivamente para los fines establecidos en ella y no se proporcionarán a terceros o para su uso con otros fines.

Código de ética

Hematología rige su política editorial sobre aspectos éticos de la publicación científica observando las directrices del [Comité de Ética de las Publicaciones](#) (Committee on Publication Ethics - COPE).

Cuando se realizan estudios clínicos en seres humanos, los procedimientos llevados a cabo deben estar explícitamente de acuerdo con el estándar de ética del comité responsable en experimentación humana, institucional o regional y con la Declaración de Helsinki de 1975, corregida en 1983 y revisada en 1989, los cuales deberán figurar explícitamente en la metodología del trabajo.

No utilizar los nombres de los pacientes, ni sus iniciales ni el número que les corresponde en el hospital, especialmente en el material ilustrativo.

Todos los trabajos de investigación que incluyan animales de experimentación deben haber sido realizados siguiendo las indicaciones de la "Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio" (<http://www.nap.edu/readingroom/books/labrats/>) perteneciente a la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos de Norteamérica y actualizada por la American Physiological Society (APS) (<http://www.the-aps.org/committees/animal/index.htm>).

No serán considerados para publicación los artículos que no cumplan con los códigos de ética.

Modelos animales

Si se aceptaran trabajos en modelos animales, los autores deberán enviar el certificado correspondiente de aprobación del proyecto emitido por la CICUAL (Comisión Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio).

Sociedad Argentina de Hematología, Comité Editor de HEMATOLOGÍA

Julián Álvarez 146 - 1414 - C. A. de Bs. As. - Argentina

E-mail: sah@sah.org.ar /// revista@sah.org.ar

The reception of articles will take place through the OJS system on the official website of Revista Hematología: www.revistahematologia.com.ar. You can access the instructions and ask for assistance with the indicated mail. Articles sent outside the system will not be accepted. There are no fees for submitting or processing articles (APC). **Every author must generate a persistent digital identifier (ORCID).**

We will accept the publication of articles from non-Spanish-speaking authors written in English. The current sections of Revista Hematología are:

1. Original articles
2. My opinion
3. Anatomico-clinic discussion of the hematology fellowships
4. Editorial
5. Updates and/or reviews
6. Pediatric hematology
7. New drugs in hematology
8. Brief communications
9. Laboratory
10. History of hematology
11. Case reports
12. Images in hematology
13. Letters to the Editor

1) **Original articles** must be unpublished. They should not have been submitted simultaneously to another journal without knowing the decision of acceptance or denial from Revista Hematología.

The articles should be in Word format, double-spaced, in Times New Roman font 12, with wide margins of 3cm with a maximum of 4,000 words, including tables and references. All illustrations, figures and tables and their respective legend, should be placed in the appropriate places in the text, instead of at the end.

The articles arrangement should be as follows:

1. a) Cover: It will include the following items:

- Title (both in English and Spanish): with no abbreviations; it will be concise and precise.

- Authors:

- The list of authors should be included in a separate line, separated by commas, beginning with the complete last name and the initials of the name.
- Institutional affiliation: it will include the institution name (without abbreviations) where the work has been carried out for each author.

Example:

Pérez V1; González C2

1 Servicio Hematología, Hospital Milstein. Buenos Aires, Argentina

2 Servicio de Hematología, Hospital Fernández. Buenos Aires, Argentina

City, country of origin, and e-mail of the responsible author.

Authorship: Revista Hematología adheres to the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) guidelines, which in the [Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals](#) delimits that to get the authorship of the studies, each of the participants must meet the following criteria:

- They must have made substantial contributions to the conception and design of the study or the acquisition, analysis, or interpretation of its data.
- They must have participated in drafting the work or revising it critically for important intellectual content.
- They must have provided the final approval of the version to be published.
- They must have agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

To the effects of complying with this requirement, the cover must include the following statement under the list of authors:

'The authors have made a substantial contribution to the conception or design of the work, and data acquisition, analysis, or interpretation. They have participated in the article drafting or the critical revision of its intellectual content. They have agreed to the final version of the manuscript and can defend every aspect of the manuscript to guarantee that all the questions related to the accuracy or integrity of its content have been appropriately investigated and resolved.'

Note: The statement of authorship should only be included in **research articles** with multiple authors, but not in those with only one author.

- If necessary, above the authorship declaration you can include the persons or institutions that have participated in the study who do not comply with the four mentioned criteria but that contributed to its development. They should be identified by name and last name/s or name of the institution, specifying the specific contribution to the research work.

1. b) **Summary and keywords**

- Summary:

- Both in Spanish and English.
- Structure: Introduction, Material and Methodology, Results and Discussion.
- Length: up to 400 words.

- Keywords:

- Both in Spanish and English.
- Quantity: between 3 and 5.
- Use terms from the Index Medicus Medical Subjects Headings.



HEMATOLOGY JOURNAL REGULATIONS

HEMATOLOGÍA

c) **Introduction:** Summary of the state of the art of the topic and the goals of the work.

d) **Materials and Methodology:** It must detail the population used (control groups and patients), the methodology employed, and the statistical methods used to evaluate the results. This section should include a statement indicating the approval of the Institutional Ethics Committee or competent authority, as well as the written informed consent obtained from each patient, and that the study protocol was carried out following the ethical standards of the 1975 Declaration of Helsinki.

e) **Results:** They should be clearly expressed in quantitative form, using numeric values (in the usual international units), tables, and/or graphs. Tables that occupy more than one page will not be accepted.

Abbreviations and symbols must be specified in the text or under the tables.

f) **Discussion:** It analyses the results and the facts directly related to them, the relationship between them and the initially proposed goal, and their comparison with the previously established knowledge.

g) **Bibliographic references:**

The authors are responsible for checking the accuracy and integrity of the references. Only references mentioned in the article will be included, in sequential numerical order. The names of the authors must be listed at the beginning separated by commas, first the last name, then the initials of the names. If there are more than six authors, only the first three will be mentioned, followed by the acronym et al. Then, write the article title and the abbreviated name of the journal, according to the Medicus Index; year of publication, semicolon, volume number colon, first page, hyphen, last page.

Include the DOI, if applicable.

Example: Kaldor JM, Day EN, Clarke EA, et al. Leukemia following Hodgkin's disease. *N Engl. J Med* 1990; 322:7-13. <https://doi.org/10.1056/NEJM1990020232207>

In the case of books, the name of the author/s, title of the book, publisher/s, year of publication, pages separated by a hyphen, adding the edition number if it is not the first edition, publishing house, and city. Example: Hughes TP and Goidman JM. Chronic myeloid leukemia.

Hematology: Basic Principles and Practice. R. Hoffman, El Benz, Sj Shatill, B Ftiric y EJCoben 1991, p 854-869. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Supporting data

To quote this type of data, located in the Data depository, the following format must be used:

López Cosar, H., Bentmiglia, C., Alfonsín, M., (2020). [Controlled study between the traditional coagulometric method and a portable device in the measurement of the normalized international ratio and medical decision-making.](#) [Dataset] Version from June 22, 2021. SciELO Data. (link provided for the repository that will include a persistent digital object identifier, such as handle, DOI, or other)

References must be visible in the text in parentheses, and subscript. The journal adopts the criteria established by the APA Standards (www.normasapa.com)

2) **My opinion** section is destined to express an expert opinion about a controversial topic commissioned by the Editorial Committee.

Disagreement with this opinion can be expressed through the Letters to the Editor section. The length should not exceed 3,000 words. They should follow the graphic format of original articles.

3) **Anatomo-clinic studies** should be written with the same graphic format and follow the same guidelines as the original articles.

4) **Editorials** will be commissioned by the Editorial Committee. They will have a title and text with monograph characteristics, if possible, with a maximum length of 2,000 words, up to 5 bibliographic references, name of the author, address, zip code, and e-mail address.

5) **Updates and/or revisions** should follow the graphic format of the original articles. The length should not exceed 5,000 words.

6) **Pediatric Hematology** section: It will be intended for reviews of hematological topics and clinical cases in children. They should follow the graphic format of original articles.

7) **New drugs in Hematology** section will be an update on new drugs used by this specialty. They will be commissioned by the Editorial Committee. The length should not exceed 3,000 words. They should follow the graphic format of original articles.

8) **Brief communications** section should follow the graphic format of the original articles. The length should not exceed 2,000 words, and the abstract should not exceed 200 words.

9) **Laboratory in Hematology** is intended to perform a datasheet of a trial used in Hematology laboratories. It will be commissioned by the Editorial Committee. It should include an introduction, rationale for the trial, pre-analytical and analytical characteristics, reference values and their clinical benefit, and up to 4 bibliographic references. The length should not exceed 3,000 words. They should follow the graphic format of original articles.

10) The **History of Hematology** section should follow the graphic format of original articles and it is intended to disseminate the evolution of Hematology in Argentina. The length should not exceed 4,000 words. They should follow the graphic format of original articles.

11) **Case report.** In this section, there is a maximum of 8 bibliographic references allowed. They should follow the graphic format of original articles.

12) **Images in Hematology:** will consist of high-quality colored photographic material, intended to expose topics of diverse nature.

It should not exceed 1,000 words and should be developed in the following order: Title, concise text, image, and name of the authors. Up to four bibliographic references can be added. They should follow the graphic format of the original articles.

13) In the **Letters to the Editor** section, opinions on clinical situations and experiences that can be related or not with the articles published in Revista will be published, with a critical, objective, and/or educational criterion, accepting the right to reply in case of an opinion about any published article. The length should not exceed 1,000 words (up to 4 bibliographic references).

Conflicts of interest:

Authors are solely responsible for the content, statements, and authorship of the published articles, and they must clarify in writing if there is any conflict of interest. All participants must include their disclosure in a footnote. From the first edition in 2013, all presentations in Revista Hematología must include a final paragraph in the manuscript that specifies the conflict of interest statement following the attached model.

It is NOT allowed to send to another journal the work submitted to Hematología. The adapted model of conflict of interest proposed by the SAH Board of Directors is based on that of the American Society of Hematology and bears the same format as many prestigious journals of our specialty. We refer to all current activities and those carried out in the last year.

Different categories of conflicts of interest are recognized and detailed below:

- 1) Employee
- 2) Consultant

- 3) Share Ownership
- 4) Research funds for own studies (The standard does NOT include multicenter, national, or international Phase II to IV research protocols)
- 5) Conference fees (Speaker)
- 6) Advisory Board Member

Images:

Images must be submitted in jpg format, 300 dpi resolution, they can be sent in color.

Copyright Notice

All the material published in **Revista Hematología** will be transferred to the **Argentine Society of Hematology**. Under the Copyright Act (Act 11723), authors of each accepted work will receive a transfer of copyright form, which must be signed before publication. The authors should keep a copy of the original since the journal is not responsible for damages or loss of the submitted material. The authors should send an electronic version to the email: revista@sah.org.ar

Privacy Statement

The names and email addresses entered in this journal will be used exclusively for the stated purposes and will not be shared with other parties nor used for other purposes.

Code of Ethics

Hematología applies its publishing policy on ethical aspects of scientific publications following the [Committee on Publication Ethics](#) (COPE).

In the event of clinical studies performed on human subjects, the procedures carried out must follow the Ethics standard explicitly from the responsible committee in human experimentation, institutional or regional, and with the 1975 Declaration of Helsinki, amended in 1983 and revised in 1989, which should be explicitly stated in the methodology of the work.

Do not use the names of patients, their initials, or hospital number, especially in the illustrative material.

All research that includes experimental animals must follow the indications in the 'Guide for the care and use of laboratory animals' (<http://www.nap.edu/readingroom/books/labrats/>) from the US National Academy of Sciences and the American Physiological Society (APS) (<http://www.the-aps.org/committees/animal/index.htm>).

Articles that do not comply with the Code of Ethics will not be considered for publication.

Animal models

If works in animal models are accepted, the authors should send the appropriate certificate of approval from the project issued by CICUAL (Institutional Committee for the Care and Use of Laboratory Animals).

Argentinean Society of Hematology, Editorial Board of *HEMATOLOGÍA*
Julián Álvarez 146 - 1414 - CABA - Argentina
E-mail: sah@sah.org.ar /// revista@sah.org.ar



REVISTA HEMATOLOGÍA

<http://revistahematologia.com.ar/>
ISSN 0329-0379

Entidad editora SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA
Julián Álvarez 146 - Ciudad Autónoma de Bs As - Argentina
(54-11) 4855-2452 / 2485
www.sah.org.ar - revista@sah.org.ar

REVISTA HEMATOLOGÍA

<http://revistahematologia.com.ar/>
ISSN 0329-0379

Entidad editora SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA
Julián Álvarez 146 - Ciudad Autónoma de Bs As - Argentina
(54-11) 4855-2452 / 2485
www.sah.org.ar - revista@sah.org.ar