

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ**

**CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE APLASIA PURA DE SERIE
ROJA TRATADOS EN EL SERVICIO
DE HEMATOLOGÍA DEL
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
UNA REVISIÓN DE QUINCE AÑOS**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
PRESENTA**

DRA. CYNTHIA MARLEN ZAMORA CONTRERAS

**DIRECTOR DE TESIS
Dr. SANTOS ABEL BELLO GONZÁLEZ**

**ASESOR METODOLÓGICO
M en C. CLAUDIA GUTIÉRREZ CAMACHO**

SEPTIEMBRE 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ**

**CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE APLASIA PURA DE SERIE
ROJA TRATADOS EN EL SERVICIO
DE HEMATOLOGÍA DEL
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
UNA REVISIÓN DE QUINCE AÑOS**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
PRESENTA**

DRA. CYNTHIA MARLEN ZAMORA CONTRERAS

**Dr. SANTOS ABEL BELLO GONZÁLEZ
DIRECTOR DE TESIS**

**M en C. CLAUDIA GUTIÉRREZ CAMACHO
ASESOR METODOLÓGICO**

SEPTIEMBRE 2006

AGRADECIMIENTOS

A ti Felipe porque sigues apoyándome en el camino de la educación, por ser mi ejemplo de tenacidad y éxito, por tus enseñanzas, por quererme tanto...

A ti Magda por cuidarme y consentirme, por tenerme tanta paciencia, por apoyarme en todo que bueno o malo que decido, por amarme tanto...

A ti Itzel por ser mi amiga, por estar conmigo siempre que te necesito, por compartir y caminar esta vida juntas...

A mis inolvidables abuelos, Irene y Beto, porque los admiro, porque me regalaron el sentido de la familia, porque siempre confían en mí, porque los quiero mucho...

A toda mi familia por aportar calidez a mi vida...

A ti mi Bombón porque llegaste en el mejor momento a mi vida, porque me llenas de sonrisas e ilusiones día a día, porque me haces sentir especial, porque me gusta como soy cuando estas conmigo, porque te quiero...

A la Dra. Claudia Gutiérrez por ser un excelente médico, por brindarme tanto apoyo y enseñanzas en la culminación de este reto...

Al Dr. Abel Bello por ser mi maestro a lo largo de estos dos años, por compartir conmigo su experiencia...

A todas mis amigas que trabajan en el Laboratorio de Hematología (Gaby, Carmelita, Clarita, Alma, Grace, Sra. Mago) y por supuesto a ti Ita, gracias por hacer de esta experiencia un éxito más, por compartir todos sus conocimientos conmigo y por hacerme reír...

Y por último y no menos importante, gracias a Dios por permitirme dar un paso más en mi camino, por darme la vida, por brindarme salud y por mantenerme íntegra y fuerte.

A todos ustedes, mil gracias y los quiero muchísimo...

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	3
MARCO TEÓRICO	26
PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA	31
JUSTIFICACIÓN	31
OBJETIVOS	
GENERAL	32
ESPECÍFICOS	32
HIPÓTESIS	32
METODOS	
DISEÑO DEL ESTUDIO	33
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	33
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	33
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	34
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN	34
VARIABLES DE ESTUDIO	34
DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES	35
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	37
RESULTADOS	37
DISCUSIÓN	44
CONCLUSIONES	46
REFERENCIAS	47

INTRODUCCIÓN

La anemia en los niños puede deberse a una amplia variedad de mecanismos patogénicos que incluyen enfermedades congénitas y adquiridas. A menudo las consideraciones diagnósticas abarcan enfermedades que no son frecuentes en la edad adulta o que inician en la infancia y perduran a lo largo de la vida (Perkins, 2004).

La aplasia pura de serie roja (APSR) es una enfermedad heterogénea con una amplia variedad en su expresión clínica, transmisión genética y resultados terapéuticos (Janov *et al*, 1996; Ball *et al*, 1996; Willig *et al*, 1999a). Se encuentran dos formas de presentación, la congénita o primaria (anemia de Diamond-Blackfan) en la que existe una supresión de la eritropoyesis probablemente de etiopatogenia genética (Vogel *et al*, 2005; Janov *et al*, 1996) y la adquirida o secundaria, habitualmente asociada a infecciones por parvovirus B19, sin embargo también pueden participar en su etiología medicamentos, neoplasias o enfermedades autoinmunes, entre otras (Fisch *et al*, 2000).

La anemia de Diamond-Blackfan está caracterizada por un defecto en la maduración constitucional de la línea eritroide resultando en una aplasia pura de serie roja sin aparente compromiso en la serie leucocitaria y plaquetaria (Halpein *et al*, 1989; Krijanovski *et al*, 1997; Santucci *et al*, 1999a). En el 15 al 25% de estos pacientes se han identificado mutaciones en el gen de la proteína ribosomal S19 llamada RPS19, ribosomal protein S19 (Willig TN *et al*, 1999b; Marsh *et al*, 2005). Un segundo gen ha sido identificado en el cromosoma 8.

Con frecuencia, esta enfermedad, se asocia a talla baja, anormalidades esqueléticas, cardíacas o genitourinarias y típicamente la deaminasa de adenina de los glóbulos rojos se encuentra elevada. Un diagnóstico completo requiere la identificación cuidadosa de la causa primaria (Fisch *et al*, 2000).

Por otro lado, numerosos casos de aplasia pura de serie roja adquirida se han identificado y son idiopáticos o tienen un origen inmune. Este tipo de aplasia pura de serie roja llamada adquirida frecuentemente se encuentra en asociación con algunas enfermedades autoinmunes sistémicas, sin embargo también se ha observado relación con timoma en el 10-15% de los casos y algunos otros están inducidos por medicamentos como en el caso de la eritropoyetina humana recombinante, isoniacida, fenitoína, azatioprina entre otros (Thompson, Gales, 1996; Marsegla *et al*, 1998, Marsh *et al*, 2005).

ANTECEDENTES

La aplasia pura de serie roja es un padecimiento que se describió en 1922, por Kaznelson, como una enfermedad caracterizada por la presencia de anemia con la casi ausencia de los precursores eritroides en la médula ósea y existe esencialmente una granulopoyesis y megacariopoyesis normal. La cuenta de reticulocitos esta disminuida, mientras que la cuenta de leucocitos y su diferencial es habitualmente normal. Clínicamente los pacientes presentan síntomas de anemia severa en la ausencia de fenómenos hemorrágicos. Dependiendo de la causa, el curso puede ser agudo y autolimitarse o crónico con raras remisiones espontáneas.

Es importante distinguir entre los dos tipos de aplasia pura de serie roja que existen: la variedad congénita mejor conocida como anemia de Diamond-Blackfan y la variedad adquirida o secundaria.

En cuanto a la presentación congénita (anemia de Diamond-Blackfan) la mayoría de los casos parecen ser el resultado de una variedad de defectos genéticos que predominantemente afectan la línea eritroide. La otra forma de presentación de la aplasia pura de serie roja, la adquirida, puede tener múltiples etiologías por ejemplo, ser inducida por una infección por parvovirus B19, que produce una enfermedad que tiende a autolimitarse y suele llamarse "crisis aplásica transitoria". En pacientes inmunocomprometidos, la infección por parvovirus B19 suele presentarse como APSR de evolución crónica. Sin embargo también se han descrito casos mediados por medicamentos y enfermedades autoinmunes entre otras causas.

Como ya se mencionó, en la aplasia pura de serie roja congénita, hay una maduración defectuosa de los precursores eritroides y una deficiencia en la eritropoyesis con un bloqueo en la formación de células rojas maduras. Este bloqueo en la formación de la serie roja puede ocurrir a un nivel temprano (BFU-E, burst-forming unit) o a un nivel tardío (CFU-E, colony-forming unit) de los progenitores eritroides resultando en la ausencia de dichas células en la

médula ósea y por consiguiente en la detención en la maduración de los progenitores eritroides y la consecuente ausencia de normoblastos tardíos (Fisch *et al*, 2000).

ANEMIA DE DIAMOND-BLACKFAN

La anemia de Diamond-Blackfan es un padecimiento probablemente de etiopatogenia hereditaria que determina la presencia de una anemia hipoproliferativa, frecuentemente macrocítica, asociada en ocasiones a trombocitosis y a una médula ósea normocelular que muestra una disminución selectiva en los precursores eritroides. Hay un hallazgo de laboratorio (no patognomónico) en la mayoría de los pacientes con dicha enfermedad que es la elevación de los niveles de la deaminasa de adenosina eritrocitaria (Glader *et al*, 1983; Glader *et al*, 1986).

Después del primer caso reportado de aplasia pura de serie roja en niños (Josephs, 1936), cuatro casos mas fueron presentados (Diamond y Blackfan, 1938) y numerosos nombres han sido propuestos para esta enfermedad incluyendo anemia hipoplásica congénita, anemia crónica arregenerativa congénita o eritrogénesis imperfecta (Nathan, Oski's *et al*, 2003).

La incidencia de la anemia de Diamond-Blackfan ha sido reportada en cinco casos por cada millón de recién nacidos vivos (Ball *et al*, 1996). Aproximadamente tres cuartas partes de estos casos son esporádicos pero se ha reportado una herencia dominante o recesiva en diferentes familias (Diamond *et al*, 1938). No obstante a que se han descrito algunas familias con más de un miembro afectado, la mayoría de los casos de aplasia pura de serie roja congénita son únicos. Se han publicado pacientes con un patrón de herencia autosómico dominante donde parece haber penetrancia parcial (Janov *et al*, 1996).

Al menos 3 locus están involucrados en la anemia de Diamond-Blackfan pero solo la mutación de gen de la proteína ribosomal S19 (RPS19) se ha reportado en un 10-25% de los pacientes (Willig TN *et al*, 1999b; Leblanc *et al*, 2003; Marsh *et al*, 2005). Estudios de mapas genéticos identifican un locus principal en el cromosoma 19q13.2 en base de la identificación de la translocación recíproca y balanceada X;19 (Gustavsson *et al*, 1997). Un segundo locus se ha encontrado para esta enfermedad, el 8p23.2-p22. En un estudio realizado por Gazda y colaboradores en el 2001 comentan que de 38 familias estudiadas, 47% mapeó para 8p, 34% para 19q y el 18% restante para ninguno de los locus (Nathan, Oski's *et al*, 2003).

Existe una posibilidad que de una haploinsuficiencia de la proteína RPS19 resulte en una síntesis defectuosa de dicha proteína en algunos tejidos con una alta actividad proliferativa y esto puede explicar la variedad clínica de estos pacientes y características hereditarias (Gustavsson *et al*, 1998).

En el 2003 se publicó un estudio en Francia que revela la identificación de 10 nuevas mutaciones (que no tienen una correlación obvia entre las expresión clínica de la enfermedad y la naturaleza de las mutaciones) y 3 polimorfismos en el gen RPS19 (Proust *et al*, 2003).

Los criterios diagnósticos de la anemia de Diamond-Blackfan incluyen una anemia crónica arregenerativa, normocrómica/normocítica que en ocasiones puede llegar a ser macrocítica, desarrollada en el lactante. La médula ósea es normocelular con la presencia de una deficiencia selectiva de los precursores de la serie roja más allá de los proeritroblastos. Estos pacientes cursan además con reticulocitopenia. La cuenta de leucocitos es generalmente normal o discretamente disminuidos y las plaquetas pueden estar incrementadas o reducidas (Nathan, Oski's *et al*, 2003).

Como ya lo mencionamos, algunos pacientes tienen anormalidades cromosómicas y/o pueden tener anormalidades físicas que están presentes estas últimas en alrededor del 30% de los pacientes (Diamond *et al*, 1976). Estas incluyen talla baja, defectos septales atriales o ventriculares cardíacos,

anormalidades urogenitales, microcefalia, paladar hendido, micrognatia, macroglosia y defectos en los pulgares como pulgares trifalángicos, duplicados, bífidos, supernumerarios o subluxados (Alter, 1978; Diamond, 1978; Nathan, Oski's *et al*, 2003) así como retraso en el desarrollo psicomotor, fontanela amplia, hay quienes comentan que estos pacientes tienen una “expresión facial inteligente” también puede haber hipoplasia de la eminencia tenar y debilidad del pulso radial (Nathan, Oski's *et al*, 2003). Además se han encontrado pacientes con deficiencia de la hormona del crecimiento asociados a talla baja (Nathan, Oski's *et al*, 2003).

Dentro de los hallazgos hematológicos se encuentran la elevación de la hemoglobina fetal (Diamond, 1978), en la mayoría de los pacientes la deaminasa de adenosina eritrocitaria (Glader, 1983) y eritropoyetina. También se ha descrito que los niveles séricos de hierro, ferritina, ácido fólico y vitamina B₁₂ están elevados (Nathan, Oski's *et al*, 2003).

La evidencia actual sugiere que existe más de un mecanismo patogénico para la supresión de la eritropoyesis en la anemia de Diamond-Blackfan lo que coincide con la observación clínica de manifestación variable de la enfermedad, tanto en su respuesta al tratamiento como en alteraciones morfológicas y metabólicas (McGuckin *et al*, 1995; Giri *et al*, 20002; Willing *et al*, 2000).

Parece que el compartimento progenitor eritroide está intrínsecamente defectuoso en la anemia de Diamond-Blackfan. En cultivos de médula ósea se ha evidenciado que se encuentran disminuidas o ausentes las unidades formadoras de blastos eritroides (BFU-E, erythroid blast-forming units) o las unidades formadoras de colonias eritroides (CFU-E, erythroid colony-forming units) esto en algunos pacientes, no en todos (Freeman *et al*, 1976; Nathan *et al*, 1978; Santucci *et al*, 1999b). Por otro lado, los precursores eritroides en algunos casos parecen tener una sensibilidad disminuida a la eritropoyetina que puede corregirse con la adición de glucocorticoides *in vitro* (Chain *et al*, 1982). Esta puede ser la explicación de la respuesta empírica a esteroides del 60-70% de los pacientes. También existen algunas remisiones espontáneas

que se sabe ocurren en un 20-30% de los casos, las cuales se observaron en pacientes previos a la era del tratamiento con esteroides (Diamond *et al*, 1976; Janov *et al*, 1996).

La trombopoyetina es el mayor estimulador de la megacariopoyesis y de la producción plaquetaria. Más allá de su función en la megacariopoyesis, la trombopoyetina y su receptor (c-Mpl) también se encuentran involucrados en la producción de progenitores de otras líneas hematopoyéticas. La trombopoyetina actúa como sinergista en la eritropoyesis expandiendo ampliamente el número de progenitores eritroides *in vitro*, al igual que en ratones después de terapia mielosupresora. Para elucidar el posible rol de la vía trombopoyetina-c-Mpl en la patogénesis de la anemia de Diamond-Blackfan en el 2004, en la República Checa, se realizó un estudio en el cual se midieron los niveles séricos de la trombopoyetina y se buscaron mutaciones en el receptor de la misma (c-Mpl) en estos pacientes. En 7/14 (50%) pacientes con aplasia pura de serie roja congénita se encontraron niveles séricos de trombopoyetina altos. Dos de 3 pacientes con mutación en la RPS19 también presentaron niveles elevados. Todos los pacientes tuvieron la cuenta plaquetaria normal o con discretos cambios indicando que el mecanismo de la trombopoyetina se encuentra alterado en estos pacientes y/o el incremento de los niveles de la trombopoyetina puede representar un mecanismo compensatorio secundario a la falla en la eritropoyesis. En cuanto a las mutaciones del c-Mpl, en 3 (21.4%) de los 14 pacientes se encontró una secuencia alterada. En 2 pacientes, el mismo cambio de nucleótido fue observado en el exon 3 (G340A) permitiendo una substitución de aminoácidos (Val114Met). En el tercer paciente 2 mutaciones puntuales fueron identificadas en el mismo alelo (Pospisilova D, *et al*, 2004).

La anemia de Diamond-Blackfan se ha asociado con un riesgo alto de presentar malignidades. La mayor parte de los casos reportados corresponden a leucemia mieloide aguda. Tumores sólidos incluyendo carcinoma hepatocelular y osteosarcoma también se han identificado (Yaris *et al*, 2006).

Pacientes con remisiones espontáneas o inducidas por esteroides presentan un riesgo mayor de desarrollar leucemia (Janov *et al*, 1996).

APLASIA PURA DE SERIE ROJA ADQUIRIDA

Múltiples causas de la aplasia pura de serie roja adquirida se han identificado y entre ellas tenemos, por ejemplo, la infección por parvovirus B19, las neoplasias linfoproliferativas de tipo B y ocasionalmente la leucemia linfocítica granular de células T grandes, también los timomas, algunas enfermedades autoinmunes y algunos medicamentos sin embargo en el 46% de los casos la causa no es identificable (Mamiya *et al*, 2005).

Se han realizado pocas investigaciones acerca de la naturaleza de los linfocitos en los casos idiopáticos de aplasia pura de serie roja y no hay investigaciones acerca del contenido absoluto de linfocitos y sus tipos en las biopsias de médula ósea de estos pacientes. La única información de los casos idiopáticos parece ser algunos reportes ocasionales de un incremento en la actividad de los linfocitos CD8⁺ con un origen no clonal (Lipton JM *et al*, 1983; Abkowitz JL *et al*, 1986; Totterman TH *et al*, 1988; Rameshwar P *et al*, 2003).

Eritroblastopenia transitoria de la infancia

La eritroblastopenia transitoria de la infancia (ETI) es una anemia adquirida que se presenta en niños previamente sanos. Más del 80% de los pacientes tienen 1 o más años al diagnóstico. Los pacientes presentan una reticulocitopenia temporal y, típicamente, la médula ósea muestra eritroblastopenia con una cuenta normal de serie blanca y plaquetas (Ware *et al*, 1991; Freedman *et al*, 1993).

Algunas veces, en estos pacientes, se ha observado neutropenia con médulas óseas hipocelulares y esto puede ser el resultado de un mecanismo patogénico común que también produce la anemia (Rogers *et al*, 1989; Skeppner *et al*,

1993). Por otro lado, también se ha descrito que en algunos aspirados de médulas óseas se han observado la presencia de un número incrementado de células linfoides con un fenotipo de leucemia linfoblástica común de células pre-B pero estos pacientes no deben ser mal diagnosticados como leucemias (Foot *et al*, 1990).

La etiología de la ETI aun es desconocida y se ha propuesto su asociación con infecciones virales, incluyendo parvovirus B19, sin embargo no se ha observado que dicha asociación sea fuerte (Labotka *et al*, 1981). Existe un estudio sueco que sugiere que se encuentran involucrados algunos factores hereditarios con esta enfermedad (Skeppner *et al*, 1998).

Parece que la mayoría de los casos, la ETI es secundaria a la presencia de anticuerpos contra los precursores de la serie roja por un mecanismo similar al de la púrpura trombocitopénica autoinmune o al de la anemia hemolítica en los niños.

La eritroblastopenia transitoria de la infancia debe diferenciarse de la anemia de Diamond-Blackfan por algunas características como la edad de presentación (mayor en la ETI), la ausencia de malformaciones, la anemia normocítica vs la macrocítica frecuentemente observada en la anemia de Diamond-Blackfan, los niveles normales de hemoglobina fetal y de la actividad de la deaminasa de adenosina y la recuperación espontánea de los pacientes con ETI usualmente dentro de las siguientes 4-8 semanas sin presentarse recaídas de la enfermedad (Freedman *et al*, 1993). Algunas veces, en los pacientes con eritroblastopenia transitoria de la infancia que son menores de 1 año es muy difícil establecer estas diferencias (Ware *et al*, 1991).

La eritroblastopenia transitoria de la infancia es una enfermedad que generalmente tiene buen pronóstico y la mayoría de los pacientes presentan una recuperación total con una sola transfusión sanguínea (Skeppner *et al*, 1993).

Aplasia pura de serie roja asociada a infección por parvovirus B19

El primer caso reportado con esta condición fue en un paciente con 42 años de edad que presentaba ictericia, esplenomegalia de crecimiento lento, urobilinuria y colelitiasis (Minkowski *et al*, 1900). Otros miembros de su familia en tres generaciones estuvieron afectados por el mismo síndrome. Esta paciente falleció en corto tiempo de síntomas similares a una infección por influenza y neumonía lobar. La descripción inicial fue seguida de varios reportes en pacientes que tenían anemias hemolíticas hereditarias (esferocitosis, anemia de células falciformes, anemia hemolítica inmune adquirida, eliptocitosis hereditaria, talasemia, deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa y piruvato cinasa, etc.) quienes desarrollaron un cuadro clínico caracterizado por una anemia aguda acompañada de fiebre, anorexia, náusea, vómito, cefalea, dolor abdominal y palidez (Horne *et al*, 1945; Dameshek, Bloom *et al*, 1948; Owren *et al*, 1948; Heilmeyer *et al*, 1950). Un análisis de seis casos en familias con anemias hemolíticas congénitas dedujeron que estas “crisis hemolíticas” fueron el resultado de un súbito cese de la producción de glóbulos rojos (Owren, 1948).

Subsecuentemente, se ha reportado que una infección febril desencadena estas “crisis aplásticas transitorias” en pacientes con enfermedades hemolíticas crónicas y que este tipo de infección en pacientes sanos puede provocar aplasias agudas eritroblásticas. Este agente causal, el parvovirus B19, fue identificado en 1981 como la causa de crisis aplásticas en pacientes con anemia drepanocítica (Pattison *et al*, 1981; Serjeant *et al*, 1981). Estudios de la infección por parvovirus B19 en voluntarios sanos confirman que 5 a 10 días de aplasia eritropoyética no produce una anemia significativa en personas cuya vida media eritrocitaria es de 120 días (Potter *et al*, 1987) en contraste con lo observado en pacientes con vida media eritrocitaria acortada (por ejemplo de 15 días en pacientes con esferocitosis). Las crisis aplásticas inducidas por la infección por parvovirus B19 también se pueden presentar en pacientes con anemias no hemolíticas como en la deficiencia de hierro (Kudoh *et al*, 1994).

El parvovirus B19 se transmite por vía respiratoria o de forma más rara por productos sanguíneos. El blanco principal de este virus es el progenitor eritroide con su receptor llamado antígeno P (Brown, Young, 1995).

La mayoría de las infecciones por parvovirus B19 son asintomáticas y más del 15% de los niños menores de 5 años, del 50 al 60% de los adultos y más del 90% de los ancianos son seropositivos. Las manifestaciones clínicas de esta infección incluyen el eritema infeccioso (“quinta enfermedad”), síndrome de poliartropatía aguda, hydrops fetalis, “crisis aplásticas transitorias” y tipos crónicos de falla medular manifestándose como una aplasia pura de serie roja crónica (Kurtzman *et al*, 1989; Frickhofen *et al*, 1994).

Las crisis aplásticas transitorias secundarias a la infección por parvovirus B19 pueden estar raramente asociadas a alteraciones en las otras líneas celulares sin embargo si puede haber diversos grados de neutropenia y trombocitopenia. Como un hallazgo característico, la médula ósea de estos pacientes contienen proeritroblastos grandes y anormales (gigantoproeritroblastos) que aparecen hacia el final de la fase aplástica (Passer, 1950; Schaefer, 1992). Estas células contienen núcleos grandes y vesiculares con cromatina laxa, dispersa y prominente, y nucleolos rodeados por citoplasma basófilo. Como la anemia se resuelve dentro del quinto al décimo día después del inicio de la sintomatología, los gigantoproeritroblastos desaparecen completamente de la médula ósea seguidos de la presencia de normoblastos. Esto es resultado de una respuesta inmune humoral protectora mediada por inmunoglobulinas virales específicas, anticuerpos IgG e IgM contra las proteínas de la cápside viral (Brown, Young, 1995).

La infección persistente por parvovirus B19 puede ocurrir en una amplia variedad de condiciones de inmunosupresión como inmunodeficiencias congénitas, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana adquirida (VIH), padecimientos linfoproliferativos, posterior al trasplante de algún órgano, etc., al igual que en algunos casos con disfunción inmunológica. (Kurtzman *et al*, 1989; Frickhofen *et al*, 1994).

En algunos pacientes con presentación crónica se manifiesta como pancitopenia (Brown, Young, 1995). La médula ósea de los casos crónicos muestran la presencia de gigantoproeritroblastos sin embargo en algunos casos pueden no ser identificados. Los anticuerpos específicos pueden estar muy disminuidos o inclusive ausentes. Típicamente las unidades formadoras de blastos eritroides (BFU-E) y las unidades formadoras de colonias eritroides (CFU-E) están disminuidas y el suero de estos pacientes inhibe formación normal de las BFU-E y CFU-E pero no así a la unidad formadora de colonias de granulocitos y macrófagos (CFU-GM) durante la viremia. El diagnóstico se establece por la demostración, en el suero, del DNA viral por hibridación de ácidos nucleicos. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR; polymerase chain reaction) es mucho más sensible sin embargo tiene alto riesgo de contaminación y así dar resultados falso-positivos (Brown, Young, 1997). En las infecciones crónicas por parvovirus B19, los estudios de los anticuerpos no muestran resultados claros y los títulos altos de IgG hacen el diagnóstico de una infección persistente improbable.

En el 2005 se describió un caso en el que se reportó que un paciente con el antecedente de trasplante renal cadavérico desarrolló aplasia pura de serie roja adquirida secundaria a una infección por parvovirus B19 (con serologías pretrasplante negativas) y como tratamiento recibió inmunoglobulina intravenosa presentando como complicación una insuficiencia renal aguda no oligúrica, sin embargo con éxito en el manejo de la enfermedad (Flynn *et al*, 2005).

Aplasia pura de serie roja asociada a enfermedades inmunológicas

La aplasia pura de serie roja ha sido asociada a enfermedades autoinmunes como a la artritis reumatoide (Dessypris *et al*, 1984; Rodrigues *et al*, 1988) y a lupus eritematoso sistémico (Cassileth, Myers, 1973; Dainiak *et al*, 1980). Por otro lado también ocurre como un síndrome paraneoplásico (Field *et al*, 1968), en el timoma (Jacobs *et al*, 1959; Roland, 1964), en expansiones de linfocitos granulares grandes (Loughran, Starkebaum, 1987), en la leucemia linfocítica

crónica (Mangan *et al*, 1982; Chikkappa *et al*, 1986), en la enfermedad de Hodgkin (Morgan *et al*, 1978) y en diversos carcinomas (Mitchell *et al*, 1971).

Aunque inicialmente se consideró que la asociación del timoma con la aplasia pura de serie roja se encontraba en un 50%, recientes estudios han demostrado que dicha asociación es menor del 10% (Charles *et al*, 1996; Lacy *et al*, 1996). Un mecanismo autoinmune de la anemia fue sugerido con las remisiones de la enfermedad posterior a la resección del timoma en alrededor del 25% de los casos (Zeok *et al*, 1979).

Entre 1988 y 1998, la aplasia pura de serie roja asociada a anticuerpos fue reportada en tres pacientes que tenían el antecedente de haber recibido tratamiento con eritropoyetina recombinante humana. Entre 1998 y el año 2000, trece casos mas fueron descritos en Francia, 12 de ellos asociados a la eritropoyetina humana recombinante Eprex ® y uno con Neorecormon ® (Bennett *et al*, 2004).

Aplasia pura de serie roja mediada por anticuerpos. Se ha demostrado que estos anticuerpos son IgG que actúan en contra de los eritroblastos (Krantz, Kao, 1969), sin embargo también inhiben la síntesis de hemoglobina (Krantz, Kao, 1967).

La importancia de estos anticuerpos en la fisiopatología de esta enfermedad fue demostrada cuando se observó que la plasmaféresis era efectiva para inducir remisión en estos pacientes (Messner *et al*, 1981) y en otros casos se han encontrado anticuerpos dirigidos contra la eritropoyetina (Marmont *et al*, 1975; Peschle *et al*, 1975; Casadevall *et al*, 1996).

En la minoría de los casos, la aplasia pura de serie roja mediada por anticuerpos puede remitir espontáneamente solo con terapia de soporte sin embargo esta remisión puede tomar mas de un año (Clark *et al*, 1984).

Algunos casos de aplasia pura de serie roja autoinmune en adultos pueden estar inducidos por anticuerpos producidos posteriores a una infección viral o bacteriana presentándose un fenómeno de reacción cruzada con los precursores eritroides o con la eritropoyetina.

El posible mecanismo inmunológico de la inhibición de la eritropoyesis por anticuerpos incluye la lisis de los progenitores eritroides mediada por el complemento y la formación de inmunocomplejos con la eritropoyetina que resulta en una inactivación funcional y la remoción de la misma de la circulación. Aunque esto aún no ha sido demostrado experimentalmente, los anticuerpos antieritroblastos que no son directamente citotóxicos pueden impedir la maduración de los progenitores de los glóbulos rojos por el bloqueo del receptor de la eritropoyetina y alguna otra vía de señalización de la línea eritroide. Hay que tener en mente que las células T cooperadoras (células Th₂) pueden jugar un papel en la producción de algunos autoanticuerpos. Esto podría explicar el porque factores humorales han sido detectados en el suero de algunos pacientes por problemas en la función de las células T como pacientes con timoma, con enfermedad de Hodgkin y diversas enfermedades autoinmunes. Mas aún, esto podría explicar el porque estos pacientes responden a la globulina antitimocito (Marmont *et al*, 1975).

Aplasia pura de serie roja mediada por células T y NK. En pacientes con aplasia pura de serie roja en quienes el inhibidor plasmático no puede ser demostrado, la inhibición de la eritropoyesis mediada por linfocitos es el mecanismo patogénico más probable.

Originalmente, estudios realizados a un paciente con leucemia linfocítica crónica de células T demostraron que los linfocitos T “malignos” suprimen la formación de colonias eritroides (Hoffman *et al*, 1978). Estudios subsecuentes demostraron que células T, con receptores para la fracción Fc de la molécula de IgG (CD16) también llamadas células T_γ en pacientes con leucemia linfocítica crónica de células B, también suprimen la formación de colonias eritroides in vitro (Nagasawa *et al*, 1981).

Posteriormente las células T_γ fueron llamadas linfocitos granulares grandes (LGLs, large granular lymphocytes) y muchos grupos encontraron que la expansión de estos puede ser la alteración que con más frecuencia se asocia a la aplasia pura de serie roja (Abkowitz *et al*, 1986; Levitt *et al*, 1988; Tefferi *et al*, 1994; Charles *et al*, 1996; Lacy *et al*, 1996).

Estos LGLs pueden ser linfocitos T (T-LGLs) o natural killer (NK-LGLs). Los T-LGLs expresan CD3, el receptor de linfocitos T (TCR, T cell receptor) del tipo $\alpha\beta$, en la mayoría de los casos, o $\gamma\delta$. En contraste los NK-LGLs son CD3 negativos.

Hay varios mecanismos propuestos para la enfermedad mediada por linfocitos T o NK. Los T-LGLs que expresan el TCR $\alpha\beta$ pueden utilizar este receptor para reconocer directamente (señal positiva) un péptido de los glóbulos rojos presentado por cualquier molécula MCH I. Al mismo tiempo, los receptores inhibitorios, de las células asesinas expresados por los LGLs, disminuyen creando una señal negativa a las células asesinas porque los precursores eritroides expresan bajos niveles de HLA clase I. Otro mecanismo propone que los T-LGLs que expresan TCR $\gamma\delta$ pueden utilizar este receptor para reconocer directamente (señal positiva) un ligando expresado en los precursores mieloides y eritroides. Las células mieloides expresan niveles normales de moléculas de HLA clase I que se unen a los receptores inhibitorios de las células asesinas en los T-LGLs y permiten una señal negativa a las células asesinas mientras que la citólisis de precursores de serie roja que expresan bajos niveles de HLA clase I no es inhibida. Un tercer mecanismo propone que la citotoxicidad por los NK-LGLs y T-LGLs puede ser inhibida contra precursores mieloides HLA clase I positivos pero no contra los progenitores eritroides HLA clase I positivos. Los NK-LGLs no expresan TCR pero pueden ser estimulados por anticuerpos circulantes contra antígenos eritroides activando receptores NK y adhesión de moléculas. Los T-LGLs del tipo $\alpha\beta$ o $\gamma\delta$ pueden usar este mismo mecanismo por lo que el TCR no se encuentra involucrado en el reconocimiento de los glóbulos rojos (Fisch, 2000).

Aplasia pura de serie roja asociada a mielodisplasia

En la médula ósea de un paciente con aplasia pura de serie roja típicamente se encuentra 1% de progenitores eritroides (incluyendo proeritroblastos). Así mismo, en contraste con la mielodisplasia, esta médula ósea no muestra

evidencia de diseritropoyesis, incremento en el número de blastos, mielofibrosis y/o anormalidades en los megacariocitos. Si estos criterios no son observados, algunos síndromes mielodisplásicos y padecimientos mieloproliferativos con evidencia de hipoplasia eritroide pueden ser erróneamente diagnosticados como aplasia pura de serie roja. (Pierre, 1974; García-Suarez *et al*, 1998; Remoto *et al*, 1999).

La cantidad de unidades formadoras de blastos eritroides (BFU-E) y de las unidades formadoras de colonias eritroides (CFU-E) en pacientes con síndromes mielodisplásicos se encuentran característicamente disminuidos y alteraciones citogenéticas pueden ser detectadas (Charles *et al*, 1996).

La aplasia pura de serie roja adquirida no es usualmente una enfermedad preleucémica si los casos con dismielopoyesis y anormalidades citogenéticas son cuidadosamente excluidos (Keefer, Solanki, 1988).

Otras causas de aplasia pura de serie roja

La aplasia pura de serie roja ha sido reportada en asociación con más de 30 medicamentos, pero la mayoría de lo descrito en la literatura solo se refiere a uno o dos pacientes. Este tipo de etiología es reversible en la mayoría de los casos, pero no en todos. La patogénesis de la aplasia pura de serie roja mediada por medicamentos es desconocida pero puede incluir efectos directos sobre los precursores eritroides así como la inducción de autoinmunidad (Dessypris *et al*, 1985).

Naturalmente, una relación causal no ha sido claramente demostrada en la mayoría de los pacientes pero para la fenitoína, la azatioprina y la izonizida hay suficiente evidencia (Thompson, Gales, 1996; Marsegla *et al*, 1998).

Algunos de los medicamentos que pueden condicionar esta enfermedad son: antibióticos (isoniacida, cefalotina, cloramfenicol, dapsona, penicilina, rifampicina), antiepilépticos (difenilhidantoína, carbamacepina, valproato de sodio), antiinflamatorios (fenoprofen, sulfasalazina), cardiovasculares (procainamida), eritropoyéticos (eritropoyetina recombinante), otros agentes

(azatioprina, clorpropamida, alopurinol, metazolamida, penicilamina, fenobarbital) (Vogel, Rossert, 2005).

En pacientes con falla renal grave se observa una marcada hipoplasia de serie roja secundaria a la poca estimulación por la eritropoyetina y posiblemente por efecto tóxico de la hiperazoemia sobre los precursores eritroides. (Fisher, 1998).

TRATAMIENTO

Antes del año de 1951, los pacientes con anemia de Diamond-Blackfan eran tratados únicamente con transfusiones de concentrados eritrocitarios. En aquel año, Gasser reportó una mejoría hematológica de estos pacientes en respuesta a la administración de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH); la ACTH y los corticoesteroides fueron utilizados frecuentemente en la siguiente década (Janov *et al*, 1996).

Transfusiones. Como ya lo mencionamos, inicialmente el único tratamiento para esta enfermedad era la transfusión de sangre y los pacientes que no recibían dicha terapéutica fallecían. Los concentrados eritrocitarios leucoreducidos administrados cada 3 a 6 semanas mantienen el nivel de hemoglobina mayor de 6 g/dL. La máxima complicación de las transfusiones es la hemosiderosis, que es la causa de la muerte de aproximadamente 20% de más de 50 pacientes cuyas defunciones se han reportado. Los efectos adversos por la sobre carga de hierro son similares a los reportados en los pacientes con talasemia mayor incluyendo diabetes, falla cardíaca, enfermedad hepática, falla en el crecimiento y pubertad tardía (Nathan, Oski's *et al*, 2003).

Esplenectomía. La esplenectomía fue reportada en aproximadamente 40 pacientes con ningún beneficio excepto en aquellos pacientes que presentaban hiperesplenismo relacionado a las transfusiones. La mitad de los pacientes esplenectomizados fallecieron por infecciones (Nathan, Oski's *et al*, 2003).

Corticoesteroides. El uso de los corticoesteroides fue lo primero propuesto por Gasser para el manejo de esta enfermedad. Por otro lado, en 1951, el mismo Gasser reportó una mejoría hematológica de estos pacientes en respuesta a la administración de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH); la ACTH y los corticoesteroides fueron utilizados frecuentemente en la siguiente década (Janov *et al*, 1996). Entonces los medicamentos inicialmente utilizados fueron la cortisona y la hormona adrenocorticotrópica pero la prednisona y la prednisolona son ahora los medicamentos de elección. En 1961, Allen y Diamond (Allen *et al*, 1961) reportaron la respuesta a esteroides en 12 de 22 pacientes con esta patología (Nathan, Oski's *et al*, 2003).

Actualmente los pacientes diagnosticados con anemia de Diamond-Blackfan son tratados con prednisona con respuestas iniciales entre 60-70% sin embargo también se refiere que alrededor del 40% de los individuos afectados son dependientes de transfusiones a largo plazo (Ohene-Abuakwa *et al*, 2005). Un porcentaje variable de pacientes pierden su respuesta al paso del tiempo o con la disminución de la dosis y un 30-40% de los enfermos fallan al tratamiento con esteroides.

La actual dosis inicial recomendada para la prednisona es 2 mg/kg/día, dividida 3 o 4 dosis. Los reticulocitos habitualmente aparecen a la primera o segunda semana. La elevación de la hemoglobina puede presentarse incluso 1 mes después. La dosis de prednisona se debe continuar hasta que la hemoglobina este al menos en 10 g/dL y el descenso de la misma se debe hacer de manera gradual y lenta disminuyendo el número de dosis diarias hasta llegar a la cantidad de prednisona en 1 dosis al día que es necesaria para mantener la cifra de hemoglobina. Esta dosis posteriormente es duplicada y administrada en días alternos. Después se disminuirá esta dosis de días alternos gradualmente para minimizar los efectos adversos (retraso en el crecimiento, osteoporosis, ganancia ponderal, síndrome de Cushing, hipertensión arterial, diabetes, retención hídrica y úlceras gástricas. Algunos pacientes pueden presentar cataratas o glaucoma (Nathan, Oski's *et al*, 2003).

Los patrones de respuesta a la terapia esteroidea son los siguientes:

- Rápida respuesta seguida de una remisión independiente de esteroides (ocurre aproximadamente en el 5% de los pacientes).
- Respuesta intermitente también observada en menos del 5% de los casos.
- Respuesta seguida de una dependencia a los esteroides la cual se ha observado en el 60% de los pacientes. En un poco más del 20% de estos pacientes, los niveles de hemoglobina pueden mantenerse sin los esteroides.
- Respuesta esteroidea y dependencia, seguida posteriormente de una falla en la respuesta con la misma dosis del medicamento (observado en el 5% de los casos).
- Requerimientos por largos tiempos de dosis diarias con recaídas cuando se intenta disminuir la misma (en menos del 5% de los pacientes). Esto significa que las transfusiones con empleadas.
- No respuesta, observado en el 30-40 de los pacientes.

En resumen, pacientes que no responden a los esteroides, aquellos que responden a dosis altas de los mismos o pacientes en quienes los tratamientos con esteroides frecuentemente fallan, son en total más del 50% de los casos. Si la terapia con prednisona a dosis de 2 mg/kg/día no induce remisión podemos intentar incrementar la dosis de 4 a 6 mg/kg/día o incluso cambiar la preparación a prednisolona o dexametasona. Algunos pacientes han tenido respuestas transitorias con la combinación de ciclosporina y prednisona (Nathan, Oski's *et al*, 2003).

Dentro del grupo de los esteroides tenemos también el manejo con metilprednisolona intravenosa para los casos refractarios a las dosis convencionales de prednisona (2-4 mg/kg/día), protocolo reportado por Bernini en 1995. La dosis es de 30 mg/kg/día por 3 días seguida de una disminución gradual de la dosis diaria durante los siguientes 83 días (régimen A). Los pacientes que no respondieron al día 29 del tratamiento recibieron un régimen B que consiste en la administración de metilprednisolona intravenosa a 100

mg/kg/día por 3 días seguido de una dosis de 50 mg/kg/día por 4 días disminuyendo posteriormente la dosis similar al régimen A. Los pacientes que no respondieron al día 29 del tratamiento con el régimen B salieron del estudio. Durante la fase de disminución gradual del esteroide, la metilprednisolona fue sustituida por prednisona vía oral cuando los pacientes alcanzaron la dosis de 1 mg/kg/día. Este estudio concluyó que las dosis altas de metilprednisolona pueden inducir una remisión sostenida de algunos pacientes con anemia de Diamond-Blackfan dependientes de transfusiones de concentrados eritrocitarios (Bernini *et al*, 1995).

Transplante de células hematopoyéticas. Esta es una buena alternativa para pacientes que no tienen una adecuada respuesta a los esteroides. La supervivencia reportada en la literatura es del 75% en 40 pacientes que recibieron trasplantes de médulas óseas de hermanos HLA compatibles (Nathan, Oski's *et al*, 2003).

Como ya se mencionó, los pacientes con anemia de Diamond-Blackfan que: no responden, son intolerantes al tratamiento con esteroides, que experimentan falla con otros terapéuticos, que desarrollan alguna otra citopenia o alguna enfermedad clonal, pueden ser manejados con trasplante alogénico de médula ósea y se considera que es una medida efectiva para el tratamiento de estos pacientes (Roy *et al*, 2005). Shamsi y colaboradores reportaron el manejo de un paciente, refractario a tratamientos previos, con trasplante de células madres periféricas de un hermano compatible y además se refiere el empleo de un anticuerpo anti-interleucina 2 (daclizumab) como profilaxis para la enfermedad injerto contra huésped con exitosos resultados (Shamsi *et al*, 2005).

Otros tratamientos. Una amplia variedad de otros tratamientos como la ciclosporina, la globulina antitimocito, la plasmaféresis, la inmunoglobulina intravenosa, la ciclofosfamida, y la azatioprina entre otros han aparecido para ser instituidos de una manera imparcial y basados en el éxito de sus resultados (Ramadan *et al*, 2005). Como ya se mencionó estos tratamientos han sido propuestos para la aplasia pura de serie roja y también incluyen a los

andrógenos (danazol) o 6-mercaptopurina con malas respuestas. Se han reportado que dos pacientes tuvieron una reticulocitosis transitoria con ciclofosfamida. La vincristina también ha sido ineficaz así como la globulina intravenosa (Nathan, Oski's *et al*, 2003).

Recientemente se han documentado respuestas clínicas con prolactina o metoclopramida pero solo después de administraciones prolongadas (Abkowitz *et al*, 2002) y algunos casos se han reportado respuestas con la administración de un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab) de manera exitosa (Auner *et al*, 2002; Ghazal, 2002; Morimoto *et al*, 2005).

También se ha descrito el tratamiento con otro anticuerpo monoclonal, el anti-CD52 (alemtuzumab) en los casos de aplasia pura de serie roja refractaria asociada a enfermedades linfoproliferativas (Ru X, Liebman HA, 2003).

Han sido publicadas respuestas a ciclosporina A y a interleucina-3 recombinante humana (Dunbar *et al*, 1991; Gillio *et al*, 1993; Splain *et al*, 1989).

En febrero del 2006 apareció un estudio del manejo de los pacientes con aplasia pura de serie roja idiopática con un anticuerpo anti-interleucina 2 (daclizumab) a dosis de 1 mg/kg/dosis cada 2 semanas por un total de 5 infusiones encontrando que 6 (40%) de los 15 pacientes respondieron al tratamiento volviéndose independientes de transfusiones y manteniendo cifras de hemoglobina normales o casi normales y cuentas reticulocitarias sin alteraciones (Sloand *et al*, 2006).

Por otro lado, aunque los pacientes pueden verse seriamente enfermos, las "crisis aplásticas" inducidas por parvovirus B19 en niños inmunocompetentes generalmente se autolimitan y solo requieren apoyo transfusional. La aplasia pura de serie roja asociada a la infección crónica por este virus ha sido exitosamente tratada con la administración de inmunoglobulina hasta que el virus ya no es detectable por PCR.

Las remisiones ya sean espontáneas o posterior al tratamiento médico usualmente se han asociado con un defecto eritropoyético residual manifestado por una anemia leve persistente y macrocitosis además de un incremento en la actividad de la deaminasa de adenosina eritrocitaria (Glader *et al*, 1983; Willing *et al*, 1998; Orfali *et al*, 2004).

COMPLICACIONES

La principal complicación de la aplasia pura de serie roja es la hemosiderosis secundaria a los altos requerimientos transfusionales que este tipo de pacientes presentan, ya sea previo al diagnóstico o durante la fase de tratamiento pero principalmente en aquellos que no responden adecuadamente a la terapéutica designada.

El manejo práctico de la sobre carga de hierro requiere una estimación real de la cantidad corporal de hierro y su distribución para comprender como es que esta sobre carga se traduce en consecuencias clínicas.

Existe una revisión sobre el manejo de la sobre carga de hierro publicada por Porter, JB en el 2001 en el British Journal of Haematology en donde se comenta que en las anemias de origen hereditario y que tal vez sean dependientes de transfusiones de concentrados eritrocitarios se requiere establecer un plan de quelación de hierro, en ellas incluimos a la anemia tipo Fanconi y a la anemia de Diamond-Blackfan.

La decisión de iniciar la quelación debe ser basada en principios similares a los de la talasemia mayor y la principal indicación es la prevenir la falla cardíaca que es la causa de muerte más importante condicionada por la hemosiderosis transfusional.

Existe una morbilidad considerable secundaria a dicha sobre carga de hierro sobre todo en niños y la finalidad de una quelación óptima es la prevención de

las complicaciones como diabetes, hipogonadismo hipogonadotrópico, pobre crecimiento, hipotiroidismo e hipoparatiroidismo.

La conducta terapéutica actual indica que se debe iniciar la deferoxamina cuando los niveles de ferritina sérica se encuentren iguales o mayores a 1000 µg/L o cuando el paciente ha recibido entre 10-20 transfusiones.

Es bien sabido que el riesgo de la sobredosis es más alta en los niños pequeños y particularmente pueden haber efectos sobre el crecimiento y daño audiométrico. Si el tratamiento se lleva a cabo en niños menores de 3 años, deberemos mantener mucho cuidado.

Infusión subcutánea de deferoxamina: la deferoxamina es un sideróforo que es producido y purificado por un microbio *Streptomyces pilosus*. Una molécula del quelante se une a una molécula de hierro y forma un complejo iónico.

Debido a su tamaño es pobremente absorbido en el intestino y se metaboliza en el hígado. Tiene una vida media corta y es eliminado por orina y bilis. Porque es poca la proporción de hierro disponible para la quelación, la duración larga de la infusión es más eficiente para este proceso. La experiencia ha evidenciado que una dosis de 40 mg/kg/día (rango de 30-50 mg/kg/día) administrada en infusión continua de 8-10 horas por mínimo 5 días a la semana ha sido efectiva sin embargo la dosis se puede ajustar según la carga de hierro, edad y diagnóstico del paciente. Esta dosis de 40 mg/kg/día es adecuada para pacientes dependientes de transfusiones que cumplen con este tratamiento 5 noches por semana, sin embargo dosis de 50 mg/kg/día o más tal vez se requieran cuando existe mayor sobrecarga de hierro. Dosis mayores de 40 mg/kg/día no son recomendadas en niños hasta que el paciente haya terminado la fase de crecimiento porque existe el riesgo de retraso en el mismo. En pacientes menores de 5 años, dosis mayores de 35 mg/kg/día no son sugeridas.

Recientemente se ha demostrado que la excreción urinaria de hierro es similar a la reportada por la infusión continua (de 10 horas) con la administración de deferoxamina en 2 bolos subcutáneos al día con duración de 10 minutos cada uno para disminuir las molestias de la administración. Debemos monitorizar y ajustar la dosis de la quelación con niveles de ferritina, hierro hepático y/o excreción urinaria del hierro.

La vitamina C aumenta la excreción urinaria del hierro inducida por la deferoxamina incrementando la disponibilidad del hierro quelable pero si se da en dosis excesivas puede aumentar la toxicidad del mismo. Es recomendable no dar más de 2-3 mg/kg/día como suplemento y debe ser ingerido con la infusión de la deferoxamina. No debemos iniciar el suplemento con vitamina C hasta que el tratamiento de quelación ya lleve varias semanas.

La toxicidad por la deferoxamina se puede manifestar como tinnitus y sordera en casos graves, toxicidad renal, ceguera nocturna, disminución de la agudeza visual, de los campos visuales o de la visión a color, así como retraso en el crecimiento.

Deferoxamina intravenosa en casos de alto riesgo: en pacientes con altos niveles de sobre carga de hierro o en aquellos que desarrollan complicaciones cardíacas o de otro tipo la infusión continua de 24 horas deberá ser considerada. Se han observado que dosis mayores de 50-60 mg/kg no son necesarias para revertir la insuficiencia cardíaca o las disrritmias y que el éxito del tratamiento radica en la infusión continua. Valores de ferritina constantes mayores de 2,500 mg/L, hierro hepático >15 mg/g del peso seco, enfermedad cardíaca significativa como disrritmias cardíacas o evidencia de falla en la función ventricular son algunas de las indicaciones. También deberemos considerar esta opción en pacientes con incapacidad para usar la deferoxamina subcutánea con regularidad, en mujeres que planean embarazarse, paciente que planeas trasplante de médula ósea o en aquellos con hepatitis C.

Quelación oral con deferiprone. Tres moléculas de deferiprone son necesarias para unir una molécula de hierro. Cada molécula tiene carga neutra, tiene alrededor de 1/3 del peso molecular de la deferoxamina y es más liposoluble. Estas propiedades le permiten una rápida absorción gastrointestinal y un acceso intracelular a los depósitos de hierro. Este medicamento aparece en el plasma alrededor de 5-10 minutos después de la administración vía oral. La vida media plasmática es corta (1.52 h) y tiene una rápida inactivación por glucoronidización en el hígado.

Dosis diarias entre 90-200 mg/kg inicialmente fueron reportadas para inducir una adecuada excreción urinaria del hierro. Después se encontró que dosis de 75 mg/kg, pero no de 50 mg/kg, con suficientes para promover un balance urinario negativo (Porter JB, 2001).

Recientemente se ha introducido a México un nuevo quelante vía oral llamado deferasirox (Exjade®).

Quelación oral con deferasirox. Es un quelante oral activo selectivo para hierro (como Fe^{3+}). El deferasirox es un ligando que une el hierro con una gran afinidad en una relación de 2:1. Aunque este medicamento tiene la afinidad disminuida para zinc o cobre, se ha detectado disminución en las concentraciones séricas de estos metales. Los efectos farmacodinámicos en el balance de hierro muestran que el deferasirox a dosis de 10, 20 y 40 mg/kg es capaz de inducir excreción de hierro 0.119, 0.329 y 0.445 mg Fe/kg de peso corporal por día, respectivamente. La excreción del hierro es predominantemente por vía fecal. La absorción desde la administración oral hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas del medicamento se encuentra entre 1.5 y 4 horas. El deferasirox se distribuye aproximadamente en el 99% unido a proteínas principalmente la albúmina. El metabolismo de este medicamento es mediante la vía de la glucoronidización con la subsecuente excreción biliar y vía fecal (84% de la dosis).

El deferasirox está indicado en el tratamiento de la sobrecarga de hierro crónica en pacientes iguales o mayores a 2 años de edad.

MARCO TEÓRICO

Diamond y colaboradores reportaron 30 pacientes en un período de 25 años. Benitez Aranda (en México) observaron 13 pacientes con una frecuencia de 0.7 pacientes por año en un lapso de tiempo de 10 años. Bello y colaboradores en el Hospital Infantil de México Federico Gómez reportaron 17 pacientes en 22 años.

En la literatura se refiere que no existe sexo predominante; entre menor sea la edad en la que se detecta, predominará el sexo masculino; hay mayor frecuencia en niños menores de 1 año; la hemoglobina al diagnóstico se encuentra entre 4-7 g/dL, la cuenta reticulocitaria está disminuida o en cero, la cuenta leucocitaria es normal, aunque esta disminuye con la edad, la cuenta plaquetaria es usualmente normal, en un 25% valores bajos y en 20% trombocitosis y la función plaquetaria es normal.

En 1996 se realizó un estudio en Massachussets con 76 pacientes con el diagnóstico de anemia de Diamond-Blackfan encontrando los siguientes resultados: 43 masculinos, 33 femeninos. Sesenta y siete pacientes eran de raza blanca y 9 no (5 hispanos, 2 afroamericanos, 1 asiático y 1 africano). La edad media al diagnóstico era de 3 y 4 meses (rango de 1-91 meses) respectivamente. El 90% de los pacientes presentaron palidez como su principal síntoma al diagnóstico y en menos del 10% también encontramos falla de medro, diarrea persistente e hiporexia. Nueve pacientes tuvieron valores de hemoglobina mayores de 10 gr/dL al diagnóstico pero 7 de ellos se sabe que recibieron transfusiones de concentrados eritrocitarios recientes a la evaluación inicial. Los niveles de hemoglobina (excluyendo esos 7 pacientes) van desde 1.5 hasta 12.4 g/dL con una media de 6.1 g/dL. La media del hematocrito del grupo de pacientes no transfundidos fue del 19.3% y los reticulocitos van de 0 al 4.5% con media del 0.2%. El volumen corpuscular medio al diagnóstico en 93 fL (70-140 fL). La cuenta de leucocitos van de 1.4 a 18.6 $\times 10^9/L$ (media, 7.8 $\times 10^9/L$) y 11 de los 71 pacientes (15%) tienen leucocitos menores de 4 $\times 10^9/L$. La cuenta plaquetaria va de 80 a 882 $\times 10^9/L$ (media 336 $\times 10^9/L$). Cuatro

pacientes (7%) tuvieron cuentas plaquetarias menores de $150 \times 10^9/L$ mientras que 16 (28%) tuvieron cuentas mayores de $450 \times 10^9/L$. Anormalidades congénitas de observaron en 34 pacientes (45%), 10 pacientes tuvieron malformaciones de los pulgares incluyendo subluxación, dedos supernumerarios, pulgares bífidos o trifalángicos. Malformaciones oculares se encontraron en 7 pacientes incluyendo estrabismo, ptosis y cataratas congénitas. Siete pacientes tuvieron malformaciones urogenitales y 4 retraso mental. Veintiún pacientes tuvieron malformaciones únicas y trece múltiples. El tratamiento primario, que consiste en solo transfusiones de concentrados eritrocitarios, se llevó a cabo en 16 pacientes (21%). De estos, 11 fueron tratados antes de 1951, el año en el que la primer remisión con corticoesteroides fue reportada. Un total de 59 pacientes fueron tratados con esteroides y/o ACTH. Catorce pacientes (19%) recibieron andrógenos como un segundo tratamiento. Otros tratamientos incluyeron ciclofosfamida y vitamina B₁₂/folatos. Dos pacientes también recibieron interleucina 3 (uno de ellos también recibió eritropoyetina) y uno se le realizó trasplante de médula ósea. Esplenectomía se realizó en 10 pacientes (Janov *et al*, 1996).

En el año de 1997 en Japón se publicó un estudio de 150 pacientes con diagnóstico de anemia de Diamond-Blackfan. Reportaron que 35 pacientes tenían una presentación aguda y 115 crónica. Dentro de los casos agudos, 17 tuvieron infección por parvovirus B19. Aplasia pura de serie roja inducida por medicamentos se demostró en 7 pacientes. De los 115 casos con el tipo crónico, 51 fueron clasificados como primarios y 64 fueron asociados a diversas enfermedades como timoma, enfermedades hematológicas y enfermedades de la colágena. Entre las enfermedades hematológicas encontramos que la aplasia pura de serie roja fue más frecuentemente asociada a enfermedades linfoproliferativas linfocíticas granulares. El patrón de crecimiento de las colonias eritroides fue variable. Los niveles séricos de eritropoyetina se encontraron aumentados en la mayoría de los pacientes. Varios tipos de tratamiento recibieron los pacientes con enfermedad crónica. La ciclosporina A fue la forma más efectiva de tratamiento con respuesta en el 82% de los pacientes (31/38) en cambio con la prednisolona, la respuesta fue

del 49% (27 de 55 casos). El índice de respuesta a la ciclosporina A fue del 29% (5/17) pero en combinación con la prednisolona solo la mitad de los pacientes (7/14) respondieron. Concluyeron que la ciclosporina A es recomendada como el tratamiento de primera línea para los casos crónicos de aplasia pura de serie roja (Mamiya *et al*, 1997).

Giri y colaboradores en el año 2000 publicaron un estudio en 28 pacientes con anemia de Diamond-Blackfan refractaria al tratamiento esteroideo encontrando lo siguiente: 21 de los 28 pacientes (75%) desarrollaron hipoplasia medular de moderada a severa con un rango de celularidad del 0% al 30%, esta hipoplasia correlacionó con neutropenia en 9/21 pacientes (43%) y/o con trombocitopenia en 6/21 (29%). Ninguno de los pacientes presentó anormalidades citogenéticas o progresó a leucemia, solo que un paciente de 13 años desarrolló una marcada fibrosis medular y displasia de las tres líneas celulares (Giri *et al*, 2000).

En el año 2002 se publicó un estudio hindú en 16 pacientes con diagnóstico de aplasia pura de serie roja encontrándose que 14 pacientes tuvieron anemia de Diamond-Blackfan, uno presentó eritroblastopenia transitoria de la infancia y el otro paciente aplasia pura de serie roja secundaria a carbamacepina. Anormalidades físicas se encontraron en el 50% de los pacientes con aplasia pura de serie roja congénita. De los 9 pacientes con anemia de Diamond-Blackfan que recibieron tratamiento con prednisolona y tuvieron un adecuado seguimiento se encontró que 4 de ellos (44.4%) no respondieron, 3 (33.3%) respondieron completamente y 2 (22.2%) se convirtieron en esteroides dependientes (Marwaha *et al*, 2002).

En ese mismo año en Egipto se reportó un estudio acerca del tratamiento de 22 casos con anemia de Diamond-Blackfan diagnosticados entre 1991 y el 2001. La edad media al diagnóstico fue de 2.5 meses con un rango de 1 a 24. La media de la hemoglobina fue de 4.75 ± 1.79 g/dL, los reticulocitos de $0.14 \pm 0.16\%$ y la relación mieloide/eritroide de 39.4 ± 27.08 . Estos pacientes inicialmente recibieron prednisolona 2 mg/kg/día por varios cursos según la

respuesta a los mismos, de 0.25 a 10 años (media de 2 años). Diez pacientes no respondieron (45.5%) y 5 pacientes (22.7%) respondieron al tratamiento con corticoesteroides. Desde el año 2000, los pacientes que no respondieron (8 casos) a los esteroides recibieron ciclosporina A (3-12 mg/kg/día) por 6 meses o hasta la aparición de complicaciones. Cuatro pacientes (50%) de los 8 respondieron a la ciclosporina. Concluyeron que el tratamiento con ciclosporina puede ser intentado en paciente con refractariedad al manejo con esteroides (El-Beshlawy *et al*, 2002).

En el año 2003, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez se realizó un estudio de la aplasia pura de serie roja en el cual se encontró predominio del sexo masculino. En un 65% de los casos los pacientes fueron menores de 1 año. Los casos detectados por año fueron de 2.5. La media de edad al diagnóstico se encontró en 3.2 años. En lo hematológico, la hemoglobina promedio al diagnóstico fue de 6.83 g/dL (2.3-11.8 g/dL). El tratamiento de elección fueron los esteroides, específicamente prednisona desde dosis de 2-8 mg/kg/día y encontrándose que en un 74% de los pacientes tuvieron respuesta al dicho tratamiento (Aguilar *et al*, 2003).

En este mismo año, en Nepal, se reportaron 11 casos de aplasia pura de serie roja en un período de 2 años. Todos los pacientes tuvieron anemia con palidez y debilidad al diagnóstico. El perfil hematológico encontrado fue anemia normocítica, normocrómica con reticulocitopenia y marcada disminución de los precursores eritroides en los aspirados y biopsias de médula ósea. En el presente estudio se encontró un caso de aplasia pura de serie roja congénita y en otro caso de fiebre de origen no identificado no se pudo definir el diagnóstico. Otras enfermedades asociadas encontradas fueron timoma, septicemia, desnutrición proteico-calórica, linfoma no Hodgkin, artritis reumatoide juvenil, leucemia mieloide aguda, tuberculosis y hepatitis C. La asociación de aplasia pura de serie roja con malignidades fue rara (Sinha *et al*, 2003).

En Japón en el 2004 se realizó otro estudio con 54 pacientes (26 masculinos y 28 femeninos) registrados de 1988 a 1998. La incidencia anual fue de 4.02 casos por cada millón de nacimientos. La edad media al diagnóstico fue de 60 días y el 59% de los casos se presentaron a los 3 meses de edad. Tres pacientes tuvieron antecedentes familiares. Todos los pacientes recibieron prednisolona y a 17 de ellos se le agregó ciclosporina. Cuarenta y siete pacientes recibieron transfusiones y 13 trasplante de células hematopoyéticas. Las probabilidades acumuladas de mantenerse independientes de medicamentos e independientes de transfusiones fueron de 36% y 69% respectivamente a más de 5 años del diagnóstico. Más del 20% de los pacientes tuvieron hemosiderosis y/o efectos adversos de la prednisolona. El trasplante de células hematopoyéticas tuvo éxito en el 85% de los pacientes incluso más allá de lo reportado en la literatura (Ohga *et al*, 2004).

En el 2005 se publicó un registro francés de 95 pacientes con anemia de Diamond-Blackfan y su asociación con el retraso en el crecimiento reportando que este último fue encontrado en el 29.5% (n=28) de los pacientes y la media de talla encontrada fue -0.3 ± 1.6 DE (rango de -6.9 a +2DE). La proporción del retraso en el crecimiento incrementa significativamente con la edad. Varias malformaciones fueron encontradas en el 39% de estos pacientes, 22% tuvieron más de una de ellas. El retraso en el crecimiento fue más frecuente en los pacientes en los que se encontraron malformaciones, la proporción de este retraso estuvo en 30% en pacientes que recibían tratamiento, en 5% en aquellos que se encontraron sin tratamiento y fue más frecuente en pacientes con sobrecarga de hierro. Entre los pacientes que se encontraban en tratamiento, el retraso en el crecimiento permaneció asociado a la edad independiente de la sobrecarga de hierro (Chen S *et al*, 2005).

También en el 2005 en Inglaterra se publicó un estudio de la heterogeneidad clínica y genética de los pacientes con anemia de Diamond-Blackfan en el que presentaron que la mutación RPS19 fue detectada en 16 de las 104 familias estudiadas. Nueve de 60 pacientes tuvieron antecedentes familiares de la misma enfermedad. Alteraciones hematológicas incluyendo la elevación de la

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La aplasia pura de serie roja es identificada frecuentemente en forma tardía debido a su baja frecuencia y amplia variedad de expresión clínica, por lo que si consideramos la importancia del inicio oportuno de un manejo apropiado en pacientes con dicha enfermedad, es de crucial relevancia el conocimiento de sus manifestaciones más frecuentes.

JUSTIFICACIÓN

La aplasia pura de serie roja es un padecimiento poco frecuente y que por la amplia forma de presentación suele ser mal diagnosticado e incluso manejado como otras patologías sin evidente respuesta al tratamiento establecido y, dichos tratamientos incrementan el riesgo de complicaciones.

Es importante conocer de una manera adecuada a esta enfermedad e identificarla a tiempo para así poder administrar una terapéutica oportuna y de esta forma, en lo posible, evitar las consecuencias del retraso en el diagnóstico y tratamiento erróneos como lo es la hemosiderosis secundaria a la dependencia de transfusiones con concentrados eritrocitarios que estos pacientes presentan.

OBJETIVOS

General:

Describir las características de los niños que acuden al servicio de hematología del HIMFG con diagnóstico de aplasia pura de serie roja (congénita y adquirida).

Específicos:

- Describir la frecuencia de presentación de las aplasias puras de serie roja en sus dos variedades.
- Describir las características clínicas (edad, sexo y antecedentes transfusionales) de niños con diagnóstico de aplasia pura de serie roja.
- Describir las alteraciones hematológicas más frecuentes encontradas en las citometrías hemáticas de los pacientes con aplasia pura de serie roja.
- Describir el manejo terapéutico empleado en estos pacientes y su respuesta al mismo.
- Describir las complicaciones más frecuentes relacionadas al tratamiento de la aplasia pura de serie roja.

HIPÓTESIS

Por tratarse de un trabajo descriptivo, no contamos con hipótesis.

MÉTODOS

DISEÑO DE ESTUDIO

Observacional.

Descriptivo.

Retrospectivo.

Se revisaron cuarenta y un expedientes de pacientes con diagnóstico de aplasia pura de serie roja que estuvieron hospitalizados y que acudieron o acuden a seguimiento por el servicio de Hematología pediátrica diagnosticados en el período de enero de 1990 a junio del 2006 registrados en el Archivo de Bioestadística del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Se excluyeron cinco de los expedientes que no correspondían a la patología en estudio ya que fueron mal clasificados y pertenecían a pacientes con diagnósticos de anemia aplásica constitucional tipo Fanconi, glucogenosis, un paciente con sepsis y dos con anemia hemolítica. Un expediente más no reunía la información completa para los fines del presente estudio.

Finalmente incluimos treinta y cinco expedientes que reunieron los criterios de selección de nuestra investigación.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de aplasia pura de serie roja, congénita o adquirida.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Expedientes incompletos hasta en un 50%.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Expedientes de pacientes cuyo diagnóstico no corresponde a la patología en estudio, en el momento de la revisión.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN

Pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico de aplasia pura de serie roja (congénita o adquirida) en los últimos 16 años.

VARIABLES DE ESTUDIO

Se revisaron los expedientes y se obtuvieron datos como:

- Edad.
- Sexo.
- Diagnóstico y fecha del mismo.
- Citometría hemática completa al diagnóstico.
- Antecedente de transfusiones con concentrados eritrocitarios previas al diagnóstico y transfusiones recientes (dentro de los 45 días previos al diagnóstico).
- Malformaciones físicas asociadas.
- Serologías virales al diagnóstico.
- Fecha de inicio del tratamiento.
- Tipo y dosis del tratamiento.
- Días transcurridos entre el inicio del tratamiento y elevación de la cuenta de reticulocitos.
- Fecha de suspensión del tratamiento.
- Presencia de recaída.
- Otros tratamientos administrados.
- Respuesta al o los tratamientos.
- Complicaciones de la enfermedad y de los tratamientos.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

EDAD: variable cuantitativa continua expresada en meses que indica el tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de su ingreso.

SEXO: variable cualitativa nominal dicotómica (masculino, femenino).

DIAGNÓSTICO CLÍNICO: estado de salud del paciente en relación a la patología del estudio.

FECHA DEL DIAGNÓSTICO CLÍNICO: variable cuantitativa que establece el tiempo en el que se llevó a cabo el diagnóstico de la enfermedad expresada en días.

CITOMETRÍA HEMÁTICA COMPLETA: variables cuantitativas continuas que incluyen:

- Hemoglobina: representa la cantidad de esta proteína por unidad de volumen, se mide en gramos/decilitro (g/dL).
- Volumen corpuscular medio: permite establecer el volumen medio de los eritrocitos, se mide en fentolitros (fL).
- Leucocitos: cantidad de glóbulos blancos que se expresan en miles de millones por litro ($\times 10^9/L$).
- Neutrófilos totales (NT): cantidad de granulocitos (segmentados y bandas) en sangre periférica que se expresan en miles de millones por litro ($\times 10^9/L$).
- Plaquetas (PLQ): cantidad de plaquetas en sangre periférica que se expresan en miles de millones por litro ($\times 10^9/L$).
- Reticulocitos (RET): proporción porcentual de células rojas inmaduras que han sido emitidas a la sangre periférica (%).

TRANSFUSIONES SANGUÍNEAS PREVIAS: variable cualitativa nominal dicotómica que establece si el paciente alguna vez recibió transfusión de concentrados eritrocitarios previos al diagnóstico. Si o No.

TRANSFUSIONES SANGUÍNEAS RECIENTES: variable cualitativa nominal dicotómica que establece si el paciente ha recibido transfusión de concentrados eritrocitarios dentro de los 45 días previos a la toma de la citometría hemática inicial. Si o No.

MALFORMACIONES FÍSICAS ASOCIADAS: variables cualitativas nominales politómicas que describen las alteraciones físicas que acompañan al padecimiento de base por ejemplo: malformaciones en el cráneo y cara como fontanela amplia, macro o microcefalia, micrognatia, labio y paladar hendidos, implantación baja de pabellones auriculares y facies dismórfica; alteraciones oculares como estrabismo, cataratas, epicanto o hipertelorismo; expresión facial inteligente; talla baja; cuello corto; retraso en el desarrollo psicomotor. Presente o ausente.

INICIO DEL TRATAMIENTO: variable cuantitativa continua expresada en días que establece el tiempo en el que se inicio el tratamiento.

TIPO Y DOSIS DEL TRATAMIENTO: variables cualitativas nominales politómicas que establecen el tipo de fármaco utilizado para el tratamiento del paciente así como la dosis elegida para el mismo.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO: variable cualitativa nominal dicotómica que indica aquellos pacientes que presentaron incremento de la hemoglobina, respuesta reticulocitaria e independencia de transfusiones con concentrados eritrocitarios. Buena respuesta o mala respuesta.

DÍAS TRANSCURRIDOS ENTRE EL INICIO DEL TRATAMIENTO Y ELEVACIÓN DE LA CUENTA DE RETICULOCITOS: variable cuantitativa que mide los días que existen entre el inicio del tratamiento y normalización de la cuenta de los reticulocitos o incluso la presencia de reticulocitosis.

REMISIÓN: variable cualitativa nominal dicotómica que define la normalización de la cifra de hemoglobina y reticulocitos del paciente después de un tratamiento establecido. Presente o ausente.

RECAÍDA: variable cualitativa que define la disminución de la cifra de hemoglobina y reticulocitos después de una remisión.

OTROS TRATAMIENTOS, CUALES Y DOSIS: variables cualitativas nominales politómicas que establecen el tipo de fármaco seleccionado cuando el paciente presentó una recaída así como la dosis elegida para el mismo. Puede tratarse de un segundo ciclo del mismo medicamento indicado inicialmente u otro diferente.

COMPLICACIONES DEL (OS) TRATAMIENTO (OS): variables cualitativas nominal politómica que establecen las consecuencias del uso de los diversos

tipos de tratamientos incluyendo la transfusión de concentrados eritrocitarios o los fármacos.

tipos de tratamientos incluyendo la transfusión de concentrados eritrocitarios o los fármacos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizaron pruebas de normalidad y de acuerdo a la distribución de los datos se emplearon frecuencias relativas y absolutas de los mismos usando medidas de tendencia central y dispersión. Se empleó Chi cuadrada para hacer comparación de proporciones así como prueba de mediana para aquellos datos con distribución libre.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 35 expedientes de niños con diagnóstico de aplasia pura de serie roja de los cuales 32 fueron diagnosticados con anemia de Diamond-Blackfan y 3 con aplasia pura de serie roja adquirida.

Las características a su ingreso como edad, sexo y antecedente de transfusión no mostraron diferencias entre la APSR congénita ni en las adquiridas (ver Cuadro 1) $p>0.05$.

Cuadro 1. Características demográficas de 35 niños con diagnóstico de aplasia pura de serie roja atendidos en un hospital de tercer nivel en el periodo de enero de 1990 a junio del 2006.

VARIABLE	CONGÉNITA	ADQUIRIDA
EDAD EN MESES Mdn (min-máx)	8 (2-108)	72 (5-192)
SEXO M:F n=(%)	19 (59.4):13 (40.6)	2 (66.7):1 (33.3)
TRANSFUSIONES PREVIAS (%)	23 (71.9)	2 (66.7)

Mdn (min-máx): mediana (valor mínimo y máximo).

M: masculino.

F : femenino.

n=(%): número de pacientes (porcentaje).

En nuestro estudio detectamos 2.1 casos por año de pacientes con diagnóstico de aplasia pura de serie roja congénita y 0.2 para la variedad adquirida.

Debido a la baja frecuencia de presentación de la APSR de origen adquirido, las características descritas en el presente estudio se presentan en forma conjunta con las de origen congénito.

En cuanto a la sintomatología presentada al momento del diagnóstico encontramos que 31 (88.5%) pacientes presentaron palidez acompañada de astenia y adinamia hasta en el 74.2%. El 17.1% de los pacientes tenía el antecedente de presentar diarrea crónica siendo uno de ellos y solo en uno de ellos atribuida a intolerancia a las proteínas de la leche.

En cuanto a las citometrías hemáticas, de los 27 pacientes que no tuvieron transfusiones eritrocitarias recientes, tomadas en su primer ingreso al Hospital Infantil de México Federico Gómez, encontramos los datos contenidos en los Cuadro 2.

Se observaron algunas alteraciones hematológicas transitorias al diagnóstico como neutropenia (cuenta de neutrófilos menor de $1.0 \times 10^9/L$) en 3 pacientes que corresponde al 8.5% de los 35 casos y trombocitopenia en la misma proporción encontrándose solo en 1 paciente con ambas alteraciones. Por otro lado encontramos trombocitosis en 6 (17.1%) pacientes.

Cuadro 2. Hallazgos en las citometrías hemáticas iniciales de 27 niños con diagnóstico de aplasia pura de serie roja sin antecedente de transfusión eritrocitaria reciente atendidos en un hospital de tercer nivel en el periodo de enero de 1990 a junio del 2006.

VARIABLE	RESULTADO
HEMOGLOBINA (g/dL) Mdn (min-máx)	4.7 (2-9)
VCM (fL) Mdn (min-máx)	86.5 (79-113)
LEUCOCITOS ($\times 10^9/L$) Mdn (min-máx)	9.2 (2.5-34.8)
NEUTROFILOS TOTALES ($\times 10^9/L$) Mdn (min-máx)	2.3 (0.4-12.5)
PLAQUETAS ($\times 10^9/L$) Mdn (min-máx)	420.5 (60-717)
RETICULOCITOS (%) Mdn (min-máx)	0 (0-4)

Mdn (min-máx): mediana (valor mínimo y máximo).

VCM: volumen corpuscular medio.

Catorce (40%) pacientes tuvieron malformaciones congénitas, 6 (17.1%) de ellos únicas y 8 (22.8%) múltiples. Las malformaciones congénitas más frecuentes encontradas se describen en el cuadro 3.

Cuadro 3. Malformaciones congénitas encontradas en los 32 pacientes con diagnóstico anemia de Diamond-Blackfan del Hospital Infantil de México Federico Gómez diagnosticados en el periodo de enero de 1990 a junio del 2006.

APARATO O SISTEMA	MALFORMACIÓN	FRECUENCIA (%)
Cráneo y cara	Expresión facial "inteligente"	3 (8.5)
	Macrocefalia	1 (2.8)
	Microcefalia	2 (5.7)
	Otras	5 (15.6)
Oftalmológico	Cataratas congénitas, dacriostenosis derecha, estrabismo	3 (8.5)
Cardiovascular	Comunicación interventricular	2 (5.7)
Gastrointestinal	Hepatomegalia	2 (5.7)
	Otros	2 (5.7)
Genitourinario	Criptorquidia, hipospadias	2 (5.7)
Renal	Acidosis tubular renal, dilatación pielocalicial, ectasia piélica derecha	3 (8.5)
Musculoesquelético	Talla baja	5 (14.2)
	Otros	2 (5.7)
Neurológico	Retraso en el desarrollo psicomotor	2 (5.7)

En 15 (42.8%) de los 35 pacientes se realizaron serologías IgG e IgM virales encontrándose positivas solo en 5 casos: el primero IgM positivo para citomegalovirus (aplasia pura de serie roja adquirida), otro paciente IgM positivo para virus de Epstein Barr, un tercer niño con presencia de virus de la hepatitis A total positivo y otro paciente con IgM positivo para parvovirus B19. También existió un quinto paciente con PCR positivo para PVB19 (aplasia pura de serie roja adquirida).

Solo a 4 de los 35 pacientes se les realizaron estudios especiales, en 2 de ellos encontramos niveles de hemoglobina fetal aumentados y en los otros 2 pacientes niveles séricos de eritropoyetina también elevados.

Desafortunadamente ninguno de nuestros pacientes cuenta con estudio cromosómico.

En el grupo de APSR adquirida (3 casos) encontramos que el primer paciente con edad de 5 meses al diagnóstico y previamente sano, cursó con insuficiencia renal aguda y neumonía, reportándose además IgM positiva para citomegalovirus. El segundo paciente tiene 16 años con trasplante renal de donador cadavérico bajo tratamiento inmunosupresor desde hace 3 años previos y cursó con infección por parvovirus B19 (PCR positivo). El tercer caso es un paciente de 6 años de edad, previamente sano, sin embargo no se encontró la etiología. En este estudio no hay algún caso de eritroblastopenia transitoria de la infancia.

El tratamiento de elección fue la prednisona en 33 casos (94.2%), 32 con anemia de Diamond-Blackfan y 1 con aplasia pura de serie roja adquirida. La dosis máxima promedio empleada fue de 4.8 mg/kg/día. Los 2 pacientes restantes (con APSR adquirida) no recibieron esteroides, uno de ellos no requirió ningún medicamento ya que al controlar la patología inicial (neumonía e insuficiencia renal) remitió la enfermedad y el otro requirió empleo de primera línea gamaglobulina intravenosa a dosis de 1 g/kg/dosis cada 24 horas (por 9 dosis), debido a que se trataba de una paciente trasplantada renal con inmunosupresión que cursó con aplasia pura de serie roja secundaria a infección por parvovirus B19.

De los 32 pacientes con anemia de Diamond-Blackfan que recibieron esteroides, 27 (84.3%) respondieron al tratamiento con prednisona y 5 (15.6%) no respondieron. Un paciente más con APSR pero de variedad adquirida también recibió prednisona con adecuada respuesta. De los 5 casos sin respuesta, 3 de ellos requirieron un segundo ciclo de manejo con prednisona a

dosis máxima promedio de 6.8 mg/kg/día (rango de 6 a 8 mg/kg/día); dos de ellos con mala respuesta y actualmente sin tratamiento y el tercero requirió empleo agregado de ciclosporina A a 15 mg/kg/día con respuesta adecuada hasta la actualidad y continua con el medicamento. El cuarto paciente solo recibió ciclosporina A a 12 mg/kg/día con adecuada respuesta pero dependiente del medicamento. El quinto paciente cambió de institución de salud por lo que se desconoce su evolución.

En los 28 pacientes que respondieron inicialmente al tratamiento encontramos que la dosis de prednisona promedio fue de 4.8 mg/kg/día (rango de 1.5 a 7 mg/kg/día) y los días promedio de respuesta se encuentran en 21.4 (rango de 2 hasta 120).

De los 27 pacientes con anemia de Diamond-Blackfan que respondieron al esteroide, 16 (59.2%) presentaron remisión de la enfermedad (uno falleció por sepsis durante el tratamiento), 4 (14.8%) recayeron y de estos, 3 (11.1%) recibieron segundo ciclo de esteroide con adecuada respuesta pero dependientes del medicamento y a uno (3.7%) se le agregó ciclosporina A sin respuesta y sin tratamiento actual. De siete (25.9%) no contamos seguimiento y se desconocen las causas.

Una paciente con aplasia pura de serie roja adquirida manejada con gammaglobulina intravenosa por 9 dosis se encuentra en remisión de la enfermedad en la actualidad.

Entre las complicaciones asociadas al tratamiento con esteroides (prednisona) encontramos; desarrollo de síndrome de Cushing en el 100% de los 33 pacientes que recibieron dicha alternativa terapéutica. Durante los ciclos iniciales de remisión con esteroides, 5 de estos pacientes desarrollaron hipertensión arterial sistémica y en solo 1 de ellos es crónica, los 4 restantes remitieron al suspender el tratamiento. Como otra complicación asociada al empleo crónico de esteroides encontramos una paciente que desarrolló cataratas bilaterales incipientes subcapsulares.

Otra complicación del tratamiento de estos pacientes encontrada en el 17.1%, (6 de los 35 casos) es la hemosiderosis secundaria a las transfusiones sanguíneas de repetición sin embargo no todos los pacientes contaban con determinaciones de ferritina.

Desconocemos la evolución y el estado actual de 8 pacientes (22.8%) ya que no continuaron su seguimiento por la consulta externa de hematología. De los que si contamos con información sobre su evolución tenemos que 18 (51.4%) pacientes se encuentran sin tratamiento y en remisión de la enfermedad (16 de ellos recibieron prednisona, uno inmunoglobulina intravenosa y una remisión espontánea). También en remisión pero dependientes de medicamentos tenemos 3 (8.5%) pacientes con prednisona y 2 (5.7%) con ciclosporina. En recaída y sin tratamiento tenemos 3 (8.5%) casos y un falleció durante el tratamiento con esteroides.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 35 expedientes de niños con diagnóstico de aplasia pura de serie roja de los cuales 32 fueron diagnosticados con anemia de Diamond-Blackfan y 3 con aplasia pura de serie roja adquirida.

Las características a su ingreso como edad, sexo y antecedente de transfusión no mostraron diferencias entre la APSR congénita ni en las adquiridas (ver Cuadro 1) $p > 0.05$.

Cuadro 1. Características demográficas de 35 niños con diagnóstico de aplasia pura de serie roja atendidos en un hospital de tercer nivel en el periodo de enero de 1990 a junio del 2006.

VARIABLE	CONGÉNITA	ADQUIRIDA
EDAD EN MESES Mdn (min-máx)	8 (2-108)	72 (5-192)
SEXO M:F n=(%)	19 (59.4):13 (40.6)	2 (66.7):1 (33.3)
TRANSFUSIONES PREVIAS (%)	23 (71.9)	2 (66.7)

Mdn (min-máx): mediana (valor mínimo y máximo).

M: masculino.

F : femenino.

n=(%): número de pacientes (porcentaje).

En nuestro estudio detectamos 2.1 casos por año de pacientes con diagnóstico de aplasia pura de serie roja congénita y 0.2 para la variedad adquirida.

Debido a la baja frecuencia de presentación de la APSR de origen adquirido, las características descritas en el presente estudio se presentan en forma conjunta con las de origen congénito.

En cuanto a la sintomatología presentada al momento del diagnóstico encontramos que 31 (88.5%) pacientes presentaron palidez acompañada de astenia y adinamia hasta en el 74.2%. El 17.1% de los pacientes tenía el antecedente de presentar diarrea crónica siendo uno de ellos y solo en uno de ellos atribuida a intolerancia a las proteínas de la leche.

En cuanto a las citometrías hemáticas, de los 27 pacientes que no tuvieron transfusiones eritrocitarias recientes, tomadas en su primer ingreso al Hospital Infantil de México Federico Gómez, encontramos los datos contenidos en los Cuadro 2.

Se observaron algunas alteraciones hematológicas transitorias al diagnóstico como neutropenia (cuenta de neutrófilos menor de $1.0 \times 10^9/L$) en 3 pacientes que corresponde al 8.5% de los 35 casos y trombocitopenia en la misma proporción encontrándose solo en 1 paciente con ambas alteraciones. Por otro lado encontramos trombocitosis en 6 (17.1%) pacientes.

Cuadro 2. Hallazgos en las citometrías hemáticas iniciales de 27 niños con diagnóstico de aplasia pura de serie roja sin antecedente de transfusión eritrocitaria reciente atendidos en un hospital de tercer nivel en el periodo de enero de 1990 a junio del 2006.

VARIABLE	RESULTADO
HEMOGLOBINA (g/dL) Mdn (min-máx)	4.7 (2-9)
VCM (fL) Mdn (min-máx)	86.5 (79-113)
LEUCOCITOS ($\times 10^9/L$) Mdn (min-máx)	9.2 (2.5-34.8)
NEUTROFILOS TOTALES ($\times 10^9/L$) Mdn (min-máx)	2.3 (0.4-12.5)
PLAQUETAS ($\times 10^9/L$) Mdn (min-máx)	420.5 (60-717)
RETICULOCITOS (%) Mdn (min-máx)	0 (0-4)

Mdn (min-máx): mediana (valor mínimo y máximo).

VCM: volumen corpuscular medio.

Catorce (40%) pacientes tuvieron malformaciones congénitas, 6 (17.1%) de ellos únicas y 8 (22.8%) múltiples. Las malformaciones congénitas más frecuentes encontradas se describen en el cuadro 3.

Cuadro 3. Malformaciones congénitas encontradas en los 32 pacientes con diagnóstico anemia de Diamond-Blackfan del Hospital Infantil de México Federico Gómez diagnosticados en el periodo de enero de 1990 a junio del 2006.

APARATO O SISTEMA	MALFORMACIÓN	FRECUENCIA (%)
Cráneo y cara	Expresión facial "inteligente"	3 (8.5)
	Macrocefalia	1 (2.8)
	Microcefalia	2 (5.7)
	Otras	5 (15.6)
Oftalmológico	Cataratas congénitas, dacriostenosis derecha, estrabismo	3 (8.5)
Cardiovascular	Comunicación interventricular	2 (5.7)
Gastrointestinal	Hepatomegalia	2 (5.7)
	Otros	2 (5.7)
Genitourinario	Criptorquidia, hipospadias	2 (5.7)
Renal	Acidosis tubular renal, dilatación pielocalicial, ectasia piélica derecha	3 (8.5)
Musculoesquelético	Talla baja	5 (14.2)
	Otros	2 (5.7)
Neurológico	Retraso en el desarrollo psicomotor	2 (5.7)

En 15 (42.8%) de los 35 pacientes se realizaron serologías IgG e IgM virales encontrándose positivas solo en 5 casos: el primero IgM positivo para citomegalovirus (aplasia pura de serie roja adquirida), otro paciente IgM positivo para virus de Epstein Barr, un tercer niño con presencia de virus de la hepatitis A total positivo y otro paciente con IgM positivo para parvovirus B19. También existió un quinto paciente con PCR positivo para PVB19 (aplasia pura de serie roja adquirida).

Solo a 4 de los 35 pacientes se les realizaron estudios especiales, en 2 de ellos encontramos niveles de hemoglobina fetal aumentados y en los otros 2 pacientes niveles séricos de eritropoyetina también elevados.

Desafortunadamente ninguno de nuestros pacientes cuenta con estudio cromosómico.

En el grupo de APSR adquirida (3 casos) encontramos que el primer paciente con edad de 5 meses al diagnóstico y previamente sano, cursó con insuficiencia renal aguda y neumonía, reportándose además IgM positiva para citomegalovirus. El segundo paciente tiene 16 años con trasplante renal de donador cadavérico bajo tratamiento inmunosupresor desde hace 3 años previos y cursó con infección por parvovirus B19 (PCR positivo). El tercer caso es un paciente de 6 años de edad, previamente sano, sin embargo no se encontró la etiología. En este estudio no hay algún caso de eritroblastopenia transitoria de la infancia.

El tratamiento de elección fue la prednisona en 33 casos (94.2%), 32 con anemia de Diamond-Blackfan y 1 con aplasia pura de serie roja adquirida. La dosis máxima promedio empleada fue de 4.8 mg/kg/día. Los 2 pacientes restantes (con APSR adquirida) no recibieron esteroides, uno de ellos no requirió ningún medicamento ya que al controlar la patología inicial (neumonía e insuficiencia renal) remitió la enfermedad y el otro requirió empleo de primera línea gamaglobulina intravenosa a dosis de 1 g/kg/dosis cada 24 horas (por 9 dosis), debido a que se trataba de una paciente trasplantada renal con inmunosupresión que cursó con aplasia pura de serie roja secundaria a infección por parvovirus B19.

De los 32 pacientes con anemia de Diamond-Blackfan que recibieron esteroides, 27 (84.3%) respondieron al tratamiento con prednisona y 5 (15.6%) no respondieron. Un paciente más con APSR pero de variedad adquirida también recibió prednisona con adecuada respuesta. De los 5 casos sin respuesta, 3 de ellos requirieron un segundo ciclo de manejo con prednisona a

dosis máxima promedio de 6.8 mg/kg/día (rango de 6 a 8 mg/kg/día); dos de ellos con mala respuesta y actualmente sin tratamiento y el tercero requirió empleo agregado de ciclosporina A a 15 mg/kg/día con respuesta adecuada hasta la actualidad y continua con el medicamento. El cuarto paciente solo recibió ciclosporina A a 12 mg/kg/día con adecuada respuesta pero dependiente del medicamento. El quinto paciente cambió de institución de salud por lo que se desconoce su evolución.

En los 28 pacientes que respondieron inicialmente al tratamiento encontramos que la dosis de prednisona promedio fue de 4.8 mg/kg/día (rango de 1.5 a 7 mg/kg/día) y los días promedio de respuesta se encuentran en 21.4 (rango de 2 hasta 120).

De los 27 pacientes con anemia de Diamond-Blackfan que respondieron al esteroide, 16 (59.2%) presentaron remisión de la enfermedad (uno falleció por sepsis durante el tratamiento), 4 (14.8%) recayeron y de estos, 3 (11.1%) recibieron segundo ciclo de esteroide con adecuada respuesta pero dependientes del medicamento y a uno (3.7%) se le agregó ciclosporina A sin respuesta y sin tratamiento actual. De siete (25.9%) no contamos seguimiento y se desconocen las causas.

Una paciente con aplasia pura de serie roja adquirida manejada con gammaglobulina intravenosa por 9 dosis se encuentra en remisión de la enfermedad en la actualidad.

Entre las complicaciones asociadas al tratamiento con esteroides (prednisona) encontramos; desarrollo de síndrome de Cushing en el 100% de los 33 pacientes que recibieron dicha alternativa terapéutica. Durante los ciclos iniciales de remisión con esteroides, 5 de estos pacientes desarrollaron hipertensión arterial sistémica y en solo 1 de ellos es crónica, los 4 restantes remitieron al suspender el tratamiento. Como otra complicación asociada al empleo crónico de esteroides encontramos una paciente que desarrolló cataratas bilaterales incipientes subcapsulares.

Otra complicación del tratamiento de estos pacientes encontrada en el 17.1%, (6 de los 35 casos) es la hemosiderosis secundaria a las transfusiones sanguíneas de repetición sin embargo no todos los pacientes contaban con determinaciones de ferritina.

Desconocemos la evolución y el estado actual de 8 pacientes (22.8%) ya que no continuaron su seguimiento por la consulta externa de hematología. De los que si contamos con información sobre su evolución tenemos que 18 (51.4%) pacientes se encuentran sin tratamiento y en remisión de la enfermedad (16 de ellos recibieron prednisona, uno inmunoglobulina intravenosa y una remisión espontánea). También en remisión pero dependientes de medicamentos tenemos 3 (8.5%) pacientes con prednisona y 2 (5.7%) con ciclosporina. En recaída y sin tratamiento tenemos 3 (8.5%) casos y un falleció durante el tratamiento con esteroides.

DISCUSIÓN

La principal aportación de este estudio es la descripción actualizada de las características clínicas y de laboratorio de un grupo de pacientes con diagnóstico de aplasia pura de serie roja.

Como se puede observar en los resultados, esta enfermedad se presenta en un rango de edad muy amplio ya que puede observarse desde la lactancia (2 meses de edad) hasta la adolescencia (16 años) considerando a ambas variedades de presentación, sin embargo a pesar de esto la edad promedio al diagnóstico específicamente para la anemia de Diamond-Blackfan se encuentra menor al año de edad lo que coincide con lo reportado en la literatura (Bernini, 1996; Fisch, 2000; El-Beshlawy, 2002; Ohene-Abuakwa, 2005).

Además como ha sido reportado previamente la forma de presentación mas frecuente es la aplasia pura de serie roja congénita (Diamond-Blackfan) en relación a la variedad adquirida (Marwaha, 2002; Perkins, 2004) aunque existe una serie japonesa de 1997 donde esta relación se encuentra invertida (Mamiya, 1997).

En lo que se refiere a la fisiopatología de la enfermedad se ha descrito que el sexo masculino es predominante por lo que nuestro resultado coincide con lo reportado en la literatura (Bernini, 1995; Nathan, Oski's, 2003).

Similar a lo descrito en algunos trabajos, la anemia encontrada en nuestros pacientes fue normocrómica y normocítica sin embargo se ha reportado dicha anemia como macrocítica (Janov, 1996; Pospisilova, 2004).

En nuestro estudio, no encontramos alteraciones significativas en los promedios de los valores de las citometrías hemáticas al diagnóstico de estos pacientes en lo que se refiere a recuento de leucocitos sin embargo, el 8.5% de los mismos presentaron neutropenia y el mismo porcentaje de casos, trombocitopenia. Solo el 17.1% presentó trombocitosis. En conclusión, las

anormalidades en leucocitos, neutrófilos y/o plaquetas ya han sido reportadas (Janov, 1996; Giri, 2000) sin embargo como sucedió en el presente estudio no hubo repercusiones clínicas.

Llamo nuestra atención que en el grupo de pacientes con diagnóstico de anemia de Diamond-Blackfan se encontraron anomalías congénitas hasta en el 40% de los casos, incluso en el aparato gastrointestinal (quiste de colédoco) un hallazgo que no encontramos reportado en la literatura.

El tratamiento de elección fue la prednisona en el 94.2% de los pacientes y encontramos una tasa de respuesta inicial en 84.8%, mas alta de los reportado en la literatura alrededor del 60-70% (Janov, 1996) lo cual sugiere que la prednisona continua siendo la droga de elección en aquellos pacientes en quienes se lleve acabo dicho diagnóstico.

Sin embargo la principal complicación de los tratamientos empleados, en el caso del uso de esteroides, fue el desarrollo de síndrome de Cushing en la totalidad de los pacientes que recibieron prednisona así como en los pacientes multitransfundidos fue la hemosiderosis hasta en el 17.1%. Por lo anterior sugerimos en aquellos pacientes con diagnóstico de APSR en quienes se emplean esteroides dentro de su manejo, se monitoricen los distintos efectos adversos reportados en la literatura (Bernini, 1996).

CONCLUSIONES

La aplasia pura de serie roja es un padecimiento poco frecuente en nuestro medio y por lo tanto poco conocido la cual se presenta principalmente en la infancia. Al no ser diagnosticada adecuada y oportunamente, es frecuente que sea manejada en forma errónea por los médicos generales y pediatras lo que contribuye al retraso en el diagnóstico de la enfermedad y predispone al incremento en el riesgo de las complicaciones de estos pacientes y al empleo excesivo de transfusiones eritrocitarias así como uso de suplementos de hierro que lejos de mejorar su estado, contribuyen al desarrollo de hemosiderosis e incremento de la morbimortalidad en estos niños.

También es importante enfatizar que actualmente la prednisona continua siendo una excelente alternativa terapéutica debido a su alto porcentaje de respuesta clínica. Las últimas y más recientes opciones de manejo reportadas en la literatura son costosas y de difícil acceso para la población que acude a nuestro instituto.

REFERENCIAS

Abkowitz JL, Kadin ME, Powell JS. Pure red cell aplasia: lymphocyte inhibition of erythropoiesis. *British Journal of Haematology* 1986; 63: 59-67.

Abkowitz JL, Schaison G, Boulad F. Response of Diamond-Blackfan anemia to metoclopramide: evidence for a role for prolactin in erythropoiesis. *Blood* 2002; 100: 2687-2691.

Aguilar M, González AI. Tesis de postgrado: Aplasia pura de serie roja: Experiencia en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez". Septiembre 2003.

Allen MD, Diamond LK. Congenital (erythroid) hypoplastic anemia. *American Journal of Diseases Chile* 1961; 102: 416-423.

Alter BP. Thumbs and anemia. *Pediatrics* 1978; 62: 613-614.

Auner HW, Wolfler A, Beham-Schmid C, Strunk D, Linkesch W, Still H. Restoration of erythropoiesis by rituximab in an adult patient with primary acquired pure red cell aplasia refractory to conventional treatment. *British Journal of Haematology* 2002; 16: 727-728.

Ball SE, McGuckin CP, Jenkins G, Gordon-Smith EC. Diamond-Blackfan anaemia in the UK: analysis of 80 cases from a 20-year birth cohort. *British Journal of Haematology* 1996; 94: 645-653.

Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR, Tallman MS, Klinge SA, McWilliams N, McKoy JM, Kim B, Lyons FA, Trifilio SM, Raisch DW, Evens AM, Kuzel TM, Schumock GT, Belknap SM, Locatelli F, Rossert J, Casadevall N. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *New England Journal of Medicine* 2004; 351 (14): 1403-1408.

Bernini JC, Carrillo JM, Buchanan G. High-dose intravenous methylprednisolone therapy for patients with Diamond-Blackfan anemia refractory to conventional doses of prednisone. *The Journal of Pediatrics* 1995; 127 (4): 654-659.

Brown KE, Young NS. Parvovirus B19 infection and hematopoiesis. *Blood Reviews* 1995; 9: 176-182.

Brown KE, Young NS. Parvovirus B19 in human disease. *Annual Review of Medicine* 1997; 48: 59-67.

Casadevall N, Dupuy E, Molho-Sabatier P, Tobelem G, Varet B, Mayeux P. Autoantibodies against erythropoietin in a patient with pure red-cell aplasia. *New England Journal of Medicine* 1996; 334-630-633.

Cassileth PA, Myers AR. Erythroid aplasia in systemic lupus erythematosus. *American Journal of Medicine* 1973; 55: 706-710.

Chain HS, Saunders EE, Freedman MH. Diamond-Blackfan syndrome. I. Erythropoiesis in prednisone responsive and resistant disease. *Pediatric Research* 1982; 16: 474-476.

Charles RJ, Sabo KM, Kidd PG, Abkowitz JL. The pathophysiology of pure red cell aplasia: implications for therapy. *Blood* 1996; 87: 4831-4838.

Chen S, Warszawski J, Bader-Meuner B, Tcherina G, Da Costa L, Marie I, Dommergues P. Diamond-Blackfan anemia and growth status: The French Registry. *The Journal of Pediatrics*, November 2005: 669-673.

Chikkappa G, Zarrabi MH, Tsan MF. Pure red cell aplasia in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Medicine* 1986; 65: 339-324.

Clark DA, Dessypris EN, Krantz SB. Studies on pure red cell aplasia. XI. Results of immunosuppressive treatment of 37 patients. *Blood* 1984; 63: 277-286.

Dameshek W, Bloom ML. The events in the hemolytic crisis of hereditary spherocytosis with particular reference to the reticulocytopenia, pancitopenia and an abnormal splenic mechanism. *Blood* 1948; 3: 1381-1410.

Dainiak N, Hardin J, Floyd V, Callahan M, Hoffman R. Humoral suppression of erythropoiesis in systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis. *American Journal of Medicine* 1980; 69: 537-544.

Dessypris EN, Baer MR, Sergent JS, Krantz SB. Rheumatoid arthritis and pure red cell aplasia. *Annals of internal medicine* 1984; 100: 2002-206.

Dessypris EN, Redline S, Harris JW, Krantz SB. Diphenylhydantoin-induced pure red cell aplasia. *Blood* 1985; 65: 789-794.

Diamond LK, Blackfan KD. Anemia hipoplásica. *American Journal of Diseases of Children* 1938; 46: 441-467.

Diamond LK, Wang WC, Alter BP. Congenital hypoplastic anemia. *Advances in Pediatrics* 1976; 22: 349-378.

Diamond LK. Congenital hypoplastic anemia: Diamond-Blackfan syndrome. Historical and clinical aspects. *Blood cells* 1978; 4: 209-213.

Dunbar CE, Smith DA, Kimball J, Garrison L, Nienhuis AW, Young NS. Treatment of Diamond-Blackfan anaemia with haematopoietic growth factors, granulocyte-macropage colony stimulating factor and interleukin-3: Sustained remissions following IL-3. *British Journal of Haematology* 1991; 79: 316-321.

El-Beshlawy A, Ibrahim IY, Rizk S, Eid K. Study of 22 Egyptian patients with Diamond-Blackfan anemia, corticosteroids, and cyclosporin therapy results. *Pediatrics* 2002; 110 (4): e44.

Field EO, Caughi MN, Blackett NM, Smithers DW. Marrow-suppressing factors in the blood in pure red cell aplasia in adults. *American Journal of Medicine* 1967; 43: 771-776.

Fisch P, Handgretinger R, Schaefer HE. Pure red cell aplasia. *British Journal of Haematology* 2000; 111: 1010-1022.

Fisher JW. A quest for erythropoietin over nine decades. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 1998; 38: 1-20.

Foot AB, Potter MN, Ropner JE, Wallington TB, Oakhill A. Transient erythroblastopenia of childhood with CD 10, TdT and cytoplasmic μ lymphocyte positivity in bone marrow. *Journal of Clinical Pathology* 1990; 43: 857-859.

Freeman MH, Amatto D, Saunders EF. Erythroid colony growth in congenital hypoplastic anemia. *Journal of Clinical Investigation* 1976; 57: 673-677.

Freedman MH. Pure red cell aplasia in childhood and adolescence: pathogenesis and approaches to diagnosis. *British Journal of Hematology* 1993; 85: 246-253.

Frickhofen N, Chen ZJ, Young NS, Cohen BJ, Heimpel H, Abkowitz JL. Parvovirus B19 as a cause of acquired chronic pure red cell aplasia. *British Journal of Haematology* 1994; 87: 818-824.

García-Suarez J, Pascual T, Munoz MA, Herrero B, Pardo A. Myelodysplastic syndrome with erythroid hipoplasia/aplasia: a case report and review of the literature. *American Journal of Hematology* 1998; 58: 319-325.

Gasser C. Erythroblastopénie aigue dans les anémies hémolytiques. *Sang* 1950; 21: 237-245.

Ghazal H. Successful treatment of pure red cell aplasia with rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002; 99: 1092-1092.

Gillio AP, Faulkner LB, Alter BP, Reilly L, Klaffer R, Heller G, Young DC, Lipton JM, Moore MAS, O'Reilly R. Treatment of Diamond-Blackfan anemia with recombinant human interleukin-3. *Blood* 1993; 82: 744-51.

Giri N, Kang E, Tisdale JF, Follman D, Rivera M, Schwartz GN, Kim S, Young NS, Rick ME, Dunbar CE. Clinical and laboratory evidence for a trilineage haematopoietic defect in patients with refractory Diamond-Blackfan anaemia. *British Journal of Haematology* 2000; 1008 (1): 167-175.

Glader BE, Backer K, Diamond LK. Elevated erythrocyte adenosine deaminase activity in congenital hypoplastic anemia. *New England Journal of Medicine* 1983; 309: 1486-90.

Glader BE, Backer K. Comparative activity of erythrocyte adenosine deaminase and orotidine decarboxylase in Diamond-Blackfan Anemia. *American Journal of Hematology* 1986; 23: 135-139.

Gustavsson P, Skeppner G, Johansson B, Berg T, Gordon L, Kreuger A, Dahl N. Diamond-Blackfan anaemia in a girl with a de novo balanced reciprocal X;19 translocation. *Journal of Medical Genetics* 1997; 34: 779-782.

Gustavsson P, Garelli E, Draptchinskaia N, Ball S, Willing TN, Tentler D, Dianzani L, Punnett HH, Shafer FE, Cario H, Ramenghi U, Glomstein A, Pfeiffer RA, Goringe A, Olivieri NF, Smibert E, Tchernia G, Elinder G, Dahl N. Identification of microdeletions spanning the Diamond-Blackfan anemia locus on 19q13 and evidence for genetic heterogeneity. *American Journal of Human Genetics* 1998; 63: 1388-1395.

Halperin DS, Freedman MH. Diamond-Blackfan anemia: etiology, pathophysiology and treatment. *American Journal of Pediatrics Hematology/Oncology* 1989; 11: 380-394.

Heilmeyer L. Die hämolytischen Anämien. *Sang* 1950; 21: 105-141.

Hoffman R, Kopel S, Hsu SD, Dainiak N, Zanjani ED. T-cell chronic lymphocytic leukemia: presence in bone marrow and peripheral blood of cells that suppress erythropoiesis in vitro. *Blood* 1978; 52: 255-260.

Horne JL, Kirkpatrick HJR, Lederer H, Leys DG. Familial crises in congenital haemolytic disease. *Lancet* 1945; II: 33-36.

Jacobs EM, Hutter RVP, Pool JL, Ley AB. Benign thymoma and selective erythroid aplasia of the bone marrow. *Cancer* 1959; 12: 47-57.

Janov AJ, Leong T, Nathan DG, Guinan EC. Diamond-Blackfan anemia: natural history and sequelae of treatment. *Medicine* 1996; 75 (2): 77-87.

Keefer MJ, Solanki DL. Dyserythropoiesis and erythroblast-phagocytosis preceding pure red cell aplasia. *American Journal of Hematology* 1988; 27: 132-135.

Krantz SB, Kao V. Studies on red cell aplasia. I. Demonstration of a plasma inhibitor to heme synthesis and an antibody to erythroblast nuclei. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1967; 58: 493-500.

Krantz SB, Kao V. Studies on red cell aplasia. II. Report of a second patient with an antibody to erythroblast nuclei and a remission after immunosuppressive therapy. *Blood* 1969; 34: 1-13.

Krijanovski OI, Sieff CA. Diamond-Blackfan anemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1997; 11: 1061-1077.

Kurtzman G, Frickhofen N, Kimball J, Jenkins DW, Nienhuis AW, Young NS. Pure red-cell aplasia of 10 years duration due to persistent parvovirus B19 infection and its cure with immunoglobulin therapy. *New England Journal of Medicine* 1989 ; 321 : 519-523.

Labotka RJ, Maurer HS, Ong GR. Transient erythroblastopenia of childhood. Review of 17 cases, including a pair of identical twins. *American Journal of Diseases of Children* 1981; 135: 937-940.

Lacy MQ, Kurtin PJ, Tefferi A. Pure red cell aplasia: association with large granular lymphocyte leukemia and the prognostic value of cytogenetic abnormalities. *Blood* 1996; 87: 3000-3006.

Leblanc T, Gluckman E, Brauner R. Growth hormone deficiency by pituitary stalk interruption in Diamond-Blackfan anemia. *The Journal of Pediatrics* 2003; 142 (3): 358.

Levitt LJ, Reyes GR, Moonka DK, Bensch K, Miller RA, Engleman EG. Human T-cell leukemia virus-I-associated T-suppressor cell inhibition of erythropoiesis in a patient with pure red cell aplasia and chronic T γ -lymphoproliferative disease. *Journal of Clinical Investigation* 1988; 81: 538-548.

Lipton JM, Nadler LM, Canellos GP. Evidence for a genetic restriction in the suppression of erythropoiesis by a unique subset of T lymphocytes in man. *Journal of clinical investigation* 1983; 72: 694-706.

Loughran Jr TP, Starkebaum G. Large granular lymphocyte leukemia. Report of 38 cases and review of the literature. *Medicine* 1987; 66: 397-405.

McGuckin CP, Ball SE, Gordon-Smith EC. Diamond-Blackfan anaemia: three patterns of in vitro response to haemopoietic growth factors. *British Journal of Haematology* 1995; 89: 457-464.

Mangan KF, Chikkappa G, Farley PC T γ (T gamma) cells suppress growth of erythroid colony-forming units in vitro in the pure red cell aplasia of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Investigation* 1982; 70: 1148-1156.

Mamiya S, Itoh T, Miura AS. Acquired pure red cell aplasia in Japan. *European Journal of Haematology* 1997; 59: 1999-205.

Marmont A, Peschle C, Sanguinete M, Condorelli M Pure red cell aplasia (PRCA): Response of three patients of cyclophosphamide and/or antilymphocyte globulin (ALG) and demonstration of two types of serum IgG inhibitors to erythropoiesis. *Blood* 1975; 45: 247-261.

Marseglia GL, Locatelli F. Isoniazid-induced pure red cell aplasia in two siblings. *The Journal of Pediatrics* 1998; 132 (5): 898-900.

Marsh, J. Bone marrow failure syndromes. *Clinical Medicine* 2005; 5 (4): 332-336.

Marwaha RK, Bansal D, Trehan A, Marwaha N, Varma N. Clinico-haematological profile of pure red cell aplasia in children. *Journal Trop Pediatric* 2002; 48 (2): 113-116.

Messner HA, Fauser AA, Curtis JE, Dotten D. Control of antibody-mediated pure red-cell aplasia by plasmapheresis. *New England Journal of Medicine* 1981; 304: 1334-1338.

Minkowski O. Ueber eine hereditäre, unter dem Bilde eines chronischen icterus mit urobilinurie, splenomegalie und nierensiderosis verlaufende affection. verhandlungen des congresses für Innere medizin 1900; 18: 316-319.

Mitchell AB, Pinn G, Pegrum GD. Pure red cell aplasia and carcinoma. Blood 1971; 37: 594-597.

Morgan E, Pang KM, Goldwasser E. Hodgkin disease and red cell aplasia. American Journal of Hematology 1978; 5: 71-75.

Morimoto A, Kuriyama K, Tsuji K, Isoda K, Hibi S, Todo S, Sugimoto T, Imashuku S. Use of rituximab to treat refractory Diamond-Blackfan anemia. European Journal of Haematology 2005; 74 (5): 442-444.

Nagasawa T, Abe T, Nakagawa T. Pure red cell aplasia and hypogammaglobulinemia associated with T γ -cell chronic lymphocytic leukemia. Blood 1981; 57: 1025-1031.

Nathan DG, Clarke BJ, Hillman DG, Alter BP, Housman DE. Erythroid precursors in congenital hypoplastic (Diamond-Blackfan) anemia. Journal of Clinical Investigation 1978; 61: 489-498.

Nathan, Oski's. Hematology of infancy and childhood. Saunders. 2003. Sixth edition; volume I: 318-328.

Nemoto Y, Tsutani H, Imamura S, Ishizaka T, Urasaki Y, Fukushima T, Ueda T. Successful treatment of acquired Mielofibrosis with pure red cell aplasia by cyclosporine. British Journal of Haematology 1999; 104: 422-424.

Ohene-Abuakwa Y, Orfali KA, Marius C, Ball SE. Two- phase culture in Diamond Blackfan anemia: localization of erythroid defect. Blood. January 2005, 105 (2), 838-846.

Ogha S, Mugishima H, Ohara A, Kojima S, Fujisawa K, Yagi K, Higashigawa M, Tsujimoto I. Diamond-Blackfan anemia in Japan; clinical outcomes of prednisolone therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *International Journal of Hematology* 2004; 79 (1): 22-30.

Orfali KA, Ohene-Abuakwa Y, Ball SE. Diamond Blackfan anemia in the UK: clinical and genetic heterogeneity. *British Journal of hematology* 2004; 125: 243-252.

Owren PA. Congenital hemolytic jaundice. The pathogenesis of the "hemolytic crises". *Blood* 1948; 3: 231-248.

Pattison JR, Jones SE, Hodgson J, Davis LR, White JM, Stroud CE, Murtaza L. Parvovirus infections and hypoplastic crisis in sickle-cell anaemia. *Lancet* 1981; I: 664-665.

Perkins SL. Pediatric red cell disorders and pure red cell aplasia. *American Journal of Clinical Pathology* 2004; 122: 870-886.

Peschle C, Marmont AM, Marone G, Genovese A, Sasso GE, Condorelli M. Pure red cell aplasia: studies on an IgG serum inhibitor neutralizing erythropoietin. *British Journal of Hematology* 1975; 30: 411-417.

Pierre RV. Preleukemic states. *Seminars in Hematology* 1974; 11: 73-92.

Porter JB. Review. Practical management of iron overload. *British Journal of Haematology* 2001; 115: 239-252.

Pospisilova D, Cmejlova J, Slavik L, Cmejla R. Elevated thrombopoietin levels and alterations in the sequence of its receptor, C-Mpl, in patients with Diamond-Blackfan anemia. *Hematologica* 2004; 89 (11): 1391-1392.

Proust A, Da Costa L, Rince P, Landois A, Tamary H, Zaizov R, Tchernia G, Delaunay J. Ten novel Diamond-Blackfan anemia mutations and three polymorphisms within the RPS19 gene. *Hematology Journal* 2003; 4 (2): 132-136.

Ramadan KMA, Anderson JAM, McMullin MF, Markey GM. Idiopathic pure red cell aplasia: first report on CD8 positive lymphocytosis in bone marrow biopsy sections. *Journal of Clinical Pathology* 2005; 58: 1118-1120.

Rameshwar P, Ramkissoon SH, Sundararajan S. Defect in the lymphoid compartment might account for CD8⁺ mediated effects in the pathophysiology of pure red cell aplasia. *Clinical Immunology* 2003; 108: 248-256.

Roland AS. The syndrome of benign thymoma and primary aregenerative anemia. *American Journal of Medical Science* 1964; 247: 719-731.

Rogers ZR, Bergstrom SK, Amylon MD, Buchanan GR, Glader BE. Reduced neutrophil counts in children with transient erythroblastopenia of childhood. *Journal of Pediatrics* 1989; 115: 746-748.

Roy V, Perez WS, Eapen M, Marsh JC, Pasquini M, Pasquini R, Mustafa MM, Bredeson CN. Non-malignant marrow disorders working committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *Biology Blood Marrow Transplant* 2005; 11 (8): 600-608.

Ru X, Liebman HA. Successful treatment of refractory pure red cell aplasia associated with lymphoproliferative disorders with the anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H). *British Journal of Haematology* 2003; 123: 278-281.

Santucci MA, Bagnara GP, Strippoli P, Bonsi L, Vitale L, Tonelli R. Long-term bone marrow cultures in Diamond-Blackfan anemia reveal a defect of both

granulomacrophage and erythroid progenitors. *Experimental Hematology* 1999a; 2: 9-18.

Santucci MA, Bagnara GP, Strippoli P, Bonsi L, Vitale L, Tonelli R, Locatelli F, Gabutti V, Ramenghi U, D'Avanzo M, Paolucci G, Rosito P, Pession A, Freedman MH. Long-term bone marrow cultures in Diamond-Blackfan anemia reveal a defect of both granulomacrophage and erythroid progenitors. *Experimental Hematology* 1999b; 27: 9-18.

Schaefer HE. Aplastic crisis in haemolytic anaemia due to infection parvovirus B19. *Pathology Research and Practice* 1992; 188: 817-823.

Serjeant GR, Topley JM, Mason K, Serjeant BE, Pattison JR, Jones SE, Mohamed R. Outbreak of aplastic crises in sickle cell anaemia associated with parvovirus B19-like agent. *Lancet* 1981; 2: 595-597.

Shamsi TS, Irfan M, Farzana T, Ansari SH, Ahmad G, Shakoor N, Baig MI. Allogenic peripheral blood stem cell transplant (PBSCT) using anti-IL2 receptor antibody Daclizumab for the prevention of acute graft versus host disease in steroid refractory Diamond Blackfan anaemia: a case report. *Journal Pak Medical Association* 2005; 55 (10): 454-455.

Sinha AK, Agarwal A, Lakhey M, Ansari J, Rani S. Pure red cell aplasia. Report of 11 cases from eastern Nepal. *Indian Journal of Pathology Microbiology* 2003; 46 (3): 405-408.

Skeppner G, Wranne L. Transient erythroblastopenia of childhood in Sweden: incidence and findings at the time of diagnosis. *Acta Paediatrica* 1993; 82: 574-578.

Skeppner G, Forestier E, Henter JI, Wranne L. Transient red cell aplasia in siblings: a common environmental or a common hereditary factor? *Acta Paediatrica* 1998; 87: 43-47.

Sloand EM, Scheinberg P, Maciejewski J, Young NS. Brief Communication: Successful treatment of pure red-cell aplasia with an anti-interleukin 2 receptor antibody (Daclizumab). *Annals of Internal Medicine* 2006; 144 (3): 181-185.

Splain J, Berman BW. Cyclosporin A treatment for Diamond-Blackfan anemia. *American Journal of Hematology* 1992; 39: 208-211.

Subtirelu MM, Flynn JT, Schechner RS, Pullman JM, Feuerstein D, Del Rio M. Acute renal failure in a pediatric kidney allograft recipient treated with intravenous immunoglobulin for parvovirus B19 induced pure red cell aplasia. *Pediatric Transplant* 2005; 9 (6): 801-804.

Tefferi A, Li CY, Witzig TE, Dhodapkar MV, Okuno SH, Phyliky RL. Chronic natural killer cell lymphocytosis a descriptive clinical study. *Blood* 1994; 84: 2721-2725.

Thompson DF, Gales MA. Drug-induced pure red cell aplasia. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 1002-1008.

Totterman TH, Bengtsson M. Treatment of pure red cell aplasia with cyclosporin: suppression of activated T suppressor/cytotoxic and NK-like cells in marrow and blood correlates with haematological response. *European Journal of Haematology* 1988; 41: 204-211.

Totterman TH, Hoglund M, Bengtsson M, Simonsson B, Almqvist D, Killander A. Treatment of pure red cell aplasia and aplastic anaemia with cyclosporine: Long-term clinical effects. *European Journal of Haematology* 1989; 42: 126-133.

Vogel S, Rossert JA. Clinical Review of Antibody-Mediated Pure Red Cell Aplasia. *Nephrology Nursing Journal* 2005; January-February 32 (1): 17-27.

Ware RE, Kinney TR. Transient erythroblastopenia in the first year of life. *American Journal of Hematology* 1991; 37: 156-158.

Willig TN, Niemeyer CM, Leblanc T, Tiemann C, Robert A, Budde J. Identification of new prognosis factors from the clinical and epidemiology analysis of a registry of 229 Diamond-Blackfan anemia patients. *Pediatrics Research* 1999a; 46: 553-61.

Willig TN, Draptchinskaia N, Dianzani I. Mutations in ribosomal protein S19 gene and Diamond Blackfan anemia: wide variations in phenotypic expression. *Blood* 1999b; 94: 4294-4306.

Willing TN, Gazda H, Steff CA. Diamond-Blackfan anemia. *Current opinion in Hematology* 2000; 7: 85-94.

Yaris N, Erduran E, Cobanoglu U. Hodgkin lymphoma in a child with Diamond Blackfan anemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2006; 28 (4): 234-236.

Zeok JV, Todd EP, Dillon M, DeSimone P, Utley JR. The role of thymectomy in red cell aplasia. *Annals of Thoracic Surgery* 1979; 28: 257-260.