

11237
5



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"**

**APLASIA PURA DE SERIE ROJA:
EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL INFANTIL DE
MEXICO "FEDERICO GOMEZ"**

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A :

DRA. MARCIA PATRICIA AGUILAR RAMOS

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. ANA ITAMAR GONZALEZ AVILA

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE 2003



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 AUTONOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"**

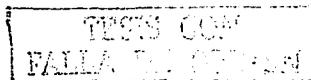
**APLASIA PURA DE SERIE ROJA: EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL INFANTIL
DE MÉXICO**

**TESIS
QUE PARA OBTENER EL TITULO EN:
PEDIATRÍA MÉDICA
PRESENTA:
DRA MARCIA PATRICIA AGUILAR RAMOS**

DIRIGIDA POR: DRA. ANA ITAMAR GONZALEZ ÁVILA

MÉXICO, D.F.

SEPTIEMBRE 2003



HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"

"APLASIA PURA DE SERIE ROJA: EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO"

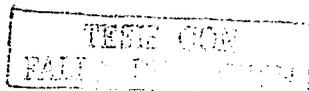
AUTORA: DRA. MARCIA PATRICIA AGUILAR RAMOS



**DIRECCIÓN DE
FINANZA**

2413

DIRIGIDA POR: DRA. ANA ITAMAR GONZALEZ ÁVILA



INDICE

1) MARCO TEORICO.....	1
2) OBJETIVO GENERAL.....	15
3) OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	15
4) . JUSTIFICACION.....	15
5) MATERIAL Y METODOS	16
6) RESULTADOS.....	18
7) DISCUSION.....	30
8) CONCLUSIONES.....	36
9) BIBLIOGRAFIA.....	38
10)ANEXOS.....	42

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1) MARCO TEORICO

APLASIA PURA DE SERIE ROJA

La aplasia pura de serie roja (**APSR**), fue descrita por primera vez en 1922 por Kaznelson, es la que se caracteriza por anemia con ausencia casi completa de los precursores de la serie roja en la médula ósea, acompañados de una megacariopoyesis y granulopoyesis normal. La cuenta de reticulocitos en estos pacientes es baja; mientras la cuenta plaquetaria, leucocitaria y la diferencial es normal. (1) Dependiendo de la causa, el curso puede ser agudo y autolimitado o crónico con remisiones espontaneas raras.

La fisiopatología de la **APSR** es heterogénea, existe una forma congénita denominada anemia de Diamond-Blackfan, en la cual la mayoría de los casos parecen ser resultado de varios defectos genéticos predominantemente afectando a la línea eritropoyética; de la cual se tratara más detalladamente.

Dentro de las formas adquiridas de la **APSR**, se encuentra inducida por infección, parvovirus B19, la cual produce típicamente una enfermedad autolimitada, llamada crisis aplásica transitoria, en pacientes inmunodeprimidos la infección por este virus produce una falla de la médula ósea crónica, la cual clínicamente se traduce en **APSR**, sin embargo la mayoría de estos casos adquiridos son de carácter autoinmune. Dentro de los mecanismos autoinmunes se describen la formación de



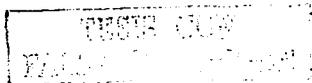
anticuerpos contra eritroblastos o eritropoyetina. Así mismo se describe el mecanismo celular por medio de la formación de sustancias inhibitorias de la eritropoyesis o por lisis directa de los eritroblastos por células T y células natural killer. (NK)

Las formas autoinmunes de la **APSR** pueden ocurrir como una forma idiopática o primaria o estar asociadas con infecciones, enfermedades autoinmunes (lupuseritematoso sistémico y artritis reumatoide juvenil); y neoplasias como timoma, linfomas o carcinomas, las cuales son más frecuentes en pacientes adolescentes que en niños.

Se ha observado una **APSR** aguda y autolimitada que se denomina eritroblastopenia transitoria de la infancia, en la cual dentro de su fisiopatología se involucra un mecanismo humoral, inducida por una infección de un virus desconocido diferente del parvovirus B19.

Se ha descrito la **APSR** en situaciones especiales como en pacientes embarazadas y en pacientes postransplantados de médula ósea o de células de tallo con grupos sanguíneos no compatibles; estos con una base inmunológica.

Y por ultimo se describe la inducción de **APSR** con el uso de algunos medicamentos o toxinas como la fenitoína, valproato de sodio, azatioprina, cloranfenicol, sulfonamidas, isoniazida y procainamida, la cual revierte con el retiro de dichas sustancias. (2)



La aplasia pura de serie roja también se ha asociado a la deficiencia de proteínas, y a la deficiencia de tiamina.

ANEMIA DE DIAMOND-BLACKFAN

El primer reporte de esta enfermedad en un paciente pediátrico se realizó en 1936 por Josephs; posteriormente en 1938 Diamond y Blackfan describieron cuatro casos más. La anemia de **Diamond-Blackfan (ADB)** ha recibido varios nombres dentro de los cuales se encuentran: anemia hipoplásica congénita, anemia crónica arregenerativa congénita, eritrogenesis imperfecta, pero el término más usado es el de anemia de **Diamond-Blackfan** (1,2,3,4,5,6,7).

Los criterios diagnósticos de la **ADB** son los siguientes: 1) anemia normocítica (en algunos casos macrocítica); pero siempre es normocromica, desarrollada en la infancia, 2) reticulopenia, 3) aspirado de médula ósea con deficiencia selectiva de los precursores eritrocitarios y el resto de líneas celulares sin alteraciones, 4) cuenta leucocitaria normal o ligeramente disminuida y 5) cuenta plaquetaria normal (disminuida o elevada). (1,2,8,3,4,5,9,10,7)

En el ámbito mundial se ha reportado una incidencia de 5 por millón de niños nacidos vivos; sin embargo no se tiene un consenso mundial de la incidencia de ésta y mucho menos en nuestra población, lo cual es parte de nuestros objetivos



del estudio (1,2,11,4,9,6). En otro estudio se reporta que existe de 4 a 7 recién nacidos por millón afectados por la **ADB** (3,9,6).

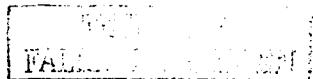
Se presenta indistintamente por igual en ambos sexos, detectándose más en el sexo masculino a temprana edad. La mayoría de los casos se detectan al primer año de vida y el 13% son detectados entre el 1er y el segundo año de edad (2,11,3,6).

Se ha observado que tres cuartas partes de los casos son esporádicas, pero se ha reportado dos tipos de herencia; autosómica dominante y recesiva. Algunos pacientes pueden presentar alteraciones crómicas (1,8,3,4,5,9,10,7).

En los pacientes con tipo de herencia autosómica dominante, la incidencia de las alteraciones físicas es baja y el curso clínico es benigno a comparación de la población con **ADB** en general. (2)

Las anomalías físicas están presentes en el 30% de los pacientes, siendo los más afectados las mujeres (1,4,9,10). En un estudio reportado en 1996 por Ball, se encontró que el género influenciaba la severidad de las anomalías físicas, más que afectar su presencia o ausencia de ellas. (11)

Dentro de las alteraciones físicas predominantes son, las de la cabeza y región facial, las cuales son labio y paladar hendido, micrognatia, microcefalia, macroglosia, y fontanela amplia. (2,11,3,6)



También se pueden encontrar anomalías de las extremidades superiores, las más frecuentes son la hipoplasia de la eminencia tenar y debilidad del pulso radial, también se encuentran alteraciones del dedo pulgar como subluxación, ausencia, y dedos supernumerarios. (2,11,3) Es muy característico que se presenten con baja estatura, sin relacionarse con el uso de esteroides, en los que se ha observado niveles de hormona del crecimiento en el límite o disminuida que mejoran con el uso de ésta última.(2,11,3)

Por último también se encuentran alteraciones en los ojos (cataratas, glaucoma, microftalmos); alteraciones renales (agenesia, duplicaciones y riñón en herradura) y alteraciones cardíacas (como comunicación interventricular e interauricular). (2,3)

Todos los pacientes con **ADB** por regla se encuentran con anemia, con niveles de hemoglobina que van de 4-7g/dl. La macrositosis es frecuente, así como la anisocitosis y células en lágrima en el frotis sanguíneo. La cuenta reticulocitaria esta disminuida o en cero. La cuenta leucocitaria es relativamente normal, aunque esta disminuye con la edad. La cuenta plaquetaria usualmente es normal, pero en el 25% de los pacientes se puede encontrar en valores bajos y en el 20% trombocitosis de hasta 400,000 plaquetas, con una función plaquetaria normal. (1,2,11,3,4)

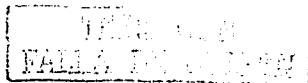


En estos pacientes se encuentra un nivel de hemoglobina fetal elevado. En la membrana celular eritrocitaria también esta elevado el antígeno-i. Estas características fetales, no son exclusivas de la **ADB**, ya que se observa en otras anemias con estrés de la eritropoyesis. (2,11,8,3)

En el aspirado de la médula ósea y en la biopsia se demuestra una celularidad normal, con una deficiencia selectiva de los precursores eritroides, dentro de los cuales se describen tres tipos de patrones: 1) Hipoplasia eritroide, la cuál es la más común en un 90%, a veces se encuentran solo proeritroblastos inmaduros, 2) en 5% de los pacientes se encuentra con una cuenta y maduración eritroide normal y por último 3) en el 5% restante se encuentra una hiperplasia eritroide, con una detención en la maduración, con aumento de precursores inmaduros. (2,8,3)

Otros hallazgos son la presencia de niveles elevados de hierro, ácido fólico, vitamina B12 y eritropoyetina. Dentro de las pruebas del metabolismo del hierro, se encuentra disminuida la utilización del mismo y retraso en el aclaramiento plasmático del mismo. (1,2)

Por último se describe un aumento en los eritrocitos de los niveles de adenosina deaminasa, la cual ha sido de utilidad en estudios familiares y genéticos, ya que en algunos casos, puede identificar a personas con **ADB** silenciosa, así como ayuda para el diagnóstico diferencial con la anemia aplásica y la eritroblastopenia transitoria de la infancia. (2,11,8,3,9)



La evidencia actual sugiere más de un solo mecanismo patogénico en la **ADB**, sugiriendo que está compuesta por más de un desorden. Dentro de estos se sugiere que los progenitores eritroides tienen una menor sensibilidad a la eritropoyetina, la cual puede llegar a ser corregida por el uso de glucocorticoides. (1,11,8,3,10)

La apoptosis en los progenitores eritroides parece jugar un rol importante en la patogénesis de esta enfermedad pero requiere más estudios.(8,4,6)

Existe evidencia de que el defecto que presentan los progenitores eritroides en los pacientes con **ADB** es una inhabilidad a responder normalmente a inductores de la diferenciación y proliferación eritroide. (8,4)

La respuesta a los agentes inmunosupresores de la **ADB**, sugiere que se trata de una enfermedad autoinmune, pero los estudios in vitro no apoyan este mecanismo (2). Esto es debido a que los estudios necesitan llenar ciertos criterios, los cuales son los siguientes: los pacientes deben de tener un reciente diagnóstico, no ser tratados, no haber sido transfundidos previamente, y los estudios in vitro debe ser totalmente autólogo con células y suero del paciente. (8)

Diferentes investigaciones in vitro de la médula ósea con **ADB** y estudios moleculares, no han demostrado un rol directo de los diferentes factores del crecimiento o sus receptores en la patogenia de esta enfermedad. (1,8,9)

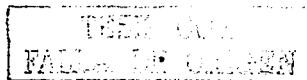


Sin embargo se sabe que varios factores del crecimiento como el factor estimulador de colonias granulocíticas y monocíticas (GM-CSF) y la interleucina 3 (IL-3) que tienen una actividad estimulante de la eritrogenesis. Ambos tienen la habilidad de promover o estimular la proliferación y diferenciación de los eritrocitos en una etapa que responde a la eritropoyetina. (12,8,9)

En estudios genéticos de pacientes con **ADB** se ha detectado una alteración en el locus del cromosoma 19q13.2, tanto en pacientes con forma hereditaria como esporádica, observando una traslocación recíproca X;19, en donde se encuentra un gen codificador de la proteína S19, la cual sugiere que produce una proteína en algunos tejidos con alta actividad proliferativa y también puede explicar algunas de las variables clínicas y patrones hereditarios de la **ADB**. (1,3,4,9,6,10)

Un segundo locus afectado en la **ADB** ha sido descrito en el cromosoma 8, 8p23.2-23.1, sin embargo en estudios de diversas familias no se han identificado alteraciones de RPS19 y del 8p, concluyendo que otro locus afectado en esta enfermedad debe ser aún identificado. (3,6)

El descifrar las funciones de la RPS19 y otros genes en la regulación de la eritropoyesis en la **ADB** representará un paso importante en encontrar la cura para esta enfermedad.(3,9,6)



El tratamiento en un principio era solamente las transfusiones sanguíneas, aunque actualmente continua siendo el tratamiento clave en pacientes que presentan resistencia a los esteroides. (2,8,7) La complicación más grave es la hemosiderosis secundaria a las transfusiones, infecciones e isoimmunización tanto de antígenos celulares y del plasma. (13,8)

El uso de corticoesteroides fue propuesto por primera vez por Gasser, pero Allen y Diamond fueron los primeros en usarlo en grandes grupos con **ADB**. La prednisona a 2mg/kgd y la prednisolona son los medicamentos de elección actualmente. Posterior al inicio del tratamiento se encuentra dentro de la primera y segunda semana una elevación de los reticulocitos y hasta el primer mes de la hemoglobina. Estos medicamentos se deben continuar a dosis altas hasta obtener una hemoglobina de 10g/dl, después de lo cual se debe de iniciar una disminución de la dosis, hasta llegar a tener una sola dosis al día y posteriormente doblarla e iniciarla en días alternos, para minimizar los efectos adversos. (2,9,6,7)

Los patrones de respuesta a los esteroides son varios dentro de los que se encuentran los siguientes; 1) respuesta rápida seguida por una remisión independiente de esteroides (5%), 2) repuesta intermedia en 5%, 3) respuesta seguida de dependencia a los esteroides, en 60% de los pacientes y cerca del 20% de estos pacientes presentara remisión independiente de esteroides, 4) requerimientos de altas dosis de esteroides, que recaen al disminuir ésta (5%); 5) en 30 a 40% de los pacientes no se observa respuesta. (2,11,9,6,10,7)



En aquellos pacientes que no presentan remisión con esta dosis de esteroide se puede aumentar la dosis hasta 4 a 6mg/kg día, o usar una diferente preparación como prednisona o dexametasona. La respuesta al tratamiento es mejor mientras más corto sea el intervalo entre el diagnóstico y este último. (2)

Özsoylu en Turquía en 1984 reportó la respuesta de pacientes con **ADB** al uso de dosis altas de metilprednisona, en total 6 de 8 pacientes remitieron. (14)

Bernini et al en 1995 reportaron su experiencia en 8 pacientes, 4 de los cuales, presentaron respuesta al mismo tratamiento. (15)

Sin embargo en el 2001 Buchanan et al realizaron un estudio prospectivo, en base a los estudios anteriores, sin encontrar respuesta en alguno de ellos, poniendo en duda el uso de las altas dosis de metilprednisona. (16)

Se ha observado que cerca del 15% al 20% de los pacientes presentan remisión espontánea. (2)

También se ha usado el tratamiento con ciclofosfamida, vincristina y combinaciones de estos con esteroides. (2)

El tratamiento con ciclosporina A, es efectivo en los pacientes con **APSR** adquirida. (10)



Se han descrito 22 pacientes con **ADB** que han sido tratados con ciclosporina A (CSA) en la literatura. El 18.2% de los pacientes han experimentado una remisión sostenida o una respuesta parcial, y el 31.8% experimentó una respuesta transitoria. Seis de estos pacientes continuaban respondiendo a la CSA en el momento de este reporte. (4,7)

Alessandri and et al, en el 2000 presentaron un reporte de un caso de una paciente con **ADB** tratada con ciclosporina A y llevada a remisión con el mismo, con un seguimiento de cuatro años, usando dosis bajas con efectos secundarios mínimos. (4)

Splain y Berman en 1992, realizaron un estudio en tres pacientes tratados con ciclosporina A, en donde se encontró que la terapia en dos pacientes no fue consistente, y el tercero no respondió. (5)

Leonard et al, realizaron un estudio en pacientes con anemia aplásica y aplasia pura de serie roja, tratados con ciclosporina, con respuesta en un solo paciente de 8 con **APSR**, con una respuesta transitoria y dependiente del medicamento, confirmando que solo en algunos casos este medicamento ayuda a nuestros pacientes. (17)

RECIBIDO
EN EL
SERVIDICIO DE
INFORMACIÓN Y
COMUNICACIÓN

En un estudio realizado por Dunbar y Smith en 1991, se reporto la remisión clínica de 2 pacientes con **ADB** en un grupo de 6 con el uso de interleucina 3.(12,8,10)

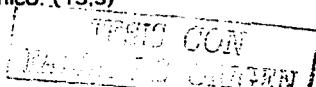
Halpering y Freedman, en 1989 realizaron un estudio in vitro en donde observaron que la interleucina era capaz de promover el crecimiento de los precursores eritroides, en algunos pacientes con **ADB**, pero no en todos. (13,8,9)

En pacientes con **ADB** es de esperarse que tengan algunas poblaciones diferentes de respuestas al tratamiento debido a la heterogénea biológica y genética de esta enfermedad. (12,8,3,9)

En aquellos pacientes que no responden a esteroides, un tratamiento alternativo es el trasplante de médula ósea (TMO), sin embargo la decisión de realizarla es difícil ya que como ya se ha mencionado el 20% de los pacientes presenta remisión espontanea, aunque es impredecible saber cual.

Se ha observado que el trasplante de médula ósea es mucho mejor en pacientes más jóvenes y con menores transfusiones. Estos pacientes con trasplante de medula ósea tienen una sobrevivencia de 13 años en promedio posterior a este procedimiento. (2,8,3,6)

Hildegard y et al, en 1993 realizaron un estudio en cuatro pacientes con **ADB**, en los cuales se llevo a cabo el TMO alogénico HLA compatible, tres de los cuales sobrevivieron con una hematopoyesis normal. (13) ,sugiriendo que la **APSR** puede ser tratada exitosamente con un TMO alogénico HLA compatible, sugiriendo ser el tratamiento de elección tanto médico como económico. (13,3)



Abkowitz et al describen una paciente que durante sus embarazos y durante la lactancia presentó recuperación de su hematocrito, relacionado con la elevación de prolactina, iniciando en ella el tratamiento con metoclopramida, observando un mantenimiento adecuado del hematocrito. Con este hallazgo realizaron un estudio en donde 9 pacientes recibieron este medicamento encontrando una respuesta en tres individuos, sugiriendo una acción indirecta de la prolactina en la eritropoyesis. (10)

La tasa de sobrevivencia se ha incrementado con el tiempo, con una edad promedio de 42 años de edad, en aquellos pacientes que reciben el esteroide. La causa principal de muerte es la hemosiderosis e infecciones. (2)

El pronóstico a largo tiempo es incierto, el grupo con mejor pronóstico es el que recibe esteroides. La calidad de vida es usualmente buena, sobre todo aquellos que tienen remisiones o para los cuales responden a bajas dosis de esteroides. Muchos de los pacientes con **ADB** son adultos y algunos tienen niños normales. (2)

Se ha visto que en los pacientes con **ADB** hay un mayor riesgo de desarrollar una alteración maligna hematologica como una leucemia mieloide aguda, hasta en un 23% de los pacientes en la cuarta década de la vida. Por lo cual en algunos pacientes con **ADB** se ha tenido ciertas limitaciones con el uso de factores estimulantes de colonias, así como factores del crecimiento. Este hecho así como



la falla de los tratamientos conservadores a llevado a consideración como tratamiento de segunda línea al trasplante de médula ósea alógeno. (1,8,3,4)

TRABAJOS CON
FALLA DE ORIGEN

2)OBJETIVO GENERAL:

Conocer las características epidemiológicas de la aplasia pura de serie roja y la respuesta al tratamiento con esteroides y otros inmunosupresores, en pacientes pediátricos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIM) de 1990 al 2003.

3)OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- 1.- Determinar la frecuencia de la aplasia pura de serie roja en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIM).
2. - Conocer el porcentaje de pacientes que presentan una remisión completa al tratamiento con esteroides u otro inmunosupresor.

4)JUSTIFICACION

No se ha llegado a un consenso mundial con respecto a la incidencia de la aplasia pura de serie roja, y no se cuenta con datos recientes de la población que asiste a nuestra Institución; por lo cual es importante determinar las características epidemiológicas de la aplasia pura de serie roja en el HIM, así como realizar una revisión de los tratamientos utilizados en nuestros pacientes y conocer el porcentaje de pacientes que presentan remisión.



5) MATERIAL Y METODOS

Es un estudio de serie de casos. Se realizo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIM), tomando como periodo de estudio de 1990 al 2003, obteniendo la información de los expedientes clínicos de pacientes con diagnostico de aplasia pura de serie roja tratados con esteroides u otros inmunosupresores.

Se utilizo para el análisis estadístico el programa SPSS 10.0.

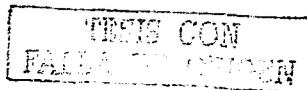
Las características que se estudiaron de cada paciente fueron:

- 1) Edad al diagnostico
- 2) Sexo
- 3) Año de diagnostico
- 4) Hemoglobina al diagnostico
- 5) Hematocrito al diagnostico
- 6) Reticulocitos al diagnostico
- 7) Leucocitos al diagnostico
- 8) Plaquetas al diagnostico
- 9) Tratamiento recibido
- 10) Respuesta al tratamiento recibido
- 11) Recaídas y causas

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Se utilizarán como criterios de remisión hematológica los siguientes:

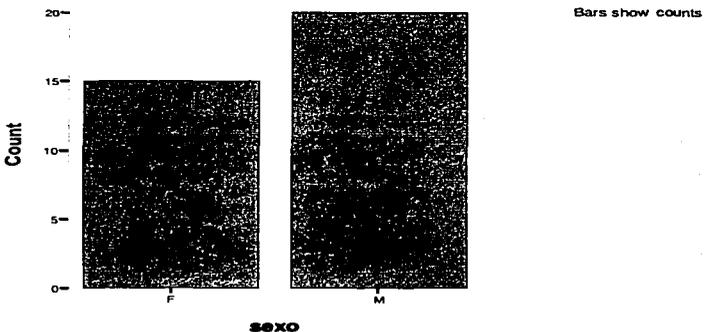
- 1) Niveles de hemoglobina y hematocrito normales para edad y sexo
- 2) Cuenta reticulocitaria normal
- 3) Independencia de transfusiones sanguíneas



6) RESULTADOS

En el estudio realizado se encontró una mayor frecuencia en el sexo masculino que en el femenino con una relación de 1:0.75, sin embargo no hay gran diferencia entre ambos grupos. (Figura 1)

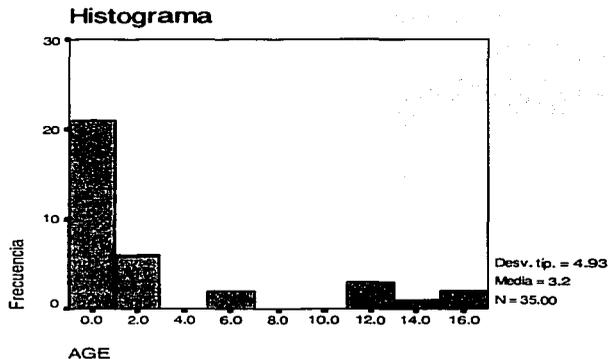
Figura 1 Sexo



También se encontró una mayor frecuencia de la aplasia pura de serie roja en pacientes menores dos años de edad, siendo el 65% de los pacientes diagnosticados antes del primer año de vida, con una edad media de 3.2 años.

Figura 2

Figura 2 Edad



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

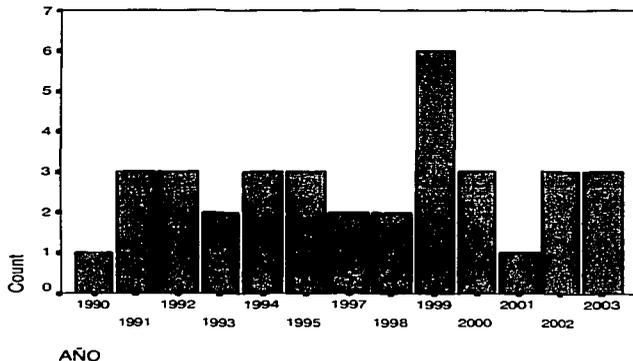
Se encontró que en los pacientes menores a un año de edad hay una mayor frecuencia de la enfermedad, en niños de 6 meses de edad presentándose en 4 niños; la siguiente más frecuente con tres pacientes fueron los 9 y 4 meses de edad; en los niños de 2,3,8, y 11 meses de edad se encontró una frecuencia de 2 pacientes; y por ultimo en los pacientes de 1,5 y 7 meses de edad, solo un paciente por cada uno. Fig 3

Figura 3. Frecuencia en menores de un año de edad



En cuanto a la frecuencia por año se observó un aumento en la frecuencia de casos en el año 1999, con un número de 6, y en 7 años se observó una frecuencia de tres casos por año; también se observó una frecuencia de 2 casos por año en tres años; un caso por año en dos años y por ultimo no se reportó ningún caso en el año 1996. Figura 4

Figura 4 Año



La prevalencia de la APSR tuvo como un pico en el año de 1999 con un 6%, y en 1990 presento un fue el valor más bajo de 0.6%, con una prevalencia en trece años promedio de 2. Tabla 1

Tabla 1 Prevalencia

1990	0.6
1991	1.4
1992	1.8
1993	1.2
1994	1.7
1995	4.2
1996	0
1997	2.4
1998	2.1
1999	6
2000	3.4
2001	0.9
2002	2.5
Promedio	2.1

La hemoglobina promedio con la cual se presentaron estos pacientes fue de 6.83g/dl con valores máximos de 11.8g/dl y un valor mínimo de 2.5g/dl; un hematocrito en promedio de 20.08, con una máxima de 34.8 y un mínimo de 7; y con una cuenta reticulocitaria de 0.01%, con valores máximo de 8.6% y un valor mínimo de 0%. Tabla 2

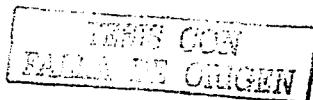


Tabla 2 Hemoglobina, hematocrito y reticulocitos al diagnostico

	Hemoglobina	Hematocrito	Reticulocitos
Promedio	6.83	20.08	0.01
Valor máximo	11.80	34.80	8.60%
Valor mínimo	2.50	7.00	0.00%

En nuestros pacientes se encontraron 11.8% de ellos con cuantas bajas de leucocitos; 70.6% se encontraron con cuenta normal y por ultimo en 14.7% se encontraron niveles de leucocitos altos. Tabla 3 y anexo

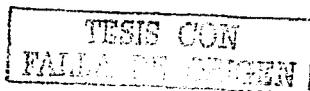
Tabla 3 Leucocitos al diagnóstico

	Frecuencia	Porcentaje
Bajos	4	11.8
Normal	24	70.6
Altos	5	14.7
Total	34	100.0

La cuenta plaquetaria registrada en nuestros pacientes son 8.8% con niveles bajos, 82.4% con cuenta normal y por ultimo el 5.9% de los pacientes presentaron una cuenta alta. Tabla 4

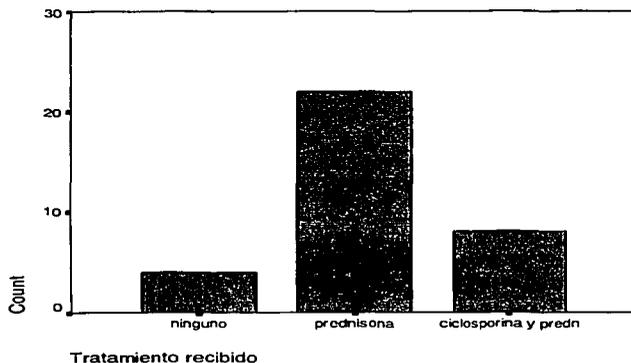
Tabla 4 Plaquetas al diagnóstico

	Frecuencia	Porcentaje
Bajos	3	8.8
Normal	28	82.4
Altos	2	5.9
Total	34	100.0

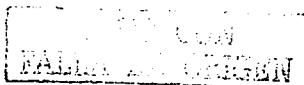


Los tratamientos más comúnmente usados en los niños atendidos en el HIM fueron el uso de prednisona y ciclosporina, usando el primero en 31 (74%) de estos y 8 (23.5%) en este último tratamiento descrito. Sin embargo 4(13%) de los pacientes no recibieron tratamiento. Figura 5

Figura 5. Tratamiento recibido



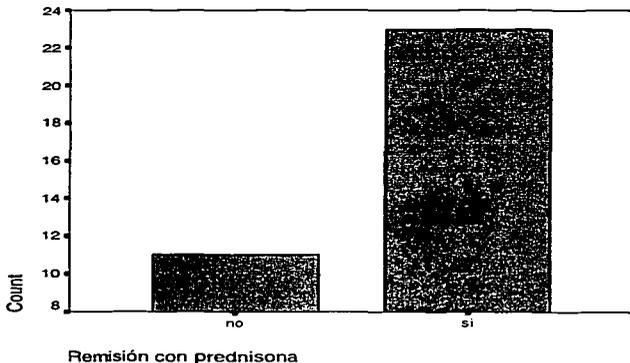
El 74% de nuestros pacientes presentó respuesta al tratamiento con prednisona en un principio, de estos 23 pacientes que respondieron 8 (34%) tuvieron recaídas, siendo la causa más común las infecciones de vías aéreas superiores,



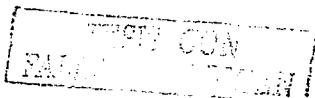
sin presentar respuesta al tratamiento posterior a la recaída solo 3 (37%). Figura 6.

El tratamiento con altas dosis usados en nuestros pacientes fueron en promedio 78 días. Dentro de los efectos secundarios que presentaron los pacientes con el uso de esteroides están las hiperglucemias, hipertensión, estrias, sobrepeso y osteoporosis.

Figura 6 Porcentaje de remisión a prednisona



El nivel de hemoglobina que presentaron en promedio los pacientes con remisión por prednisona fue de 12, con un valor máximo de 17.2g/dl y un valor mínimo de 8g/dl; el nivel de hematocrito promedio fue de 37, con un valor máximo de 49.2 y



un valor mínimo de 25.2; el porcentaje de reticulocitos promedio fue de 24%, con un valor mínimo de 1% y un valor máximo de 17.6%. Tabla 5

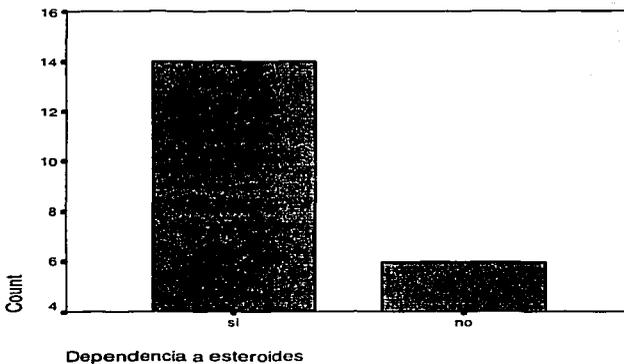
Tabla 5. Niveles de hemoglobina, hematocrito y reticulocitos en pacientes en remisión

	Hemoglobina remisión	Hematocrito remisión	Reticulocitos remisión
Promedio	12	37	24%
Valor máximo	17.2	49.2	17.6%
Valor mínimo	9.0	25.2	1%

De los 20 pacientes que presentaron respuesta al tratamiento 14 (70%) actualmente presentan respuesta dependiendo de esteroides y 6 (30%) de los pacientes se encuentran en remisión sin tratamiento. Figura 7

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 7 Dependencia a esteroides



De los 8 pacientes que recibieron tratamiento con ciclosporina solo 2 (25%) remitieron, y los 6 restantes no. Es importante hacer notar que todos estos pacientes recibieron tratamiento con esteroides y no respondieron a éste; usando como tratamiento alternativo este descrito. Figura 8

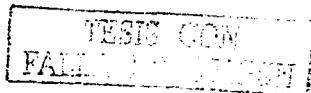


Figura 8 Remisión a ciclosporina



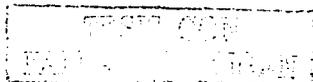
TRATE CON
YAMA
SERAM

7)DISCUSION

La aplasia pura de serie roja (**APSR**) se caracteriza por ser una enfermedad con ausencia parcial o completa de los precursores eritroides en la médula ósea, cuenta de reticulocitos baja; y cuenta de plaquetas y leucocitos normal. En sí su fisiopatología es heterogénea, encontrándose dentro de las causas más frecuentes en la infancia, la llamada anemia de Diamond Blackfan y la eritroblastopenia transitoria de la infancia, enfocándonos en nuestro estudio a la primera. (1,2,8)

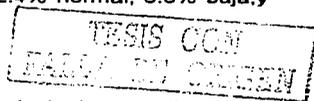
En este estudio se observo que existe una ligera tendencia a un mayor predominio en el sexo masculino, sin embargo en la literatura se reporta que no existe un sexo predominante, con una relación 1:1(2,11,3,6). Sin embargo también se describe que entre menor sea la edad en la que se detecta, predominará el sexo masculino, por lo cual esta información coincide con nuestro estudio ya que la mayoría de los pacientes se detectaron en pacientes menores de un año (65%).

También se reporta en nuestro estudio una mayor frecuencia en niños menores del primer año de vida, en un 65% de nuestros pacientes, con una media de edad 3.2 años de edad. Estos resultados coinciden con la literatura, ya que en la mayoría de los estudios se reporta que la frecuencia en menores de un año de edad es mayor, lo cual es de utilidad para cualquier clínico quién siempre debe de tener en cuenta esta entidad en pacientes menores de un año que se presenta con anemia. (2,11,3,6)



En el mundo existen varios reportes respecto a la incidencia de la enfermedad, reportándose en Europa 5 casos por millón de niños nacidos vivos(1,2,11,4,9,6). En nuestro estudio se reporta una frecuencia promedio de 2.5 casos por año, sin embargo tenemos que tomar esta interpretación con precaución y se debe realizar un análisis estadístico con una muestra mayor de pacientes, para poderse comparar con los registros Europeos y Norteamericanos.

La literatura describe que todos los pacientes con **APSR** se encuentran con anemia por definición, con niveles de hemoglobina que van de 4-7g/dl. La cuenta reticulocitaria esta disminuida o en cero. La cuenta leucocitaria es usualmente normal, aunque esta disminuye con la edad. La cuenta plaquetaria es usualmente normal, pero en algunos pacientes se puede encontrar en 25% de valores bajos y en 20% trombocitosis de hasta 400,000 plaquetas. La función plaquetaria es normal. (1,2,11,3,4). En nuestro estudio se observó que los parámetros hematológicos se encuentra una hemoglobina al diagnóstico en promedio de 6.83g/dl (2.5-11.8g/dl); con cuenta leucocitaria en 11.8% bajo, 70.6% normal y 14.7% alta; y por ultimo una cuenta plaquetaria con 82.4% normal, 8.8% baja,y 5.9% alta, lo cual coincide con lo descrito en la literatura.

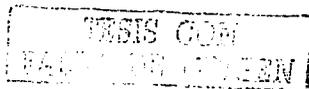


El tratamiento de elección es el uso de esteroides, principalmente el uso de prednisona a dosis habituales de 1-2mg/kgdía, ya que con este se observa una mayor respuesta (2,9,6). Dentro de los tratamientos alternativos esta el uso de ciclosporina (4,5,17,10), interleucina 3 (12,8,10,13,9), altas dosis de metilprednisolona(14,15,16), metotrexate (2), ciclofosfamida (2) y el transplante de

médula ósea (2,8,3,6). Los tratamientos más comúnmente usados en nuestra población fueron el uso de prednisona y ciclosporina, usando el primero en un 23 (74%) de estos a una dosis de 2-8mg/kg/día; y 8 (23.5%) en este último tratamiento descrito.

En la literatura actual se reporta una remisión al tratamiento con prednisona de 60 a 70%, sin presentar respuesta en 30 a 40%, que aunado al 10% de pacientes dependientes de altas dosis, que en muchas ocasiones abandonan el tratamiento por intolerancia al mismo y las recaídas, dan como resultado de solo 50% de pacientes que realmente responden a este. (2,11,9,6,10). El 74% de nuestros pacientes presentó respuesta al tratamiento con prednisona en un principio, de estos 23 pacientes que respondieron 8 (34%) tuvieron recaídas, siendo la causa más común las infecciones de vías aéreas superiores, sin presentar respuesta al tratamiento posterior a la recaída solo 3 (37%), lo cual coincide con lo reportado.

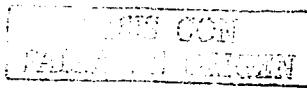
Se ha descrito que alrededor del 60 al 70% de los pacientes que presentan respuesta a la prednisona, crean dependencia a la misma y solo 25% son independientes a la misma o presentan remisión espontánea (2,11,9,6,10). De los 20 pacientes que presentaron respuesta en nuestro estudio al tratamiento, 14 (70%) actualmente presentan respuesta dependiendo de esteroides y 6 (30%) se encuentran en remisión sin tratamiento; coincidiendo con lo reportado a nivel mundial.



Se cree que el mecanismo por el cual actúan los esteroides incrementando la sensibilidad de los precursores eritroides a la acción de la eritropoyetina, así como también se ha propuesto que es un inmusupresor disminuye la producción de anticuerpos anti-eritropoyetina o anti-precusores eritroides, o inhibiendo la respuesta celular (células T o NK), pero el mecanismo de acción no está claro. (5)

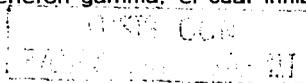
Respecto al uso de ciclosporina en este estudio se uso el tratamiento en 8 pacientes que no respondieron a prednisona, de los cuales solo 2(25%) de los pacientes presentaron respuesta a éste. Los hallazgos encontrados en este estudio y en la literatura consultada coinciden, ya que se encuentro con dos estudios realizado por Alessandri et al (5) y Leonard et al (17), que presentaban un total de 9 casos de los cuales solo 3 presentaban respuesta al uso de ciclosporina.

La ciclosporina A es un agente inmusupresor potente, que interfiere con la función de las células T, inhibiendo la cascada de activación que genera la respuesta medida por la células T. La respuesta por la células B es mínimamente afectada por la ciclosporina. Este medicamento es metabolizado por el hígado y compite con la prednisona por enzimas metabólicas, de hecho se ha propuesto que la ciclosporina inhibe la eliminación metabólica de la prednisona. (5) Se ha observado que los pacientes con anemia de Diamond-Blackfan presentan respuesta al uso de la cicloporina sugiriendo que existe un inhibidor celular de la eritropoyesis dentro de la patogenezis de esta enfermedad, por el efecto inhibidor de las células T sobre la misma. (4,18,19).



En el estudio de Splain (5) se sugiere que la ciclosporina es solo eficaz en la **ADB** en conjunto con esteroides, secundario a la potencialización de este segundo por la del primero, ya que en su estudio, solo se encontró respuesta en sus pacientes con el conjunto de ambos medicamentos. Sin embargo los resultados de este estudio difieren ya que en nuestros pacientes que presentan respuesta al uso de ciclosporina, no es aunado al tratamiento con prednisona. Alessandri et al. coinciden con los resultados de nuestro estudio, ya que reportan un caso de remisión con el uso solo de ciclosporina.

Se reportan otros mecanismos fisiopatológicos para la respuesta observada con el tratamiento con ciclosporina, dentro de las cuales esta la disminución de la producción del receptor Fas, lo cual influye en la disminución de la apoptosis, así como la disminución de la producción de interferon gamma, el cual inhibe la eritropoyesis. (4,20,21,22)



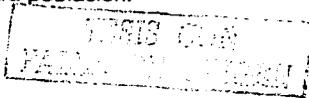
En nuestro hospital se observo que nuestra población con **APSR** tiene la misma respuesta al tratamiento con esteroides que en la población mundial, coincidiendo la tasa de respuesta, recaída y dependencia a estos, pero para los pacientes que no presentan respuesta sólo se ha intentado como tratamiento la ciclosporina, reportando una respuesta a este medicamento en solo 25% de nuestros pacientes. Es importante hacer notar que existen otras opciones terapéuticas, como el uso de metoclopramida principalmente en pacientes adolescentes femeninos, el uso de interleucina 3 con factor estimulador de colonias granulocítica y monocítica (13,8,9), uso de altas dosis de metilprednisolona aunque es un

tratamiento muy controvertido, Özsoylu y Bernini (14,15) reportaron altas tasas de respuesta a este tratamiento alternativo. Ya que las transfusiones sanguíneas aumentan el riesgo de infecciones como Hepatitis y VIH, así como aumentan la sobrecarga de hierro, y también disminuyen las posibilidades de ser tratadas con un trasplante de médula ósea HLA compatible.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

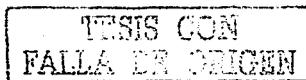
8) CONCLUSIONES

- 1.- La aplasia pura de serie roja es una enfermedad compleja que muestra una gran heterogenia en su respuesta a los esteroides, con una respuesta en 70% de los pacientes.
- 2.- En todos los pacientes con aplasia pura de serie roja ya sea congénita o adquirida, se debe descartar la infección por Parvovirus B19 crónica o aguda.
- 3.- Hasta tener un diagnostico establecido, el tratamiento inicial es casi siempre con transfusión sanguínea, esto permite flexibilidad para completar la investigación y observar para una remisión espontanea si la anemia se debe a una ETN u otra condición autolimitada.
- 4.- El tratamiento de elección al establecer el diagnostico debe de ser con prednisona a 1-2mg/kgdía, y si no responde adecuadamente usar altas dosis de 4-8mg/kgdía.
- 5.-La cilosporina A es un agente efectivo en pacientes con APSR, y debe de ser considerado en los pacientes que no presentan respuesta al tratamiento corticoesteroides, antes de usar terapias más tóxicas como el TMO.
- 6.- El único tratamiento curativo en la APSR es el trasplante de médula ósea siendo este el tratamiento de elección, en aquellos pacientes que son dependientes de esteroides a dosis poco tolerables, asi como en los dependientes de transfusiones sanguíneas.
- 7.- Se debe de optar por otras opciones terapéuticas en nuestra Institución ya que el TMO HLA idéntico es poco feacible en nuestra población.



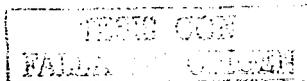
8.-Los hallazgos epidemiológicos y clínicos en nuestra población son similares a los observados en la población mundial.

9.- Nuestros resultados sugieren que la APSR responde adecuadamente al tratamiento y sus remisiones largas pueden ser obtenidos en la mayoría de los pacientes.

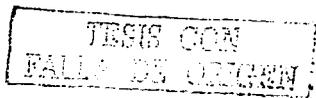


9) BIBLIOGRAFIA

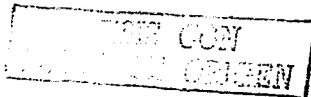
- 1) Blackwell Science. Pure red cell aplasia. British Journal of Haematology 2000 111: 1010-1022
- 2) Nathan and Orkin. Hematology of Infancy and Childhood. 5ta Edición. 237-336. 1998. USA
- 3) Da Costa, Willig T, Fixler J. Diamond-blackfan anemia. Current Opin in Pediatrics 2001, 13:10-15
- 4) Alessandri A, Rogers P, Wadsworth L. Diamond-Blackfan Anemia and Cyclosporine therapy revisited. J Pediatric Hematol/Oncol 22(2): 176-179. Marzo-Abril 2000.
- 5) Splain J, Berman B. Cyclosporin A treatment for Diamond-Blackfan anemia. Am J Hematol 39:208-211 1992
- 6) Vlachos A, Klein G, Lipton J. The Diamond Blackfan anemia registry: Tool for investigating the epidemiology and biology of Diamond-Blackfan anemia. J Ped Hematol Oncol.23:6:377-382. August/September 2001.
- 7) Janov, Leong. Diamond-Blackfan anaemia: Natural history and Sequelae of treatment. Medicine. 75-85
- 8) Freedman. Pure red cell aplasia in childhood and adolescence: Pathogenesis and approaches to diagnosis. Bri J Haematology 1993, 85, 246-253.
- 9) Ramenghi U, Garelli E, Valtolina S. Diamond-Blackfan anaemia in the Italian population. Bri J Haematol. 104:841-848.1999



- 10) Abkowitz, Schaison, Boulad. Respond of Diamond-Blackfan anemia to metoclopramide: evidence for a role for prolactin in erythroiesis. *Blood*. 100:8:2687-91. October 2001
- 11) Ball and McGukin. Diamond-Blackfan anemia in the U.K: analysis of 80 cases from a 20 year birth cohort. *Brit J Haematology* 1996. 94:645-653
- 12) Dunbar and et al. Treatment of Diamond-Blackfan anaemia with haematopoietic growth factors, granulocyte-macrophage colony stimulating factor and interleukin 3; sustained remissions following IL-3 *Brit J Haematology* 1991 79:316-321
- 13) Hildegard and et al. Long-term survival and cure after marrow transplantation for congenital hypoplastic anaemia (Diamond-Blackfan syndrome) *Brit J Haematology* 1993 84:515-520
- 14) Özsoylu S. High-dose intravenous corticosteroid treatment for a patient with Diamond-Blackfan syndrome refractory or resistant to conventional treatment. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1988, 10:217-23.
- 15) Bernini JC, Carrillo JM. High-dose intravenous methylprednisolone therapy for patients with Diamond-Blackfan anemia refractory to conventional doses of prednisone. *J Pediatr* 1995, 127:654-9
- 16) Buchanan G. Oral megadose methylprednisolone therapy for refractory Diamond-blackfan anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 23:6:353-56. August/sep 2001
- 17) Leonard E, Raefsky E, Griffith P. Cyclosporine therapy of aplastic anaemia, congenital and acquired red cell aplasia. *Brit J Hematol* 1988



- 18) Hoffman R et al. Diamond-Blackfan syndrome: Lymphocyte-mediated suppression of erythropoiesis. Science 193:899-900. 1976
- 19) Nathan DG et al. Erythroid precursors in congenital hypoplastic anemia. J Clin Invest 61: 489-499. 1978
- 20) Hasegawa D. Et al. Elevation of the serum fas ligand in patients with hemsyndrome and Diamond-Blackfan anemia. Blood 1998,91:2793-9.
- 21) Selleri C et al. Interferon gamma constitutively expressed in the stromal microenvironment of human marrow cultures mediates potent hematopoietic inhibition. Blood 1996, 87:4149-57.
- 22) V et al. Cyclosporin A inhibits the production of gamma interferon but does not inhibit production of virus-induced IFN alpha/beta. Cell Immunol 1983; 78:122-9.



HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre:

Edad

Sexo

Registro:

Diagnostico:

Anemia normocitica o macrocitica

Precusores eritroides bajos en MO:

Reticulocitos bajos

Leucocitos normales o bajos

Plaquetas bajas, normales, o altas

Fecha y edad al diagnostico:

Niveles de hemoglobina al diagnostico

Niveles de hematocrito al diagnostico

Reticulocitos al diagnsotico

Tratamiento empleado:

Prednisona:

Tiempo de altas dosis:

Ciclosporina:

Tiempo de administración:

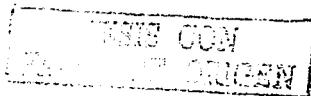
Transfusiones sanguíneas:

Niveles de hemoglobina en remisión

Niveles de hematocrito en remisión

Tiempo de repuesta al tratamiento:

Tiempo en remisión a la fecha:



Recaídas:

-Tiempo desde el diagnostico

-Causa

-Tratamiento recibido:

- Remisión:

Serología para Parvovirus B19

Otros estudios:

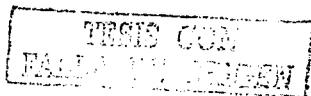


TABLA DE CUENTA DE LEUCOCITOS Y PLAQUETAS AL DIAGNOSTICO

Pacientes	Leucocitos	Plaquetas
1	9,600	381,000
2	12,500	Normal
3	2,500	Normal
4	22,300	123,000
5	11,900	221,000
6	4,900	Normal
7	6,600	205,000
8	25,400	456,000
9	12,400	438,000
10	19,100	483,000
11	25,900	456,000
12	3,199	Normal
13	5,300	457,000
14	5,300	485,000
15	13,000	263,000
16	8,900	258,000
17	14,100	319,000
18	8,200	498,000
19	9,100	Normal
20	4,200	Normal
21	3,200	253,000
22	9,400	793,000
23	9,800	324,000
24	66,600	371,000
25	8,200	582,000
26	3,200	253,000
27	2,400	232,000
28	10,400	339,000
29	5,200	152,000
30	5,600	176,000
31	11,300	288,000
32	7,900	484,000
33	7,500	277,000
34	14,000	457,000

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**