

11237

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA  
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y HEMATOLÓGICAS DE  
PACIENTES CON SÍNDROME DE DIAMOND-BLACKFAN

PARA OBTENER EL TITULO DE PEDIATRA  
PRESENTA :  
DR. FÉLIX MARTÍN GUZMÁN PAZ

ASESORA: DRA. MARIA TERESA DUEÑAS GONZALEZ

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la  
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el  
contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Felix M. Guzman Paz

FECHA: 20/04/04

FIRMA: [Signature]

2004



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.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

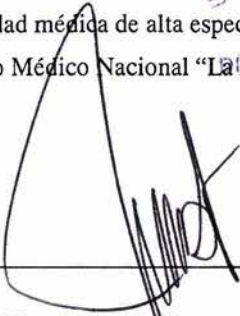
Título de la tesis:

**“Características clínicas y hematológicas de pacientes con  
Síndrome de Diamond - Blackfan”**



**Dr. José Luis Matamoros Tapia**

Jefe de la División de educación e investigación Médica  
De la Unidad médica de alta especialidad "Dr. Gaudencio González Garza"  
Del Centro Médico Nacional "La Raza".



**Dr. Jorge Menabrito Trejo.**

Jefe de la División de Pediatría.  
De la Unidad médica de alta especialidad "Dr. Gaudencio González Garza"  
Del Centro Médico Nacional "La Raza".



**Dr. Mario González Vite.**

Profesor titular del curso de Especialización en Pediatría Médica.  
De la Unidad médica de alta especialidad "Dr. Gaudencio González Garza"  
Del Centro Médico Nacional "La Raza".



**Dra. María Teresa Dueñas González.**

Asesor de tesis.  
Médico Hematólogo Adscrita al servicio de Hematología Pediátrica  
De la Unidad médica de alta especialidad "Dr. Gaudencio González Garza"  
Del Centro Médico Nacional "La Raza".



## AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la luz que ha iluminado  
mi camino desde siempre.

A mis padres, quienes con muchas dificultades,  
esfuerzo y cariño, supieron guiarme para  
lograr se cumpliera esta meta.

A mis hermanos: Nereida, Jesús, Montserrat y  
Kenia por su amor y cariñoso apoyo.

A la Dra. María Teresa Dueñas González,  
¡GRACIAS!, sin su apoyo y ayuda no se hubiera  
Podido realizar éste estudio.

## RESUMEN.

### TITULO: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y HEMATOLÓGICAS DE PACIENTES CON SÍNDROME DE DIAMOND-BLACKFAN.

**INTRODUCCIÓN.** La APSR es un síndrome hematológico poco común cuya incidencia exacta no se conoce, puede afectar adultos y niños, estas alteraciones han sido reportadas en todo el mundo y no hay evidencia de predilección por algún sexo, edad o raza.

Las formas de APSR que se presentan en edad pediátrica pueden aparecer como una alteración congénita o como un síndrome adquirido. La forma congénita se conoce como **Síndrome de Diamond- Blackfan (ADB)** o anemia hipoplásica congénita, se manifiesta más frecuentemente durante el primer año de la vida, y esta asociada con una amplia variedad de anomalías congénitas. La forma adquirida clínicamente puede ocurrir en forma aguda y como una enfermedad limitada, más frecuentemente vista en niños y comúnmente descrita como **Eritroblastopenia transitoria de la niñez**. La Anemia de Diamond-Blackfan es una enfermedad congénita caracterizada por un defecto en la maduración del progenitor eritroide; 30% de los pacientes tienen malformaciones congénitas. La herencia es autosómica dominante en la mayoría de las familias, pero también han sido reportados casos con herencia recesiva (autosómica y posiblemente ligada a X). Alrededor del 80% de los casos son esporádicos, presentan nuevas mutaciones o enfermedades adquiridas. Los criterios diagnósticos son: anemia macrocítica - normocrómica en 90% de los casos en los primeros 12 meses de vida, reticulocitopenia profunda, médula normo celular con una selectiva y marcada deficiencia de precursores de células rojas, incremento de niveles séricos de eritropoyetina, normal o ligera disminución de células blancas y normal o incremento de plaquetas. La primera línea en el tratamiento de ADB son los esteroides, el 50% de los pacientes responden a ellos y algunos tienen largos periodos de remisión. No obstante el 80% de los que responden llegan a ser dependientes y pueden presentar complicaciones relacionadas. En pacientes resistentes a esteroides, solo tienen la opción de transfusiones crónicas de células rojas o trasplante alogénico de médula ósea.

**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.** ¿Cuáles son las características clínicas y hematológicas de pacientes con Síndrome de Diamond-Blackfan, atendidos en Hematología pediátrica en La Unidad Médica de alta especialidad "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional "La Raza".

**OBJETIVO GENERAL:** Conocer las características clínicas y hematológicas de pacientes con Síndrome de Diamond-Blackfan atendidos en Hematología pediátrica en La Unidad Médica de alta especialidad "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional "La Raza".

**TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO:** Descriptivo y retrolectivo

**MATERIAL Y MÉTODOS :** En estudio se realizó en el Servicio de Hematología pediátrica en La Unidad Médica de alta especialidad "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional "La Raza", incluyendo expedientes de pacientes menores de 16 años de edad portadores de Síndrome de Diamond-Blackfan en un periodo de tiempo comprendido a partir de enero de 1983 hasta junio de 2004. Se tomó la lista de pacientes de la base de datos existentes en el servicio, complementándola con la información obtenida en la libreta de reportes de médula ósea. Se verificó el diagnóstico revisando en el expediente se incluyeran los criterios básicos clínicos y de laboratorio.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 29 pacientes, de los cuales 41% fueron mujeres y 59% hombres. El 85% de los pacientes se diagnosticaron antes de los 12 meses de edad, y el 59% antes de los 6 meses. En 37.9% se observaron malformaciones congénitas, de las cuales las

más importantes fueron a nivel cardiaco. Todos presentaron como dato clínico inicial síndrome anémico. No hubo alteración significativa en los leucocitos, plaquetas, volumen globular medio y ancho de distribución eritrocitaria al momento del diagnóstico. El estudio de médula ósea fué realizado en todos los pacientes, se informó disminución marcada o ausencia de los precursores de la serie roja. El cariotipo fue normal en todos los pacientes en los que se les realizó. Se tuvo una respuesta de 44% al tratamiento inicial con esteroides, al agregar otro inmunosupresor la respuesta aumentó a 54%. La respuesta a trasplante de médula ósea fue de 42%, aunque la supervivencia global fue de 85%. Las complicaciones más frecuentes son secundarias al uso del esteroide y las transfusiones frecuentes: Síndrome de Cushing y hemosiderosis respectivamente.



**ÍNDICE.**

Marco teórico... .. 1

Justificación... .. 5

Planteamiento del problema... .. 6

Objetivo... .. 7

Metodología... .. 8

Resultados... .. 9

Discusión... .. 13

Conclusiones... .. 16

Gráficas y cuadros... .. 17

Bibliografía... .. 20

## MARCO TEORICO

La falla de la Médula ósea (MO) puede manifestarse como una falla cuantitativa de una línea celular o citopenia; como una falla de las 3 líneas celulares o bien como una falla cualitativa. La falla de la MO puede también ser debida a una invasión de células no neoplásicas o condiciones neoplásicas.

La **aplasia pura de serie roja (APSR)**, es un síndrome caracterizado por una anemia severa normocrómica - normocítica asociada con reticulocitopenia y ausencia de eritroblastosis (1,2,3). Fué descrita por primera vez por Kaznelson en 1922 puede estar caracterizada por anemia así como una casi completa ausencia de precursores de células rojas en la MO, pero con una megacariopoyesis y granulopoyesis normal.

La APSR es un síndrome hematológico poco común cuya incidencia exacta no se conoce, puede afectar adultos y niños, estas alteraciones han sido reportadas en todo el mundo y no hay evidencia de predilección por algún sexo, edad o raza.

Las formas de APSR que se presentan en edad pediátrica pueden aparecer como una alteración congénita o como un síndrome adquirido (10). La forma congénita se conoce como **Síndrome de Diamond- Blackfan (ADB)** o anemia hipoplásica congénita, se manifiesta más frecuentemente durante el primer año de la vida, y esta asociada con una amplia variedad de anormalidades congénitas (4,5). La forma adquirida clínicamente puede ocurrir en forma aguda y como una enfermedad limitada, más frecuentemente vista en niños y comúnmente descrita como **Eritroblastopenia transitoria de la niñez (ETN)** (6, 7, 8, 9).

La Anemia de Diamond-Blackfan es una enfermedad congénita caracterizada por un defecto en la maduración del progenitor eritroide; 30% de los pacientes tienen malformaciones congénitas(11,12). La presencia de estas malformaciones y el defecto de la eritropoyesis es

incierto: un defecto molecular sobre el desarrollo embrionario y de la hematopoyesis ha sido propuesto (13). La herencia es autosómica dominante en la mayoría de las familias, pero también han sido reportados casos con herencia recesiva (autosómica y posiblemente ligada a X) (14). Alrededor del 80% de los casos son esporádicos, presentan nuevas mutaciones o enfermedades adquiridas. En la ADB el locus se había establecido en el cromosoma 19q B2 pero en varias familias no se encontró en este locus(15,16). Existe alta sospecha que la ADB representa una alteración familiar con diferentes etiologías, que parten de un fenotipo hematológico común para APSR. La incidencia de esta enfermedad fué calculada como 1.5 / 1 000 000 nacidos en Inglaterra (13,17), pero estudios en UK y Francia revelan una incidencia de 5-7/ 1 000 000 (17,18).

Los criterios diagnósticos son: (a) anemia macrocítica - normocrómica en 90% de los casos en los primeros 12 meses de vida; (b) reticulocitopenia profunda; (c) médula normo celular con una selectiva y marcada deficiencia de precursores de células rojas; (d) incremento de niveles séricos de eritropoyetina; (e) normal o ligera disminución de células blancas y (f) normal o incremento de plaquetas. (10).

La deaminasa adenosina eritrocítica (ADA) una enzima en la patología de las purinas, aumenta en el 90% de los pacientes con ADB (19,20) encontrándose una amplia diferencia con los niveles normales en niños con eritroblastopenia transitoria.

El incremento de la actividad de ADA también ha sido demostrado en otras alteraciones malignas y benignas, de médula con afectación de células progenitoras (20)). Se observa una relación entre la elevación de niveles de ADA y progenitores eritroides de ADB (10).

Las bases celulares para más casos de ADB llegan a ser mucho más claras gracias al desarrollo de técnicas de fraccionamiento celular, tejidos definidos químicamente, factores de crecimiento recombinante y tecnología molecular.

Muchas evidencias indican que el progenitor eritroide es intrínsecamente defectuoso en la ADB (14, 21,22)). Cultivos de médula ósea en ADB, usando pruebas clono genéticas estándar para CFEU-E y BFU-E, los progenitores consistentemente muestran disminución o ausencia de colonias y ocasionalmente normales o incremento de éstas (23, 24,25). Los progenitores eritroides en la ADB son relativamente insensibles a la eritropoyetina (EPO) en Vitro (25), pero la falta a la EPO puede ser corregida en algunos casos por la administración de glucocorticoides in Vitro o por la administración de prednisona (26). Hay información que apoya que el defecto intrínseco de los progenitores eritroides está en la falta de respuesta a inductores de la diferenciación y/o proliferación. La confirmación de éstos defectos fue demostrada por Bagnara et al (1991) (27) quienes mostraron que los progenitores para megacariocitos y granulocitos son normales, mientras que los progenitores para la línea eritroide no lo eran. La apoptosis juega un papel importante en la patogénesis pero son necesarios más estudios. Recientes estudios indican que la combinación de interleucina 3 y el Factor estimulante de colonias (FSC) en combinación con EPO pueden incrementar la clonogenicidad en Vitro en progenitores de la MO, en preparaciones celulares. Sin embargo estudios moleculares no muestran mutaciones en genes para C-K (FSC receptor) ó FSC (28). Sin embargo, las bases fundamentales para ADB no son totalmente claras.

La primera línea en el tratamiento de ADB son los esteroides, el 50% de los pacientes responden a ellos y algunos tienen largos periodos de remisión. No obstante el 80% de los que responden llegan a ser dependientes y pueden presentar complicaciones relacionadas. En pacientes resistentes a esteroides, solo tienen la opción de transfusiones crónicas de células rojas o trasplante alogénico de médula ósea (11,29). La administración de factor de crecimiento interleucina -3, puede estar asociado con una respuesta parcial o nula (4,29). In Vitro la suma de FSC con IL-3 y EPO aumenta significativamente en número y tamaño de colonias eritroide (11,30). La Interleucina-9 sinergiza este efecto (31).

La muerte de pacientes con ADB es consecuencia de hemosiderosis, infecciones, síndrome mielo displásico, Leucemia mieloide aguda, enfermedad de Hodgkin, leucemia linfoblástica aguda, tumores sólidos (hepatoblastoma, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno).

## **Justificación.**

La aplasia Pura de serie roja es una alteración descrita desde 1922, sin embargo se han reportado formas absolutamente únicas en niños, dentro de éstas se encuentra el Síndrome de Diamond-Blackfan, cuya incidencia mundial se reporta muy baja, lo que hace que se tengan escasos reportes de las características clínicas y hematológicas en estos pacientes. En este estudio se pretendió conocer estas características en nuestra población, lo que aportará conocimiento sobre ésta enfermedad.

### **Planteamiento de problema:**

¿Cuáles son las características clínicas y hematológicas de pacientes con Síndrome de Diamond-Blackfan, atendidos en Hematología pediátrica en La Unidad Médica de alta especialidad “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza”.

### **Objetivo del estudio.**

Conocer las características clínicas y hematológicas de pacientes con Síndrome de Diamond-Blackfan atendidos en Hematología pediátrica en La Unidad Médica de alta especialidad “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza”.



## **Metodología.**

Se realizó un estudio descriptivo, retrolectivo, en el Servicio de Hematología pediátrica en La Unidad Médica de alta especialidad “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza”, incluyendo expedientes de pacientes menores de 16 años de edad portadores de Síndrome de Diamond-Blackfan en un periodo de tiempo comprendido a partir de enero de 1983 hasta junio de 2004. Se tomó la lista de pacientes de la base de datos existentes en el servicio, complementándola con la información obtenida en la libreta de reportes de médula ósea, procedimiento necesario para el diagnóstico de esta enfermedad. Se verificó el diagnóstico revisando en el expediente se incluyeran los criterios básicos clínicos y de laboratorio: Síndrome anémico, anemia macrocítica-normocrómica ó normocítica-normocrómica, reticulocitopenia, médula normo celular con una selectiva y marcada deficiencia de precursores de células rojas, así como valores ligeramente aumentados o normales de plaquetas y valores normales o disminuidos de leucocitos.

## RESULTADOS:

Se incluyeron 29 pacientes. La mediana de edad al momento del diagnóstico fue 6 meses, con mínima de 2 y la máxima de 32 meses. Doce (41%) pacientes pertenecían al sexo femenino y 17 (59%) al masculino, con una relación de 1: 1.72.

En relación a antecedentes heredo familiares importantes para su padecimiento se encontró a dos familias con dos hermanos afectados cada una y una familia con la madre con el mismo padecimiento (11% de las familias). Dentro de los antecedentes no relacionados con el Síndrome de Diamond Blackfan se encontró a 7 pacientes con carga genética para Diabetes Mellitus, 4 para Hipertensión arterial, 2 de neoplasia no especificada, 1 de cáncer gástrico y 1 de insuficiencia renal crónica.

Con respecto a los antecedentes Peri natales, 20 pacientes fueron de término, de los cuales 16 eutróficos y 4 hipo tróficos; 2 fueron pretérmino y en 7 pacientes se desconocía esta información. En los dos pacientes pretérmino se observó enfermedad de membrana hialina y sepsis, manteniéndose hospitalizados posterior a su nacimiento. En un paciente se documentó anemia hemolítica por incompatibilidad materna fetal y en otro hipoxia e ictericia multifactorial. Su peso varío de 1 125 a 4 000gramos, con una mediana de 2 775 gramos, al momento de su nacimiento. Siete pacientes se obtuvieron mediante cesárea, 2 por presentación pélvica, 1 por circular de cordón a cuello, 2 por ruptura prematura de membranas y sufrimiento fetal agudo, 1 por cesárea iterativa y 1 no justificada. Se observó en dos pacientes amenaza de aborto en el primer trimestre, manejadas solo con reposo, 2 pacientes presentaron infección de vías urinarias, una de ellas manejada con Trimetoprim y

sulfametoxazol y otra con ampicilina, un solo paciente presentó asfixia al nacimiento, 2 presentaron crisis convulsivas febriles a los 3 meses de edad.

Once de 29 pacientes (37.9%) presentaron malformaciones congénitas. En 3 (10.3%) pacientes se observó hernia inguinal bilateral y nistagmus bilateral, 4 (13.7%) presentaron cardiopatía (Foramen oval, comunicación intraventricular, insuficiencia tricuspídea y persistencia de conducto arterioso con hipertensión pulmonar leve). En tres pacientes (10.3%) se observaron otras malformaciones. El caso 23 con un síndrome de Arnold Chiari fue el que más malformaciones presentó (cuadro # 1).

El 85% de los pacientes se diagnosticaron antes de los 12 meses de edad, y el 59% antes de los 6 meses, con un mínimo de 2 y máximo de 32 meses y mediana de 6 meses de edad. Se encontró como mediana de talla al momento del diagnóstico de 65.5 centímetros, y de peso de 6 875 gramos. Solo dos pacientes se encontraron en percentila 10 y el resto en percentil menores de 3, de acuerdo con las tablas de somatometría pediátrica del Dr. Ramos Galván.

Algunos de los pacientes fueron referidos a éste hospital con el antecedente de transfusiones, la mayoría casi desde el nacimiento. La cuenta de reticulocitos fue baja, en todos varió de 0 a 0.8 con mediana de 0%. En cuenta de leucocitos en la mayoría de los pacientes fue normal de acuerdo a su edad. En relación a la cifra de Neutrófilos absolutos se reportaron solo 5 pacientes con neutropenia. En la mayoría de los pacientes el reporte de la cifras de plaquetas fue normal al momento del diagnóstico, así como el volumen globular medio en todos los pacientes fue normal, solo en dos casos se reporta ligeramente disminuido. De igual forma se reportó también el ancho de distribución eritrocitaria, dentro de parámetros normales en todos nuestros pacientes. (Cuadro No. 2).

El estudio de médula ósea fue realizado en todos los pacientes, se informó disminución marcada de los precursores de la serie roja, con características compatibles para el diagnóstico de síndrome de Diamond- Blackfan.

El cariotipo se realizó en 7 pacientes, en 6 de ellos fue normal y una muestra no valorable.

En relación al tratamiento, 27 de los pacientes (93.1%) recibieron de inicio prednisona a dosis entre 1.5 y 2.0 mg/kg/día en un periodo de tiempo comprendido de 4- a 10 semanas, solo un paciente recibió de inicio globulina antilinfocito (GAL)(3.5%) y un paciente inició tratamiento con prednisona pero su respuesta no es valorable, ya que era de reciente diagnóstico y estaba iniciando dicha terapia. De éstos pacientes, 12 tuvieron buena respuesta (44 %), en 15 pacientes no se tuvo respuesta (56 %). En tres pacientes de los que tuvieron buena respuesta de inicio al tratamiento con prednisona, posteriormente se requirió el inicio de tratamiento con metilprednisolona, ciclosporina y GAL por recaída.

Como segunda alternativa de tratamiento en 15 pacientes que no respondieron al tratamiento inicial con prednisona, se utilizo ciclosporina y GAL, observándose solo buena respuesta en 3 pacientes (29 %). En algunos casos recibieron como tratamiento coadyuvante eritropoyetina, acido fólico y danazol.

Al finalizar el segundo tratamiento de los pacientes valorables se tienen de 28 pacientes, 15 con buena respuesta (54 %) y 13 pacientes sin respuesta (46%).

Debido al empleo prolongado esteroides en uno de nuestros pacientes encontramos como efecto secundario Síndrome de Cushing, no encontramos cataratas como efectos secundarios, según lo referido en la literatura. Sin embargo secundario a las múltiples transfusiones, se presentó como complicación hemosiderosis en 7 (24 %) de nuestros pacientes.

A siete pacientes se les realizó trasplante de médula ósea, de los cuales 3 injertaron (43%) y en 4 se observó falla de injerto (57%), uno de los cuales falleció, con una supervivencia global de 85%.

Actualmente tenemos el seguimiento hasta la fecha actual de 23 pacientes, un paciente su estado de respuesta no es valorable por reciente inicio de tratamiento. Dieciséis pacientes se encuentran en remisión completa (73%) aunque 7 de ellos son dependientes de esteroides (32%), 4 pacientes se encuentran en aplasia (18%), y 2 pacientes fallecieron (9%), uno por falla orgánica múltiple y hemocromatosis y otro por choque séptico y colitis neutropénica posterior a su trasplante de médula ósea.. En seis pacientes se desconoce su estado actual debido a su traslado al servicio de hematología de adultos o a su traslado por regionalización de atención médica, sin embargo al momento de su envío 3 encontraban en remisión completa y de estos la mitad dependientes de esteroides, y 3 continuaban en aplasia.

## DISCUSIÓN

La aplasia pura de serie roja, en su forma congénita es poco frecuente ya que en un periodo de 21 años en un hospital de concentración: el servicio de Hematología pediátrica en La Unidad Médica de alta especialidad “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza”, se observaron 29 casos, con una frecuencia aproximada de 1.3 casos por año; semejante a lo observado por Bello en el Hospital Infantil de México en donde se informan 17 pacientes en 22 años y en el grupo del Dr. Diamond en el que se estudian 30 pacientes en 25 años (33,34). Como se ha mencionado en la literatura mundial la mayoría de los pacientes inician sus manifestaciones antes de los 6 meses de edad con predominio en género masculino, lo cual es similar a lo encontrado en nuestra casuística (figura 1) en la que 16 pacientes (59%) iniciaron su cuadro clínico antes de esta edad (34).

En relación a la herencia, encontramos en nuestro grupo a dos familias con dos hermanos afectados así como el antecedente en otro de los pacientes cuya madre padeció la misma enfermedad, hechos observados ya por otros autores (19,20). Sin embargo, hasta la fecha no está bien determinado el patrón de herencia de la anemia de Diamond-Blackfan, se dice que alrededor del 80% de los casos son esporádicos, los cuales presentan nuevas mutaciones o enfermedades adquiridas; también se menciona un patrón de herencia autosómica recesiva o dominante y otra posibilidad de transmisión es ligada al cromosoma X (14). Se sospecha que la anemia de Diamond-Blackfan representa una alteración familiar con diferentes etiologías que parten de un fenotipo hematológico común para aplasia pura de serie roja (10).

En relación a los antecedentes perinatales: solo dos pacientes fueron prematuros y uno con los antecedentes de hipoxia e ictericia multifactorial así como un paciente con anemia hemolítica por incompatibilidad materno fetal, relacionado a los descrito en otra serie (33)

aunque no encontramos descrita asociación con la ingesta de medicamentos o algún otro factor desencadenante.

Algunos pacientes presentan anomalías cromosómicas, las anomalías físicas están presentes alrededor de 30% de los pacientes (32) incluyen: estatura corta, defectos septales auriculares y ventriculares, anomalías urogenitales, microcefalia, paladar hendido, micrognatia, macroglosia y deformidades en el pulgar. Existen otros reportes en donde se refiere la presencia de anomalías congénitas en 45.6% de los pacientes (12). En nuestro estudio encontramos malformaciones en 38% de nuestros pacientes, siendo más frecuentes las cardíacas en nuestra serie que las urinarias referidas en la bibliografía internacional.

Todos los pacientes presentan síntomas de anemia que llega a ser bastante severa, a la exploración física no se encuentra hepatomegalia ni esplenomegalia o linfadenopatía (10), en nuestros pacientes observamos las mismas características al momento de su diagnóstico.

En la biometría hemática nuestros hallazgos también están relacionados con lo descrito previamente (10), ya que el conteo de células blancas y el conteo diferencial generalmente es normal, ocasionalmente puede haber neutropenia, linfocitosis o eosinofilia. Las plaquetas son usualmente normales. El recuento reticulocitario es menor de 1%, tal como se muestra en cuadro No. 2.

El aspirado de médula ósea y la biopsia confirman el diagnóstico. La médula ósea es normocelular y demuestra la casi completa ausencia de células eritroides, así como los granulocitos están presentes con maduración y número normal de megacariocitos (10), esta información fue similar a lo encontrado en nuestros pacientes, siendo parte de los criterios de diagnóstico.

El cariotipo en la médula ósea es normal en niños con Anemia de Diamond –Blackfan (3), en nuestro estudio en los pacientes en que se realizó, también se encontró sin alteraciones.

En relación a la respuesta al tratamiento, debido a lo raro del padecimiento no existen estudios controlados sobre una modalidad específica de tratamiento; sin embargo en la

literatura se comenta que más del 50% de los pacientes responden a esteroides, y algunos tienen largos periodos de remisión. No obstante 80% de los que responden a los esteroides llegan a ser dependientes y pueden presentar complicaciones relacionadas (12). En otros estudios de Diamond, Chan y Janov, explican una respuesta empírica a esteroides en un 60-70% de los pacientes, sin embargo también comentan puede haber remisiones espontáneas en 20 – 30 % de los casos de Anemia de Diamond – Blackfan. En nuestro estudio, el porcentaje de respuesta fue menor, el 44 % de nuestros pacientes respondieron de inicio al tratamiento con esteroides. En el resto hubo necesidad de agregar a su tratamiento ciclosporina, metilprednisolona o GAL, tendiéndose ahora una respuesta de 54 %.

Por ultimo debemos comentar que es indispensable la realización de más estudios y la investigación de modalidades específicas de tratamiento, con la finalidad de disminuir la morbilidad y mortalidad por este padecimiento. Es importante también tomar en cuenta alguna forma de prevención de una de las complicaciones más importantes en cuanto a las transfusiones múltiples mediante el empleo de medicamentos quelantes de hierro o la búsqueda de otro medio de tratamiento para prevenir esta complicación, pues se presentó en un alto número de nuestros pacientes.



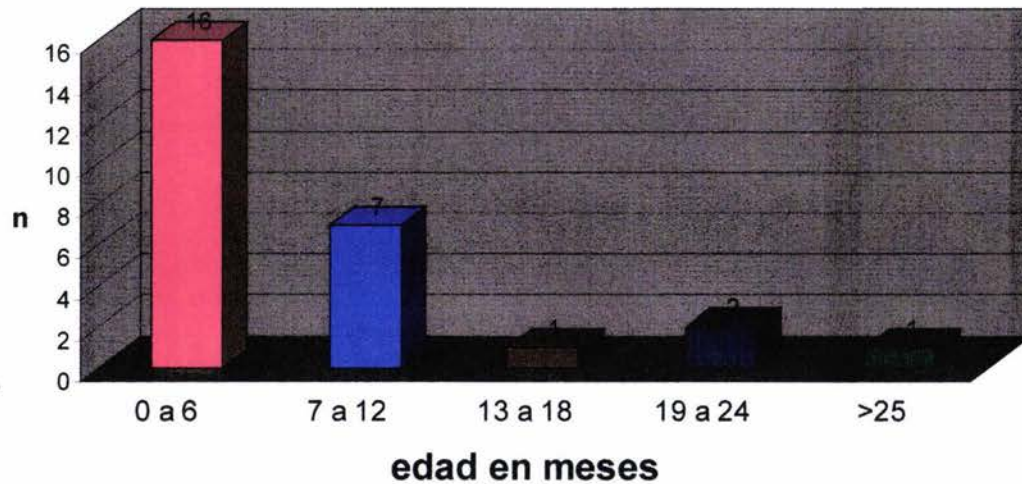
## CONCLUSIONES

- 1.-La aplasia pura de serie roja (Síndrome de Diamond - Blackfan) es un padecimiento poco frecuente, encontramos 1.3 casos por año.
- 2.-La anemia, reticulocitopenia y disminución de precursores de serie eritroide en Médula ósea, son los signos cardinales para el diagnóstico de este padecimiento.
- 3.- El cuadro clínico se presenta en la mayoría de los niños desde los primeros meses de vida, y en el 85% de los pacientes se establece el diagnóstico antes del año de edad.
- 4.- En 37% de los pacientes con este diagnóstico se presentaron anomalías congénitas.
- 5.- Se tiene una respuesta de 44% al tratamiento inicial con esteroides, lo cual es menor de lo reportado en la literatura.
- 6.- Al agregar otro inmunosupresor la respuesta aumentó a 54%.
7. En nuestro grupo la respuesta a trasplante de médula ósea fue de 42%, aunque la supervivencia global fue de 85%.
- 7.- Las complicaciones más frecuentes son secundarias al uso del esteroide y las transfusiones frecuentes: Síndrome de Cushing y hemosiderosis respectivamente.
- 8.- Debe investigarse otro tipo de tratamiento en el grupo de pacientes que no responden a prednisona, ya que fallecerán a consecuencia de la hemosiderosis secundaria al llegar a la pubertad o adolescencia.
- 9.- Los pacientes dependientes de transfusiones deben recibir terapia de quelación de hierro para prevenir hemocromatosis.

**Figura No. 1**

### **Distribución por grupos de edad al momento del diagnóstico**

n = 27



Cuadro No. 1

<b>Malformaciones congénitas en Anemia de Diamond-Blackfan.</b>	
<b>No.de caso</b>	<b>Malformación.</b>
4	Persistencia de conducto arterioso con hipertensión pulmonar leve.
5	Displasia congénita de cadera.
7	Hernia inguinal bilateral, nistagmus bilateral
9	Comunicación intraventricular
11	Malformaciones óticas.
13	Hernia inguinal bilateral, nistagmus bilateral.
16	Paladar hendido
20	Hernia inguinal bilateral.
23	Mielomeningocele, hidrocefalia, agenesia renal izquierda, insuficiencia tricuspídea, Polidactilia, Síndrome de Arnold Chiari II.
28	Foramen oval
29	Malformación renal (riñón en herradura).

CUADRO No. 2

	HB(gr/dl)	VGM	RDW	Retis(%)	Leucos/mm <sup>3</sup>	NA	Plaquetas/10 <sup>3</sup>
Mediana	4.8	91	14	0	6 100	2 177	356
Máximo	8.3	111	32.1	0.8	19 300	10 808	685
Mínimo	1.3	77.7	12.1	0	2 900	567	62

HB: Hemoglobina; VGM: Volumen globular medio; RDW: amplitud de distribución eritrocitaria;

Retis: Reticulocitos; Leucos: Leucocitos; NA: Neutrófilos Absolutos.

## Bibliografia.

- 1.- Dessypris. EN: Pure Red Cell Aplasia. The Johns Hopkins. University Press, Baltimore, MD, 1998, pp 1-156.
2. - Krantz SB, Dessypris. EN Pure red cell aplasia in Golde DW, Takayu F (eds): Hematopoietic stem cells New York, NY, Macel Dekker, 1985, PP 229-251.
3. - Kurtzman GJ, Cohen BJ, Meyers P, et al: Persistent B19 virus infection as a cause chronic anemia in children whit acute lymphatic leukemia. Lancet, 1998; 2: 1159-61.
4. - Alter BP: Childhood red cell aplasia. AM J. Pediatr Hematol/oncol. 1980; 2:121-39.
5. - Glader EB, Congenital Hypo<sup>o</sup>-'lastic anemia (Diamond-Blackfan anemia) in Shahidi NT (ed). Aplastic anemia and others Bone Marrow Failure Syndromes. New York, NY . Springer-Verlag, 1990, pp 166-178.
6. - Labutka RJ, Maurer hs, Honig GR: Transient erythroblastopenia of childhood. Review of 17 cases including a pair of identical twins. Am J Dis. Child ,1981; 135: 937-94.
7. - Till mann W. Prinduil 6, Shrorter W: Severe anemia duo to transient pure red cell aplasia in early childhood: Arrest at the level of the committed stem cells. Eur J. Pediatr, 1976; 123: 51-58.
8. - Toogood JR, Speed IE, Cheney KC, et al: Idiopathic transient normocytic norm chromic anemia of childhood. Aust paediatr J.1978; 14: 28-33.
9. - Wranne L: Transient erythroblastopenia in infancy and childhood. Seand J. Hematology, 1970; 7: 76-81.

10. - Melvin H. Freedman. Pure red cell aplasia in childhood and adolescent: pathogenesis and approaches to diagnosis. *British Journal of hematology*, 1993; pp 246-53.
11. - Young, N.S & Alter, B.P. W.B. Saunders, Philadelphia. *A plastic anemia : Acquired and inherited*, 1994; pp 361-83.
12. - Ramenghi, V. et al. Diamond-Blackfan anemia in the Italian population. *Blackwell science Ltd*. March 1999; 104: 841-48.
13. - Kynastin, J.A. West, NC & Reid, M.N. A regional experience of red cell aplasia. *European Journal of Pediatrics*. 1993; 152: 306-08.
14. - Alter, B.P. & Young, N.S. *The Bone marrow failure syndromes. Hematology of infancy and childhood*. Saunders Philadelphia. 1993; pp 216-316.
15. - Gustavsson et al. 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.
16. - Gustavsson et al. Diamond – Blackfan anemia; genetic homogeneity for a gene on chromosome 19q13 restricted to 1.8 Mb. *Nature Genetics*. 1997; 16: 368-371.
17. - Ball, S.E. Mc Guckin, C.P., Jenkins, G. & Gordon-Smith, C. Diamond-Blackfan anemia in the U.K: Analysis of 80 cases from a 20 year birth cohort. *British Journal of hematology*. 1996; 4: 645-53.
18. - Willig, T-N, Ball, S.E & Tchernia, G. Current concepts and issues in Diamond-Blackfan anemia. *Current opinions in Hematology*. 1998; 5: 109-15.
19. - Glader, B.E., Backer, K. & Diamond, L.K. Elevated Erythrocyte adenosine deaminase activity in congenital hypoplastic anemia. *New England Journal of Medicine*. 1983; 309: 1486-90.

20. - Glader, B.E. & Backer, K. Elevated red cell adenosine deaminase activity: a marker of disordered erythropoiesis in Diamond – Blackfan anemia and other haematological diseases. *British Journal of Haematology*. 1988; 68: 165 -168.
21. - Halperin, D.S. & Freedman, M.H. Diamond – Blackfan anemia : etiology, pathophysiology and treatment. *AM J. Pediatr Hematol/oncol*. 1989; 11: 380 - 396.
22. - Freedman, M.H. & Feig, S.A. Miscellaneous forms of acquired red cell aplasia and erythropoietic failure in childhood. In *Clinical Disorders and Experimental models of Erythropoietic failure* (ed. By S.A. Feig and M.H. Freedman) CRC. Press. Boca Raton, Florida. 1993.
23. - Freedman, M.H. Amato, D. & Saunderson, E.F. Erythroid colony growth in congenital hypoplastic anemia. *Journal of clinical investigation*. 1976; 57: 673-677.
24. - Freedman, M.H. Diamond- Blackfan anemia. Neonatal presentation as Rh incompatibility, hemolysis and active erythropoiesis. *American Journal of pediatric Hematology- Oncology*. 1985; 7:327-330-
25. - Nathan, D.G. Clarke, B.J. Hillman, D.G. Alter, B.P. & Hrouman D.E. Erythroid precursors in congenital hypoplastic (Diamond –Blackfan anemia). *Journal of clinical investigation*. 1976; 61:489- 498.
26. - Chan, H.S.L. Saunders, E.R. & Freedman, M.H. Diamond – Blackfan syndrome. I Erythropoiesis in prednisone responsive and resistant disease. *Pediatric Research*. 1982; 16: 474-476.
27. - Bagnara, G.P. et al. In vitro growth and regulation of bone marrow enriched CD34 + hematopoietic progenitors in Diamond -Blackfan anemia. *Blood*. 1991; 78:2203-2210.
- 28.- Olivier, N.F. et al. Response to the hematopoietic growth factor IL-3 in patients with Diamond-Blackfan anemia. *Blood*. 1991; 78: 153a.

29. - Ball, S.E, Tchenia,G. et al. S the a role for interleukin-3 in Diamond-Blackfan anemia? Results of a European multicentre study. *British Journal of hematology*. 1995; 11:33-B18.
30. - Janov, A.J., Leonus ,T.L., Nathan, D & Guinan, F.C. Diamond-Blackfan anemia: Natural history and sequence of treatment. *Medicine*.1996 ; 85: 77-87.
31. - Dianzani,L. Garell. Et al. Diamond-Blackfan anemia: Expansion of erythroid progenitors in vitro by IL-9 but exclusion of a significant pathogenic role for the IL-9 gene and the hematopoietic gene cluster on chromosome 5q. *Experimental hematology*. 1997; 25: 1270-77.
32. - Fish, Paul. Handgretinger, Rupert. Schaefer, Hans-Eckart. Pure red cell aplasia. *Br J Hametol*. 2000; 111: 1010-22.
33. - Diamond LK, Allen DM and Magill FB: Congenital (erythroid) hypoplastic anemia. *Am J Dis Child*. 1961 ; 102: 149- 60.
- 34.- Bello A, Dorantes S, Alvarez AC: La anemia hipoplástica en la edad pediátrica. *Bol Méd Hosp. Infant Méx*. 1983; 40: 718 – 23.