

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**REVISION CUALITATIVA DE LA  
LITERATURA ACERCA DE LA  
METAPLASIA MIELOIDE AGNOGENICA  
EN RECIEN NACIDOS  
A PROPOSITO DEL REPORTE DE UN CASO**

**TESIS**  
QUE PRESENTA  
**DRA. EVA BAUTISTA GARCES**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
SUBESPECIALISTA EN  
**NEONATOLOGIA**

MEXICO D. F.

NOVIEMBRE DE 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.

## **AGRADECIMIENTOS**

A las doctoras Bertha Candelas Ramírez y Mirella Vázquez Rivera por su calidez, enseñanzas y tiempo dedicado a la realización de ésta tesis.

Al Instituto Nacional de Pediatría con todos sus médicos y pacientes quienes han colaborado en mi formación profesional.

## DEDICATORIA

### **Con amor, a mi esposo Jesús:**

excelente persona y médico; por ser buen padre, amigo compañero y esposo, por su enorme comprensión, amor, esfuerzo y dedicación para conseguir nuestras metas.

### **A mis amados y hermosos hijitos Laurita y Jesusito:**

Por ser un milagro de Dios y la razón de mi vida.

### **A mi querido padre:**

Un ser admirable que desde el cielo me guía, quien me dio mucho amor y me inculcó valores y el deseo de superación diaria a través del esfuerzo.

### **A mi adorada mamá:**

por darme la vida, por ser una super "mujer "  
por sus consejos, por su cariño y por su apoyo incondicional.

### **A mis muy queridos hermanos Estela y Amado Rodolfo:**

Por su cariño, comprensión y apoyo en todo momento.  
En especial a mi hermana por cuidar con amor a Gi-Gi y B.J.  
y por sus horas de desvelo.

### **A mis suegros Alfa y Mario:**

Por haberle dado la vida a mi esposo Jesús, un ser maravilloso que alumbra con su luz el camino de muchas personas y por haberlo educado tan excelentemente, así como por su apoyo.

### **A Dios:**

por darme la dicha de existir, de tener una hermosa familia y de haber logrado una meta más en mi vida.



## TABLA DE CONTENIDO

Antecedentes y marco Teórico

Justificación

Planteamiento del problema

Objetivos

Material y métodos

Resultados de la búsqueda sistematizada

Reporte de un caso

Discusión

Tabla 1. Resultados de la búsqueda sistematizada casos de metaplasia mieloide en neonatos.

Tabla 2. Resultados de la búsqueda sistematizada casos de metaplasia mieloide en pacientes pediátricos, no neonatos.

Tabla 2. Resultados de la búsqueda sistematizada casos de metaplasia mieloide agnogénica en pacientes pediátricos, no neonatos. (continuación).

Tabla 3. Biometría hemática y pruebas de coagulación del caso.

Tabla 4. Cuadro clínico de los casos de metaplasia mieloide agnogénica en neonatos.

Bibliografía

**Palabras clave:** Metaplasia, mieloide, agnogénica, neonatos, recién nacidos

## **ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO**

La mielofibrosis fue descrita por primera vez en 1879 por G. Hueck e incluida como una de las alteraciones mieloproliferativas crónicas en 1951 (1), así está clasificada actualmente por la OMS (2, 3, 4).

La mielofibrosis con metaplasia mieloide que se desarrolla en estadios avanzados de policitemia Vera o trombocitosis esencial es referida como una metaplasia post-policitémica o metaplasia mieloide post-trombocitémica. La mielofibrosis con metaplasia mieloide "de novo" se menciona frecuentemente como metaplasia mieloide agnogénica (MMA) o mielofibrosis idiopática; es rara en niños y extremadamente rara en recién nacidos (con o sin fibrosis). La edad media de presentación en la literatura, es de 3 años; es más frecuente en hombres (5-11). Se reporta un tipo de herencia autosómica recesiva (12, 23). En cuanto a la fisiopatología se tiene la teoría de que la fibrosis de la médula se debe a niveles elevados de citocinas y que los fibroblastos no son derivados de la clona anormal (14-18). Conforme se afecta la médula ósea se presenta hematopoyesis extra-medular en casi cualquier órgano (12,13, 23).

Aproximadamente un tercio de los pacientes son asintomáticos al momento del diagnóstico. Los datos de enfermedad incluyen fatiga profunda, síntomas de anemia, fiebre, sudores nocturnos, malestar abdominal, saciedad temprana, diarrea, esplenomegalia importante, hepatomegalia, sangrados, pérdida de peso y edema periférico. Algunos pacientes presentan episodios de dolor en el cuadrante superior izquierdo secundario a infarto esplénico. En formas avanzadas que cursan con osteosclerosis y periostitis puede causar dolor óseo intenso. Comúnmente se observa elevación de deshidrogenasa láctica y fosfatasa alcalina séricas; leucocitosis o leucopenia y trombocitosis o trombocitopenia. En el estudio de médula ósea por aspirado se observa celularidad disminuida, predominio de formas inmaduras, diversos grados de mieloproliferación y diferentes grados de fibrosis (1, 3, 12, 13, 19-21). En aproximadamente el 50% de los pacientes se han asociado anormalidades citogenéticas como 13q - , 20 q - , 12p - , trisomía 8 y trisomía 9. También se presenta aumento de CD3 en relación con el grado de extensión de la mieloproliferación (1).

Estudios histológicos: No existe prueba estándar para el diagnóstico de MMA. La médula ósea es frecuentemente inaspirable. El frotis de sangre periférica clásicamente descrito presenta células rojas nucleadas y precursores de granulocitos, sin embargo otros procesos que infiltran la médula ósea pueden causar una imagen similar (1, 3, 12, 14, 21, 22).

Se debe hacer diagnóstico diferencial con metástasis por cáncer, enfermedad granulomatosa, enfermedad del tejido conectivo, linfoma y síndrome hipereosinofílico. La trombosis esencial y la policitemia vera pueden transformarse a MMA (1, 21, 23) .

Los tratamientos experimentales en niños incluyen el uso de esplenectomía, radiación del bazo, transfusiones, andrógenos, corticoesteroides, hidroxiurea e interferon alfa así como trasplante de células madre hematopoyéticas (23-26). Se han observado como factores de riesgo alto (mal pronóstico para sobrevida) el estado hipercatabólico, anemia, presencia de leucopenia (conteo de células blancas menor de 4mil) o leucocitosis (conteo de células blancas mayor de 30000) o presencia de granulocitos o de blastos circulantes y la presencia de citogenética anormal. La sobrevida en pacientes con riesgo elevado es menor a dos años (1, 12, 21).





## **OBJETIVOS**

Revisión cualitativa, sistematizada de la literatura acerca de MMA en recién nacidos.

Descripción del único caso que se ha presentado en el Departamento de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría.

## **JUSTIFICACION**

La MMA es una entidad rara en la infancia y más aún en recién nacidos. La presentación por primera vez en el Departamento de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría de un caso de esta patología es un aporte real al reconocimiento de esta enfermedad en la infancia y particularmente en la etapa neonatal; ya que no existen criterios de tratamiento ni de clasificación pronóstica para este grupo de edad, y es una oportunidad para revisar sistemáticamente la literatura reportada en la etapa neonatal.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La MMA es una entidad muy rara en la infancia y en extremo en el periodo neonatal, por lo que se requiere de una revisión de la evidencia en forma sistematizada que permita construir el marco teórico del conocimiento de la patología.

Presentar el único caso que se ha presentado en el Instituto Nacional de Pediatría para aportar conocimientos sobre el comportamiento y curso clínico de esta patología, así como el estudio y manejo en este grupo etario.

## **MATERIAL Y METODOS**

Se realizó una revisión cualitativa, de la literatura acerca de la MMA. Se localizó la literatura existente en los buscadores PubMed, Embase, Lilacs, Artemisa, Imbiomed, Cochrane y Ovid, utilizando las palabras clave “metaplasia mieloide agnogénica and newborn, y ” .... and neonates” en los idiomas español e inglés; incluyendo publicaciones de 1970 a la fecha en niños de 0 a 30 días de vida, de ambos sexos.

Incluimos publicaciones de todos los niveles de evidencia dados los escasos artículos localizados sobre esta patología en recién nacidos.

Se excluyeron 3 artículos, uno en chino y dos en italiano, ninguno de ellos incluía recién nacidos (según el abstract)

Se describe lo encontrado en la literatura y se presenta el caso motivo del trabajo.

## RESULTADOS DE LA BUSQUEDA SISTEMATIZADA

(Palabras clave “metaplasia mieloide agnogénica and newborn, y ” .... and neonatos”)

**Ver tabla I.**

## REPORTE DE UN CASO

Reportamos el caso de Y. J. A. M, femenino que ingresó a Neonatología a los 16 días, gesta 1, no consanguíneos; padre de 23 años y madre de 24 años sanos, con amenaza de aborto al tercer mes manejada con reposo; Infección de vías urinarias en el segundo trimestre. Obtenida por parto eutócico, peso 2750 g Apgar 8 – 9, de 39 semanas de gestación (Capurro). Al nacer presenta distensión abdominal importante y red venosa colateral, patrón de evacuaciones normal y diuresis disminuída (2-3 veces al día, escasa).

Alimentada al seno materno. La distensión fué más evidente al 6º día, agregándose dificultad respiratoria al 10º día. Ingres a los 16 días: FR 22 x min. FC 152 x min. T/A 100/p. T 37° C. peso 3.1 kg. talla 48 cm. PC 35 cm. PA 39 cm, alerta, irritable, palidez generalizada, fontanela anterior amplia, con suturas parietales imbrincadas, aleteo nasal, abdomen globoso, tenso, no doloroso, con red venosa colateral, ascitis, hepatomegalia de 3.5-4-4 cm, lóbulo izquierdo a 4.5cm, percusión total de 5.5cm, de consistencia firme, polo esplénico no palpable, peristálsis normal. Presenta hematuria y retraso en el neurodesarrollo de 6 semanas. Los estudios realizados reportaron:

Exámenes hematológicos: anemia, plaquetopenia y neutropenia (tabla I).

Frotis de sangre periférica: Predominio de segmentados de la serie mieloide con vacuolas y granulaciones tóxicas eosinofilia 9%, blastos 19%, y plaquetas gigantes.

Tamiz Metabólico normal.

Radiografía de abdomen: asas intestinales centralizadas, ausencia de aire distal, imagen en vidrio despulido en hemiabdomen inferior.

Ultrasonido abdominal: hepatomegalia moderada, ascitis moderada y bandas de fibrina. Riñones y bazo normales.

Laparotomía exploradora: ascitis, y hepatomegalia.

Biopsia de lóbulo derecho de hígado: Infiltración sinusoidal masiva lobulillar por celulas mieloides blásticas y con fibrosis pericelular y portal acentuadas.

El 1º estudio citoquímico del líquido de ascitis presenta células de la serie eritroide-mieloide en maduración e hiperplasia mesotelial reactiva y el 2º líquido de ascitis: escasos precursores mieloides y alteraciones inflamatorias acentuadas: polimorfonucleares +++++, ocasionales precursores de la serie blanca, eritrocitos y macrófagos+ y células mesoteliales reactivas.

La biopsia de médula ósea con mielofibrosis grado IV: hueso con el espacio medular substituido por fibrosis tanto reticulínica como de colágena, con escasos elementos hemopoyéticos atrapados, de predominio mieloide, algunos linfocitos B y algunos megacariocitos pequeños de núcleos bilobulados, importante proliferación vascular; por inmunohistoquímica: CD3, CD45RO, TDT negativos, CD34 positivo en vasos y el 50% de las células, CD20 positivo en escasas células.

A los 57 días de vida se detecta en gammagrafía hiperactividad osteoblástica en la tibia izquierda, y el aspirado de médula ósea de tibia reportó **metaplasia mieloide agnogénica**.

La paciente fue tratada con metilprednisolona e interferón. Su evolución estuvo caracterizada por fiebre, anemia refractaria, progresiva, plaquetopenia y eosinofilia manejadas con múltiples transfusiones de concentrado eritrocitario y plaquetas. Mayor dificultad respiratoria debido a la restricción del tórax por hepatomegalia y ascitis progresivas. A los 21 días de vida presentó crisis convulsivas clónicas, vómitos, oligoanuria, insuficiencia renal y septicemia manejada con antimicrobianos; reingresó a los dos meses de edad por neutropenia y fiebre, dificultad respiratoria severa, y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, falleció a los 115 días de edad por sepsis.

## DISCUSION

En la revisión cualitativa de la literatura realizada encontramos un artículo de Vilalta (23), que reporta 4 casos de MMA y Osteopetrosis Infantil maligna, sintomáticos desde la etapa neonatal (tabla 1); se consultaron un total de 26 artículos, con 15 casos pediátricos de MMA, de los cuales 11 son de más de un mes de edad (tabla 2).

Los 4 pacientes reportados por Vilalta fueron del sexo masculino, iniciaron la sintomatología desde el primer mes de vida y los síntomas y signos más frecuentes fueron: palidez generalizada, hepatoesplenomegalia, megacefalia poliadenomegalias, crisis convulsivas y retraso ponderal y estatural lo que es semejante a nuestro caso, excepto la megacefalia (Tabla 3), su diagnóstico se hizo antes de los dos meses de vida y tuvieron una evolución muy mala con pancitopenia e infecciones que los llevó a la muerte al igual que a nuestra paciente en promedio a los tres meses (23). En nuestro caso la sintomatología comenzó a los 6 días de vida y el diagnóstico se realizó a los 57 días de vida.

Tanto en los casos reportados por Vilalta como en nuestro caso el diagnóstico se basó en el hallazgo de:

- 1) Hepatoesplenomegalia
- 2) Anemia
- 3) Leucocitos inmaduros en el frotis de sangre periférica
- 4) Plaquetopenia

- 5) Fosfatasa alcalina elevada
- 6) Deshidrogenasa láctica elevada
- 7) Hematopoyesis extramedular
- 8) Grados variables de mielofibrosis

Todo lo anterior es semejante a lo reportado en niños mayores (23). Ver tabla 2. Hay que tomar en cuenta que los datos observados también pueden presentarse en otras entidades como son: enfermedades granulomatosas como la tuberculosis, leucemias, enfermedades autoinmunes y tumores metastáticos a médula. Sin embargo en estas no se encuentra eritropoyesis extramedular, por ello el diagnóstico de MMA depende de que en la biopsia se evidencie la hematopoyesis extramedular, el diagnóstico de mielofibrosis depende de la biopsia de médula. La radiografía de huesos largos mostró bandas metafisiarias transversales en los 5 casos, así como lesiones líticas.

Se reportan 3 casos con historia de consanguinidad parental, que no estuvo presente en nuestro caso; lo cual sugiere un patrón de herencia autosómico recesivo, como lo reportado en pacientes pediátricos (12, 23). Al diagnosticar MMA no se debe excluir la búsqueda de otras enfermedades concomitantes como infecciones congénitas, osteopetrosis y enfermedades malignas.

En todos los casos el tratamiento fue con concentrados eritrocitarios para la corrección de anemia así como transfusión de plaquetas para evitar sangrados y manejo antibiótico para las variadas infecciones.

No se reporta, en la actualidad, tratamiento eficaz de la enfermedad.

El tratamiento con prednisona en los 4 casos neonatales de Vilalta y en nuestro caso con metilprednisolona e Interferón alfa no mejoró el cuadro ni el pronóstico de los pacientes, que evolucionaron de igual forma que lo reportado en la literatura; todos murieron debido a sepsis (23). En cuanto al tratamiento en los pacientes pediátricos fuera del periodo neonatal se encontró en el caso de un niño de 3 años de edad tratado con quimioterapia con ciclofosfamida y busulfán seguido de trasplante alogénico de médula ósea, una hematopoyesis medular normal con reducción importante de la fibrosis.

Llama la atención la presencia de crisis convulsivas en los 4 casos de la literatura, lo mismo que en el caso motivo de este reporte, en el que se detectó en el electroencefalograma una lentificación de la actividad de base sin fenómenos paroxísticos y en el ultrasonido cerebral datos de atrofia cortico subcortical. En nuevos casos el abordaje deberá ser integral de afección del sistema nervioso central en los pacientes con MMA ya que si bien puede tratarse de secuela de la hipoxemia tisular secundaria a la hipoventilación por restricción torácica, a la anemia severa y crónica, a sangrados por la severa plaquetopenia con que cursan estos pacientes, sin embargo también habrá que buscar afecciones cerebrales de origen inflamatorio (infeccioso o no) cuyas manifestaciones bizarras estén determinadas por el estado de inmunodeficiencia que conlleva la depresión de la médula ósea en esta enfermedad. A nuestro paciente no se le realizó estudio necrópsico que nos pudiera orientar al respecto.

**TABLA 1. RESULTADOS DE LA BUSQUEDA SISTEMATIZADA  
CASOS DE METAPLASIA MIELOIDE  
EN NEONATOS.**

Autores	Tipo de Estudio	Edad	Sexo	Cuadro clínico y Evolución	Diagnóstico: Laboratorio Radiología y Genética	Tratamiento
Vilalta Ortega Herrera Torán Brossa (23).	Descripción de 4 casos	Me- no- res de un mes	Masculi- no.	<p>Palidez, hepatoesplenomegalia, poliadenomegalias laterocervicales, axilares, e inguinales, megacefalia, afección neurológica. Retraso ponderal (Percentiles entre 20 y 40). Retraso estatural (percentiles entre 25 y 40). Evolución con marcada pancitopenia progresiva, anemia severa, infecciones de repetición, deterioro neurológico con crisis convulsivas generalizadas, nistagmo, y atrofia óptica. Todos evolucionaron hacia la muerte en tres meses en promedio siendo la causa de muerte en tres casos sepsis y en el otro neumonía.</p>	<p>Anemia normocítica normocrómica, leucopenia, plaquetopenia, médula ósea con hipocelularidad. Hematopoyesis extramedular en hígado, bazo, ganglios linfáticos y riñones. Hipocalcemia, hipofosfatemia, fosfatasa alcalina alta, paratohormona normal, Rx: orbitas esclerosas, huesos largos con bandas metafisarias transversales. Genética: En tres casos había consanguinidad (Padres primos hermanos). En dos familias había dos hermanos afectados. En ningún caso los padres eran afectados.</p>	<p>Transfusión periódica de concentrados eritrocitarios. Antibióticos. Dos pacientes fueron tratados con prednisona.</p>

**TABLA 2. RESULTADOS DE LA BUSQUEDA SISTEMATIZADA  
CASOS DE METAPLASIA MIELOIDE EN  
PACIENTES PEDIATRICOS, NO NEONATOS.**

Autores	Tipo de estudio	Edad	Sexo	Cuadro clínico y evolución	Diagnóstico: Laboratorio Radiología y Genética	Tratamiento
Boxer Camitta Berengerg Fanning (5).	Reporte de 2 casos	Caso 1 : 10 meses  Caso 2: 17 meses	Caso 1: Masculino.  Caso 2: Masculino.	Caso 1: Nació con múltiples anomalías musculoesqueléticas: Pierna derecha corta con hipoplasia muscular, pie derecho equino, pie pequeño con dedos hipoplásicos, hipoplasia de la musculatura oblicua abdominal, evolucionó con peso y talla bajos, a los 10 meses presentó esplenomegalia, a los 21 meses presentó tres crisis convulsivas lateralizadas al lado izquierdo. Vivía asintomático hasta junio de 1975.  Caso 2: Inició a los 17 meses con peso bajo y equimosis, a los 19 meses fiebre y hepatoesplenomegalia progresivos; A los 21 meses reingresó por sudores nocturnos, ascitis y neumonía. Se diagnosticó sarcoma de células reticulares asociado. Evolucionó con sepsis por E. Coli, nefropatía, úlceras de decúbito y derrame pleural. Posteriormente murió.	Caso 1: BH a los 10 meses : Anemia, leucocitosis, plaquetopenia. A los 21 meses: EEG y LCR normal. Biopsia de médula ósea Tibial(3 años): Mielofibrosis. Biopsia iliaca (8 años) : Fibrosis, hiperplasia mieloide, megacariocitos elevados. Hierro bajo(8 años). Hematopoyesis extramedular(8 años).  Caso 2: Anemia, plaquetopenia, granulocitos anormales frotis de sangre periférica: leucoeritroblastosis DHL, fosfatasa alcalina y ácido úrico elevados. Biopsia de médula ósea lliaca: marcada fibrosis. Biopsia linfática: hiperplasia reticuloendotelial y hematopoyesis extramedular. Biopsia de hígado: hematopoyesis extramedular con células blásticas y metaplasia mieloide agnógénica. A los 21 meses: Rx con múltiples lesiones líticas y neoformación de hueso. Cariotipo normal. En la autopsia se confirmó la metaplasia mieloide con mielofibrosis y el sarcoma.	Caso 1: Fenobarbital Difenilhidantoína  Caso 2: Transfusiones de paquete globular y plaquetas. Prednisona ( 2 mg/día). Ciclofosfamida Vincristina para el sarcoma.
Mallouh. Sa'di. (12).	Reporte De 3 casos	9, 10 Y 16 meses	Masculino.	Esplenomegalia, pérdida de peso, hepatomegalia,	Leucoeritroblastosis, Hematopoyesis Extramedular, eritrocitos En forma de lágrima, Médula ósea con fibrosis. Genética: se presentó En 2 hermanos con un patrón de herencia autosómico recesivo.	Prednisona



**TABLA 2. RESULTADOS DE LA BUSQUEDA SISTEMATIZADA CASOS DE METAPLASIA MIELOIDE AGNOGENICA EN PACIENTES PEDIATRICOS, NO NEONATOS. (CONTINUACION).**

Autores	Tipo de estudio	Edad	Sexo	Cuadro clínico y evolución	Diagnóstico: Laboratorio, Radiología Genética	Tratamiento
Vilalta Ortega Herrera Torán Brossa (23)	Reporte de 7 casos, 3 de ellos no neonatos	2, 3, y 7 meses	Femenino.	Palidez, poliadenomegalias hepatoesplenomegalia, crisis convulsivas en un caso, atrofia óptica y nistagmo, megacefalia en un caso. En los 3 casos se asoció Osteopetrosis infantil maligna. Evolucionaron con infecciones de repetición y muerte a los 3 meses en promedio, por infección en dos casos y por hemorragia en uno.	Anemia normocítica normocrómica, leucopenia, trombocitopenia, hematopoyesis extramedular. Hipocalcemia. Hipofosfatemia. Fosfatasa alcalina alta Rx: Orbitas esclerosas, huesos largos sin trabeculación, con bandas metafisiarias transversales. Genética: Patrón de herencia autosómico recesivo.	Concentrados eritrocitarios. Antibióticos. En dos casos dieta baja en calcio y prednisona.
Cetingui Yener Oztop Nisli Soydan (24)	Reporte De 2 casos	2 y 3 meses	Masculino.	Palidez generalizada y hepatoesplenomegalia. Permanecían vivos hasta diciembre de 1994.	Anemia, aniso y poiquilocitosis, leucoeritroblastosis. Fibrosis de médula ósea, La biopsia de nódulo linfático de un paciente y la biopsia de hígado del segundo revelaron hematopoyesis extramedular.	Metilprednisolona (30mg/kg/d por 3 días, 20mg/kg/d por 4 días, 10mg/kg/d por una semana, 5mg/kg/d por una semana.
Rossbach Grana Chamizo Barrios Barbosa (26)	Reporte De 1 caso	3 años	Masculino.	Hepatoesplenomegalia, vómitos, cefalea. Al recibir un ciclo preparatorio de quimioterapia y posteriormente un trasplante alogénico de médula ósea presentó una hematopoyesis normal en médula ósea y reducción marcada de la fibrosis.	Anemia, leucoeritroblastosis, fibrosis medular, hematopoyesis extramedular. Anormalidades en la forma de los eritrocitos.	Dosis altas de quimioterapia con busulfán y ciclofosfamida. Trasplante alogénico de médula ósea.

**TABLA 3. BIOMETRIA HEMATICA Y PRUEBAS DE COAGULACION DEL CASO.**

Edad	Hb (gr/dl)	Hcto	leucocitos	Linf. (%)	Monoc (%)	Segm (%)	Eosin (%)	Plaquetas	Blastos (%)	TP (%)	TPT ( " )
16 días	13.3	40	27600	29	8	49	2	44000	3	48	41
23 días	8.9	27	24500	38	7	44	8	31000	3	49	38
35 días	13	40	8400	61	14	18	0	68000	3	73	37
2 meses	11	35	7100	63	3	17	0	38000	17 blastos		
3 meses	7.7	22.9	3400			<b>Neutro filios totales 292</b>		32000			

**TABLA 4. CUADRO CLINICO DE LOS CASOS DE METAPLASIA MIELOIDE AGNOGENICA EN NEONATOS.**

	Casos del Dr. Vilalda				Caso reportado
	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Cuadro clínico					
Palidez	si	si	si	si	si
Hepatoesplenomegalia	si	si	si	si	si
Poliadenomegalias	si	si	si	si	si
Megacefalia	si	si	si	si	no
Retraso ponderal y estatural	si	si	si	si	si
Crisis Convulsivas	si	si	si	si	si

**TABLA 1. RESULTADOS DE LA BUSQUEDA SISTEMATIZADA CASOS DE METAPLASIA MIELOIDE EN NEONATOS.**

Autores	Tipo de Estudio	Edad	Sexo	Cuadro clínico y Evolución	Diagnóstico: Laboratorio Radiología y Genética	Tratamiento
Vilalta Ortega Herrera Torán Brossa (23).	Descripción de 4 casos	Me- no- res de un mes	Masculi- no.	<p>Palidez, hepatoesplenomegalia, poliadenomegalias laterocervicales, axilares, e inguinales, megacefalia, afección neurológica. Retraso ponderal (Percentiles entre 20 y 40). Retraso estatural (percentiles entre 25 y 40). Evolución con marcada pancitopenia progresiva, anemia severa, infecciones de repetición, deterioro neurológico con crisis convulsivas generalizadas, nistagmo, y atrofia óptica. Todos evolucionaron hacia la muerte en tres meses en promedio siendo la causa de muerte en tres casos sepsis y en el otro neumonía.</p>	<p>Anemia normocítica normocrómica, leucopenia, plaquetopenia, médula ósea con hipocelularidad. Hematopoyesis extramedular en hígado, bazo, ganglios linfáticos y riñones. Hipocalcemia, hipofosfatemia, fosfatasa alcalina alta, paratohormona normal, Rx: orbitas esclerosas, huesos largos con bandas metafisarias transversales. Genética: En tres casos había consanguinidad (Padres primos hermanos). En dos familias había dos hermanos afectados. En ningún caso los padres eran afectados.</p>	<p>Transfusión periódica de concentrados eritrocitarios. Antibióticos. Dos pacientes fueron tratados con prednisona.</p>



Mallouh. Sa' di. (12).	Reporte De 3 casos	9, 10 Y 16 meses	Mas-Culi-No.	Esplenomegalia, pérdida de peso, hepatomegalia,	Leucoeritroblastosis, Hematopoyesis Extramedular, eritrocitos En forma de lágrima, Médula ósea con fibrosis. Genética: se presentó En 2 hermanos con un patrón de herencia autosómico recesivo.	Prednisona
------------------------	--------------------	------------------	--------------	---	---	------------

**TABLA 2. RESULTADOS DE LA BUSQUEDA SISTEMATIZADA CASOS DE METAPLASIA MIELOIDE AGNOGENICA EN PACIENTES PEDIATRICOS, NO NEONATOS. (CONTINUACION).**

Autores	Tipo de estudio	Edad	Sexo	Cuadro clínico y evolución	Diagnóstico: Laboratorio, Radiología Genética	Tratamiento
Vilalta Ortega Herrera Torán Brossa (23)	Reporte de 7 casos, 3 de ellos no neonatos	2, 3, y 7 meses	Femenino.	Palidez, poliadenomegalias hepatoesplenomegalia, crisis convulsivas en un caso, atrofia óptica y nistagmo, megacefalia en un caso. En los 3 casos se asoció Osteopetrosis infantil maligna. Evolucionaron con infecciones de repetición y muerte a los 3 meses en promedio, por infección en dos casos y por hemorragia en uno.	Anemia normocítica normocrómica, leucopenia, trombocitopenia, hematopoyesis extramedular. Hipocalcemia. Hipofosfatemia. Fosfatasa alcalina alta Rx: Orbitas esclerosas, huesos largos sin trabeculación, con bandas metafisiarias transversales. Genética: Patrón de herencia autosómico recesivo.	Concentrados eritrocitarios. Antibióticos. En dos casos dieta baja en calcio y prednisona.
Cetingui Yener Oztop Nisli Soydan (24)	Reporte De 2 casos	2 y 3 meses	Masculino.	Palidez generalizada y hepatoesplenomegalia. Permanecían vivos hasta diciembre de 1994.	Anemia, aniso y poiquilocitosis, leucoeritroblastosis. Fibrosis de médula ósea, La biopsia de nódulo linfático de un paciente y la biopsia de hígado del segundo revelaron hematopoyesis extramedular.	Metilprednisolona (30mg/kg/d por 3 días, 20mg/kg/d por 4 días, 10mg/kg/d por una semana, 5mg/kg/d por una semana.

Rosbach Grana Chamizo Barrios Barbosa (26)	Reporte De 1 caso	3 años	Mas- culi- no.	Hepatoesplenomegalia, vómitos, cefalea. Al recibir un ciclo preparatorio de quimioterapia y poste- riormente un trasplante alogénico de médula ósea presentó una hematopoyesis normal en médula ósea y reducción marcada de la fibrosis.	Anemia, leucoeritroblastosis, fibrosis medular, hematopoyesis extramedular. Anormalidades en la forma de los eritrocitos.	Dosis altas de quimioterapia con busulfán y ciclofosfamida. Transplante alogénico de médula ósea.
---	-------------------------	-----------	----------------------	---	--	---

**TABLA 3. BIOMETRIA HEMATICA Y PRUEBAS DE COAGULACION DEL CASO.**

Edad	Hb (gr/dl)	Hcto	leucocitos	Linf. (%)	Monoc (%)	Segm (%)	Eosin (%)	Plaquetas	Blastos (%)	TP (%)	TPT (“ )
16 días	13.3	40	27600	29	8	49	2	44000	3	48	41
23 días	8.9	27	24500	38	7	44	8	31000	3	49	38
35 días	13	40	8400	61	14	18	0	68000	3	73	37
2 meses	11	35	7100	63	3	17	0	38000	17 blastos		
3 meses	7.7	22.9	3400			<b>Neutro filos totales 292</b>		32000			

**TABLA 4. CUADRO CLINICO DE LOS CASOS DE METAPLASIA MIELOIDE AGNOGENICA EN NEONATOS.**

	Casos del Dr. Vilalda	Caso reportado
--	-----------------------	-------------------

Cuadro clínico	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Palidez	si	si	si	si	si
Hepatoesplenomegalia	si	si	si	si	si
Poliadenomegalias	si	si	si	si	si
Megacefalia	si	si	si	si	no
Retraso ponderal y estatural	si	si	si	si	si
Crisis Convulsivas	si	si	si	si	si

## BIBLIOGRAFIA

1. Robyn J, Sloan EM. The Myeloproliferative Disorders: Polycythemia Vera, Thrombocythemia, and Myeloid Metaplasia . In: Rodgers GP, Young G. (ed). Handbook. Bethesda handbook of clinical Hematology. 1st ed. Philadelphia: WW Lippincott, 2005; 94-109.
2. Vardiman JW, Lee HN, Brunning RD: The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. Blood. 2002; 100: 2292-2304.
3. Gassas A, Doyle JJ, Weitzman S, Freedman MH, Hitzler JK, Johann K, y cols: A basic classification and a comprehensive examination of pediatric myeloproliferative syndromes. J Ped Hemato Oncol. 2005; 27: 1-2.
4. Burkhardt R, Bartl R, Jäger K, Frisch B, Kettner G, Mahl G, y cols: Working Classification of chronic myeloproliferative disease histological, haematological and clinical findings. J Clin Pathol. 1986; 39: 237-52.
5. Boxer LA, Bruce MC, Berenberg W, Fanning JP: Myelofibrosis- myeloid metaplasia in childhood. Pediatrics. 1975; 55: 861-5.
6. Rosenberg HS, Taylor FM: The myeloproliferative syndrome in children. J. Pediatr. 1958; 52; 407.
7. Churg J, Wachstein M: Osteosclerosis, Myelofibrosis, and leukemia. Am. J. Med. Sci. 1944; 207:141.
8. Erf LA, Herbut PA: Primary and secondary myelofibrosis: A clinical and pathological study of thirteen cases of fibrosis of bone marrow. Ann. Intern. Med. 1944; 21: 863.
9. Say B, Berkel I: Idiopathic myelofibrosis in an infant. J. Pediatr. 1964 64:580.
10. Ascari E, Fontana G, Silingardi V, Sgandura A : La mielofibrosi idiopatica nell' eta infantile. Haematologica. 1972; 57: I.
11. Muir R : A case of purpura and intense anemia with marked deficiency in the red bone marrow. Br. Med. J. 1900; 2: 909.
12. Mallouh AA, Sa'di AR: Agnogenic myeloid metaplasia in children. Am J Dis Child. 1992; 146 :965-7.



13. Spivac JL, Barosi G, Tognoni G, Barbui T, Finazzi G, Marchioli R, y cols: Chronic myeloproliferative disorders. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2003; 200-24.
14. Glimm H: Myeloproliferation or dysplasia: a matter of PPI 3 levels?. Blood. 2004; 103: 4378-81.
15. Rohrschneider LR, Fuller JF, Wolf I, Lui Y, Lucas DM: Estructure, function and biology of SHIP proteins. Genes Dev. 2000; 14: 505-20.
16. Scheid MP, Huber M, Damen JE: Phosphatidylinositol (3, 4, 5) P3 is essential but not sufficient for protein kinasa B (PKB) activation phosphatidylinositol (3,4) P2 is required for PKB phosphorylation at Ser-473: studies using cells from SH2-containing inositol-5-phosphatase knockout mice. J Biol Chem. 2002; 277: 9027-35.
17. Helgason CD, Damen JE, Rosten P: Targeted disruption of SHIP leads to hemopoietic perturbations, lung pathology, and a shortened life span. Genes Dev. 1998; 12: 1610-120.
18. Freeman DJ, Li A G, Wei G: PTEN tumor suppressor regulates P53 protein levels and activity through phosphatase-dependent and independent mechanism. Cancer Cell. 2003; 3: 117-130.
19. Dickstein JI, Vardiman JW: Issues in the pathology and diagnosis of the chronic myeloproliferative disorders and the myelodysplastic syndromes. Am J Clin Pathol. 1993; 99: 513-25.
20. Michiels JJ, Kutti J, Stark P, Bazzan M, Gugliotta L, Marchioli R, y cols: Diagnosis, pathogenesis and treatment of the myeloproliferative disorders essential thrombocythemia, polycythemia vera and essential megacaryocytic granulocytic metaplasia and myelofibrosis. Neth J Med. 1999; 54: 46-62.
21. Pizzo PA, Poplack DG. Myelodproliferative and myelodysplastic disorders. and management of common cancers of childhood. In: Pizzo PA, Poplack DG(eds). Principles and practice of Pediatric Oncology. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WW Lippincott Co, 2002; 615-35.
22. Bettini R, Marzetta K, Miglioranza A, Redaelli S, Maino C, Maffiolini A, y cols: Prognostic value of bone marrow biopsy in chronic myeloproliferative disorders. Recenti Prog Med. 2003; 94: 314-20.
23. Vilalta R. Ortega JJ, Torán N, Brossa F: Osteopetrosis infantil maligna. An Esp Pediatr. 1983; 19: 33-40.

24. Cetingul N, Yener E, Oztop S: Agnogenic myeloid metaplasia in childhood: a report of two cases and efficiency of intravenous high dose methylprednisolone treatment. *Acta Paediatr Jpn.* 1994; 36: 697-700.
25. Guardiola P, Esperou H, Cazals-Hatem D, Ifrah N, Jouet JP, Buzyn A, et al: Allogenic bone marrow transplantation for agnogenic myeloid metaplasia. French Society of Bone marrow transplantation. *Br J Haematol.* 1997; 98: 1004-9.
26. Rossbach HC, Grana NH, Chamizo W, Barrios NJ, Barbosa JL: Successful allogenic bone marrow transplantation for agnogenic myeloid metaplasia in a 3-year-old boy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1996; 18: 213-5.