

## Aplasia pura de serie roja en niña de la etnia mexicana rarámuri

Domínguez-Rodríguez K<sup>1</sup>, De la Vega-Morales LA<sup>2</sup>, Rodríguez-Alcocer AN<sup>3</sup>

### Resumen

En este reporte de caso, se documenta por primera vez un diagnóstico de aplasia pura de serie roja en una niña rarámuri o tarahumara. También se describen los factores sugerentes de alteraciones de la función medular que orientan el diagnóstico y se insiste en la importancia del inicio oportuno de la terapia de quelación, debido a que esa estrategia contribuye a mejorar la calidad de vida del paciente y puede prevenir las complicaciones descritas en la bibliografía.

**PALABRAS CLAVE:** anemia de Diamond-Blackfan, aplasia pura de serie roja, hipoplasia congénita selectiva de serie roja.

Rev Hematol Mex. 2016 July;17(3):225-228.

## Pure red cell aplasia in a Mexican girl of Raramuri ethnicity.

Domínguez-Rodríguez K<sup>1</sup>, De la Vega-Morales LA<sup>2</sup>, Rodríguez-Alcocer AN<sup>3</sup>

### Abstract

In this case report, it is documented for the first time a diagnosis of pure red cell aplasia in a Raramuri (Tarahumara) child. Factors suggestive of impaired bone marrow function to guide the diagnosis are also described, and the importance of timely initiation of chelation therapy is emphasized, given that this strategy helps to improve the quality of life of the patient and can prevent the development of complications described in the literature.

**KEYWORDS:** Diamond-Blackfan anemia; pure red cell aplasia; red series selective congenital hypoplasia

<sup>1</sup> Hematóloga pediatra.

<sup>2</sup> Residente de Pediatría.

Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.

<sup>3</sup> Médico general y escritora médica.

Recibido: mayo 2016

Aceptado: junio 2016

### Correspondencia

Dra. Karla Domínguez Rodríguez  
karla\_d5@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Domínguez-Rodríguez K, De la Vega-Morales LA, Rodríguez-Alcocer AN. Aplasia pura de serie roja en niña de la etnia mexicana rarámuri. Rev Hematol Mex. 2016 julio;17(3):225-228.

## ANTECEDENTES

La manifestación clásica de la anemia de Diamond-Blackfan (ADB) incluye como rasgo característico la alteración congénita de la eritropoyesis en niños de menos de un año de edad,<sup>1-4</sup> aun cuando también se han registrado algunos casos de aparición tardía en niños de hasta tres años de edad.<sup>1</sup>

La anemia de Diamond-Blackfan se incluye en la constelación de síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea (IBMFS, por sus siglas en inglés)<sup>5</sup> y se le denomina con diferentes términos alternativos: anemia aneritroblástica, anemia congénita crónica arregenerativa, anemia hipoplásica congénita, aplasia eritrocitaria hereditaria, eritroblastopenia de Diamond-Blackfan, eritrogénesis imperfecta e hipoplasia eritrocitaria primaria.<sup>1,3,6</sup>

La incidencia anual de la anemia de Diamond-Blackfan es de aproximadamente 4 a 5 casos por cada millón de recién nacidos vivos.<sup>6</sup> Se relaciona con altas prevalencias de malformaciones congénitas y retraso del crecimiento en más de 50 y 30% de los pacientes afectados, respectivamente, con incremento del riesgo de leucemia mielógena aguda, síndrome mielodisplásico y tumores sólidos, incluido el sarcoma osteogénico.<sup>2</sup>

La anemia de Diamond-Blackfan consiste básicamente en una hipoplasia congénita selectiva de la serie roja, cuyas alteraciones características en las distintas series hematológicas –de acuerdo con diferentes autores– se especifican en el Cuadro 1.<sup>2-6</sup>

La reciente identificación de nueve mutaciones de genes únicos en pacientes con anemia de Diamond-Blackfan –con participación mayoritaria del gen *RPS19* en 25% de los casos– permitió la definición de patrones “no clásicos” de la

**Cuadro 1.** Anemia de Diamond-Blackfan (ADB): alteraciones hematológicas características de acuerdo con diferentes autores<sup>2-6</sup>

Autor (año del reporte)	Alteraciones destacadas
Clinton C, Gazda HT (1993)	Hipoplasia congénita selectiva de la serie roja, definida por macrocitosis, reticulocitopenia y disminución marcada o ausencia del compartimento eritrocitario en la médula ósea, sin afectación del resto de las series hematológicas.
Bravo M, Rodríguez N (2000)	Anemia normocrómica severa, habitualmente macrocítica, con leucocitos y plaquetas normales; afecta la celularidad normal de la médula ósea con escasez de precursores eritrocitarios
Escobosa-Sánchez OM y col. (2003)	Persistencia de eritropoyesis fetal con concentraciones elevadas de hemoglobina fetal y enzimas eritrocitarias, y antígeno <i>i</i> en la membrana de los hematíes
Lipton JM, Ellis SR (2009)	Hematopoyesis proapoptósica y deficiencia de médula ósea
Vlachos A, Muir E (2010)	Anemia macrocítica, y en ocasiones normocítica, acompañada por reticulocitopenia, recuento esencialmente normal de neutrófilos y plaquetas, y normocelularidad de la médula ósea con escasez de precursores eritrocitarios

enfermedad, que incluyen datos hematológicos leves, diferentes grados de anomalías congénitas asociadas con anemia de Diamond-Blackfan, e incluso, anormalidades en pacientes con estado hematológico aparentemente normal y sin malformación congénita o retraso en el crecimiento.<sup>4</sup>

Para el tratamiento de la anemia de Diamond-Blackfan se prescriben corticoesteroides –que inicialmente pueden mejorar el conteo eritrocitario en incluso 80% de los niños de más de 12 meses de edad– y la transfusión crónica de paquetes eritrocitarios acompañada de quelación del hierro; sin embargo, el único tratamiento curativo de la anemia de Diamond-Blackfan conocido hasta la fecha es el trasplante de células hematopoyéticas pluripotenciales (HSCT, del inglés *hematopoietic stem cell transplantation*), que debe considerarse de manera temprana

cuando hay donador compatible, con el propósito de eliminar la dependencia de la transfusión y la aparición de otras citopenias.<sup>2-6</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de tres años de edad, perteneciente al grupo étnico rarámuri o tarahumara—establecido en el estado mexicano de Chihuahua—, producto de la primera gestación de padres jóvenes y sanos, con control prenatal regular y nacimiento a término por cesárea debido a desproporcióncefalopélvica, sin alteraciones morfológicas. El peso al nacimiento fue de 2,950 g y la talla de 46 cm, ambos en el percentil 20 de las tablas de la Organización Mundial de la Salud. Ambos egresaron y la paciente recibió alimentación al seno materno durante 30 días.

Al mes de vida manifestó datos clínicos que condujeron al diagnóstico de síndrome anémico (hipoactividad e hiporreactividad, anorexia, palidez de mucosas y tegumentos, insuficiencia cardiaca, etc.). La citometría hemática tuvo los siguientes resultados: Hg: 1.8 g/dL vs valores de referencia para la edad de 9.5 a 13.0 g/dL; tamaño promedio de eritrocitos (VCM): 105 fL vs valores referenciales de 80 a 100 fL; Hg por eritrocito (HCM): 34.6 pg/cel vs 27 a 31 pg/cel; reticulocitos (ret): 1% vs 0.5 a 1.5%.

Recibió soporte transfusional y mostró mejoría clínica; sin embargo, al cuarto mes de vida manifestó síndrome anémico severo y dio inicio el protocolo de estudio. En el aspirado medular se observó disminución de precursores eritrocitarios, adenosindeaminasa (ADA) 2% (vs valores de referencia de 0.3 a 1.1%) y hemoglobina fetal (HgF) de 10% a los ocho meses de vida, con valores de referencia menores de 6%. Se realizó rastreo de anticuerpos y se documentó antígeno eritrocitario *i*. A partir de estos datos se estableció el diagnóstico de aplasía pura de serie roja congénita.

La paciente recibió terapia transfusional (hasta el momento, aproximadamente 30 transfusiones de concentrado eritrocitario); la ferritina sérica de 1,316 ng/mL ameritó el inicio de terapia de quelación con deferasirox (12.5 mg/kg/día) y a los seis meses de tratamiento, ferritina (1,180 ng/mL) para seguimiento.

A la fecha, la paciente tiene tres años de edad, pesa 12.3 kg (percentil 35) y mide 94 cm (percentil 40). Se mantiene asintomática y no ha requerido hospitalizaciones en los últimos 24 meses. Mantiene sus concentraciones de hemoglobina entre 9 y 10 g/dL, transfundiéndole en promedio 30 mL/kg/dosis de concentrado eritrocitario una vez por mes. Durante los últimos seis meses mantuvo ferritinás séricas menores de 1,000 ng/dL.

El pronóstico de la paciente es congruente con lo descrito en la bibliografía; es decir, con riesgo de evolución a síndrome mielodisplásico o a leucemia mieloide.

Sin embargo, se han realizado estudios de histocompatibilidad y se ha encontrado un donador no relacionado; en la actualidad está en protocolo de trasplante de células hematopoyéticas pluripotenciales, que es la única alternativa curativa para ella.

## DISCUSIÓN

La aplasía pura de serie roja congénita es una anemia poco frecuente que, en la mayoría de los casos, se diagnostica antes del año de edad. En el caso de nuestra paciente, la edad de aparición, la evolución y las pruebas complementarias (aspirado medular, elevación de ADA y Hgf) coinciden con lo descrito en la bibliografía; sin embargo, éste es el primer caso de aplasía pura de serie roja congénita identificado en un paciente de la etnia rarámuri.

Aunque es muy probable que la enfermedad iniciara desde el nacimiento, en ese momento la paciente estaba clínicamente asintomática y en el primer mes de vida la madre buscó atención médica, cuando la paciente tenía un cuadro franco de síndrome anémico documentado por biometría hemática, consistente en anemia grave, macrocítica y arregenerativa, es decir, el patrón de anemia que por lo general tienen estos pacientes.

Con ausencia de antecedente familiar de la enfermedad y todavía sin la identificación de mutaciones patogénicas, en nuestra unidad el diagnóstico inicial se basó en criterios clínicos y de laboratorio básicos. Ante la sospecha diagnóstica, la paciente recibió evaluación en los servicios de Genética, Cardiología, Endocrinología, Gastroenterología, Neumología, Neurología y Oftalmología, sin que se detectaran alteraciones asociadas. Las pruebas de soporte necesarias en este caso (medición de adenosin-deaminasa, hemoglobina fetal) no se realizan en el laboratorio de nuestra unidad, por lo que la evaluación debió realizarse en un laboratorio subrogado en Estados Unidos.

En relación con este caso clínico, puede concluirse que la recurrencia de la anemia y el requerimiento transfusional alto en los primeros

meses de vida son factores que deben despertar la sospecha de alteraciones en la función medular, orientadoras del diagnóstico.

También se concluye que el inicio de la terapia de quelación oportuna mejora sustancialmente la calidad de vida del paciente, además de que atenúa el riesgo de las probables complicaciones, motivos por los que es importante mantenerse alerta para identificar a los pacientes en los que, por su diagnóstico de base, es de esperarse la sobrecarga de hierro.

## REFERENCIAS

1. Álvarez-Berciano J, Vázquez-Fernández J, Hernando-Mayor JC y col. Anemia de Blackfan-Diamond: a propósito de un caso. Bol Pediatr 1989;30:267-273.
2. Clinton C, Gazda HT. Diamond-Blackfan anemia. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, editors. GeneReviews® (Internet), Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2016.
3. Escobosa-Sánchez OM, Chica-Fuentes Y, Arana Agüera M y col. Anemia intensa en la primera infancia. An Pediatr (Barc) 2003;59:407-408.
4. Vlachos A, Muir E. How I treat Diamond-Blackfan anemia. Blood 2010;116:3715-3723.
5. Lipton JM, Ellis SR. Diamond-Blackfan anemia: diagnosis, treatment and molecular pathogenesis. Hematol Oncol Clin North Am 2009;23:261-282.
6. Bravo M, Rodríguez N. Anemia de Diamond-Blackfan: experiencia clínica en 20 pacientes (1968-1998). Rev Chil Pediatr 2000;71:192-196.