

CASOS CLINICOS

Anemia de Blackfan-Diamond. A propósito de un caso

J. ALVAREZ BERCIANO, J. VÁZQUEZ FERNÁNDEZ, J. C. HERNANDO MAYOR,
D. RODRÍGUEZ MONZÓN y J. DOMÍNGUEZ GONZÁLEZ

RESUMEN: Se aporta un caso de anemia hipoplásica congénita o eritroblastopenia de Blackfan-Diamond de presentación tardía en un niño de 3 años de edad. A propósito de este caso se revisan algunos aspectos de las aplasias eritrocíticas puras infantiles y especialmente los criterios de diagnóstico diferencial entre la anemia hipoplásica congénita y la eritroblastopenia transitoria de la infancia. PALABRAS CLAVE: ANEMIA HIPOPLÁSICA CONGÉNITA. ANEMIA DE BLACKFAN-DIAMOND.

DIAMOND-BLACKFAN ANEMIA. APROPOS OF A CASE (SUMMARY): A case of congenital hypoplastic anemia or Diamond-Blackfan erythroblastopenia of late onset in a 3 years old child is presented. Apropos of this case some aspects of red cell aplasia in children are revisited and especially, the differential diagnostic criteria between congenital hypoplastic anemia and transient erythroblastopenia of childhood. KEY WORDS: CONGENITAL HYPOPLASTIC ANEMIA. BLACKFAN-DIAMOND'S ANEMIA.

INTRODUCCIÓN

Con los términos de anemia hipoplásica congénita, eritroblastopenia de Blackfan-Diamond, anemia congénita crónica arregenerativa, hipoplasia eritroidea primaria o eritrogénesis imperfecta, se describe un cuadro de anemia infantil poco frecuente caracterizado por una alteración congénita de la eritropoyesis.

Aunque JOSEPHS (1) en 1936 comunicó los dos primeros casos, fueron DIAMOND y BLACKFAN (2) en 1938 los que, a propósito de cuatro observaciones individualizaron la entidad estudiando detalladamente el cuadro clínico y analítico. Desde entonces se han descrito más de doscientos casos en la literatura. Al menos la mitad son diagnosticados al nacer y el

90 % antes del primer año de vida (3, 4, 5, 6), aunque se han comunicado casos raros diagnosticados tan tarde como a los 6 años de edad (7), e incluso en la edad adulta (8).

La publicación de nuestro caso consideramos puede tener interés, no sólo por la escasa frecuencia de presentación de esta entidad, sino también por su debut tardío, circunstancia poco común en este tipo de anemia.

CASO CLÍNICO

R.F.P.: Niño de 3 años 8 meses que es enviado por su pediatra para estudio de anemia.

Antecedentes familiares: Segundo de una serie de dos hermanos. Madre arritmia y soplo cardíaco. No consanguinidad ni otros datos de interés.

Antecedentes personales: Gestación, parto y período neonatal sin incidencias. Lactancia, vitaminoprofilaxis y vacunaciones correctas. No patología anterior destacable salvo amigdalitis esporádicas.

Proceso actual: Enviado para estudio de anemia detectada en hemograma efectuado por su pediatra con motivo de un cuadro febril agudo con cefalea y dolor abdominal.

Exploración: Buen estado general. Afebril. Tinte subictérico con palidez de piel y mucosas. Fenotípicamente labios gruesos, cuello corto y raíz nasal hundida sin otras malformaciones aparentes. Auscultación cardiopulmonar normal. Abdomen blando y depresible sin masas ni hepatoesplenomegalia. No adenopatías. No discromías cutáneas ni otras alteraciones significativas.

Somatometría: Peso: 17 kg.; Talla: 103 cm. (ambos en el percentil 75 de su edad).

Datos complementarios

Hemograma: Hb: 6,8 gr. %, Hto: 21,5 %, VCM: 80 u3, HCM: 25,9 %, CHCM: 31,1 %. Reticulocitos: 2 por mil. Morfología eritrocitaria normal. Series blanca y plaquetaria normales en número y morfología.

Estudio de médula ósea (Fig. 1): Celularidad abundante con series granulopoyética y trombopoyética bien representadas en sus distintos estadios madurativos. Disminución selectiva de la serie eritroide observándose únicamente eritroblastos aislados (3 %). Infiltración linfocitaria. No se objetivan blastos ni células extrañas a la médula ósea. Estos datos son concluyentes

con la existencia de aplasia selectiva de la serie roja (eritroblastopenia).

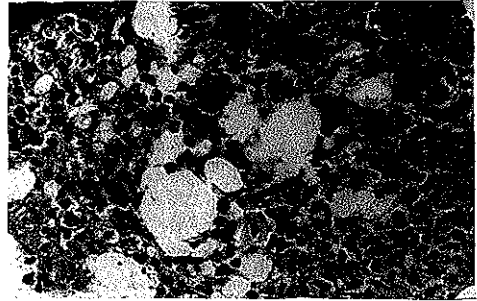


FIG. 1. *Biopsia de médula ósea en la que se observan megacariocitos, serie blanca con formas segmentadas y ausencia de elementos de la serie roja*

Sideremia: 145 gammas %, capacidad total de fijación: 319, transferrina: 81 mg %.

Electroforesis de hemoglobinas: Hb fetal: 5 %.

Cariotipo: normal.

Analítica convencional: (glucemia, uremia, ionograma, proteinograma, bilirrubina, transaminasas, función renal, estudios bacteriológicos y radiología de tórax, cráneo y huesos largos) normal.

Evolución: a su ingreso no se instaura ningún tratamiento de entrada y tan sólo controles hematológicos periódicos dado que la primera posibilidad diagnóstica planteada, dada la edad del niño, fue la eritroblastopenia transitoria y secundaria a proceso infeccioso. A los 30 días de su ingreso la Hb es de 6,9 gr. % con ausencia de reticulocitosis, por lo que se instaura tratamiento con prednisona a dosis de 2 mg/Kg/día por vía oral. Al mes de iniciado el tratamiento se observa una ligera respuesta de la serie eritroide en

médula ósea que se traduce a nivel de sangre periférica. A los dos meses la Hb es de 9 gr % y el Hto. de 27,5 %, cifras óptimas para el paciente, por lo que se reduce la dosis de esteroides progresivamente. Actualmente, y tras 5 años de evolución después del diagnóstico inicial, recibe dosis mínimas de esteroides (2 mg a la semana de prednisona) con lo que mantiene niveles de serie roja aceptables (entre 9 y 10 gr % de Hb y 30 % de Hto.).

COMENTARIOS

Teniendo en cuenta la insuficiencia medular hematopoyética, pueden diferenciarse dos grandes tipos de anemias aplásicas:

a) Las anemias aplásicas propiamente dichas, en las que hay afectación simultánea de dos o tres series medulares.

b) Las anemias hipoplásicas o eritroblastopenias puras, en las que se afecta de forma exclusiva o fundamental la serie roja.

A su vez, estas últimas constituyen un grupo de entidades que obedecen a múltiples causas, pudiendo aparecer de forma congénita o adquirida, aguda o crónica (9) (Tabla I).

Dentro de ellas, la forma congénita o anemia de Blackfan-Diamond es un trastorno poco frecuente que cursa con un cuadro clínico y unas anomalías de la serie roja bien definidas. Parece bien establecido que se trata de un proceso congénito, si bien no se conoce su modo de transmisión genética. Aunque la mayor parte de los casos son esporádicos (3), se han descrito casos familiares para los que se ha invocado tanto un mecanismo de transmisión recesiva (10) como dominante (11).

TABLA I. CLASIFICACION DE LAS ERITROBLASTOPENIAS PURAS

I. Congénitas: Anemia de Blackfan-Diamond	
II. Adquiridas:	
A. Idiopáticas:	Eritroblastopenia transitoria de la infancia Idiopática del adulto.
B. Asociadas a otros procesos:	
Agudas:	Infecciones (hepatitis, mononucleosis, parotiditis...) Fármacos (Azatioprina, clo-ranfencol, cotrimoxazol...) Anemias hemolíticas (microesferocitosis, drepanocitosis...) Hiponutrición severa Anemia megaloblástica Insuficiencia renal aguda
Crónicas:	Timoma Tumores sólidos (carcinomas, linfomas...) Leucosis Enfermedades autoinmunes (lupus, artritis reumatoide...).

La etiopatogenia de la enfermedad se conoce sólo parcialmente ya que la información existente es a menudo contradictoria. Se acepta actualmente la existencia de dos tipos de progenitores eritroides indistinguibles morfológicamente: los BFU-E (Burst forming units erythroid), células inmaduras no dependientes de la eritropoyetina y sí de factores linfomonocitarios, y los CFU-E (Colony forming units erythroid), derivadas de las anteriores, dependientes de la eritropoyetina y que dan lugar a los proeritroblastos (12).

En la anemia de Blackfan-Diamond se constata la existencia de células inmaduras de aspecto linfoblástico en médula ósea que parecen corresponder a proeritroblastos ya que sufren diferenciación eritroide

tras tratamiento esteroideo, así como elevación de la eritropoyetina sérica y urinaria (9, 13). Estos hechos podrían ser explicados por la existencia de alteraciones a nivel de las células progenitoras (BFU-E y CFU-E), eritropoyetina anómala o falta de respuesta a la misma o inhibición de la eritropoyesis por factores exógenos de tipo inmunológico.

Las alteraciones demostradas a nivel de las células progenitoras, presentes también en los eritrocitos, son muy diversas y fundamentalmente de naturaleza enzimática: persistencia de patrón enzimático propio de los hematíes fetales (14, 15) con déficit de glutatión reductasa (14), elevación de adenosín desaminasa (16, 17) y alteraciones del transporte de riboflavina (18).

Asimismo, en los eritrocitos se han descrito otras características «fetales» tales como aumento de la HbF y presencia del antígeno «i» a nivel de la membrana eritrocitaria (3, 15). En algún caso se han señalado anomalías cromosómicas, en especial alteraciones estructurales del cromosoma 1 (19).

La existencia de eritropoyetina anómala se descarta por la respuesta normal de las células progenitoras frente a la eritropoyetina de pacientes con anemia de Blackfan-Diamond (3, 9).

Algunos autores señalan falta de respuesta de los precursores eritroides a la eritropoyetina (3, 12, 13, 20), lo que indicaría la existencia de un defecto intracelular en los mismos.

Finalmente, la inhibición de la eritropoyesis por factores de tipo inmunológico es demostrada por algunos autores y negada por otros, tanto en lo que se refiere a la existencia de factores séricos inhibidores (21, 22), como a la inhibición de la eritropoyesis originada por linfocitos T (13, 20, 23, 24).

La heterogeneidad de estos resultados y del patrón hereditario, las posibles anomalías cromosómicas y asociación con otras malformaciones, sugiere que bajo el nombre de anemia de Blackfan-Diamond se engloben diversas entidades de distinta etiopatogenia, por lo que resultaría más apropiado el término de Síndrome de Blackfan-Diamond.

Desde el punto de vista clínico el dato fundamental es la anemia, que habitualmente hace su aparición en edades muy tempranas. En la revisión efectuada por ALTER en 1979 (3), el 25 % de los casos se diagnostican al nacimiento, el 65 % antes de los 6 meses y el 90 % antes del primer año. Precisamente el interés de nuestro caso radica en la rareza de presentación tan tardía.

El síndrome anémico es de instauración progresiva, lo que justifica su buena tolerancia incluso con cifras muy bajas de serie roja. Su cortejo sintomático incluye palidez de piel y mucosas y a veces taquicardia o soplo funcional.

En la cuarta parte de los casos se describen malformaciones congénitas acompañantes únicas o múltiples. En la citada revisión de ALTER (3) sobre 229 casos, la anomalía más común fue el retraso estato ponderal.

Otros hallazgos incluyen micro o macrocefalia, paladar hendido, anomalías oculares, cuello corto, anomalías del pulgar o cardiopatía congénita.

Analíticamente se constata anemia normocítica y normocrónica con cifras muy bajas de reticulocitos. En un tercio de los pacientes se encuentra macrocitosis con normocromía (3). Las series blanca y plaquetaria son habitualmente normales (3, 25, 26).

La médula ósea muestra conservación de las series granulocítica y megacariocíti-

ca, mientras que la serie eritropoyética se halla ausente o en proporción inferior al 10 % con bloqueo madurativo (27).

Los valores de eritropoyetina son normales o elevados y las cifras de HbF se hallan moderadamente altas (3 a 8 por 100), lo mismo que las cifras de sideremia, ferritina e índice de saturación de la transferrina (27).

El diagnóstico diferencial incluye todas las anemias normocrómicas y normocíticas (o macrocíticas) de presentación precoz. Tras el examen de médula ósea revelador de la aplasia eritrocítica pura, las posibilidades diagnósticas se reducen solamente a dos: Síndrome de Blackfan-Diamond o eritroblastopenia transitoria de la infancia. Esta última es una forma de aplasia eritrocitaria pura que se presenta tras una infección habitualmente respiratoria o gastroentérica banal y casi siempre vírica; se tra-

ta de un proceso autolimitado y de resolución espontánea cuyos mecanismos de producción probablemente son múltiples: Acción tóxica directa del virus sobre los precursores eritroides, existencia de autoanticuerpos frente a los mismos o aumento de las necesidades de factores madurativos, especialmente de folatos durante la infección (3, 27, 28, 29). En la tabla II modificada de LIPTON y cols. (4) se señalan los datos más importantes para el diagnóstico diferencial entre las dos entidades: éstos permiten habitualmente establecer el diagnóstico sin esperar al criterio evolutivo.

Por lo que respecta al tratamiento, las formas graves pueden requerir transfusiones repetidas para mantener valores aceptables de serie roja, con el consiguiente riesgo de hemosiderosis transfusional que puede ser paliada mediante el uso de quelantes (3, 27).

TABLA II. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL ENTRE EL SINDROME DE BLACKFAN-DIAMOND Y LA ERITROBLASTOPENIA TRANSITORIA DE LA INFANCIA

	Síndrome de Blackfan-Diamond	Eritroblastopenia transitoria
Edad comienzo	90 % antes de 1 año	De 0 a 4 años
Herencia	Generalmente Aut. Rec.	No se hereda
Malformaciones asociadas	En 25-30 %	No hay
Anomalías eritrocitarias (aumento de HbF, Ag «i», patrón enzimático fetal)	Sí	No
Volumen globular	90 μ 3 o más	80-85 μ 3
Aplasia eritrocitaria pura en médula ósea	Sí	Sí
Proeritroblastos gigantes en médula ósea	No	Pueden aparecer
Respuesta a esteroides	85 %	No necesarios
Pronóstico	Períodos de control con riesgo de leucosis y hemocromatosis	Excelente No secuelas

El síndrome de Blackfan-Diamond requiere para su control tratamiento esteroideo, empleándose habitualmente la prednisona a dosis de 2-4 mg/Kg/día por vía oral en tres tomas diarias; tras alcanzar niveles de Hb de 9-10 gr %, se reduce la dosis a la mínima necesaria para mantener estos valores, procurando administrar el fármaco a días alternos o dos días a la semana para evitar la inhibición suprarrenal.

El 80-85 % de los pacientes responden favorablemente a los esteroides, y en algún caso poco frecuente pueden suspenderse por completo (4, 30). En ausencia de respuesta esteroidea, por vía oral, se han señalado efectos beneficiosos con corticoterapia IV a dosis altas (31). En estos mismos casos, la adición de andrógenos tendría algún efecto favorable, si bien a costa de aumentar notablemente los efectos colaterales (27).

Recientemente se han comunicado buenos resultados con la ciclosporina (32);

el hecho de que el principal efecto de la droga sea la inhibición específica de los linfocitos T, sugiere que éstos puedan jugar un papel importante en la patogenia de la enfermedad.

Los resultados de la esplenectomía ensayada por algunos autores no parecen satisfactorios (27), de modo que para los pacientes corticorresistentes o corticodependientes, cabe pensar en el trasplante de médula ósea (33); conforme mejoren las perspectivas de la enfermedad de injerto contra huésped, este enfoque podría emplearse más a menudo en los casos graves.

El pronóstico es bueno para los pacientes con buena respuesta esteroidea. No obstante, el hecho de que se hayan descrito algunos casos de evolución hacia diversas formas de leucemia (3, 34, 35), debe siempre tenerse en cuenta a la hora de establecer un pronóstico a largo plazo.

BIBLIOGRAFIA

1. JOSEPHS, H. W.: *Anemia of infancy and early childhood*. *Medicine*, 1936; 15: 307-451.
2. DIAMOND, L. K.; BLACKFAN, K. D.: *Hypoplastic anemia*. *Am. J. Dis. Child*. 1938; 56: 464-467.
3. ALTER, B. P.; NATHAN, D. G.: *Red cell aplasia in children*. *Arch. Dis. Child*. 1979; 54: 263-267.
4. LIPTON, J. M.; NATHAN, D. G.: *Anemias aplásicas e hipoplásicas*. *Clin. Ped. Nort. (Ed. Esp.)*, 1980; 2: 224-242.
5. MILLER, D. R.: *Eritropoyesis y anemias hipoplásicas*. En *Hematología Pediátrica*, SMITH, C. H. Ed. Salvat. Barcelona, 1985; pp. 239-278.
6. PARDO PERET, P.: *Anemia aplásica. Eritroblastopenias*. En *Hematología Clínica*, SANS SABRAFÉN, J. Ed. Doyma. Barcelona, 1982; pp. 346-364.
7. HANSEN, H. G.: *Über die essentielle Erythroblastopenie*. *Acta Haematol.* 1951; 6: 335-337.
8. BALABAN, E. P.; BUCHANAN, G. R.; GRAHAM, M.; FRENKEL, E.: *Diamond-Blackfan syndrome in adult patients*. *Am. J. Med.* 1985; 78: 533-538.
9. PÉREZ ARELLANO, J. L.; HERNÁNDEZ BATUECAS, J. L.; MORENO DE VEGA, V.; MARTÍNEZ MARTÍNEZ, L. M.; SÁNCHEZ SÁNCHEZ, R.; GONZÁLEZ VILLARÓN, R.: *Eritroblastopenia; etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento*. *Rev. Clin. Esp.* 1988; 182: 87-93.
10. DIAMOND, L. K.; WANG, W. C.; ALTER, B. P.: *Congenital hypoplastic anemia*. *Adv. Pediat.* 1976; 22: 349-378.
11. HAMILTON, P. J.; DAWSON, A. A.; GALLOWAY, W. H.: *Congenital erythroid hypoplastic anemia in mother and daughter*. *Arch. Dis. Child*. 1974; 49: 71-73.
12. SIEFF, C.: *Pure red cell aplasia*. *Br. J. Haematol.* 1983; 54: 331-336.
13. FREEDMAN, M. H.; AMATO, D.; SAUNDERS, A.; HIDDLESTON, W.: *Erythroid colony growth in*

- congenital hypoplastic anemia*. J. Clin. Invest. 1976; 673-677.
14. WANG, W. C.; MENTZER, W.; ALTER, B. P.: *Congenital hypoplastic anemia. Complements and additional on clinical aspects of Diamond-Blackfan syndrome*. Blood cells, 1978; 4: 215-218.
 15. WANG, W. C.; MENTZER, W. C.: *Differentiation of transient erythroblastopenia of childhood from congenital hypoplastic anemia*. J. Pediatr. 1976; 88: 784-798.
 16. GLADER, B. E.; BACKER, K.; DIAMOND, L. K.: *Elevated erythrocyte adenosine desaminase activity in congenital hypoplastic anemia*. N. Eng. J. Med. 1983; 309: 1486-1490.
 17. WHITEHOUSE, D. B.: *Adenosin desaminase activity in Blackfan-Diamond syndrome (letter)*. Lancet, 1984; 15: 1398-1399.
 18. MENTZER, W. C.; WANG, W. C.; DIAMOND, L. K.: *An anomaly of riboflavin metabolism in congenital hypoplastic anemia*. Blood, 1975; 46: 1005.
 19. DIAMOND, L. K.: *Congenital hypoplastic anemia. Historical and clinical aspects*. Blood cells, 1978; 4: 209-213.
 20. NATHAN, D. G.; CLARKE, B. J.; HILLMAN, D. G.; ALTER, B. P.; HOUSMAN, D. E.: *Erythroid precursors in congenital hypoplastic (Diamond-Blackfan) anemia*. J. Clin. Invest. 1978; 61: 489-498.
 21. ORTEGA, J. O.; SHORE, N. A.; DUKES, P. P.; HAMMOND, D.: *Congenital hypoplastic anemia. Inhibition of erythropoiesis by sera from patients with congenital hypoplastic anemia*. Blood, 1975; 45: 83-89.
 22. GELLER, G.; KRIVET, W.; ZALUSKY, R.; ZANJANI, E. D.: *Lack of erythropoietic inhibitory effect of serum from patients with congenital pure red cell aplasia*. J. Pediatr. 1975; 86: 198-201.
 23. HOFFMAN, R.; ZANJANI, E. D.; VILA, J.; LUTTON, J. D.; WASSERMAN, L. R.: *Diamond-Blackfan syndrome: Lymphocyte mediated suppression of erythropoiesis*. Science, 1976; 193: 899-900.
 24. STEINBERG, M. H.; COLEMAN, M. F.; PENNEBAKER, J. B.: *Diamond-Blackfan syndrome: evidence for T cell mediated suppression of erythroid development and a serum blocking factor associated with remission*. Br. J. Haematol. 1979; 41: 57-68.
 25. BUCHANAN, G. R.; ALTER, B. P.; HOLTkamp, C. A.; WALSH, E. G.: *Recuento y función de las plaquetas en la anemia de Diamond-Blackfan*. Pediatrics (Ed. Esp.), 1981; 12: 135-139.
 26. ALTER, B. P.: *Thumbs and anemia*. Pediatrics, 1978; 62: 613-614.
 27. VELA, E.; BASTIDA, F.: *Eritroblastopenia*. En *Anemias en la infancia*. M.D.P. Monografías de Pediatría. Tomo II. Jarpyo Eds. Madrid, 1985.
 28. DICKERMAN, J. D.: *Eritroblastopenia transitoria infantil puesta de manifiesto por una reticulocitosis e hiperplasia eritroide de la médula ósea*. Pediatrics, 1981; 11: 293-294.
 29. WEGELIUS, R.; WEBER, T. H.: *Transient erythroblastopenia in childhood*. Acta Ped. Scand. 1978; 67: 513-518.
 30. MORENO MARTÍN, J.; REPISO GONZÁLEZ, R.; ORTEGA MARTOS, L.: *Consideraciones actuales sobre la anemia de Blackfan-Diamond. Aportación de un nuevo caso*. Arch. Pediatr. 1975; 26: 339-348.
 31. OZSOYLU, S.: *High dose of intravenous corticosteroid for a patient with Diamond-Blackfan syndrome refractory to classical prednisone treatment*. Acta Haematologica. 1984; 71: 207-210.
 32. SEIP, M.; ZANUSSI, G. F.: *Ciclosporina en el tratamiento de la anemia de Diamond-Blackfan resistente a los esteroides*. Acta Ped. Scand. (Ed. Esp.), 1988; 5: 531-534.
 33. IRIONDO, I.: *Complete recovery of hemopoiesis following bone marrow transplant in a patient with unresponsive congenital hypoplastic anemia (Blackfan-Diamond syndrome)*. Blood, 1984; 64: 348-351.
 34. WASSER, J. S.; YOLKEN, R.; MILLER, D. R.: *Congenital hypoplastic anemia (Blackfan-Diamond syndrome) terminating in acute myelogenous leukemia*. Blood, 1978; 51: 991-993.
 35. KRISHMAN, E. U.; WEGENER, K.; GARG, S. K.: *Congenital hypoplastic anemia terminating in acute promyelocytic leukemia*. Pediatrics, 1978; 61: 898-901.

Petición de Separatas:

FRANCISCO ALVAREZ BERCIANO
 Servicio de Pediatría
 Hospital San Agustín
 AVILÉS (Asturias)