

## Anemia de Diamond-Blackfan: Experiencia clínica en 20 pacientes (1968-1998)

Mireya Bravo L.<sup>1</sup>, Natalie Rodríguez Z.<sup>1</sup>

### Resumen

La anemia de Diamond-Blackfan es una causa poco frecuente de anemia en el recién nacido y el lactante menor. Analizamos retrospectivamente las características clínicas y de laboratorio en 20 pacientes controlados en un período de 30 años. Encontramos que en el 85% de los casos el diagnóstico se planteó antes del año de edad y la mayoría eran de sexo femenino. En 45% existía el antecedente de bajo peso de nacimiento. El principal hallazgo al examen físico, además de la palidez, fue la talla baja y no se encontraron otras malformaciones asociadas en la mayoría de los pacientes. El 100% presentaba valores de hemoglobina por debajo de los valores normales para su edad, con macrocitosis y reticulocitopenia, sin compromiso del resto de las series hematológicas. La respuesta adecuada a corticoides se observó en 85%. De los 3 pacientes refractarios, 2 fallecieron y 1 sobrevive con dependencia a transfusiones de glóbulos rojos y hemosiderosis secundaria, ya que no fue posible efectuar trasplante de médula ósea por falta de donante. El trasplante debe ser considerado precozmente como alternativa terapéutica en el grupo no respondedor a corticoides, si existe donante compatible, ya que otros tratamientos son poco exitosos.

(**Palabras clave:** anemia, anemia de Diamond-Blackfan, corticoides, trasplante de médula ósea.)

### Diamond Blackfan syndrome: clinical experience in 20 patients (1968-1998)

*Diamond Blackfan syndrome is an uncommon cause of anaemia in newborns and infants. We analyzed the clinical features and laboratory results of 20 patients, followed over a period of 30 years. We found that in 85% of cases the diagnosis was made in the first year, and the majority were female. 45% of patients had low weights for date at birth. The most important characteristic in the physical examination, apart from pallor, was short stature, in most cases there were no other physical abnormalities. 100% registered haemoglobin levels below normal, macrocytosis and reticulocytopenia, without affecting other haematological series. 85% of cases had a positive response to corticosteroids. Of the 3 non-responders 2 died and 1 survived with a dependence on red cell transfusions and secondary iron overload, as a lack of donors made a bone marrow transplant impossible. In this group transplant should be considered as the most appropriate treatment as other alternatives have had little success.*

(**Key words:** anaemia, Diamond-Blackfan, corticosteroids, bone marrow transplant.)

Se denomina anemia de Diamond-Blackfan (ADB) o anemia aneritroblástica a aquella anemia que se caracteriza por presentar

una hipoplasia congénita selectiva de la serie roja, definida por macrocitosis, reticulocitopenia y disminución marcada o ausencia del compartimento eritroide en médula ósea, sin compromiso del resto de las series hematológicas<sup>1</sup>. Su incidencia es de 4 a 5 casos por 1 000 000 de nacidos vivos al año<sup>2</sup> y se han descrito, hasta 1997, aproximadamente 530 casos<sup>1</sup>.

La primera publicación al respecto la realizaron en 1938 Diamond y Blackfan<sup>3</sup> y la describen así: "Esta condición se caracteri-

1. Unidad de Hematología y Oncología. Hospital Roberto del Río. Departamento de Pediatría, Campus Norte, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Trabajo recibido el 20 de diciembre de 1999, devuelto para corregir el 17 de marzo de 2000, segunda versión el 22 de mayo de 2000, aceptado para publicación el 7 de junio de 2000.



za por anemia lentamente progresiva, de aparición muy precoz en la infancia, sin tendencia hemorrágica, con solo moderada leucopenia y con producción de un número disminuido e inadecuado de reticulocitos por la médula ósea, la que muestra moderada hipoplasia", haciendo así la diferenciación con la anemia aplásica. Veinticinco años después, Diamond recopila alrededor de 133 casos confirmando el mismo patrón de presentación clínica y describe la evolución del cuadro con el uso de corticosteroides<sup>4</sup>.

Actualmente se considera a la ADB como una entidad clínica muy heterogénea en cuanto a su presentación y evolución, confirmandose en estos pacientes un mayor riesgo de desarrollar enfermedades malignas, por lo cual los esfuerzos se han centrado en el trasplante de médula ósea y en la identificación de los defectos genéticos asociados<sup>5</sup>.

Los objetivos de esta revisión, que acumula la experiencia de 30 años, son: llamar la atención en nuestro medio sobre la sospecha diagnóstica de esta patología frente a una anemia en el período de recién nacido y de lactante menor y describir las diferentes evoluciones clínicas observadas, discutiendo en cada una de ellas las conductas terapéuticas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas de 20 pacientes con diagnóstico de ADB atendidos desde enero de 1968 a diciembre de 1998 en la Unidad de Hematología-Oncología del Hospital Roberto del Río, del Servicio de Salud Metropolitano Norte de Santiago.

De las historias se analizaron los antecedentes perinatales y los hallazgos clínicos al momento del diagnóstico como edad, sexo, peso, talla y la presencia de malformaciones asociadas, pesquiasadas ya sea a través del examen físico y/o por estudios de imágenes complementarios: ecografía abdominal, ecocardiografía, radiografías óseas, etc.

Se consignaron los valores de hematocrito, hemoglobina, volumen corpuscular medio, recuento de leucocitos y de plaquetas y % de reticulocitos. Se realizó mielograma en todos los pacientes y estudio citogenético a partir de 1970.

En cuanto al seguimiento de los pacientes, estos fueron controlados en el policlínico de Hematología de nuestro hospital. La frecuencia de los controles clínicos y de laboratorio hematológico básico fue variable en cada paciente, dependiendo del tipo de respuesta al tratamiento indicado. Estos controles se mantuvieron por lo menos desde el diagnóstico a la edad de 14 años 11 meses y 29 días.

En todos al diagnóstico se utilizó tratamiento con corticoides: prednisona a dosis de 1 a 2 mg/kg/día. Se consideraron como "respondedores" aquellos pacientes que presentaron aumento de reticulocitos y del nivel de hemoglobina entre la 1ª y la 4ª semana de iniciado su uso y que dejaban de requerir transfusiones de concentrados de glóbulos rojos. Fueron catalogados como "refractarios" al tratamiento aquellos pacientes que no cumplían con estos requisitos.

Las transfusiones de glóbulos rojos fueron indicadas con valores de hemoglobina < 6 a 7 g/dl o < 10 g/dl si el paciente presentaba alguna patología aguda intercurrente (bronconeumonía).

Además se evaluaron las complicaciones relacionadas con el tratamiento, la aparición de patologías oncológicas en la evolución de los casos y la sobrevida del grupo.

## RESULTADOS

De los 20 pacientes evaluados, 15 eran de sexo femenino y 5 de sexo masculino, lo que da una relación de 3:1. La edad promedio al diagnóstico fue de 7 meses, con un rango de 15 días a 4 años 7 meses y en el 85% de los casos el diagnóstico se planteó antes del año de edad.

Solo tres de los 20 pacientes (15%) presentaban algún antecedente perinatal de importancia (un paciente con rotura prematura de membranas y dos casos de amenaza de aborto), pero en el 45% (9/20) existía el antecedente de bajo peso de nacimiento (menor o igual a 2 500 g). El hallazgo más frecuente al examen físico fue la talla baja, en 8 de los 20 pacientes, además de dos casos de labio leporino, uno con costilla cervical y uno catalogado como dismorfia facial no clasificable dentro de ningún síndrome o genopatía. Se descartaron otras anomalías asociadas (renales, cardíacas, etc.) en todos los pacientes, realizando un estudio programado para tal efecto.

En el estudio de laboratorio hematológico básico realizado en estos pacientes, al diagnóstico destaca: el nivel de hemoglobina (Hb) fue en promedio 5,9 g/dl (rango 2,9 a 8,4 g/dl), el número de leucocitos fue mayor a  $5\,000 \times \text{mm}^3$  en el 75% de los casos y se encontró un recuento normal de plaquetas en el 100% de ellos. Todos presentaron aumento del volumen corpuscular medio (VCM). El valor promedio de reticulocitos fue de 0,5%, con un rango de 0 a 4,2%. El mielograma demostró, en la totalidad de los casos, eritroblastopenia, con normalidad de las otras series hematológicas y se describe la presencia de linfogonias en cuatro casos.

Se realizó estudio citogenético (cariograma) a todos los pacientes desde el año 1970 en forma rutinaria (17/20), siendo normal en el 100% de los casos.

En cuanto a la respuesta a corticoides observada, el 85% de los casos (17/20) respondió a su uso de acuerdo a los criterios antes señalados y se observó refractariedad a ellos en el 15% (3/20). De los pacientes considerados como "respondedores" a prednisona es importante diferenciar tres grupos de respuesta durante el período de observación:

- a) Remisión mantenida al suspender corticoides: 52,9% (9/17).
- b) Remisión mantenida con bajas dosis de corticoides (dosis menores de 1 mg de prednisona día por medio): 41,2% (7/17).
- c) Remisión mantenida con altas dosis de corticoides (dosis mayores de 1 mg/kg de prednisona día): 5,9% (1/17).

En los pacientes refractarios a corticoides se utilizaron otros tratamientos: dos recibieron anabolizantes (Adroyd®) en los primeros años de esta experiencia clínica y el caso de diagnóstico más reciente recibió tratamiento inmunosupresor con un ciclo de metilprednisolona + ciclosporina + gamaglobulina ev y un ciclo de timoglobulina + metilprednisolona, sin respuesta.

El 100% de los pacientes requirieron al menos tres transfusiones de glóbulos rojos al momento del diagnóstico, requerimientos que disminuyeron dependiendo de la respuesta a corticoides. De todos los pacientes solo uno ha requerido transfusiones de glóbulos rojos en forma permanente, correspondiendo al paciente que no respondió a ninguno de los esquemas terapéuticos antes

detallados, manteniéndose actualmente con transfusiones cada 20 a 25 días y uso de desferrioxamina para manejo de la sobrecarga de hierro, ya que no es posible efectuar trasplante de médula ósea por falta de donante compatible.

En relación a complicaciones del tratamiento con prednisona: 20% (4/20) de los pacientes presentaron síndrome de Cushing e hipertensión arterial asociada, que se manejaron readecuando las dosis de prednisona. Hay un paciente con sobrecarga de hierro severa secundaria a transfusiones múltiples, a pesar del uso de quelantes. Con respecto a la talla baja asociada al uso crónico de corticoides, que correspondió a 8 pacientes, su impacto fue difícil de evaluar, ya que en 40% de nuestros casos se presentaba talla baja desde el diagnóstico, conformando parte del síndrome asociado a esta patología.

De los 20 casos analizados en esta revisión, fallecieron cuatro, tres de ellos en el período cercano al diagnóstico, por cuadros infecciosos concomitantes (de 1968 a 1972), siendo dos de ellos refractarios al uso de prednisona, por lo tanto la sobrevida global fue de 80%, pero al considerar la sobrevida del grupo de pacientes no respondedores a corticoides vemos que esta es de 33% (1 de 3 pacientes). En los pacientes que sobreviven no se han presentado enfermedades oncológicas durante el período que abarca esta revisión.

#### COMENTARIO

Nos ha parecido importante publicar esta experiencia, para llamar la atención en el diagnóstico y manejo de la "anemia hipoplástica congénita" o "anemia de Diamond-Blackfan" (ADB), también denominada por Josephs, en 1936, "aplasia de la serie roja", para diferenciarla del cuadro de aplasia medular que compromete a las tres series hematológicas<sup>1</sup>.

Los criterios diagnósticos utilizados en este grupo de pacientes corresponden a los descritos clásicamente: a) anemia normocrómica, ocasionalmente macrocítica, que aparece precozmente en el período de recién nacido o lactante menor; b) reticulocitopenia; c) médula ósea normocelular con deficiencia selectiva de los precursores eritroides; d) recuento de leucocitos normal o



levemente disminuido, y e) recuento de plaquetas normal.

La incidencia descrita en la literatura extranjera es de 4 a 5 casos por millón de recién nacidos<sup>2</sup>; no hay estadísticas nacionales. Aun cuando la mayoría de los casos son esporádicos (75%), hay ejemplos de herencia autosómica recesiva y dominante<sup>1</sup>. No habría diferencias en cuanto a sexo, aunque en nuestro grupo de pacientes hubo un claro predominio del sexo femenino<sup>2</sup>.

El 85% de los pacientes presentaron signos clínicos de anemia antes del año de edad, lo que coincide con otras revisiones<sup>2, 4, 6</sup>, y en nuestro grupo 4 niños tenían malformaciones asociadas, lo que corresponde a 20% de los casos, similar a lo que se describe en la literatura<sup>6</sup>. Algunos pacientes tienen una fascie característica: nariz ancha y roma, hipertelorismo, ojos almendrados, labio superior angosto y expresión "inteligente". Es importante detallar otros hallazgos al examen físico que pueden orientar a este diagnóstico: a) dismorfias craneofaciales como microcefalia, microftalmia, catarata congénita o glaucoma y paladar ojival; b) la mayoría de los niños presentan retardo del crecimiento prenatal o postnatal independiente del uso de esteroides; c) anomalías cervicales como fusión de vértebras cervicales o elevación congénita de la escápula; d) malformaciones del pulgar (pulgar bífido, hipoplasia, duplicación o ausencia del pulgar); e) alteraciones nefrourológicas como displasia renal, duplicación de los uréteres o acidosis tubular renal; f) malformaciones cardíacas, principalmente defectos del tabique interauricular e interventricular; g) otras anomalías asociadas son hipogonadismo, retardo mental, displasia de caderas y fístula traqueoesofágica<sup>1-6</sup>.

Del laboratorio hematológico, que está al alcance de cualquier pediatra, destaca la presencia de anemia moderada a severa (Hb 7 g/dl) macrocítica, normocrómica, arregenerativa (reticulocitos 0 a 4%), con disminución de los leucocitos en la cuarta parte de los pacientes y plaquetas normales en el 100% de los pacientes. El mielograma, que da el diagnóstico definitivo, confirma la deficiencia selectiva de los precursores eritroides a nivel de los proeritroblastos. Se han descrito además: disfunción linfocitaria con disminución del linfocitos T y de la relación T<sub>4</sub>/T<sub>8</sub>, aumento de la actividad de la adenosindeaminasa en los glóbulos rojos y ade-

más aumento de la hemoglobina fetal y de la expresión del antígeno i en los glóbulos rojos<sup>1, 5, 6</sup>.

El diagnóstico diferencial debe plantearse principalmente con la eritroblastopenia transitoria de la infancia (ETI), siendo la edad de presentación el parámetro de mayor valor, ya que en la ETI la anemia se presenta generalmente después del primer año de vida y hasta los 4 años (edad promedio 25 meses) y su aparición se describe posterior a un cuadro de infección respiratoria, probablemente viral; es un cuadro autolimitado (regresa en 1 a 2 meses) con recuperación completa<sup>1, 6-8</sup>. Otras patologías con las que se debe hacer el diagnóstico diferencial son las crisis aplásicas en el curso de una anemia hemolítica, la anemia asociada a patología renal y la leucemia aguda. El estudio citológico de la médula ósea permite su diferenciación.

No se ha logrado aún aclarar la etiopatogenia de la ADB, pero la hipótesis más aceptada actualmente es que el defecto radicaría en una alteración intrínseca de las células progenitoras de la serie eritroide; en ellas existiría una aceleración de la muerte celular programada (apoptosis), lo que se apoya en que el trasplante de médula ósea puede ser curativo<sup>9</sup>. Se han descartado alteraciones a nivel de la eritropoietina y sus receptores y también se ha descartado la presencia de inhibidores circulantes de la eritropoiesis<sup>6, 10, 11</sup>.

En cuanto a la respuesta al tratamiento, la totalidad de los autores están de acuerdo en que la ADB incluye un grupo heterogéneo de pacientes, con distintos grados de respuesta a corticoides<sup>1, 4, 5, 6</sup>, que sería el tratamiento de elección. En el grupo de pacientes, incluidos en esta revisión tuvimos un alto porcentaje de respuesta adecuada a prednisona, con 47,1% de dependencia a su uso, porcentaje algo menor al descrito (60%)<sup>1, 5, 6</sup>. Además se describe 15 a 20% de remisión espontánea a los 6 a 7 años de evolución<sup>6</sup>.

En los pacientes refractarios al uso de corticoides, se han ensayado una serie de tratamientos: inmunosupresión con timoglobulina, ciclosporina y altas dosis de metilprednisolona, uso de factores estimulantes de colonias hematopoiéticas (G-CSF, GM-CSF, IL-3), etc<sup>12-16</sup>, con pobres resultados, siendo en este grupo de pacientes donde el trasplante de médula ósea debe plantearse como la

alternativa terapéutica de elección en forma precoz, antes de que el paciente sea multi-transfundido<sup>1, 5, 9</sup>.

La sobrevida media es de 42 años en aquellos pacientes que responden a corticoides vs 19 años en los no respondedores, según datos recopilados por Alter y Young<sup>5</sup>. En los sobrevivientes se describe un mayor riesgo de presentar enfermedades malignas (leucemia mieloide aguda, mielodisplasia, enfermedad de Hodgkin y menos frecuente tumores sólidos)<sup>1, 2, 5, 6, 17</sup>. Esto plantea un desafío en el futuro próximo, cual es la identificación del defecto genético asociado a la ADB, lo que además permitiría conocer nuevos aspectos sobre la regulación de la eritropoiesis normal<sup>1, 5</sup>.

En resumen, pensamos que el diagnóstico de ADB debe tenerse presente en el lactante menor frente a una anemia que se mantiene en el tiempo y que presenta las características descritas. La interpretación cuidadosa del hemograma y las características y evolución clínica permiten diferenciarla de la anemia secundaria tanto a infecciones como a carencia de hierro. Planteado este diagnóstico, la confirmación la da el mielograma.

Dado que la evolución clínica es heterogénea, hasta 20% remite espontáneamente y 70% responde al uso de corticoides, sugerimos iniciar el tratamiento con estos últimos y plantear el trasplante de médula ósea después de un período prudente de seguimiento, en aquellos pacientes resistentes a corticoterapia y que se hacen dependientes de las transfusiones de glóbulos rojos, las que deben indicarse con niveles de hemoglobina de 6 a 7 g/dl, manteniendo valores cercanos a 10 g/dl.

No tenemos experiencia suficiente con otros esquemas terapéuticos (interleukina 3, metilprednisolona en dosis altas, etc.)<sup>3, 12-16</sup>; pensamos que su uso puede plantearse en aquellos pacientes refractarios al uso de corticoides sin posibilidades de recibir un trasplante.

## REFERENCIAS

1. Alter BP, Young NS: The bone marrow failure syndromes. Nathan DG, Orkin SH. Hematology of infancy and childhood, ed. 5, Philadelphia, WB Saunders 1997: 290-301.
2. Bail SE, Mc Guckin CP, Jenkins G, et al: Diamond-Blackfan anemia in UK, analysis of 80 cases from a 20-year birth cohort. Br J Haematol 1996; 94: 645-53.
3. Diamond LK and Blackfan KD: Hypoplastic anemia. Am J Dis Child 1938; 56: 464-7.
4. Diamond LK, Wang W, and Alter B: Congenital hypoplastic anemia. Adv Pediatr 1976; 22: 349-78.
5. Krijanovski O, and Sieff C: Diamond-Blackfan anemia. Hematology/Oncology Clinics of North America. 1997; 11: 1061-77.
6. Halperin DS, and Freedman MH: Diamond-Blackfan anemia: Etiology, Pathophysiology and Treatment. Am J Pediatr Hemat Oncol 1989; 11: 380-94.
7. Ware RE, and Kinney TR: Transient erythroblastopenia in the first year of life. Am J Hemat 1991; 37: 156-8.
8. Wang W, Mentzer W: Differentiation of transient erythroblastopenia of childhood from congenital hypoplastic anemia. J Pediatr 1976; 88: 784-9.
9. Greinix HT, Storb R, Sanders JE, et al: Long-term survival and cure after marrow transplantation for congenital hypoplastic anemia. Br J Haematol 1993; 84: 515-20.
10. Mc Guckin CP, Uhr MR, Ball SE, et al: In vitro progenitor analysis in a Diamond-Blackfan Anaemia patient who responded once but not twice to interleukine-3 therapy. Br J Haematol 1996; 93: 319-25.
11. Mc Guckin CP, Wai ML, Ball SE, et al: Diamond-Blackfan anaemia: differential pattern of in vitro progenitor response to macrophage inflammatory protein 1-alpha. Br J Haematol 1996; 92: 280-6.
12. Werner EJ, Stout RD, Valdez LP et al: Immunosuppressive therapy versus bone marrow transplantation for children with aplastic anemia. Pediatrics 1989; 83: 61-5.
13. Bernini JC, Carrillo JM, and Buchanan GR: High-dose intravenous methylprednisolone therapy for patients with Diamond-Blackfan anemia refractory to conventional doses of prednisone. J Pediatr 1995; 127: 654-9.
14. Dunbar CE, Smith DA, Kimball J, et al: Treatment of Diamond-Blackfan anaemia with haematopoietic growth factors, GM-CSF and IL-3: sustained remissions following IL-3. Br J Haematol 1991; 79: 316-21.
15. Gillio AP, Faulkner LB, Alter BP, et al: Treatment of Diamond-Blackfan anemia with recombinant human Interleukine-3. Blood 1993; 82: 744-51.
16. Bastion Y, Bordigoni P, Debré M, et al: Sustained response after recombinant interleukine-3 in Diamond-Blackfan anemia. Blood 1994; 83: 617-9.
17. Van Dijken P, Verwijs W: Diamond-Blackfan anemia and malignancy: a case report and a review of the literature. Cancer 1995; 76: 517-20.