

CARRERA DE MEDICINA

## Nombre del Ensayo

Anemia de Blackfan Diamond

## Autor

Jonathan Alexander Carranza Zambrano

## Curso & Paralelo

4to Semestre B

## Asignatura

Fisiopatología

## Fecha

03-06-2018

Manta- Manabí - Ecuador



IFU1.1jonathan carranza

Jonathan Carranza Zambrano

## 1. INTRODUCCIÓN

La anemia de Blackfan Diamond es una enfermedad muy rara en la que se reduce la producción de glóbulos rojos en la médula ósea, lo que conlleva a un bajo número de glóbulos rojos en la sangre. Este síndrome surge por la alteración de ciertos genes que dan por resultado la afectación de la función de los ribosomas y puede ser de origen hereditario, o presentarse durante el primer año de vida

La combinación de los síntomas es muy variable, se caracteriza por una anemia severa en el 10% de los casos en el momento del nacimiento y que se desarrolla en el 90% de los casos restantes en un plazo de 12 meses. Se manifiesta con reducción de fuerza, falta de apetito, palidez y retraso del crecimiento. En ciertos casos pueden ocurrir anomalías como labio leporino y paladar hendido y anomalías esqueléticas. Las anomalías en los riñones, el tracto urinario y el corazón también están presentes.

La enfermedad se trata principalmente con esteroides y transfusiones de sangre, y en algunos casos con hematopoyético trasplante de células madre

## 2. DESARROLLO

### 2.1 Anemia

Es la reducción en la concentración de hemoglobina<sup>1</sup>, el hematocrito o el número de glóbulos rojos por milímetro cúbico. El límite inferior normal se considera en dos desviaciones estándar debajo del promedio para la edad, sexo, altitud y actividad física. (Farfan 2012)

Según la OMS se define como un estado o síndrome en la cual la concentración de hemoglobina en la sangre se encuentra por debajo de los valores estipulados como normales y que van a variar de acuerdo al sexo, la edad, el embarazo e incluso la altitud de la región en la que se encuentre la persona.

La anemia afecta en todo el mundo a 1620 millones de personas, lo que corresponde al 24,8% de la población. La máxima prevalencia se da en los niños en edad preescolar, y la mínima en los varones. No obstante, el grupo de población que cuenta con el máximo número de personas afectadas es el de las mujeres no embarazadas. (Benoist 2008)

Anemia significa deficiencia de hemoglobina en la sangre, lo que puede deberse a que hay muy muy pocos eritrocitos o muy poca hemoglobina en ellos (Guyton y Hall, tratado de fisiología medica 2011)

Por lo general es un síntoma de una patología y puede ser ocasionado por diferentes causas como:

- Pérdida excesiva
- Producción insuficiente de glóbulos rojos
- Destrucción excesiva
- Aumento de la destrucción
- Disminución de la producción de los glóbulos rojos

---

<sup>1</sup> Valores de hemoglobina para el diagnóstico de anemia según la OMS: 6 m - 6 años: < 11 g%, 6 a - 14 años: < 12 g%

Para poder entender mejor la anemia es producto de un desequilibrio entre la producción de la medula ósea y la pérdida de elementos sanguíneos como glóbulos rojos o hemoglobina, en la producción tenemos: una eritropoyesis ineficaz, una alteración en la maduración lo que ocasiona un problema la síntesis de: ADN; vitamina B12; Ac. Fólico. En la pérdida tenemos; un aumento de los requerimientos fisiológicos tales como un embarazo; hemorragias y hemólisis muy pocos eritrocitos o muy poca hemoglobina en ellos (García 2018)

## **2.1.2 Clasificación de las anemias**

La anemia como se viene mencionando puede ser causada debido a diferentes trastornos y su forma de clasificación se da mediante la variación de la forma y del tamaño de los glóbulos rojos el cual se mide mediante el volumen corpuscular medio (VCM) clasificando a las anemias en microcítica<sup>2</sup>, normocítica<sup>3</sup>, y macrocítica<sup>4</sup>

### **2.1.2.1 Anemia microcítica**

- Anemia ferropénica. Por falta de hierro
- Hemoglobinopatías: Talasemia menor.
- Anemia secundaria a enfermedad crónica.
- Anemia sideroblástica.

### **2.1.2.2 Anemia normocítica**

- Anemias hemolíticas.
- Aplasia medular.
- Invasión medular.
- Anemia secundaria a enfermedad crónica.
- Sangrado agudo.

### **2.1.2.3 Anemia macrocítica**

---

<sup>2</sup> Volumen corpuscular medio (VCM) < 80 fl

<sup>3</sup> VCM 80 - 100 fl

<sup>4</sup> VCM > 100 fl

- Hematológicas: Anemias megaloblástica, Anemias aplásica, Anemias hemolíticas. (Crisis reticulocitaria). Síndromes mielodisplásicos.
- No Hematológicas: Abuso consumo alcohol, Hepatopatía crónica, Hipotiroidismo, Hipoxia. (Ana Rosell 2012)

## **2.2 Anemia de diamond blackfan**

Se denomina anemia de Diamond-Blackfan o síndrome de blackfan-diamond 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. Su incidencia es de 4 a 5 casos por 1 000 000 de nacidos vivos al año. Por lo general se diagnostica durante el primer año de vida, pero se han dado casos raros en los que se han diagnosticado a los 6 años o incluso en la edad adulta (Berciano 1989)

La relación entre la falta de proteínas ribosomales y la deficiencia de sangre en la anemia de Diamond-Blackfan no está del todo clara, pero se produce un defecto en la célula madre de la médula ósea que los incapacita para madurar en glóbulos rojos de manera normal. Por lo tanto, hay significativamente menos de estas células en la médula ósea de una persona con anemia de Diamond-Blackfan que lo normal. En poco más de la mitad de los que tienen la enfermedad, ha surgido a través de una nueva mutación, mientras que menos de la mitad es hereditaria.

Una posible explicación de que las células que son precursoras de los glóbulos rojos se ven más afectadas por las mutaciones que otras células en el cuerpo es que se dividen muy rápidamente al tiempo que producen grandes cantidades de ribosomas para producir hemoglobina. (Gunnar Skeppner 2016)

### **2.2.1 Historia**

Anotado por primera vez por Hugh W. Josephs en 1936, la condición se llama sin embargo para los pediatras Louis K. Diamond y Kenneth Blackfan , que describieron la anemia hipoplásica congénita en 1938. La respuesta a los corticosteroides se informó en 1951. En 1961, Diamond y sus colegas presentaron datos longitudinales sobre 30

pacientes y notaron una asociación con anomalías esqueléticas. En 1997, se determinó que una región en el cromosoma 19 portaba un gen mutado en algunos DBA. En 1999, las mutaciones en el gen de la proteína ribosomal S19 (RPS19) se asociaron con la enfermedad en 42 de 172 pacientes con DBA. En 2001, un segundo gen DBA se localizó en una región del cromosoma 8 y se dedujo una mayor heterogeneidad genética. Se identificaron genes adicionales posteriormente. Esta enfermedad contrasta con el Síndrome de Schwachman-Diamond en la cual el daño en la médula ósea resulta principalmente en neutropenia y de la Anemia de Fanconi donde todas las líneas celulares están afectadas resultando en pancitopenia. (berfoni 2008)

### **2.2.2 Causas**

La anemia de Diamond-Blackfan puede ser causada en un:

25% de los casos por mutaciones en el gen RPS19

25%, 35% de los casos por los genes RPL5, RPL11, RPL35A, RPS7, RPS10, RPS17, RPS24, o RPS26.

En casos muy raros, la enfermedad es causada por una mutación en el gen GATA1.

En el 40%-50% restante de los casos, se desconoce la causa. (Diamond-Blackfan anemia. Genetics Home Reference 2015)

La anemia de Diamond-Blackfan puede ser causada por mutaciones en los genes que proporcionan instrucciones para hacer varias de las aproximadamente 80 proteínas ribosómicas diferentes. Los ribosomas procesan las instrucciones genéticas de la célula para crear proteínas.

Los estudios sugieren que algunas proteínas ribosomales pueden tener funciones como participar en vías de señalización química dentro de la célula, regulando la división celular y controlar la apoptosis por eso una alteración en cualquiera de los genes anteriores afectara la estabilidad o la función de las proteínas ribosómicas aumentando la autodestrucción de las células formadoras de sangre en la médula ósea, lo que produce anemia. La regulación anormal de la división celular o el desencadenamiento inadecuado

de la apoptosis puede contribuir a los otros problemas de salud que afectan a algunas personas con anemia por Diamond-Blackfan. (Diamond-Blackfan anemia. Genetics Home Reference 2015)

### **2.2.2.1 Causas genéticas**

La causa genética de la anemia de Diamond-Blackfan se encuentra en dos tercios de los que tienen la enfermedad.

En poco menos de la mitad, la enfermedad es autosómica dominante heredada. Esto significa que si uno de los padres cuenta con un gen normal y un gen mutado, la probabilidad de que ambos hijos e hijas sea contraer la enfermedad es del 50%. Los niños que no han recibido el gen mutado no recibirán la enfermedad ni la continuarán (Lysenkov, Myasnikova y Ponomarev 2013)

En una enfermedad autosómica dominante, es suficiente heredar una sola copia del gen anormal mutado para tenerse la enfermedad. En más o menos 45% de los casos la copia anormal se hereda de uno de los padres que también tiene la enfermedad. En aproximadamente 55% de los casos la enfermedad no se hereda, sino que ocurre por la primera vez en una persona, sin que el papá o la mamá tengan copias anormales del gen, lo que se llama mutación nueva. En la herencia autosómica dominante una persona tiene una probabilidad de 50% en cada embarazo de pasar el gen alterado a su hijo. Como las señales y síntomas pueden ser muy leves algunos casos pueden no ser notados y puede parecer que no hay otros casos en la familia. (Clinton y Gazda 2016)

### **2.2.3 Cuadro clínico**

Desde el punto de vista clínico la enfermedad se caracteriza por una anemia severa en el 10% de los casos en el momento del nacimiento y que se desarrolla en el 90% de los casos restantes en un plazo de 12 meses. El paciente muestra los síntomas típicos de una severa anemia: palidez, letargia, irritabilidad, insuficiencia cardíaca y muerte. La enfermedad suele ir acompañada de dimorfismos en la cara (13% - macro o microcefalia,

micrognacia<sup>5</sup>, macroglosia<sup>6</sup>, fontanela mayor de lo normal) en los miembros superiores (10% - eminencia tenar aplastada acompañada de una reducción del pulso radial, dedos supernumerarios, ausencia o malformación de los pulgares), oculares (7%, cataratas, glaucoma, hipertelorismo, esclerótica azul) y renales (4%, ausencia de un riñón o riñones en forma de herradura)

Las complicaciones suelen ser derivadas de su estado de anemia: leucopenia y trombocitopenia o a la necesidad de transfusiones repetidas (esplenomegalia, hemosiderosis). Además suele haber retrasos en el crecimiento y en la pubertad y son muchos los pacientes que desarrollarán diabetes o insuficiencia cardíaca secundaria a un estado isquémico siderótico. También son relativamente frecuentes las leucemias y los timomas.

#### **2.2.4 Diagnostico**

El diagnóstico se fundamenta en las pruebas de laboratorio: macrocitopenia y reticulocitos disminuídos, altos valores de eritropoyetina y presencia de eritrocitos de características fetales. Se observan abundantes macrocitos, anisocitos y dropanocitos. Los frotis de médula ósea muestran una deficiencia de los precursores eritrocíticos con una razón mielocitos/eritrocitos baja, un bajo número de pronormoblastos y sobre todo una hipoplasia o aplasia total eritroide. Después de múltiples transfusiones pueden observarse depósitos de hierro. (Catala 2016)

#### **2.2.5 tratamiento**

El tratamiento puede incluir corticoides, transfusiones de sangre, trasplante de médula ósea o de células madre. La gravedad de la enfermedad es muy variada. Las personas con anemia de Diamond-Blackfan pueden tener un mayor riesgo de tener enfermedades relacionadas con un defecto de la médula ósea, como el síndrome mielodisplásico y ciertos cánceres. Los adultos con la enfermedad pueden tener problemas hormonales

---

<sup>5</sup> Mandíbula más pequeña de lo normal

<sup>6</sup> Lengua más grande de lo normal



conforme pasan los años, especialmente insuficiencia suprarrenal, hipogonadismo e hipotiroidismo. (Ana Rosell 2012)

### **2.2.5.1 corticoides**

El tratamiento con corticoides se recomienda en niños mayores de 1 año de edad y mejora la anemia, en más o menos 80% de los casos. Se usa prednisona por vía oral una vez al día por la mañana. Después de un mes, si no hay mejora los corticosteroides deben reducirse y suspenderse. Algunos pacientes pueden requerir dosis “homeopáticas<sup>7</sup>” (Catala 2016)

### **2.2.5.2 Transfusiones de sangre**

Se puede hacer junto con los corticoides o cuando no hay mejora con los corticosteroides. La transfusión crónica con concentrado de glóbulos rojos se hace para mejorar la anemia y mantener una concentración de hemoglobina de glóbulos rojos de 80-100 g / lo que generalmente es adecuada para mantener el crecimiento y el desarrollo.

### **2.2.5.3 trasplante de células madre hematopoyéticas**

El trasplante de células madre sanguíneas se considera cuando el tratamiento médico es insuficiente El trasplante debe realizarse antes de los síntomas de intoxicación por hierro. Un trasplante de células madre sanguíneas puede curar la enfermedad, pero en algunos casos también se debe administrar después para reducir el almacenamiento de hierro que se produjo antes del trasplante. (Lysenkov, Myasnikova y Ponomarev 2013)

---

<sup>7</sup> Consiste en un método terapéutico natural que aplica clínicamente la ley de la similitud utilizando sustancias en dosis infinitesimales, es decir que las mismas sustancias que provocan un mal lo pueden curar cuando se administran en pequeñas dosis.

### **3. CONCLUSIÓN**

La anemia de Blkackfam Diamond es una enfermedad poco estudiada, se caracteriza por una deficiencia genética en la formación de las células eritropoyéticas madre, generalmente se presenta en el primer año de vida. Las principales características son la anemia macrocítica normocrómica, la reticulocitopenia y los progenitores eritroides casi ausentes en la médula ósea. Los pacientes muestran retraso del crecimiento y malformaciones congénitas craneofaciales, de miembro superior, del corazón y del sistema urinario

En esta enfermedad se presentar varias condiciones predisponentes para la alteración de la capacidad de producción de glóbulos rojos, además de las manifestaciones como es el retraso del desarrollo, causa de malformaciones con riesgos de desarrollar diabetes y cardiopatías en la pubertad

#### 4. BIBLIOGRAFÍA

- Ana Rosell. «medinet.» 2012.  
<http://www.medynet.com/usuarios/jraguilar/Manual%20de%20urgencias%20y%20Emergencias/anemia.pdf>.
- Benoist. *Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005*. 2008.  
[http://www.who.int/vmnis/database/anaemia/anaemia\\_data\\_status\\_t2/es/](http://www.who.int/vmnis/database/anaemia/anaemia_data_status_t2/es/) (último acceso: 30 de 05 de 2018).
- Berciano, Alvarez. *sccalp*. 1989.  
[https://www.sccalp.org/documents/0000/1584/BoIPediatr1989\\_30\\_133\\_267-273.pdf](https://www.sccalp.org/documents/0000/1584/BoIPediatr1989_30_133_267-273.pdf) (último acceso: 2018).
- berfoni. 2008. <https://medicina.ufm.edu/eponimo/anemia-de-blackfan-diamond/>.
- Carillo, Mayra, y Tatiana Alarcon. «Universidad Tecnica de Babahoyo.» 2011.  
<http://dspace.utb.edu.ec/handle/49000/663>.
- Catala, Albert. *Servivio de Hematologia y Oncologia Madrid*. 2016.  
[http://anemiablackfandiamond.org.es/wp-content/uploads/2016/11/DR\\_ALBERT\\_CATALA.pdf](http://anemiablackfandiamond.org.es/wp-content/uploads/2016/11/DR_ALBERT_CATALA.pdf).
- Clinton, y Gazda. *Diamond Blackfan Anemia*. 2016.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7047/>.
- Diamond-Blackfan anemia. Genetics Home Reference*. noviembre de 2015.  
<http://ghr.nlm.nih.gov/condition/diamond-blackfan-anemia>.
- Farfan, Luis. *biblioteca medica* . 2012. <http://www.biblioteca-medica.com.ar/2012/11/anemias-en-pediatria.html>.
- Garcia, Carlos. «elearning.» Manta, 2018.
- Gunnar Skeppner. «socialstyrelsen.» 2016.  
<http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/diamond-blackfansanemi>.
- Guyton, y Hall. *tratado de Fisiologia*. 2011.

Guyton, y Hall. «tratado de fisiología medica.» De Arthur Guyton, 420-422. elsevier, 2011.

Harrison. *Principios de Medicina Interna*. Mexico DF: taquipnea, 2009.

Lysenkov, Myasnikova, y Ponomarev. *Condiciones de emergencia y anestesia en obstetricia. Fisiopatología clínica y farmacoterapia*. 2013.  
<http://medbe.ru/materials/kriticheskie-sostoyaniya/klinicheskaya-patofiziologiya-respiratornogo-distress-sindroma/>.

McPhee, Stephen. *Diagnostico clinico y tratamiento* . McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A., 2012.

—. *fisiopatología de la enfermedad, una introducción a la medicina clínica*. Lange, 2010.