

CARRERA DE MEDICINA

Nombre del Ensayo

Anemia de (Blackfan- Diamond) o
Anemia Eritroblastopenica Congénita

Autor

Erika Michelle Fares Palma

Curso & Paralelo

4° Semestre "B"

Asignatura

Fisiopatología

Fecha

25 05 2019

Manta- Manabí - Ecuador



ESU 3.1 erika fares 25 05 2019

Erika Michelle Fares Palma

RESUMEN

La Anemia Blackfan-Diamond también conocida como Anemia Eritroblastopenica Congénita , o Síndrome de Aase-Smith es una enfermedad genética hereditaria que va hacer autosómica dominante, y en casos raros puede ser ligada al cromosoma X , hace referencia al fallo de la medula ósea cuando no empieza a producir los suficientes glóbulos rojos que se produce al sufrir un cambio en una de las proteínas de los ribosomas de la célula, esta enfermedad es poco frecuente y se manifiesta en la infancia de vida temprana exactamente antes del primer año de vida, teniendo en cuenta síntomas como fatiga , debilidad y una apariencia normalmente pálida (palidez) y disnea , el lactante que padece esta enfermedad tiene mayor posibilidad de adquirir una leucemia y un osteosarcoma caracterizado especialmente por un desarrollo muy precoz de anemia macrocitica hiporregenerativa con eritroblastopenia. El tratamiento va hacer diferente para cada lactante y acorde a la edad mediante corticoides, transfusión de sangre y trasplante de medula ósea teniendo un buen pronóstico.

Palabras Clave: Anemia de Blackfan-Diamond, Anemia Eritroblastopenica Congénita, Anemia macrocitica, Glóbulos rojos, Medula ósea, Ribosomas, Osteosarcoma, Transfusión, Trasplante.

SUMMARY

Blackfan-Diamond Anemia also known as Congenital Erythroblastopenic Anemia, or Aase-Smith Syndrome is a hereditary genetic disease that will become autosomal dominant, and in rare cases can be linked to the X chromosome, refers to the failure of the bone marrow. When it does not begin to produce enough red blood cells that occurs when a change in one of the ribosome proteins of the cell occurs, this disease is rare and manifests itself in early life childhood just before the first year of life, taking into account symptoms such as fatigue, weakness and a normally pale appearance (pallor) and dyspnea, the infant suffering from this disease has a greater chance of acquiring leukemia and osteosarcoma characterized especially by a very early development of hyporegenerative macrocytic anemia with erythroblastopenia. The treatment will be different for each infant and according to age with corticosteroids, blood transfusion and bone marrow transplant having a good prognosis.

Key Words: Congenital Erythroblastopenic Anemia, Blackfan-Diamond Anemia, Macrocytic Anemia, Red Blood Cells, Bone Marrow, Ribosomes, Osteosarcoma, Transfusion, Transplant.

1. INTRODUCCIÓN

La Anemia (Blackfan-Diamond ADB) o Eritroblastopénica Congénita esta enfermedad se incluye actualmente dentro de un grupo de trastornos conocidos como ribosomopatías es de característica hereditaria autosómica que va a producir la disminución de los glóbulos rojos cuando la medula ósea no empieza a producir células progenitoras de glóbulos rojos en la sangre ,se caracteriza también por presentar una hipoplasia ¹congénita selectiva también *se puede deber a varias anomalías con defectos de metabolismo, mecanismos inmunológicos y fallos del receptor de eritropoyetina*² (Universidad Francisco Marroquín , 2008) La anemia severa (**Grafico#1**) que se produce en esta enfermedad se debe a la carencia de hemoglobina la proteína que forma parte de los glóbulos rojos y que es fundamental para transportar el oxígeno a las células y tejidos del cuerpo Aproximadamente el 50% de lactantes que poseen esta anemia afectan un único alelo produciendo mutaciones heterocigóticas³ lo cual es consistente en un patrón autosómico dominante por eso es necesario estudiar el comportamiento desde el nivel molecular hasta el fisiopatológico. Los lactantes con esta enfermedad tienen mayor riesgo a padecer complicaciones graves debido al mal funcionamiento de la medula ósea tiene una probabilidad más grave de desarrollar un síndrome mielodisplásico (MDS) que se debe a un trastorno de las células sanguíneas inmaduras y no permite que los pacientes con anemia eritroblastopénica congénita se desarrollen normalmente presentando varias anomalías físicas. **Grafico #1:** Frote periférico mostrando **Anemia Severa**. Tomada de (Universidad Francisco Marroquín , 2008)



¹ Hipoplasia desarrollo incompleto o detenido de un órgano o tejido.

² Eritropoyetina proteína dada principalmente por el riñón y el hígado en el feto.

³ Heterocigótico presenta dos formas distintas de un mismo gen uno correspondiente a la madre y otro de padre

2. PATOGENIA

La etiología de la enfermedad sigue siendo desconocida pero las primeras hipótesis sobre la enfermedad se basan hacia un posible mecanismo metabólico varias investigaciones han concluido en una alteración del metabolismo del triptófano⁴ al tener elevadas concentraciones de eritropoyetina en las pruebas de plasma y orina existen otras alternativas patogénicas que son (A. Sáenz, 2000). Presencia de un inhibidor sérico de la eritropoyesis⁵.

- Ausencia o disminución de los precursores eritroides o de “stem-cell”
- Débil respuesta de las “stem-cell” a la eritropoyetina.
- Tiene un microambiente medular desfavorable.

Pero podemos deducir que se asocia a cambios cromosómicos significativos y de transmisión hereditario La mayoría de casos de Anemia Eritroblastopénica Congénita se debe a las mutaciones novo que se producen en esta enfermedad son *aproximadamente 45% de los casos hereditarios y casi siempre con un patrón autosómico dominante* (tuotromedico, 2018). Y entre los 25 a 35 % de los casos son muy raros y causados por el gen.

2.1 Genéticamente Pero en si lo que produce esta enfermedad es causada por mutaciones que afectan los genes que codifican las proteínas ribosomales identificado por RPS19 que codifica la proteína S9 localizada en cromosoma 19 *Se puede dar desde una anemia fetal severa con requerimientos transfusionales hasta una anemia persistente* (Álvaro Mondragón-Cardona, 2017) También se han identificado mutaciones en otras proteínas ribosomales RPS24, RPS17, RPL5, RPL11 y RPL35 pero no suelen ser comunes Algunas proteínas ribosomales están implicadas en el montaje o inestabilidad de los ribosomas que ayudan a la construcción de proteínas cuando fallan las proteínas ribosomales pueden aumentar la autodestrucción de las células que forman la sangre en la medula ósea dando lugar en una anemia.

⁴ Triptófano es un aminoácido esencial en la nutrición humana.

⁵ Eritropoyesis proceso de producción de los glóbulos rojos.

2.2 Herencia

Esta enfermedad se hereda de un patrón autosómico dominante basta con un gen alterado para que se produzca la enfermedad hereda la mutación de algunos de los padres afectado pero también puede ocurrir en sin antecedentes familiares (Genectics Home Reference, 2018)la persona tiene una probabilidad del 50% de pasar el gen en el embarazo como las señales y los síntomas son leves algunos casos no son notados estos casos raros de anemia es causada por mutaciones en el gen GATA1 Y EL TSR2 y se hereda de una manera ligada al cromosoma X este tipo de herencia, *los varones que tienen esta mutación transmiten esta enfermedad a todas sus hijas pero no se transmiten a ninguno de sus hijos varones las mujeres que heredan esta mutación son portadoras pero no tienen la enfermedad aunque existe un 50% de pasar esta mutación a sus hijos en el embarazo* (National Center for Advancing Translational Sciences , 2017).

3. FISIOPATOLOGÍA

En cuanto en la fisiopatología se produce un defecto extrínseco en la célula progenitora de eritrocitos en la eritropoyesis en la cual se va a observar un deterioro en la formación de colonias eritroides caracterizada por la disminución de proliferación y aumento de una apoptosis que se debe a la *biogénesis de ribosomas en pro-eritroblastos por la combinación de la síntesis de globina y rápida proliferación puede subyacer a la especificidad eritroide⁶ del fenotipo Grafico#2* (Revista Médica de Risaralda, 2017) Aunque no se han definido los efectos reales en la fisiopatología de la (DBA) en la este tipo Anemia ya que se encuentra confinada a la eritropoiesis va hacer un proceso que también *involucra las IgM,IgG o medición celular produciendo que la médula ósea se caracterice por la ausencia de proliferación granulocítica⁷ y megacariocítica ⁸(JUAN TORDECILLA C., 2009).*Hoy en la actualidad se asocia esta anemia a cambios cromosómicos significativos o de transmisión hereditaria debido a que *se presenta un daño*

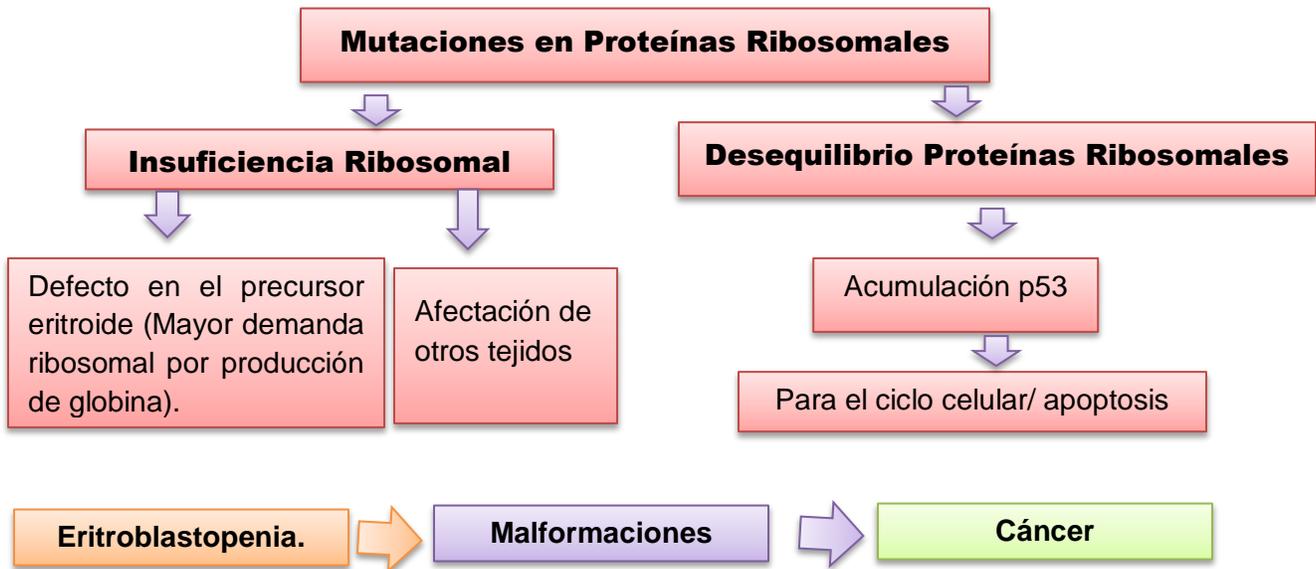
⁶ Eritroide Proteína que controla el modo que se expresan ciertos genes que ayudan a proteger la célula.

⁷ Granulocita Es un cáncer de la sangre en el que la medula ósea produce demasiados granulocitos.

⁸ Megacariocítica Neoplasia maligna poco frecuente del tejido hematopoyético.

intrauterino a las células pluripotenciales las que se incapacitan a responder normalmente a factores estimulantes hematopoyéticos que da en consecuencia un bloqueo hacia las células eritroide (Dr. Ligia Fú Carrasco, 1997).

Grafico #2 Tomado de (Català, 2016) Fisiopatología de la Anemia Eritroblastopénica Congénita



4. SIGNOS Y SINTOMAS

La mayoría de los niños con esta enfermedad experimenta una sintomatología tempranas generalmente se diagnostica antes del primer año de vida los síntomas más comunes son (DANA-FARBER Boston Children´s, 2019):

- ✓ **Piel Pálida.-** Falta de energía o cansancio fácilmente los bebés se cansan durante la alimentación
- ✓ **Disnea.-** Dificultad para respirar.
- ✓ **Estatura baja.-** Anomalías en la cabeza, la cara, los brazos y las manos especialmente en los pulgares.
- ✓ **Defectos en las vías urinarias y el corazón.**

- ✓ **Modificaciones en la médula ósea.** Se va a dar una gran reducción o completa ausencia de los precursores de eritroides en sus estadios de maduración.

Gráfico # 3:Anomalías cabeza cara.



Gráfico #3 Tomada de: (EcuRed, 2013)

Gráfico # 4:Palidez en la mano.



Gráfico #4 Tomada de: (Llanos, 2018)

Pero también debemos tener en cuenta que hay síntomas que se van a presentar dependiendo la mutación que se produzca:

- Las personas que tienen una mutación en el gen *RPL5* parecen tener problemas más graves que las personas con mutaciones en los genes *RPL11* y *RPS19*.
- Las personas con mutaciones en el gen *RPL5* tienen más posibilidades de tener defectos en el labio leporino ⁹y / o fisura palatina ¹⁰y son más pequeños que lo normal.
- Las personas con mutaciones en el gen *RPL11* tienen más anomalías del pulgar.
- Las personas con mutaciones en el gen *GATA1* pueden tener una anemia más grave.

⁹ Labio leporino Defecto congénito que consiste en una hendidura o separación del labio superior.

¹⁰ Fisura palatina Apertura en el cielo de la boca continuación directa entre la boca y la nariz dificultando la alimentación y crea trastornos del habla.

5. DIAGNOSTICO

Podemos realizar un diagnóstico mediante pruebas que se realizan el primer año de vida. Las pruebas que vamos a realizar se conoce como aspirado medular consiste en insertar una aguja en un hueso para extraer la muestra y analizarla en el microscopio. En el análisis se observa macrocitopenia y retículositos disminuidos también altos valores de eritropoyetina y presencia de eritrocitos de características fetales también se observan abundantes *también se puede realizar pruebas de sangre para determinar si la enfermedad tiene causa genética o anomalías químicas vinculadas* (VESALIUS PHARMA, 2013) .

5.1 Diagnóstico Diferencial

Puede incluir eritroblastopenia transitoria por una infección por parvovirus B19 crónica y otras anemias congénitas. El asesoramiento genético y diagnóstico prenatal son complicados por la variabilidad en la expresión clínica y el hecho que solo el 40-45% de los pacientes tienen una mutación identificada dentro de un gene RP. En casos familiares, el riesgo de recurrencia es del 50%. En todos los casos es recomendable realizar un seguimiento ecográfico cuidadoso durante el embarazo (Orphanet , 2009).

6. TRATAMIENTO

Algunos pacientes con Anemia Eritroblastopénica Congénita (Blackfan-Diamond ADB) no necesitan tratamiento por que tienen una enfermedad leve pero existen casos más graves que necesitan un tratamiento diferente dependiendo la edad y el estado del lactante se puede tratar con:

- **Corticoides:** El tratamiento con corticoides se recomienda en niños mayores de 1 año mejora la anemia aumentando el recuento de glóbulos rojos en 80% de los casos con la utilización de prednisona con una dosis inicial de 2mg/kg/día la administración se va a dar por vía oral si después de un mes no mejora con los corticoesteroides deben reducirse o suspenderse el tiempo esperado de respuesta es de 2-4 semanas.

Efectos secundarios.-Endocrinológicos supresión adrenal intolerancia a la glucosa, Ósteo-musculares osteopenia¹¹ necrosis vascular¹², Crecimiento retraso de crecimiento.

- **Transfusión de Sangre:** Se puede realizar junto con el tratamiento de los corticosteroides la transfusión se realiza con un concentrado de glóbulos rojos para mejor la anemia y mantener la hemoglobina.
- **Trasplante de medula ósea con células de la sangre (hematopoyéticas)**
Este es el tratamiento es más efectivo cuando la donación por medula ósea es compatible al sistema de antígenos leucocitarios humanos para esta enfermedad acompañado de un seguimiento ya que estos corren riesgo elevado de tener leucemia y otros tipos de cáncer
- **(Grafico# 5)** Tomada de : (Català, 2016) Clasificación de los Quelantes de hierro

	Posología	Pro	Contra	Monitorizar
Deferoxamina (DFO)	BIC 20-50mg/kg/d	Supervivencia a largo plazo Revierde daño miocárdico	Adherencia:eficacia	Audio Oftalmo Crecimiento
Deferasirox (DFX)	V.O X1 20-30mg/Kg/d	Resultados similares a deferoxamina > Sobrecarga hepática DFX+DFO	No resultados a largo plazo \$\$	Hígado Riñon Oftalmo Audio
Deferiprona (DFP) *	V.O X3 50-100 mg/kg /d	Eficacia cardíaca	Agranulocitosis NO INDICACIÓN	Hemato Hígado

Efectos secundarios el daño orgánico produce alteraciones subclínicas con Quelantes hierro. El tratamiento de la enfermedad es bueno la gravedad y complicaciones de la enfermedad depende de la calidad de los cuidados recibidos y de la respuesta al tratamiento. Para pacientes que reciben trasfusiones regulares, la calidad de vida se ve claramente alterada.

¹¹ Osteopenia Es una afección que comienza cuando se empieza a perder masa ósea y debilita los huesos puede provocar osteoporosis.

¹² Necrosis vascular muerte del tejido óseo a causa de la irrigación sanguínea conocida también como osteonecrosis.

7. CONCLUSIÓN

- En conclusión la Anemia de Blackfan-Diamond es una enfermedad que se produce por el daño de la médula ósea cuando no empieza se da la producción de glóbulos rojos va hacer una enfermedad que puede ser una tanto hereditaria, genética o por otros motivos como problemas inmunológicos, defectos en el metabolismo o fallos en la eritropoyetina que se produce en niños menores de un año.
- En conclusión hay que tener en cuenta la sintomatología que puede presentar el lactante cuando la madre le quiere dar de lactar al bebe este se sienta cansado y no tiene deseo de alimentarse produciendo que el lactante tengo una estatura baja acompañado de otros síntomas como palidez, disnea y en ocasiones más graves se puede formar un osteosarcoma.El tratamiento para este tipo de anemia va a ser bueno con resultados positivos depende del tipo de paciente y la edad

8. BIBLIOGRAFÍA

- A. Sáenz, J. O. (2000). *academia.cat*. Obtenido de http://webs.academia.cat/revistes_elect/view_document.php?tpd=2&i=2900
- Álvaro Mondragón-Cardona, Á.-C. V.-M. (2017). *Scielo* . Obtenido de <http://www.scielo.org.co/pdf/rmri/v23n1/v23n1a10.pdf>
- Català, A. (2016). *Sant Joan de Deú*. Obtenido de http://anemiablackfandiamond.org.es/wp-content/uploads/2016/11/DR_ALBERT_CATALA.pdf
- DANA-FARBER Boston Children´s. (2019). *DANA-FARBER Boston Children´s*. Obtenido de <http://www.danafarberbostonchildrens.org/conditions/blood-disorders/diamond-blackfan-anemia.aspx>
- Dr. Ligia Fú Carrasco, D. R. (1997). *CIDBIMENA*. Obtenido de <http://cidbimena.desastres.hn/RHP/pdf/1997/pdf/Vol18-4-1997-5.pdf>
- EcuRed. (2013). *EcuRed*. Obtenido de <https://www.ecured.cu/Archivo:Black1.jpg>
- Genectics Home Reference. (2018). Obtenido de <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/diamond-blackfan-anemia#inheritance>
- JUAN TORDECILLA C., A. V. (2009). *Scielo* . Obtenido de https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062009000600007
- Llanos, F. S. (2018). *beBee Producer* . Obtenido de <https://www.beebe.com/producer/@fernando-santa-isabel-llanos/enfermedades-raras-er-anemia-blackfan-diamond>
- National Center for Advancing Translational Sciences . (2017). *GARD*. Obtenido de <https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/12933/anemia-de-diamond-blackfan>
- Orphanet . (2009). *Orphanet* . Obtenido de https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=124

- Revista Médica de Risaralda. (2017). *Dialnet*. Obtenido de file:///C:/Users/DELL/Downloads/v23n1a10.pdf
- tuotromedico. (2018). Obtenido de <https://www.tuotromedico.com/temas/anemia-de-blackfan-diamond.htm#apartDenominacion>
- Universidad Francisco Marroquín . (2008). Obtenido de <https://medicina.ufm.edu/eponimo/anemia-de-blackfan-diamond/>
- VESALIUS PHARMA. (2013). *VESALIUS PHARMA*. Obtenido de <http://www.vesaliuspharma.com/index.php/investigacion/linea-humana/enfermedades-huerfanas/item/191-anemia-de-diamond-blackfan>