

Anemias aplásticas congénitas^(*)

Por los Dres.:

ERNESTO DE LA TORRE MONTEJO,^(**) JOSE M. GONZALEZ GRIEGO^(***)
WILFREDO TORRES IRIEAR^(****) Y DORA SEGAL^(*****)

Desde la publicación por *Fanconi* en 1927, de una anemia asociada a leucopenia y trombocitopenia con anomalías múltiples, casos similares han sido reportados desde diferentes áreas del mundo.¹ En 1938 *Blackfan* y *Diamond*² describieron una variedad de anemia más bien hipoplástica que aplástica sin trombocitopenia ni leucopenia evidente, de aparición temprana y que desde entonces ha sido conocida por distintos nombres: anemia hipoplástica congénita, eritrogenesis imperfecta, anemia pura eritrocitaria, etc. Es el propósito de este trabajo reportar tres casos de anemia tipo *Fanconi* y un caso de anemia hipoplástica con observaciones pertinentes al diagnóstico y tratamiento de las mismas.

(*) Trabajo presentado en el XI Congreso Médico y VII Estomatológico Nacional, celebrado en la Habana del 23 al 26 de febrero de 1966.

(**) Especialista en Pediatría, Hospital Infantil "William Soler", Reparto Altahabana, Habana, Cuba.

(***) Ex-Interno del Hospital Infantil "William Soler", actualmente en el Hospital de Banes, Oriente, Cuba.

(****) Del Departamento de Hematología del Hospital Infantil "William Soler", actualmente en el Centro Nacional de Investigaciones de Ciencias Médicas, Reparto Cubanacán, Habana, Cuba.

(*****) Del Departamento de Hematología del Hospital Infantil "William Soler", Reparto Altahabana, Habana, Cuba.

CASO N° 1 C.S.

Primer ingreso: H.C.: Fue ingresado a los dos años, aunque los padres refieren que "siempre" lo habían notado pálido. Transfundido a los cuatro meses.

Antecedentes de importancia: Padres, primos hermanos. Dos hermanos sin anemia.

Datos positivos al examen físico: Pálidez cutáneomucosa, retardo ponderal, circunferencia cefálica en límite inferior normal. Estrabismo, soplo funcional.

Exámenes complementarios: Anemia leucopenia, trombocitopenia, reticulocitos: 1.6%. Eritro: 65 mm., Hierro sérico: 124 mcg. Telecardiograma: cardiomegalia, Pielografía y radiología ósea normal, ECG: esencialmente normal. Medulograma: médula en general hipocelular con depresión megacariopoyética y porcentaje normal de las series eritro y granulopoyético.

Evolución: Fue transfundido. Adquirió sarampión en la Sala. La hemoglobina fue elevada a 11 g. con transfusiones para realizar biopsia de costilla. Ya con la hemoglobina a ese nivel se administró Prednisona por dos meses. Suspensión de la Prednisona. Aparecieron posteriormente manifestaciones hemorrágicas. De nuevo, tratamiento con Prednisona, desapareciendo las manifestaciones hemorrágicas, persistió la trom-

bocitopenia. Un nuevo medulograma esencialmente igual al anterior con aumento del porcentaje de linfocitos. Alta a los siete meses de ingresado con 5 mg. de Prednisona al día, que tomó por un mes.

CASO No. 1 C.S.

Segundo ingreso: Reingresa a las 10 semanas con marcada palidez cutáneo-mucosa. El examen físico no presentaba variación esencial con respecto al anterior ingreso.

Exámenes complementarios: Anemia (Hb. 3.5 g.), Trombocitopenia (15,000 plaquetas), Leuco (5000-6000) p.m.c., Hemoglobina fetal: 5%, Reticulocitos: 1 por ciento.

Evolución: Transfundido en varias ocasiones. Petequias y equimosis. Trata-



Fig. 1. Médula ósea por 100. Caso No. 1 C. S. Segundo ingreso. Médula en porción gruesa de la lámina; poca celularidad.

miento con gluconato ferroso, ácido fólico y ácido ascórbico por dos meses sin éxito. Se comienza tratamiento con Prednisona, la hemoglobina asciende, persiste la trombocitopenia con manifestaciones hemorrágicas. Se añade Durabolin al tratamiento. Se mantiene corregida la anemia, persiste la trombocitopenia. Desarrollo de hipertrichosis, crecimiento del pene y vello pubiano. Se realizan tres medulogramas, el primero esencialmente igual a los anteriores, los dos restantes: depresión de los tres sistemas. (Fig. No. 1). Biopsia de costilla, celularidad disminuida, con depresión megacariopoyética. Alta 12 meses después con 5 mg. de Prednisona diarios. (Fig. No. 2). (Véase pág. 405).

CASO No. 1. C.S.

Tercer ingreso: Reingresa aproximadamente tres meses después, estado cataral y epistaxis.

Examen físico: Palidez moderada, equimosis en extremidades, pequeña mancha hiperocrómica en el antebrazo derecho. Estrabismo.

Exámenes complementarios: Anemia (Hb. 6.4), Leucopenia (3,550), Trombocitopenia (6,000 plaquetas).

Evolución: Tratado con antibióticos. Se realizó tratamiento conjuntamente con Prednisona y Dianabol, produciéndose una magnífica respuesta. (Fig. No. 3). Persistió la trombocitopenia. Alta a los tres meses con dosis de mantenimiento de Prednisona y Dianabol. (Fig. No. 4).

CASO No. 2 N.H.

Historia de la enfermedad: Ingres a la edad de 8 años. (Fig. No. 5). El paciente había sido notado por la madre con poco desarrollo. Un mes antes de su ingreso fue ingresado en el Hospital

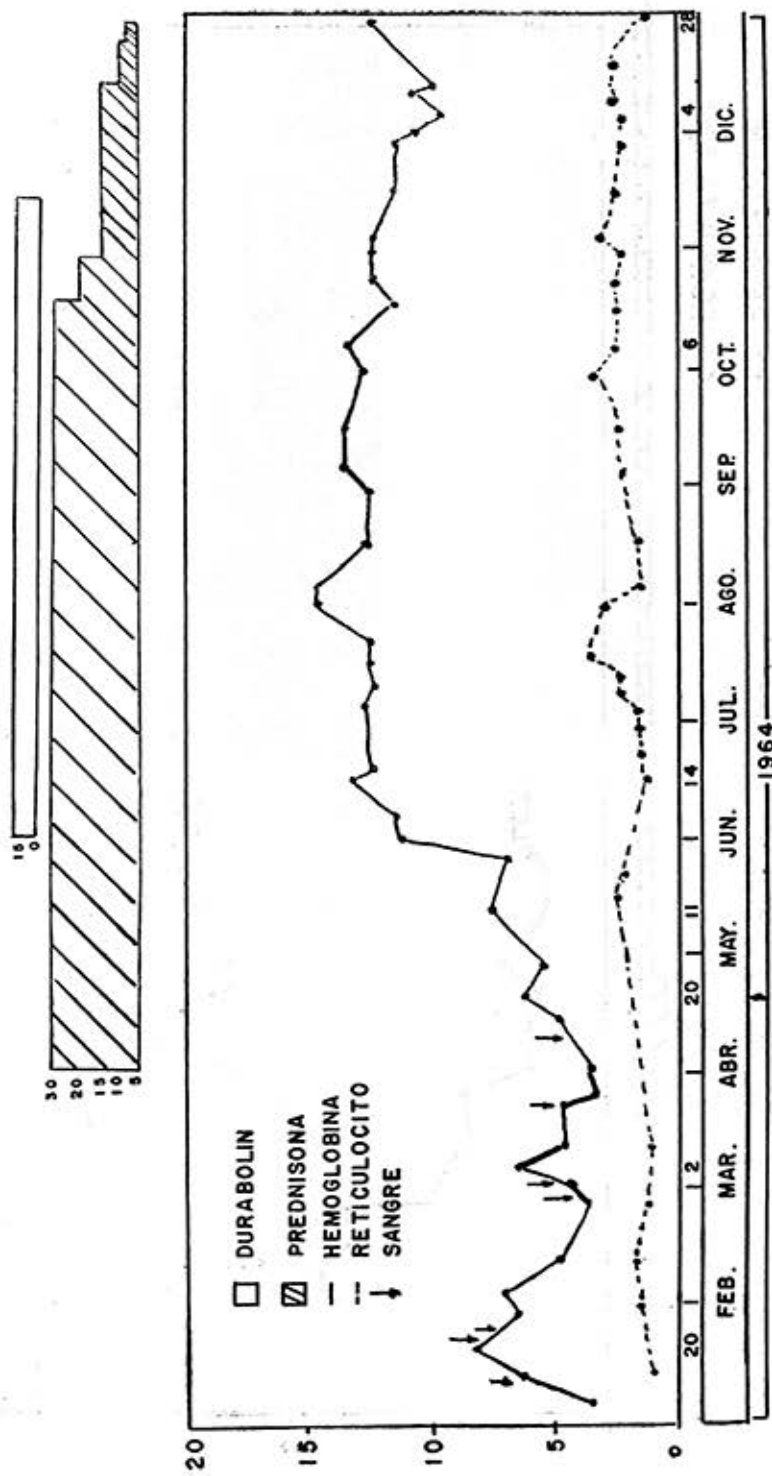


Fig. 2. Caso No. 1. C. S. Segundo ingreso. Representación gráfica de la respuesta de hemoglobina y reticulocitos al tratamiento.

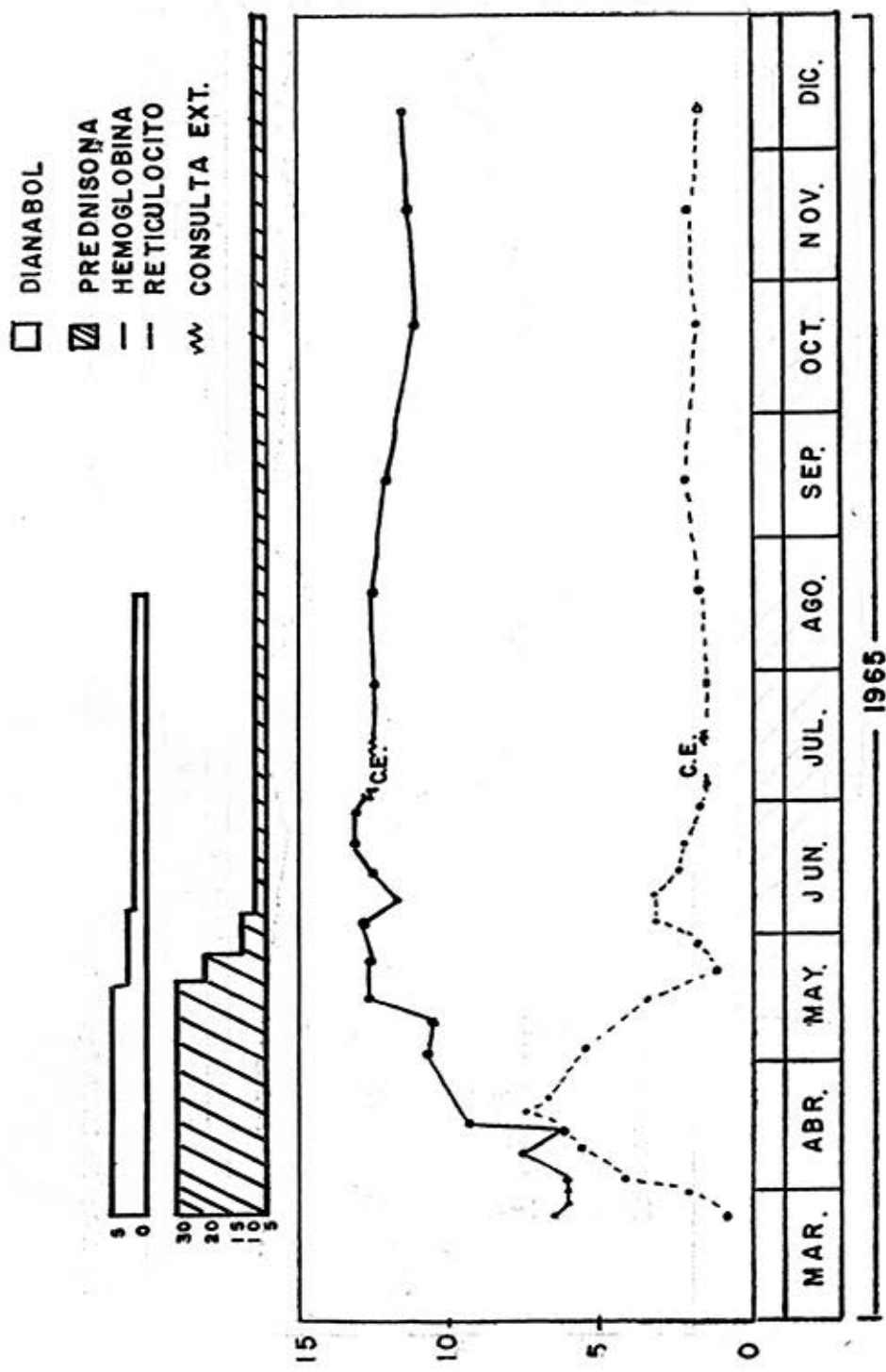


Fig. 3. Caso No. 1. C. S. Tercer ingreso. Representación gráfica de la respuesta de hemoglobina y reticulocitos al tratamiento.



Fig. 4. Fotografía reciente del Caso No. 1. C.S. No: e estrabismo.

Anti-Infecioso de la Habana, por posible hepatitis. A su egreso es notado pálido y referido a este Centro donde queda ingresado.

Antecedentes de importancia: Una hermana es saludable, no anemia.

Datos positivos al examen físico: Retardo pondoestatural C.C.: 49.5 cm. Palidez cutáneomucosa. Escoliosis. Ausencia de la última falange del dedo pulgar de la mano izquierda, con incurvación del dedo pequeño de ambas manos. Línea transversa palmar.

Exámenes complementarios: Anemia, leucopenia, trombocitopenia. Reticulocitos: 1.8. Eritro: 60. Hierro sérico: 88 mcg. Electroforesis de hemoglobina-AA. Resistencia globular normal. Telecar-



Fig. 5. Fotografía del Caso No. 2. N. H. Note ausencia de la falange del dedo pulgar de la mano derecha. Crecimiento de vello pubiano post-tratamiento anabólico.

diograma: moderada cardiomegalia. E. GG.: normal. Estudio radiológico: escoliosis dorsal alta, hemivértebra. Hipoplasia de partes blandas y elementos óseos del primer dedo de la mano izquierda. (Figs. 6 y 7). Hipoplasia renal derecha. P.B.I.: 4.1 mcg. Supervivencia de hemáticos: 84 días. Medulograma: se realizaron dos a intervalos de 3 días, en uno de ellos la celularidad disminuida, en el otro aparecía normal. Sistema Megacariopoyético deprimido, Eritropoyético normal en porcentaje. (Fig. 8). Granulopoyético desviado a la izquierda.

Evolución: En las primeras semanas que siguieron al ingreso presentó infección respiratoria que fue adecuadamen-

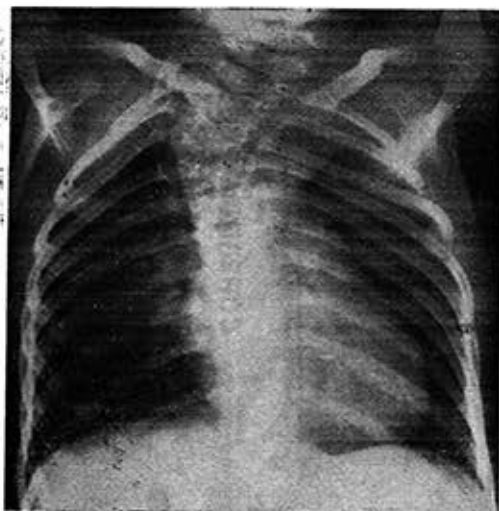


Fig. 6. Placa de tórax. Caso No. 2. N. H. Hemivértebra con escoliosis y asimetría torácica.

te tratada con antibióticos. Adquirió varicelas. A las seis semanas controlada la infección se comenzó tratamiento con



Fig. 8. Médula ósea por 100. Caso No. 2. N. H. Porción gruesa de la lámina. Celularidad moderadamente disminuida. No megacariocitos.

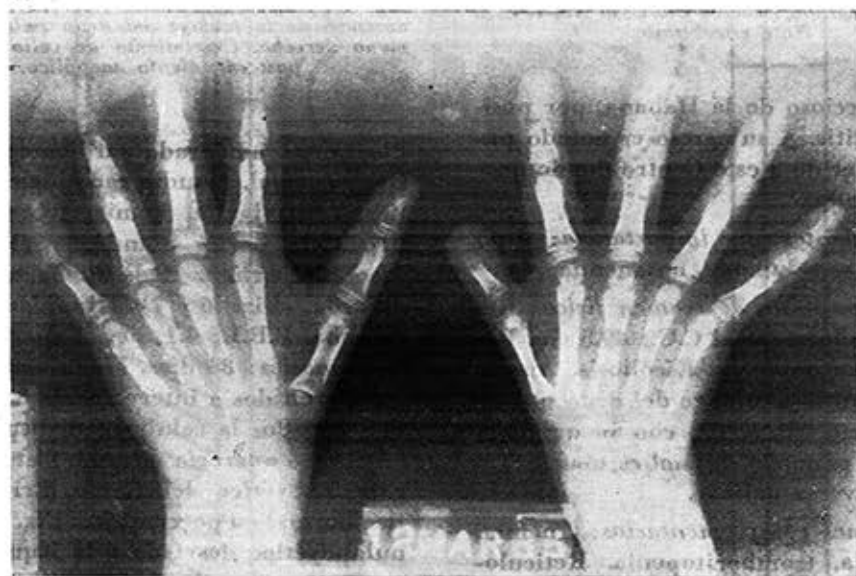


Fig. 7. Radiografía de ambas manos. Hipoplasia de la segunda falange del dedo pequeño de ambas manos. Ausencia casi total de la falange distal del dedo grueso, mano derecha. Caso No. 2. N. H.

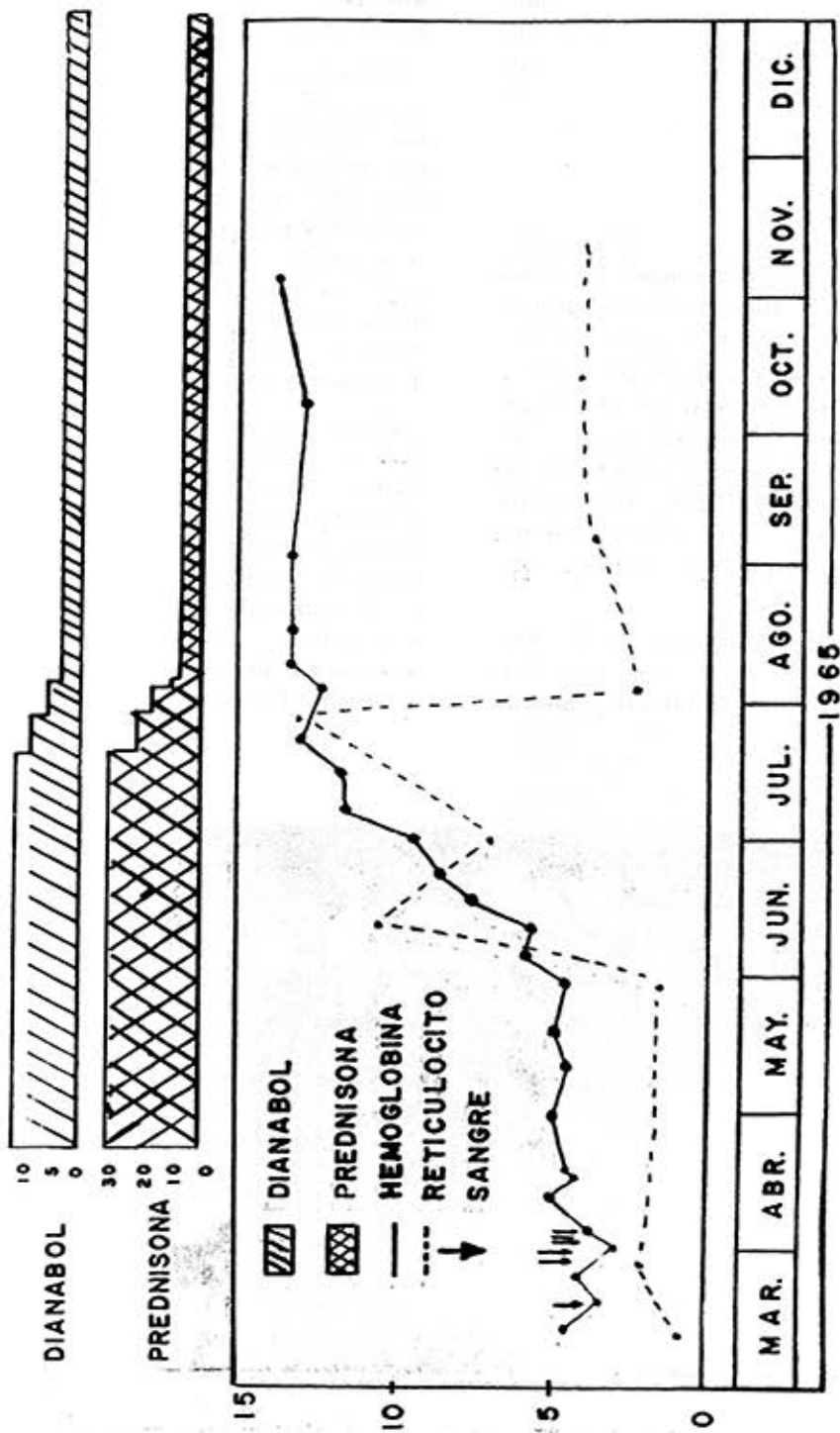


Fig. 9. Caso No. 2. N. H. Representación gráfica de la respuesta de hemoglobina y reticulocitos al tratamiento.

Dianabol y Prednisona, produciéndose en seis semanas respuesta en la Hemoglobina y reticulocitos. Dado de alta cinco meses después de su ingreso con Hemoglobina de: 12 g. Persistió la leucopenia y trombocitopenia. (Fig. No. 9).

CASO No. 3 P.F.J.

Historia de la enfermedad: Ingresa a la edad de siete años. Aunque se refiere que siempre había estado pálido, es desde un año anterior a su ingreso que la palidez es más notoria, así como que aparecen manifestaciones hemorrágicas. Ingresado en dos ocasiones en el último año, recibiendo múltiples tratamientos para la anemia y cuatro transfusiones, sin mejoría. Episodios febriles frecuentes.

Antecedentes de importancia: Un hermano de dos meses normal. Una hermana de cinco años saludable y una de

dos años con anemia que ha respondido al tratamiento. No consanguinidad.

Datos positivos al examen físico: Retardo pondoestatural. Palidez moderada. Algunas petequias y equimosis en extremidades. Pequeñas manchas café con leche en antebrazo izquierdo. Pigmentación pardusca puntiforme en parte superior del tronco. Pigmentación pardusca muy marcada en las palmas de las manos y menos evidentes en la mucosa oral. Alteraciones de las uñas de manos y pies. (Fig. No. 10).

Exámenes complementarios: Anemia (7.2 g. de Hemoglobina). Leucopenia (4,000 leucocitos). Trombocitopenia: (12,000 plaquetas). Reticulocitos: 3.4%. Hierro sérico: 98 mcg. Hemoglobina fetal: 6.5%. Estudio de metabolismo de Fe 59 compatible con anemia hipoplásica. Estudio radiológico: osteoporosis. Bifurcación del arco anterior de la sexta costilla derecha. Pielografía: normal.



Fig. 10. Fotografía de las uñas. Caso No. 3. P. F. Note distrofia de las uñas en todos los dedos.

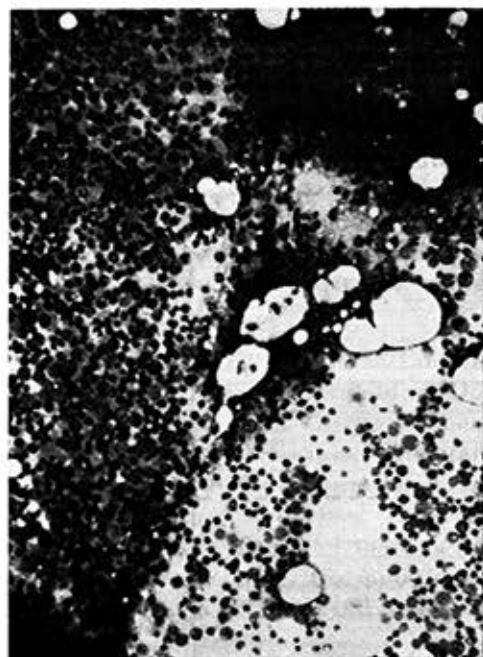


Fig. 11. Médula ósea por 100. Caso No. 3. E. F. Porción gruesa de la lámina. Celularidad normal. Ausencia de megacariocitos.

Medulograma: depresión marcada megacariopoyética con aumento del por ciento de la serie roja. (Fig. No. 11).

Evolución: Hizo durante su estancia una infección respiratoria superior que respondió adecuadamente a los antibióticos. Tres meses después de su ingreso la Hemoglobina había subido 3 g., persistiendo la leucopenia y trombocitopenia.

CASO No. 4. E.C.O. (Fig. No. 12).

Historia de la enfermedad: Ingresó a la edad de dos meses. Desde 15 días antes había sido notada pálida. Cuatro días anteriores a su ingreso fue transfundida.

Antecedentes de importancia: Madre transfundida por "anemia" un año atrás. Una hermana saludable.



Fig. 12. Fotografía de rostro. Caso No. 4. E. C.

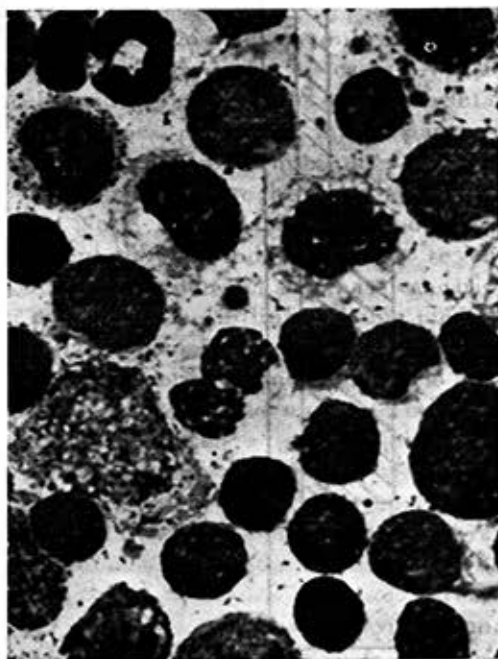


Fig. 13. Médula ósea por 1000, en inmersión. Caso No. 4. E. C. Depresión eritropoyética. Note presencia de células semejantes a linfocitos con muy escaso citoplasma, hematolisis.

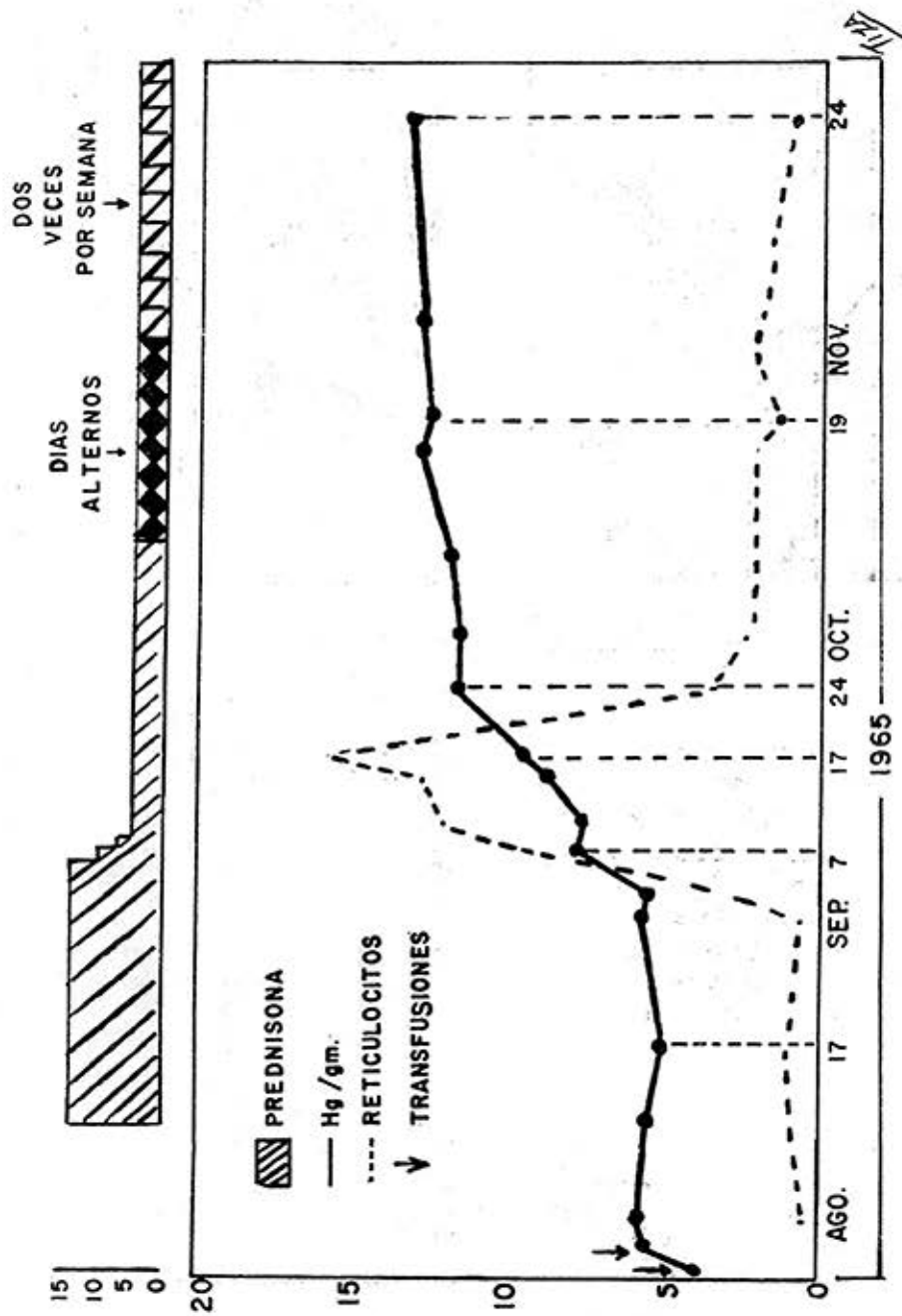


Fig. 14. Caso No. 4. E. C. Representación gráfica de la respuesta de hemoglobina reticulocitaria al tratamiento.

Datos positivos al examen físico: Marcada palidez cutáneomucosa. Hígado: 2 cm. por debajo del reborde costal.

Exámenes complementarios: Anemia (3.7 g. de Hemoglobina). Leucocitos y plaquetas normales. Hierro sérico: 174 mcg. (post-transfusión). Medulograma: depresión del sistema eritropoyético, integridad de los otros sistemas. (Fig. No. 13).

Evolución: Necesitó ser transfundido por la baja cifra de Hemoglobina. Dos semanas después de su ingreso comenzó tratamiento con Prednisona, notándose un mes después respuesta en la Hemoglobina y reticulocitos. Dado de alta tres meses después del ingreso con Hemoglobina de 12.3 g. Un medulograma al egreso mostró hiperactividad eritropoyética. (Fig. No. 14).

DISCUSION

Es indudable que la presencia de pancitopenia y anomalías múltiples, asociada a una médula hipocelular con o sin carácter familiar, rápidamente evoca el diagnóstico de anemia tipo Fanconi. No siempre, sin embargo, el cuadro es típico y se necesitan la valoración de una serie de datos para clasificar la entidad e imponer un tratamiento apropiado.

La mayor parte de los casos hacen su debut entre los cuatro y los doce años.³ En nuestro grupo de pacientes el caso No. 1 comenzó más temprano. Las anomalías múltiples fueron evidentes sobre todo en el caso No. 2 y poco sobresalientes en los casos 1 y 3. En este último sin embargo, la hiperpigmentación de las palmas de las manos y la distrofia de las uñas fueron muy características, y que nosotros sepamos, tales alteraciones ungueales no han sido reportadas en esta entidad. Las manifestaciones he-

morrágicas fueron muy discretas en los casos 2 y 3 y más evidentes en el caso No. 1.

Los tres casos han sido revalorados recientemente desde el punto de vista neurológico, encontrándose en los tres hiperreflexia cutánea abdominal y en el caso No. 3, hiperreflexia rotuliana. Los tres casos presentaron niveles de inteligencia subnormales.

No hay hasta el momento evidencia de anemia similar en otros hermanos. El hierro sérico fue normal o elevado en los tres casos y la Hemoglobina fetal tuvo valores superiores a lo normal en los tres pacientes, debe señalarse que la cifra más elevada ha sido obtenida en el caso No. 2 después de remitir la anemia. La elevación de la Hemoglobina fetal ha sido interpretada como un mecanismo de adaptación frente a una eritropoyesis inefectiva.⁴

Los hallazgos del medulograma son del mayor interés. En los casos 1 y 2, la celularidad fue variable en las distintas aspiraciones, pero en la mayor parte de ellas se encontró disminuida y en ocasiones francamente hipocelular. En el caso No. 3 la celularidad fue normal o aumentada. En todos los casos se encontró depresión del sistema megacariopoyético. La posibilidad de una médula celular en presencia de pancitopenia ha sido interpretada como la obtención casual de material de un islote celular.¹ Hoy día tienden a interpretarse estos casos más desde un punto de vista fisiológico que morfológico,⁵ interpretándose que la médula es incapaz de liberar un número adecuado de células a la circulación periférica, aunque parezca que pudiera hacerla, se trataría de una eritropoyesis inefectiva.

Desde la publicación inicial de *Shahidi y Diamond* en 1959⁶ de los efectos beneficiosos de la terapéutica combina-

da de testosterona y cortisona en la anemia aplásica, varios trabajos,⁷ incluyendo uno posterior de los propios autores,⁸ han verificado la buena respuesta originalmente obtenida. En nuestros tres casos se ha obtenido remisión de la anemia, aunque en el caso No. 1, luce que ésta pudo haberse obtenido con esteroides solamente. En ningún caso ha habido una elevación significativa del número de plaquetas, pero como ya fue señalado anteriormente, las manifestaciones hemorrágicas no han sido nunca un problema serio en nuestro grupo de pacientes. Se ha señalado la posibilidad de una mejor respuesta cuando la hipocelularidad es moderada.⁷

En el caso de la anemia hipoplástica, la aparición de anemia severa a edad temprana con depresión eritropoyética e integridad de los otros sistemas hace fácil el diagnóstico. Es lo más importante en estos casos como han señalado *Diamond y Allen*⁹ el diagnóstico precoz, pues la posibilidad de una buena respuesta al tratamiento con Prednisona está estrechamente relacionada a la precocidad de instauración de este tratamiento. En nuestro caso esto quedó bien evidenciado obteniéndose una magnifi-

ca respuesta que persiste con dosis mínima de mantenimiento de Prednisona.

RESUMEN

Se presentan tres casos de anemia aplásica congénita. Solamente uno de los tres casos presentó anomalías múltiples como nota sobresaliente del cuadro clínico. En los otros dos casos, estrabismo en uno, e hiperpigmentación y distrofia de las uñas en el otro, eran las alteraciones acompañantes de la pancitopenia. La alteración de las uñas hasta donde sabemos, no ha sido reportada en esta entidad.

Se hace referencia a los hallazgos del Laboratorio, en especial al medulograma. Se señala la posibilidad de encontrar pancitopenia y médula normo o hipercelular, ofreciéndose la explicación de esta situación de acuerdo a los conceptos actuales.

Se evidencia la corrección de la anemia con la terapéutica combinada de anabólicos y Prednisona.

Se presenta un caso de anemia hipoplástica en un mestizo con magníficas respuestas a la terapéutica con Prednisona.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—*Dawson, J. P.*: Congenital Pancytopenia Associated with Multiple Congenital Anomalies. (Fanconi Type) *Pediatrics* 15: 325, 1955.
- 2.—*Diamond, L. K. and Blackfan, K. D.*: *Am. J. Dis. of Child* 56: 464, 1938.
- 3.—*Smith, C. H.*: *Blood Disease in Infancy and Childhood*, St. Louis. Pág. 192, The C. V. Mosby.
- 4.—*Wintrobe, M. M.*: *Clinical Hematology* ed. 5, Philadelphia, 1961. Lea and Febiger.
- 5.—*Harris, J. W.*: *The Red Cell*. Harvard, University Press. Pág. 1963.
- 6.—*Shahidi, N. T. and Diamond, L. K.*: Testosterona Induced Remissions in Aplastic Anemia *A.M.A. J. Dis. Child.* 98: 293, 1959.
- 7.—*Desposito, F., Akatsuke, J., Thatcher, L. G. and Smith, N. J.*: Bone Marrow Failure in Pediatric Patients. *The Journal of Pediatrics.* 64: 683, 1964.
- 8.—*Shahidi, N. T. and Diamond, L. K.*: Testosterona Induced Remission in Aplastic Anemia of Both acquired and Congenital Types: Further observations in 24 cases. *New England J. Med.* 264: 953, 1961.
- 9.—*Allen, D. M. and Diamond, L. K.*: Congenital (Erythroid) Hipoplastic Anemia *Am. J. Dis. of Child.* 102: 162, 1961.