

Anemia de Blackfan-Diamond y Síndrome de Ehlers Danlos Tipo IV. Presentación de un caso. Blackfan-Diamond anemia And Syndrome of Ehlers Danlos type IV. Presentation of case.

Josefa Valeriana Díaz Martínez(1), José Bustelo Águila(2), Vivian Couce Herrera(3), Ulises Lima(4), Marisabel Delgado Quintero(5).

Resumen

La anemia Hipoplásica Eritroide Congénita o Síndrome de Blackfan-Diamond es una enfermedad poco frecuente, se caracteriza por baja talla, anemia normocítica normocrómica severa con reticulopenia e hipoplasia eritroide. Puede presentar defectos vasculares, esqueléticos y dismorfias faciales que se evidencian antes del año de edad. El Síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV es un trastorno hereditario del tejido conectivo con manifestaciones clínicas muy variadas y formas de moderada a severa, con hiperlaxitud de la piel e hipermovilidad articular y fragilidad del sistema vascular afectando múltiples órganos y sistemas con elevado índice de mortalidad. Reportamos un caso de un paciente de 15 años de edad que debutó a los 3 meses de nacido con una anemia Hipoplásica Eritroide Congénita y un Síndrome de Ehlers-Danlos, ha recibido tratamiento con glóbulos y prednisona y tiene una evolución satisfactoria a pesar de presentar estas dos entidades clínicas.

Palabras clave: SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS, ANEMIA HIPOPLÁSICA ERITROIDE CONGÉNITA/BLACKFAND-DIAMOND.

- 1.- Especialista de Primer Grado en Pediatría con perfil Hematológico.
- 2.- Especialista de Segundo Grado en Pediatría. Profesor Asistente.
- 3.- Especialista de Primer grado en Pediatría.
- 4.- Especialista de Primer Grado en Genética.
- 5.- Especialista de Primer Grado en Pediatría con perfil en Cardiología.

Introducción

También conocida como anemia hipoplásica eritroide congénita, el Síndrome de Blackfan- Diamond se presenta en el curso del primer año de vida, habitualmente entre las 4 y 6 semanas del nacimiento. Es una eritroblastopenia pura, de instauración lenta. El origen de la enfermedad radica en una alteración madurativa de la célula madre de la eritropoyesis de origen genético. La presentación familiar ocurre en el 15 % de los casos. La herencia puede ser autosómica dominante (AD) en unos y autosómica recesiva (AR) en otros. (1)

Clínicamente se manifiesta por una anemia severa presente al nacer en el 10 % de los casos, que se evidencia en el 90 % restante antes del año de edad. La anemia es de tipo normocítica normocrómica con reticulopenia e hipoplasia eritroide. Además pueden presentar palidez, letargia, irritabilidad, insuficiencia cardíaca, macrocefalia o microcefalia, micrognatia, macroglosia, fontanelas aumentadas de tamaño, dimorfismos faciales (13%), alteraciones de las extremidades superiores (10 %): eminencia tenar aplanada, disminución del radio, dedos supernumerarios, ausencia de los pulgares o pulgares trifalángicos, alteraciones oculares (7%): cataratas, glaucoma, hipertelorismo y escleróticas azules, alteraciones renales (4%): aplasia o agenesia de un riñón, riñón en herradura y otras alteraciones como escápula prominente, acortamiento anormal del cuello (fusión de vértebras cervicales), defectos congénitos del corazón, retraso del crecimiento de la pubertad y frecuente asociación con Diabetes, Leucemia y Timomas. (2,3)

El 30 % de los pacientes tienen remisión espontánea entre los 3 meses a los 16 años después del diagnóstico y alrededor del 50 al 70 % de ellos responden rápidamente al uso de esteroides.(1)

Por su parte el Síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV (también conocido como acrogeria y cutis hiperelástico) es considerado un trastorno hereditario del tejido conectivo. Las manifestaciones clínicas de este defecto son muy heterogéneas, existiendo formas moderadas y severas con patrón AR y otras formas AD con menor grado de severidad. (1,4) Hay tendencia a las rupturas arteriales, piel fina, ojos

prominentes con apariencia "despierta", venas tortuosas, cutis laxa e hipermovilidad articular.(4) El diagnóstico se sospecha en pacientes con manifestaciones clínicas y una historia familiar, pero se confirma con el cultivo de los fibroblastos de la piel de la persona afectada y la demostración de un defecto en el metabolismo del colágeno tipo III. Raramente puede presentarse con una perforación de colon o rotura de las arterias principales y de los órganos internos en edad joven.(5)

Asociado a este defecto se han descrito numerosas mutaciones localizadas en el gen del colágeno tipo III mapeado a nivel del brazo largo del cromosoma 2, en la posición 31.

Se caracteriza por una marcada fragilidad del sistema vascular, el individuo es más bajo que la media, la piel de la espalda y las manos envejece prematuramente, los ojos muy espaciados, nariz estrecha, los lóbulos de las orejas atrofiados y el pelo es fino. Son comunes los aneurismas de las arterias largas y de tamaño medio. (6)

Estudios de 20 años de experiencia en el diagnóstico y clasificación de pacientes con Síndrome de Ehlers-Danlos señalan que acompañando a las lesiones vasculares y la hipermovilidad de las articulaciones pueden presentarse lesiones de múltiples órganos y sistemas como útero, corazón, intestino, etc., que explica el alto índice de mortalidad (51 % antes de los 40 años de edad) El tipo IV es la forma más seria.(7) También presentan manifestaciones orales: mucosa frágil, tejido periodontal con fragilidad de las encías o hemorragias difíciles de controlar, hipoplasia de los esmaltes, lengua muy flexible (el 50 % de los pacientes pueden tocarse la punta de la nariz con ella), paladar arqueado y algunos presentan dislocación recurrente temporomandibular. (8,9) Otros casos han tenido asociado ligeros periodontitis. (10) En la mujer es muy riesgoso con serias consecuencias el pseudoxanthoma elástico y el embarazo asociado al síndrome de Ehlers-Danlos. (11)

A través de INFOMED se revisó la bibliografía médica (CUMED, LILACS, MEDLINE, LIS CUBA y WHOLIS) no encontrándose evidencias de ningún caso similar publicado (portador de ambas enfermedades) por lo que pretendemos presentar el caso de un niño portador de una Anemia Hipoplásica Eritroide Congénita y un Síndrome de Ehlers-Danlos que ha evolucionado satisfactoriamente y es en la actualidad un adolescente de 15 años.

Desarrollo

Paciente Y.E.P., masculino, blanco, que a los 3 meses de edad presenta anemia normocítica-normocrómica severa. Al examen físico presenta palidez cutáneo mucosa, cutis laxa, hematomas producidos por traumatismos ligeros, En la cara se observa una expresión inteligente, hipertelorismo, labio superior grueso, micrognatia y paladar ojival. Hay además hiperlaxitud de las articulaciones e hipoplasia tenar.

Complementarios: Hemoglobina 40 g/l, conteo de reticulocitos disminuidos, recuento de leucocitos y plaquetas normales, constantes corpusculares normocíticas-normocrómicas, hemoglobina fetal aumentada, hierro sérico aumentado, hipogammaglobulinemia.

Medulograma: Celularidad aumentada, sistema granulopoyético integro, sistema megacariopoyético integro, sistema eritropoyético con hipoplasia eritroide, proeritroblastos inmaduros.

Cromatina sexual: Varón; cariotipo 46,XY.

Fondo de ojo normal.

Tratamiento: Recibió prednisona a dosis de 2 mg x Kg x día con buena respuesta, la corticosensibilidad se reporta entre el 60 y 70 % de los casos (1,12). Transfusiones de glóbulos a 10 ml x Kg x dosis, sin que llegara a convertirse en un paciente con dependencia transfusional ya que no es corticoresistente.(1,13).

Afortunadamente no ha presentado hemorragias gastrointestinales, perforación de colon ni rupturas viscerales como han sido reportados en otros trabajos. (14)

En estudios cubanos de 11 familias con caracteres del Síndrome de Ehlers Danlos reportan el paladar ojival como un hallazgo clínico constante en todos los pacientes (15)

Y en estas familias la forma de transmisión genética de los caracteres es autonómica dominante con penetración variable.

La hiperlaxitud e hipermovilidad de las articulaciones, presente en nuestro paciente, se corresponde con las alteraciones genéticas de la fibra colágena que predisponen a inestabilidad, dolor y osteoartritis de las articulaciones. (14,16)

Nuestro caso fue confirmado por biopsia de piel, es de vital importancia, una vez establecida la sospecha clínica, corroborar el diagnóstico para evitar errores, en la literatura revisada encontramos un paciente que fue diagnosticado y tratado como un hemofílico hasta los nueve años de edad, en este paciente se estableció el diagnóstico mediante el análisis del árbol genealógico que demostró que ambos padres eran portadores de la enfermedad y la biopsia de piel. (17). Se anexa el árbol genealógico de nuestro paciente.

El trasplante de médula ósea no ha sido necesario valorarlo en este paciente pues su evolución, hasta la fecha, ha sido satisfactoria.

Abstract

Congenital erythroblastic or Hypoplastic anemia or Syndrome of Blackfan-Diamond is a little frequent disease, which is characterized by low stature, erythroblastic severe monocytic anemia with reticulopenia and hypoplasia. It can present vascular and skeletal defects, and dimorphism face that developed before the year of age. The Syndrome of Ehlers-Danlos type IV is a hereditary disorder of the connective tissue with very varied clinical manifestations and forms from moderate to severe, with increased elasticity of the skin and articular hyper-mobility and fragility of the vascular system, multiple organs and systems being affected with high mortality rate. We present the case of a 15 year old patient who made his debut at three mo of age, born with congenital Hypoplastic anemia and syndrome of Ehlers-Danlos. He has received treatment with globules and prednisone and had a satisfactory evolution in spite of presenting these two clinical entities

Referencias Bibliograficas

1. Cruz M, Vela E. Anemias en: Cruz M. Manual de Pediatría. 1ra Ed. Ergon, Madrid, 2003: 655-662.
- 2 Hoffman R. Hematology: Basis principles and practices. 3ra ed. Churchill-Livings Tone. Nueva York, 1999.
- 3 Nathan DG, Orkin SH. Hematology of infancy and childhood. 5ta Ed. Saunders. Filadelfia, 1998.
5. Pacheco JB, Cota RJ, López DO, Reis M. Síndrome de Ehlers-Danlos asociado a anomalías de arterias pulmonares e sistémicas. Rev bras ecocardiogr 2006; 19(1): 59-64.
- 6 López DO, Pacheco J, Mangioni J, Reis M. Síndrome de Ehlers Danlos asociado a anomalías vasculares. Rev bras ecocardiogr 2005; 18(4): 202-205.
- 7 Jiménez FP, Fuentes HM, Borbolla E. Ehlers Danlos síndrome-20 years experience with diagnosis and classification at the university skin clinic of Heidelberg. J Dtsch Dermatol Ges 2006; 4(4): 308-318.
- 8 Makareeva E, Cabral WA, Marini JC, Leikin S. Molecular mechanism of alpha 1-osteogenesis imperfecta-Ehlers Danlos syndrome unfolding of an N-anchor domain at the N-terminal end of the type collagen triple helix. J Biol Chem 2006; 281(10): 6463-70.
- 9 Thexton A. A case of Ehlers Danlos syndrome presenting with recurrent dislocation of the temporomandibular joint. Br J Oral Surg 2004; 3: 190-193.
- 10 Piero VS, Vázquez R, Vieira CM, Carakushansky G, Fores-Filho EJ. Ligneous periodontitis and Ehlers-Danlos syndrome. J Periodontol 2006; 77(1): 123-128.
- 11 Ramos E, Silva M, Cardoso Libia, Bastos G, Coelho da Silva S. Connective tissue disease pseudoxanthoma elasticum, anetoderma, and Ehlers Danlos syndrome in pregnancy. Clin Dermatol 2006; 24(2): 91-96.
- 12 Bello A, Maldonado A, González-Avila AI, et al. Tratamiento actual de la anemia de Blackfan Diamond. Bol med Hosp. Inf mex 2002; 59: 744-755.
- 13 Lick Chik KW, Lam CW, et al. Liver disease in transfusion dependent. Arch Dis Child 2002; 86: 344-347.
- 14 Bravo J. Síndrome de hiper movilidad articular: como diferenciarlo de las otras alteraciones hereditarias de la fibra colágena. Rev chil reumatol 2004; 20(1): 24-30.
- 15 Llauro RA, Pager Amarilis, Gavin Cid Ana Teresa, Thondike Francia Mérida, Hidalgo Pellicer Milagros. Síndrome de Ehlers Danlos ¿una enfermedad poco frecuente? Rev cuba pediatr 1989; 61(4): 543-551.

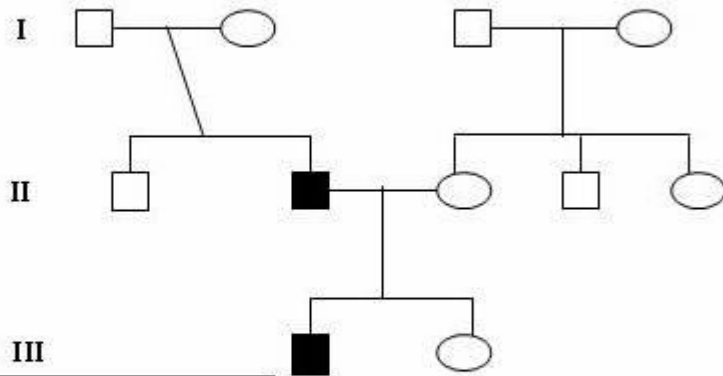
16 . Bravo J, Arteaga M, Coelho L. Utilidad de la cintigrafía en el estudio de las alteraciones hereditarias de la fibra colágena. Rev med nucl Alasbimn 2003; 6(22): 26-28.

17 LLaurado RA, Govin AT, López M, Mar J. Síndrome de Ehlers Danlos simulando una hemofilia. Rev esp pediatr 1997; 53(1): 87-90.

Anexos

**ARBOL GENEALOGICO
(EHLERS DANLOS)**

Generaciones:



Clave:
Varones:
Hembras:
En negrita: Personas afectadas