

Anaya Aznar P, López-Santamaría Castro C, Campano Val F, Casado Calderón MS, Alonso Escobar N, Restrepo Correa JC, Guillen Sarmiento C, Cobos González E, Moreno Carretero C, Morán Jiménez MJ, Moreno Risco B, Vagace Valero JM, Ramos Fernández de Soria R, Crespo Nuñez C, Cabanillas Nuñez, Y. De la Maya Retamar MD, Groiss Buiza J.

Servicio de Hematología, Servicio de Medicina Interna Hospital Universitario de Badajoz, Instituto de Investigación Sanitaria, Hospital 12 de Octubre, Madrid.

INTRODUCCIÓN

Las anemias diseritropoyéticas congénitas (ADC) son un grupo de desórdenes hereditarios poco frecuentes caracterizados por eritropoyesis ineficaz y marcadas anomalías morfológicas de los eritroblastos en médula ósea. La ADC tipo II es la más frecuente y puede diagnosticarse en cualquier momento de la vida. Cursa con anemia de intensidad variable con importante componente hemolítico y una respuesta reticulocitaria inapropiada. Se acompaña de ictericia (90%), esplenomegalia (70%), hepatomegalia (45%), colelitiasis y masas de eritropoyesis extramedular. El tratamiento de elección es la esplenectomía siendo las consecuencias de la sobrecarga férrica la principal complicación.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 51 años sin antecedentes previos que ingresa por **cuadro catarral y astenia muy intensa** ante mínimos esfuerzos de semanas de evolución. A la exploración física presenta aceptable estado general, tinte icterico y **hepato-esplenomegalia palpable**, sin otros signos destacables.

En control analítico, destaca una intensa **anemia macrocítica** (Hb: 3,5 g/dl, VCM 109 fl) con **reticulocitopenia, hiperbilirrubinemia** a expensas de la **indirecta, LDH muy elevada** y los datos destacados en metabolismo férrico, así como, un test de **Coombs directo negativo y haptoglobina baja**.

En el frotis de sangre periférica se observa policromasia y anisopoiquilocitosis intensa con resto de series sin alteraciones morfológicas.

Se realiza TAC toracoabdominal confirmándose **hepato-esplenomegalia masiva** (22 cm) y focos de hematopoyesis extramedular a nivel paravertebral. PET/TAC **sin afectación neoplásica**.

Con los datos obtenidos en las pruebas complementarias, se solicita valoración por Hematología. Tras **estudio HPN negativo, mutación de JAK2 y Calreticulina negativos**, se realiza aspirado, citometría y citogenética de médula ósea, siendo el estudio compatible con **ANEMIA DISERITROPOYÉTICA TIPO II**. (Figuras 1 y 2). Citometría y citogenética sin alteraciones.

Ante estos hallazgos y dada la intensidad de la anemia y esplenomegalia se le propone al paciente esplenectomía que acepta y se realiza en un 2º ingreso, tras el inicio de la pauta de vacunación.

Se completa el estudio con **test de HAM positivo** (Figura 3) y para confirmar la sospecha diagnóstica se envía estudio de mutaciones al Hospital 12 de octubre detectándose una **variante de cambio de marco de lectura en heterocigosis en el gen SEC23B**. Se detecta **intensa sobrecarga férrica en RMN hepática y cardíaca** iniciándose tratamiento quelante con **Desferasirox**. Inicialmente presenta hiperglucemias de difícil control con antidiabéticos e insulina probablemente debido a la destrucción de las células β por la sobrecarga férrica a nivel pancreático.

Actualmente el paciente continúa tratamiento y seguimiento en consultas externas de Hematología, presenta analítica normal con buenos controles de ferritina.

ANALÍTICA:

- **Hemograma:** Hb **3.5gr**, HTO 9.8%, **VCM 109fl**, Leucocitos 2.200/mm³ (N:1200/mm³, L: 300/mm³). Plaquetas 61.000/mm³. **Reticulocitos absolutos 8.500/mm³**.

Frotis SP: **Intensa anisopoiquilocitosis, con macroovalocitos, dacriocitos, poiquilocitos, escasos (<1%) fragmentos. Trombopenia. Algún granulocito hipersegmentado. No se observan células inmaduras ni eritroblastos.**

- Coagulación: AP 41%, INR 1.77, TTPA 37 seg, Fibrinógeno derivado 165 mg/dl.

- Bioquímica: FG > 60ml/min, Cr 1.06mg/dl, Proteínas normales, **Bilirrubina total 1.6 mg/dl (Bi directa 0.9mg/dl)**, **LDH 4345 UI/l**, GOT 43 UI/l, GPT 44 UI/l, Fosfatasa alcalina 93 UI/l.

PCR13.36mg/l. **Ac. Fólico 1.42 ng/dl**, Hidroxicoalamina 607 pg/dl.

- **Metabolismo férrico:** **Hierro 200 ug/dl**, **Ferritina 4605 ng/ml**, Transferrina 156 mg/dl, IST 102.56%.

- **Inmunoproteínas:** IgG 1710 mg/dl, IgM 118 mg/dl, IgA 321 mg/dl.

- **Proteínograma:** Fracción alfa 2 y beta 1 disminuidas porcentualmente posiblemente debido al aumento de la fracción gamma. Fracción beta 2 elevada debido a solaparse con la fracción gamma elevada. Fracción gamma de aspecto policlonal.

- **ASPIRADO MÉDULA ÓSEA:** se observa una **intensa hiperplasia eritroide con eritroblastos ortocromos** con abundantes alteraciones: bi/trinuclearidad, picnosis nuclear, mamelones y cariorexis. La serie granulocítica es morfológicamente normal. Recuento porcentual: serie roja 80%, serie granulocítica: 18%, linfocitos 1% y blastos 1%. Estudio compatible con **anemia diseritropoyética tipo II**. Tinción de Perls: **macrófagos intensamente cargados de hemosiderina**.

- **BIOPSIA MÉDULA ÓSEA:** cilindro osteomedular hiper celular constituido de forma muy predominante por serie roja con presencia de escasos cambios megaloblastoides y ocasionales formas binucleadas. La serie mielóide es escasa, mejor valorada en estudio IHQ con MPO, conservando patrón madurativo. Serie megacariocítica sin rasgos displásicos. No se evidencia aumento de la trama reticulínica. Los **hallazgos son sugestivos de proceso anémico**, perteneciente al grupo de anemias macrocíticas, a correlacionar con datos clínicos del aspirado.

PRUEBAS DE IMAGEN:

- **TAC toraco-abdominal:**

Adenopatías mediastínicas pretraqueales y prevasculares, de hasta 12mm. **Marcada hepato-esplenomegalia**, con bazo de 22cm. Presencia de **lesiones hiper captantes paravertebrales dorsales bajas**, no homogéneas, ovaladas, de 6 y 2,5 cms, compatibles con metástasis/**focos de hematopoyesis**.

- **PET-TAC:** Hepatoesplenomegalia de gran tamaño con adenopatías mediastínicas, retroperitoneales e inguinales, todas normometabólicas, que **no sugieren etiología neoplásica**.

- **RNM hepática y cardíaca:** se demuestra **importante sobrecarga férrica a nivel hepático, siendo moderada a nivel cardíaco**.

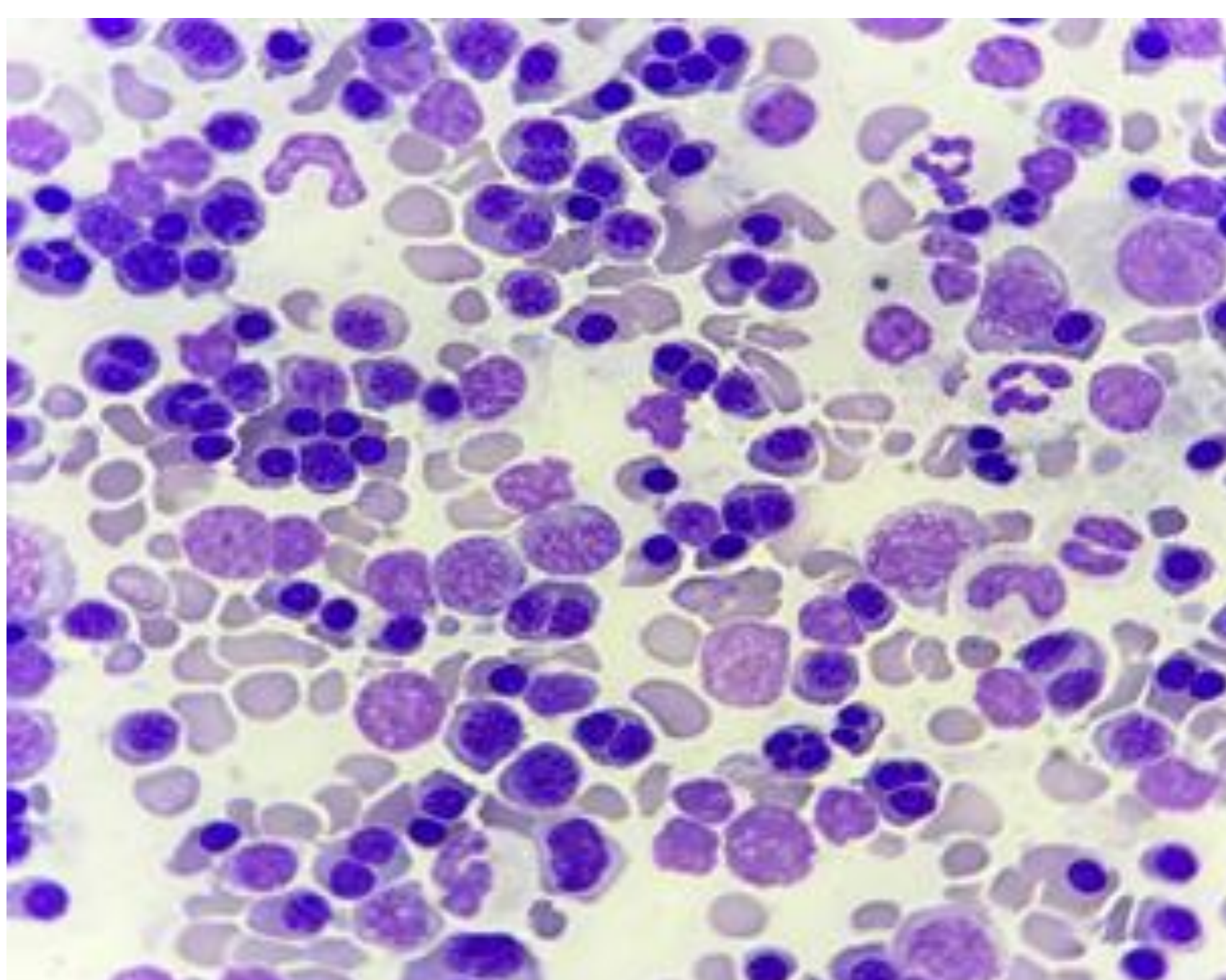


Figura 1

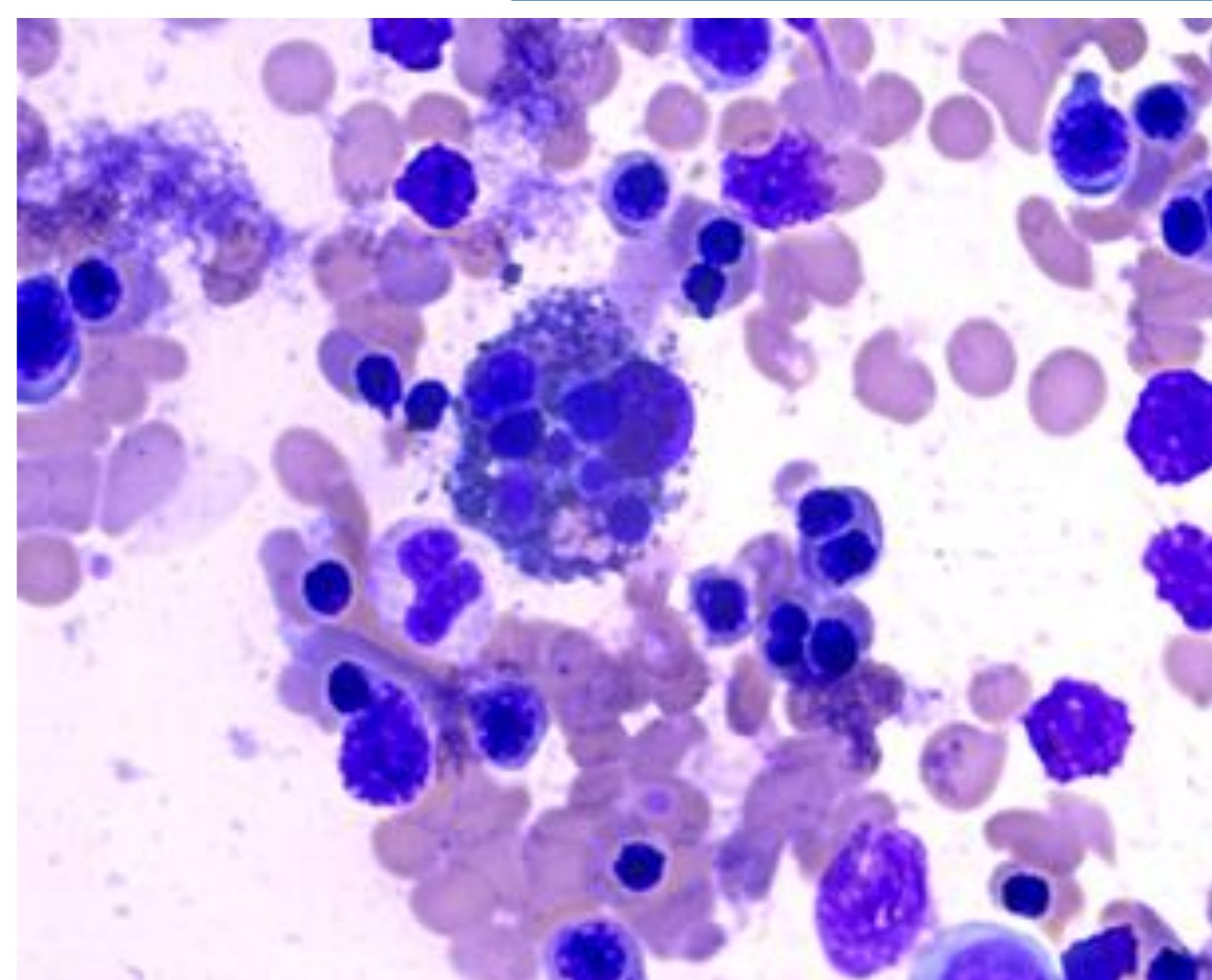


Figura 2

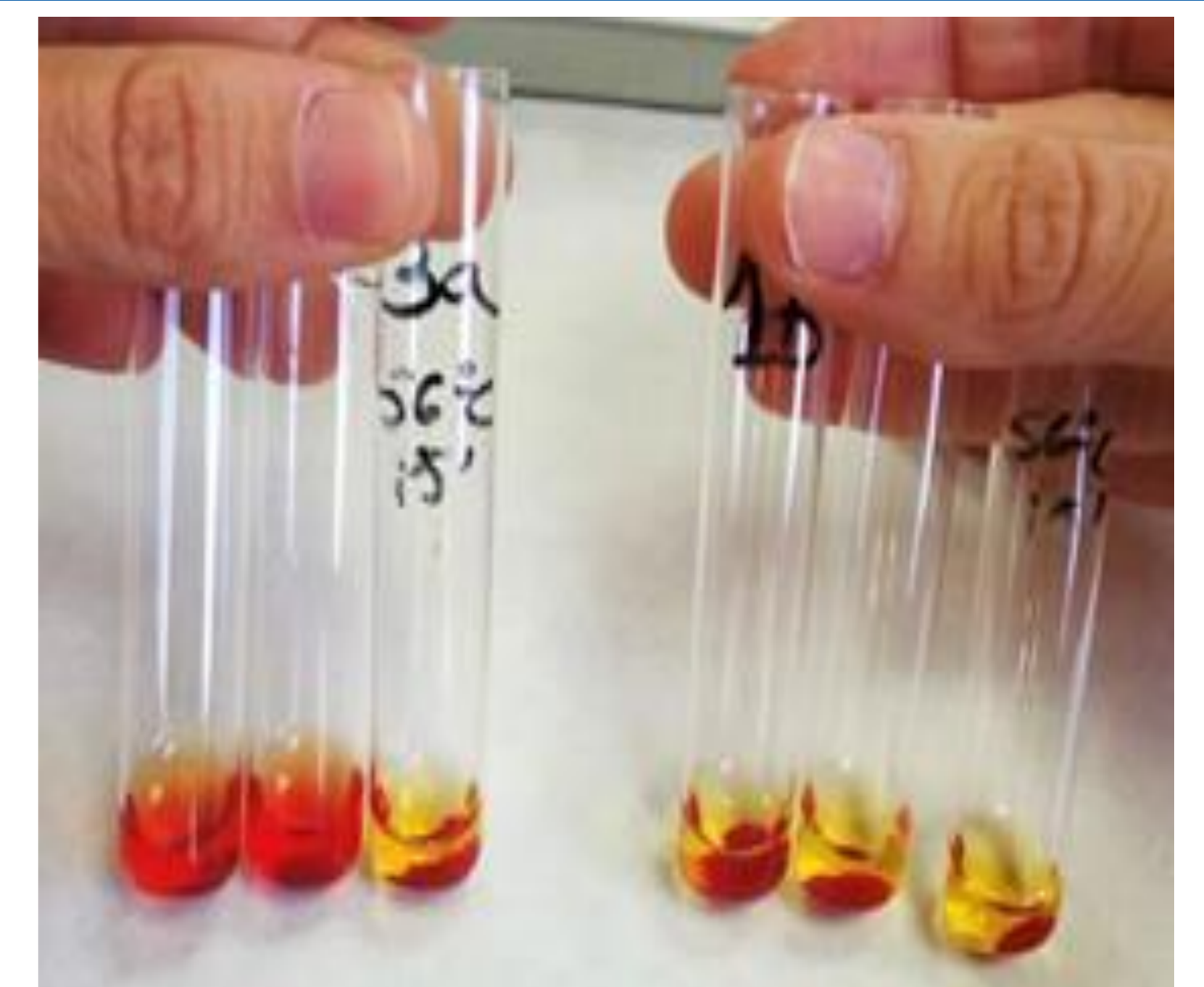


Figura 3

CONCLUSIONES

Las ADC son entidades infrecuentes y heterogéneas que requieren una alta sospecha clínica para su diagnóstico. El diagnóstico inicial se basa en la morfología eritroide en médula ósea, si bien los estudios genéticos son confirmatorios. El tratamiento dependerá de la severidad de la anemia y la supervivencia está determinada por el óptimo control de la sobrecarga férrica.

- Horta-herrera S, Morado-arias M, Lemes-castellano A, Abio-calvete M. Clinical and genetic features of congenital dyserythropoietic anemia (CDA). *Eur J Haematol*. 2018 Sep;101(3):368-378.
- Antonella Gambale, Achille Iolascon, Immacolata Andolfo & Roberta Russo. Diagnosis and management of congenital dyserythropoietic anemias, *Expert Review of Hematology*. 2016; 9:3, 283-296.
- Dukka S, et al. The diagnostic challenge of congenital dyserythropoietic anaemia: two cases of 'CDA type II'. *J Clin Pathol* 2014;67:367-369

