Eritroblastopenia Transitoria de la Infancia: Presentación de Tres Casos Clínicos

JUAN TORDECILLA C.^{1,2}, ÁLVARO VEGA G.³, ROCÍO TORDECILLA F.³

1. Pediatra Hemato-Oncólogo, Clínica Santa María.
2. Profesor Asistente de Pediatría, Universidad de Chile.
3. Internos de Medicina, Universidad de Chile.

ABSTRACT

Transient Childhood Erythroblastopenia: Three Cases and a Literature Review

Transient childhood erythroblastopenia is a benign hematological condition, characterized by non-regenerative anemia and transient marrow aplasia. It is seen among post-viral infected children 1 through 14 years of age. Incidence is 4 in 100,000, and recovery is shown in 2-4 weeks. **Objective:** Three cases are presented, as a reminder due to low incidence, limited national literature and need for review of this subject. **Clinical cases:** Three patients, 1-4 years old, with similar symptoms including severe anemia, reticulocytopenia, and myelogram showing erythroblastopenia (2 cases) and one in recovery phase. No infectious etiology was identified. Hemogram, reactive protein C, hepatic and renal function studies, myelogram, bone marrow parvovirus B19 PCR, and Epstein-Barr IgM. **Conclusions:** Our experience is similar to that shown in the literature, with unidentified etiology, benign course, and emphasize on the differential diagnosis from congenital hypoplastic anemia.

(**Key words:** Transient erythroblastopenia of childhood, anemia, congenital hypoplastic anemia).

Rev Chil Pediatr 2009; 80 (6): 539-544

RESUMEN

Eritroblastopenia transitoria de la infancia es una enfermedad hematológica benigna, caracterizada por anemia arregenerativa y aplasia medular transitoria de la serie roja, afecta a niños entre 1 y 4 años, está relacionada con una infección viral previa, incidencia de 4 por 100 000 y recuperación en 2 a 4 semanas. **Objetivo:** Presentación de 3 casos clínicos debido a baja incidencia, escasa literatura nacional al respecto y necesidad de revisión del tema. **Casos clínicos:** Tres pacientes entre 1 y 4 años con cuadros clínicos similares caracterizados por anemia severa, reticulocitopenia y mielograma con eritroblastopenia (dos casos) y en fase de recuperación (un caso). Sin etiología infecciosa identificada. **Estudio:** Hemograma, proteína C reactiva, función hepática, función renal, mielograma, PCR parvovirus B19 en médula ósea, IgM Epstein-Barr. **Conclusión:** Nuestra experiencia es similar a lo descrito en la literatura, con etiología no identificada, evolución satisfactoria y énfasis en el diagnóstico diferencial con anemia hipoplásica congénita.

(**Palabras clave:** Eritroblastopenia transitoria de la infancia, anemia, anemia hipoplásica congénita).

Rev Chil Pediatr 2009; 80 (6): 539-544

Trabajo recibido el 01 de julio de 2009, devuelto para corregir el 27 de julio de 2009, segunda versión el 23 de agosto de 2009, aceptado para publicación el 13 de septiembre de 2009.

Correspondencia a:
Juan Tordecilla Cadiu
E-mail: juantordec@mi.cl

Introducción

La eritroblastopenia transitoria en pediatría es la causa individual más común de aplasia de la serie roja en niños inmunocompetentes¹. Corresponde a una entidad benigna poco frecuente, que ocurre en niños previamente sanos, caracterizada por una supresión temporal de la eritropoyesis, resultando en anemia normocítica normocrómica moderada a severa de aparición aguda, reticulocitopenia y aplasia transitoria de la serie roja en médula ósea, con recuento normal de glóbulos blancos y plaquetas². Se presenta más frecuentemente en niños entre 1 y 4 años, con una incidencia anual aproximada de 4 por 100 mil niños menores de 3 años³. Se desconoce su etiología, aunque se ha relacionado con un cuadro viral previo. El examen físico de los pacientes es esencialmente normal, excepto por palidez y signos de anemia como taquicardia y soplo; el cuadro clínico es de instalación gradual, por lo que los padres generalmente notan la palidez cuando la anemia es sustancial². El estudio incluye hemograma completo, recuento de reticulocitos y cinética de hierro. Si el diagnóstico permanece incierto, se debería continuar el estudio con mielograma, esencialmente para distinguir el cuadro de otras patologías de peor pronóstico⁴. El tratamiento consiste básicamente en observación y, en casos severos, transfusión de glóbulos rojos. El pronóstico es bueno, con recuperación completa, prácticamente sin recurrencias². Nuestro objetivo es presentar tres casos clínicos debido a la baja incidencia de casos nacionales, escasa literatura nacional acerca del tema y la necesidad de mayor revisión del tema. Se presentan los casos clínicos de 3 pacientes que fueron diagnosticados con esta enfermedad en el centro médico pediátrico de Clínica Santa María.

Pacientes y Métodos

Se presentan 3 casos clínicos de eritroblastopenia transitoria de la infancia, diagnosticados y manejados en el centro médico pediátrico de la Clínica Santa María, entre los años 2002 y 2007. Se analizaron mediante la revisión de la ficha clínica correspondiente y con el médico

tratante. Se efectuó una revisión de la literatura disponible acerca del tema, no encontrándose literatura nacional.

Caso 1

Paciente de 2 años 7 meses, sexo masculino, sin antecedentes mórbidos de importancia. Consultó por cuadro de una semana de evolución de decaimiento, palidez e inapetencia, sin otra sintomatología. Al examen físico destacaba únicamente palidez intensa; paciente afebril, sin adenopatías ni visceromegalias ni evidencia de cuadro infeccioso en curso. Hemograma: hemoglobina de 7 gr/dl, hematocrito de 21%, reticulocitos de < 0,1%, VCM 85 fl, CHCM 33%, leucocitos 7 500 por mm³, neutrófilos 58%, plaquetas 361 000 por mm³, pruebas de función hepática y renal normales, orina normal. Mielograma con buena densidad celular, megacariocitos presentes y un 50% de serie eritroide, serie granulocítica normal. PCR para parvovirus B19 en médula ósea negativo e IgM Epstein-Barr negativo. Se mantuvo en observación, controlando en una semana resultando hemoglobina 9 gr/dl, reticulocitos 3,2%, buenas condiciones clínicas en controles periódicos posteriores.

Caso 2

Paciente de 2 años 11 meses, sexo masculino, sin antecedentes mórbidos de importancia. Consultó derivado por su pediatra por cuadro de palidez, sin otra sintomatología y hemograma que demostraba anemia. Al examen físico destacaba paciente cursando cuadro respiratorio alto, pálido, afebril, sin visceromegalia ni adenopatías. Hemograma: hemoglobina de 6,6 gr/dl, hematocrito de 19,2%, reticulocitos de 0,1%, VCM 76 fl, CHCM 34,4%, leucocitos 8 000 por mm³, neutrófilos 34%, plaquetas normales, mielograma con buena densidad celular, megacariocitos normales, serie eritroide 23%, serie granulocítica normal. PCR para parvovirus B19 en médula ósea negativo. Hemoglobina fetal normal, ferritina 112 ng/ml, ferremia 94 ug/dl, electroforesis de hemoglobina normal. Se mantuvo en observación, evolucionó afebril, en control a los 7 días: hemoglobina 7,6 gr/dl, reticulocitos 11%, leucocitos 7 000 por mm³, plaquetas normales. Debido a buena evolución se derivó

para control con su pediatra, hemograma de control a las 3 semanas: hemoglobina 11 gr/dl, reticulocitos 1,8%, leucocitos y plaquetas normales.

Caso 3

Lactante de 18 meses, sexo femenino, sin antecedentes mórbidos de importancia. Consultó enviada por su pediatra por cuadro de 10 días de evolución de decaimiento. Al examen físico destacaba palidez y disnea de reposo, sin otros hallazgos. Hemograma con hemoglobina de 6,3 gr/dl, hematocrito de 19,5%, reticulocitos < 0,1%, VCM 77 fl, CHCM 34%, leucocitos 6 100 por mm³, RAN 1 098, plaquetas normales, proteína C reactiva normal, orina normal, pruebas hepáticas y renales normales. Mielograma con buena densidad celular, megacariocitos normales, serie eritroide 2%, serie granulocítica normal. PCR para parvovirus B19 en médula ósea negativo, IgM Epstein-Barr negativo, hemoglobina fetal normal. Se transfundieron glóbulos rojos; control a los 7 días, paciente en buen estado general, hemoglobina 12,9 gr/dl, reticulocitos 3,9%, leucocitos y plaquetas normales.

Discusión

Se presentan tres pacientes con eritroblastopenia transitoria que corresponde a un cuadro hematológico benigno que afecta habitualmente a niños mayores de 1 año, con una edad media al diagnóstico de 23 meses para ambos sexos. Se describe que más del 80% de los pacientes son mayores de un año, y que sólo 10% son mayores de tres años, aunque el rango encontrado va desde un lactante de un mes hasta un niño de 16 años; la relación hombre/mujer es de 1,3^{2,5}. Los casos presentados coinciden con lo descrito en la literatura en cuanto a la edad de presentación. Respecto a la epidemiología, un estudio sueco³ describió una incidencia anual de 4,3 casos por 100 000 niños menores de tres años, mientras que un estudio inglés¹ comunica cinco casos por un millón de niños. Sin embargo, se piensa que la incidencia real es más alta debido a los muchos casos no diagnosticados que se resuelven en forma espontánea. En Chile no existen reportes acerca

del tema, por lo que su incidencia es desconocida.

El estudio diagnóstico de la eritroblastopenia corresponde al estudio de un cuadro de anemia de causa desconocida, enfocado a identificar las características de ésta, para intentar aclarar la causa. Inicialmente se solicita hemograma completo y recuento de reticulocitos. Se han comunicado valores medios de hemoglobina al momento del diagnóstico entre 4,8 a 6,8 gr/dl, con VCM de 75 a 89 fl. El recuento de leucocitos es generalmente normal, aunque se describe que hasta un 25% de los pacientes se presentan con neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos < 1 000 por mm³). El recuento de plaquetas puede resultar normal o elevado. El recuento de reticulocitos resulta invariablemente menor que 0,5%, aunque existen casos en los cuales se presentan con reticulocitosis e hiperplasia eritroide en la médula ósea indicando el período de recuperación medular.

La realización de mielograma se debe a que los resultados obtenidos con los exámenes de rutina revelarán anemia sin pérdida de sangre pero con producción disminuida de glóbulos rojos en médula ósea, frente a lo cual este examen es esencial para realizar el diagnóstico de eritroblastopenia, descartar procesos infiltrativos de la médula ósea y demostrar falla en la actividad eritroide medular en presencia de actividad mieloide y megacariocítica normales⁶. Si bien, en los casos de eritroblastopenia transitoria el tiempo y la observación serían suficientes para hacer el diagnóstico, la espera no se justifica en caso de tratarse de algún otro cuadro de peor pronóstico. Por otro lado, también podría ser de utilidad en el diagnóstico diferencial con anemia hipoplásica congénita, como se comentará más adelante. En más del 90% de los pacientes el mielograma muestra eritroblastopenia significativa, mientras que el resto de los casos pueden presentar reticulocitosis, hiperplasia eritroide o ambas, debido presumiblemente a que se encuentran en fase de recuperación espontánea, característico del cuadro². El radio mieloide/eritroide a nivel medular varía entre 5 a más de 100 y la población eritroide medular va desde 0 a 8%. Dos de nuestros niños presentaron una baja proporción de serie eritroide y el otro se presentó en fase

de recuperación. Otros exámenes destinados a caracterizar la anemia resultarán normales, como los valores de hemoglobina fetal, fragilidad osmótica del glóbulo rojo, ferremia y ferritina; la determinación de glucosa 6 fosfato dehidrogenasa puede estar normal o baja, como se puede observar en la tabla 1 en que se muestra el estudio realizado a nuestros pacientes.

El mecanismo fisiopatológico de la enfermedad parece heterogéneo, algunos autores han reportado que la eritropoiesis es suprimida por un proceso que involucra IgG, IgM o mediación celular. Se ha postulado una base genética para este cuadro, ya que se han descrito diversos casos familiares incluyendo gemelos afectados. Se ha comunicado, a su vez, relación del inicio de la enfermedad con tratamiento medicamentoso, enfermedad celiaca e infección por virus, ya sea parvovirus B19, Virus Herpes 6, Echovirus 11, Citomegalovirus o Epstein-Barr. Es por esto que se piensa que el desorden sería gatillado por un factor ambiental en sujetos genéticamente predispuestos^{4,7}. En diferentes series reportadas, los resultados son

poco concordantes, en nuestra experiencia no encontramos relación con infección viral, mientras otros autores sí la reportan^{8,9}. Se ha propuesto que el cuadro podría ser causado por infecciones virales ya que se ha descrito la ocurrencia de cuadro viral previo (respiratorio alto o gastrointestinal) hasta en la mitad de los casos, con un promedio de un mes atrás, lo que es apoyado además por la distribución etaria del cuadro, la ausencia de recaída y la actividad del sistema inmune; sin embargo, esto no ha sido probado^{2,4}. El principal virus sospechoso es el parvovirus B19 humano, un virus ADN pequeño, cuyo blanco natural de infección es el núcleo de un progenitor eritroide en división, que causa artralgiyas y síntomas de gripe, así como eritema infeccioso en niños; su rol en inducir crisis aplásica transitoria está probado y siempre se investiga como posible causante de eritroblastopenia transitoria de la infancia con resultados controversiales. En los casos con parvovirus positivo éste se ha demostrado ya sea mediante anticuerpos IgM e IgG específicos, reacción de polimerasa en cadena en médula ósea o ADN viral en tejidos o suero. La

Tabla 1. Hallazgos de laboratorio en pacientes con eritroblastopenia transitoria de la infancia

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Hemoglobina	7	6,6	6,3
Hematocrito	21	19,2	19,5
Reticulocitos	< 0,1	0,1	< 0,1
VCM	85	76	77
CHCM	33	34,4	34
Leucocitos	7 500	8 000	6 100
Plaquetas	Normales	Normales	Normales
Hb fetal	NR	Normal	Normal
Ferritina	NR	112	NR
Ferremia	NR	94	NR
Electroforesis Hb	NR	Normal	NR
IgM EBV	Negativo	NR	Negativo
PCR Parvovirus B19 en MO	Negativo	Negativo	Negativo
Mielograma			
Celularidad	Normal	Normal	Normal
Serie eritroide	50%	23%	2%
Serie granulocítica	Normal	Normal	Normal
Megacariocitos	Presentes	Normales	Normales

NR: no realizado.

Tabla 2. Diferencias entre eritroblastopenia transitoria de la infancia y anemia hipoplásica congénita

	Eritroblastopenia transitoria	Anemia hipoplásica congénita
Edad al diagnóstico	80% entre 1 y 4 años	90% menor a 6 meses
Etiología	Adquirida	Constitucional
Curso	Recuperación en semanas a meses	Transfusión prolongada Dependencia esteroideal
Anomalías congénitas	Ausentes	Presentes (35%)
Hemoglobina (gr/dl)	3-9	3-4
VCM	Normal	Aumentado
Leucocitos	Normales	Normales
Plaquetas >400.000	100%	80%
Mielograma	Reticulocitos disminuidos o aumentados (etapa de recuperación)	Reticulocitos siempre disminuidos
Hemoglobina fetal	Normal	Aumentada
Enzimas de glóbulos rojos	Normales	Aumentadas

especificidad de IgM alcanza un 90% mientras que la sensibilidad es sólo de 50%, lo que convierte a la PCR en médula ósea en el examen de elección para descartar compromiso por este virus. En dos de nuestros casos la PCR en médula ósea fue negativa para parvovirus^{9,10}. La necesidad de estudio viral no es absoluta. En la literatura se comunica únicamente alrededor de 20% de resultados positivos², sin alterar esto el diagnóstico ni la conducta posterior, puesto que el cuadro se resuelve en forma espontánea.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con la anemia hipoplásica congénita o de Blackfan-Diamond en la cual la falla está confinada a la eritropoiesis, sin un equivalente en la serie blanca o plaquetaria. La médula ósea se caracteriza por una completa ausencia de la serie eritroide con normalidad de las células proliferativas granulocíticas y megacariocíticas. Se sugiere un factor genético en la etiología de esta enfermedad por su inicio temprano, asociación con anomalías congénitas menores y ocurrencia en padres, hermanos y gemelos idénticos; se ha descrito herencia autosómica dominante y autosómica recesiva. Las malformaciones congénitas se presentan en un 35% de los pacientes, especialmente a nivel de radio, pulgar trifalángico, labio leporino y comunicación interventricular; anormalidades cromosómicas que comprometen al cromosoma 1 y 5q. Existe una

alta incidencia de quiebres cromosómicos espontáneos o inducidos por rayos X. Clínicamente tiene un comienzo insidioso, con palidez progresiva y anemia que se hace aparente a los 2 ó 3 meses de vida, aunque en un 15% de los casos está presente al nacimiento. No se presenta ictericia ni manifestaciones de sangramiento, tampoco hepatoesplenomegalia ni adenopatías. El laboratorio muestra una anemia arregenerativa, normocrómica, pero con macrocitosis (VCM > 90 fl), puede haber leucopenia, la hemoglobina fetal puede estar aumentada, el mielograma muestra un radio mieloide/eritroide de 50:1¹¹.

Hallazgos clínicos y de laboratorio útiles en diferenciar eritroblastopenia transitoria de anemia hipoplásica congénita son mostrados en la tabla 2.

Una vez establecido el diagnóstico, el tratamiento consiste en observación y transfusión de glóbulos rojos en casos severos con repercusión clínica, manifestada por inestabilidad hemodinámica, intolerancia al ejercicio o alteración de conciencia⁴. De nuestros pacientes uno requirió de transfusión, debido justamente a la mala condición clínica que presentaba. El pronóstico de la enfermedad es bueno. Como se desprende de la palabra transitoria, todos los pacientes con esta patología se recuperan, lo que sucede en forma espontánea y completa dentro de uno a dos meses, prácticamente sin

presentar recurrencias², que fue precisamente lo que se observó en los casos presentados.

Conclusión

La eritroblastopenia transitoria de la infancia es un cuadro infrecuente, autolimitado, de buen pronóstico. El cuadro clínico se caracteriza principalmente por palidez. El estudio revelará anemia normocítica normocrómica arregenerativa, con resto de las series normales. Frente a esto será necesario realizar mielograma, que puede mostrar eritroblastopenia en la mayoría de los casos, aunque también puede aparecer reticulocitosis e hiperplasia eritroide si el paciente se encuentra en fase de recuperación. Debido a su asociación con infección viral, se describe la realización de exámenes en búsqueda de estos agentes, principalmente parvovirus B19 en médula ósea. Sin embargo, estos frecuentemente resultan negativos, y de resultar positivo, esto no repercute en el diagnóstico, conducta ni pronóstico, por lo que no lo recomendamos si no se cuenta con los recursos. El diagnóstico diferencial debe hacerse con anemia hipoplásica congénita, sobretudo por la edad de presentación y en los casos de anemia de presentación brusca en el preescolar. El tratamiento, debido a la resolución espontánea del cuadro, es la observación y en los excepcionales casos en que la anemia produzca repercusión sistémica se debe indicar transfusión de glóbulos rojos. El pronóstico es excelente y la distinción retrospectiva de anemia hipoplásica congénita es simple.

Referencias

- 1.- Kynaston JA, West NC, Reid MM: A regional experience of red cell aplasia. *Eur J Pediatr* 1993; 152 (4): 306-8.
- 2.- Alter BP: Transient erythroblastopenia of childhood. En: Nathan DG et al. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. Sixth Edition. Pp 328-331. Philadelphia, Pa. Saunders. 2003.
- 3.- Skeppner G, Wranne L: Transient erythroblastopenia of childhood in Sweden: incidence and findings at the time of diagnosis. *Acta Paediatr* 1993; 82: 574-8.
- 4.- Shaw J, Meeder R: Transient erythroblastopenia of childhood in siblings: case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29 (9): 659-60.
- 5.- Wranne L: Transient erythroblastopenia in infancy and childhood. *Scand J Haematol* 1970; 7: 76-81.
- 6.- Labotka R, Maurer H, Honig G: Transient erythroblastopenia of childhood. *Am J Dis Child* 1981; 135: 937-40.
- 7.- Skeppner G, Kreuger A, Elinder G: Transient erythroblastopenia of childhood: prospective study of 10 patients with special reference to viral infections. *J Pediatric Hematol Oncol* 2002; 24: 294-8.
- 8.- Elian JC, Frappaz D, Pozzetti B, Freycon F: Transient erythroblastopenia of childhood presenting with echovirus 11 infection. *Acta Paediatr* 1993; 82: 492-4.
- 9.- Prassouli A, Papadakis V, Tsakris A, et al: Classic transient erythroblastopenia of childhood with human parvovirus B19 genome detection in the blood and bone marrow. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 333-6.
- 10.- Nikkari S, Meuman O, Wanne O: Parvovirus B19 and transient erythroblastopenia of childhood. *Br J Haematol* 1993; 83: 679.
- 11.- Wang W, Mentzer W: Differentiation of transient erythroblastopenia of childhood from congenital hypoplastic anemia. *J Pediatr* 1976; 88: 784-9.