

Tratamientos de la Anemia de Blackfan Diamond

*Jornada Anemia de Blackfan Diamond
Madrid, 29 de Septiembre de 2016*

Albert Català
Servicio de Hematología & Oncología
Hospital Sant Joan de Déu

Fisiopatología

Mutaciones en proteínas ribosomales

Insuficiencia ribosomal

Defecto en el precursor
eritroide

Afectación de
otros tejidos

(Mayor demanda ribosomal
por producción de globina)

eritroblastopenia

malformaciones

Desequilibrio proteínas
ribosomales

Acumulación p53

Parada ciclo
celular/apoptosis

cáncer

Tratamientos

Corticoides

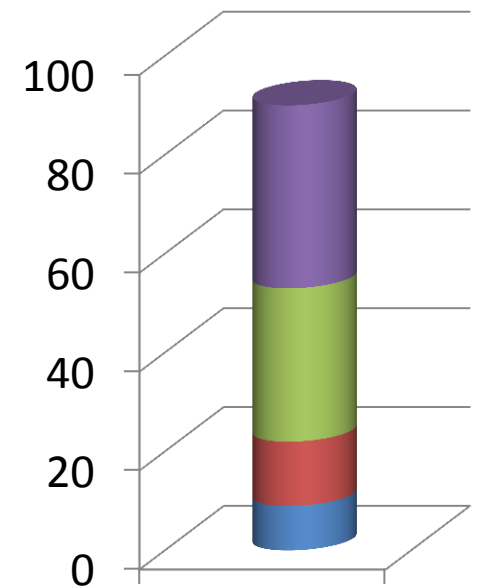
Gasser C, 1951

Transfusión crónica

Josephs , 1936; Diamond and Blackfan, 1938

Trasplante de progenitores hemopoyéticos (TPH)

August CS, 1976



Corticoides

≈80% responden inicialmente, la respuesta puede ser transitoria

Pautas habitualmente con prednisona o metilprednisolona

Dosis inicial de 2mg/Kg/día

Tiempo esperado para respuesta 2-4 semanas

Descenso progresivo hasta dosis de mantenimiento ($\approx 0,5\text{mg/kg/día}$ ó 1mg/kg/48 horas). Algunos pacientes pueden requerir dosis “homeopáticas”

Corticoides: efectos secundarios



Endocrinológicos	Supresión adrenal, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus	2% (DM)	80% *
Ósteo-musculares	Osteopenia, necrosis avascular, fracturas, miopatía	5,6%	22% (fracturas)
Crecimiento	Retraso de crecimiento (lactante, pubertad)	13%	
Comportamiento	Alteraciones emocionales, hiperactividad		
Cosméticos	“Cara de luna llena”, hirsutismo, eritema facial, estrías		48%
Inmunosupresión	Varicela, <i>Pneumocystis J</i> , Candida	<1%	
Oftalmológicos	Cataratas		12%
Neurológicos	<i>Pseudotumor cerebri</i>		
Gastrointestinales	Gastritis, pancreatitis		

Willig, et al. *Pediatric Res.* 1999

Lipton, et al. *Ped Blood & Cancer.* 2006

Lahoti, et al *Ped Blood & Cancer.*2016

Terapia transfusional crónica

Indicaciones:

no respuesta a los corticoides, efectos adversos
corticoterapia, lactantes pequeños

Transfusión de concentrado de hematíes cada 3-5 semanas

Objetivo teórico Hb >8g/dl, dependerá de otros factores
(calidad de vida, crecimiento..)

Transfusión crónica: efectos secundarios



- Sintomatología anémica

- Alteraciones inmunohematológicas
- Enfermedades infecciosas
- Sobrecarga férrica
- Calidad de vida

Efectos secundarios: sobrecarga férrica

Causa importante de morbi-mortalidad en los pacientes con ABD

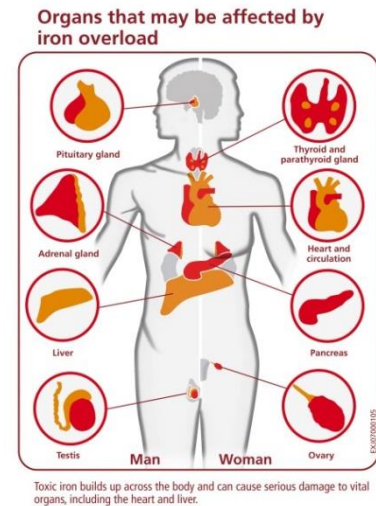
El daño orgánico produce **alteraciones subclínicas** que no son evidentes hasta estadios muy avanzados

Pocos trabajos han analizado la sobrecarga férrica en estos pacientes.

Podría ser más precoz (respecto T. Mayor)

Se desconoce que papel juega la fisiopatología de la ABD

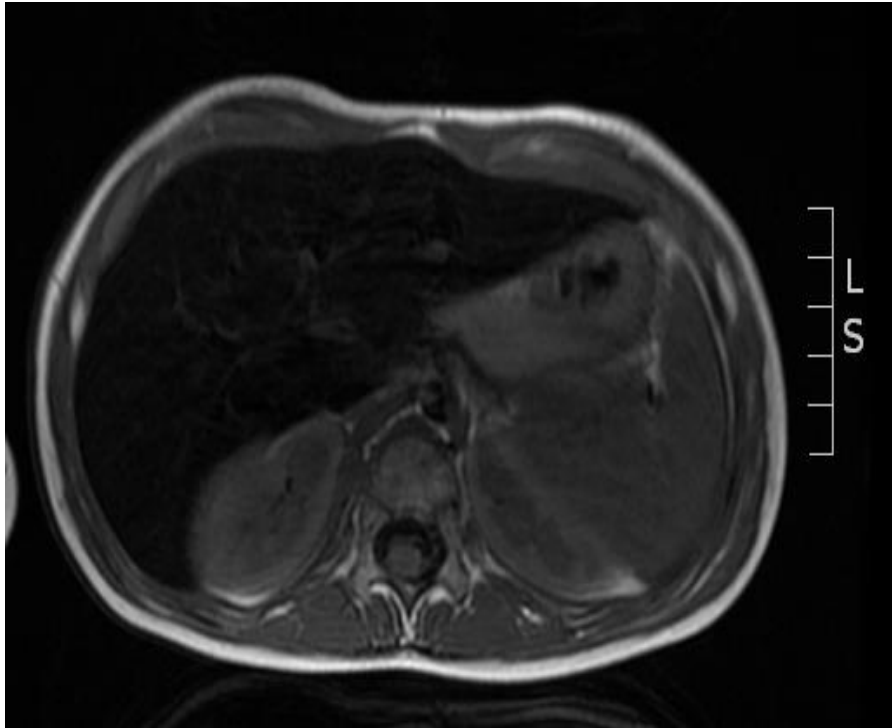
Se recomienda una monitorización tan exhaustiva como en pacientes con T. Mayor



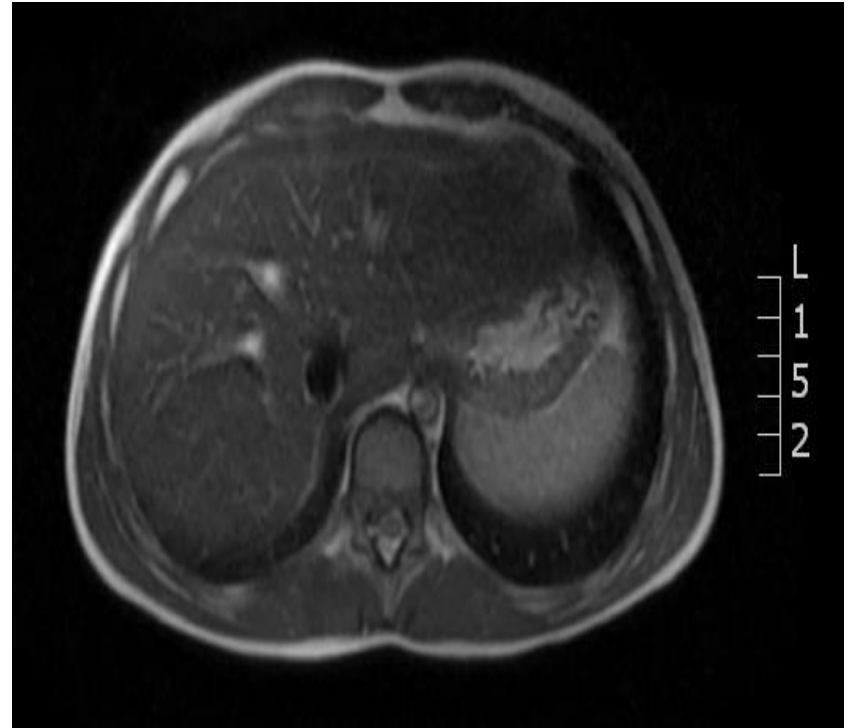
Quelantes hierro

	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

Sobrecarga férrica



Enero 2008



Agosto 2011

Tratamientos alternativos

Treatments	Number of patients	Response	References
Androgens	>100	20%	Gomez-Almaguer and Gonzalez-Llano (1992)
High dose corticosteroids	12	7	(Ozsoylu, 1994)
	8	3 complete, 1 partial	(Bernini <i>et al</i> , 1995)
	9	5 all transient	(Buchanan, 2001)
Erythropoietin	10	1 transient	(Fiorillo <i>et al</i> , 1991; Niemeyer <i>et al</i> , 1991)
Interleukin-3	100	10%	(Dunbar <i>et al</i> , 1991; Gillio <i>et al</i> , 1993a, 1993b; Bastion <i>et al</i> , 1994; Olivieri <i>et al</i> , 1994; Ball <i>et al</i> , 1995)
Cyclosporine ± prednisone	20 (with steroids)	50% all transient	(Totterman <i>et al</i> , 1984; Williams <i>et al</i> , 1987;
	10 (CSA alone)	2 sustained response	Seip & Zanussi, 1988; Leonard <i>et al</i> , 1989; Splain & Berman, 1992; Monteserin <i>et al</i> , 1993; Alessandri <i>et al</i> , 2000; Bobey <i>et al</i> , 2003)
Metoclopramide	9	1 complete	(Abkowitz <i>et al</i> , 2002; Akiyama <i>et al</i> , 2005;
		2 partial on steroid taper	Leblanc <i>et al</i> , 2007)
	1	1 complete	
	33	2 partial	
Valproic acid	1	1 complete	(Jabr & Taher, 2006)
Leucine	1	1 complete	(Pospisilova <i>et al</i> , 2007)
Other (6-MP, cyclophosphamide, Vincristine, stem cell factor, PIXY 321, IVIG)		Largely ineffective	(Geller <i>et al</i> , 1975; Sumimoto <i>et al</i> , 1992; Bejaoui <i>et al</i> , 1993; Brown <i>et al</i> , 1994) and anecdotal communications

Lenalidomida

RAP-011 (Sotatercept)