



CARTAS CIENTÍFICAS

Trasplante de progenitores hematopoyéticos en déficit de piruvato cinasa: ¿cuándo indicarlo?



Haematopoietic stem cell transplantation in pyruvate kinase deficiency: When is it indicated?

Sr. Editor:

El déficit de piruvato cinasa (PK) es una anemia hemolítica congénita no esferocítica que cursa con hemólisis crónica, pudiendo llegar a causar anemia transfusión dependiente. Las complicaciones asociadas a la hemólisis, como la coleditiasis, las úlceras cutáneas, el déficit de ácido fólico o la sobrecarga férrica secundaria al soporte transfusional, son frecuentes^{1,2}.

La esplenectomía en casos graves mejora la anemia y disminuye las necesidades transfusionales, aunque se ha relacionado con aumento del riesgo de trombosis. Recientemente se han descrito casos en los que el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) ha sido curativo^{2,3}.

Presentamos a una paciente con anemia por déficit de PK trasplantada a los 17 años tras presentar enfermedad tromboembólica recurrente e hipertensión pulmonar probablemente relacionada con la esplenectomía previa.

Se trata de una paciente, ya descrita en la literatura⁴, diagnosticada de déficit de PK intraútero mediante muestra de sangre de cordón umbilical. Sus padres, heterocigotos para el déficit de PK y consanguíneos, habían tenido 3 hijos fallecidos por anemia hemolítica neonatal. Los primeros años de vida presentó anemia dependiente de transfusión, siendo esplenectomizada a los 3 años de edad. Posteriormente, mantuvo anemia crónica e hiperbilirrubinemia con requerimiento transfusional ocasional, recibiendo desferroxamina postransfusional.

A los 14 años comenzó con una trombocitosis extrema, con más de 1.000.000/ μ l de plaquetas, que respondió a hidroxiurea. Asociaba hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia familiares, e hiperuricemia. Tras presentar varios episodios de insuficiencia respiratoria aguda y de insuficiencia cardíaca secundaria a hipertensión pulmonar severa, fue diagnosticada de tromboembolismo pulmonar, precisando oxígeno domiciliario.

A los 17 años, tras aumentar las necesidades transfusionales, se replanteó la posibilidad de TPH, ampliando el

estudio a familiares por carecer de hermano HLA-idéntico y ser los padres consanguíneos. Finalmente, se realizó un TPH alogénico de sangre periférica de una tía materna HLA idéntica, con selección CD34+. Previo al trasplante, presentaba hipertensión pulmonar leve residual y sobrecarga férrica, no evaluada por imagen, con niveles de ferritina de 1.888 ng/ml. Recibió como acondicionamiento bursulfán y ciclofosfamida, y se infundieron $2,45 \times 10^6$ /kg de células CD34+ y 300.000 CD3+/kg, sin complicaciones iniciales. Posteriormente, desarrolló enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda cutánea grado II-III, digestiva grado III-IV y hepática grado IV (biopsia confirmatoria cutánea y digestiva). Recibió tratamiento con inmunosupresores, corticoides y fotoféresis extracorpórea.

En el día +121 post-TPH, con quimera en sangre periférica completa del donante y actividad PK dentro de la normalidad, ingresó por cuadro febril. Presentó progresivo deterioro de la EICH hepática, con encefalopatía por hiperamonemia y coagulopatía, bronconeumonía y muguet oral por *Candida albicans*, diabetes y pancreatitis agudas secundarias al tratamiento esteroideo, sobrecarga férrica secundaria al soporte transfusional e insuficiencia renal que precisó hemodiafiltración.

El día +145 la paciente comenzó con anemización, trombocitopenia y esquistocitos en sangre periférica, compatibles con anemia hemolítica microangiopática, tratada con rituximab. Finalmente, el día +149 presentó hemorragia pulmonar y shock séptico secundario a *Enterococcus faecium*, falleciendo 48 h después tras un neumotórax a tensión.

El déficit de PK es la causa más frecuente de anemia hemolítica congénita no esferocítica. Es una enfermedad en la que el TPH^{2,3} es la única opción curativa, con buenos resultados recientemente publicados, con normalización posterior de la actividad de PK, como en nuestra paciente. El tratamiento de soporte, mediante régimen transfusional y/o esplenectomía en casos graves, conlleva complicaciones a largo plazo^{5,6}.

Las complicaciones vasculares, como la trombosis arterial o venosa, el tromboembolismo pulmonar o la hipertensión arterial pulmonar, se han visto relacionadas con la esplenectomía, con una latencia de años, como en este caso. Algunos de los factores que favorecen este estado procoagulante son la trombocitosis reactiva postesplenectomía, la mayor adherencia de los hematíes al endotelio y la hiperviscosidad sanguínea; asociados a hemólisis crónica y sobrecarga férrica^{1,5,6}.

Este caso demuestra que el TPH no se debería retrasar en pacientes susceptibles² dado que la comorbilidad previa

al TPH es determinante en la morbimortalidad posterior. La paciente no se sometió a TPH previamente por carecer de hermano idéntico, sin ampliar la búsqueda, como se hizo posteriormente a otros familiares. El desarrollo de hipertensión pulmonar, tromboembolismo recurrente y sobrecarga férrica probablemente influyó en el posterior deterioro y fallecimiento, pese a que se encontraba curada de su enfermedad de base.

La indicación de TPH en enfermedades que no conllevan un riesgo inminente para la vida hace difícil establecer el mejor momento para el mismo. En esta valoración debemos tener presente las complicaciones que el tratamiento de soporte puede ocasionar y su influencia en el tratamiento curativo posterior^{1,2}.

Bibliografía

1. Grace RF, Zanella A, Neufeld EJ, Morton DH, Eber S, Yaish H, et al. Erythrocyte pyruvate kinase deficiency: 2015 status report. *Am J Hematol.* 2015;90:825–30.
2. Akiyoshi K, Sekiguchi K, Okamoto T, Suenobu S, Izumi T. Cord blood transplantation in a young child with pyruvate kinase deficiency. *Pediatr Int.* 2016;58:634–6.
3. Tanphaichitr VS, Suvatte V, Issaragrisil S, Mahasandana C, Veerakul G, Chongkolwatana V, et al. Successful bone marrow

transplantation in a child with red blood cell pyruvate kinase deficiency. *Bone Marrow Transplant.* 2000;26:689–90.

4. Díez A, Gilsanz F, Martínez J, Pérez-Benavente S, Meza NW, Bautista JM. Life-threatening nonspherocytic hemolytic anemia in a patient with a null mutation in the PKLR gene and no compensatory PKM gene expression. *Blood.* 2005;106:1851–6.
5. Cray SE, Buchanan GR. Vascular complications after splenectomy for hematologic disorders. *Blood.* 2009;114:2861–8.
6. Chou R, de Loughery TG. Recurrent thromboembolic disease following splenectomy for pyruvate kinase deficiency. *Am J Hematol.* 2001;67:197–9.

Paula Pérez-Albert*, María Guillen, Marta Prudencio, Marta Gonzalez-Vicent y Julián Sevilla

Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: paulaperezalbert@gmail.com (P. Pérez-Albert).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.02.016>
1695-4033/

© 2017 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Braquidactilia tipo C debida a mutación de parada en el gen *GDF5*



Brachydactyly type C due to a nonsense mutation in the *GDF5* gene

Sr. Editor:

Las braquidactilias constituyen un grupo de displasias óseas que afectan a las falanges y/o los metacarpianos/metatarsianos de manos y pies. Existen 5 tipos (A-E) y varios subtipos (A1-A4; E1-E3). La herencia es autosómica dominante con expresividad variable. Los casos de herencia recesiva son excepcionales.

La braquidactilia de tipo C (BDC) se caracteriza por un acortamiento de las falanges medias del segundo, tercer y quinto dedo, así como del primer metacarpiano, pudiendo observarse además desviación cubital del segundo dedo y polidactilia, con hipersegmentación muy característica de las falanges proximales o medias del segundo y tercer dedos. El cuarto dedo está menos afectado, siendo habitualmente el de mayor longitud¹⁻³. Las falanges en «forma de ángel» (fig. 1 A), aunque características, no son patognomónicas de la BDC, pues también acontecen en la denominada «displasia epifisaria falángica en forma de ángel». Es plausible que esta y la BDC formen parte de un espectro clínico común¹. Esta anomalía desaparece al completarse la osificación de los huesos de la mano, quedando como una braquidactilia simple¹. Otras anomalías asociadas a la BDC son: talla baja con retraso de la edad ósea, deformidad de Madelung,

displasia de caderas, pies valgos o equinovaros, hipodontia o ausencia de falanges medias en dedos de los pies^{2,3}.

Presentamos a un varón de 7 años con signos radiológicos compatibles con BDC, remitido por talla baja (–1,8 SDS). El padre mostraba polidactilia postaxial unilateral, siendo bilateral en el tío paterno. La radiografía de mano y muñeca izquierdas evidenciaba retraso en la edad ósea de 2 años y anomalías que motivaron la realización de una serie ósea. Se detectaron alteraciones en las manos (fig. 1 A) y de forma muy sutil en los pies (leve displasia epifisaria en las falanges proximales de algunos dedos). El estudio radiológico de la hermana de 6 años mostró así mismo lesiones en manos similares a las del probando, pero menos marcadas (fig. 1 B). La radiografía de la mano del padre (fig. 1 C) solo mostró un resto óseo correspondiente a la hexadactilia postaxial intervenida en la infancia.

La secuenciación del gen *GDF5* en el probando reveló un cambio de nucleótido (c.1462A>T) en heterocigosis en el exón 2, que conlleva un codón de terminación prematuro (p.Lys488*, mutación *nonsense*), dando lugar así a una proteína truncada de 14 aminoácidos menos que la silvestre (fig. 2 A). Esta mutación está presente en el padre y en la hermana del paciente, pero no en la madre sana (fig. 2 B). El pedigree se representa en la figura 2 C. Se trata de una nueva variante, probablemente patogénica y con patrón de herencia autosómico dominante.

El *growth differentiation factor 5* (*GDF5*) es un factor de crecimiento estrechamente relacionado con las proteínas morfogenéticas del hueso y perteneciente a la superfamilia de los *transforming growth factor β*, que interviene en el desarrollo embrionario del esqueleto y las articulaciones⁴. El *GDF5* es un gen *hot-spot* para