



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA DIVISION DE
ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARIA DE SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA
SERIE DE CASOS DE SÍNDROME DE PEARSON EN EL
SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

DRA. DANIELA GOLDBARD ROCHMAN

TUTOR DE TESIS:

DR. ROGELIO A. PAREDES AGUILERA

CO-TUTOR DE TESIS:

DRA. MARÍA DE LOURDES GONZALEZ PEDROZA

The logo of the Instituto Nacional de Pediatría (INP) is located at the bottom left. It features a stylized graphic of a child and the letters 'INP' in a bold, sans-serif font.

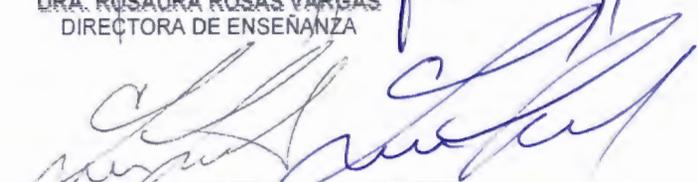
INP

MÉXICO, 2014

SERIE DE CASOS DE SÍNDROME DE PEARSON EN EL SERVICIO
DE HEMATOLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO




DR. ROGELIO ALEJANDRO PAREDES AGUILERA
TUTOR DE TESIS




DRA. MARÍA DE LOURDES GONZÁLEZ PEDROZA
CO-TUTOR DE TESIS



SERIE DE CASOS DE SÍNDROME DE PEARSON EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades mitocondriales han ganado atención en la clínica recientemente. Entre estas alteraciones se han observado asociación con los siguientes padecimientos: la oftalmoplejia crónica progresiva, el síndrome de Kearns-Sayre, y el síndrome de Pearson, entre otras, todas ellas se han asociado de una manera u otra a las deleciones del ADN mitocondrial. (1)

El síndrome de Pearson fue descrito por primera vez en 1979, como una enfermedad de la infancia prácticamente mortal, con altas necesidades transfusionales, vacuolización de precursores hematopoyéticos con anemia sideroblástica, e insuficiencia pancreática exocrina (5). Ahora se sabe que es una citopatía mitocondrial, rara, con afección multiorgánica, presentándose con anemia, neutropenia y trombocitopenia, así como falla hepática, renal y pancreática variable. La muerte generalmente ocurre a edades tempranas, habitualmente en presencia de crisis metabólicas con acidosis láctica severa de forma intercurrente de enfermedades infecciosas (6)

El síndrome es ocasionado por una fosforilación oxidativa defectuosa, secundaria a deleciones del ADN mitocondrial, variables en tamaño y localización, y en algunos casos existe rearreglos y duplicaciones adicionales. Los pacientes pueden recuperarse de la anemia refractaria. Los sobrevivientes después de la niñez temprana, desarrollan Síndrome de Kearns-Sayre, una mitocondriopatía caracterizada por oftalmoplejia externa progresiva, debilidad de músculos esqueléticos, retinitis pigmentaria y defectos de conducción cardíaca.(3)

Tomando en cuenta que el síndrome de Pearson es hasta la fecha una enfermedad de presentación poco frecuente, con escasos reportes de casos en la literatura médica

internacional y hasta la fecha ningún reporte nacional, consideramos importante revisar la experiencia del servicio de hematología del Instituto Nacional de Pediatría, en lo que a este padecimiento se refiere.

REPORTE DE CASOS

Caso 1

Paciente masculino, Originario de Oaxaca, sin antecedentes heredofamiliares de importancia, niega consanguinidad. Producto de la 3era gesta, obtenido por parto a las 36sdg, se refiere motilidad fetal disminuida. Al nacer se reporta un peso de 2500gr y talla de 45cm, Apgar 8/9. Llanto débil e hipotonía, con hipoglicemia e hipotermia al nacimiento se mantiene en hospitalización por 8 días. Por sospecha de hidrocefalia se realiza USG transfontanelar encontrando ventriculomegalia, enviado a Hospital de la Niñez Oaxaqueña donde Neurocirugía detecta agenesia de cuerpo caloso. En cuanto al neurodesarrollo, refiere fijar la mirada a los 3 meses, presencia de sonrisa social a los 3 meses y sin sostén cefálico ni sedestación.

Presenta 3 hospitalizaciones por diarrea y deshidratación, desde las primeras semanas de vida y al 4to mes de vida, razón por la que es referido al Instituto Nacional de Pediatría, al servicio de gastronomía.

Es valorado por primera vez a los 7 meses de vida, notando un peso de 3,800gr, talla de 60cm (t/e -13%, p/t -34%) eritema en zonal del pañal. Durante abordaje del síndrome hipotónico, se diagnosticó disminución de agudeza visual al observar disminución en la amplitud de respuesta de ojo izquierdo en los potenciales evocados visuales, así como hipoacusia superficial en oído derecho con potenciales auditivos alterados, por RMN se confirma la agenesia de cuerpo caloso.

Se hace diagnóstico de alergia a la proteína de leche de vaca y acidosis tubular renal, y se envía a casa con hidrolizado de proteínas y bicarbonato, con mejoría parcial. Dos meses después presenta nueva hospitalización por bronconeumonía, se realiza mecánica de la deglución, donde se hace el diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico y alteración en la mecánica de la deglución, por lo que se realiza gastrostomía y NISSEN.

Persiste con diarrea, sin moco ni sangre de forma fluctuante sin ningún otro síntoma, observando la presencia de grasa en heces. Se hace recopilación de biometrías hemáticas de hospitalizaciones anteriores observando leucopenia persistente, por lo que se sospecha, ante la presencia de alteraciones hematológicas e insuficiente pancreática exocrina en Síndrome de Shwachman- Diamond vs Síndrome de Pearson. Se realiza aspirado de medula ósea donde se demuestran la presencia de anillos sideroblásticos, así como cambios megaloblásticos en la serie roja y blanca, con presencia de vacuolizaciones en precursores hematopoyéticos de ambas líneas. Posteriormente se detecta hiperlactatemia y acidosis metabólica. Se inicia tratamiento con enzimas pancreáticas, notando mejoría en patrón de evacuaciones.

Se mide: Lactato sérico 3.7mM (1-1.8), en LCR 1.89 mM (1.2-1.16). Piruvato sérico 0.098mM (0.11-0.17) y en LCRmM 0.41(0.08-0.13), relación Lactato/Piruvato sérico 37.7(10-15) y LCR 46(9-15), B-OH-BUTIRATO 612(60-300) LCR 212, ACETOACETATO 216(20-100) LCR 100 y B/A 2.8 (10-15) lcr 2.1(9-15).

Sin posibilidades para la realización del genoma mitocondrial, sin embargo ante los datos ya mencionados se hace diagnóstico de Síndrome de Pearson y se continúa manejo en ciudad de origen. Última Biometría hemática con hb 10.7 htc 30.8 vcm 94 cmhb32 ccmhb 34 leuc 3400 61%linf mon 5% nt 1100 plaq97mil. Fولاتos en 8, vitamina b12 523.

CASO 2

Paciente femenino, originaria del Distrito Federal. Sin antecedentes heredofamiliares de importancia, niega consanguinidad. Producto de la 6 gesta, normoevolutivo, de término, peso de 2950g talla 52cm. Inicia sintomatología desde los primeros meses de vida donde por falla de medro se realiza biometría hemática donde se observa anemia, por lo que es referida a este INP a los 9 meses de edad. Se observa con peso de 5930 (p3%), talla 67cm (3%) y perímetro cefálico de 39.5cm (3%), clínicamente sin otras alteraciones. Dentro del abordaje de talla baja se toman los siguientes estudios: Hb 10.4 hto 30.4 VCM 95 CMHB 32.5 CCMH 34.2 ADE 16.5 retis 2.7 leuc 3100 nt 400 linf 71% mon 17% plaq 238mil. EGO: paja, claro DU 1.002, ph 5 resto negativo. QS: Glc 80 Cr 0.3 BUN 4.4 NA 144 k 4.5 CI 110 Ca 10 Urea 9.4. Perfil de Hierro: Ferritina 89 Hierro sérico 94, CF 249 IS

38 VitB12 418, Folatos 11.8. Edad ósea: atrasada con relación a edad cronológica. Coproparasitología: SOH negativo, pH 8, Actividad triptica deficiente, azúcares reductores positivos. CPS FAUST: negativos x3. Hormona crecimiento: 0.3 (0.1-10). Se realiza aspirado de médula ósea donde se observa vacuolas en serie roja y mieloides. Un año después se agrega diarrea, se realiza nueva química en heces encontrando actividad triptica deficiente, azúcares reductores positivos ++. Ante la presencia de citopenia e insuficiencia pancreática exócrina así como hallazgos en aspirado de médula ósea se sospecha en Síndrome de Pearson, realizando:

Cromatografía cualitativa de aminoácidos en sangre y orina con incremento de alanina. Estudio metabólico sangre con lactato 6.31(1-1.8mM), piruvato 0.107nM(0.11-0.17nM) L/P 58.97 (10-15), B-OH-Butirato 98mM (60-300) acetoacetato 87mM (20-100) B/A 1.1 (2-4)

Relación lactato/piruvato: lactato 3.85 (1.2-1.6mM) Piruvato 0.46mM (0.08-0.13mM) L/P 8.2 (9-15)-

Se inicia tratamiento con Creon y ácido fólico, mostrando cierta mejoría en patrón de evacuaciones. Se realizan estudios de neurofisiología mostrando neuroconducción sensorial y motora normal, electromiografía normal en todos los músculos. Se realiza valoración por cardiología y oftalmología normales

Al paso del tiempo se observa macrocitosis: hb 10.8 hto 31.3 VCM 102.5 CMHb 35.5 CCMH 34.7 ADE 17.4 leuc 2500 nt 200 linf 88% mon 2% plaq 227mil

Se repite aspirado de médula ósea, notando vacuolas citoplasmáticas en serie mieloides y serie roja. Anillos sideroblásticos positivos

Durante la evolución del paciente presenta enuresis e incontinencia fecal en 2 ocasiones, y posteriormente debilidad y dolor en miembros inferiores. Se realiza valoración por neurología encontrando fuerza 4/5, ROM disminuidos, masa muscular atrófica, cognición límite.

Caso 3

Paciente masculino, originario de Morelos, sin antecedentes heredofamiliares de importancia, excepto la presencia de aborto en embarazo previo, niega consanguinidad.

Producto de la 3era gesta, obtenido por cesárea por desproporción céfalo-pélvica, adecuado control prenatal. Producto determinado con peso al nacer de 2,700gr y talla de 45cm.

Historia de 3 hospitalizaciones en hospital regional, al 1 mes por bronconeumonía, al 3er y 6to mes por pancitopenia requiriendo transfusiones de hemocomponentes, ameritando hospitalización por 2 meses, con diagnóstico probable de TORCH. Tratado con antibióticos y ganciclovir. Se realiza aspirado de médula ósea donde se descarta proceso maligno, y se observan cambios megaloblasticos en serie roja. Cuenta con BH con Hb 6.6 hto 19 vcm 91 cmh 31 cmh 35 leuc 3840 neut 538 linf 3260 mon 38 plaq 65mil, se realiza biopsia de piel de lesiones hipercrómicas en mejillas siendo estas compatibles con lentigo simple. Ante las necesidades transfusionales es enviado al Instituto Nacional de Pediatría

A los 11 meses de edad encontrándolo con peso de 7.5kg (-5) talla 65 cm (-5) PC 45.5 cm (50-75). Palidez de tegumentos, máculas hipercrómicas en región maxilar, no adenomegalias, sin visceromegalias. Se reporta una Bh con pancitopenia (Hb 7.3 hto 21.9 retis 1.3 leuc 5900 nt 800 linf 83 %plaq 60mil). Por lo que se realiza aspirado de médula ósea observando vacuolización de precursores eritroides, con cambios displásicos. Anillos sideroblásticos negativos. Se reporta biopsia de hueso hipoplástica leve 70%, presencia de hemosiderofagos. Ante la presencia de falla medular y hallazgos en el aspirado de médula ósea se realiza una búsqueda intencionada de diferentes datos compatibles para Síndrome de Pearson, hasta el momento se han obtenido los siguientes datos: hiperlactatemia (lac 4.65 hco3 19.8), química en heces con SOH positivo, ph 6.5, act tripticos normal, azúcares reductores positivos, grasas en heces negativos. Serie ósea y cráneo normal.

DISCUSIÓN

Se han reportado menos de 100 casos de síndrome de Pearson en la literatura médica. Es una enfermedad fatal de la infancia. En estos niños, las causas más comunes de muerte son sepsis bacteriana dada por la neutropenia, crisis metabólica y falla hepática. No existe predilección por sexo ni raza.

El síndrome de Pearson es una enfermedad progresiva, y sus características cambian con la edad. Se pueden presentar normales al nacimiento, pero 40% de los pacientes presentan en el primer año anemia arregenerativa hipoplásica, otras citopenias, peso bajo, microcefalia, e involucro multiorgánico. También se ha reportado Hydrops fetalis. En el caso de nuestros 3 pacientes, inició el cuadro antes del primer año de edad.

La primera característica definitoria que se presenta en el síndrome de Pearson es la falla medular. La anemia sideroblástica, generalmente macrocítica y la dependencia transfusional, se puede observar aislada o asociada a trombocitopenia y neutropenia. En el aspirado de médula ósea se observa hipoplasia con la vacuolización característica de precursores hematopoyéticos (8). A pesar de ser una enfermedad con manifestaciones sistémicas, es de llamar la atención que los 3 pacientes fueron detectados por el servicio de hematología, con la presencia de citopenias y encontrando en los aspirados de médula ósea en los 3 la presencia de vacuolas en los precursores eritroides y en un caso en los precursores mieloides.

En la descripción original de Pearson, de 1979, señaló que el rasgo distintivo característico era la marcada vacuolización observada en los precursores eritroides y mieloides en la médula ósea. Vacuolizaciones similares se han observado en algunas deficiencias nutricionales, como la deficiencia de cobre, de riboflavina y en fenilcetonuria. Sin embargo en nuestros pacientes no presentaban datos clínicos de deficiencias de nutrientes específicos y tampoco cuadro clínico de fenilcetonuria tratado con deprivación de fenilalanina. La vacuolización transitoria de precursores eritroides y la anemia sideroblástica, era un hallazgo encontrado en niños expuestos a cloramfenicol en la década de los 60's, como tratamiento de las meningitis purulentas primordialmente utilizado en recién nacido. (5, 11, 12, 13, 14)

La naturaleza de la vacuolización de los precursores mieloides y eritroides en la médula ósea en estas condiciones no han sido claramente definidos, sin embargo se

consideraban que las vacuolas eran manifestaciones de degeneración y muerte celular debido a una lesión directa, a una alteración de la síntesis proteica, o a una alteración de un metabolismo celular anormal. Los hallazgos histoquímicos visualizados por microscopía electrónica, en algunos pacientes con síndrome de Pearson, demostraron que las vacuolas eran hidrópicas y no sugerían material metabólico secretado o retenido, y que no estaban limitados a la membrana celular. (5)

La segunda característica definitoria, es la disfunción pancreática exocrina, dada por fibrosis y atrofia acinar, resultando en malabsorción intestinal, diarrea crónica y falla de medro. Otra manifestación importante del síndrome de Pearson es la acidemia láctica persistente o intermitente, que es causada por el defecto en la fosforilación oxidativa. Se observa una relación lactato/piruvato incrementada así como incremento en la excreción urinaria de lactato y de ácidos orgánicos relacionados (9).

En el primer caso, la diarrea fue el principal síntoma requiriendo múltiples hospitalizaciones por deshidratación, siendo diagnosticado como alergia a las proteínas de la leche de vaca, sin mejoría a pesar del tratamiento. No fue hasta que se evaluó las alteraciones hematológicas cuando se pensó en el probable diagnóstico de falla medular asociada a insuficiencia pancreática exocrina, mejorando dicha diarrea al administrar el tratamiento con enzimas pancreáticas. En el segundo caso, la sintomatología gastrointestinal inició 1 año después de las manifestaciones hematológicas, lo cual demuestra que la afección progresa hasta volverse multisistémica. Y por último, en el tercer caso, clínicamente no ha presentado manifestaciones de afección gastrointestinal sin embargo la química en heces demostró la presencia de grasa.

Hasta el momento se demostró la presencia de las alteraciones metabólicas típicas (hiperlactatemia, incremento en la relación de lactato/piruvato y excreción de lactato urinario) del síndrome de Pearson, en los primeros 2 pacientes de nuestra serie de casos, aun pendiente resultados en el 3er paciente.

Otros órganos se ven afectados en distintas formas. El involucro hepático puede causar elevación de las transaminasas, bilirrubina, niveles lipídicos así como esteatosis. Algunos pacientes desarrollan falla hepática. El involucro renal es común y se manifiesta como una

tubulopatía, como el síndrome de Fanconi. Las alteraciones endocrinológicas, como deficiencia de la hormona de crecimiento, hipotiroidismo e hipoparatiroidismo, pueden desarrollarse pero generalmente no son parte de la presentación clínica inicial. El páncreas endócrino generalmente se mantiene funcional, sin embargo algunos pueden desarrollar diabetes mellitus e insuficiencia adrenal. Se ha reportado también atrofia esplénica y función cardíaca alterada.(9)

La falla de medro es una característica común. Varios factores contribuyen a esta alteración, como el defecto del transporte energético, la malabsorción intestinal dada por la insuficiencia pancreática exocrina, insuficiencia hepática y renal, mielinización anormal, y posibles anomalías endocrinológicas. (10)

En nuestra serie, los 3 pacientes se encuentran por debajo de la percentila 3 de talla y peso, esperada para la edad.

Existe una revisión de la literatura (4) que abarca 79 casos, en 33 de los cuales los síntomas se inician en la etapa neonatal, es decir el 41.8%. En el mismo estudio se reportan los síntomas más frecuentes presentados en la etapa neonatal, en el siguiente orden: anemia arregenerativa 32 de 33 casos (97%), bajo peso al nacer se presentó en 21 de los 33 neonatos (63.6%), anemia asociada con otros síntomas (gastrointestinales, neuromusculares, y metabólicos) en 12 casos (36%), anemia como único síntoma en 13 casos (36.4%) y asociada a neutropenia o trombocitopenia en 10 casos (31.5%), macrocitosis en 6 casos (18%), y 6 pacientes presentaron falla multiorgánica fulminante al nacimiento (18.8%).

Asimismo, dentro de las características presentadas en los aspirados de médula ósea, se reporta la vacuolización de los precursores hematopoyéticos en 8 de los pacientes mencionados (24.2%), la presencia de anillos sideroblásticos en 4 casos (12.12%), hipoplasia medular en 5 casos (15.5%) (4)

El tercero de nuestros pacientes, presentó pancitopenia desde los primeros meses de vida, lo que sugiere la posibilidad de inicio de cuadro en la etapa neonatal

Las enfermedades mitocondriales engloban diversas patologías, sobreponiéndose síndromes causados por mutaciones en el ADN mitocondrial. El síndrome de Pearson es una expresión clínica específica de estos síndromes, en donde la afección medular y pancreática es lo más prominente.(7) La presentación clínica de las enfermedades del ADN mitocondrial es muy diversa. Habitualmente los síntomas iniciales no corresponden a ninguna enfermedad específica, y el diagnóstico se dificulta por esa razón.(1) La patogenia del síndrome de Pearson es compleja y no se conoce completamente. La delección de ciertos componentes de la cadena transportadora de electrones, codificada por el ADN mitocondrial, causa un defecto en el metabolismo oxidativo celular.(7)

En general el ADN mitocondrial en los humanos es de aproximadamente 16,600pb de longitud y codifica varias enzimas de la cadena respiratoria y del sistema de fosforilación oxidativa, así como del ARN ribosomal y de varios ARNs de transferencia (3). Dentro de las diversas delecciones mitocondriales que se han observado en los últimos años en el síndrome de Pearson, la más común es la de 4977pb localizada entre el nucleótido 8,488-13,460, así mismo se han visto delecciones de diversa longitud como las de 4,500pb, 3,500pb y 4,200pb, en varias posiciones de la cadena de ADN mitocondrial (2, 3)

Desafortunadamente en ninguno de los 3 pacientes se ha podido realizar la determinación del defecto mitocondrial, debido a la baja incidencia de las enfermedades mitocondriales, con el consecuente costo alto de dicha prueba.

En general no existe una terapia efectiva, fuera del tratamiento sintomático por medio de transfusiones sanguíneas, bicarbonato, reducción del estrés oxidativo y restricción de carbohidratos. Hasta el momento no se sabe si la dependencia transfusional, a largo plazo, podría causar trastornos en la actividad enzimática mitocondrial por sobrecarga de hierro así como los efectos secundarios de la terapia de esta con deferasirox.

Los dos pacientes con manifestaciones gastrointestinales, se encuentran ya bajo tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas, así como transfusión de hemocomponentes a demanda.

CONCLUSIONES

En niños que presentan anemia arregenerativa persistente, es esencial considerar el síndrome de Pearson y un dato altamente sugestivo de este, es la presencia de precursores hematopoyéticos vacuolizados. En nuestra serie la afección hematológica fue un dato temprano previo a la afección multiorgánica.

Debido al curso usualmente progresivo del síndrome de Pearson, es importante detectar lo más rápidamente posible las delecciones del ADN mitocondrial, de manera de establecer el diagnóstico para así poder dar asesoramiento genético a la familia (3). Sin embargo, en países en vías de desarrollo como México, la sospecha clínica es muy importante. Brindándonos la posibilidad de anticiparnos por medio de la búsqueda intencionado multiorgánica de manifestaciones de afección mitocondrial, previo a sus manifestaciones clínicas. En nuestro tercer paciente, al notar la vacuolización de precursores eritroides en el aspirado de médula ósea se buscó intencionadamente afección a nivel metabólico, gastrointestinal y del sistema nervioso central, hasta el momento sólo se ha demostrado afección metabólica y gastrointestinal por medio de estudios de laboratorio, aun en ausencia de clínica que lo sugieran.

Al establecer el diagnóstico diferencial, ante la presencia de un paciente con síntomas como los descritos, pocas veces se piensa en el síndrome de Pearson, la pretensión es que este padecimiento sea tomado en cuenta, sobre todo ante la expectativa de que alguna intervención se pueda considerar, no sólo en beneficio del paciente sino también de la familia.

En años recientes las mitocondriopatías, gracias a las nuevas técnicas de biología molecular, han podido ser estudiadas a mayor profundidad y se ha podido descubrir que el daño que esta patología provoca se extiende a varios órganos, además de ser este un padecimiento de carácter progresivo, por lo que es importante su detección y revaloración

constante. No olvidemos que las mitocondrias son un componente ubicuo en prácticamente todas las células del organismo.

BIBLIOGRAFIA

1. Felicitas Lacbawan, Cynthia J. Tifft, Naomi L.C. Luban et.al. Clinical Heterogeneity in Mitochondrial DNA Deletion Disorders: A diagnostic challenge of Pearson Syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 2000. 95:pag 266-268
2. Rezan Topaloglu, Anne S Lebre, Erkan Dermirkaya et. Al. Two new cases with Pearson Syndrome and review of Hacettepe experience. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2008;50:572-576.
3. Ina Knerr, Markus Metzler, Charlotte Marie Niemeyer et. Al. Hematologic features and clinical course of an infant with Pearson Syndrome caused by a novel deletion of mitochondrial DNA. *Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2003; vol 25, No 12.
4. Elena Maria Manea, Guy Leverger, Francoise Bellmann, et al. Pearson Syndrome in the Neonatal Period. Two Case report and review of the literature. *Journal Of Pediatric Hematology and Oncology*. 2009; vol 31 No 12
5. Pearson HA, Lobel JS, Kocoshis SA et al. A new sindrome of refractory sideroblastic anemia with vacuolization of marrow precursors and exocrine pancreatic dysfunction. *Journal of Pediatrics*. 1979;95:976-984.
6. Blaw ME, Mize CE. Juvenile Pearson Syndrome. *Journal of Child Neurology*. Jul 1990;5(3):187-190.
7. Rotig A, Bourgeron T, Chretien D, et al. Spectrum of mitochondrial DNA rearrangements in the Pearson marrow-pancreas syndrome. *Human Molecular genetics*. Aug 1995;4(8):1327-1330.
8. Muraki K, Nishimura S, Goto Y et al. The association between haematological manifestation and mtDNA deletions in Pearson syndrome- *Journal of inherited metabolic diseases*. Sept 1997;20(5):697-703.
9. Superti-Furga A, Schoenle E, Tuchschnid P, et al. Pearson bone marrow-pancreas syndrome with insulin-dependent diabetes, progressive renal tubulopathy, organic aciduria and elevated fetal haemoglobin caused by deletion and duplication of mitochondrial DNA. *Eur J Pediatr*. Jan 1993;152(1):44-50.
10. Manea EM, Leverger G, Bellmann F, et al. Pearson syndrome in the neonatal period: two case reports and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol*. Dec 2009;31(12):947-51.
11. Ashkenazi A, Levin S, Djaldette M, et al. The syndrome of neonatal copper deficiency. *Pediatrics*. 1973; 52:525.

12. Lane M and Alfrey CP. The anemia of human riboflavin deficiency. *Blood*. 1965; 25:432.
13. Sherman JD, Greenfield JB and Ingall D. Reversible bone marrow vacuolization in phenylketonuria. *New Engl J Med*. 1964;270:810
14. Rosenback LM, Caviles AP and Mitus WJ. Chloramphenicol toxicity: reversible vacuolization of erythroid cells. *New Engl J Med*. 1960;263:724.