

XXVI Reunión Nacional de la Sociedad Española de Hematología Pediátrica

Palma de Mallorca, 21 a 23 de mayo de 2003

REVISIÓN RETROSPECTIVA DE UNA SERIE DE 28 PACIENTES CON APLASIA E HIPOPLASIA MEDULAR

C. Belendes Bieler, A. Sastre Urgelles, A. Martínez Rubio, M.C. González Martín, A. Herrero Díez y P. García-Miguel

Servicio de Hematooncología Infantil. Hospital La Paz. Madrid. España.

Introducción: La anemia aplásica se manifiesta como pancitopenia a nivel de sangre periférica debido a una producción disminuida o ausente en la médula ósea. Puede ser constitucional o adquirida y las etiologías son múltiples, así como diversa la historia natural.

Presentamos una serie de 28 niños que han sido diagnosticados de anemia aplásica o hipoplasia medular en nuestro centro entre los años 1983 a 2002.

La media de edad al diagnóstico ha sido de 71 meses (límites, 9-191 meses; media, 53,5 meses) correspondiendo 11 a varones (39%) y 17 a niñas (61%). En cuanto a la etiología, 10 eran idiopáticas (36%), 9 niños correspondían a anemia de Fanconi (32%), 3 casos se asociaron a hepatitis (11%), 2 casos estaban precedidos por procesos víricos (7%), un caso se relacionó con la ingesta de ácido valproico (3,5%) y en 3 casos no se ha establecido una causa definitiva. Cumplían criterios de anemia aplásica grave 20 niños (71%). De las aplasias modeadas cuatro correspondían a niños con anemia de Fanconi, una era idiopática, una asociada a infección vírica y una a la ingesta de ácido valproico. Han presentado recuperación espontánea 4 niños, los dos asociados a un proceso vírico, el niño tratado con ácido valproico y uno no filiado. En el estudio citogenético se ha encontrado fragilidad cromosómica en nueve (anemia de Fanconi), uno de ellos tenía además una inversión pericéntrica del cromosoma Y siendo el estudio normal en el resto de los pacientes.

Se ha realizado trasplante alogénico en 8 niños (29%), 4 familiares y 4 no emparentado. Ocho niños (29%) han recibido tratamiento inmunosupresor según el protocolo SEHP y 7 (25%) corticoides solos o asociados a andrógenos. Cinco niños con anemia de Fanconi tienen abierta la búsqueda de donante.

Trece niños se encuentran en remisión completa (46%), dos en remisión parcial, uno en tratamiento, y uno ha seguido tratamiento en otro centro. Hasta el momento han fallecido 6 pacientes (21%): una niña con anemia de Fanconi tratada con corticoides desarrolló un síndrome mielodisplásico tipo AREB a los 10 años de diagnóstico, 3 niños por complicaciones infecciosas en el trasplante, uno de ellos con pérdida de injerto y 2 niños

por sangrado intracraneal asociado a sepsis en uno de ellos durante el tratamiento inmunosupresor. La mediana de seguimiento ha sido de 32 meses (1-144).

Conclusiones: La anemia aplásica es una enfermedad severa con alta morbimortalidad, pero es posible la curación con trasplante de médula alogénica o tratamiento inmunosupresor intensivo.

FALLO MEDULAR

J. Molina Garicano, J. Duarte, M. Sagasetta de Ilurdoz, M. González, F. Gallinas y I. Lezaun

Hospital Virgen del Camino. Unidad de Oncología Pediátrica. Pamplona. España.

Introducción: La aplasia medular severa (AMS) se manifiesta como una pancitopenia periférica por fallo en la producción de células a nivel central. Si únicamente falla la serie roja hablaremos de eritroblastopenia, de neutropenia si fallan la granulocítica y de trombocitopenia si son las plaquetas las ausentes.

Objetivos y métodos: Revisamos los únicos 5 casos de nuestro centro en los últimos 6 años en niños menores de 15 años de edad. Se comenta el cuadro clínico y la evolución según los protocolos vigentes.

Resultados: Los 5 pacientes son varones de edades entre 11 y 15 años 3 casos y por debajo de 2 años, 2 casos. Dos se etiquetan a los 11/12 años de AMS, dos anemias de Fanconi una a los 15 años y otro de recién nacido y una eritroblastopenia a los 20 meses de edad.

Los antecedentes en las AMS son de una hepatitis no filiativa 2 meses antes de iniciarse en uno de los niños. El paciente con eritroblastopenia estaba controlado por gastroenteritis e intolerancia a proteínas de leche de vaca meses antes y se nos remitió por anemia intensa.

Clínicamente los datos más relevantes fueron: sangrado de piel y/o de mucosas, palidez grave y determinadas malformaciones físicas, así como fenotipo especial.

El estudio de fragilidad cromosómica es positivo en ambas anemias de Fanconi.

Neutropenia de 500 ± 280 anemia de $7,8 \pm 0,5$ y trombocitopenia de 12.500 ± 2.500 fueron los datos al diagnóstico en los casos de AMS.

El tratamiento en las AMS fue el protocolo de la sociedad con gammaglobulina antitrombocítica de caballo, metilprednisolona, ci-

clorospina A y G-CSF hasta completar un año, actualmente están en absoluta remisión a los 4 6/12 y 3 6/12 años del diagnóstico. El pequeño de la eritroblastopenia se etiquetó en principio de idiopática y se trató con corticoides con lenta disminución de las dosis pero actualmente la disminución de las tasas de hemoglobina de más de 3 g/% en un mes nos hace sospechar la posible presencia de una enfermedad de Blackfan-Diamond. El paciente diagnosticado de Fanconi de recién nacido está actualmente en tratamiento con corticoides y danazol por trombocitopenia y el segundo paciente de Fanconi de 14 años de edad ha sido diagnosticado muy recientemente.

Conclusiones: La escasa incidencia de estas enfermedades, como así es lo habitual, debe estimularnos a seguir protocolos cooperativos nacionales. La respuesta en las ASM es aceptable, pero globalmente la mortalidad es superponible a la de las enfermedades malignas.

CASUÍSTICA SOBRE FALLO MEDULAR CONGÉNITO

Z. Lobato^a, J. Estella^b, T. Toll^b, I Alcorta^b y S. Rives^b

Unidad Integrada Hospital Sant Joan de Déu-Clínica. ^aServicio de Pediatría. ^bServicio de Hematología. Universidad de Barcelona. España.

Introducción y objetivos: El fallo medular congénito (FMC) puede afectar a las tres series hematopoyéticas. La clínica suele ser de inicio tardío cuando es global, y temprano cuando afecta a una serie. Se describe la casuística en un solo centro de FMC durante 25 años de evolución.

Material y métodos: Estudio retrospectivo descriptivo mediante la revisión de historias clínicas.

Resultados: Se obtienen 30 casos de los diferentes diagnósticos de FMC.

Anemia de Fanconi: 15 casos, 4 niñas y 11 niños. Edad media al diagnóstico 6 años (4-10 años). Antecedentes familiares (AF): hermano afectado (2), padres consanguíneos (2). Remitidos por plaquetopenia, anemia o pancitopenia + /- rasgos dismórficos. Todos con características clinicoanalíticas compatibles. Diagnóstico por aspirado médula ósea (AMO), fragilidad cromosómica y siete con diagnóstico genético: FANC-A. TMO (2), sin tratamiento (2), muerte (4).

Blackfan-Diamond: 4 casos: 2 niños y 2 niñas, sin antecedentes familiares. Mediana de edad al diagnóstico de 3 meses (3 meses-3 años) por anemia arregenerativa. Una paciente afecta de Pierre-Robin y riñón en herradura. AMO: hipoplasia grave de serie roja. Tratamiento: corticoides (4) y TMO (1) que murió.

Síndrome de Kostmann: 2 niños, sin AF. Ambos de 3 meses con neutropenia grave y uno de ellos con otomastoiditis. Diagnóstico por AMO. Tratamiento con G-CSF. No infecciones graves ni muerte.

Neutropenia cíclica: Una niña, hermano afectado y fallecido. Diagnosticada a los 2 años por recuentos secuenciales periódicos. Tratamiento con G-CSF. No infecciones graves.

Disgenesia reticular: 2 niños, hermanos. Uno murió a los 22 días de vida por sepsis a *P. aeruginosa*. Diagnóstico por AMO. El segundo recibe TMO alogénico y G-CSF. No infecciones graves.

Disqueratosis congénita: 2 niños, hermanos. El primero presentó problemas digestivos y murió a los 3 años por sepsis a *Candida parapsilopsis*. Ambos con tríada característica. El segundo presenta disfagia por estenosis esofágica. Ninguno con FMC.

Trombocitopenia amegacariocítica: Una niña sin AF, con plaquetopenia desde los 3 meses de vida, diagnosticada por ausencia megacariocitos en AMO.

Osteopetrosis infantil: Una niña de 6 meses, diagnosticada por sintomatología y radiología compatibles. En espera de donante histocompatible. Tratamiento IFN- γ .

Schwachman-Diamond: Un niño sin AF, diagnosticado de insuficiencia pancreática exocrina grave a los 2 años y neutropenia crónica.

S. Tar: Recién nacida con aplasia de radio, cúbito y húmero de ambas extremidades y trombocitopenia con ausencia de megacariocitos en AMO.

Conclusiones: Los FMC son entidades poco frecuentes de muy diversa etiología, y predomina la anemia de Fanconi. La evolución y el tratamiento son muy diferentes según diagnóstico.

TRATAMIENTO DE LA APLASIA MEDULAR ADQUIRIDA

M.^a Falcón, P. Bastida, C. Díaz de Heredia, T. Olivé y J.J. Ortega

Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Objetivo: Analizar los resultados del tratamiento en pacientes afectados de aplasia medular adquirida (AA).

Pacientes y métodos: Se han revisado las historias clínicas de todos los casos de aplasia medular adquirida diagnosticados y tratados en nuestro servicio entre enero de 1990 y diciembre del 2002. Para establecer el grado de gravedad de la aplasia medular se utilizaron los criterios de Camitta. Los pacientes diagnosticados antes de enero de 1997 fueron tratados según el protocolo vigente en el momento del diagnóstico y después de esta fecha según el protocolo de la SEHP.

Resultados: Durante el período de estudio se diagnosticaron 15 pacientes, 3 niñas y 12 niños. La mediana de edad al diagnóstico fue de 10 años (límites, 3-13). En 3 casos se pudo determinar el factor desencadenante (lindane, tolueno, infección por Parvovirus B19 demostrada por viremia y posterior seroconversión). Cuatro pacientes presentaban AA muy grave, 8 grave y 3 moderada. Sólo un paciente dispuso de un donante familiar histocompatible (TPH) y en el resto se instauró tratamiento inmunosupresor (IS); tres de los pacientes precisaron 2 ciclos de tratamiento IS y el resto recibió un solo ciclo. En el día + 90: 1 paciente obtuvo remisión completa (RC), siete respuesta parcial (RP) y seis no respondieron (NR); en el día + 180: 3RC, 8RP y 1NR; y a los 12 meses: 7RC, 4RP y 1NR.

Cuatro de los pacientes (26%) presentaron recidiva de la enfermedad (16, 42, 42 y 117 meses); obteniéndose nueva RC en dos de ellos con tratamiento IS, uno falleció por una sepsis y otro no respondió a la IS y recibió un TPH de donante no emparentado.

Cuatro pacientes fallecieron (26%), dos tras recidiva de la AA (1 sepsis y 1 síndrome linfoproliferativo post-TPH), uno por una complicación hemorrágica y uno por un síndrome mielodisplásico (monosomía 7).

En la actualidad, con una media de seguimiento de 70 meses (límites, 3-134 meses), la supervivencia global es del 73,3%, 5 pacientes se encuentran en RC sin tratamiento, 4 en RC en tratamiento con ciclosporina, uno curado tras TPH, y uno en situación de no respuesta en día 150 de evolución de la enfermedad.

Conclusión: El tratamiento inmunosupresor es el tratamiento de elección en pacientes que no disponen de un donante familiar histocompatible. La evolución de la enfermedad no parece depender de la gravedad al diagnóstico.

APLASIA MEDULAR GRAVE ADQUIRIDA. EXPERIENCIA DE UN CENTRO: PRESENTACIÓN DE 10 PACIENTES EN 15 AÑOS

M. Torrent Español, I. Badell Serra, S. Brió Sanagustín, B. Pineda Prats, A. Sánchez-Vázquez, C. López-Pena, N. Pardo García y J. Cubells Rieró

Servicio de Pediatría. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

La aplasia medular grave adquirida es una enfermedad infrecuente en la infancia. La incidencia anual es baja, aproximadamente 2 pacientes por millón de habitantes y por año. Sin tratamiento presenta una mortalidad superior al 95%, siendo del 50% dentro de los primeros 6 meses. Actualmente no se identifica agente causal en la mayoría de los pacientes con aplasia. El tratamiento de elección en niños con aplasia grave es el trasplante alogénico de médula ósea. En ausencia de donante familiar HLA compatible, el tratamiento inmunosupresor se establece tras descartar patología constitucional. La supervivencia con este tratamiento es superior al 60-70%. Se presenta nuestra experiencia en 10 pacientes observados en nuestro centro desde el año 1987 hasta la actualidad. Se descartó la aplasia constitucional de tipo Fanconi o la disqueratosis congénita, así como la hemoglobinuria paroxística nocturna. Ninguno de ellos presentaba malformaciones aparentes. Una paciente presentaba monosomía 7. El grupo lo constituyen 5 niños y 5 niñas con edad media de $9,4 \pm 4,1$ (1-14 años). Las características hematológicas al diagnóstico muestran: medianas de hemoglobina: 6,35 g/dl (4,6-8,3), neutrófilos 148/ μ l (10-570) y plaquetas 6.500/ μ l (1.000-69.000). Recibieron trasplante alogénico de médula ósea, 6 pacientes, cinco de donante familiar HLA idéntico y uno de donante no emparentado con identidad HLA 9/10. El tiempo del diagnóstico al trasplante fue de 15 días a 2 meses en los pacientes con hermano HLA idéntico. Todos ellos habían recibido menos de cinco transfusiones. El único paciente sometido a trasplante de médula ósea de donante no emparentado, recibió antes del trasplante tres tandas de inmunosupresión y más de 300 transfusiones de hemoderivados. El trasplante se realizó 48 meses después del diagnóstico. Todos los pacientes implantaron y viven con recuperación hematológica completa con un seguimiento entre 21 y 195 meses. La monosomía 7 de la paciente afectada, desapareció tras el trasplante, permaneciendo negativa a los

10 años. De los 4 pacientes sometidos a tratamiento inmunosupresor, uno falleció por sepsis por *Candida* antes de poder observar la respuesta al tratamiento. Los tres restantes que recibieron tratamiento inmunosupresor presentaron una recuperación hematológica completa con un tiempo de seguimiento entre 10 y 109 meses. Ninguno de estos pacientes ha recidivado, si bien el seguimiento de dos de ellos es aún sólo de un año. La supervivencia actuarial libre de enfermedad de toda la serie es del 90%, con una media de seguimiento de los 9 pacientes vivos de 8,5 años (1-16).

El tratamiento de la aplasia medular grave adquirida con trasplante de médula ósea alogénico o tratamiento inmunosupresor ha cambiado favorablemente el pronóstico de esta enfermedad, como lo demuestra esta pequeña experiencia de nuestro centro.

SÍNDROME DE HEPATITIS – APLASIA MEDULAR: DESCRIPCIÓN DE TRES NUEVOS CASOS

R. López Almaraz, J. Rodríguez Luis y R. Cabrera

Unidad de Oncohematología Pediátrica. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife. España.

Objetivo: Analizar las características clínicoanalíticas y evolutivas de tres enfermos diagnosticados en nuestra unidad, en los últimos 10 años, del síndrome de hepatitis (hepatitis aguda de etiología desconocida) asociado con aplasia medular grave.

Material y métodos: Se presentan 3 pacientes con edades comprendidas entre los 8 y 14 años, sin antecedentes personales ni familiares de interés y sin historia previa de transfusiones de sangre o derivados, drogas o toxinas. Se constata por clínica y elevación de las transaminasas (GOT y GPT) hepatitis aguda, previa a la aplasia medular detectada por la presencia de pancitopenia en sangre periférica y confirmada tras biopsia de médula ósea (BMO). Se les realizó serologías de virus hepáticos (VHA IgM e IgG, Ag VHBs, anti-VHBc y anti-VHC) y otros. Sólo en el tercer paciente se estudiaron las subpoblaciones linfocitarias a partir de sangre periférica por citometría de flujo. Tras el tratamiento instaurado se evalúa el tiempo en normalización de los recuentos hematológicos y de la BMO (v. tabla en página siguiente).

Conclusiones: 1) Todos los pacientes fueron seronegativos para VHA, VHB, VHC y otros. 2) El tiempo transcurrido entre el episodio de hepatitis aguda y la instauración de la aplasia medular grave osciló entre 1 y 4 meses; y en normalizar las transaminasas unos 2 meses. 3) Todos los pacientes lograron la recuperación hematológica entre 6 y 8 meses, siendo necesario en una de ellos recurrir al trasplante de médula ósea (TMO).

APLASIA MEDULAR ASOCIADA A HEPATITIS: PRESENTACIÓN DE 3 CASOS

C. Belendes Bieler, A. Sastre Urgelles, M.C. González Martín, A. Herrero Díez, A. Martínez Rubio y P. García-Miguel

Servicio de Hemato-Oncología Infantil. Hospital La Paz. Madrid. España.

La aplasia medular asociada a hepatitis parece estar mediada por mecanismos autoinmunes y responder al tratamiento inmunosupresor. Generalmente no se encuentra infección por ninguno de los virus hepatotropos habituales.

Resultados:

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad (años) y sexo	14, varón	8, varón	9, varón
Picos máximos GOT y GPT (U/l)	2.050 y 2.710	1.880 y 2.140	348 y 466
Tiempo en detectar la aplasia	4 meses	41 días	32 días
Neutrófilos (/ μ l)	200	400	100
Reticulocitos (/ μ l)	2.400	6.200	43.200
Plaquetas (/ μ l)	7.000	6.000	1.000
BMO	Aplasia global de grado II-III	Aplasia global de grado III	Hipo celularidad moderada
Serología hepatitis y otros virus	Negativas	Negativas	Negativas
Tiempo en normalizar GOT y GPT	66 días	64 días	64 días
Tratamiento	Prednisona, Cs-A, G-CSF, TMO alogénico	ATG, M-prednisolona, Cs-A, G-CSF	ATG, M-prednisolona, Cs-A, G-CSF
Tiempo en recuperación hematológica	8 meses	7 meses	6 meses

Globulina antitímocito (ATG); ciclosporina A (Cs-A); estimulante de la serie granulocitaria (G-CSF).

Presentamos 3 niños previamente sanos, que tras presentar un cuadro clínico de hepatitis aguda desarrollaron una aplasia medular grave.

La edad al diagnóstico era de 2, 3 y 10 años, dos eran niños y uno era niña.

Presentaron un cuadro clínico y analítico de hepatitis aguda entre 2 y 6 meses antes de desarrollar la pancitopenia. No había antecedente de transfusión de hemoderivados ni exposición a mielotóxicos. En 2 casos la serología era positiva para el virus de la hepatitis B (VHB) con anti-HBc, anti-HBe y anti-HBs positivo, mientras que el tercer caso no se llegó a filiar la etiología. La PCR para el virus de hepatitis C y los restantes marcadores serológicos de virus hepatotropos han sido negativos salvo en uno de ellos que tenía una IgG positiva para citomegalovirus siendo negativa la IgM. Todos cumplían criterios de aplasia medular grave y precisaron transfusión de hemoderivados. El estudio citogenético ha sido normal en todos. Los tres se han tratado según el protocolo de la SEHP con gammaglobulina antitímocítica, metilprednisolona, ciclosporina y G-CSF alcanzando todos la remisión completa. La paciente con hepatitis no filiada recibió tratamiento con interferón durante 6 meses. El tiempo de seguimiento ha sido de 46 a 77 meses.

Conclusiones: En nuestros pacientes ha sido efectivo el tratamiento inmunosupresor. En dos de los niños parece probable el VHB como agente causal de la hepatitis y posterior aplasia medular.

APLASIA MEDULAR ADQUIRIDA EN NIÑOS: 8 AÑOS DE EXPERIENCIA CON TRATAMIENTO Y TERAPIA INMUNOSUPRESORA

M.C. Galán Fernández, M.C. Ruiz Nuño, M.E. Gonzales Valiente,
P. Ruiz Sánchez, M. Barros García, M.A. Cuesta Casa
y A.I. Heiniger Mazo

Servicio Hematológico HR Carlos Haya (Materno-Infantil). Málaga. España.

Introducción: La aplasia medular (AM) es una enfermedad infrecuente en niños (incidencia, 2-6 casos por millón de habitantes y año), con una alta morbilidad generalmente por

infecciones y hemorragias. Se define por pancitopenia periférica con hipo celularidad en médula ósea (MO) sin rasgos de malignidad ni displasias.

Objetivo: Analizar las características clinicoevolutivas de un grupo de niños con AM grave según criterios internacionales aceptados.

Pacientes y métodos: Estudiamos a 14 pacientes (9 niños y 5 niñas) diagnosticados entre mayo de 1994 y septiembre de 2002, con edades de 9 meses a 13 años (media, 5,6 años). El estudio citogenético y el test de fragilidad cromosómica fueron negativos en todos los casos. No se detectó agente causal en 7 casos. En uno existió contacto con tóxicos (cloranfenicol), 3 pacientes habían tenido una hepatitis no filiada en los 6 meses previos, en dos se detectó serología positiva para Parvovirus B19 (IgG + IgM) y en otros dos serología positiva para VEB (IgG + IgM). La manifestación inicial predominante fue síndrome anémico y hemorrágico (púrpura). En 2 casos hubo clínica infecciosa (fiebre + diarrea). Seis disponían de donante histocompatible.

Resultados: Se realizó trasplante de MO (TMO) en 6 casos (4 de hermanos HLA idénticos, uno de padre con incompatibilidad DQ y cultivo mixto linfocitario negativo y un donante no emparentado-DNE). Otro falleció antes de ser trasplantado (neumonía oportunista). El acondicionamiento se realizó con linfoglobulina (ALG) + ciclofosfamida en todos los casos, salvo en el caso del DNE que recibió además irradiación corporal total. La profilaxis de enfermedad injerto contra huésped (EICH) fue con ciclosporina (CyA) + metotrexato (Mtx). En la actualidad 5 se encuentran vivos en remisión completa (RC) sin complicaciones (seguimiento de 96, 72, 60, 48 y 44 meses). La receptora del TMO de DNE falleció a los 15 meses postrasplante por una neumonía intersticial bilateral no filiada, en situación de RC y con EICH crónico pulmonar controlado (bronquiolitis). Otro presentó EICH cutáneo agudo y crónico controlado.

Los seis restantes sólo recibieron tratamiento inmunosupresor (TIS) (ALG + corticoides + CyA). Uno falleció a los 4 meses por una sepsis por *Klebsiella*. Otro obtuvo remisión parcial (RP)

y desarrolló una leucemia mieloblástica aguda a los 36 meses, y falleció por complicaciones infecciosas en el período de aplasia posquimioterapia. Dos están en RP con 12 y 24 meses de seguimiento. Dos están en RC con 12 y 24 meses de seguimiento. Señalar un último caso que obtuvo remisión espontánea al mes y medio del diagnóstico sin tratamiento.

Conclusiones: 1) En nuestra serie el TMO constituyó una terapia eficaz, con una incidencia escasa de complicaciones. 2) El TIS es una alternativa válida en los casos donde no es posible el trasplante. 3) Las complicaciones infecciosas fueron la causa de mortalidad en nuestros pacientes.

APLASIA MEDULAR ADQUIRIDA:

RESULTADO DEL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO

M.C. Ruiz Nuño, M.C. Galán Fernández, M.E. Gonzales Valiente, M. Barros García, P. Ruiz Sánchez, M.A. Cuesta Casa, G. García Gemar y A.I. Heiniger Mazo

Servicio Hematológico HR Carlos Haya (Materno-Infantil). Málaga. España.

Introducción: La aplasia medular grave adquirida es una enfermedad con alta morbimortalidad (sobre todo por infecciones y hemorragias) en niños aunque su frecuencia es baja (incidencia anual de 2-6 casos por millón de habitantes). Si no recibe tratamiento presenta mortalidad en torno al 50% en los primeros 6 meses tras el diagnóstico. El trasplante alogénico de médula ósea (TMO) es el tratamiento de elección siempre que exista donante histocompatible, alcanzándose supervivencia a largo plazo en remisión completa (RC) en 70-90%.

Objetivos: Analizar los resultados terapéuticos del TMO en niños con esta patología diagnosticados en nuestro servicio entre los años 1994 y 2002.

Pacientes y métodos: Se trasplantaron 6 niños con edades comprendidas entre 2 y 9 años (con una media de 5 años y medio) con aplasia medular grave adquirida. Uno que tenía donante histocompatible murió antes de poder ser trasplantado. De los 6 trasplantados, cinco disponían de donante familiar (4 hermanos HLA idénticos, 1 padre con una incompatibilidad en DQ y cultivo mixto de linfocitos negativo) y otro que no disponía de él recibió TMO de donante no emparentado (DNE) tras fracaso de la terapia inmunosupresora (tratamiento de segunda línea internacionalmente aceptado).

El acondicionamiento al trasplante consistió en la administración de linfoglobulina (ALG) + ciclofosfamida en todos, asociada a irradiación corporal total en el caso de TMO de DNE.

Todos recibieron ciclosporina y metotrexato como profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped (EICH).

Resultados: Los 6 niños consiguieron el injerto medular (cifras de polimorfonucleares por encima de 500/ μ l y plaquetas por encima de 20.000/ μ l) en un período inferior a un mes posttrasplante. Dos desarrollaron EICH aguda (uno cutáneo mucoso e intestinal de grado III y otro cutáneo de grado III). Esos mismos desarrollaron EICH crónica (cutáneo extenso controlado y pulmonar controlado tipo bronquiolitis, respectivamente) Cinco están vivos y en RC de su aplasia con un seguimiento de 96, 72, 60, 48 y 44 meses. La receptora de TMO de DNE falleció a los

15 meses posttrasplante por una neumonía intersticial bilateral no filiada, en situación de RC y con EICH crónica pulmonar controlada.

Conclusión: A pesar de los pocos casos analizados coincidimos con series más extensas publicadas en que el TMO es un tratamiento eficaz para la aplasia medular adquirida grave en el niño.

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN NIÑOS AFECTADOS DE ANEMIA DE FANCONI

C. Días de Heredia, T. Olivé y J.J. Ortega

Unidad de TPH. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Los pacientes con anemia de Fanconi presentan anomalías fenotípicas, cursan con aplasia medular severa, pueden desarrollar alteraciones cromosómicas clonales y presentar SMD, LMA y tumores sólidos. El único tratamiento curativo de las alteraciones hematológicas es el TPH.

Objetivo: De este estudio es analizar los resultados de un grupo de pacientes que recibieron un TPH a partir de distintos tipos de donantes en un solo centro.

Pacientes y métodos: Desde junio de 1985 a abril de 2002, 25 pacientes recibieron un TPH: 12 de donante familiar genotípicamente idéntico (DFI) y 13 de donante alternativo: 8 de donante no emparentado (DNE) y 5 de donante familiar no genotípicamente idéntico (DFNI). Principales características de los pacientes: 13 niños/12 niñas, mediana de edad al diagnóstico: 7 años (1-11 años), malformaciones en más de 3 localizaciones: 5 (20%), transfusiones previas: 1 a 20:12 (48%), más de 20:7 (28%), SMD: 5 y hepatopatía: 5. El tratamiento de acondicionamiento consistió en pacientes con TPH FI: CF 20 mg/kg + ITA 5 Gy en 11 y en BU 6 mg/kg + CF 40 mg/kg + ATG en 1. En pacientes con donante alternativo: CF 20 mg/kg + ITA 5Gy +/- ATG en los 6 primeros trasplantes y CF 45 mg/kg + ICT 5 G + ATG en los 7 restantes. Profilaxis de la EICH: Pacientes con DFI: CyA + MTX y con donante alternativo: CyA + MTX: 9 y CyA + depleción T: 4.

Resultados: TPH de DFI: Intervalo dx-TPH: mediana 10 meses (1-20 meses). Implante: 100%. EICH agudo grado II: 4. EICH crónico limitado: 3/10. Supervivencia, 11/12. Mediana de seguimiento, 122 meses (11-213 meses). Dos pacientes se trasplantaron en fase de SMD y recayeron en forma de AREB-t y LMA-M5, respectivamente. Se practicó un segundo TPH con tratamiento previo de CF 60 mg/kg, Ara-C y VP-16 y ambos siguen vivos y en RC después de más de 5 años de seguimiento. Un paciente desarrolló a los 17 años del trasplante un carcinoma de laringe. TPH de otros donantes: intervalo (mediana) dx-TPH: 23 m (4 m-94 a). Implante: 12/13. Fallo primario implante: 1; fallo secundario: 2. EICH grado II-IV: 6 (50%). Viven 4/13. Causas de muerte: fallo (1º + 2º) e infección: 3, EICH agudo: 5, síndrome linfoproliferativo: 1.

Conclusiones: El TPH con DFI es un método muy efectivo de tratamiento. El TPH con donantes alternativos tiene una mortalidad elevada. Para estos pacientes se precisan nuevos métodos de acondicionamiento y, posiblemente, ensayos de terapia génica.

ANEMIA DE FANCONI: LARGA EVOLUCIÓN SIN INSUFICIENCIA MEDULAR

C. Gil López; E. Aleo; C. Benavente; M.T. Ferro; B. Sánchez,
A. Villegas y F. Valverde

Servicio de Pediatría y Hematología. Hospital Clínico San Carlos.
Madrid. Servicio de Genética. Hospital Ramón y Cajal.
Madrid. España

Paciente de 23 años en la actualidad, remitido a nuestro hospital a los 16 meses por sospecha de pseudohermafroditismo masculino y encefalopatía perinatal para completar estudio.

En la exploración presenta retraso somático y psicomotor junto con diversas malformaciones:

Torácicas: Hundimiento de las tres últimas costillas. Tórax en escudo. Mamas separadas. Hipotrofia de la cintura escapular.

Sindactilia parcial: De segundo y tercer dedos de ambos pies. Discreta atrofia de la eminencia tenar.

Genitourinarias: Hipospadias balanoprepucial que fue intervenido en el año 1984, criptorquidia bilateral, divertículos vesicales, reflujo vesicoureteral derecho grado I, agenesia renal izquierda.

Pabellones auriculares de implantación baja y despegados. Audiometría normal.

Miopía magna y estrabismo divergente.

Retraso mental con CI de 75. Microcefalia.

Hipogonadismo bipergonadotropo.

Pruebas complementarias:

Sangre: leucocitos 7.100/ μ l con fórmula normal. Hemoglobina 12 g/dl. VCM 119 fl. Plaquetas 405.000/ μ l. Reticulocitos 22‰.

Médula ósea: Serie roja incrementada con eosinofilia, maduración megaloblástica, marcados signos de diseritropoyesis con un 8% de diploeritroblastos.

Ecografía abdominal: Hepatoesplenomegalia.

Cariotipo: Se realiza cariotipo en cultivo de linfocitos de sangre periférica estimulado con PMA, se estudian 100 metafases, encontrándose en un 50% de ellas roturas, un 3% figuras y un 3% endorreduplicaciones.

Se ha realizado estudio de biología molecular mediante RNA-SSCP y secuenciación directa para estudio del gen FANCA que ha sido negativo. Se han estudiado las mutaciones IVS4 + 4A – TI y la 322delG del gen FANCC que han sido igualmente negativas.

Evolución: Ha sido seguido durante 22 años sin que presentara en ningún momento otras alteraciones hematológicas que la macrocitosis que ha ido en aumento hasta alcanzar un valor de 131 fl. El resto de las series han sido normales. Tiene una hermana que no presenta malformaciones somáticas ni anemia pero comparte con él un VCM elevado, una médula ósea con signos de diseritropoyesis y un cariotipo alterado.

Conclusiones: El interés de la presentación de este caso radica en el gran número de años que ha sido seguido sin presentar alteraciones hematológicas. Éstas pueden no estar presentes en el momento del diagnóstico pero suelen aparecer pronto durante el seguimiento de estos pacientes.

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS ANOMALÍAS FÍSICAS DE 12 CASOS DE ANEMIA DE FANCONI DIAGNOSTICADOS EN UN SOLO CENTRO

M.E. Cela, G. Arriola, P. Galarón, M. García y M.A. Cantalejo

Sección de Oncohematología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Introducción: Aunque la descripción inicial de Fanconi en 1927 de la anemia aplásica congénita que lleva su nombre incluyó a 3 hermanos con pancitopenia y malformaciones, la presencia de anomalías físicas ya no es imprescindible para el diagnóstico. Sin embargo, es frecuente que el síntoma guía que inicia la búsqueda del diagnóstico sea una malformación típica de esta patología.

Objetivo: Describir las anomalías físicas encontradas en 12 casos de anemia de Fanconi diagnosticados en un solo centro, con presentación iconográfica de las mismas en el póster.

Pacientes y método: Revisión retrospectiva de las historias clínicas de 12 pacientes diagnosticados de anemia de Fanconi en nuestro centro.

Resultados: La distribución por sexos fue de 6 niños y 6 niñas, con una edad media al diagnóstico de 6 años (límites, 3 meses a 16 años). Cuatro pacientes (33%) fueron descritos como "normales" en la exploración inicial, aunque finalmente 11 (91%) presentaron talla baja en la evolución, 83% alteraciones en piel, 75% óseas, 58% malformaciones urogenitales, 58% disminución del coeficiente intelectual, 41% anomalías del tubo digestivo, y 8%, cardíacas. Ningún paciente se consideró como fenotípicamente sin alteraciones tras conocerse el diagnóstico.

Conclusiones: 1) El 33% de nuestros pacientes no tenía ninguna anomalía física llamativa en la primera exploración, aunque revisiones posteriores confirmaron en todos la aparición de retraso de talla, o resaltaron la afectación de la piel, o revelaron otras malformaciones en las pruebas complementarias. 2) Aunque la base diagnóstica de la anemia de Fanconi sea el estudio de roturas cromosómicas y la biología molecular, la difusión del conocimiento de las anomalías fenotípicas entre los pediatras puede acelerar el diagnóstico.

TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA EN ANEMIA DE BLACKFAN-DIAMOND (ABD). EXPERIENCIA DEL GRUPO ESPAÑOL DE TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA EN NIÑOS (GETMON)

M. Jiménez, P. Gómez, A. Rodríguez, E. Bureo, L. Madero,
A. Muñoz, T. Olivé y A. Torres

Grupo Español de Trasplante de Médula Ósea en Niños (GETMON).

Objetivo: Realizar un seguimiento de los pacientes afectados de ABD y sometidos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) dentro del GETMON.

Material y métodos: De un total de 2.035 trasplantes registrados en la actualidad en el Registro Español de Trasplante de Médula Ósea en niños (RETMON) por diversos procesos, describimos el curso evolutivo de 8 pacientes que estaban afectados de ABD.

Resultados: *Características de los pacientes:* Seis mujeres y 2 varones. La mediana de edad al trasplante fue de 8 años (lí-

mites, 2–13). Todos los pacientes recibieron corticoides solos o combinados con otros tratamientos. La mayoría de los pacientes (75%) habían sido politransfundidos. La mediana de ferritina previa al trasplante fue 1.069 ng/ml (rango 138–6170). Tres de los pacientes (37,5%) tenían biopsia hepática con diagnóstico de hemosiderosis.

Características del trasplante: Seis (75%) recibieron trasplante alogénico de donante familiar HLA-idéntico, de los cuales uno fue de sangre periférica. Dos (25%) de donante no emparentado. El acondicionamiento se realizó con busulfán + ciclofosfamida (BUCY) en 5 (62,5%), irradiación corporal total (ICT) + ciclofosfamida (CY) en 1 (12,5%) y con otros regímenes en los 2 restantes (25%): uno con BUCY + procarbina + ATG y otro con busulfán + ICT por toxicidad de la CY. La profilaxis de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) se hizo con Cya sola en 2 (25%), metotrexato (MTX) sólo en 1 (12,5%), MTX más Cya en 4 (50%) y Cya más metilprednisona en uno (12,5%). Tan sólo en uno (12,5%) se realizó depleción T. La mediana de tiempo desde el diagnóstico al trasplante fue de 108 meses (límites, 36–160). Las indicaciones para realizar el trasplante fueron la dependencia o escasa respuesta a los corticoides y dependencia de hemoterapia. Además, influyó la petición familiar ante la existencia de un donante compatible.

Resultados del trasplante: Tres pacientes (37,5%) desarrollaron EICH agudo. Otros tres (37,5%) desarrollaron EICH crónico. Dos (25%) tuvieron una enfermedad venooclusiva hepática (VOD). La muerte se produjo en cinco (62%) de los pacientes. La mediana de muerte fue a los 20 días postrasplante (límites, 15–394 días). Las causas fueron: neumonía bilateral, EICH agudo, VOD, EICH crónico y fallo del injerto. Los pacientes vivos (37,5%) presentan actualmente un índice de Karnofsky del 100%, tras 35, 120 y 252 meses postrasplante.

Conclusiones: El TPH es una alternativa en el tratamiento de la ABD, fundamentalmente en los pacientes que por no ser responsivos a los corticoides u otros tratamientos alternativos, o por los efectos secundarios derivados, son dependientes de hemoterapia y quelación continuada. No obstante, dado las posibles complicaciones del procedimiento, sería necesario individualizar la indicación valorando la evolución y estado general del paciente, el período de posibles remisiones espontáneas y los riesgos derivados del procedimiento según el tipo de donante.

DISQUERATOSIS CONGÉNITA Y TRATAMIENTO CON FACTORES DE CRECIMIENTO HEMATOPOYÉTICO

J.L. Alcaraz, M. Marco, E. Llinares, M. Bermúdez y J.L. Fuster

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

Introducción: La disqueratosis congénita es una forma poco común de fallo medular constitucional. Junto al cuadro hematológico los pacientes presentan característicamente trastornos de pigmentación, distrofia ungueal, anomalías oculares y otras anomalías. El único tratamiento potencialmente curativo del fallo medular es el trasplante hematopoyético alogénico. El tratamiento con factores de crecimiento hematopoyético está poco explorado.

Caso clínico: Niña de 10 años remitida a nuestra unidad por pancitopenia moderada (hemoglobina 10,5 g/dl, recuento de granulocitos $1,0 \times 10^9/l$, recuento plaquetario $24 \times 10^9/l$). En el examen físico destacó una marcada distrofia ungueal, hiperpigmentación en cuello y epifora. Entre los exámenes complementarios destacamos: anemia macrocítica (VCM 108 fl), hemoglobina F 10%, aspirado medular hipocelular, biopsia de cresta ilíaca compatible con hipoplasia medular grave y estudio de fragilidad cromosómica normal. Se concluyó el diagnóstico de disqueratosis congénita. Se descartó la disponibilidad de un hermano compatible. En los meses siguientes desarrolló criterios de aplasia grave requiriendo frecuentes transfusiones de plaquetas y hematíes y presentando recuentos de granulocitos inferiores a $0,5 \times 10^9/l$. Se inició una búsqueda de donante no emparentado. Desde enero de 2003 recibe tratamiento con darbepoietina a dosis creciente (dosis actual, $0,54 \mu\text{g/kg/semana}$) y factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF a dosis de $10 \mu\text{g/kg/48 h}$), comprobándose incremento de recuentos de granulocitos (en torno a $2 \times 10^9/l$) y con aparente reducción de los requerimientos de transfusiones de hematíes.

Conclusiones: 1) El diagnóstico de la disqueratosis congénita se basa en los hallazgos del examen físico y en la exclusión de otras causas de fallo medular constitucional. 2) El tratamiento con factores de crecimiento hematopoyético podría ser útil en el manejo de estos pacientes.

DISQUERATOSIS CONGÉNITA ASOCIADA A FALLO MEDULAR: PRESENTACIÓN DE TRES CASOS

I. Badell Serra, A. Sánchez-Vázquez, C. López-Pena, S. Brió Sanagustín, M. Torrent Español, N. Pardo García y J. Cubells Rieró

Servicio de Pediatría. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

La disqueratosis congénita (DC) o enfermedad de Zinsser-Cole-Engman es una forma rara de displasia ectodérmica, con herencia predominante ligada al cromosoma X. Es muy poco frecuente y se caracteriza por la tríada de pigmentación reticulada de la piel, onicodistrofia y leucoplaquia lingual. Aproximadamente, el 50% de los pacientes evolucionan con fallo medular, habitualmente en la segunda década de la vida. En algunos pacientes, este diagnóstico precede al de DC. Es una entidad con predisposición a neoplasia que suele presentarse en la tercera o cuarta década de la vida. Se presentan 3 pacientes afectados de DC asociada a fallo medular, diagnosticados y tratados en nuestro centro.

Paciente 1: Varón de 14 meses de edad con antecedentes de prematuridad y bajo peso al nacer, leucoplaquia lingual a los 9 meses de vida y que ingresa en 1989 por síndrome febril, diarrea, retraso ponderal y bicitopenia que progresa a pancitopenia grave, con examen medular compatible con aplasia medular grave. En la evolución presenta varias sepsis bacterianas así como sepsis por citomegalovirus que, a pesar del tratamiento específico con ganciclovir y gammaglobulina específica, progresa y causa la muerte. No disponía de donante familiar HLA compatible.

Paciente 2: Varón de 10 años de edad con antecedentes de trombopenia grave desde un año antes que precisa soporte transfusional. En el ingreso se comprueba médula ósea hipocelular no demostrándose fragilidad cromosómica con diepoxibuteno, pero sí discreta fragilidad con mecloretamina. No se observan malformaciones. Se realiza trasplante de médula ósea (TMO) en 1997 de hermano HLA idéntico con la sospecha de trombopenia amegacariocítica congénita. Acondicionamiento con ciclofosfamida y radioterapia toracoabdominal. Presenta buena recuperación hematológica. A los 5 años del trasplante, se observa de manera progresiva aparición de pigmentación reticulada de la piel y distrofia ungueal, así como placa de inducción lingual, compatibles con el diagnóstico de DC.

Paciente 3: Paciente de sexo femenino de 17 años de edad con antecedentes de bicitopenia desde los 12 años de edad que progresa a pancitopenia y aplasia medular severa a la edad de 17 años. En el ingreso en nuestro centro en el año 2001 destaca pigmentación reticulada de la piel, leucoplaquia lingual y onicodistrofia. El hemograma muestra Hb: 5 g/dl; leucocitos: 1.270/ μ l (350 neutrófilos); plaquetas 11.000/ μ l. Presenta fragilidad cromosómica espontánea que no aumenta con la estimulación. Se realiza TMO de donante no emparentado con identidad HLA molecular 10/10. Presenta rechazo del primer trasplante tras acondicionamiento con fludaravina, ciclofosfamida y gammaglobulina antitumoral, falleciendo tras un segundo trasplante por una sepsis por *Aspergillus flavus* sin alcanzar el implante.

SÍNDROME DE WISKOTT-ALDRICH. A PROPÓSITO DE UN CASO

E. Tato Eguren, A.R. Varela, N. Pons, V. Álvarez y C. Lecuona
Sección Hematología Infantil. Servicio de Pediatría.
Hospital General Universitario. Valencia. España.

Introducción: El síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) es una inmunodeficiencia primaria (IDP) que se origina por mutaciones en un gen que codifica la proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich (WASP), que participa en la reorganización del citoesqueleto de los leucocitos y las plaquetas. La enfermedad se define por una trombocitopenia, eccema e inmunodeficiencia caracterizada por presentar una IgM baja, IgA e IgE elevadas y un grado variable de compromiso T. Los pacientes afectados de WAS tienen una gran susceptibilidad a las infecciones por gérmenes capsulados y virus del grupo herpes. Se presenta el caso de un escolar varón diagnosticado de WAS tras una infección por el VEB.

Caso clínico: Varón de 11 años que acude por fiebre y petequias. Presentaba elementos petequiales dispersos y hematomas en diferentes estadios de evolución. Exudado amigdalino bilateral y adenopatías laterocervicales bilaterales. No visceromegalias. Antecedentes personales de dermatitis atópica. Analítica al ingreso: 4.300 leucocitos con linfopenia, plaquetas; 69.000, VPM: 7,2, resto normal. Radiografía de tórax y senos normales. Serología: IgM VEB positivo. Autoanticuerpos y Coombs directo negativo. Inmunograma: Ig A: 317 mg/dl, IgM: 38,1 mg/dl. Poblaciones linfocitarias; linfocitos T(LT): 58,9% (471 cél./U), LT CD4; 38% (267 cél./U) y LT CD8: 18,2% (146 cél./U). Evolución favorable con ascenso del recuento plaquetario y mejoría clínica

por lo que se le da el alta hospitalaria. En los controles mantiene una trombopenia, persistiendo la disminución de los LT junto con los niveles de IgM (IgM = 25,8). Se amplía el estudio de inmunidad: isoaglutininas frente al grupo B obteniéndose aglutininas salinas anti-B positivas (1/2), y pruebas funcionales linfocitarias donde se detecta una ausencia de respuesta linfocitaria proliferativa inducida por el PW5 (déficit selectivo), y una linfopenia moderada global en los estudios de identificación celular, no selectiva de CD3 y B. Dado los resultados obtenidos se concluyó que se trataba de un caso de IDP del tipo WAS.

Conclusión: El WAS es una IDP con un patrón de herencia recesiva ligada al cromosoma X. Se han descrito diferentes mutaciones para la enfermedad, de manera que aquellas que conllevan a una ausencia de esta proteína se relaciona con fenotipos más agresivos de la enfermedad, mientras que las que presentan cambios de aminoácidos puntuales en la WASP se asocian a cuadros clínicos más benévolos, como podría ser el caso que presentamos. Finalmente, destacar que ante la presencia de trombopenia con bajo volumen plaquetario, debemos realizar estudio de inmunidad para valorar la posibilidad de síndrome de Wiskott-Aldrich.

NEUTROPENIA CONGÉNITA GRAVE (SÍNDROME DE KOSTMANN), TRANSFORMACIÓN MALIGNA Y MUTACIONES DEL GEN DEL RECEPTOR DEL FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS GRANULOCÍTICAS (G-CSF)

M. Marco, J.L. Alcaraz, E. Llinares, M. Bermúdez y J.L. Fuster
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

Introducción: El síndrome de Kostmann o neutropenia crónica grave es una causa poco frecuente de citopenia simple por fallo medular constitucional que afecta exclusivamente a la serie granulocítica. En los últimos años, el tratamiento prolongado con G-CSF u otros factores de crecimiento hematopoyético ha mejorado la expectativa de vida de estos pacientes reduciendo la mortalidad por infecciones. Sin embargo, la leucemia aguda mieloblástica y el síndrome mielodisplásico aparecen como complicaciones frecuentes posiblemente asociadas al empleo de G-CSF. Se ha sugerido que una mutación adquirida del receptor del G-CSF podría asociarse con esta transformación maligna. En la actualidad existe un registro internacional de casos de neutropenia grave que trata de dilucidar esta y otras cuestiones.

Caso clínico: Paciente hospitalizado en nuestro centro en dos ocasiones durante el período neonatal por fiebre y absceso cutáneo con documentación de *P. aeruginosa* en ambos episodios. Mostraba recuento absoluto de granulocitos inferior a $0,1 \times 10^9/l$ de forma mantenida y en el aspirado medular presentó una muy escasa representación de la serie granulocítica con parada madurativa a nivel del promielocito. Tras descartar otras posibles causas de neutropenia (neutropenia reactiva, neutropenia inmune) se orientó como neutropenia congénita grave o síndrome de Kostmann, iniciándose tratamiento con G-CSF. El caso fue incluido en el registro internacional de neutropenia crónica (SCNIR). Tras 5 años y medio de tratamiento (dosis actual, 15 μ g/kg/día) hemos comprobado una marcada reducción

de episodios infecciosos (tres episodios de celulitis) y no ha presentado efectos adversos graves, manifestando únicamente moderada esplenomegalia y osteopenia leve. En control citogenético de aspirado medular en mayo de 2001 se informó la presencia de una anomalía de dudoso significado patológico (46, XY, der (10) t(1;10) (q21;q23) en una de diez metafases analizadas. El estudio del gen del receptor de G-CSF no mostró anomalías.

Conclusiones: 1) El tratamiento con G-CSF mejora el pronóstico de los pacientes con síndrome de Kostmann y resulta bien tolerado. 2) La transformación maligna es un motivo de preocupación no habiéndose aclarado su relación con dicho tratamiento. 3) La monitorización de la aparición de mutaciones adquiridas del gen del receptor del G-CSF podría ayudar a predecir la evolución maligna. 4) Dada la baja prevalencia de este trastorno, resulta esencial su comunicación y registro.

TRATAMIENTO PROLONGADO CON G-CSF EN EL SÍNDROME DE KOSTMANN. EFECTOS COLATERALES

M. Forns Guzmán, Ll. Hernández Platero, G. Javier Manchón y C. Rodrigo Gonzalo de Liria

Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. España.

Introducción: El síndrome de Kostmann o agranulocitosis congénita severa es un desorden hematológico caracterizado por un bloqueo madurativo de la serie granulopoyética en estadio promielocito/mielocito a nivel de médula ósea. Se manifiesta desde la primera infancia neutropenia grave y predisposición a infecciones bacterianas y fúngicas con elevada probabilidad de muerte. Actualmente, el tratamiento de elección es la administración de G-CSF, que consigue aumentos mantenidos de la cifra de neutrófilos y reducción de las infecciones bacterianas. Se han descrito diferentes efectos adversos con la administración de dicho fármaco: hepatomegalia, esplenomegalia, trombocitopenia, vasculitis, glomerulonefritis, osteopenia/osteoporosis y transformación maligna hacia mielodisplasia/leucemia.

Caso clínico: Niño de 11 años diagnosticado de síndrome de Kostmann a los 3 meses de edad. Desde entonces en tratamiento con G-CSF en administración diaria a dosis variables en función de la clínica y el recuento de neutrófilos (5-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$). El curso clínico ha sido favorable, manteniendo recuentos de neutrófilos aceptables (media, 2.303, intervalo [89-9.263]). Las manifestaciones infecciosas desde el inicio del tratamiento han consistido en otitis media (6 episodios) y sinusitis (un episodio) que se han solucionado ambulatoriamente con tratamiento antibiótico. A lo largo de la evolución ha aparecido una hepatomegalia y esplenomegalia (desde los 2 años) de progresivo aumento y un retraso estatural. El estudio hormonal de dicha talla baja ha puesto de manifiesto un déficit de GH. Se han realizado densitometrías óseas seriadas desde los 7 años objetivándose osteopenia mantenida, con una disminución de la densidad mineral ósea a nivel de columna lumbar del 12, 18 y 24% respectivamente (z -0,9, -1,7, -2,05 DE). No se ha efectuado tratamiento sustitutivo con GH, ni tratamiento específico de la desmineralización ósea hasta el momento.

Comentario: Presentamos el caso de un niño afecto de neutropenia congénita grave en tratamiento prolongado con G-CSF, siendo bien tolerado. La aparición de una osteopenia y hepatomegalia pueden ser debidas al uso prolongado de G-CSF aunque no se puede descartar que formen parte del conjunto sintomático de la enfermedad, así como el déficit de GH. Se discute la posibilidad de iniciar tratamiento con bifosfonatos.

APLASIA PURA DE SERIE ROJA

G. García Gémar, M.J. Domínguez Lomeña, C. Ruiz Nuño, M.C. Galán Fernández, A.I. Rodríguez Jiménez, P. Ruiz Sánchez y M.E. González Valentín

Complejo Hospitalario Carlos Haya. Málaga. España.

Fundamento: La aplasia pura de serie roja es un proceso que indica fallo de la médula ósea y que afecta sólo a la eritropoyesis. Tiene dos formas de presentación en niños: Blackfan-Diamond (BD): Anemia macrocítica crónica y congénita. Diagnosticado en menores de un año la mayoría de los casos son esporádicos, hay evidencias de herencia autosómica recesiva o dominante. En un 40% presentan malformaciones congénitas. El tratamiento con corticoides es eficaz en la mitad de los casos, mientras el resto dependen de transfusiones. Eritroblastopenia transitoria (ET): Anemia normocítica adquirida y transitoria en niños previamente sanos sin recurrencias. El 90% aparece en mayores de un año. Su causa es desconocida aunque pueden estar relacionados mecanismos virales, inmunológicos y genéticos.

Pacientes y método: Describimos de forma retrospectiva 6 casos de ET y 3 de BD diagnosticados en nuestro hospital entre 1984-2003.

Resultados: Los casos de ET presentaron una media de edad al diagnóstico de 43 meses con relación mujer/hombre: 1/2. Antecedentes personales: asma en un caso y convulsiones atípicas en otro. Los síntomas al diagnóstico fueron: cansancio, palidez, febrícula, dolores articulares, diarrea y taquicardia. La media de hemoglobina fue de 7,1 con reticulocitopenia en casos de precoz diagnóstico. El resto de parámetros fueron normales excepto un caso con trombopenia secundaria a toxicidad medicamentosa. Un caso todavía no ha iniciado recuperación debido a su reciente diagnóstico y en el resto la media de inicio fue de 21,6 días. En uno de los casos el período de recuperación completa ha sido de 12 años. En 2 casos se ha necesitado tratamiento corticoideo y en 3 casos transfusiones pero tan sólo al inicio del proceso. Los casos de BD presentaron una media de edad al diagnóstico de 3,6 meses (uno de ellos diagnosticado al nacer) con relación mujer/hombre: 2/1. La media de hemoglobina fue de 8. Los síntomas al diagnóstico fueron palidez en todos, un cuadro diarreico en uno y respiratorio en otro. La media de seguimiento de la enfermedad fue de 12 años. Dos de ellos presentan malformaciones óseas en manos y tan sólo uno alteraciones genéticas. Todos han seguido tratamiento corticoideo con soporte hemoterápico en 2 casos, uno de ellos con múltiples transfusiones y otro esporádicas. Como complicaciones al tratamiento corticoideo tenemos: cuadros infecciosos (catarro de vías altas, gastroenteritis, cistitis, muguet bucal, herpes zóster), sín-

drome de Cushing, osteoporosis, talla baja, corticodependencia. Uno de ellos en propuesta para TMO.

Conclusiones: Con esta revisión hacemos hincapié en los datos importantes que nos pueden orientar al diagnóstico diferencial entre BD y ET: edad del diagnóstico (media de edad menor al año en BD), datos analíticos (anemia macrocítica en el BD) y evolución (proceso crónico en el BD).

APLASIA MEDULAR COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DE HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

E. Morteruel¹, M. Macho¹, A. Fernández-Teijeiro¹, I. Astigarra¹, A. Navajas¹ y M.A. Piñán²

¹Unidad de Oncohematología Pediátrica. ²Servicio de Hematología. Hospital de Cruces-Baracaldo (Vizcaya). España.

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad clonal caracterizada por hemólisis vascular crónica e intermitente, pancitopenia variable y riesgo aumentado de fenómenos trombóticos. Aunque los pacientes pediátricos tienen peor pronóstico, aquellos casos con historia previa de aplasia medular (AM) parecen tener una evolución menos agresiva. El único tratamiento curativo en los casos graves es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Se presenta el caso de una niña diagnosticada de HPN con historia previa de AM de 4 años de evolución.

Caso clínico: Niña de 10 años diagnosticada de AM grave idiopática, sin donante familiar compatible, que completó en remisión parcial las dos secuencias de tratamiento según protocolo AMA-97. Como intercurencias presentó un episodio de hematuria macroscópica y proteinuria con alteración transitoria de la función renal. Se constató la remisión completa hematológica a los 3 años y medio del diagnóstico. Con un episodio previo autolimitado de "orinas oscuras", leucocituria y urocultivo negativo, a los 14 años ingresó por cuadro de fiebre, hematuria macroscópica y proteinuria, coincidiendo con leucopenia y trombopenia moderadas. Exploración física normal. TA: 106/70. Datos analíticos: VGS: 46 mm; Cr: 1,1 mg/dl; urea: 28 mg/dl; C Cr: 128 ml/min/1,73 y C. urea, 92 ml/min/1,73 iones, estudio de coagulación y función hepática: normales. Orina: hematuria macroscópica con 60% de alteración de membrana; proteinuria. Urocultivo negativo. Al ingreso se inició antibioticoterapia empírica y se descartó nefropatía. Ante la pancitopenia evidente (leucocitos, 800; plaquetas, 60.000; Hb, 11,5 g/dl; Hto, 34%; reticulocitos, 3,2%), acompañada de la alteración renal se completó su estudio con: serología CMV IgM positiva; haptoglobina y hemopexina indetectables; Hb plasmática, 20,1 mg/dl, sin Hb anormales; Coombs directo e indirecto negativos; algún esquistocito; hemólisis en medio ácido negativa; hemosiderina positiva en orina. Dada la positividad de los anticuerpos anti-Mirl y anti-DAF, la determinación de los anticuerpos anti-CD55 y anti-CD59 mediante citometría de flujo permitió confirmar el diagnóstico de HPN. La evolución fue favorable con desaparición de la fiebre y normalización hematológica y de la función renal. Tras 2 meses de seguimiento la paciente permanece asintomática y sin tratamiento.

Comentarios: La aplasia medular puede ser la forma de presentación de la HPN, especialmente en la edad prepuberal, por lo que deberían analizarse los marcadores inmunológicos de la enfermedad, especialmente si aparece cualquier alteración nefrourológica. La confirmación diagnóstica revierte especial importancia dada la posibilidad de evolución favorable en estos casos.

HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA EN LA INFANCIA

R. Fernández-Delgado, P. Roselló, P. Benito, B. Tomás, E. De Frutos y J. Donat

Unidad de Oncohematología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Clínic Universitari de Valencia. España.

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad clonal adquirida debida a alteraciones en el gen *pig-a* en la célula troncal hematopoyética pluripotencial, lo que conduce a una síntesis deficiente de glicosil-fosfatidil-inositol. Puede aparecer a cualquier edad, aunque es extremadamente raro en la infancia. La evolución es heterogénea, con pacientes que fallecen a los pocos meses del diagnóstico y otros con curso crónico ondulante debido al balance entre el clon patológico y la hematopoyesis residual. En las diferentes series publicadas un 10-30% asocian anemia aplásica sobre todo en niños y adolescentes.

Caso clínico: Niña de 11 años que en el contexto de un proceso febril con tos, empieza con vómitos, diarrea. No referían antecedentes familiares ni personales de interés, salvo episodio confuso de ictericia, diagnosticado de hepatitis hacia 2 años. A la exploración destacaba discreta deshidratación cutaneomucosa, con ictericia conjuntival y leve palidez; la ACP era normal y el abdomen blando y depresible con dolor escaso en epigastrio sin hepatoesplenomegalia, siendo el resto de la exploración clínica normal. En el hemograma destacaba: l 1.860/ μ l (N 900, L 800); Hb, 7,7 g/dl; plaquetas, 72.000/ μ l. Reticulocitos: 141.000/ μ l. El aspirado medular mostró una celularidad disminuida con relación mieloeritroide conservada. La serología mostró positividad de IgM para HHV6, por lo que se interpretó como episodio de tricitopenia secundario a infección por Herpes virus 6 con leve afectación hepática.

La evolución fue tórpida, sin mejoría notable de los recuentos de sangre periférica, por lo que se planteó el diagnóstico diferencial de otras causas de tricitopenia. Los hallazgos sucesivos mostraron una hemólisis leve (haptoglobina baja, LDH elevada, hiperbilirrubinemia moderada), sideropenia (metabolismo férrico alterado) y persistencia de la tricitopenia periférica. Se descartó la existencia de anemia hemolítica congénita (resistencia osmótica, electroforesis de Hb, enzimas eritrocitarios). El Coombs fue negativo, así como la existencia de anticuerpos antiplaquetarios o antineutrófilo. El estudio de HPN resultó negativo en repetidas ocasiones mediante técnica de detección semicuantitativa. La presencia de una enfermedad autoinmune sistémica también fue descartada. Las serologías subsiguientes continuaron mostrando positividad para IgM de HHV6, descartándose la existencia de inmunodeficiencia primaria o secunda-

ria. Finalmente, la IgM desapareció. Un nuevo aspirado medular mostró hiperplasia eritrocitaria con leves rasgos displásicos y citogenética normal. La biopsia fue catalogada como normal. Un estudio posterior de HPN mediante citometría de flujo mostró un 13 % de hematíes negativos para CD55 y CD59, llegándose al diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna.

El seguimiento durante 3 años ha mostrado una evolución estable, con hemólisis compensada mantenida y cifras límites de neutrófilos y plaquetas. No ha requerido la administración de hemoderivados ni ha presentado episodios de trombosis.

TROMBOPENIA AMEGACARIOCÍTICA CONGÉNITA, CON AGENESIA DE CEREBELO Y FACIES DISMÓRFICA

J.M. Couselo Sánchez, M. Vázquez Donsión, J.M. Iglesias Meleiro
y M. Fernández Sanmartín

Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.
Universidad de Santiago. Departamento de Pediatría. España.

La trombopenia congénita es poco frecuente. Puede asociarse a alteraciones cromosómicas o constituir una alteración hematológica primaria.

Caso clínico: Niña que a los 3 meses de edad presenta Petequias en piel y en mucosas. Padres y hermana sanos. El peso y la talla están por debajo de -2 DE de la media de su edad y el perímetro de cráneo es normal. Tiene Petequias en región superior anterior de tórax, paladar, labio superior y glúteos, angioma plano en dorso de pie y en tobillo derecho. Tiene facies con nariz chata y anterversión de orificios de fosas nasales, *filtrum* amplio, frente amplia y prominente, retrognatia, estrabismo convergente, clinodactilia e hipotonía cefálica y troncular. No se observó hepatomegalia, esplenomegalia ni adenopatías patológicas.

En los análisis realizados muestra: trombopenia 9.000-10.000 plaquetas/ μ l (VPM: 5-6-7,6; IDP: 84%); hemoglobina, hematocrito, índices eritrocitarios, número de leucocitos y fórmula leucocitaria normales. El examen de aspirado de médula ósea presenta serie eritroide y mieloide normal y serie megacariocítica muy disminuida y constituida casi exclusivamente por megacariocitos dismórficos.

Los estudios radiológicos de tórax y de serie ósea esquelética fueron normales, así como la ecografía de abdomen. En la RM cerebral hay agenesia de vérmix y hemisferios cerebelosos, tronco cerebral adelgazado, moderada dilatación de ventrículo lateral y cuerpo caloso "fino".

El cariotipo de sangre periférica y de médula ósea fue normal; en el de linfocitos de sangre periférica no se observó aumento de roturas cromosómicas espontáneas ni después de la estimulación con diepoxibuteno. La serología de *Toxoplasma*, VEB, citomegalovirus, herpes, rubéola, varicela, hepatitis y parvovirus no demostró infección. La electroforesis de proteínas y determinación de IgG, IgA e IgM fueron normales a los 3 y a los 7 meses.

Los recuentos de plaquetas, leucocitos y fórmula leucocitaria, hemoglobina, hematocrito e índices eritrocitarios a padres y hermana fueron normales. En el estudio HLA, la hermana sólo comparte un haplotipo con su hermana.

Durante el tiempo de observación (de los 3 a los 10 meses de edad) persiste la trombopenia (sin respuesta a la administración de prednisona, ni gammaglobulina intravenosa), el retraso estatoponderal y psicomotor.

Aunque el tiempo breve de observación de la paciente no permite excluir la aparición de otras citopenias y manifestaciones de disqueratosis congénita, la ausencia de alteración inmunológica no apoya la identificación del caso como afectado de síndrome de Hoyeraal-Hreidarson (microcefalia, retraso de crecimiento, hipoplasia cerebelosa, inmunodeficiencia combinada y evolución a anemia aplásica).

Respecto al tratamiento el trasplante de médula es la única alternativa de curación.

TROMBOCITOPENIA AMEGACARIOCÍTICA CONGÉNITA. A PROPÓSITO DE UN CASO

J.L. Fuster, M. Marco, J.L. Alcaraz, E. Llinares y M. Bermúdez

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

Introducción: La trombocitopenia amegacariocítica congénita se describe como una forma poco frecuente de fallo medular constitucional. Se distinguen dos grupos de pacientes en función de la presencia o ausencia de anomalías asociadas. El diagnóstico se basa en la demostración de hipoplasia megacariocítica y en la exclusión de otras múltiples causas de trombocitopenia en el período neonatal.

Caso clínico: Niña de 3 semanas de edad que ingresó remitida desde hospital comarcal por trombopenia grave detectada en las primeras horas de vida sin respuesta a gammaglobulinas. Se informaba además la agenesia de riñón derecho como hallazgo ecográfico casual. No mostraba anomalías físicas. En los exámenes complementarios destacamos recuento plaquetario de $11 \times 10^9/l$, aspirado medular hipocelular con serie megacariocítica ausente, estudio genotípico de antígenos plaquetarios (HPA1, HPA2 y HPA5) de la paciente y sus padres negativo para incompatibilidad de los mismos y estudio de fragilidad cromosómica negativo. Se sometió a transfusión repetida de concentrado de plaquetas con buen rendimiento transfusional. Se descartó disponibilidad de donante familiar histocompatible. Se sometió biopsia de cresta ilíaca posterosuperior con trocar de aspirado medular (15 Ga), con informe de hiperplasia megacariocítica. A pesar de ello se orientó como una trombopenia de origen central continuando con terapia transfusional y atribuyendo el hallazgo de la biopsia al conocido fenómeno de médula "en damero" típico de las aplasias medulares. A los 6 meses de edad se decidió nuevo ensayo terapéutico con gammaglobulinas (1 g/kg/día \times 5 días) y metilprednisolona (4 mg/kg/día) sin respuesta y comprobándose de nuevo buen rendimiento tras las transfusiones de plaquetas. Se repitió entonces biopsia reglada de cresta ilíaca informada en esta ocasión como hipoplasia megacariocítica con rasgos displásicos. En la actualidad, a los 2 años de edad, se encuentra asintomática recibiendo como único tratamiento transfusiones periódicas de plaquetas.

Conclusiones: 1) El diagnóstico diferencial de la trombopenia en el período neonatal es amplio y debe sospecharse una trombopenia amegacariocítica si se comprueba la ausencia de respuesta a gammaglobulinas y si se descartan otras causas de trombopenia. La presencia de anomalías asociadas, como la agenesia renal en nuestro caso, pueden apoyar la orientación diagnóstica. 2) Tanto el aspirado como la biopsia medular en el período neonatal resultan técnicamente difíciles de practicar e interpretar y resulta recomendable repetir estos exámenes si se comprueba trombopenia mantenida.

ENCEFALOPATÍA POSTERIOR REVERSIBLE DURANTE EL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA: A PROPÓSITO DE UN CASO

F. Almazán Castro^a, G. Javier Manchón^a, M. Ocaña Rico^a y J. Capellades i Font^b

Servicios de ^aPediatría e ^bInstituto de Diagnóstico por la Imagen (IDI). Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. España.

Objetivo: La leucoencefalopatía posterior reversible (LPR) es un síndrome clínico que cursa con cefaleas, vómitos, alteraciones visuales, convulsiones, letargia y/o confusión. Se ha descrito en pacientes con hipertensión arterial secundaria a diferentes enfermedades o sometidos a tratamientos inmunosupresores. Presentamos el caso de una paciente diagnosticada de leucemia linfoblástica aguda (LLA) que presentó una LPR durante la quimioterapia de inducción.

Caso clínico: Paciente de sexo femenino de 11 años diagnosticada de LLA con inmunofenotipo B inmaduro común. Se instauró tratamiento quimioterápico según protocolo LAL-SHOP-99 (daunoblastina-vincristina-ciclofosfamida-metotrexato-L-asparaginasa-metilprednisolona), con correcta respuesta. Durante la administración de L-asparaginasa la paciente presenta dos episodios convulsivos generalizados que se acompañan de pérdida de visión. Se monitorizó la presión arterial, que fue normal (120/70 mmHg) y se descartó etiología infecciosa y trastorno hidroelectrolítico. Se practicó una RM craneal en la que se observaron extensas áreas hiperintensas en secuencia T2 que afectaban a sustancia gris cortical y blanca subcortical de ambas regiones temporooccipitales, con una distribución simétrica y en menor medida a los lóbulos frontales y parietales. Las lesiones no producían efecto masa y no se modificaban con el contraste. La secuencia angiográfica demostró una correcta permeabilidad de los senos venosos. Todo ello era indicativo de edema vasogénico sin lesión isquémica acompañante. Se suspendió la L-Asparaginasa y se instauró tratamiento anticonvulsivante con fenitoína, presentando una correcta evolución clínica. La RM craneal practicada a los 15 días del episodio convulsivo mostró una resolución completa de las lesiones, lo que confirmó el diagnóstico de LPR.

Conclusiones: La LPR es una encefalopatía hipertensiva que resulta del desarrollo de edema cerebral localizado fundamentalmente en sustancia blanca de zonas posteriores de lóbulos parietales, temporales y occipitales. Es característico la resolución en pocas semanas de los síntomas y del edema cerebral tras la estabilización de la enfermedad causal y aplicación del trata-

miento pertinente. La LPR es una entidad a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial en pacientes con sintomatología neurológica que están recibiendo tratamiento quimioterápico con medicamentos como ciclosporina A, prednisona, vincristina y citarabina en dosis altas. No se ha descrito su asociación con la L-asparaginasa.

ECTIMA GANGRENOSO Y LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA: PRESENTACIÓN DE UN CASO

F. Lendínez Molinos, M. Leyva Carmona, M.A. Vázquez López, A. Daza Torres, A. Campos Aguilera, J. Aguirre Rodríguez, M.A. Llamas Guisado y J. López Muñoz.

Servicio de Pediatría. Hospital Torrecárdenas. Almería. España.

Introducción: El ectima gangrenoso es una lesión dérmica, rara en niños, producida por *Pseudomonas* que afecta más frecuentemente a inmunocomprometidos. Presentamos un caso pediátrico que precedió al inicio de una leucemia linfoblástica.

Caso clínico: Niña de 3 años sin historia infecciosa previa que refiere lesiones vesiculares múltiples y febrícula intermitente de un mes de evolución y e ingresa remitida de otro centro para estudio por uremia y trombopenia. A la exploración presentaba mal estado general, lesión ulcerada y necrótica de 6 cm en muslo izquierdo, vesículas aisladas en tronco y glúteos, y hepatomegalia de 1,5 cm. El cultivo de exudado de herida fue positivo a *Pseudomonas aeruginosa* en repetidas ocasiones. A su ingreso mostró signos de insuficiencia renal aguda con proteinuria no nefrótica que evolucionó de forma favorable. El control de las lesiones cutáneas precisaron antibioticoterapia intravenosa prolongada y finalmente drenaje quirúrgico de la placa necrótica. Desde el punto de vista hematológico la paciente presentó afectación de las 3 series precisando transfusión de hemáties y plaquetas. El frotis de sangre periférica fue normal y el examen de médula ósea no evidenció infiltración blástica en el estudio morfológico e inmunofenotípico. No obstante, el estudio citogenético evidenció la presencia de hiperdiploidía (56XX) en 13 de las 20 metafases analizadas. La paciente recuperó de forma espontánea la pancitopenia tras la resolución del proceso infeccioso y se mantuvo estable en los sucesivos controles hematológicos realizados. Un segundo examen de médula ósea practicada 2 meses más tarde evidenció infiltración masiva por blastos linfoides L2 con inmunofenotipo pre-B y alteraciones citogenéticas similares a la del primer estudio. Se inició tratamiento de inducción según Protocolo Nacional con mala tolerancia. Presentó toxicidad mucocutánea y hematológica grave y murió a los 28 días con fallo multiorgánico secundario a proceso séptico abdominal a germen desconocido.

Comentarios: Destacamos: 1) La infrecuencia del ectima gangrenoso en pacientes pediátricos y en nuestro caso relacionado con el inicio de la leucemia linfoblástica. 2) La precocidad de las alteraciones citogenéticas de médula ósea que precedieron a la evidencia morfológica e inmunofenotípica y que pusieron sobre aviso de la progresión hacia el cuadro linfoproliferativo. 3) La mala evolución seguida por nuestra paciente probablemente derivada de una función inmunológica ya previamente comprometida.

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA AL DIAGNÓSTICO

A. Muñoz Mellado, D. Gros Esteban, P. Lalaguna Mallada, C. Martín de Vicente, A. Carbone Bañeres y C. Calvo Escribano
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

Introducción: Aunque la infiltración del parénquima hepático es frecuente en la LLA, la insuficiencia hepática se observa raramente. Presentamos el caso de una niña con LLA que se manifestó con una alteración de la función hepática importante.

Caso clínico: Niña de 12 años, sin antecedentes de interés, que acude por presentar cuadro de fiebre alta intermitente, afectación del estado general, astenia y anorexia. A la exploración física P: 64,4 Kg; T: 162,5 cm; SC: 1,69 m²; T^a 38 °C; PA: 105/65; afectación del estado general. Subictericia cutánea y conjuntival. No exantemas ni petequias. Meníngeos negativos. Adenopatías submandibulares, occipitales y laterocervicales. ACP normal. Abdomen: hepatomegalia de 9 cm y esplenomegalia de 10 cm. Orofaringe normal. En la analítica realizada de urgencia se objetiva elevación de transaminasas (GOT 320 U/l; GPT 287 U/l) con hiperbilirrubinemia (total 3,8 mg/dl y directa 2,2 mg/dl), e hiperuricemia (ácido úrico: 9,17 mg/dl).

Hemograma: leucocitos 27.000/ μ l (89% de blastos); Hb, 10,5 g/dl; Hto, 31%. Plaquetas, 78.000/ μ l. Estudio de médula ósea confirma el diagnóstico de LAL de línea B inmadura inmunofenotipo común sin alteraciones citogenéticas. Se comienza profilaxis de síndrome de lisis tumoral con hiperhidratación, alcalinización y rasburicasa siendo necesaria una única dosis para normalización de la hiperuricemia. Desde el inicio del cuadro presenta alteración progresiva de la función hepática con aumento de transaminasas, alteración leve de la coagulación y disminución de la síntesis proteica. Aparición de edemas maleolares y ascitis, sin cuadro de encefalopatía hepática.

	Día 1	Día 3	Día 5	Día 7	Día 9	Día 11	Día 13
GOT	320	4500	5530	2250	990	411	260
GPT	287	2200	3120	1470	700	298	112
Bilirrubina total	3,8	10	10,8	28	22	11	9,8

Asimismo presentó hiperglucemias con glucosuria, secundarios a tratamiento corticoideo, que precisaron corrección con insulina. Descartadas las causas infecciosas y tóxicas del fallo hepático y la mala evolución el noveno día se inicia quimioterapia según protocolo PETHEMA LAL-RI 96, con modificación de dosis e intervalos. Posteriormente, se observó una paulatina mejoría de los parámetros de función hepática así como de la clínica, alcanzando remisión medular completa al final de la inducción y normalización de la función hepática.

Conclusiones: La quimioterapia con ajuste de dosis e intervalos revertió el cuadro de insuficiencia hepática y consiguió la remisión de la enfermedad.

A pesar de la insuficiencia hepática una única administración de rasburicasa a 0,15 mg/kg normalizó las cifras de ácido úrico.

INFECCIONES EN NIÑOS CON LLA DURANTE EL PERÍODO DE APLASIA POSQUIMIOTERAPIA. ESTUDIO DE 226 EPISODIOS

J.M.^a Pérez Hurtado, G. Rodríguez García, B. Eguía López, R. Núñez y J.M. Rodríguez Fernández

Unidad de Hematología Pediátrica. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

Objetivos: Exponer la epidemiología y clínica de las infecciones en niños afectados de LLA tras el estudio de 226 episodios de fiebre neutropénica. Evaluar la eficacia de dos regímenes de antibioticoterapia empírica, ceftazidima/amikacina frente a piperacilina-tazobactam/amikacina.

Material y método: Estudio retrospectivo en 112 pacientes consecutivos diagnosticados desde enero de 1995 a diciembre de 2002, afectados de LLA *de novo* (83) o en recaída (29). Niños, 58; niñas, 54. Edad media: 3,6 años (2 meses-14 años). Neutropenia: < 500/ μ l o < 1.000/ μ l con predecible descenso en las 24-48 h siguientes y fiebre: > 38,5 °C, o dos o más determinaciones de 38 °C en las últimas 12 h. Régimen antimicrobiano: R1, ceftazidima + amikacina: 153 episodios infecciosos: 44 en la inducción (I), 18 en la consolidación (C), 91 en la reinducción/intensificación (IF); R2: piperacilina-tazobactam + amikacina: 73 episodios infecciosos: 32 I, 14 C, 27 IF. Si febril > 72 h, se añadía un glucopéptido. Si febril > 5-7 días, retirada de amikacina y se añadía anfotericina B liposomal (3 mg/kg).

Análisis estadístico: test de la χ^2 de Pearson.

Resultados: Número total de episodios de neutropenia posquimioterapia: 560. Número total de episodios de fiebre de origen infeccioso en neutropénicos: 226 (40,3% de las neutropenias) (76 I, 32 C, 118 IF). Número total de muertes por infección: 4 (1,7%). La frecuencia de las infecciones fue de 0,7 por paciente (pp) en la I, de 0,3 pp en la C y de 1 pp en la IF. El origen de la fiebre en la inducción fue fiebre sin foco (FSF), 32%; gastrointestinal (TGI), 21%; vías altas (VRA), 19%; catéter central (CCP), 11%; flebitis (FB), 10%; pulmón (IPA), 7%. En la consolidación fue FSF 53%, CCP 19%, VRA 17%, IPA 6%, TGI 5%. Durante la reinducción/intensificación fue FSF 36%, CCP 31%, TGI 14%, VRA 8%, IP 6%, ITU 5%. Germen documentado: 59% de los episodios: 135/226. Gram + 48%; Gram- 27%; hongos, 22%; *Pneumocystis* 0,8%; otros, 2%. Infección polimicrobiana: 21% de los casos.

23/153 infecciones tratadas con R1 necesitaron cambio a R2 y en 8/73 tratadas con R2 se cambió a R1 ($p = 0,53$). Se añadió glucopéptido en 44/153 en R1 y en 9/73 en R2 ($p = 0,065$). Se añadió anfotericina en 55/153 del R1 y en 23/73 del R2 ($p = 0,6$). Hubo sobrecrecimiento por estreptococos en 12/153 del R1 y en 3/73 del R2 ($p = 0,44$). Toxicidad que obligó a suspender el tratamiento en 0/153 del R1 y en 1/73 del R2 ($p = 0,7$). Muerte en 3/153 del R1 y en 1/73 del R2 ($p = 0,75$).

Conclusiones: 1) El síndrome más frecuente es la fiebre sin focalidad (40% de los episodios) y el período donde se producen más infecciones es durante la reinducción/intensificación (52% del total, correspondiendo a una infección de media por paciente ingresado durante dicho período). 2) Los gérmenes más frecuentemente implicados han sido las bacterias (75%),

siendo las grampositivas las de mayor frecuencia (48% del total, 64% de las bacterianas). En el 21% de los episodios documentados microbiológicamente la infección era de carácter poli-microbiano. 3) No existe diferencia significativa en cuanto a la eficacia de los dos regímenes de tratamiento empleados: ceftacídima/amikacina versus piperacilina-tazobactam/amikacina.

HIPERPLASIA TÍMICA BENIGNA (REBOTE TÍMICO) ASOCIADA A TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

M. García Bernal^a, M. Melo Valls^a, D. Ortega Gutiérrez^a, J. Antón López^a, C. Martín Martínez^b, C. Durán Feliubadaló^b y X. Andreu Navarro^c

^aUnidad de Hematología Pediátrica, ^bUnidad de Diagnóstico por la Imagen. ^cServicio de Patología. Corporació Parc Taulí. Sabadell. España.

Introducción: La hiperplasia tímica benigna se ha descrito asociada al tratamiento quimioterápico de diversos tumores. Es más frecuente en niños y adolescentes con linfomas Hodgkin (LH) o no-Hodgkin. La aparición de una masa tímica en este contexto conlleva la necesidad de un correcto diagnóstico diferencial con la recidiva tumoral, de cara al manejo posterior de estos pacientes.

Casos clínicos: Se presentan 4 casos de rebote tímico (RT) observados en nuestro centro entre los años 1999-2003. El primer caso es el de un niño de 10 años de edad diagnosticado de linfoma de Burkitt abdominal estadio III. A los 3 meses de completar el tratamiento quimioterápico y estando clínicamente asintomático, se detectó hiperplasia tímica en una tomografía computarizada (TC) de control. La resonancia magnética (RM) confirmó el hallazgo y la gammagrafía con galio-67 mostró leve captación difusa en timo. Se realizó biopsia por punción de la masa que mostró tejido tímico normal sin evidencia de recidiva tumoral. Los controles radiológicos seriados objetivaron disminución progresiva del tamaño del timo en los siguientes 18-24 meses. Los otros 3 casos corresponden a 2 niños y una niña (edades: 5-12 años edad) afectados de LH. Entre el mes y los 5 meses posteriores a la finalización del tratamiento se detectaron en controles radiológicos rutinarios la presencia de hiperplasia tímica. Al igual que en el primer caso descrito la gammagrafía con galio-67 no aportó datos que permitieran realizar un diagnóstico definitivo. Dada la sospecha de RT se decidió conducta expectante y control clínico y radiológico en los 3 casos. Se observó una reducción lenta pero continuada de la hiperplasia tímica en los 3 pacientes, alcanzando el timo un tamaño normal entre los 8 y los 18 meses tras la detección de la hiperplasia.

Comentarios: El RT es un fenómeno poco frecuente y complejo en cuanto a su diagnóstico diferencial. La experiencia del primer paciente, en el que se realizó una biopsia por punción del timo para descartar la posibilidad de recidiva tumoral, permitió una conducta conservadora en los 3 casos posteriores.

MUCORMICOSIS MEDIASTÍNICA: A PROPÓSITO DE UN CASO

C. Moscardó^a, C. Esquembre^a, M. Tasso^a, R. Reig^b y C. Alenda^b

^aUnidad de Oncología Pediátrica. ^bUCIP ^cServicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario de Alicante. España.

Introducción: Las infecciones son complicaciones frecuentes en niños con leucemia ya que son inmunodeprimidos (ID) tan-

to por su enfermedad de base como por el tratamiento mielosupresor que reciben. Las mucormicosis son infecciones oportunistas muy raras, pero que afectan fundamentalmente a este tipo de pacientes.

Caso clínico: Niña diagnosticada a los 3,5 años de leucemia linfoblástica aguda (LLA) pre-B de riesgo estándar, tratada según protocolo SHOP LAL-94 con buena evolución. Cuatro años después se detecta una primera recaída hematológica que se trata según protocolo SHOP LAL-94 para recaídas. Dos años después, y durante la fase de mantenimiento, presenta una segunda recaída tratada según protocolo LAL-REZ BFM 96. Coincidiendo con neutropenia grave tras quimioterapia presenta síntomas respiratorios compatibles con una laringitis aguda. Recibe tratamiento sintomático, G-CSF, antibióticos de amplio espectro y anfotericina B liposomal pero empeora progresivamente, con aumento de la dificultad respiratoria y aparición de una masa cervical anterior, requiriendo intubación y conexión a ventilación mecánica. En la TC, se observa un aumento difuso de partes blandas en la región central del cuello con extensión al mediastino anterior, comprimiendo la tráquea y bronquio pulmonar derecho. Con la muestra obtenida de la punción de la masa se llegó al diagnóstico de mucormicosis. Su evolución fue desfavorable, y falleció pocos días después.

Discusión: La mucormicosis es una infección fúngica oportunista en personas ID, que habitualmente comienza invadiendo la vía respiratoria. Las formas clínicas habituales son la rinocefal, cutánea, pulmonar, gastrointestinal y diseminada. El diagnóstico precoz es fundamental aunque difícil, ya que los cultivos suelen ser negativos, siendo necesario, en la mayoría de los casos, la realización de biopsia. El tratamiento más aceptado en la actualidad es, además de controlar la enfermedad de base, la asociación de anfotericina B liposómica y desbridamiento quirúrgico (cuando sea posible). Con este tratamiento se ha conseguido mejorar el pronóstico, aunque la tasa de mortalidad sigue siendo muy alta.

Se presenta el caso de una niña de 9 años en tratamiento quimioterápico de una segunda recaída de LLA que, coincidiendo con neutropenia, presenta una mucormicosis mediastínica. Esta localización es muy rara, y no se han encontrado casos similares en la bibliografía consultada. Además, empeora el pronóstico por su rápida evolución y las dificultades en el diagnóstico precoz y en el tratamiento al no poder realizar desbridamiento quirúrgico.

ANEMIA COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN DE ENFERMEDADES CRÓNICAS

A.R. Varela, E. Tato, S. Ibáñez, M. Calabuig, V. Álvarez y C. Lecuona

Sección de Hematología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Valencia. España.

Introducción: La anemia ferropénica constituye el 90% de las anemias de la infancia, siendo la causa más frecuente la carencial en el lactante (9-24 meses). Otro pico de frecuencia es en los adolescentes en quienes debido al rápido crecimiento se produce un incremento de las necesidades. Presentamos el caso de un niño controlado por anemia ferropénica refractaria al tra-

tamiento convencional, siendo ésta la primera manifestación de una enfermedad inflamatoria intestinal.

Caso clínico: Escolar varón de 13 años controlado en hematología por anemia ferropénica. El desarrollo pondoestatural era correcto, con percentiles de peso y talla de 75-90, y la exploración física normal. Se pauta tratamiento terapéutico con hierro a dosis terapéuticas, observando en los controles analíticos persistencia de la ferropenia; lo que lleva a realizar estudios dirigidos, demostrándose sangre oculta en heces positiva y cuadro de mala absorción intestinal.

Ante tal hallazgo se realiza endoscopia alta, evidenciando gastroduodenitis inespecífica (erosiones en mucosa gástrica, hiperemia duodenal, sin úlceras), e iniciamos tratamiento con inhibidores de la bomba de protones durante 4 semanas, consiguiendo negativizar el sangrado digestivo en sucesivos controles.

Pese a ello, a los 6 meses se constata, de nuevo, ferropenia y reaparición del sangrado digestivo, así como episodios de diarrea con pérdida de 3 kg de peso; ante ello, se realiza tránsito gastrointestinal que muestra una ileítis terminal (ileón terminal sin pliegues y desestructurado), confirmándose el diagnóstico de enfermedad de Crohn con colonoscopia y biopsia.

Conclusión: Ante una anemia ferropénica en adolescentes que no mejora con suplementos de hierro debemos siempre tener en cuenta otras causas menos frecuentes, como en el caso que presentamos, donde es el primer signo de una enfermedad inflamatoria intestinal. Gracias a las pruebas de laboratorio, con un estudio básico, podremos orientar la búsqueda etiología de la anemia y realizar un correcto enfoque diagnóstico y terapéutico.

TRATAMIENTO CON RITUXIMAB EN PACIENTE CON SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO ASOCIADO A TRASPLANTE CARDÍACO

P. Galarón^a, M.^aE. Cela^a, M. Camino^b, J. Menarguez^c, G. Arriola^a, M.^aL. Huber^d, M. García^a y M.^aA. Cantalejo^a

H.G.U. Gregorio Marañón, Madrid. ^aServicio de Oncohematología pediátrica. ^bCardiología pediátrica. ^cAnatomía patológica. ^dDigestivo. España.

Introducción: Los tratamientos inmunosupresores que reciben los receptores de trasplante de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos se asocian con una incidencia alta de linfoma. Dada la gran toxicidad de la quimioterapia a dosis estándar en estos pacientes, se han probado tratamientos menos agresivos. Presentamos el caso clínico de una niña de 6 años, con trasplante cardíaco desde los 3 meses, en tratamiento con tacrolimus, azatioprina y prednisona. En abril de 2002 se diagnosticó de síndrome malabsorción intestinal (atrofia vellositaria subtotal severa) con infiltración por linfoma de alto grado B con diferenciación plasmacítica, EBER negativo (IHQ: CD20, CD79a, cIgk, P53 positivo). El estudio de médula ósea, LCR, rastreo óseo ⁹⁹Tc y TC tórax fue negativo. En TC abdominal se objetivó asas intestinales con pared engrosada. Presentaba banda monoclonal gamma sérica (IgG, 4.310 mg/dl), detectándose paraproteína IgG kappa en sangre y cadenas ligeras kappa libres en orina (18,6 mg/dl Unidades Beckman).

Resultados: Tras reducir la dosis de tacrolimus y suspensión de azatioprina, se administraron 6 dosis semanales de rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20) a dosis de 375 mg/m², que fueron muy bien toleradas. La paciente experimentó mejoría clínica tras la primera dosis, objetivando remisión completa clínica y citológica, aunque persistía atrofia moderada de vellosidades (biopsias realizadas al fin y a los 4 meses de tratamiento). Las cifras de paraproteína sérica/orina disminuyeron progresivamente, aun después de la última dosis, hasta valores en el límite de detección.

Un mes más tarde (5 meses después de la sexta dosis) presentó nueva clínica de malabsorción intestinal, con curso tórpido por complicaciones infecciosas, confirmándose recaída de su linfoma.

Conclusión: El tratamiento con rituximab es útil en pacientes con SLP asociado a trasplante, pero nuevas opciones terapéuticas deben estudiarse.

UTILIDAD DE LA FRI COMO PARÁMETRO PREDICTOR DE LA RECUPERACIÓN HEMATOLÓGICA POSQUIMIOTERAPIA

R. López Almaraz^a, J.M. Raya Sánchez^b, M.L. Brito Barroso^b, A. Jiménez Sosa^c y J. Rodríguez Luis^a

^aUnidad de Oncohematología Pediátrica. ^bServicio de Hematología. ^cUnidad de Investigación. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife. España.

Objetivos: Analizar la relación de la fracción de reticulocitos inmaduros (FRI) con otros parámetros hematológicos, en pacientes pediátricos, tras finalizar ciclos de quimioterapia (QT) mielosupresora y secuencialmente hasta verificar la recuperación hematológica; y determinar su posible utilidad clínica como marcador precoz de dicha recuperación.

Material y métodos: Se estudiaron de forma retrospectiva a seis niños afectados de cáncer tratados en nuestra unidad tras recibir distintos ciclos de QT (un total de 20). Se registraron al finalizar el ciclo, en el día + 4, + 7, + 10 post-QT y en el momento de recuperación hematológica (neutrófilos > 1,5 × 10⁹/l, Hb > 8 g/dl y plaquetas > 100 × 10⁹/l) los siguientes parámetros: leucocitos (× 10⁹/l), neutrófilos (× 10⁹/l), hemoglobina (g/dl), plaquetas (× 10⁹/l), porcentaje reticulocitos (VN: 0,7-1,7), reticulocitos absolutos (25.000-85.000 × 10⁹/l) y FRI (0,25-0,35%). También se analizaron los días en lograr la recuperación hematológica con independencia del uso de factor estimulante de colonias granulocitarias (G-CSF) y/o hemoderivados como terapia de soporte. El análisis de los parámetros hematológicos se realizó con el Coulter STKS® y el estadístico mediante la aplicación del coeficiente de correlación de Pearson.

Resultados: Los 6 pacientes analizados (5 varones y 1 mujer, de edades comprendidas entre los 2 y 13 años), estaban en diferentes fases de tratamiento con ciclos de QT potencialmente mieloablativa de distintos procesos neoplásicos (3 leucemias linfoblásticas agudas, 1 retinoblastoma, 1 osteosarcoma y 1 neuroblastoma, todos ellos metastásicos). Los diferentes parámetros

	Fin ciclo QT	+ 4 post-QT	+ 7 post-QT	+ 10 post-QT	Recuperación
Leucocitos	3,57 ± 1,48	1,19 ± 0,74	1,94 ± 1,40	3,35 ± 2,23	8,68 ± 6,07
Neutrófilos	2,34 ± 1,30	0,53 ± 0,45	0,98 ± 0,80	2,11 ± 1,78	7,47 ± 5,95
Hemoglobina	9,7 ± 1,5	8,4 ± 1,4	8,3 ± 1,2	7,7 ± 1,1	9,1 ± 1
Plaquetas	217,9 ± 64,3	102,3 ± 89,1	79,4 ± 66,7	89,3 ± 137,6	246 ± 140,4
% reticulocitos	1,7 ± 1,4	0,5 ± 0,5	2,3 ± 3	2,5 ± 3,4	4,6 ± 1,9
FRI	0,26 ± 0,05	0,22 ± 0,06	0,35 ± 0,12	0,40 ± 0,09	0,44 ± 0,15

hematológicos analizados se expresan en la siguiente tabla (media ± DE) (tabla):

La recuperación hematológica se observó a los $10,4 \pm 3,5$ días tras el ciclo previo de QT. Se encontró una correlación positiva entre el FRI analizado el día + 10 post-QT y la cifra de leucocitos ($r = 0,68$; $p = 0,005$) y de neutrófilos ($r = 0,55$; $p = 0,031$) detectados en el punto de recuperación hematológica.

Conclusión: Aunque estos hallazgos son preliminares y son necesarios más estudios, nuestros resultados indican que la FRI podría constituir un parámetro predictor precoz de la recuperación de la serie blanca, en especial a partir del día +10 post-QT mieloablative. En este sentido, ayudaría a optimizar la terapia de soporte en los días previos a la recuperación hematológica.

Fe de errores

En la comunicación oral "Nefronoptosis en la infancia: análisis de siete casos" [An Pediatr 2003;58 (Supl 3):215] se ha producido un error en la autoría. Los autores correctos son los que se reproducen a continuación:

C. Zabaleta, O. Rubio, J.L. Ecija, M. Vázquez Martul
Servicio de Nefrología. Hospital Niño Jesús. Madrid.
España.