

XXVII Reunión Nacional de la Sociedad Española de Hematología Pediátrica

Toledo, 19-21 de mayo de 2004

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN LOS TUMORES SÓLIDOS INFANTILES. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

G. Rodríguez García, J.M. Pérez Hurtado, B. Eguía López,
I. Espigado Tocino, M. Carmona González,
R. Parody Ruiz Berdejo y J.M. Rodríguez Fernández

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

Objetivo: El uso de quimioterapia intensiva con soporte de progenitores hematopoyéticos ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de muchos tumores infantiles, especialmente en el neuroblastoma, el sarcoma de Ewing y los sarcomas de partes blandas. Sin embargo, tras 20 años de experiencia aún se carece de suficientes estudios que demuestren una clara ventaja del tratamiento quimioterápico intensivo seguido de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos frente a los tratamientos quimioterápicos convencionales en la mayoría de los tumores sólidos pediátricos. Sólo el neuroblastoma metastásico en pacientes mayores de un año tiene una indicación de trasplante autólogo bien establecida. En este estudio se analiza la experiencia de nuestro centro en este tipo de trasplante en los últimos 6 años.

Material y métodos: Desde abril de 1998 se han realizado en nuestro centro 24 trasplantes autólogos en niños de entre 2 y 14 años con tumores sólidos: 11 pacientes con neuroblastoma, 11 pacientes con sarcoma de Ewing y 1 paciente con tumor neuroectodérmico primitivo (PNET). Estos pacientes han tenido un seguimiento evolutivo en nuestra unidad tras el trasplante. El seguimiento medio de 29 meses (rango, 2 y 69 meses).

Resultados: En el grupo de 11 pacientes trasplantados por neuroblastoma, tan sólo un paciente recayó y murió, con una supervivencia global del 91 % con un seguimiento medio de 20 meses (rango, 4 y 43 meses). En el grupo de 11 pacientes trasplantados por sarcoma de Ewing, 3 pacientes han presentado recaída de su enfermedad, y uno de ellos murió. La supervivencia libre de enfermedad en este grupo es del 73 %, con una supervivencia global del 91 % tras un seguimiento medio de 35 meses (rango, 69 y 2 meses). El paciente trasplantado por PNET recayó y murió. La mortalidad relacionada con el procedimiento fue nula.

Conclusiones: La quimioterapia intensiva con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos es una terapia eficaz en el tratamiento de tumores sólidos quimiosensibles, que aumenta

la tasa de curaciones y el período libre de enfermedad, con una mínima mortalidad relacionada con el procedimiento (actualmente inferior al 5%). Aunque aún se requieren más datos para establecer más indicaciones del trasplante autólogo en pacientes pediátricos con tumores sólidos, los resultados de los que se dispone actualmente son alentadores.

TRATAMIENTO DE RESCATE CON RITUXIMAB (ANTICUERPO MONOCLONAL ANTI-CD20) EN UNA ENFERMEDAD AUTOINMUNE DE EXPRESIÓN MÚLTIPLE

B. Eguía López, J.M.^a Pérez Hurtado, G. Rodríguez García,
M.J. Martínez Roda, C. Segovia Verjel y J.M. Rodríguez Fernández

Unidad de Hematología Pediátrica. Servicio de Hematología.
Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla. España.

Introducción: El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 y tras su administración se produce una rápida destrucción selectiva de los linfocitos B con el consiguiente defecto en la producción de inmunoglobulinas. Uno de sus usos potenciales es el tratamiento de las enfermedades autoinmunes resistentes a esquemas inmunosupresores o inmunomoduladores convencionales. Se presenta nuestra experiencia con este tratamiento en un paciente afectado de una enfermedad autoinmune de expresión múltiple (MEAD) de difícil control con el tratamiento habitual.

Caso clínico: Varón de 11 años que fue diagnosticado de anemia hemolítica autoinmune (AHAI) por anticuerpos calientes en 1994, púrpura trombopénica crónica autoinmune desde 1994 y hepatitis crónica autoinmune (HCA) desde 1997. Entre 1994 y 1997 recibió tratamientos en distintas ocasiones (4-6 veces por año) con esteroides y GGIV durante los episodios agudos de citopenias inmunes con buena respuesta de las cifras de plaquetas y moderada respuesta de su AHAI. Alcanzó una estabilidad de sus citopenias y normalización de las cifras de transaminasas tras tratamiento con azatioprina instaurado desde 1997 a consecuencia del diagnóstico de HCA. Desde 2001, a pesar de continuar con tratamiento con azatioprina, vuelve a presentar frecuentes crisis hemolíticas (4-5 veces al año) que responden parcialmente a tratamiento esteroideo. En enero de 2004 se comienza tratamiento con rituximab que anteriormente había sido denegado por sus padres en 2002. *Esquema de tratamiento:* Se suspenden esteroides y azatioprina previamente al iniciarse el rituximab. Dosis de rituximab: 375 mg/m²/semana

4 semanas consecutivas. Profilaxis antiinfecciosa con GGIV 0,2 g/kg cada 15 días, trimetoprima/sulfametoxazol y fluconazol. Situación del paciente antes del tratamiento: hemoglobina, 69 g/l; leucocitos, $6,97 \cdot 10^9/l$; plaquetas $246 \cdot 10^9/l$; reticulocitos, 13%; BI, 8,5; AST, 254. TCD positivo. Subpoblaciones linfocitarias en sangre periférica realizadas a los 5 días de la primera dosis: poblaciones T y NK en distribución normal. La única población B encontrada era CD20 negativa. Las cifras de hemoglobina se incrementaron a los 10 días de iniciar el tratamiento. Situación analítica tras concluir el tratamiento: hemoglobina, 98 g/l; reticulocitos, 6%; TCD negativo; AST, 50; BI, 3,4; leucocitos, $5,9 \cdot 10^9/l$. Plaquetas, $287 \cdot 10^9/l$. No presentó toxicidad durante las infusiones de rituximab. Durante el tratamiento sufrió una neumonía de lóbulo superior izquierdo que evolucionó satisfactoriamente con piperacilina/tazobactam. En la actualidad persiste con analítica similar, asintomático, recibiendo la profilaxis antiinfecciosa reseñada anteriormente.

Comentario: En nuestra experiencia el rituximab es una opción terapéutica poco tóxica que se puede aplicar para el tratamiento de las MEAD resistentes a los tratamientos convencionales. Se precisarían más estudios encaminados a definir su utilidad concreta en estas enfermedades así como sus efectos secundarios inmediatos y a largo plazo en los niños.

INFARTO ESPLÉNICO EN PACIENTES AFECTADOS DE LEUCEMIA AGUDA

J.M.^a Pérez-Hurtado, B. Eguía López, G. Rodríguez García, C. Segovia Verjel, M.J. Martínez Roda y J.M. Rodríguez Fernández

Unidad de Hematología Pediátrica. Servicio de Hematología. Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla. España.

Introducción: El infarto esplénico puede ocurrir de manera infrecuente en niños afectados de leucemia con gran esplenomegalia. Su sintomatología de presentación suele ser intenso dolor en el hipocondrio izquierdo, náuseas, vómitos y sensación de plenitud gástrica acompañados de fiebre, inestabilidad hemodinámica y aspecto de enfermedad grave. En el frotis de sangre periférica pueden encontrarse esquistocitos y cuerpos de Howell-Jolly. El diagnóstico precoz de esta entidad es imprescindible para su correcto tratamiento con oxigenoterapia, hidratación, heparina de bajo peso molecular (HBPM), antibióticos, analgesia, transfusión de hematíes e incluso esplenectomía urgente en los casos de rotura de bazo. Las pruebas de imagen (ecografía y TC) suelen confirmar la sospecha clínica de esta entidad siempre y cuando se realicen con posterioridad a las 24 h del inicio de los síntomas. Si no se diagnostica correctamente este cuadro los síntomas se autolimitan en 1-2 semanas en la mitad de los pacientes, pero las secuelas (absceso y/o pseudoquistes esplénicos) son muy frecuentes entonces y ya de difícil diagnóstico. Se presenta nuestra experiencia con esta entidad en dos de nuestros pacientes.

Material y métodos:

Caso 1. Varón de 6 años. Magrebí. LLA-T. Leucocitos $230 \cdot 10^9/l$. Hepatomegalia, 12 cm; esplenomegalia, 15 cm. Durante la aplasia posquimioterapia de inducción (PETHEMA-AR/93) presentó de manera brusca: fiebre, vómitos, dolor abdominal difuso y muy mal

estado general. El abdomen está duro y timpanizado. Se descartó drepanotalasemia. El estudio de hipercoagulabilidad fue normal. Frotis de sangre periférica con cuerpos de Howell-Jolly y 3% de esquistocitos. TC abdominal: infarto masivo de polo anterior de bazo. Tratamiento: meropenem y amikacina, hidratación, oxigenoterapia, analgesia, HBPM y transfusiones de hematíes y plaquetas. Resolución de la sintomatología: 10 días. No se observaron complicaciones intercurrentes ni secuelas a medio plazo.

Caso 2. Varón de 8 años. Neurofibromatosis tipo I. Leucemia mielomonocítica crónica juvenil.

Leucocitos, $50 \cdot 10^9/l$; hepatomegalia, 5 cm; esplenomegalia, 7 cm; durante la aplasia posquimioterapia de inducción (SHOP-LAM-2001) comienza con fiebre, dolor abdominal en hipocondrio izquierdo, vómitos y mal estado general. Exploración: timpanismo. Frotis de sangre periférica con 6% de esquistocitos. El estudio de hipercoagulabilidad normal. TC abdominal: infarto masivo de polo posterior de bazo. Tratamiento: meropenem y amikacina, hidratación, oxigenoterapia, analgesia, HBPM y transfusiones de hematíes en plasma, plaquetas y concentrados de antitrombina-III. Evolución: murió a los 8 días del comienzo del cuadro por fracaso multiorgánico y coagulación intravascular diseminada.

Comentarios: El infarto esplénico es una complicación infrecuente en los niños afectados de leucemia con marcada esplenomegalia, pero presenta una elevada mortalidad debido a las complicaciones mecánicas, infecciosas y a la activación de la coagulación. El diagnóstico precoz de este cuadro puede alterar su mala evolución y está basado en un alto grado de sospecha clínica, el examen de sangre periférica y la realización de una TC.

ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE 200 EXANGUINOTRANSFUSIONES REALIZADAS ENTRE 1991 Y 2003. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

G. Rodríguez García, J.M. Pérez Hurtado, R. Núñez, F. Caso, J.M. de Blas, J.M. Jiménez, E. Plaza, A. Puertas, I. Pérez de Soto, I. Montero y J.M. Rodríguez

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

Objetivo: La exanguinotransfusión es la técnica que más rápidamente es capaz de eliminar la bilirrubina de la circulación sanguínea, y resulta especialmente beneficiosa en pacientes recién nacidos que presentan hemólisis de cualquier causa. Se analiza la experiencia adquirida en los últimos 12 años en nuestro centro.

Material y métodos: Se han recogido los datos de 200 exanguinotransfusiones realizadas entre el año 1991 y el 2003 en nuestro centro, incluyendo edad y peso del paciente, causa de la exanguinotransfusión, Coombs directo e indirecto, grupo sanguíneo de paciente y progenitores, bilirrubina y hemoglobina previa a la exanguinotransfusión, volumen de recambio sanguíneo (2 veces la volemia del paciente), duración de la exanguinotransfusión e incidencias durante ésta.

Resultados: Como causa de la exanguinotransfusión se identificaron 33 anti-D (16,5%), 54 anti-A (27%), 26 anti-B (13%), 1 anti-E (0,5%), 4 anti-C (2%) y se realizaron 82 exanguino-

transfusiones por hiperbilirrubinemias no inmunes. El número de exanguinotransfusiones ha descendido notablemente en los últimos 3 años. Requiritieron dos o más exanguinotransfusiones 13 pacientes con anti-D (39%; 1,45 exanguinotransfusiones de media/paciente), 7 pacientes con anti-A (12%; media 1,2 por paciente), 4 pacientes con anti-B (15%; media 1,15 por paciente), 1 paciente con anti-C (25%; 1,25 por paciente), 7 pacientes con hiperbilirrubinemia no inmune (8%; media 1,08 por paciente). La velocidad de infusión según el peso fue la siguiente: < 1.000, 1.000-1.500, 1.500-2.000, 2.000-2.500, 2.500-3.000, > 3.000 g; 2,5, 2,6, 3,7, 5,5, 6 y 7 ml/min, respectivamente.

Durante el proceso de exanguinotransfusión se registraron 2 paradas cardiorrespiratorias (1% de los pacientes; ambos presentaban un anti-D y se exanguinaron en la primera hora de vida), y 7 pacientes presentaron bradicardia (3,5% de los pacientes; 5 anti-D y 2 anti-B).

Conclusiones: El análisis refleja una baja incidencia de complicaciones durante la exanguinotransfusión, aunque es necesario ampliar el estudio, conocer los efectos adversos a medio y largo plazo para realizar conclusiones sobre los riesgos de la exanguinotransfusión y mejorar las indicaciones de la misma.

ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LA HEMOSTASIA EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

J.A. Salinas^a, J. López^a, J.L. Vivanco^a, C. Melero^a, E. Pérez^a, I. Carabaño^a, E. Medina^b, J. Manzanares^b y P. Urruzuno^b

Sección de ^aHemato-Oncología Pediátrica y ^bGastroenterología. Hospital Universitario Materno-Infantil 12 de Octubre. Madrid. España.

Objetivo: Describir los resultados de los estudios de la hemostasia en niños sometidos a trasplante hepático.

Pacientes, material y método: Se revisan las historias clínicas de los pacientes que han sido sometidos a trasplante hepático desde el año 1986 a diciembre del año 2000, y se han recogido los siguientes datos: edad, sexo, diagnóstico, clínica hemorrágica, estudios de hemostasia, tratamiento de soporte postrasplante y resultados.

Resultados: En un período de 14 años, fueron sometidos a trasplante hepático 43 pacientes, con edades comprendidas entre los 8 meses y los 15 años (mediana, 5,3 años); 22 varones y 21, mujeres. Diagnósticos: atresia de vías biliares, 22; metabolopatías, 10; colestasis intrahepática, 3; cirrosis posnecrótica, 3; insuficiencia hepática fulminante, 2, y otros, 2.

Pretrasplante. Clínica hemorrágica en 3 pacientes (7%). Alteración del tiempo de protrombina (TP) 15 (35%), tiempo de cefalina (TC) 7 (16%) y ambos, 7 casos (16%). Hipofibrinogemia, 2 casos (4,6%). Disminución de factor VII 8/14 (57%), factor V 6/15 (40%) y otros factores vitamina K-dependiente 9/16 (56%). Trombocitopenia, 26 (60%); anemia, 28 (65%). En todos los pacientes se realiza profilaxis de trombosis vascular postrasplante, con heparina a dosis bajas y antitrombina III, seguido de aspirina y dipiridamol.

En el postoperatorio inmediato se observaron síntomas hemorrágicos en 15 pacientes (35%) y trombosis vascular hepática en seis (14%); en 3 casos de la arteria hepática. Trata-

miento de soporte: concentrado de hematíes, 38 (88%); concentrado de plaquetas, 16 (37%); plasma fresco, 17 (39,5%), y vitamina K, 13 (30%). La clínica hemorrágica se corrige al 4,2 día de media (rango, 1-16 días), con la mejoría de la coagulopatía. Máxima disminución del TP al 1,5 día (rango, 1-10); alargamiento de TC máximo al 2 día (rango, 1-10). Se consiguieron cifras normales de hemoglobina sin soporte transfusional al 18,5 de media (rango, 5-90) y de plaquetas al 13,2 día (rango, 1-60).

Conclusiones: El trasplante hepático normaliza las alteraciones de la coagulación al cuarto día postrasplante en todos los pacientes. A pesar de la profilaxis de trombosis vascular, ésta se produce y es causa de fallo del injerto con necesidad de retrasplante.

FACTOR VII ACTIVADO COMO HEMOSTÁTICO EN TROMBOPENIA AUTOINMUNE EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO. A PROPÓSITO DE UN CASO

E. Pérez Estévez, J.A. Salinas, J. López Pérez, J.L. Vivanco, C. Melero e I. Carabaño Aguado

Sección de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Universitario Materno-Infantil 12 de Octubre. Madrid. España.

Introducción: La única indicación aprobada hasta la actualidad del factor VII activado (rVIIa) es la hemorragia masiva o cirugía mayor en hemofilia A o B con anticuerpos que inactivan los factores de la coagulación VIII o IX. Sin embargo, hay diversos ensayos clínicos multicéntricos en marcha para confirmar la eficacia y seguridad del rVIIa en otras indicaciones que en la actualidad se consideran de uso compasivo: trombocitopatías, trombopenias autoinmunes, trasplante hepático, hemorragias digestivas altas en cirróticos, hemorragia traumática, neurocirugía, accidentes cerebrovasculares, etc.

Caso clínico: Paciente varón de 15 años de edad con meduloblastoma cerebeloso tratado con cirugía, radioterapia y quimioterapia, en el que se consiguió la remisión completa, que un año después sufrió una recidiva tumoral frontal tratada con cirugía y trasplante de progenitores hematopoyéticos. Sin haber recuperado la cifra de plaquetas, el día 26 postrasplante presentó una trombopenia autoinmune (anticuerpos antiplaquetarios positivos con presencia de megacariocitos en médula ósea) refractaria a transfusiones. La sintomatología incluía púrpura cutánea, epistaxis, hemorragia digestiva alta y baja, hematuria macroscópica y sangrados cerebrales múltiples. El tratamiento consiste en taponamientos nasales, somatostatina, sondaje y lavados vesicales, inmunoglobulinas, corticoides, múltiples transfusiones de concentrados de hematíes, de plaquetas de donante único y de múltiples donantes y 5 dosis de rVIIa (una dosis de 94 µg/kg y 4 de 126 µg/kg) consiguiendo frenar los signos externos de hemorragia pero sin influir en las necesidades de transfusiones de hematíes en las 48 h siguientes a su administración.

El paciente falleció a los 70 días postrasplante debido a una hemorragia cerebral masiva.

Conclusión: Aunque es preciso esperar los resultados de los diversos ensayos multicéntricos que se llevan a cabo en la ac-

tualidad sobre nuevas indicaciones del factor VII activado, parece que éste puede ser útil como hemostático en casos de trombopenias autoinmunes, aunque en nuestro caso, con las dosis administradas, no se logró respuesta clínica.

SÍNDROME DE ACTIVACIÓN MACROFÁGICA Y ARTRITIS CRÓNICA JUVENIL DE INICIO SISTÉMICO. COMPLICACIONES AL DIAGNÓSTICO

M.J. Romero Egea, M. Bermúdez Cortés, M.^ªE. Llinares Riestra
y J.L. Fuster Soler

Servicio de Oncohematología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen
de la Arrixaca. Murcia. España.

Objetivos: Se presenta el caso de una paciente que al diagnóstico de enfermedad de Still asoció una profunda coagulopatía de consumo y bicitopenia secundaria a síndrome de activación macrofágica.

Material y métodos: Niña de 3 años y medio que presentó síndrome febril de 24 h de evolución. Como antecedentes destaca diagnóstico previo de artritis crónica juvenil monoarticular. En la exploración física presenta estado general muy afectado, exantema macular petequeal de distribución troncular y facial, enantema hemorrágico en labios, linfadenopatía generalizada y hepatosplenomegalia sin semiología inflamatoria articular. Destaca grave anemia microcítica con leucocitosis y monocitosis muy importante asociada a trombopenia intensa. Presentaba grave coagulopatía de consumo con hipofibrinogenemia marcada. Los niveles de triglicéridos, transaminasas, LDH y ferritina se encontraban elevados, y la velocidad de sedimentación globular era normal. No se evidenció infección activa bacteriana o viral.

Resultados: En aspirado de médula ósea presenta intensa hiperplasia mieloide, monocitosis y prominente granulación tóxica sin fenómeno de hemofagocitosis. En el inmunofenotipo de sangre periférica se demostró activación generalizada de los linfocitos T con expansión de población de origen tímico policlonal. Preciso intenso tratamiento hemoterápico de soporte. No se administró tratamiento etiológico salvo aciclovir y cefotaxima. Diez días tras el ingreso aparecieron artralgias diseminadas y exantema evanescente maculopapular de predominio en tronco. El hemograma muestra neutropenia y anemia leves y trombocitosis. Presentaba elevación marcada de la velocidad de sedimentación globular y ferritina, y persistía la coagulopatía de consumo. Destaca la presencia de Coombs positivo, con ANA y factor reumatoide negativo. Se inició entonces tratamiento con metilprednisolona y gammaglobulinas IV con mejoría clínica y analítica progresiva. El diagnóstico de síndrome de activación macrofágica se realizó de forma retrospectiva.

Conclusiones: El síndrome de activación macrofágica es un trastorno reactivo y grave poco frecuente, y de difícil diagnóstico. Puede asociarse a trastornos reumatoideos y en nuestro caso oscureció el diagnóstico inicial. El diagnóstico clínico y analítico de sospecha no siempre puede confirmarse mediante observación de hemofagocitosis en médula ósea. El tratamiento de elección es inmunosupresor, de la enfermedad de base y de soporte.

TRATAMIENTO CON ANTI-CD20 EN PÚRPURA TROMBOPÉNICA A LOS DOS AÑOS DE UNA ENFERMEDAD DE HODGKIN

J. Molina Garicano^a, T. Hernández Lagunas^a, J. Duarte Calvete^a,
M. Sagasetta de Ilurdoz^a, F. Gallinas Victoriano^a,
M. Garatea Rodríguez^a, C. Nagore Indurain^b e I. Lezaun Burgui^a

^aServicio de Pediatría. Unidad Oncología Pediátrica. ^bServicio de Farmacia.
Hospital Virgen del Camino. Pamplona. España.

Introducción: La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) es la alteración hematológica más frecuente en la infancia después de la anemia carencial e inflamatoria. Se caracteriza por la aparición generalmente súbita de una púrpura cutánea que se puede acompañar de hemorragia en mucosas y más raramente intracraneal.

Se presenta un caso clínico de PTI refractaria a tratamiento convencional en un niño con antecedentes de enfermedad de Hodgkin.

Caso clínico: Niño de 11 años con lumbalgia de un mes de evolución. En la radiografía de columna se objetiva ensanchamiento mediastínico que por estudios posteriores se confirma enfermedad de Hodgkin estadio IV. Inicia quimioterapia según protocolo EH-SEOP-O3 y posteriormente radioterapia. La tolerancia al tratamiento es buena, aunque aparece insuficiencia suprarrenal secundaria a la administración de altas dosis de prednisona por lo que precisa temporalmente terapia hormonal sustitutiva.

A los 2 años de finalizado el tratamiento y en ausencia de enfermedad, el paciente presenta micropetequias generalizadas y hematomas. El aspirado de médula ósea confirma púrpura trombocitopénica de origen autoinmune. Inicia tratamiento con gammaglobulina polivalente sin obtenerse respuesta. Posteriormente se administra corticoterapia a alta dosis y se repite gammaglobulina. A la semana se asocia azatioprina oral y 3 días después una nueva dosis de gammaglobulina.

Ante la refractariedad a los tratamientos instaurados se decidió pauta con anti-CD 20 (4 dosis). La evolución fue favorable, con recuperación a partir de la segunda dosis. En la actualidad el niño se encuentra con cifras de plaquetas dentro de la normalidad y permanece en remisión de la enfermedad de Hodgkin.

Comentario: En el tratamiento de la PTI numerosos fármacos han sido utilizados como terapia de segunda línea cuando existe refractariedad a los tratamientos convencionales con corticoides e inmunoglobulinas. En nuestro centro y avalados por literatura especializada reciente utilizamos, en los últimos años, el rituximab a 375 mg/m² en 4 dosis semanales; es bien tolerado y consigue una respuesta clínica objetiva mantenida en el tiempo.

TROMBOSIS VENOSA EN NEONATOS. A PROPÓSITO DE 2 CASOS

A. Batlle, R. Pérez-Montes, M. Gutiérrez, O. Arce, E. Bureo,
C. Sedano, M. Albajar y A. Iriondo

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.

Introducción: La incidencia de procesos tromboembólicos venosos en niños ha aumentado recientemente como resultado de los avances terapéuticos en enfermedades antes incurables. Por otro lado, la mejora de los métodos diagnósticos hace que se detecten cada vez más casos.

El 95% de estos son secundarios a situaciones trombotogénicas como neoplasias, prematuridad, cirugía, traumatismos, cardiopatía congénita, sepsis o enfermedades autoinmunes. La presencia de vías venosas centrales constituye el factor etiológico más común, y los neonatos el grupo afectado con mayor frecuencia.

Caso 1. Recién nacida a término, semana 38 + 5, afectada de síndrome de Down. A los 2 días de vida la paciente presentaba a la exploración ictericia y hepatomegalia de 4 cm, motivo por el que se realizó una ecografía abdominal donde se objetivó una trombosis en la rama izquierda de la porta de 6 mm de diámetro. Simultáneamente, en los primeros días de vida, la paciente fue diagnosticada de trastorno mieloproliferativo transitorio (TMT) ante los hallazgos encontrados en sangre periférica. El estudio citogenético reveló una trisomía 21, sin alteraciones cromosómicas adicionales. Se procedió a realizar el estudio de la mutación del factor de transcripción GATA1, que resultó negativo.

La paciente recibió inicialmente terapia anticoagulante con heparina sódica a dosis de 20 U/kg/24 h. A los 18 días de vida se sustituyó por enoxaparina a 1,5 mg/kg/12 h que se mantuvo 6 meses.

La evolución clínica posterior ha sido satisfactoria, con remisión espontánea del TMT y desaparición del trombo en posteriores controles ecográficos.

Caso 2. Recién nacida pretérmino, semana 30 + 5, con Apgar 3-5-8 que precisó reanimación profunda con ventilación asistida durante las primeras 34 h. En su estancia en cuidados intensivos se canalizó una vía venosa central epicutánea. A los 3 días de vida la paciente presentó shock séptico con coagulopatía asociada que requirió nueva intubación, así como la utilización de inotrópicos y hemoderivados (crioprecipitado, concentrados de hematíes, plasma, plaquetas). Coincidiendo con esta sintomatología de sepsis, la paciente desarrolló un síndrome vena cava superior, ascitis y enrojecimiento de la zona de implantación del catéter. Un estudio ecográfico reveló la presencia de trombosis en cava superior, subclavia y yugular interna derecha. Una vez resuelta la CID se instauró terapia fibrinolítica con urokinasa 4.400 U/kg/h en perfusión continua (48 h), heparina sódica a dosis de 15 U/kg/h como terapia de mantenimiento, tras lo cual se constató una mejoría clinicoradiológica. Posteriormente la paciente recibió tratamiento con heparina de bajo peso molecular (enoxaparina 2 mg/12 h/SC) hasta completar en total 3 meses y medio de tratamiento con lo que los trombos desaparecieron de forma prácticamente completa.

Conclusión: Los episodios tromboembólicos en neonatos representan una importante causa de morbimortalidad. En recién nacidos con sospecha clínica de trombosis, la presencia de factores predisponentes (en nuestro primer caso un trastorno mieloproliferativo transitorio, en el segundo la concurrencia de una vía venosa central con prematuridad y sepsis) obliga a un estudio exhaustivo para descartarlos. En la actualidad, el manejo terapéutico esta basado en las pautas de adultos. Futuros estudios prospectivos y multicéntricos serán necesarios para esclarecer cuál es el mejor manejo diagnóstico y terapéutico en este tipo de pacientes.

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA MASIVA EN NIÑO DE 13 AÑOS

R. Pérez-Montes, M. Gutiérrez, A. Batlle, E. Bureo, C. Sedano y A. Iriondo

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.

Introducción: Aunque menos frecuente que en los adultos, los fenómenos tromboembólicos en niños se han incrementado en los últimos años. Tras los recién nacidos, los adolescentes constituyen el grupo de edad más afectado. Más del 95% de los casos son secundarios a factores de riesgo trombotogénicos, ya sean adquiridos o congénitos. Se presenta un caso de trombosis venosa profunda masiva en un niño de 13 años, diagnosticado de dos mutaciones trombotogénicas.

Caso clínico: Varón de 13 años de edad, sin antecedentes médicos de interés, ni antecedente de situaciones trombotogénicas como inmovilización, cirugía o trauma. Acudió a urgencias por dolor, inflamación e impotencia funcional en extremidad inferior izquierda. En la exploración se objetivó una extremidad cianótica, caliente e inflamada, con edema hasta raíz de muslo y equimosis en su cara anterior. Antecedentes familiares de TVP de repetición y déficit de proteína S (padre). La analítica no mostraba alteraciones excepto una cifra de dímero D de 7.513 ng/ml. Radiografía de tórax, electrocardiograma y ecocardiograma sin alteraciones y la saturación de oxígeno era del 98%. El eco-Doppler y flebografía de miembros inferiores evidenciaron una trombosis venosa profunda desde vena ilíaca izquierda hasta región poplíteá, iniciándose a continuación tratamiento anticoagulante con enoxaparina (1 mg/kg/12 h). El estudio de hipercoagulabilidad objetivó un importante déficit de proteína S en el paciente, padre y hermana, mutación heterocigota C46T del factor XII tanto en el padre como en la madre del paciente, y mutación homocigota 46T del factor XII en el paciente y su hermana. La evolución clinicoradiológica ha sido satisfactoria con desaparición del trombo en la flebografía de control a los 6 meses. El paciente permanece anticoagulado.

Conclusión: Al contrario de lo que sucede en adultos, el 95% de las trombosis en niños son secundarias. En ausencia de situaciones trombotogénicas adquiridas (presencia de vías venosas centrales, neoplasias, prematuridad, sepsis, cardiopatía congénita, cirugía, traumatismo, enfermedades autoinmunes), es obligado realizar un exhaustivo cribado de la trombofilia. En nuestro caso la detección de dos mutaciones trombotogénicas, déficit de proteína S y mutación homocigota 46T del factor XII, forzaron la anticoagulación del paciente a largo plazo. Esta última mutación, infrecuente y recientemente descrita, parece relacionada con la trombosis. Futuros estudios serán necesarios para esclarecer su papel como factor de riesgo trombotogénico.

TROMBOCITOPENIA NEONATAL INMUNE

M. Murillo, G. Javier, A. Natal, A. Rodríguez-Palmero y C. Rodrigo

Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

Introducción: La trombocitopenia es relativamente frecuente en el recién nacido (RN) (1-4%). Las formas más precoces suelen ser atribuidas al paso de anticuerpos maternos antipla-

quetarios. Si ocurre durante las primeras 72 h se debe a un problema fetomaterno. Aunque la mayor parte de las veces se trata de episodios limitados y de escasa entidad, en un 3 por 1.000 de recién nacido a término sanos aparece una trombocitopenia grave.

Pacientes: Entre enero de 1988 y diciembre de 2003 se ha registrado un total de 65 casos de trombocitopenia neonatal, de éstos destacamos 4 episodios de trombocitopenia grave: dos trombocitopenias aloinmunes y dos isoimunes.

Caso 1. Recién nacido a término, gestación y parto normal, púrpura petequiral diseminada al nacer, plaquetas $14 \cdot 10^9/l$, anticuerpos anti-HPA_{1a} (+); tratado con inmunoglobulinas IV (IgIV) con buena respuesta y evolución.

Caso 2. Recién nacido a término, sufrimiento fetal agudo que necesitó ventilación mecánica, hemorragia cerebral y evolución fatal en 2 h, plaquetas $11 \cdot 10^9/l$, anticuerpos anti-HPA_{1a} (+).

Caso 3. Recién nacido a término, hijo de madre con PTI, gestación y parto normal, púrpura petequiral y hemorrágica con rectorragias, plaquetas $13 \cdot 10^9/l$; se administra IgIV, corticoides y se transfundieron plaquetas, recuperación a los 40 días sin repercusiones.

Caso 4. Recién nacido de 33 semanas, hijo de madre con PTI, petequias, equimosis múltiples, hemorragia cerebral y rectorragias al nacimiento, plaquetas $14 \cdot 10^9/l$; se administra IgIV, corticoides y transfusiones de plaquetas, con normalización hacia los 15 días de vida sin secuelas.

Discusión: La causa más frecuente de trombocitopenia precoz es la forma inmune. La forma aloinmune o trombocitopenia neonatal aloinmune se debe al paso transplacentario de anticuerpos maternos (IgG) frente a diversos antígenos plaquetarios fetales, el más frecuente es el HPA_{1a}. La inmunización ocurre durante el embarazo y se produce una destrucción rápida de las plaquetas fetales incompatibles. La incidencia es de 1/800-1.000 recién nacidos vivos. El principal problema es el riesgo de hemorragia intracraneal con sus posibles secuelas. Las formas isoimunes, generalmente por púrpura trombocitopénica idiopática materna, se deben al paso de anticuerpos antiplaquetarios maternos que destruyen las plaquetas fetales. La trombocitopenia es variable, con independencia del grado de afectación materna.

Conclusión: Es importante tener presente estas enfermedades para poder prevenir la aparición de hemorragias fetales o neonatales graves mediante intervención prenatal (madre o feto) o precoz posnatal con IgIV, corticoides y/o transfusiones de plaquetas.

TROMBOSIS AÓRTICA NEONATAL GRAVE: RESISTENCIA AL TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO

M.A. Dasi, A. Gutiérrez, E. Monteagudo, M.C. Carreras y P. Villa

Unidad de Hematología Pediátrica. Servicio de Neonatología. Servicio de Biopatología. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

Introducción: Los procesos tromboembólicos son cada vez más frecuentes en niños críticamente enfermos, sobre todo en el neonato. La incidencia de tromboembolismo sintomático en el recién nacido se estima en 0,5/10.000 nacidos vivos (registro alemán), estando asociados en casi el 90% de los casos a la presencia de un catéter intravascular. Factores de riesgo trombótico

adicionales son, entre otros, la dificultad respiratoria, hipoxia, hipovolemia, sepsis, policitemia, insuficiencia cardíaca y diabetes materna. El tratamiento se basa en heparinización si el trombo es grande y trombólisis si es oclusivo. Últimamente se vienen utilizando con mayor frecuencia las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) porque presumiblemente son efectivas por vía subcutánea (lo que facilita mucho su administración), tienen menor riesgo hemorrágico y no precisan monitorización. Sin embargo, la experiencia en niños es limitada.

Paciente: Recién nacido a término, ingresado en la unidad de cuidados intensivos neonatales por un síndrome de aspiración meconial grave, hipertensión pulmonar persistente secundaria, precisando cateterización umbilical. En las primeras 24 h se detecta una obstrucción del catéter arterial que se retira, dando lugar a un trombo aórtico de 3 mm de diámetro. Es tratado con enoxiparina subcutánea a dosis terapéuticas (1,5 mg/kg/12 h), pero el trombo sigue progresando y aumentando en tamaño (llegando desde la salida de las renales a las ilíacas) y grosor (ocupando el 90% de la luz). Se inicia trombólisis con urocinasa en dosis de 4.400 U/kg/h inicialmente, seguida de 8.800 U/kg/h, y plasma fresco (PFF), durante 24 h, sin éxito. Se inició entonces la administración de activador tisular del plasminógeno recombinante (rt-PA) a dosis de 0,5 mg/kg/h durante 6 h, con lo que se consiguió la resolución del trombo casi completa. Mantenemos la administración de enoxiparina y del PFF. A las 48 h de finalizada la trombólisis, se aprecia mala perfusión en miembros inferiores, con dificultad a la palpación de los pulsos femorales, y se objetiva de nuevo un trombo desde la salida de las renales, que afectan a ambas ilíacas y compromete el flujo, por lo que se administró de nuevo rt-PA, seguida esta vez de heparina no fraccionada, llegando a precisar dosis de hasta 35 U/kg/h para conseguir el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) terapéutico, que se mantuvo durante 12 días, y finalmente se consiguió la resolución total del trombo y la no recurrencia. No se detectaron antecedentes familiares de procesos tromboembólicos. El estudio de trombofilia en los padres fue negativo. En el estudio del niño tampoco se objetivaron anomalías en este sentido, siendo la tasa de antitrombina del 30% y de la proteína C del 40%, que posteriormente se corrigieron. A pesar de la intensidad del proceso y del tratamiento anticoagulante, no presentó sangrado, ni otras secuelas.

Comentario: El tratamiento antitrombótico en un neonato críticamente enfermo es difícil, entre otras cosas, por la inestabilidad del sistema hemostático, la gravedad de los procesos concomitantes, la dificultad de monitorización (incluso imposibilidad, en la trombólisis), etc. La HBPM ha supuesto un avance en el tratamiento de la trombosis porque sin duda tiene ventajas aceptadas con relación a la heparina convencional. Pero alguna de estas ventajas como la administración subcutánea en pacientes hemodinámicamente inestables o la falta de monitorización del nivel conseguido, cuando los requerimientos son altos, pueden convertirse en un inconveniente. Es conveniente la monitorización del anti-Xa en casos de trombosis grave que se traten con HBPM.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON HBPM, tPA Y PrtC EN SEPSIS MENINGOCÓCICA GRAVE

V. Trench, T. Toll, I. Alcorta, S. Rives, E. Tuset y J. Estella

Hospital Universitario Sant Joan de Dèu. Esplugues. Barcelona. España.

Objetivo: Evaluar la morbimortalidad en 3 pacientes pediátricos con sepsis meningocócica grave tratados con heparina de bajo peso molecular (HBPM), proteína C no activada y activador del plasminógeno con la finalidad de disminuir las secuelas por isquemia.

Material y métodos:

Caso 1. Niña que recibió tratamiento con HBPM del tercer al quinto día de ingreso. Presentaba lesiones petequiales y equimóticas diseminadas por tronco y extremidades izquierdas.

Caso 2. Niña a quien se administró proteína C y rt-PA durante las 72 y 12 primeras horas de ingreso, respectivamente. Presentaba lesiones purpúricas, alguna equimótica, de predominio en extremidades izquierdas.

Caso 3. Niño que recibió al ingreso una dosis aislada de proteína C. Presentaba manchas equimóticas en tronco y en las extremidades.

Todos requirieron varios días de ventiloterapia y soporte inotrópico, así como transfusiones repetidas de hematíes, plasma y plaquetas. Las pruebas de coagulación al ingreso se resumen en la tabla 1.

TABLA 1. Pruebas de coagulación

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad (años)	3	6	2
Pruebas de coagulación al ingreso			
Tiempo de protrombina (%)	36	33	26
Tiempo de cefalina (s)	62	62	127
Fibrinógeno (g/l)	1,2	1,5	0,8
Proteína C coagulativa (%)	52	24	< 12,5
Proteína S coagulativa (%)	30	46	34
Antitrombina III	43,5	29,7	43,2

Conclusiones: Los pacientes no presentaron hemorragias secundarias al tratamiento pero las secuelas a los procesos isquémicos fueron muy graves y precisaron varias intervenciones quirúrgicas.

EPIDEMIOLOGÍA Y COMPORTAMIENTO EVOLUTIVO EN NIÑOS CON ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPÍDICOS

D. Fernández Álvarez, M. Muriel Ramos,
M.J. Hernández Bejarano, L. San Feliciano Martín,
S. González de la Gándara y M. Berrocal Castañeda

Hospital Universitario de Salamanca. España.

La presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (AcAF) en el niño es poco frecuente y posiblemente infravalorada. Aunque cursa con una prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) concurre con un estado trombofílico y no hemorrágico, en particular si se asocia a otros factores. Descrito en 1983, se asocia con frecuencia enfermedades de naturaleza autoinmune y también a infecciones. En ocasiones ocurre en pacientes sin ninguna causa responsable, conociéndose como síndrome antifosfolipídico primario.

Objetivo: Obtener la epidemiología y el comportamiento clínico y evolutivo de 13 casos de AcAF diagnosticados en nuestro servicio.

Material y método: Se trata de 6 niñas y 7 niños de edades entre 3 y 14 años cuya patología asociada destaca: infecciones 69%; enfermedades autoinmunes, 38%; una enfermedad de Gaucher, una miocardiopatía dilatada, una leucemia linfocítica aguda (LLA) y trombosis arterial aguda. El 78% tenían el TTPA alargado y sólo en el 15% había síntomas de trombosis.

Resultados: Los AcAF más frecuentes fueron el anticoagulante lúpico (61,5%) seguido de anticuerpos anticardiolipina (53,8%). En el 38% había más de un AcAF presentes. Fueron transitorios el 46% y en los que se controlaron sólo se detectó un descenso de la proteína C cromogénica hasta 60% en 15%, siendo la antitrombina III normal. El caso con trombosis arterial tenía otro factor trombofílico asociado.

Recibieron tratamiento antitrombótico un caso con heparina de bajo peso molecular y AAS y otro con AAS.

Un niño afectado de LLA se le retiró el catéter central.

Conclusiones: 1. Aunque la presencia de AcAF entraña un alargamiento del TTPA, estos pacientes se acompañan de un riesgo elevado de trombosis fundamentalmente si concurren otros factores protrombóticos. 2. La patología asociada más frecuente en nuestra serie ha sido infecciones y procesos autoinmunes. 3. El alargamiento del TTPA debe hacernos sospechar esta patología una vez verificados otros factores de la coagulación.

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE COAGULOPATÍAS EN CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

M. Guerrero, P. Galarón, C. Beléndez, E. Cela y A. Cantalejo

Sección de Oncohematología Infantil. Unidad de Cuidados Intensivos
Pediátricos Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
MADRID. España.

Introducción: En las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) se ponen de manifiesto gran cantidad de alteraciones de la coagulación, la mayoría sólo con expresión analítica, pero que en muchas ocasiones son infravaloradas.

Objetivos: Conocer el contexto clínico de las coagulopatías detectadas en UCIP, así como su relevancia.

Material y métodos: Estudio retrospectivo-descriptivo de los casos diagnosticados de coagulopatía en la UCIP del Hospital General Universitario Gregorio Marañón en el año 2003, excluyendo aquellos pacientes diagnosticados de postoperatorio cardíaco. Para el diagnóstico de coagulopatía se realizó estudio de coagulación básico (TP, INR, TTPA y fibrinógeno).

Resultados: De los 263 pacientes ingresados en UCIP en el año 2003, se han recogido 13 pacientes con coagulopatía, 7 mujeres y 6 varones, con rango de edad desde los 2 meses a los 18 años. La alteración analítica detectada más frecuente fue el alargamiento de TP y TTPA (11 casos, 84%), seguido de alargamiento exclusivo de TTPA (2 casos). Agrupando los diagnósticos, la causa más frecuente de coagulopatía fue la sepsis (6 casos, 46%), cuatro de ellas de origen meningocócico, una causada por neumococo y otra en el contexto de trasplante de

médula ósea por neuroblastoma en recaída. La segunda causa más frecuente la miocarditis con insuficiencia cardíaca secundaria, detectándose 3 casos, dos de ellos con evolución a trasplante cardíaco. Dos pacientes, de 2 y 3 meses de edad, que fallecieron de muerte súbita y traumatismo craneal grave, respectivamente, presentaban coagulopatía en la analítica realizada tras las maniobras de reanimación. Sólo 2 pacientes presentaron síntomas de sangrado: una paciente de 2 meses que falleció secundariamente a metabolopatía no filiada, y un varón de 3 años diagnosticado de LLA en tratamiento quimioterápico de inducción con pancreatitis y hepatopatía secundaria a toxicidad, que falleció por fallo multiorgánico.

Conclusiones: 1. La sepsis sigue siendo la causa más frecuente de coagulopatía en los pacientes críticos. 2. La mayoría de las coagulopatías sólo presentaban expresión analítica. 3. Resaltar la puesta en marcha de estudios en pacientes críticos que relacionan la aparición de coagulopatía con el pronóstico.

TROMBOSIS ARTERIAL: ¿POR CANALIZACIÓN O MUTACIÓN?

I. Tofé Valera, S. Jaraba Caballero, I. Ibarra de la Rosa, P. Gómez García, F. Velasco Gimena, F. Nadales Almirón, E. Arroyo Muñoz y M.J. Muñoz Muñoz

Servicios de Pediatría y Hematología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

Objetivos: Entidad clínica poco frecuente en la edad pediátrica. En la última década se ha descrito la resistencia a la proteína C y la mutación del gen de la protrombina. Segunda causa de trombofilia heredada. La coexistencia de más de una alteración (mutación trombofílica) contribuye a la ocurrencia de trombosis grave en jóvenes.

Material y métodos: Paciente varón de 21 meses que ingresa en unidad de cuidados intensivos pediátricos por cetoacidosis diabética grave. Somnolencia marcada, sequedad intensa de piel y mucosas. Deshidratación estimada del 10%. Mala perfusión periférica y relleno capilar enlentecido. Canalización de arteria femoral derecha. Retirada de catéter a las 15 h por aumento de frialdad en miembro inferior derecho. Progresan signos de isquemia. Eco-Doppler confirma trombosis arterial femoral. A pesar de tratamiento intensivo con fibrinolíticos, anticoagulantes y vasodilatadores locales precisa amputación. Estudio de enfermedad tromboembólica manifiesta mutación gen de la protrombina.

Conclusiones: 1. La trombosis es relativamente rara en la edad pediátrica. 2. Elevado riesgo de complicaciones y afectación de órganos vitales. 3. Necesidad de investigar siempre la existencia de defectos genéticos. 4. Posibilidad de tratamiento preventivo.

TRATAMIENTO CON PROTEÍNA C ACTIVADA EN SIETE PACIENTES CON SEPSIS

E. Carreras^a, J. Cubells^a, I. Badell^a, C. Goyanes^a y J. Fontcuberta^b

Servicios de ^aPediatría y ^bHemostasia. Hospital de Sant Pau. Universidad Autónoma de Barcelona. España.

Se comunican 7 pacientes en edad pediátrica afectados de sepsis grave que fueron tratados con infusión de proteína C. Se

trata de 4 varones y 3 mujeres con edades comprendidas entre los 5 y los 17 años que ingresaron en la UCI pediátrica en shock séptico. Cinco de ellos estaban afectados de sepsis meningocócica, uno de sepsis por estreptococo y el último con un trauma penetrante en estómago intervenido quirúrgicamente.

Los criterios de inclusión al protocolo fueron: edad de menos de 18 años con infección sospechada o probada, presencia de inflamación sistémica, temperatura central superior a 38 o inferior a 36, taquicardia (> P₉₀ para su edad), taquipnea (> P₉₀ para su edad) o ventilación mecánica > 12.000 leucocitos/ μ l o < 4.000 leucocitos/ μ l o > 10% bandas. Tener uno o más fallos orgánicos inducidos por la sepsis (cardiovascular, respiratorio, renal o hematológico).

Los criterios de exclusión fueron: recién nacido de edad de gestación < 38 semanas, peso < 3.000 g y > 135 kg. Pacientes embarazadas, pacientes con mayor riesgo de sangrado, paciente con cirugía mayor 12 h precedentes al inicio de la infusión, post-operado con signos de sangrado, cirugía planificada durante la infusión de la proteína C, historia en los 3 meses previos de TCE grave, cirugía intracraneal o ictus, historia de malformación arteriovenosa intracerebral, aneurisma cerebral o masa en el SNC o de diátesis hemorrágica, hemorragia digestiva que haya requerido cirugía en las 6 semanas previas, pacientes traumáticos con riesgo aumentado de sangrado, hemoglobina, < 7,5 g/dl; plaquetas, < 30.000/ μ l; leucocitos, < 1.000/ μ l. Pacientes con tratamiento anticoagulante. Pacientes con cardiopatía congénita cianótica no corregida, paciente sometido a trasplante.

La infusión de proteína C se realizó de forma continua durante 96 h por una vía venosa periférica exclusiva. Se determinaron diariamente las pruebas de hemostasia y se registraron los episodios de sangrado; así como la monitorización continua de las constantes hemodinámicas, respiratorias y de función renal. En todos los casos de obtuvo el consentimiento informado.

De los 7 pacientes, en seis de ellos no se registraron efectos adversos ni episodios significativos de sangrado. Evolucionaron favorablemente revertiendo el shock séptico y siendo dados de alta sin secuelas. El otro paciente, afectados de sepsis meningocócica, si bien cumplía los criterios para entrar en protocolo, ingresó en estado crítico y falleció a las pocas horas debido a un fallo multisistémico y con una coagulopatía irreversible.

La proteína C es un potente anticoagulante que desempeña un papel importante en la regulación de la respuesta inflamatoria, probablemente al reducir los niveles de IL-6, IL-8 y TNF. De los estudios actualmente en curso, se deduce que su uso en la sepsis reduce de manera significativa el riesgo de muerte presentando mínimas complicaciones hemorrágicas. En nuestra serie hemos podido observar una buena evolución en 6 de los 7 pacientes. En el paciente que falleció, su estado extremadamente crítico al ingreso creemos que fue determinante en su fatal desenlace. La proteína C activada como modulador de la respuesta inflamatoria en la sepsis puede ser, de confirmarse su eficacia en ulteriores estudios con grandes series, un arma eficaz en el tratamiento de estos pacientes.

COAGULOPATÍA Y HEPATITIS FULMINANTE POR VIRUS DEL HERPES SIMPLE

M.J. Martín Díaz, A. Pérez Martínez, T. Contra, C. Scaglioni, N. Martín y L. Madero

Servicio de Oncología Pediátrica. Hospital Niño Jesús. Madrid. España.

Introducción: Las alteraciones de la coagulación en pacientes críticos oncológicos presentan un mal pronóstico. El desequilibrio hemostático de base, junto con el fallo multiorgánico que en la mayoría de las ocasiones engloba la función hepática son responsables de una elevada mortalidad. El diagnóstico precoz, la identificación etiológica y el tratamiento de soporte constituyen las armas terapéuticas que deben utilizarse en estos pacientes. Presentamos un paciente que falleció por fallo multiorgánico y coagulopatía secundario a infección por virus del herpes simple.

Caso clínico: Paciente de 13 años diagnosticado de enfermedad de Hodgkin en estadio II, que tras el segundo ciclo de quimioterapia (OEPA), ingresó por estomatitis aftosa para tratamiento y control analgésico. A las 48 h del ingreso comenzó con un cuadro neurológico, hematemesis y signos hemodinámicos de shock. El paciente se traslada a cuidados intensivos donde se continúa el tratamiento de soporte con expansores de volumen y fármacos vasoactivos. En analítica se objetivan signos de fallo hepático agudo: GPT, 6.625 U/l; GOT, 11.840 U/l; bilirrubina, 2,9 mg/dl; TP, 39%; tiempo de cefalina, 56 s (control 28 s); fibrinógeno: no coagula; glucosa, 29 mg/dl; proteínas totales, 2,6 g/l; ácido láctico, 20 mmol/l. A pesar de tratamiento con hemoderivados (plasma fresco congelado, concentrado de hemáties, factores de coagulación humanos) y complejos protrombóticos recombinantes, el paciente fallece por hepatitis fulminante y fallo multiorgánico en las 12 h siguientes a su ingreso en UCIP. En biopsia hepática *post mortem* se detectó el virus del herpes simple por la técnica de reacción en cadena de polimerasa.

Conclusión: Los pacientes oncológicos críticos tienen un alto riesgo de desarrollar una disfunción hepática que conlleva alteraciones graves de la coagulación, muchas veces irreversibles a pesar del tratamiento sustitutivo. Las infecciones virales pueden agravar esta situación, por lo que es preciso establecer un diagnóstico de sospecha precoz y un tratamiento de soporte intensivo y adecuado.

TROMBÓLISIS EN NIÑO CON ENFERMEDAD DE KAWASAKI Y TROMBOSIS DE ANEURISMA CORONARIO

E. Monteagudo, A. Cano, C. Carreras, B. Insa y A. Dasí

Servicio de Pediatría. Hospital Infantil La Fe. Valencia. España.

Introducción: La enfermedad de Kawasaki es la segunda causa de vasculitis aguda en la infancia y la primera causa de cardiopatía adquirida en niños. El 80% se presenta en menores de 5 años (pico 18-24 meses). El diagnóstico es clínico, no hay ningún test específico. La precocidad en el tratamiento mejora el pronóstico. En la fase subaguda (11-21 días) pueden aparecer ya los aneurismas coronarios, sobre todo en los pacientes que no

han sido tratados con IgIV. La trombosis de estos aneurismas puede conducir a isquemia e infarto de miocardio condicionando una gravedad extrema en estos pacientes. El tratamiento antitrombótico es fundamental en la prevención y terapéutica de las complicaciones coronarias.

Caso clínico: Varón de 5 meses de vida ingresado por síndrome febril, que se diagnostica de enfermedad de Kawasaki al tercer día de evolución, procediéndose a la administración de IgIV y AAS a 100 mg/kg/día. Persiste la fiebre, por lo que se administra nueva dosis de IgIV y se documenta anemia grave (5,9 g/dl al 9º día) y trombopenia de 97.000/ μ l, por lo que se indica transfusión de hemáties. El control ecocardiográfico el cuarto día fue normal, pero el día 12 se observan aneurismas en coronaria derecha, izquierda, tronco común, descendente anterior y derrame pericárdico. El día 27 de evolución se detecta en el control ecográfico un trombo que ocupa gran parte de la luz de un aneurisma en la descendente anterior, de 10 mm, sin que se aprecien signos de isquemia en el electrocardiograma. Se decide efectuar tratamiento antitrombótico iniciando heparinización con enoxaparina 1 mg/kg/12 h SC y trombólisis sistémica con rt-PA. Tras una perfusión inicial de 12 h a 0,2 mg/kg/h se observa elevación de los D-dímeros y ligera reducción del tamaño del trombo, por lo que se decide nueva perfusión de rt-PA de 4 h. El día 30 de evolución prácticamente está resuelto el trombo y persisten los aneurismas. Se decide pasar a anticoagulación oral con acenocumarol y mantener AAS a dosis antiagregante. Durante el seguimiento realizado hasta la actualidad, no se han documentado nuevos trombos. Persisten los aneurismas y el paciente se mantiene con tratamiento antiagregante y anticoagulación oral.

Observaciones: Las complicaciones que condicionan el pronóstico de la enfermedad de Kawasaki son las cardíacas, especialmente los aneurismas y estenosis posterior de las coronarias. A pesar de haberse administrado con bastante precocidad las IgIV, este paciente necesitó una segunda dosis por persistir la pirexia (factor de mal pronóstico). El desarrollo de aneurismas de gran tamaño a pesar del tratamiento y la posterior trombosis de uno de ellos con riesgo grave de isquemia miocárdica justificó ampliar el tratamiento antitrombótico a enoxaparina e intentar la fibrinólisis de dicho trombo, que se obtuvo con éxito. Se ha considerado necesario por la evolución previa, mantener la antiagregación junto a la anticoagulación oral que se instauró posteriormente, y modificar dicho tratamiento en función de su evolución.

TROMBOPENIA INDUCIDA POR HEPARINA EN DOS NIÑOS

E. Monteagudo, E. Donato, A. Dasí, C. Carreras, E. Donat, E. Apolinar, L. García, A. Cano y N. Puig

Hospital Infantil La Fe. Centro de Transfusiones de la Comunidad Valenciana. España.

Introducción: La trombopenia inducida por heparina es el segundo efecto adverso en frecuencia, después de las hemorra-

gias. Se define por el descenso del 50% o más del recuento plaquetario tras la instauración de dicho tratamiento. Clásicamente se distinguen dos tipos: I y II. La tipo I es más frecuente (10%), de aparición precoz (1-3 días), hay un descenso moderado y transitorio de plaquetas (alrededor de 100.000/ μ l), cursa sin complicaciones y no requiere la supresión de la heparina. La tipo II es menos frecuente (0,5-5%), se presenta entre los días 5 y 15 (antes si al paciente se le había administrado con anterioridad), induce trombopenias más graves, puede cursar con problemas tromboembólicos y ante su sospecha debe suspenderse inmediatamente la administración de heparina. Dado que en la actualidad se indica con mayor frecuencia el tratamiento anticoagulante con heparina en la infancia por la mayor incidencia de procesos tromboembólicos hemos de tener presente este posible efecto adverso para proceder de forma adecuada y evitar las complicaciones secundarias a ella.

Caso 1. Niña de 16 años afectada de miocardiopatía hipertrófica obstructiva grave que a los 4 días de haberse efectuado cateterismo cardíaco consultó por dolor abdominal inespecífico; se realizó hemograma observándose trombopenia de 15.000/ μ l sin clínica hemorrágica. Lleva tratamiento habitual con propranolol, furosemida y espironolactona. No se observaron problemas durante el cateterismo ni en el período inmediato posterior, ni clínica trombótica. Diagnóstico cardiológico realizado en período neonatal. Último cateterismo 3 años antes del actual, sin complicaciones. Tras confirmar la trombopenia se administra una dosis de IgIV 0,8 g/kg. Buena evolución posterior con progresiva normalización del recuento plaquetario el día 13 de evolución. Estudio de anticuerpos antiheparina, anti-PF4:PVS (GTI-PF4.ELISA) 0,536 (positivo si igual o mayor de 0,400).

Caso 2. Niña de 31 meses de vida, diagnosticada de enfermedad de orina con olor a jarabe de arce, sometida a trasplante hepático, que presenta el día 14 del trasplante y día 9º de anticoagulación (heparina sódica en infusión continua) trombopenia de 105.000/ μ l que progresó el día 11 a 5.000/ μ l. En este momento llevaba tratamiento con ampicilina, cefotaxima, dipiridamol, prostaglandinas, tacrolimos, metilprednisolona, omeprazol y ganciclovir. Presenta hematomas y equimosis, no petequias. Confirmada la trombopenia se decidió retirar la heparina, administrar una dosis de IgIV 0,8 g/kg y anticoagular con lepirudina IV. Presenta buena evolución posterior con ascenso a 108.000/ μ l 4 días tras la supresión de la heparina y 299.000/ μ l 2 días después. Estudio de anticuerpos antiheparina, anti-PF4:PVS (GTI-PF4.ELISA) 1,644 (positivo si igual o mayor de 0,400).

Observaciones: Hay que tener un índice elevado de sospecha de trombopenia inducida por heparina cuando el recuento plaquetario desciende el 50% o más tras la administración de heparina. Si se sospecha una tipo II el riesgo tromboembólico es importante y además de la supresión de ésta debe considerarse un tratamiento anticoagulante alternativo en pacientes seleccionados de alto riesgo, con lepirudina en nuestro caso. El diagnóstico de sospecha justifica por sí mismo la actuación; no obstante, conviene documentarlo con el estudio biológico que demuestre la presencia de los anticuerpos responsables.

EFICACIA DEL TRATAMIENTO SUSTITUTIVO DE FACTOR XIII EN EL NIÑO CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL SANGRANTE

M.A. Dasi, P. Villa, M.C. Carreras, E. Monteagudo, C. Ribes y J. Gosálvez

Unidad de Hematología Pediátrica. Servicio de Biopatología.
Unidad de Gastroenterología Pediátrica.
Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

Introducción: La púrpura de Schönlein-Henoch es una vasculitis de pequeños vasos. El cuadro clínico incluye afectación intestinal que en ocasiones da lugar a inflamación y hemorragia. En la colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, la inflamación intestinal grave se asocia frecuentemente con pérdidas hemáticas intestinales, habiéndose comunicado niveles bajos de la actividad del factor XIII (FXIII), que se correlaciona inversamente con la severidad clínica. El efecto terapéutico de la administración de concentrado de FXIII sobre el sangrado intestinal es controvertido.

Objetivos: Valorar la eficacia clínica del concentrado de factor XIII en los procesos hemorrágicos intestinales en pacientes con afectación inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y púrpura de Schönlein-Henoch), sangrado intestinal severo y disminución de la tasa de la actividad FXIII que tratamos con concentrado de Factor XIII.

Pacientes:

Caso 1. Niña de 5 años de edad afecta de púrpura de Schönlein-Henoch que presentaba 5 semanas de dolor abdominal, náuseas, vómitos y hemorragia gastrointestinal asociados a hematoma duodenal recurrente. Cuando se confirmó el descenso de la actividad de FXIII (FXIII 53%) se inició el tratamiento sustitutivo con concentrado de (fibrogammin 15 U/kg/día durante 10 días). La terapia sustitutiva produjo un aumento inmediato de la tasa de FXIII (150%) y mejoría de la sintomatología y cese del sangrado a los 6 días. No hubo recurrencia.

Caso 2. Niña de 9 años de edad diagnosticada de enfermedad de Crohn que ingresa por una crisis de dolor abdominal, náuseas, vómitos, sangrado gastrointestinal y anemia aguda (hemoglobina 6,3 g/dl), requiriendo la transfusión de 6 unidades de concentrado de hemáties. La tasa de FXIII fue del 30%, por lo que se le administró concentrado de FXIII a la dosis anteriormente indicada. El dolor abdominal cedió en los días siguientes, así como el sangrado gastrointestinal definitivamente al día 4.

Caso 3. Niña de 12 años de edad ingresada por dolor abdominal y sangrado intestinal. Se diagnosticó de colitis ulcerosa. Se inició el tratamiento estándar con esteroides. Siete días después aumentó la intensidad del sangrado intestinal, cayendo la hemoglobina a 6,4 g/dl. La tasa de FXIII fue de 50%. Debido a la persistencia del sangrado intestinal (18 días) se inició tratamiento con FXIII. Tres días después cesó la hemorragia, coincidiendo con el ascenso de la tasa de FXIII a 104%.

Conclusiones: A la vista de los resultados se podría concluir que la administración de concentrado de FXIII puede contribuir a la mejoría de la evolución clínica (dolor abdominal, sangrado intestinal) en las enfermedades indicadas y ser de utilidad en las hemorragias importantes de estos pacientes que no cedan por métodos convencionales, aunque sería necesario disponer de una mayor experiencia que avalarán estos resultados.

SÍNDROME PROLIFERATIVO POSTRASPLANTE. A PROPÓSITO DE 4 CASOS

L. Vila, S. Pérez, J.M. Fernández, C. Sangüesa, A. Verdeguer
y V. Castell

Hospital Infantil La Fe. Valencia. España.

Introducción: El síndrome linfoproliferativo postrasplante constituye una patología infrecuente y heterogénea clínica y morfológicamente. Habitualmente de estirpe B, abarca desde hiperplasia reactiva policlonal hasta linfoma maligno. Los receptores de órganos sólidos presentan de 25-500 veces más riesgo de desarrollar síndrome linfoproliferativo (SLP), sobre todo en el primer año tras el trasplante. La prevalencia de SLP postrasplante renal se estima en el 1-2,5%, siendo menor tras trasplante de médula ósea (0,6%).

Objetivos: Revisión de los 4 pacientes que desarrollaron SLP postrasplante, con atención a factores de riesgo, manifestaciones clínicas, histología, tratamiento y evolución.

Casos clínicos: *Antecedentes:* Caso 1, varón diagnosticado a los 9 meses de LLA pro-B, MLL+. Recibe a los 15 meses, trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), autólogo tras tratamiento quimioterápico (SHOP 99 AR), en primera remisión. Siete meses post-TPH presenta recaída hematológica. Recibe segundo TPH, alogénico de donante no emparentado, idéntico, no deplecionado de linfocitos T (LT). Se incluyó ATG en el acondicionamiento. Profilaxis de EICH con ciclosporina (CyA) y metotrexato. Prendimiento al día +12. No desarrolló EICH.

Casos 2, 3 y 4. Varones, en insuficiencia renal crónica por nefropatía por reflujo, poliquistosis renal y sepsis meningocócica, respectivamente, reciben riñón de donante cadáver, HLA no idéntico. Tratamiento inmunosupresor: CyA, basiliximap, micofenolato y prednisona (caso 2); CyA, azatioprina y prednisona (caso 3) y CyA, azatioprina, prednisona y anticuerpos monoclonales (caso 4). El paciente 4 presenta rechazo (agudo), tratado con corticoides con recuperación.

SLP: Aparece al día + 50 en caso 1, tras 5 meses en caso 2, tras 8,5 años en caso 3 y tras 4 años en caso 4. Los pacientes 1, 3 y 4 debutaron con fiebre, adenopatías y hepatomegalia. El paciente 2, con fiebre y masa intestinal. ADN de VEB mediante PCR en sangre periférica, positivo en los 4 casos. Histología: caso 1, LNH-B. Caso 2, LNH-B monomorfo. Caso 3, LNH-B, polimorfo. Caso 4, SLP polimorfo; el paciente 1 falleció a las 24 h del diagnóstico. No llegó a recibir tratamiento. El paciente 2 recibió anti-CD20 y resección quirúrgica de la masa; se encuentra sin tratamiento y libre de enfermedad desde hace año y medio. El paciente 3 recibió aciclovir, quimioterapia e inmunoglobulinas, con buena respuesta inicial, recayendo a los 9 meses; recibe entonces rituximab, radioterapia y se realiza amigdalectomía, y falleció tras 16 meses. El paciente 4 se trató con quimioterapia, y murió tras 20 días.

Comentarios: 1. El SLP aparece más precozmente en receptores de TPH que en los de órganos sólidos. El paciente 1 presentó SLP más tempranamente de lo descrito, a pesar de recibir TPH no deplecionado de LT. Probablemente esté en relación con el prolongado período de inmunosupresión, dada la proximidad temporal de los dos TPH que recibió. 2. La instauración

precoz del tratamiento de SLP condiciona en gran medida el pronóstico de estos pacientes.

DÉFICIT DE ANTITROMBINA III

A. Pérez Aragón, M.J. Gutiérrez Pimentel, M.J. Moreno García,
A.R. López Quiñones Pimentel, J.A. Hurtado Suazo,
C. González Hervás y M. Samaniego Muñoz

HMI Virgen de las Nieves. Granada. España.

Introducción: Los síndromes trombofílicos congénitos son bastante raros y constituyen un problema clínico importante en cuanto a la morbimortalidad. Su rareza hace que no se dispongan de amplias casuísticas que permitan estudios sobre prevención primaria, secundaria, así como líneas de tratamiento sustitutivo ante situaciones de riesgo. En el sistema hemostático sólo son considerados en la actualidad elementos incuestionables de predicción de riesgo de trombosis las deficiencias hereditarias de ATIII y proteína C.

Caso clínico: Recién nacido varón, de 15 meses de edad que en el momento del nacimiento presentaba una lesión roja en cara anterior de antebrazo izquierdo, 3 x 1 cm.

Antecedentes familiares y personales: Déficit de ATIII y factor V de Leyden en la familia materna, con consanguinidad entre abuelos. Madre con ambos déficits diagnosticados tras la gestación, siendo homocigota para la mutación del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa en la posición 677, sin antecedentes trombofílicos. Embarazo controlado y parto inducido por sufrimiento fetal agudo, que precisó fórceps. LA teñido y vuelta de cordón con nudo verdadero. Apgar 3-7-9, reanimación III. Ingresa en la unidad neonatal por leve dificultad respiratoria, siendo los antecedentes maternos desconocidos en el momento del parto. A las 14 h de vida la lesión ocupaba toda la cara anterior de antebrazo y mano e impresionaba de patología vascular sugerente de isquemia arterial aguda de origen trombofílico. En la exploración clínica se apreciaba ausencia de pulsatilidad axilar, humeral y distal, confirmando el estudio con eco-Doppler la trombosis a nivel axilobrachiohumeral izquierda de todo el eje. Los hallazgos con eco-Doppler explicaron que, al no tener colateralidad de suplencia suficiente fuera ampliándose la zona de pre-necrosis desde los dedos hasta la mitad del antebrazo en las 24-48 h siguientes. Estudio de coagulación: actividad de protrombina: 25%, INR, 3,2; TTPA, 56,6; ATIII, 36%. Confirmado el déficit de ATIII, se inició tratamiento con Kybernin-P y heparina sódica a dosis anticoagulantes, precisando controles y ajustes de dosis frecuentes, lográndose cifras de TTPA, 30% y ATIII, 70%, mejorando la perfusión de brazo y tercio superior del antebrazo con necrosis y posterior amputación de la mitad inferior de antebrazo y mano.

Conclusiones: 1. El embarazo en una deficiencia congénita de ATIII, presenta alto riesgo de trombosis y requiere medidas profilácticas con ATIII, incluso en el periparto. 2. La trombosis arterial es una afección rara que hay que tener en cuenta ante cualquier síndrome trombofílico congénito. 3. Creemos que la ATIII debe ser medida en los recién nacidos con historia familiar de déficit y en aquellas situaciones con procesos trombofílicos inexplicables.