S3

Volumen 68 Mayo 2012

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Órgano de expresión de la Sociedad Española de Investigación en Nutrición y Alimentación en Pediatría

SEINAP

Sumario

V CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA PEDIÁTRICAS
Pamplona, 24-26 de mayo de 2012

MESA EDUCACIONAL I

221 **Complicaciones neurológicas en la enfermedad falciforme.** *E. Cela de Julián*

226 **Últimos avances en el diagnóstico de las enzimopatías hereditarias.** *J.L. Vives Corrons*

231 **Experiencia en el manejo de las esferocitosis hereditarias en un solo centro a largo plazo.** *J. Estella Aguado*

MESA REDONDA: ACTUALIZACIÓN EN HISTIOCITOSIS

233 **Actualización sobre la histiocitosis de células de Langerhans.** *C. Rodríguez-Galindo*

234 **Hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical and biological aspects.** *J.I. Henter*

235 **Histiocitosis. Experiencia en España.** *I. Astigarraga Aguirre*

MESA EDUCACIONAL II

239 **La cirugía en la Oncohematología Pediátrica.** *L. Bento Bravo*

241 **Tratamiento oncolítico con virus en Oncohematología Pediátrica.** *M. Ramírez Orellana*

243 **Changes of survival of children with neuroblastoma. The Experience of the AIEOP (Italian Association for Pediatric Hematology and Oncology).** *B. De Bernardi*

247 **Actividad del grupo europeo y avances biológicos en el tratamiento.** *A. Cañete Nieto*

MESA REDONDA: CUIDADOS CRÍTICOS EN ONCOHEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

251 **Indicaciones de ingreso en UCI pediátrica del paciente oncohematológico crítico.** *D. Plaza López de Sabando, C. Verdú Sánchez*

255 **¿Qué ha cambiado de los pacientes oncológicos en UCIP?** *A. Serrano González, L. Madero López*

259 **Ventilación no invasiva en problemas respiratorios en niños oncohematológicos inmunocomprometidos.** *E. Quiroga Cantero, A.M.Vázquez Florido, J.A. García Hernández*

261 **Shock séptico en el niño oncohematológico.** *M. Pujol Jover, C. Díaz de Heredia*

PROTOCOLOS DE LA SOCIEDAD

265 **Tumores mesenquimales: sarcomas de partes blandas.** *S. Gallego Melcón, J. Sánchez de Toledo Codina, en representación del Grupo de trabajo de Tumores Mesenquimales de la SEHOP*

268 **Tumores cerebrales.** *A. Navajas Martínez, en representación del Grupo de trabajo de tumores cerebrales de la SEHOP*

271 COMUNICACIONES ORALES Y POSTERS ELECTRÓNICOS

290 POSTERS

ergon

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Mayo 2012

Volumen 68 - Suplemento 3

DIRECTOR
Manuel Hernández Rodríguez

SECRETARIO DE REDACCIÓN
Arturo Muñoz Villa

EDITORES PARA EL EXTRANJERO
A.E. Cedrato (Buenos Aires)
N. Cordeiro Ferreira (Lisboa)
J. Salazar de Sousa (Lisboa)
J.F. Sotos (Columbus)

CONSEJO EDITORIAL
Presidente
José Peña Guitián

Vocales
Alfredo Blanco Quirós
Emilio Borrajo Guadarrama
Manuel Bueno Sánchez
Cipriano Canosa Martínez
Juan José Cardesa García
Eduardo Domenech Martínez
Miguel García Fuentes
Manuel Hernández Rodríguez
Rafael Jiménez González
Juan Antonio Molina Font
Manuel Moya Benavent
José Quero Jiménez
Armando Romanos Lezcano
Rafael Tojo Sierra
Alberto Valls Sánchez de la Puerta
Ignacio Villa Elízaga

CONSEJO DE REDACCIÓN
Milagros Alonso Blanco
Juan M. Aparicio Meix
Julio Ardura Fernández
Josep Argemí Renom
Jesús Argente Oliver
Javier Arístegui Fernández
Raquel Barrio Castellanos
Emilio Blesa Sánchez
Josep Boix i Ochoa
Luis Boné Sandoval
Augusto Borderas Gaztambide
Juan Brines Solanes
Cristina Camarero Salces
Ramón Cañete Estrada
Antonio Carrascosa Lezcano
Enrique Casado de Frías
Juan Casado Flores
Manuel Castro Gago
Manuel Cobo Barroso
Joaquín Colomer Sala
Manuel Crespo Hernández
Manuel Cruz Hernández
Alfonso Delgado Rubio
Ángel Ferrández Longás
José Ferris Tortajada
Manuel Fontoira Suris
Jesús Fleta Zaragozano
José Mª Fraga Bermúdez
Alfredo García-Alix Pérez
José González Hachero
Javier González de Dios
Antonio Jurado Ortiz
Luis Madero López
Serafín Málaga Guerrero
Antonio Martínez Valverde
Federico Martinón Sánchez
José Mª Martinón Sánchez
Luis A. Moreno Aznar
Manuel Moro Serrano
Manuel Nieto Barrera
Ángel Nogales Espert
José Luis Olivares López
Alfonso Olivé Pérez
José Mª Pérez-González
Juan Luis Pérez Navero
Jesús Pérez Rodríguez
Joaquín Plaza Montero
Manuel Pombo Arias
Antonio Queizán de la Fuente
Justino Rodríguez-Alarcón Gómez
Mercedes Ruiz Moreno
Santiago Ruiz Company
Francisco J. Ruza Tarrio
Valentín Salazar Villalobos
Pablo Sanjurjo Crespo
Antonio Sarría Chueca
Juan Antonio Tovar Larrucea
Adolfo Valls i Soler
José Antonio Velasco Collazo
Juan Carlos Vitoria Cormenzana

© 2012 ERGON
Arboleda, 1. 28221 Majadahonda
http://www.ergon.es

Soporte Válido: 111-R-CM
ISSN 0034-947X
Depósito Legal Z. 27-1958
Impreso en España

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin el previo permiso escrito del editor.

Periodicidad
6 números al año

Suscripción anual
Profesionales 68,97 €; Instituciones: 114,58 €; Extranjero 125,19 €; MIR y estudiantes 58,35 €; Canarias profesionales: 66,32 €.

Suscripciones
ERGON. Tel. 91 636 29 37. Fax 91 636 29 31. suscripciones@ergon.es

Correspondencia Científica
ERGON. Revista Española de Pediatría.
C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid)
carmen.rodriguez@ergon.es

V CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA PEDIÁTRICAS

Pamplona, 24-26 de mayo de 2012

COMITÉ ORGANIZADOR

Presidente:	Javier Molina Garicano
Vicepresidenta:	María Sagaseta de Ilurdoz Uranga
Vocales:	Leoncio Bento Bravo
	Victoria Díez Bayona
	Joaquín Esparza Estaun
	Javier Guibert Valencia
	Ana Herrero Varas
	Miren Oscoz Lizarbe
	Raquel Urabayen Alberdi

COMITÉ CIENTÍFICO

Miembros:	Bienvenida Argiles Aparicio
	Carlos Esquembre Menor
	José Luis Fuster Soler
	Álvaro Lassaletta Atienza
	Ricardo López Almaraz
	Montse Melo Valls
	José Miguel Couselo Sánchez
	Mª Ángeles Vázquez López

JUNTA DIRECTIVA SEHOP

Presidenta:	Aurora Navajas Gutiérrez
Vicepresidenta:	Soledad Gallego Melcón
Secretaria:	Adela Cañete Nieto
Tesorera:	Carlota Calvo Escribano
Vocales:	Paloma Galarón García
	José Luis Fuster Soler
	Ricardo López Almaraz
	Catalina Márquez Vega

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Mayo 2012

Volumen 68 - Suplemento 3

Sumario

MESA EDUCACIONAL I
221 **Complicaciones neurológicas en la enfermedad falciforme**
E. Cela de Julián
226 **Últimos avances en el diagnóstico de las enzimopatías hereditarias**
J.L. Vives Corrons
231 **Experiencia en el manejo de las esferocitosis hereditarias en un solo centro a largo plazo**
J. Estella Aguado

MESA REDONDA: ACTUALIZACIÓN EN HISTIOCITOSIS
233 **Actualización sobre la histiocitosis de células de Langerhans**
C. Rodríguez-Galindo
234 **Hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical and biological aspects**
J.I. Henter
235 **Histiocitosis. Experiencia en España**
I. Astigarraga Aguirre

MESA EDUCACIONAL II
239 **La cirugía en la Oncohematología Pediátrica**
L. Bento Bravo
241 **Tratamiento oncolítico con virus en Oncohematología Pediátrica**
M. Ramírez Orellana
243 **Changes of survival of children with neuroblastoma. The Experience of the AIEOP (Italian Association for Pediatric Hematology and Oncology)**
B. De Bernardi
247 **Actividad del grupo europeo y avances biológicos en el tratamiento**
A. Cañete Nieto

MESA REDONDA: CUIDADOS CRÍTICOS EN ONCOHEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
251 **Indicaciones de ingreso en UCI pediátrica del paciente oncohematológico crítico**
D. Plaza López de Sabando, C. Verdú Sánchez
255 **¿Qué ha cambiado de los pacientes oncológicos en UCIP?**
A. Serrano González, L. Madero López
259 **Ventilación no invasiva en problemas respiratorios en niños oncohematológicos inmunocomprometidos**
E. Quiroga Cantero, A.M.Vázquez Florido, J.A. García Hernández
261 **Shock séptico en el niño oncohematológico**
M. Pujol Jover, C. Díaz de Heredia

PROTOCOLOS DE LA SOCIEDAD
265 **Tumores mesenquimales: sarcomas de partes blandas**
S. Gallego Melcón, J. Sánchez de Toledo Codina, en representación del Grupo de trabajo de Tumores Mesenquimales de la SEHOP
268 **Tumores cerebrales**
A. Navajas Martínez, en representación del Grupo de trabajo de tumores cerebrales de la SEHOP

271 COMUNICACIONES ORALES Y POSTERS ELECTRÓNICOS

290 POSTERS

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

May 2012

Volume 68 - Supplement 3

Contents

EDUCATIONAL TABLE I

221 **Neurological complications in falciform disease**
E. Cela de Julián

226 **Latest advances in the diagnosis of hereditary enzymopathy**
J.L. Vives Corrons

231 **Long term experience in the management of hereditary spherocytosis in a single center**
J. Estella Aguado

ROUND TABLE: UPDATE IN HISTIOCYTOSIS

233 **Update on Langerhans cell histiocytosis**
C. Rodríguez Galindo

234 **Hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical and biological aspects**
J.I. Henter

235 **Histiocytosis. Experience in Spain**
I. Astigarraga Aguirre

EDUCATIONAL TABLE II

239 **Surgery in Pediatric Oncohematology**
L. Bento Bravo

241 **Oncolytic viral therapy in Pediatric Oncohematology**
M. Ramírez Orellana

243 **Changes of survival of children with neuroblastoma. The Experience of the AIEOP (Italian Association for Pediatric Hematology and Oncology)**
B. De Bernardi

247 **Activity of European group and biological advances in the treatment**
A. Cañete Nieto

ROUND TABLE: CRITICAL CARE IN PEDIATRIC ONCOHEMATOLOGY

251 **Indications for admission to pediatric ICU of critical oncohematologic patient**
D. Plaza López de Sabando, C. Verdú Sánchez

255 **What has changed in the oncology patients in the PICU?**
A. Serrano González, L. Madero López

259 **Non-invasive ventilation in respiratory problems in immunocompromised oncohematologic children**
E. Quiroga Cantero, A.M.Vázquez Florido, J.A. García Hernández

261 **Septic shock in the oncohematologic child**
M. Pujol Jover, C. Díaz de Heredia

PROTOCOLS OF THE SOCIETY

265 **Mesenchymal tumors: soft tissue tumors**
S. Gallego Melcón, J. Sánchez de Toledo Codina, in representation of the Mesenchymal Tumor Work Group of the SEHOP

268 **Brain tumors**
A. Navajas Martínez, in representation of the Brain Tumor work group of the la SEHOP

271 ORAL COMMUNICATIONS AND ELECTRONIC POSTERS

290 POSTERS

Complicaciones neurológicas en la enfermedad falciforme

E. Cela de Julián

Hematología pediátrica. Hospital Infantil Gregorio Marañón. Madrid.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con Enfermedad de células falciformes (ECF) pueden presentar distintas patologías neurológicas pero la más común es la enfermedad cerebrovascular, que puede afectar de forma no excluyente a grandes vasos, microvasculatura, trombosis de algún seno venoso, o manifestarse como neoformación vascular (moyamoya). Al menos un 25% de los adultos jóvenes tendrán alguna forma de esta enfermedad vascular.

Ante un niño con ECF y sintomatología neurológica es adecuado pensar en una oclusión de un gran vaso como diagnóstico más frecuente, pero no deben excluirse otros: encefalopatía, crisis comiciales con paresia postcrisis, hipertensión intracraneal secundaria a trombosis venosa, traumatismo craneal, meningitis, enfermedades metabólicas y neuropatía periférica. La cefalea en estos pacientes es frecuente y en su forma aguda obliga a excluir accidente cerebrovascular, pero en la crónica se debe definir si tiene características migrañosas y excluir patología respiratoria durante el sueño.

La enfermedad cerebrovascular en la ECF es una complicación grave que puede manifestarse por accidente cerebrovascular agudo de dos tipos:

- Isquémico: pico de edad entre 2-5 años. Lo más frecuente es que sea arterial, pero es posbile la existencia de trombosis de seno venoso que probablemente estén infradiagnosticados
- Hemorrágico: el pico de edad es entre 20-30 años.

La isquemia puede debutar clínicamente como un **ictus**, definido como cambios en la resonancia magnética (RM) atribuibles a los síntomas neurológicos, o como **infartos silentes**, que atañen a cambios en la RM sin síntomas. La mayoría de los ictus ocurren en niños con vasculopatía cerebral, es decir, daño en las paredes de las arterias intracraneales, afectando a la porción anterior del polígono de Willis. Los niños con ECF tienen un riesgo 300 veces mayor de ictus, lo que hace a esta enfermedad la causa más frecuente de ictus en la edad pediátrica.

La patofisiología se ha atribuido a múltiples causas: hemólisis crónica que causa disminución del óxido nítrico, con la consiguiente lesión oxidativa de los vasos, inflamación crónica con activación leucocitaria que causa daño endotelial, e hiperplasia de la íntima por la alta velocidad sanguínea por la anemia, con progresiva estenosis vascular. En el caso de los infartos silentes una hipótesis es que la estenosis de los grandes vasos altera la perfusión de la microvasculatura, provocando muerte neuronal a su alrededor

De todas las complicaciones que se presentan en la ECF, el accidente cerebro-vascular y la isquemia cerebral crónica son los de consecuencias más devastadoras, sobre todo en niños pequeños. El que un 25% de los pacientes a los 45 años haya tenido un ictus, y que esta incidencia afecte principalmente al primer lustro de la vida, unido a frecuentes infartos cerebrales en un principio silentes, hacen que esta patología precise atención prioritaria en los programas de cribado.

HISTORIA NATURAL DEL ICTUS EN LA ANEMIA FALCIFORME

Alrededor de un 11% de los pacientes con ECF tienen un ictus antes de llegar a los 20 años de vida, y esta cifra sigue aumentando con la edad. El riesgo es mayor en la primera década, sobre todo entre los 2 y 5 años, y antes de esa edad probablemente estén protegidos por la presencia de la Hb Fetal.

La mayor parte de los ictus ocurren por la oclusión de un gran vaso en las ramas de la carótida interna distal, arterias cerebrales medias proximales y arterias cerebrales anteriores. El síndrome moyamoya, que resulta del estrechamiento progresivo de estos vasos con el desarrollo de vasos colaterales compensatorios, ocurre en un 30% de los pacientes con ictus, e indica enfermedad cerebrovascular grave. El accidente cerebrovascular hemorrágico es causado generalmente por la ruptura de vasos moyamoya o aneurismas. En la edad pediátrica el ictus isquémico es el más frecuente, pero a partir de los 20 años el hemorrágico le supera. Además, se describen hasta un 30% de pacientes con infartos silentes clínicamente, detectados por resonancia cerebral (RM) y generalmente asociados a trastornos cognitivos.

El ictus recurre en el 67% de los niños sin tratamiento, y el riesgo es mayor sobre todo en los 3 años siguientes al primer episodio.

Aunque el ictus en ECF suele ser atribuible a la enfermedad por si misma, no deben olvidarse otras posibilidades diagnósticas como endocarditis, disección arterial, síndrome antifosfolípido, diátesis trombótica hereditaria y trombosis venosa cerebral.

Diversos estudios observacionales han documentado varios factores de riesgo para el desarrollo de ictus isquémico: TIA previo, anemia severa, reticulocitosis, síndrome torácico reciente, hipertensión, infartos silentes, hipoxemia nocturna, foramen oval permeable, infecciones. Los infartos silentes son el factor de riesgo independiente con mayor asociación de riesgo, y dentro de los

Rev Esp Pediatr 2012; 68(Supl. 3): 221-225

parámetros hematológicos, el recuento de reticulocitos elevado. La Hb Fetal no parece conferir protección para el ictus. En los casos de apnea obstructiva del sueño, se ha demostrado una reducción del riesgo de ictus con la adenoamigdalectomía. La asociación de ictus con agentes infecciosos como *Chlamydia pneumoniae* es controvertida. En el caso de las hemorragias, los factores de riesgo posible son hemoglobina baja, leucocitosis mantenida, hipertensión, transfusión reciente, tratamiento con corticoides y quizás con antiinflamatorios no esteroideos.

Todo ello es consecuencia de la vasculopatía cerebral presente en estos pacientes que compromete el flujo sanguíneo cerebral. La causa de la vasculopatía no se conoce, pero patológicamente se observa daño endotelial con engrosamiento de la íntima y proliferación de la musculatura lisa en las grandes arterias, con depósito de fibrina, cambios inflamatorios y formación de trombos. La causa típica de vasculopatía cerebral en los ictus de adultos sanos es la aterosclerosis intracraneal por las placas de colesterol.

Los **infartos silentes** son una grave manifestación de la vasculopatía cerebral que alteran la función neurocognitiva. Se detectan en la RM como áreas de aumento en la intensidad de la señal en las secuencias T2 de al menos 3 mm en un eje y visibles al menos en dos imágenes. Son el resultado de la oclusión de pequeños vasos, y suelen aparecer en las zonas limítrofes arteriales. Por ello, la terminología utilizada es equívoca, ya que aunque alude a su diagnóstico por imagen sin una clínica neurológica evidente, sus manifestaciones en la alteración de los tests neurocognitivos son precisas, así como en la disminución de los tests de inteligencia, y la asociación con un ictus franco posterior parece clara. Su riesgo acumulado parece no alcanzar una estabilización en la edad pediátrica, y sigue aumentando progresivamente. Empiezan tempranamente y alcanzan a incluso un 37% de los pacientes a los 14 años de edad. Parece que el TCD para detectar macrovasculopatía no es suficiente para sospechar infartos silentes que tienen esencialmente una base microvascular, aunque ambos, el TCD y los infartos silentes predicen un riesgo aumentado de ictus.

En datos obtenidos de los ensayos STOP con niños sin ictus que se describen más adelante, se sugiere que las transfusiones previenen el desarrollo de infartos silentes. Sin embargo, estudios retrospectivos prolongados no avalan que necesariamente las transfusiones prevengan esta afectación de sustancia blanca ni tampoco la progresión de la vasculopatía, sobre todo en pacientes con historia de ictus. Un estudio reciente en niños graves que ya han tenido un ictus y se encuentran hipertransfundidos demuestra que no se detiene la aparición de infartos silentes (en un 45%), y que incluso aproximadamente un 20% vuelven a tener un 2º ictus. Un ensayo clínico (The Silent Cerebral Infarct Multicenter Transfusión trial-SIT) comparará las transfusiones cronicas con actitud expectante ante los infartos silentes ya existentes en pacientes con TCD normales. En su inicio, el reclutamiento de casi un millar de pacientes con ECF detectó a 63 niños con hallazgos casuales no buscados (un 6.6%) tales como malformación Chiari I, anomalías del cavum, displasia cortical, heterotopia de sustancia gris y varios tipos de quistes.

MÉTODOS DE NEUROIMAGEN

1. Prevención primaria de ictus por Eco Doppler transcraneal (TCD)

La ecografía no es útil cuando aparece un ictus de forma aguda, sino que su papel se encuentra como método de cribado para detectar aquellos pacientes con ECF con alto riesgo de presentar un ictus. Es una prueba segura, no invasiva, no requiere anestesia, bien tolerada, relativamente económica, que permite conocer la velocidad del flujo sanguíneo en las arterias intracraneales usando un sonda sobre el hueso temporal. Su sensibilidad para el diagnóstico de una estenosis mayor o igual al 50% de la luz de la arteria es del 90%, con una especificidad del 100%. Se utiliza en niños mayores de 2 años para predecir el riesgo de ictus, y aunque puede usarse en niños más pequeños, el significado de sus valores en lactantes no se conoce.

2. Ictus agudo

El TC sin contraste es la prueba de neuroimagen más accesible en general, dada su disponibilidad habitualmente contínua, la improbable necesidad de sedación, y su capacidad para excluir hemorragia. Proporciona información suficiente para tomar decisiones en las primeras horas. La RM con difusión proporciona información adicional en los ictus isquémicos, y detecta los infartos silentes. En las primeras 24 horas del ictus, su sensibilidad es mayor que el TC. La imagen con angioRM de la vasculatura cervical para excluir disección arterial debe realizarse en las siguientes 48 horas. En pacientes con hemorragia subaracnoidea, parece que el TC es superior a la RM.

3. Ictus recurrente y seguimiento de respuesta a tratamiento

Los ictus recurrentes se observan a pesar de un tratamiento correcto con transfusiones, debido principalmente a la presencia de estenosis arterial. La aparición del síndrome moyamoya es un signo de mal pronóstico. Algunos estudios recomiendan bypass extracraneal-intracraneal o revascularización indirecta con colgajos musculares.

PREVENCIÓN PRIMARIA

El riesgo de ictus en un niño con una Eco Doppler transcraneal (TCD) anormal es 3000 veces mayor. La posibilidad de medir el riesgo de ictus en un paciente con ECF que aún no había sufrido ninguno se delimitó por Adams por primera vez en 1992. Objetivó un riesgo aumentado midiendo por TCD la media de la velocidad flujo máxima ponderada en el tiempo si la velocidad de la arteria carótida interna distal o la cerebral media era mayor de 170 cm/seg, y que el riesgo aumentaba según lo hacía la velocidad, siendo mayor cuando superaba los 240 cm/seg. Una velocidad muy baja (<70 cm/seg) o indetectable también predecía ictus. Posteriormente se concluyó que aquellos niños con un TCD anormal, definido éste como una velocidad mayor de 200 cm/s en los grandes vasos cerebrales, tienen un 40% de riesgo de ictus en 3 años.

El aumento en la velocidad del flujo sanguíneo detectado en la TCD se produce por la anemia grave, la estenosis de los vasos cerebrales y la vasodilatación cerebral por la hipoxia tisular. Las transfusiones reducen la velocidad de este flujo corrigiendo estas anomalías parcialmente. El TCD es una manera simple, barata y no invasiva para monitorizar estos cambios.

Ensayos STOP

Como se conocía que los regímenes hipertransfusionales prevenían secundariamente la recurrencia en pacientes con ictus, se inició el ensayo clínico STOP I (Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia): se cribaron 2.000 niños entre 2 y 16 años con ECF y fenotipos SS o S,^{0} sin ictus previo, y se encontró un 9% con TCD patológicos. Éstos se randomizaron para ser tratados con trans-

fusiones periódicas cada 3-4 semanas (para mantener HbS menor del 30%) o con tratamiento sintomático. El estudio tuvo que interrumpirse tempranamente tras producirse 12 ictus, de los cuales 11 fueron en la rama sin tratamiento (incidencia de 10% por año), pero demostró la reducción de la incidencia de ictus del 10% anual a menos del 1%. El estudio con angioRM puede dar información útil añadida al TCD, y resulta sobre todo imprescindible en niños en los que se pierde la ventana para la ecografía por la maduración ósea, lo que impide que el TCD sea informativo, y también en aquellos con estenosis arterial avanzada en los que tampoco se puede interpretar la velocidad del flujo. Estos pacientes no pudieron entrar en el estudio STOP, y por tanto la imagen de la RM es muy valiosa.

Tras la publicación de estos resultados y la emisión de una alarma por el NHLBI americano, el resultado de la introducción de las transfusiones crónicas en estos pacientes fue la impactante disminución en 5 veces de los ictus en California. La normalización del TCD con las transfusiones suele producirse en los pacientes con angioRM normal mientras que la mayoría de los pacientes que mantienen TCD patológicos suelen tener RM anormales.

No obstante, la decisión de instaurar un régimen de transfusiones crónicas es difícil, y el dogma de iniciarla en todos los pacientes con TCD anormal es controvertido. Esto es así porque en el estudio STOP se objetivó que un 15% de los niños con estudios patológicos revirtieron a normales antes de producirse la randomización (probablemente por variaciones en la técnica del explorador o por fluctuaciones en la hemodinámica cerebral). Aunque la sensibilidad del TCD es mayor del 94%, su especificidad es alta para definir estenosis pero baja al 50% para predecir ictus. Por tanto es una excelente arma de cribado de riesgo de ictus, pero ante la ausencia de una prueba confirmatoria la actitud terapéutica debe ser tomada con prudencia.

Una vez que se ha tomado la decisión de transfundir crónicamente de forma preventiva, la pregunta siguiente es conocer si es posible abandonar este tratamiento en algún momento. Se partía de la hipótesis de que los pacientes a los que se había normalizado el TCD que solían tener una angioRM normal eran candidatos potenciales a poder suspender el tratamiento. Para contestar a esta cuestión, se diseñó el ensayo STOP II, que propuso randomizar entre suspender las transfusiones tras 30 meses de tratamiento y reversión de los parámentros anormales en TCD, excluyendo las estenosis graves por angioRM, o continuar con los hemoderivados. Se objetivó que 16 pacientes de 41 en el primer grupo (y ninguno en el segundo) sin transfusiones empeoraron muy pronto su flujo cerebral (media de 3 meses), 2 de ellos con un ictus, y el resto con aparición de parámetros patológicos en el TCD. Aunque el objetivo era reinstaurar las transfusiones si el TCD revertía a patológico, no se pudieron evitar los 2 infartos.

Se ha comunicado la posibilidad de reducir la intensidad de las transfusiones después de varios años intensivos sin aparentes consecuencias, pero no hay estudios randomizados. De forma práctica, una encuesta en el estudio TWiTCH mostró que en una muestra de 340 niños transfundiéndose, la media de HbS con 1 DS era 34±11%, es decir, más alta de lo recomendado por debajo del 30%.

Un estudio de cohortes francés no objetivo ningún ictus con la interrupción de las transfusiones y cambio a hidroxiurea (HU) en pacientes con normalización del TCD con angioRM normal y sin ictus previo. Además, en una extensión del ensayo STOP, un subgrupo de pacientes a los que se dejó de transfundir, mostraron una reducción espontánea en las cifras del TCD a lo largo del tiempo, y aunque el riesgo de ictus es mayor que en los transfundidos, la curva que muestra la probabilidad de no padecer un ictus disminuye hasta alcanzar un *plateau* a los 30 meses. Parece por tanto que algunos pacientes tienen una elevación del TCD sólo transitoria, y que se normaliza con la edad, quizás reflejando la disminución del riesgo de ictus a edades más avanzadas, lo cual no parece lógico. En cualquier caso, a mayores velocidades en el TCD, mayor es el riesgo de ictus.

El demostrado beneficio de las transfusiones en la prevención del ictus en pacientes considerados de riesgo por TCD, se ve ensombrecido por las complicaciones derivadas de los hemoderivados: aloinmunización, infecciones, anemia hemolítica autoinmune y sobre todo por su frecuencia, la temible sobrecarga férrica. Las tres opciones para transfundir crónicamente son transfusión simple, exanguinotransfusión y eritrocitoaféresis. La última es óptima en el sentido de reducir la sobrecarga férrica, pero como desventajas expone al paciente a más unidades de sangre, y necesita un acceso venoso suficiente.

Hidroxiurea en prevención primaria

Tras la introducción de la Hidroxiurea (HU) en el tratamiento de los pacientes con ECF en la década de los 90 para disminuir la frecuencia de las crisis vasoclusivas óseas, se postuló su posible papel como alternativa a las transfusiones en los enfermos con riesgo de ictus.

El primer ensayo clínico multicéntrico con HU en ECF demostró la disminución de las crisis vasoclusivas óseas y del síndrome torácico agudo, pero no hubo diferencia en la incidencia de ictus. Como estaba realizado en adultos, la aplicación de otro ensayo en niños que demostró la seguridad de la HU en la edad pediátrica, llevó a la observación una década después en una cohorte belga de niños sobre la probable equivalente eficacia de la HU frente a las transfusiones. Un pequeño subgrupo de 13 niños en la cohorte francesa que sustituyeron las transfusiones por HU en prevención primaria tras normalización de TCD y con angioRM normal, no sufrieron ningún ictus.

Sin embargo, no se ha realizado un ensayo controlado ranzomizado que asegure la eficacia de la prevención primaria del ictus con HU, aunque parece ser una alternativa interesante a las transfusiones. Se ha demostrado que disminuye las velocidades del TCD, que aumenta la oxigenación cerebral, y que disminuye la viscosidad sanguínea. Probablemente también reduce el componente inflamatorio en la vasculopatía suprimiendo la mielopoyesis. Su seguridad incluso en lactantes parece reafirmarse tras publicarse recientemente el ensayo clínico BABY HUG, que también mostró menor tendencia a la elevación de los flujos con TCD en lactantes con HU a dosis fijas no altas frente a placebo.

PREVENCIÓN SECUNDARIA

Transfusiones

Tras un primer ictus, el riesgo de recurrencia es muy alto, cercano al 70%, cifra que se puede reducir a un 13% o incluso menos aplicando un agresivo régimen hipertransfusional cada pocas semanas para reducir la HbS por debajo del 30%. Este objetivo es difícil de mantener en la práctica porque requiere una alta dependencia en las visitas al hospital. El mayor inconveniente radica en que el ensayo clínico STOP II para la prevención primaria y otros sugieren que las transfusiones serán necesarias de por vida, puesto que incluso cuando se han mantenido durante años, la mitad de los pacientes sufrieron un ictus isquémico en los siguientes 12 me-

ses. Si se superpone el cambio de tratamiento manteniendo HU y transfusiones de forma concomitante al menos 6 meses, parece que este riesgo disminuye, pero los resultados iniciales de un ensayo clínico (SWiTCH) que compara transfusiones con HU asociada a flebotomía son desalentadores. Este estudio compara 2 terapias durante 30 meses en pacientes con ictus para prevenir un segundo infarto y reducir la sobrecarga férrica: transfusiones con su correspondiente quelación, frente a HU y flebotomía, pero excluyó a niños entre 2 y 5 años, periodo de edad con el riesgo más alto de ictus. Tuvo que interrumpirse porque la flebotomía no reducía la sobrecarga hepática férrica mejor que el Deferasirox, y además se presentaron más ictus en la rama de HU (7 *vs* 0).

Los factores de riesgo detectados para la aparición de una recurrencia de un ictus son las colaterales moyamoya y los ataques isquémicos transitorios (TIA), y ello aunque los pacientes estén correctamente tratados con hipertransfusión. Un estudio de una cohorte con 40 pacientes con ictus demostró que tanto los infartos silentes (45%) como ictus francos (17%) ocurrían a pesar de un adecuado tratamiento. Los autores postulan que la vasculopatía cerebral progresa a pesar de la terapia, y que esta progresión se asocia con lesiones isquémicas cerebrales, tanto ictus como infartos silentes. El seguimiento por imagen puede justificar ante un empeoramiento la intensificación de la terapia o el uso de tratamientos experimentales como trasplantes de médula de donantes alternativos o neurocirugía de revascularización. Otro ensayo (The Silent Cerebral Infarct Multicenter Transfusión trial) comparará las transfusiones crónicas con actitud expectante ante los infartos silentes.

Hidroxiurea en prevención secundaria

Los primeros estudios mostraron que ante pacientes con ictus a los que hubo que suspender las transfusiones por efectos secundarios, la HU disminuyó el riesgo de una nueva isquemia al 19%, pero esto doblaba el riesgo en pacientes que seguían con transfusiones. Algunos estudios pilotos informan de sólo un riesgo ligeramente superior de recurrencia con HU, y la asociación con flebotomías una vez interrumpidas las transfusiones puede aliviar la sobrecarga férrica.

La obligada interrupción del ensayo SWiTCH y el hecho de que ningún estudio hasta ahora ha demostrado que la HU prevenga el ictus en pacientes con TCD anormal, independientemente de la angioRM, indica que la decisión de interrumpir un régimen hipertransfusional para tratar con HU cuando se normaliza el TCD solo debe hacerse en el contexto de ensayos clínicos o en centros con experiencia donde se repitan los TCD frecuentemente. Esta aseveración es relativa cuando se aplica a centros en los que en la práctica no se puede acceder a transfusiones crónicas, y que por tanto puedan beneficiarse de la teórica disminución del riesgo de un segundo ictus con HU.

TRATAMIENTO DEL ICTUS EN ECF

1. Consideraciones especiales en las pruebas complementarias:
   - El hemograma que se realice debe ser con reticulocitos, y la pruebas cruzadas con fenotipo ampliado. Será irradiada si el enfermo va a ser sometido a transplante de medula.
   - Se recomienda extraer una muestra de sangre basal para HbS.
   - El TC debe ser sin contraste (aumenta la falciformación) o idealmente hacer siempre RM con difusión desde el inicio. La angioRM se hará más adelante.
   - Realizar también resto de estudios complementarios: tóxicos, descartar meningitis o sepsis, alteraciones metabólicas, coagulopatía, ecocardio, estudio de trombofilia fuera del periodo agudo.
2. Ingreso aconsejable en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Valoración por Neurología y Neurocirugía, sobre todo si existe hemorragia por aneurisma sangrante en el que puede estar aconsejada la cirugía por hematoma cerebeloso grande.
3. Sueroterapia sólo a necesidades basales, evitar hiperventilación, $SatO_2$ entre 96-98%, cabeza en plano paralelo, normotensión y normotermia. Tratamiento habitual de dolor, crisis comiciales.
4. Colocación de vía central recomendable (será necesaria para exanguinotransfusión)
5. Si fiebre, administrar Cefotaxima y Vancomicina
6. Transfusión simple sólo si Hb<6 g/dl (no pasar de Hb > 10 g/dl o la basal del paciente) para conseguir una HbS<20% en como máximo 48 horas
7. En la mayoría de los casos el tratamiento de elección es la exanguinotransfusión parcial urgente para conseguir una HbS<20% en como máximo 48 horas y no subir la Hb por encima de la basal del paciente.
8. La nimodipina está indicada en adultos con hemorragia subaracnoidea y puede usarse de forma empírica en esos casos.

Perspectivas futuras

El objetivo ideal para el futuro en la prevención del ictus se orientará probablemente hacia tratamientos que permitan centrarse en la reducción de las transfusiones, dados los múltiples inconvenientes de las mismas.

Además, el criterio principal para el inicio del régimen hipertransfusional, que es un flujo aumentado en TCD, no se ha comprobado en niños menores de 2 años. La alternativa de transfundir indiscriminadamente a lactantes no se contempla porque la mayoría de ellos no van a desarrollar ictus.

Existe evidencia del estudio de hermanos sobre la contribución de la genética al riesgo de ictus en ECF. Se han propuesto varios polimorfismos genéticos como candidatos a influir en el riesgo de ictus, pero pocos han sido validados por tratarse de estudios pequeños y retrospectivos que lastran los resultados. Lo más significativo encontrado es en un estudio de cohortes de niños falciformes con enfermedad cerebrovascular, encontrándose la asociación con riesgo aumentado de 5 polimorfismos SNPs en los genes ANXA2, TGFBRE, y TEK, mientras que la · talasemia y SNP en el gen ADCY9 se asocian a riesgo bajo.

El tratamiento sin transfusiones requerirá fármacos además de la HU que estimulen la producción de hemoglobina fetal en los eritrocitos u otros que disminuyan por otros mecanismos la falciformación. Diversos estudios sobre polimorfismos en el gen *BCL11A* sugieren que modula los niveles de hemoglobina fetal, ya que puede ser un supresor de la síntesis de la cadena Á presente en esta hemoglobina.

La aspirina es una opción atrayente para la prevención primaria del ictus, ya que es eficaz en el ictus del adulto y barata. El mecanismo propuesto por el que funcionaría en ECF es que altera la función plaquetaria y es antiinflamatoria y antitrombótica. Sin embargo, el riesgo de hemorragia en ECF es preocupante, y en niños el síndrome de Reye es un freno teórico, aunque probablemente casi inexistente. No hay ensayos clínicos al respecto.

Las estatinas utilizadas por su efecto hipocolesterolemiante, son fármacos antiinflamatorios que reducen los macrófagos en la intima del endotelio vascular. Un ensayo clínico (Simvastatin Therapy in Sickle Cell Disease) evaluará el efecto de este fármaco en los biomarcadores de adhesión endotelial e inflamación.

El trasplante de médula ósea cura la ECF y probablemente detenga la progresión de la enfermedad vascular cerebral. Sin embargo, el riesgo de ictus durante el trasplante es elevado, y también se han descrito después del procedimiento. Su aplicación se ve limitada por la escasez de donantes familiares HLA idénticos y por la morbilidad asociada a la quimioterapia utilizada en el acondicionamiento, así como al riesgo de enfermedad injerto contra huésped. Un estudio (Sickle Cell Unrelated Transplant Study) evaluará la seguridad del trasplante de donantes no familiares con un acondicionamiento de intensidad reducida.

Los estudios de cohortes de los últimos años en los que se tiene mayor información para aplicar a los recién nacidos detectados en los programas de cribado, en los que se pueden utilizar tratamientos agresivos precoces como las transfusiones, la HU y el trasplante, empiezan a mostrar sus resultados: se necesitó alguna de estas terapias en 109 de 217 pacientes, pero el riesgo acumulado de ictus a los 18 años cae al 1,9%, el de TCD patológico al 29% (con *plateau* desde los 9 años), y 37% de infarto silente a los 14 años, con una probabilidad de supervivencia a los 18 años del 97,5% similar a otras cohortes neonatales. Se mantiene sin embargo un riego global de patología cerebral (ictus o TCD anormal o estenosis o infarto silente) del 49,9%, lo que obliga a seguir en la búsqueda de más intervenciones preventivas del daño cerebral.

BIBLIOGRAFÍA

- Verduzco LA, Natah DG. Sickle cell disease and stroke. Blood. 2009; 114: 5117-25.
- Hines PC, McKnight TP, Seto W, et al. Central nervous system events in children with sickle cell disease presenting acutely with headache. J Pediatr, 2011; 159: 472-8.
- Hoppe C. Defining stroke in children with sickle cell anaemia. Br J Haematol. 2004; 128: 751-66.
- Jordan LC, Casella JF, DeBaun M. Prospects for primary stroke prevention in children with sickle cell anemia. Br J Haematol. 2012; 157: 14-25.
- DeBaun MR, Sarmaik SA, Rodeghier MJ, et al. Associated risk factors for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia: low baseline haemoglobin, gender and relative high systolic blood pressure. Blood. 2012; 119: 3684-90.
- Bernaudin F, Verlhac S, Préard F, et al. Multicenter prospective study of children with sickle cell disease: radiographic and psychometric correlation. J Child Neurol. 2000; 15: 333-42.
- Gyang E, Yeom K, Hoppe C, et al. Effect of chronic red cell transfusion therapy on vasculopathies and silent infarcts in patients with sickle cell disease. Am J Hematology. 2010; 86: 104-6.
- Hulbert ML, Mckinstry RC, Lacey JL, et al. Silent cerebral infarcts occur despite regular blood transfusions therapy after first strokes in children with sickle cell disease. Blood. 2011; 117: 772-9.
- Arkuszewski M, Melhem ER, Krejza J. Neuroimaging in assessment of risk of stroke in children with sickle cell disease. Adv Med Sci. 2010; 55: 115-29.
- Abboud MR, Cure J, Granger S, et al. Magnetic resonace angiography in children with sickle cell disease and abnormal transcranial Doppler ultrasonography findings enrolled in the STOP study. Blood. 2004; 103: 2822-6.
- Pavlakis SG, Rees RC, Huang X, et al. Transcranial Doppler ultrasonography in infants with sickle cell anemia: baselinte data from the BABY HUG trial. Pediatr Blood Cancer. 2010; 54: 256-9.
- Bernaudin F, Verlhac S, Arnaud C, et al. Impact of early transcranial Doppler screening and intensive therapy on cerebral vasculopathy outcome in a newborn sickle cell anemia cohort. Blood. 2011; 117: 1130-40.
- Jordan L, Casella J, DeBaun MR. Prospects for primary stroke prevention in children with sickle cell anemia. Br J Haematol. 2012 (en prensa).
- Lee MT, Piomelli S, Granger S, Miller ST, Harkness S, Brambilla DJ, Adams RJ. Stroke prevention trial in sickle cell anemia (STOP): extended follow-up and final results. Blood. 2006; 108: 847-52.
- Adams RJ. Lessons from the stroke prevention trial in sickle cell anemia (STOP). J Child Neurology. 2000; 5: 344-9.
- Abboud MR, Yim E, Musallam KM, et al. Discontinuing prophylactic transfusions increases the risk of silent brain infarction in children with sickle cell disease: data from STOP II. Blood. 2011;118:894-898.
- Adams RJ, Brambilla D. Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. N Engl J Med 2005; 353: 2769-78.
- Zimmerman SA, Schultz WH, Burgett S, et al. Hydroxyurea therapy lowers transcranial Doppler flow velocities in children with sickle cell anemia. Blood. 2007; 110: 1043-7.
- Wang WC, Ware RE, Miller ST, et al. Hydroxycarbamide in very young children with sickle cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). Lancet. 2011; 377: 1663-72.
- Aygun B, McMurray MA, Schultz WH, et al. Chronic transfusion practice for children with sickle cell anaemia and stroke. Br J Haematol. 2009; 145: 524-8.
- Ware RE, Schultz WH, Yovetich N, et al. Stroke with transfusions changing to hydroxyurea (SWiTCH): a phase III randomized clinical trial for treatment of children with sickle cell anemia, stroke, and iron overlodad. Pediatr Blood Cancer. 2011; 57: 1011-7.
- Casella JF, King AA, Barton B, et al. Design of the silent cerebral infarct transfusion (SIT) trial. Pediatr Hematol Oncol. 2010; 27: 69-89.
- Bortolusso S, MooSang M, King L, et al. Strole recurrence in children with sickle cell disease treated with hydroxyurea following first clinical stroke. Am J Hematol. 2011; 86: 846-50.

Últimos avances en el diagnóstico de las enzimopatías hereditarias

J.L. Vives Corrons

Unidad de Eritropatología. Hospital Clinic i Provincial. Universidad de Barcelona.

INTRODUCCIÓN

La maduración eritroblástica conlleva la desaparición de prácticamente todas las vías metabólicas propias de cualquier otra célula del organismo quedando únicamente las imprescindibles para mantener el aporte de energía y la defensa frente a los agentes oxidantes. Por ello su única fuente energética es la glicólisis anaerobia que, aunque exigua, es suficiente para que el eritrocito pueda permanecer unos 120 días en la circulación, que es su tiempo de vida normal. Las mutaciones genéticas causantes de eritroenzimopatías suelen ir asociadas a tres fenotipos fundamentales: a) Síndrome hemolítico con anemia, b) cianosis con metahemoglobinemia o c) eritrocitosis. En algunas enzimopatías muy raras, puede existir también afectación sistémica consistente en trastornos neurológicos, asociados o no a retraso mental, miopatía e infecciones. La gran mayoría de estas mutaciones son esporádicas y su manifestación clínica fundamental es la anemia hemolítica crónica. Otras son endémicas y prácticamente siempre carecen de expresividad clínica. Ejemplo de ello es el déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) cuya prevalencia viene determinada por la selección genética causada por el paludismo endémico. Las eritroenzimopatías de mayor impacto clínico, además del déficit de G6PD, representativa del metabolismo antioxidante, son el déficit de piruvato cinasa (PK), representativa de la glicolisis anaerobia, el déficit de pirimidina 5' nucleotidasa, representativa del metabolismo nucleotídico y el déficit de citocromo b5 reductasa o diaforasa, representativa del sistema protector de la hemoglobina. Mucho más raras son las que cursan con neuropatía grave y muerte del paciente antes de alcanzar la pubertad (déficit de triosafosfato isomerasa) o con eritrocitosis (déficit de fosfoglucomutasa e hiperactividad adenosinadeaminasa), de interes en el diagnóstico diferencial de la policitemia vera. Las eritroenzimopatías pueden afectar alguna de las tres vias metabolicas fundamentales del eritrocito y las enzimopatías más representativas de las mismas son las siguientes: 1) glicolisis anaerobia (déficit de piruvato cinasa), 2) vía de las pentosas-fosfato (déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) y 3) metabolismo nucleotidico (déficit de pirimidina 5'nucleotidasa) . Desde el punto de vista clinico la mayoria de las enzimopatías cursan con hemolisis crónica como manifestacion única, pero otras, la anemia hemolitica puede asociarse a manifestaciones extrahematologicas, a veces muy graves.

Rev Esp Pediatr 2012; 68(Supl. 3): 226-230

ERITROENZIMOPATÍAS CON HEMOLISIS EXCLUSIVAMENTE

Déficit de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa (G6PD)

La G6PD es una enzima codificada por un gen situado en el cromosoma X y cataliza la primera reacción de la llamada vía de las pentosas-fosfato. Se halla presente en todas las células del organismo y su función primordial es proteger las proteínas del eritrocito frente a la oxidación. Esta acción protectora la realiza mediante formación de NADPH, un metabolito utilizado para la reducción del glutatión (GSH). El déficit de G6PD afecta a más de 400 millones de individuos en todo el mundo por lo que se la considera la enzimopatía más frecuente en el ser humano

Prevalencia: Varía según la etnia y distribución geográfica, siendo especialmente elevada en individuos de origen africano (regiones subsaharianas), asiático y sur de Europa (región mediterránea). En España la prevalencia del déficit de G6PD se desconoce aunque se la situa alrrededor del 0,5%. Un estudio muy reciente realizado sobre un total de 1.560 muestras de población neonatal de Cataluña, ha demostrado que un 0,2% de la población autóctona y un 1,6 % de la población inmigrada son portadoras, respectivamente, de un déficit de G6PD. La relación entre el déficit de G6PD y el paludismo parece quedar demostrado por el hecho de que las poblaciones con elevada prevalencia del mismo coinciden con aquellas en las que existe, o ha existido, paludismo endémico

Manifestaciones clínicas: Tanto en varones hemicigotos como mujeres homocigotas, la expresividad clínica viene siempre condicionada por el contacto con agentes oxidantes mientras que las portadoras heterocigotas suelen ser asintomáticas. En consecuencia, el déficit de G6PD puede considerarse mayoritariamente asintomático hasta que se entra en contacto con una sustancia oxidante (medicamentos, habas, etc.). Así, individuos portadores, y potencialmente sensibles a los agentes oxidantes (hemicigotos y homocigotos), pueden pasar toda su existencia sin saberlo. Fuera de las formas moleculares esporádicas, muy raras que cursan con anemia hemolítica crónica, el déficit de G6PD se manifiesta por crisis de hemólisis, generalmente intensas y acompañadas de hemoglobinuria (orinas oscuras), que puede aparecer en cualquier momento de la vida pero siempre después de la exposición a agentes oxidantes, generalmente medicamentos (Tabla 1). La hemólisis por ingesta de habas se conoce como favismo y puede presentarse a cualquier edad y se atribuye al efecto intensamente oxidante de ciertos derivados de las habas (divicina e isouramilo). Igualmente el efecto de los agentes oxidantes puede agravar la ane-

TABLA 1. Substancias con potencial acción hemolítica en el déficit de G6PD.

1. Analgésico/antipiréticos	**5. Miscelánea**
Acetanilida	Alfa-metildopa
Acetofenitidina (fenacetina)	Acido ascórbico (Vitamina C)
Amidopirina (aminopirina)	Dimercaprol (BAL)
Antipirina	Hidralazina
Aspirina	Mestranol
Fenacetina	Azul de metileno
Probenicid	Acido nalidíxico
Piramidón	Naftaleno
	Niridazol
2. Antipalúdicos	Fenilhidrazina
Cloroquina	Piridio
Hidroxicloroquina	Quinina
Mepacrina (Quinacrina)	Azul de toluidina
Pamaquina	Trinitrotolueno
Pentaquina	Uratoxidasa
Primaquina	Vitamina K soluble
Quinina	
Quinocida	**6. Citotóxicos/antibacterianos**
	Cloramfenicol
3. Agentes cardiovasculares	Cotrimoxazol
Procainamida	Furazolidona
Quinidina	Acido nalidixico
	Neoarsfenamina
4. Sulfonamidas/sulfonas	Nitrofurantoina
Dapsona	Nitrofurazona
Sulfacetamida	PAS
Sulfametoxipirimidina	Acido para-aminosalicilico
Sulfanilamida	HABAS (favismo)
Sulfapiridina	
Sulfasalazina	
Sulfisoxazol	

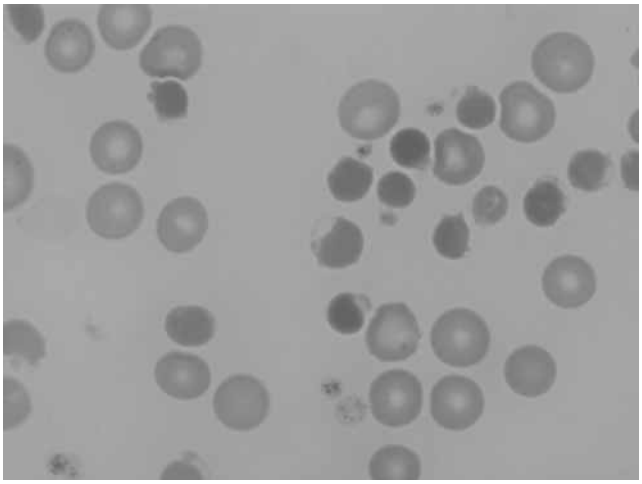


FIGURA 1. Imágenes características de "excentrocitos" en una crisis hemolítica de déficit de G6PD. Apréciese el desplazamiento de la hemoglobina hacia uno de los extremos del eritrocito con aparición de un espacio citoplasmático libre de contenido. Sangre perférica. MGG (x800).

mia en pacientes con déficit de G6PD y hemólisis crónica. Las crisis hemolíticas suelen autolimitarse por la eliminación de los eritrocitos más viejos (con menor actividad G6PD) y la entrada masiva en la sangre de reticulocitos con actividad G6PD superior a la de los eritrocitos adultos.

Diagnóstico: Debe ser siempre cuantitativo y para ello es imprescindible el uso de un fotocolorímetro o espectrofotométro. Durante la fase de crisis hemolítica, no obstante, pueden observarse alteraciones morfológicas eritrocitarias útiles en el diagnóstico precoz de la enzimopatía. Entre ellas destaca la excentrocitosis o desplazamiento anómalo de la hemoglobina por el cual ésta se concentra en un extremo del eritrocito (Fig. 1). Al valorar el resultado de la actividad enzimátrica, debe tenerse muy en cuenta la concentración de reticulocitos ya que dada su elevada actividad G6PD pueden enmascarar el resultado (falso negativo). Igualmente pueden surgir problemas diagnósticos en mujeres portadoras heterocigotas en las que, debido al efecto de inactivación cromosómica aleatoria (fenómeno de Lyon) la actividad G6PD sea normal o muy levemente disminuida. En este caso, si mediante el estudio familiar no puede establecerse el carácter de portadora forzosa, no queda otra alternativa que recurrir al empleo de la biología molecular (PCR o secuenciación del gen G6PD).

Polimorfismo genético: La clonación del gen de la G6PD ha permitido identificar la mutación implicada en muchos de los pacientes con deficit de G6PD. Ello ha demostrado que muchas de las variantes, consideradas como diferentes mediante el procedimiento de caracterización molecular de la OMS, son, en realidad, la misma, y viceversa. Así, la variante más frecuente de la raza negra, G6PD A+, deriva de una mutación (376 A-G) del gen G6PD B+, enzima B normal, mayoritario en la raza blanca, y todas sus variantes deficientes (G6PDA –) obedecen a una segunda mutación en el mismo gen de la G6PD A+ . De esta forma todas las variantes de G6PD A- muestran siempre dos mutaciones, una constante y común a la de la variante G6PD A+ (376 A→G) y otra variable de la que, hasta el momento, se han descrito cuatro formas diferentes: 202 G→A (90% de los casos), 680 G→T y 968 T→C (9%) y 95 G→A (1%). En España, la variante G6PDA- es la más frecuente en las regiones del sur, mientras que en las del norte y costa mediterránea, incluyendo las Baleares, la variante más frecuente es la G6PD- Mediterránea, derivada por mutacion del gen G6PD B+

Tratamiento: El déficit de G6PD carece de tratamiento etiológico y siempre debe ser paliativo, a base transfusiones sanguíneas cuando sean necesarias. El único tratamiento eficaz es el preventivo, evitando el contacto con agentes potencialmente oxidantes En caso de anemia crónica, el tratamiento no difiere del de otras eritroenzimopatías como, por ejemplo, el déficit de PK), siendo la esplenectomía parcialmente eficaz

Déficit de Piruvato cinasa (PK)

La PK es una enzima clave de la glicolisis anaerobia cuya reacción catalítica produce una molécula de ATP. En el ser humano normal, la PK se halla bajo cuatro formas moleculares diferentes (isoenzimas) que se originan por maduración alternativa de dos genes (*PK LR y PK M)* con variable expresión en los diferentes tejidos del organismo. El gen PK LR codifica la síntesis de la isoenzima eritrocitaria (PK R) y hepática (PK L) y el gen PK M la de la isoenzima leucocitaria (PK M2), presente tambien en plaquetas, eritroblastos y tejido nervioso.

Prevalencia: El déficit hereditario de PK eritrocitaria (PK LR) se transmite con carácter autosómico recesivo y hasta la actualidad se han descrito alrededor de 500 casos distribuidos por toda la geografía mundial. Su prevalencia real se desconoce, pero muestra cierta predilección por poblaciones caucásicas del norte eu-

ropeo y asiáticas. Los únicos estudios realizados hasta la actualidad provienen de Alemania donde ésta se estima en un 1%, aproximadamente y de Hong Kong donde se sitúa alrededor del 3% En el Reino Unido se ha calculado una incidencia de 3,2 casos por millón de habitantes y en EEUU se ha localizado una elevada frecuencia de déficit de PK en la población Amish de Pensilvania . En España, no existen datos orientativos, pero según los hallazgos de pacientes afectos de la enzimopatía, ésta no es

Manifestaciones clínicas: Los portadores heterocigotos de déficit de PK suele carecer de expresividad clínica**.** Aunque se considera que los medicamentos no ejercen acción alguna en el déficit de PK, se ha observado una agudización de la hemólisis tras la ingesta de anovulatorios orales. En individuos homocigotos para una misma mutacion o doble heterocigotos (con dos mutaciones diferentes), la expresividad clínica del déficit de PK es variable y puede presentarse bajo forma de hemólisis bien compensada o de un síndrome hemolítico crónico con anemia grave y requerimiento transfusional. En este último caso, la ictericia y esplenomegalia suelen ser muy evidentes, al igual que las complicaciones del síndrome hemolítico crónico como, por ejemplo, litiasis biliar, ulceras maleolares, y las crisis de eritroblastopenia secundarias a infección intercurrente por el parvovirus humano B19.

Diagnóstico: Al igual que en otras eritroenzimopatías, las alteraciones morfológicas de los eritrocitos son inespecíficas aunque, en algún caso, se ha observado intensa equinocitosis. Al igual que en el déficit de G6PD, el diagnóstico requiere siempre la demostración de la disminución de actividad PK LR. No obstante, debe señalarse que ésta puede venir enmascarada por tres situaciones que siempre an de tenerse en cuenta: 1) El aumento de reticulocitos (reticulocitosis), con actividad PK muy superior a la de los eritrocitos maduros, hace que la actividad PK LR se encuentre dentro de los limites de normalidad, por lo que el déficit puede pasar desapercibido, 2) La contaminación del hemolizado por leucocitos, con actividad PK normal, puede ejercer un efecto similar al de los reticulocitos y 3) El empleo de una única concentración de substato para medir la actividad de la enzima hace que en algunas variantes el comportamiento cinetico de la enzima "in vitro" sea normal y por tanto que su déficit sea indetectable. La primera situación, que es el más frecuente en la practica puede prevenirse analizando el cociente PK/HK. Dado que la enzima hexocinasa (HK) muestra también una actividad muy aumentada en caso de reticulocitosis, en caso de déficit de PK existe una disminución proporcional del cociente PK/HK. La segunda, realizando el análisis a partir de eritrocitos lavados (libres de contaminación leucocitaria) y finalmente, la tercera, empleando diferentes concentraciones de substrato. El diagnóstico del déficit de PK es, por tanto, un procedimiento relativamente simple pero delicado ya que existen numerosas variables que pueden alterar el resultado. Es por ello que este diagnóstico requiere prácticamente siempre el concurso de laboratorios especializados y con la metodología necesaria para determinar con precisión la actividad PK y realizar, cuando se crea necesario, estudios genéticos y moleculares

Tratamiento: El déficit de PK carece de tratamiento y en pacientes con anemia muy intensa y requerimiento transfusional frecuente, la esplenectomía suele seguirse de cierto aumento de la concentración de hemoglobina. Así, aunque el beneficio de la esplenectomía no es nunca tan espectacular como el que se observa en la esferocitosis hereditaria, puede suponer un aumento de 10 a 20 g/L de la concentración de la hemoglobina, lo que muchas veces es suficiente para disminuir o incluso suprimir la necesidad de transfusiones. En niños la esplenectomía es aconsejable practicarla pasados los tres años de edad al objeto de disminuir el riesgo de infecciones

Déficit de Pirimidina 5' nucleotidasa

La pirimidina 5' nucleotidasa eritrocitaria (P5 N-1), forma parte de una familia de 5' nucleotidadas codificadas por un mínimo de siete genes diferentes y, aunque su denominación correcta es la de 5'nucleotidasa citosólica III (cN-III) se la conoce como monofosfato hidrolasa-1 (UMPH-1) o más comúnmente pirimidina 5' nucleotidasa tipo I (P5 N-1). Su principal función eritrocitaria es el catabolizar los nucleotidos pirimidínicos uridina monofosfato (UMP) y citidina monofosfato (CMP) resultantes de la degradación del ARN durante el proceso de maduración reticulocitaria**.** El déficit hereditario de P5 N-1 se transmite con carácter autonómico recesivo, y es el tercero en frecuencia después del de PK. Al igual que éste, constituye una causa de anemia hemolítica crónica, pero se diferencia en que los eritrocitos muestran un intenso y característico punteado basófilo. Hasta la actualidad se han descrito unas 18 mutaciones en el gen de la P5 N-I causantes de anemia hemolitica crónica cuatro de ellas puntuales y que no afectan la longitud de la molécula y el resto sin sentido (deleciones, inserciones, y alteraciones de la maduración del RNA) acompañadas de importantes cambios estructurales que comportan una perdida casi total de actividad.

Junto al déficit congénito de P5 N-1, se ha descrito también una disminución adquirida de esta actividad en la intoxicación por el plomo (saturnismo) y en la talasemia. En el primer caso se atribuye a un efecto inhibidor del plomo sobre la actividad enzimática y en el segundo a exceso de peróxidos generados por el desequilibrio en la síntesis de cadenas de globina con acumulo de pirimidinas durante la fase de maduración eritroblástica. El hecho de que la herencia conjunta de hemoglobinopatía E (HbE) y déficit de P5 N-I curse con un síndrome hemolítico intenso avala esta hipótesis.

ERITROENZIMOPATÍAS CON HEMÓLISIS Y AFECTACIÓN SISTÉMICA

Durante los últimos años se ha venido dando especial relieve a aquellas enzimas de la glicolisis que además de su función catalítica realizan otras funciones no enzimáticas y cuyo déficit contribuye a explicar la coexistencia, junto al síndrome hemolítico, de manifestaciones clínicas no hematológicas. Entre estas funciones destacan la motilidad celular, el control de la apoptosis y la modulación o regulación de oncogenes. Entre ellas destacan el déficit de glucosa fosfato isomerasa (GPI) una enzimopatía de la que hasta ahora se han descrito unos 50 casos no emparentados. Aunque en el eritrocito maduro, la GPI es un homodímero y el déficit cursa con anemia hemolítica, en otros tejidos, las isoformas monoméricas de GPI generadas por transcripción y maduración alternativa del ARN-m, pueden ejercer funciones no enzimáticas de caracter neurotrófico (neurocina) o moduladora de la motilidad celular (factor de motilidad autocrina). la Hexocinasa (HK), otra enzima de la glicolisis, parece intervenir en la inhibición de la apoptosis celular por interacción con la proteina pro-apoptótica BAD. Además existe un grupo de eritroenzimopatías que pueden clasificarse de graves porque además de hemólisis crónica cursan con manifestaciones clínicas extrahematológicas. Entre ellas destacan el déficit de fosfofructocinasa (PFK), fosfogliceratocinasa (PGK), triosafosfatoisomerasa (TPI), adenilatocinasa (AK) y enzimas de la síntesis del glutation (GSH).

Déficit de fosfofructocinasa (PFK)

Se hereda con carácter autosómico recesivo y hasta la actualidad se ha descrito en 18 pacientes no emparentados, muchos de ellos de origen judío. Cualquier mutación del gen PFK puede afectar la actividad de la enzima eritrocitaria y dar lugar a anemia hemolítica crónica, pero cuando se afecta también la subunidad muscular (M) se añade un cuadro de miopatía (dolor muscular a pequeños esfuerzos) con mioglobinuria (orinas oscuras).

Déficit de Fosfoglicerato cinasa (PGK1)

Se asocia al cromosoma X y cursa con anemia hemolítica crónica, neuropatía y afectación muscular generalizada. Hasta la actualidad el déficit de PGK1 se ha descrito en 14 pacientes con diferente tipo de mutacion genética. En España esta enzimopatía no se ha descrito hasta muy recientemente en dos pacientes no emparentados con anemia hemolítica y neuropatía grave

Déficit de Triosa fosfato isomerasa (TPI)

Se hereda con carácter autosómico dominante y hasta la actualidad se ha descrito en 40 pacientes de los que se ha estudiado la mutación en 14, uno de ellos de origen español. Es la eritroenzimopatía más grave ya que **la** anemia hemolítica, generalmente intensa e inicio neonatal, se acompaña de neuropatía y cardiomiopatía progresivas que terminan con la vida del paciente antes de alcanzar la pubertad.

Déficit de Adenilato cinasa (AK)

Es una enzima que se halla en todos los tejidos del organismo y su función es reconvertir los nucleótidos adenílicos AMP y ADP. SU déficit es muy raro y descrito en sólo 6 individuos no emparentados uno de ellos de origen español, cursa con anemia hemolítica crónica, neuropatía y/o retraso mental.

Déficit de Glutatión (GSH)

El GSH es un tripéptido sintetizado por dos enzimas que actúan consecutivamente: la glutation sintetasa (GS) y de gamma-glutamil cistein sintetasa (GCS). El déficit de GS se hereda con carácter autosómico recesivo y cursa con anemia hemolítica crónica, acidosis metabólica, neuropatía grave y eliminación de 5-oxoprolina por la orina (oxoprolinuria). En España sólo se han descrito dos casos de déficit hereditario de GS con anemia hemolítica como única manifestación clínica que, además de ser los primeros que se describen en nuestro pais, presentan un peculiar comportamiento clínico como es la ausencia de oxoprolinuria. El déficit de GCS o glutamato cysteina ligasa, se hereda con carácter autosómico dominante y cursa con anemia hemolítica crónica asociada a degeneración espino celular grave. Hasta el momento se han descrito sólo cuatro casos, uno de los cuales, con anemia hemolítica y neuropatía degenerativa es de origen español.

ERITROENZIMOPATÍAS SIN HEMÓLISIS

Existen algunas eritroenzimopatías cuya expresividad clínica no es un síndrome hemolítico sino, la eritrocitosis (déficit de monofosfoglicerato mutasa) o la cianosis (déficit de citocromo b5 reductasa).

Déficit de monofosfoglicerato mutasa (MPGM)

El 2,3 difosfoglicerato (2,3 DPG) es sintetizado por una derivación cíclica de la glicolisis anaerobia o vía de Rapoport-Luebering en la que la enzima interviene bajo tres acciones: sintetasa, mutasa y fosfatasa El 2,3 DPG es el metabolito eritrocitario más abundante y su función es regular la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno . La MPGM es una enzima multifuncional cuya actividad, predominantemente formadora de 2,3 DPG (sintasa), se alterna con la de su degradación (fosfatasa) y la de la transformación reversible de 3PG a 2PG (mutasa) El déficit de MPGM se ha descrito en sólo dos pacientes y al disminuir la concentración de 2,3 DPG, estimula la formación compensadora de hematíes (eritrocitosis o poliglobulia)

Déficit de Citocromo b5 Reductasa (b5R)

La enzima b5R, conocida también como diaforasa mantiene la concentración de metahemoglobina (Met-Hb) eritrocitaria por debajo del 1%. La Met-Hb hemoglobina con hierro oxidado y por tanto incapaz de fijar el oxígenoo molecular. El aumento de Met-Hb en sangre se le conoce como metahemoglobinemia y cursa con cianosis. La b5R evita su aparición gracias a un sistema enzimático que utiliza NADPH. La b5R es codificada por un único gen cuyas mutaciones pueden dar lugar a dos formas de expresividad clínica: cianosis (Tipo I) y cianosis con neuropatía grave (Tipo II). El Tipo I (85%, aproximadamente, de los casos) se atribuye a la síntesis de una enzima inestable con expresividad exclusivamente eritrocitaria (metahemoglobinemia) y el Tipo II (15% restante) se atribuya a una perdida de la actividad enzimática con afectación generalizada, especialmente del tejido nervioso (metahemoglobinemia, neuropatía muy grave y retraso mental). En ambas situaciones la cianosis puede tratarse mediante administración de azul de metileno o ácido ascórbico.

RED EUROPEA PARA EL DIAGNÓSTICO DE LAS ANEMIAS MINORITARIAS (ENERCA)

Uno de los aspectos en los que aun es muy necesario profundizar es en el de la epidemiológia. De hecho, las eritroenzimopatías hereditarias constituyen un subgrupo de enfermedades raras cuya prevalencia en nuestra población aun se desconoce. Esta baja prevalencia explica el escaso conocimiento que se tiene de esta patologia por parte de los profesionales de la salud y las autoridades sanitarias. Es por ello que una eritroenzimopatía suele pasar desapercibido durante mucho tiempo durante el cual tanto el paciente como sus familiares y el médico que los atiende, sufren las consecuencias del desconocimiento de la etiología del problema fundamentalmente debidas a los problemas socio-sanitarios y psicológicos que esta situación acarrea. Esta limitación, impuesta por las diferencias sanitarias existentes entre los estados de la Unión Europea, hace muy necesario aunar esfuerzos para crear redes internacionales, en nuestro caso europeas, que difundan el conocimiento de estas enfermedades y faciliten la identificación de expertos capaces de atender como es debido a este colectivo de pacientes. En el campo de las anemias, recientemente se ha creado una Red Europea subvencionada por la Comisión Europea (DG-SANCO) para el estudio de aquellas anemias con escasa prevalencia en Europa o “anemias raras”, conocidas tambien como “anemias minoritarias”. Esta red, conocida con las siglas ENERCA (European Network for Rare and Congenital Anaemias), incluye todas aquellas “enfermedades raras”, de origen congénito o adquirido, cuya manifestación clínica fundamental es la anemia tales como los defectos eritrocitarios (enzimopatías, hemoglobinopatías y membranopatías) y de la eritropoyesis. ENERCA dispone de un portal Web (www.enerca.org), donde pueden realizarse consultas de carácter informativo, pero también diagnóstico, y muy especial-

mente segundas opiniones, muy apreciadas tanto por profesionales como para pacientes y sus familiares. Esta red se halla actualmente en plena expansión, por lo que su utilización por parte de médicos y enfermos y la inclusión del mayor número posible de expertos europeos, permitirá no sólo un mejor conocimiento de las anemias de difícil diagnóstico, sino también la posibilidad de prestar una mejor asistencia a los enfermos que las padecen

BIBLIOGRAFÍA

- Prchal JT, Gregg XT. Red cell enzymopathies. En: Hoffman R, Benz E, eds. Hematology: Basic Principles and Practice, 4th ed. 2005. p. 653-9.
- Vives Corrons JL. Anemias hemolíticas. Aspectos generales. Anemias hemolíticas hereditarias. En: Sans Sabrafen J, Besses Rabel C, Vives Corrons JL, eds. Hematología Clínica, 5ª Edición. Elsevier; 2006.
- Vives Corrons JL. Aguilar i Bascompte. Manual de Técnicas de Laboratorio en Hematología, 3ª Edición. Elsevier; 2006.
- Vives Corrons JL. Pujades MA, Aguilar JM, et al. Pyrimidine 5'nucleotidase and several other red cell enzyme activities in betathalassaemia trait. Br J Haematol. 1984; 56: 483-94.
- Vives Corrons JL. Red Blood Cell Enzyme Defects. Handbook on Disorders of iron homeostasis, erythrocytes, erythropoiesis. ESH Club du Globule Rouge et du Fer Edition 2009.

Experiencia en el manejo de las esferocitosis hereditarias en un solo centro a largo plazo

J. Estella Aguado

Servicio de Hematología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat, Barcelona.

INTRODUCCIÓN

La esferocitosis hereditaria (EH) es la causa más frecuente de anemia hemolítica congénita. La incidencia se estima en 1 de cada 5.000 nacimientos. La herencia es autosómica dominante en el 75% de los pacientes, con penetrancia variable que afecta por igual a ambos sexos y sin distinción de etnias. En un 25% de los pacientes no se puede determinar qué progenitor tiene la alteración.

Debido a la forma esférica de los hematíes, por alteración de las proteínas de la membrana, éstos tienen una menor deformabilidad y son destruidos en el bazo, lo que produce una anemia hemolítica crónica y una predisposición mayor a padecer cálculos biliares. La forma clínica de presentación es muy diversa (Tabla 1), desde pacientes completamente asintomáticos hasta formas severas de hemólisis que requieren transfusiones de hematíes con frecuencia.

El tratamiento de esta enfermedad puede ser ácido fólico de forma empírica por la hemólisis crónica y transfusión de hematíes en las hemólisis severas que cursan con anemia grave. No existe ningún tratamiento curativo de esta enfermedad, pero sí se dispone de tratamientos para disminuir y/o anular el proceso hemolítico, como es la esplenectomía, indicada en aquellos casos con requerimientos transfusionales frecuentes o anemia no compensada.

Sin embargo, a pesar de las vacunas para el neumococo y el uso de profilaxis con penicilina, el riesgo de sufrir una infección bacteriana grave después de la esplenectomía es elevado en los niños menores de 5 años. Para reducir la morbilidad y mortalidad de la esplenectomía convencional se han desarrollado otras alternativas como la esplenectomía laparoscópica, la esplenectomía parcial y la embolización esplénica parcial (EEP). Estas dos últimas técnicas tienen como objetivo disminuir el proceso hemolítico y evitar transfusiones, manteniendo la capacidad fagocítica e inmunológica de la función esplénica, con el fin de reducir el riesgo de sepsis neumocócica al que se asocia una esplenectomía en edades tempranas. En la población pediátrica hay pocos datos sobre la esplenectomía parcial y no hay ninguna serie de pacientes con EH en los que se haya realizado embolización esplénica en pacientes de 2-3 años de edad, en espera de poder realizar la esplenectomía a partir de los 6 años de edad.

Rev Esp Pediatr 2012; 68(Supl. 3): 231-232

TABLA 1. Clasificación de esferocitosis hereditaria (Eber y col.)

Clasificación	Leve	Moderada	Grave
Hemoglobina g/l	110-150	80-120	60-80
Reticulocitos %	3-6	>6	>10
Bilirrubina total µg/l	17-34	>34	>51
Esplenectomía	NO	SI (pre-puberal)	SI (6 años)

OBJETIVOS

Los objetivos planteados en este estudio fueron:

1) Describir una serie amplia de pacientes con EH diagnosticados en un único centro pediátrico.
2) Investigar la seguridad y beneficio de la embolización esplénica en niños con EH grave con altos requerimientos transfusionales (más de 5 transfusiones por año).
3) Valorar el riesgo de infección en los pacientes con EH grave sometidos a embolización esplénica parcial.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se han recogido todos los pacientes diagnosticados de EH en nuestro Hospital en período comprendido entre los años 1980 y 2006. Se describen características al diagnóstico (edad, sexo, parámetros analíticos y antecedentes familiares) así como características evolutivas (necesidades transfusionales, sobrecarga de hierro, litiasis biliar y otras complicaciones, esplenectomía, profilaxis infecciosa y vacunación). Se clasificaron en 3 grupos según el número de transfusiones recibidas, distinguiendo formas leves (no transfusiones y hemólisis compensada sin o con mínima anemia), moderadas (con anemia crónica, transfusiones esporádicas) y graves (más de 10 transfusiones en los dos primeros años de vida, una frecuencia transfusional cada 2 meses o superior). Entre el grupo de pacientes graves se ofreció la posibilidad de realización de embolización esplénica parcial entre los 2 y los 3 años de edad y se estudió la disminución de la hemólisis, requerimiento transfusional, infecciones y posibles alteraciones de la inmunidad. Estos aspectos también se valoraron en todos los pacientes sometidos a esplenectomía convencional y laparoscópica.

RESULTADOS

En el periodo de estudio se diagnosticaron 83 casos, 39 niños y 44 niñas, con una mediana de edad de 1,5 años (rango 0-16 años).

Treinta pacientes se diagnosticaron en el primer año de vida y 6 en los dos primeros meses de vida. La mediana de Hb fue 7,5 g/dl con un rango entre 4,4-15,8 g/dl y la de reticulocitos del 10% (rango 4-30%). La forma de presentación fue leve en 30 (36%) pacientes, moderada en 36 (43%) y grave en 15 casos (18%).

En 54 (65%) pacientes se confirmó la afectación familiar, en 25 casos en la rama paterna y en 29 pacientes en la rama materna. En los 29 casos restantes no se hallaron antecedentes familiares.

La esplenectomía se realizó en 49 pacientes con EH leve o moderada: en 21 casos se realizó una esplenectomía convencional y en 28 pacientes una esplenectomía laparoscópica. De los 15 pacientes con presentación clínica grave, en 6 casos se realizó una esplenectomía convencional a los 5 años de edad; en una paciente se realizó la esplenectomía a los 2 años de edad tras 3 episodios graves de shock hipovolémico por secuestro esplénico y a pesar de todas las profilaxis falleció a los 30 meses por sepsis a neumococo.

En ocho pacientes con EH grave se realizó una embolización esplénica entre los 24 y 30 meses de edad. No hubo complicaciones relevantes durante el procedimiento, aunque todos los pacientes presentaron dolor intenso abdominal secundario a infarto esplénico, que precisó analgesia en la primera semana tras la embolización. En todos los casos se apreció un aumento de la hemoglobina, con desaparición de los requerimientos transfusionales. Dos pacientes requirieron una segunda embolización por reaparición de la hemólisis y de los requerimientos transfusionales tras un período de mejoría de 6 meses. En 5 pacientes en los que se había realizado la embolización esplénica, se realizó la esplenectomía por laparoscopia entre 3 y 10 años post-embolización y en 3 casos todavía no se ha realizado después de 8, 10 y 14 años post-embolización, persistiendo sin requerimientos transfusionales. Tres de los pacientes con embolización esplénica y esplenectomizados presentaron una hernia diafragmática entre los 4-5 meses post-esplenectomía, que precisó reparación quirúrgica. En los otros dos pacientes, al realizar la esplenectomía se reforzó el diafragma y no presentaron este problema. Ninguno de los pacientes presentó infecciones destacables desde la embolización.

Los pacientes han sido controlados en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital Sant Joan de Déu de Esplugues de Llobregat (Barcelona) con una mediana de seguimiento de 10 años (rango 5-18 años).

CONCLUSIONES

En este estudio se presenta una amplia serie de pacientes con EH con un largo seguimiento y se describe su tratamiento, que incluyó la embolización esplénica parcial a los 24-30 meses de edad en un subgrupo de pacientes con EH grave.

Creemos que la EEP es una técnica segura y eficaz para controlar la hemólisis severa en niños con EH a edades tempranas y puede ser una buena opción de tratamiento a considerar en estos pacientes. No se detectaron infecciones graves en estos pacientes ni otras complicaciones vasculares, pero sí un riesgo de hernia diafragmática en los casos que requirieron esplenectomía posterior. Dicho riesgo puede controlarse si durante la esplenectomía se refuerza la musculatura diafragmática.

BIBLIOGRAFÍA

- Bader-Meunier B, Gauthier F, Archambaud F, et al. Long-term evaluation of the beneficial effect of subtotal splenectomy for management of hereditary spherocytosis. Blood. 2001; 97: 399-403.
- Tamary H, Aviner S, Freud E, et al. High incidence of early cholelithiasis detected by ultrasonography in children and young adults with hereditary spherocytosis. J Pediatr Hematol Oncol. 2003; 25: 952-4.
- Bolton-Maggs PH, Stevens RF, Dodd NJ, et al. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. Br J Haematol. 2004; 126: 455-74.
- Guitton C, Garçon L, Cynober T, et al. Sphérocytose héréditaire: diagnostic et prise en charge chez l'enfant. Archives de Pédiatrie. 2009; 16: 556-8.
- Pratl B, Benesch M, Lackner H, et al. Partial splenic embolization in children with hereditary spherocytosis. Eur J Haematol. 2008; 80: 76-80.

Actualización sobre la histiocitosis de células de Langerhans

C. Rodríguez-Galindo

Dana-Farber/Children's Hospital Cancer Center. Harvard Medical School. Boston

RESUMEN

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una enfermedad proliferativa de células de Langerhans activadas con un comportamiento biológico y severidad clínica variables. La patogenesis de la HCL no está bien entendida, sin embargo, la demostración de clonalidad pudiera sugerir que la HCL es una enfermedad neoplásica. Por otra parte, los diferentes patrones de presentación clínica así como la apariencia benigna de las lesions sugiere la posibilidad de un proceso reactivo, antes que un proceso maligno. Recientemente se ha demostrado la presencia de la mutación oncogénica V600E en el gen *BRAF* en casi dos terceras partes de los casos, indicando que efectivamente la HCL podría tratarse de una enfermedad neoplásica.

El tratamiento de la HLC a lo largo de los años es un reflejo de la evolución en nuestra manera de entender la enfermedad. Varios estudios han demostrado que si bien varios órganos pueden ser afectados por la proliferación de las células de Langerhans, solamente si existe una afectación de la función del órgano es la infiltración de importancia clínica. De esta manera, los pacientes se estratifican en diferentes categorías de riesgo en función de la extensión de su enfermedad y el grado de disfunción orgánica. Pacientes con afectación de un único sistema, con enfermedad limitada a una única lesion generalmente requieren terapia local u observación. Para pacientes con enfermedad más diseminada (lesiones óseas o nodales multiples), el tratamiento recomendado por la Sociedad del Histiocito incluye una inducción de 6 semanas con prednisone y vinblastina, seguida de un tratamiento de continuación con pulsos de las mismas drogas cada 3 semanas. El pronóstico para este grupo de pacientes es generalmente excelente, si bien aproximadamente un 30% de los pacientes experimentan reactivaciones de la enfermedad que continuan respondiendo al tratamiento. Los estudios de la Sociedad del Histiocito LCH-I, LCH-II, y LCH-III evaluaron el tratamiento para pacientes con enfermedad multi-sistémica en una manera adaptada al riesgo. Estos estudios se basaron en distintas combinaciones de prednisone, vinblastina, etopósido, metotrexato y 6-mercaptopurina. En todos ellos, las tasas de sobrevida para pacientes con enfermedad multi-sistémica sin afectación de órganos de riesgo fueron superiores al 90%, y la recomendación actual para este grupo de pacientes es un regimen de 12 meses con prednisona y vinblastina. La afectación de órganos de riesgo acarrea un peor pronóstico, con tasas de mortalidad de aproximadamente un 40%. La adición de etopósido en el estudio LCH-II o de metotrexato en el LCH-III al esquema clásico de vinblastina y presdnisona no resultó en una mejoría en las tasas de sobrevida. Los resultados de estos estudios forman la base para el protocolo LCH-IV, cuyos objetivos son: 1) Mejorar la sobrevida para pacientes con afectación de órganos de riesgo mediante la implementación rápida de terapia intensiva basada en análogos de nucleósidos, 2) Investigar el efecto de la prolongación de terapia en la disminución de la tasa de reactivaciones, y 3) Investigar la incidencia, patogenesis y tratamiento de la neurodegeneración asociada a HCL.

Finalmente, la presencia de mutaciones somáticas activadoras en el gen *BRAF* abre un nuevo campo por explorar, por la redefinición de la enfermedad y la posibilidad del uso de terapias moleculares.

Rev Esp Pediatr 2012; 68(Supl. 3): 233

Hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical and biological aspects

J.I. Henter

Childhood Cancer Research Unit Q6:05, Dept of Women's and Children's Health, Karolinska Institutet, and Pediatric Hematology and Oncology, Karolinska University Hospital, S-171 76 Stockholm, Sweden

ABSTRACT

Background

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) poses great diagnostic and therapeutic and biologic challenges. The inherited (primary) form, familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL), is typically fatal, with a median survival of 1-2 months if untreated. Secondary HLH (sHLH) may be triggered by infections (as may also FHL), malignancies and others causes, and may resolve spontaneously or have a fatal outcome. The incidence of FHL in children <15 years-old has been estimated to 1.2:1,000,000 children per year.

Diagnosis

Typical findings in HLH include the eight diagnostic criteria fever, splenomegaly, cytopenia, hypertriglyceridemia/hypofibrinogenemia, hemophagocytosis, hyperferritinemia, low/ absent natural killer (NK)-cell activity, and elevated sIL-2 receptor levels. Five of these criteria are to be fulfilled, or a molecular diagnosis is confirmed. Differentiating FHL and sHLH is difficult, and sometimes not possible at an early phase of the disease, not least since both are triggered by infections.

Treatment and prognosis

Two steps of treatment normally appear essential to treat FHL: first an effective initial/continuation therapy, and then a successful hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). In the HLH-2004 protocol launched by the Histiocyte Society, children with familial or genetically verified disease as well as those with severe persistent and/or recurrent HLH receive immunochemotherapy (etoposide, dexamethasone, cyclosporine A (CSA)), followed by allogeneic HSCT with the best-matched donor. Data from the HLH-94 study indicate an overall cure rate of around 50%, and that around 75-80% of the children survive to HSCT. The most frequent and most severe sequelae are caused by CNS involvement. To prevent permanent CNS sequelae, it is suggested to initiate therapy early in the disease course.

One common cause of secondary HLH is EBV (EBV-HLH), that varies from mild to severe. In mild EBV-HLH corticosteroids, CSA or IVIG may be sufficient but for refractory or high risk patients prompt introduction of HLH-2004 is suggested.

Biology

The cause of primary HLH is impaired function of cytotoxic T cells and natural killer cells. So far four underlying gene defects have been revealed, all affecting the function of perforin. Either perforin is not synthesized appropriately, due to mutations in the perforin gene (*PRF1*), or perforin is not released appropriately from the cytotoxic cells (defect degranulation), due to mutations in the genes *UNC13D*, *STX11* or *STXBP2* encoding the proteins Munc13-4, syntaxin-11 and syntaxin binding protein-2, respectively. The deficient immune regulation causes an accumulation of lymphocytes and macrophages. This, in turn, results in the characteristic hypercytokinemia (IL-2, IL-6, IL-10, IL-12, IFN-gamma, TNF-alpha), which causes most of the symptoms and signs, as well as further immune stimulation whereby a vicious circle is developed. Recently, previously not identified genetic aberrations affecting the gene *UNC13D* were found to explain about half of the patients with familial HLH in Sweden.

Rev Esp Pediatr 2012; 68(Supl. 3): 234

Histiocitosis. Experiencia en España

I. Astigarraga Aguirre

Comité de Histiocitosis de SEHOP

INTRODUCCIÓN

Las histiocitosis son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la proliferación de células del sistema mononuclear-fagocítico (SMF), con un comportamiento biológico muy variable. El tratamiento oscila entre la observación o terapia local en lesiones únicas hasta quimioterapia en los pacientes graves. Por ello, son atendidos en las Unidades de Hematología y Oncología Pediátricas y han sido siempre una prioridad en la SEHOP.

Destacan la Histiocitosis de células de Langerhans (HCL) que se define por la proliferación clonal de células de Langerhans patológicas en la que recientemente se ha identificado la presencia de una mutación asociada a ciertos cánceres (BRAF V600E) en un número significativo de pacientes, lo que sugiere el origen neoplásico de estas células. También incluye la linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) que no es una enfermedad única, sino un síndrome clínico caracterizado por una respuesta inflamatoria excesiva y una proliferación incontrolada de linfocitos activados e histiocitos y que incluye algunas condiciones genéticas clasificadas como inmunodeficiencias primarias. Hay otras formas de histiocitosis más raras como Xantogranuloma juvenil, Linfadenitis necrotizante histiocítica o enfermedad de Kikuchi-Fujimoto, enfermedad de Rosai-Dorfman y otras histiocitosis malignas.

HISTORIA DEL COMITÉ DE HISTIOCITOSIS DE LA SEHOP

El primer protocolo de histiocitosis de la Sociedad Española de Oncología Pediátrica se elaboró en 1989, por un grupo de trabajo que estaba coordinado por Nuria Pardo y constituido por José Luis Bezanilla, Ana Martínez, Javier Molina, Jordi Prats y Antonio Urda. En 1996 se renovó este comité y pasó a ser coordinado por Ana Sastre. Tras el cese voluntario de 4 miembros, se incorporaron Itziar Astigarraga, José Miguel Couselo, Montserrat Melo y continuaron Nuria Pardo y Jordi Prats. En mayo 1996 se presentó el segundo protocolo, SEOP-HCL96 y en mayo 2000 el tercer protocolo SEOP-HCL96. En 2001, el Comite de Histiocitosis decidió solicitar la incorporación en los estudios internacionales de la Histiocyte Society.

En el momento actual, el comité está constituido por Itziar Astigarraga, José Miguel Couselo, Montserrat Melo, Montserrat Torrent y Ana Sastre, con la incorporación reciente de Antonio Pérez Martínez. Las últimas solicitudes de baja voluntaria corresponden a Nuria Pardo y Ofelia Cruz. En nombre de todo el grupo actual, nuestro más sincero agradecimiento a todos los pediatras que han trabajado con gran dedicación al mundo de las histiocitosis.

ESTUDIOS Y PROTOCOLOS ESPAÑOLES DE HISTIOCITOSIS (1969-2002)

Primer estudio retrospectivo de Histiocitosis de células de Langerhans

Fue coordinado por Nuria Pardo y participaron 20 hospitales. Se recogieron datos de 215 casos de niños diagnosticados desde 1969 a 1990 que se distribuyeron en 85 unifocales, 44 multifocales y 86 multisistémicos. Los 5 hospitales que aportaron el 64% de los datos fueron Virgen del Rocío de Sevilla, Clínico Provincial de Barcelona, San Juan de Dios de Barcelona, Cruces de Bilbao y La Paz de Madrid. La edad de inclusión era entre 0 y 15 años, con 77 niños menores de 2 años. La distribución por sexos era al 50%, 108H/107. Fallecieron 44 niños, 20% del total (39 por enfermedad, 4 por sepsis y 1 por un neuroblastoma como segundo tumor) y destaca que el 75% de los exitus (33/44) eran menores de 2 años. Se consideraron factores pronósticos la edad inferior a 2 años, la afectación hepática y las lesiones pulmonares al inicio.

Encuesta retrospectiva entre 1992 y 1997

Participaron 18 hospitales y se recogieron 157 casos, lo que suponía una media de 26 nuevos diagnósticos anuales. No dispongo de más datos.

Primer protocolo nacional de histiocitosis SEOP-HCL 89

Sus objetivos eran unificar un esquema terapéutico interhospitalario, conocer la incidencia real de HCL, establecer la población de riesgo para adecuar la agresividad terapéutica, evaluar la eficacia de la quimioterapia combinada VP-16 y Vinblastina, establecer los patrones inmunológicos asociados, evaluar el efecto de la inmunoterapia con TP1, objetivar la desaparición o mejoría de la diabetes insípida tras administración precoz de radioterapia y observar la evolución espontánea de las lesiones óseas y cutáneas.

Se establecieron 3 grupos de riesgo: Bajo (lesión lítica ósea, hasta 4 o cutánea exclusiva), Intermedio (óseas >4, ósea única con masa de partes blandas, pulmonar exclusiva o ganglionar exclu-

Rev Esp Pediatr 2012; 68(Supl. 3): 235-238

siva), Alto (multisistémica, 2 o más tejidos o disfunción orgánica o menores de 2 años con lesiones únicas con sintomatología general). Entre las recomendaciones de tratamiento en bajo riesgo destacaba la observación o la radioterapia de 6-10Gy en localizaciones de riesgo de compresión medular o de nervio óptico o facial y el tratamiento con TP1 en los casos con alteración del estudio inmunológico inicial. En las formas de riesgo intermedio y alto riesgo, se aconsejaba tratamiento con ciclos cada 3 semanas de Vimblastina 6,5 mg/m^2/día (días 1,8) y VP16 150 mg/m^2/día (días 1, 2, 3). El tratamiento con TP1 (1 mg/kg/día) era por vía intramuscular. También se aconsejaba radioterapia a dosis bajas en niños mayores con afectación gingival y dientes flotantes o en diabetes insípida. En los pacientes sin respuesta al tratamiento, se proponía un protocolo piloto con Metotrexate (1 g/m^2 en 6 horas) alternado con ciclos de Ciclofosfamida+ vindesina+ mitoxantrone. Los resultados en el riego intermedio indican una tasa de remisión del 92% y de reactivaciones de casi el 25%. En los 7 niños de alto riesgo, la tasa de reactivaciones fue mayor (5/7) y falleció un menor de 2 años. Se observó la edad como factor pronóstico, ya que el 53% de los niños menores de 2 años en el momento del diagnóstico sufrieron reactivaciones o no alcanzaron la remisión completa, frente al 13% de los mayores de 2 años.

Segundo protocolo nacional de histiocitosis SEOP-HCL 96

Se eliminaron las recomendaciones de inmunoterapia y radioterapia del protocolo previo. Se mantuvieron los grupos de riesgo, con la inclusión de la edad menor de 2 años como factor de mal pronóstico. Las recomendaciones incluían observación en bajo riesgo, vinblastina y esteroides en riesgo intermedio y asociado a VP-16 en alto riesgo con algunos cambios en la pauta de administración de los fármacos. Los resultados se presentaron de forma bianual en los congresos de SEOP, pero no fueron publicados. Como dato llamativo destaca que sólo el 20% tenían diagnóstico confirmado con positividad del CD1a o gránulos de Birbeck.

Tercer protocolo nacional de histiocitosis SEOP-HCL 2000

Como objetivos del estudio se añadió la mejora de los resultados en los niños menores de 2 años con afectación orgánica y rebajar la tasa de reactivaciones. Se incluyeron pacientes hasta los 18 años y se consideraba imprescindible el diagnóstico histológico definitivo según los criterios de la Histiocyte Society. Como novedades destacaba la inclusión de los casos de afectación ganglionar única como bajo riesgo y actitud expectante y la sociación de la mercaptopurina oral desde la semana 7 a la 24. La vigencia de este protocolo fue corta, por la decisión de integración en los protocolos internacionales en 2002.

INTEGRACIÓN EN LA HISTIOCYTE SOCIETY

El Comité de Histiocitosis de la SEHOP decidió en 2001 solicitar su incorporación a los protocolos internacionales de la Histiocyte Society. De acuerdo a la normativa vigente, se incluyeron 3 pacientes con histiocitosis de células de Langerhans del Hospital Val d'Hebrón en el protocolo LCH-II y en el siguiente protocolo, LCH-III, en 2002 España fue admitida como un país colaborador con un coordinador local, Itziar Astigarraga. También admitieron nuestra participación en la elaboración del protocolo HLH-2004 y en su desarrollo posterior. La participación de España en actividades de la Histiocyte Society ha sido activa, como el nombramiento de Itziar Astigarraga como miembro del Comité Científico desde 2007 y la designación de Bilbao para acoger el congreso internacional de esta sociedad en 2009 con un gran éxito de participación y buen nivel científico. Además, se celebró el encuentro internacional de las asociaciones de histiocitosis con la Asociación Española contra la Histiocitosis (ACHE) como anfitriona y la celebración del I Día contra la Histiocitosis en España coincidiendo con dicho congreso.

PARTICIPACIÓN EN LOS PROTOCOLOS DE HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS LCH-III

Desde 2002 a 2008, la contribución de España en el protocolo LCH-III ha sido importante, pero no podemos presentar los resultados que están pendientes de publicación. La inclusión y aleatorización de pacientes finalizó en 2007, con las siguientes conclusiones preliminares:

- Grupo 1: Afectación multisistémica con órganos de alto riesgo.
  - La asociación de Metotrexato a la combinación de vinblastina y prednisona no aporto beneficios en tasas de supervivencia (85% vs 82%) ni de reactivaciones.
- Grupo 2: Afectación multisistémica sin órganos de riesgo.
  - La prolongación del tratamiento a 12 meses demostró mejores resultados que 6 meses, por una menor tasa de reactivaciones (26% versus 43% a 2 años y 50% vs 35% a 3 años).
- Grupo 3: Afectación ósea múltiple o en localizaciones especiales.
  - Todos los pacientes incluidos en este grupo recibieron tratamiento con vinblastina + prednisona durante 6 meses.

El protocolo LCH-IV empezó a elaborarse en 2009 con un proyecto más ambicioso de incluir todos los pacientes con HCL y de considerar tanto los tratamientos de recaída como las terapias de rescate. Como objetivos generales se plantea estudiar la evolución de todos los niños afectados, la necesidad de intervenciones secundarias y las consecuencias permanentes en pacientes que no tienen indicación de tratamiento sistémico al diagnóstico, disminuir la mortalidad de las formas multisistémicas y la frecuencia de reactivaciones y de secuelas permanentes. Otros objetivos que se plantean son el cambio precoz a terapia de rescate para las formas multisistémicas con afectación de órganos de riesgo que no responden al tratamiento estándar inicial y validar de forma prospectiva un sistema de store para valorar la actividad y la respuesta al tratamiento. Se plantea un estudio aleatorizado del efecto de la prolongación del tratamiento (12 frente a 24 meses) y de su intensificación (+/- 6MP) en el mantenimiento sobre la tasa de reactivaciones y de consecuencias permanentes en los casos multisistémicos y de afectación ósea múltiple o en localizaciones de riesgo. También investigará la incidencia acumulada de neurodegeneración clínica y radiológica y el papel de un tratamiento sistémico uniforme para los pacientes con LCH-SNC neurodegenerativa con afectación clínica. Los trámites burocráticos son complejos y ya ha sido aprobado por el CEIC del centro coordinador en Europa, Viena. Ahora está pendiente su presentación en el CEIC en Euskadi y su validación posterior en cada hospital español participante.

Como tratamiento de primera línea para todos los pacientes se ha decidido mantener la rama estándar e histórica de los protocolos previos de LCH con vinblastina (6 mg/m^2/semanal) + prednisona (40 mg/m^2/día durante 4 semanas con discontinuación en 2 semanas). El tratamiento de mantenimiento se asignará de for-

ma aleatorizada: En el grupo 1: Afectación multisistémica se dividirán en 4 ramas de tratamiento: VBL+ PRED 12/24 meses y adición o no de mercaptopurina. En el grupo 2: Localizaciones óseas especiales o lesiones tumorales aisladas de LCH se valorará la duración del tratamiento con VBL+ PRED durante 6 o 12 meses. Como tratamiento de segunda línea propone la quimioterapia combinada con PRED + Citarabina + Vincristina. También se incluyen las recomendaciones con cladribina + citarabina en las formas más graves o el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

PARTICIPACIÓN EN LOS PROTOCOLOS DE LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA (HLH-2004)

La labor del comité de histiocitosis de la SEHOP se centró en HCL y nunca se establecieron recomendaciones nacionales para HLH. Los niños afectados eran tratados con diferentes pautas de tratamiento y la inclusión de pacientes españoles en el protocolo HLH-94 fue anecdótica (2 casos). La inclusión de pacientes en este protocolo ha finalizado en diciembre 2011. La decisión del grupo de trabajo ha sido mantener las mismas recomendaciones salvo la administración de ciclosporina, que se aconseja retrasar hasta después de 2 semanas del inicio. Para el nuevo estudio se plantean una serie de retos como mejorar la respuesta precoz y disminuir la mortalidad inicial, realización más precoz del trasplante de progenitores hematopoyéticos con regímenes de acondicionamiento reducido, Plantear alternativas terapéuticas menos intensivas para formas secundarias de HLH y asociadas a enfermedades reumáticas (MAS). La realización de estudios aleatorizados es compleja por el escaso número de pacientes y se considera necesario completar los estudios genéticos e inmunológicos en todos los pacientes para descartar HLH familiar o primaria y otras inmunodeficiencias primarias como Linfoproliferativo ligado a X, Griscelli, Chediak-Higashi, Hermanski-Pudlak.

Un avance importante en los últimos años ha sido la mejora de la disponibilidad de las pruebas inmunológicas y genéticas en España. El Hospital Gregorio Marañón ha funcionado como centro de referencia para los pacientes diagnosticados en centros hospitalarios que no disponían de estas técnicas. Además otros laboratorios de inmunología realizan también estos estudios complejos en otros hospitales. Esta mayor disponibilidad ha permitido aumentar la identificación de formas genéticas o primarias de HLH y la realización de trasplante de progenitores hematopoyéticos para la curación definitiva de estos niños. Sin embargo, todavía hay bastantes pacientes en los que no se realizan estudios completos de HLH y en los que se demora la indicación de trasplante.

Dentro de la Histiocyte Society se ha constituido un grupo de trabajo sobre MAS (Síndrome de Activación Macrofágica), en colaboración con los reumatólogos pediátricos para establecer mejor las recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes con enfermedades autoinmunes.

REGISTROS NACIONALES DE HISTIOCITOSIS

El Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI) ha recogido la información sobre las histiocitosis de células de Langerhans de forma incompleta, ya que muchos casos no han sido remitidos por los médicos, debido a las dudas sobre su naturaleza tumoral o no. Sin embargo, la clasificación de la OMS de las neoplasias de histiocitos y células dendríticas es clara e incluye el sarcoma histiocítico, sarcoma de células de Langerhans, otros sarcomas de células dendríticas y la histiocitosis de células de Langerhans. Por ello, en la actualidad se considera una enfermedad neoplásica y deberían registrarse todos los casos en el RNTI. También las histiocitosis malignas deben registrarse.

La linfohistiocitosis hemofagocítica familiar o primaria se clasifica como una inmunodeficiencia primaria y por ello sería interesante colaborar con el Registro Español de Inmunodeficiencias Primarias coordinado por la Dra Nuria Matamoros Flori en el hospital Son Espases de Palma de Mallorca.

Dada la dispersión de los datos epidemiológicos sobre las histiocitosis en España, en 2009 decidimos integrar las bases de datos de los pacientes pediátricos tratados en España e incluidos en los diferentes protocolos de histiocitosis de la SEOP que comenzaron en 1996. Esta labor de "Elaboración del Primer Censo de Histiocitosis" se realizó con la ayuda conseguida de la Fundación Inocente Inocente y FEDER (Federación Española de Enfermedades raras), con la colaboración de ACHE (Asociación Española contra la Histiocitosis). Se incorporaron las bases de datos previas elaboradas por la Dra. Ana Sastre en el Hospital La paz y se creó una base de datos común. Los resultados de este Censo muestran la recogida de 214 pacientes menores de 18 años afectados por Histiocitosis desde 1996 hasta 2009. Participaron un total de 32 hospitales de casi todas las Comunidades Autónomas. La distribución corresponde a 177 diagnosticados de H. de células de Langerhans (LCH) y 37 de Linfohistiocitosis Hemofagocítica (HLH). No hay diferencias en la incidencia según el sexo y se observa un mayor número de casos en los primeros 4 años de vida (59%). Desde 1996 hasta 2003, los pacientes con LCH eran tratados de acuerdo con los protocolos nacionales de la SEHOP. Tras la incorporación a los protocolos de la Sociedad Internacional del Histiocito (LCH-III), se han recogido 41 casos que corresponden a las formas más graves de afectación multisistémica o localizaciones especiales. De los 37 pacientes diagnosticados de HLH, 33 están incluidos en los protocolos internacionales (2 en HLH-94 y 31 en HLH-2004), ya que previamente no había ningún estudio sobre HLH dentro de la SEHOP. La elaboración de este censo en 2009 supuso un primer paso para mejorar el registro y análisis de la situación actual de los niños afectados por histiocitosis en España. El seguimiento de los pacientes es incompleto y debería mejorar para conocer el estado actual y la presencia o no de secuelas tardías. Desde 2002, el reclutamiento de niños afectados se ha limitado a los que cumplen los criterios de inclusión en los estudios internacionales, por lo que no disponemos de tantos datos sobre las formas leves o localizadas o multiostóticas.

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN INTERNACIONAL SOBRE HISTIOCITOSIS

El proyecto EuroHistioNet financiado por la Unión Europea, en sus programas de Salud Pública DG Sanco, se ha desarrollado entre 2008 y 2011. Destaca la creación de una web www.histio.net con contenidos dirigidos al público y a los profesionales disponibles en varios idiomas, entre ellos el español, sobre la histiocitosis de células de Langerhans y síndromes relacionados. El trabajo desarrollado incluye la redacción de unas guías o recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con histiocitosis, la realización de algunos mapas de expertos y la redacción de FAQ (Frequent asked questions) sobre las enfermedades raras y las histiocitosis. El proyecto se coordinó en París, la Project manager era de Alemania y los otros socios del proyecto eran de Austria, España, Italia y Reino Unido.

En 2011 iniciamos la colaboración con otro proyecto internacional denominado **BURQOL-RD** (**www.burqol-rd.com**) que trata de analizar la calidad de vida relacionada con la salud y el impacto económico en el paciente y los cuidadores de 10 enfermedades raras, entre las que se encuentra las histiocitosis. El coordinador de este proyecto es un economista de la salud español, Julio López Aguilar. La difusión de este estudio sería muy importante para aumentar la participación de pacientes y familiares que puedan rellenar los cuestionarios.

En abril 2012 se resolverá la convocatoria sobre "Tratamientos en enfermedades raras" dentro del 7º Programa Marco de la Unión Europea, en el que España participa en un proyecto sobre Linfohistiocitosis Hemofagocítica denominado **Treat-HLH.** La investigación se centra en comparar diferentes opciones terapéuticas que incluyen etopósido o timoglobulina o alemtuzumab y diferentes regímenes de acondicionamiento en el trasplante de progenitores hematopoyéticos en pacientes con HLH.

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN SOBRE HISTIOCITOSIS EN ESPAÑA

Gracias a los fondos conseguidos en el Telemaratón sobre Enfermedades Raras de la Televisión EITB, la Fundación Vasca de Innovación e Investigación sanitarias BIOEF financió el primer proyecto sobre histiocitosis en España en 2008. El trabajo titulado "Linfohistiocitosis hemofagocítica: detección y registro de casos familiares y secundarios. Caracterización genética e inmunológica de los pacientes. Elaboración y difusión de las recomendaciones de diagnostico y tratamiento" coordinado por Itziar Astigarraga como investigadora principal ha permitido organizar una red de profesionales implicados en HLH y disponer de una bióloga dedicada a tiempo parcial a este grupo de enfermedades. Han participado investigadores de 7 hospitales españoles.

A nivel local, en la Comunidad Autónoma Vasca hemos conseguido la financiación de otros 2 proyectos titulados "Identificación de nuevos biomarcadores de inflamación y activación linfomonocitaria para desarrollar nuevas herramientas diagnósticas en las sepsis graves y síndromes hemofagocíticos" para avanzar en la búsqueda de nuevas herramientas diagnósticas.

En el hospital Gregorio Marañón, la inmunóloga Juana Gil ha conseguido también financiación externa dentro de los fondos de cohesión para el desarrolla de la Estrategia en Enfermedades Raras con el proyecto: "Caracterización inmunológica y genética en pacientes con linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH). Utilidad para un diagnóstico temprano y discriminación de las formas primarias y secundarias de HLH"

OTRAS ACTIVIDADES RELACIONADAS CON LAS HISTIOCITOSIS EN ESPAÑA

La asociación española contra la histiocitosis, ACHE, tiene como misión promover el conocimiento de esta enfermedad entre la comunidad medica, afectados, padres y otras personas interesadas, compartir las novedades que se puedan producir en su tratamiento y en luchar por buscar una cura definitiva. Mantiene una web muy activa con muchas visitas de todo el mundo hispanoparlante y realiza una labor de asesoramiento a los pacientes y familias afectadas. Trata de favorecer la investigación sobre estas enfermedades e impulsó la realización del I Censo y su ampliación para conocer la prevalencia de esta enfermedad en España. Esta asociación ACHE está integrada en FEDER, Federación Española de Enfermedades Raras y colabora activamente para impulsar la visibilidad y la conciencia social sobre las ER. Su campaña de 2012, junto con la Federación Europea Eurordis, ha tenido como lema "Vacúnate contra la indiferencia".

BIBLIOGRAFÍA

- Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. Annu Rev Med. 2012; 63: 233-46.
- Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, et al. How we treat HLH. Blood. 2011; 118: 4041-52.
- Bryceson YT, Pende D, Maul-Pavicic A, et al. A prospective evaluation of degranulation assays in the rapid diagnosis of familial hemophagocytic syndromes. Blood. 2012; 119: 2754-63.
- Minkov M. Multisystem Langerhans cell histiocytosis in children: current treatment and future directions. Paediatr Drugs. 2011; 13: 75-86.
- Windebank K, Nanduri V. Langerhans cell histiocytosis. Arch Dis Child. 2009; 94: 904-8.

La cirugía en la Oncohematología Pediátrica

L. Bento Bravo

Jefe de Servicio de cirugía Pediátrica CHN

Hasta mediados del siglo pasado, la cirugía fue la piedra angular del tratamiento de casi todos los tumores sólidos infantiles; la extirpación de la neoplasia y de los tejidos circundantes era prácticamente la única opción terapéutica aceptada y la supervivencia de los pacientes dependía fundamentalmente del adecuado control local del tumor, determinado por el grado de avance de la enfermedad y por la capacidad técnica del cirujano. Por tanto, no era infrecuente, llevar a cabo actos quirúrgicos agresivos, a veces mutilantes, algo que afortunadamente, ha dejado de formar parte de la estrategia quirúrgica en la actualidad. Este cambio de actitud en el papel de la cirugía en los niños con cáncer, se ha debido al gran desarrollo en las últimas décadas, sobre todo de la quimioterapia, radioterapia y otras terapias como la inmunomodulación y los trasplantes medulares; al mismo tiempo, el tratamiento interdisciplinar de médicos, psicólogos y enfermeras, con experiencia en el cuidado de estos enfermos, la puesta en marcha de unos protocolos permanentemente evaluados dentro de los comités de tumores y el establecimiento de las unidades de oncología pediátrica, dentro de los hospitales de tercer nivel, han sido los factores que han modificado el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes en la actualidad.

Hoy en día, el gesto quirúrgico entra de una manera precisa en cada patología y en un determinado momento del protocolo a seguir. Los niveles de actuación quirúrgica, son los siguientes:

En el diagnóstico: La disposición de métodos diagnósticos más modernos y menos invasivos, como son la ultrasonografía, la tomografía axial computada, la resonancia nuclear magnética, estudios isotópicos, la tomografía por emisión de positrones, los marcadores tumorales y el empleo de la biología molecular, nos conducen en la mayoría de casos al diagnóstico y evaluación del tumor. Sin embargo, en determinados tumores, la biopsia sigue siendo imprescindible para conocer el tipo y grado de malignidad de la tumoración y planear un adecuado tratamiento. La toma de biopsias puede hacerse por **punción percutánea** o guiada por medio de técnicas de imagen; con esta técnica, contando con anatomopatólogos experimentados, puede llegar a obtenerse evidencia histológica suficiente sin tener que recurrir a un acto quirúrgico mayor. Cuando se requiere una gran cantidad de tejido para el estudio histológico y de la biología del tumor, tenemos que recurrir a obtener una mayor cantidad de muestra de tejido, bien por una **cirugía minimamente invasiva**, lo que ocasiona menos molestias al enfermo y una mejor conservación del campo quirúrgico en caso de un tratamiento definitivo posterior, o por una **cirugía abierta** que en ocasiones puede servir para una extirpación completa del tumor, si la localización, tamaño y relaciones anatómicas lo permiten.

A pesar de que con las técnicas de imagen citadas, se puede determinar el grado de extensión tumoral en varios tipos de tumores, la participación quirúrgica en el estadiaje puede ser necesaria para conocer las posibilidades de resecabilidad del tumor y el tipo de tratamiento a llevar a cabo, con los menores efectos secundarios.

En el tratamiento: La **extirpación radical** del tumor, si es posible, sería lo óptimo desde el punto de vista pronóstico; esto no siempre se puede llevar acabo, debido a la extensión y a la disposición anatómica de muchos tumores, por lo que hay que recurrir a tratamientos médicos previos para reducir el tumor y abordarlo quirúrgicamente con posterioridad . Esto ocurre con frecuencia en los estadios avanzados del neuroblastoma.

Cuando la extirpación completa no es posible por problemas técnicos o por elevado riesgo de lesiones de estructuras anatómicas vitales, se recurre a la **citorreducción**, es decir, la mayor extirpación posible de la masa tumoral lo que tendrá un efecto beneficioso de la quimioterapia y radioterapia subsiguiente.

Las segundas intervenciones entran en juego, según los protocolos, para comprobar la desaparición o persistencia de tejido tumoral o completar una cirugía que previamente no se ha podido llevar a cabo de forma completa.

Por último, la **cirugía de las metástasis**, sobre todo en la extensión pulmonar de la enfermedad tumoral, es una técnica habitual en un momento determinado del tratamiento global.

Un capítulo aparte merece hoy en día el procedimiento mínimamente invasivo en la cirugía tumoral, con muchas ventajas y también, algunos inconvenientes. Dentro de las primeras, menor incisión, menos dolor y más rápida recuperación de los pacientes; dentro de los inconvenientes, el no poder aplicarla a todo tipo de pacientes, la necesidad de una curva de aprendizaje, a veces larga, necesidad de un amplio soporte tecnológico y la pérdida del tacto para la delimitación tumoral. Las diferentes técnicas a nuestro alcance son, la laparoscopia, toracoscopia, retroperitoneoscopia y mediastinoscopia.

Apoyo al tratamiento: Debido a los largos tratamientos quimioterápicos y los controles analíticos frecuentes de los pacientes

Rev Esp Pediatr 2012; 68(Supl. 3): 239-240

tumorales, es imprescindible tener un acceso vascular seguro y permanente a una vena de alto flujo, que facilita enormemente el trabajo de enfermería, reduce el sufrimiento en el manejo diario del acceso venoso y, en definitiva, proporciona una mayor calidad de vida de los niños. Esto se consigue, colocando reservorios subcutáneos totalmente implantables o catéteres exteriorizados. Es imprescindible el correcto manejo de estos dispositivos por personal especializado para evitar los problemas sépticos o de trombosis que obligarían a la retirada y recambio de los mismos.

Otra técnica de apoyo en caso de un déficit nutricional, por la propia especificidad del tumor o como consecuencia de los efectos de la quimioterapia y radioterapia, es la colocación de un botón de gastrostomía percutánea que puede mantenerse durante toda la etapa del tratamiento.

Por último, en algunas tumoraciones que requieren irradiación pélvica, como algunos tipos de linfomas o tumores mesenquimales malignos, el cirujano debe realizar un desplazamiento de los ovarios fuera del campo de irradiación, para preservar en lo posible sus células germinales de cara a una futura fecundación. Esto se puede llevar a cabo durante la cirugía bien por vía abierta o más frecuentemente por laparoscopia.

En los últimos años, se está introduciendo en las unidades de fertilidad, la criopreservación de la corteza ovárica; se extirpa un fragmento del ovario por vía laparoscopica antes de iniciar el tratamiento, lo que permitirá en el futuro, el autotrasplante de la misma y la posibilidad de recuperar la función tanto hormonal como reproductiva de las pacientes con riesgos gonatdotrófico.

En resumen, la cirugía sigue desempeñando un papel fundamental en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes oncológicos, integrada dentro de los protocolos actualizados en las comisiones hospitalarias de tumores.

Tratamiento oncolítico con virus en Oncohematología Pediátrica

M. Ramírez Orellana

Servicio de Oncohematología. Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid.

El tratamiento de tumores con virus oncolíticos es una idea que proviene de la experiencia de algunos médicos que presenciaron la regresión de tumores en pacientes que sufrieron una infección viral. La enseñanza de tales casos fue que el virus adecuado podría curar un determinado tipo de cáncer. Desde entonces se ha realizado un esfuerzo importante para tratar de establecer la viroterapia oncolítica como un recurso terapéutico más en el arsenal antitumoral, con una repercusión práctica muy limitada.

La característica principal de cualquier virus oncolítico es la capacidad de eliminar las células tumorales sin dañar las células sanas. Las células neoplásicas infectadas permiten la replicación viral, convirtiéndose en "factorías" de nuevas partículas virales en donde se localizan las lesiones tumorales. El ciclo infección-replicación-liberación se repite en teoría hasta conseguir la eliminación de la masa tumoral. Además de la destrucción de las células cancerosas, los virus oncolíticos se pueden diseñar para que expresen proteínas que incrementen el efecto terapéutico. La muerte celular tras la infección oncolítica puede inducir además una respuesta inmune específica antitumoral o con efectos antiangiogénicos.

Los resultados de los primeros ensayos clínicos con virus oncolíticos en pacientes con cáncer han mostrado un alto grado de seguridad con alguna eficacia. En el campo de la oncología pediátrica la experiencia en pacientes es puntual. Existen resultados experimentales en modelos preclínicos en los que se han evaluado la capacidad de diferentes virus para eliminar líneas celulares tumorales. Ninguno de estos estudios preclínicos se ha trasladado todavía a un ensayo clínico.

VIRUS ONCOLÍTICOS

Adenovirus

Los adenovirus (Ad) son capaces de infectar tanto células en división como en reposo. Su genoma ha sido modificado de muy diversas maneras para incrementar la capacidad oncolítica. Una de las modificaciones más empleadas es la de la cápside viral, para aumentar el tropismo celular, de manera que el virus pueda ingresar en la célula vía integrinas. Otra modificación fundamental es la eliminación de una secuencia de 24 pares de base en el gen E1A. Esta mutación origina un virus de replicación condicionada, dado que no podrá replicarse en una célula en la que la vía de retinoblastoma (RB) esté íntegra, mientras que lo hará en aquellas con defectos en dicha vía. Alteraciones en la vía de RB aparecen en la casi totalidad de los tumores humanos avanzados, incluyendo los infantiles. Avances adicionales en el diseño de estos virus se deben al incremento en la selectividad de replicación mediante inserciones o mutaciones, y a la capacidad de expresión de moléculas inmunomoduladoras como GM-CSF o CD40L.

Herpesvirus

Los virus Herpes simplex (HSV) se pueden convertir en oncolíticos gracias a la eliminación de genes necesarios para la replicación viral en células normales pero no en tumorales, por ejemplo, algunos genes de neurovirulencia. Se pueden eliminar hasta 30 kilobases del genoma, donde insertar genes de interés. La existencia de fármacos antiherpes de uso clínico (azyclovir, ganzyclovir) es un factor importante de cara a la seguridad de las terapias. Existen datos preclínicos del poder oncolítico de variantes de este virus en líneas de neuroblastoma (NB). La incorporación de GM-CSF en el genoma de un herpesvirus oncolítico (Onco-VEX) ha generado una gran expectación, a la luz de resultados positivos en un ensayo en Fase II en pacientes con melanoma maligno.

Otros virus oncolíticos de los que existe alguna experiencia en adultos, y datos preclínicos en líneas tumorales de cánceres infantiles son ***Virus Newcastle***, ***Parvovirus, Poliovirus, o Seneca Valley Virus.***

USO DE VIRUS ONCOLÍTICOS EN NIÑOS CON CÁNCER

Hasta la fecha no existen ensayos clínicos realizados en niños. En la literatura se pueden encontrar casos aislados de tumores infantiles tratados con virus oncolíticos, en grupos de pacientes de edades y diagnósticos diferentes.

Existen 2 trabajos que describen el resultado clínico del empleo de adenovirus oncolíticos a niños con NB metastásico. El primer caso fue publicado por el grupo del Dr. Heminki en Helsinki (Pesonen et al., 2010). Los autores trataron a un niño de 6 años, diagnosticado de NB estadio IV con metástasis en médula ósea y nódulos linfáticos, con enfermedad refractaria tras 3 líneas de tratamiento. Se administraron 10^{11} partículas virales en inyección local en la masa y también por vía sistémica. El paciente presentó fiebre, diarrea, dolor abdominal y elevación de las transaminasas durante 2 semanas. Se objetivó una muy buena respuesta clínica, con reducción de la masa tumoral, cuasi desaparición de las

Rev Esp Pediatr 2012; 68(Supl. 3): 241-242

metástasis, y disminución de los marcadores tumorales. Se pudieron detectar partículas virales en sangre 3 semanas después de la terapia, lo que sugiere que se produjo replicación viral. También se encontró un incremento marcado en el número de linfocitos T citotóxicos circulantes.

Nuestro grupo publicó en 2010 la primera experiencia con virus oncolíticos en niños con NB metastásico y refractario (Garcia-Castro et al., 2010). Utilizamos el adenovirus oncolítico ICOVIR-5 (Cascallo et al., 2007; Alonso et al., 2007). Se trata de un adenovirus oncolítico cuya función se controla a nivel de su capacidad infectiva (vía integrinas), transcripcional (regulada por E2F1) y unión a RB (mutación Δ24). ICOVIR-5 presenta muy buena capacidad oncolítica *in vitro* y en modelos preclínicos. E2F1 es activo y regula la expresión de diversos genes en NB de alto riesgo, tanto en casos MYCN positivo como negativo, lo que sugiere que ICOVIR-5 podría funcionar en el tratamiento de estos tumores.

La administración intravenosa (IV) de adenovirus oncolíticos en pacientes con tumores metastásicos ha demostrado la incapacidad de los virus para localizarse en las metástasis. Nosotros abordamos esta limitación utilizando las propiedades que presentan las células madre mesenquimales (MSCs) para integrarse en el estroma tumoral después de ser infundidas por vía IV. Al igual que otras células madre de tejidos adultos, las MSCs tienen la capacidad de migrar a zonas tumorales, áreas de isquemia y de inflamación. La expresión de algunas quemoquinas y de integrinas parece fundamental a la hora de explicar esta capacidad. En diferentes modelos preclínicos se ha demostrado la capacidad de las MSCs para migrar a tumores primarios, metástasis en órganos, e incluso en tumores intracraneales. Este tropismo protumoral se ha usado para administrar diversos tratamientos como genes suicidas, drogas citotóxicas o moléculas inmunomoduladoras. La combinación entre MSCs y adenovirus oncolíticos se ha probado en modelos preclínicos de cáncer de ovario, de metástasis carcinomatosas pulmonares, y de gliomas. Además de la capacidad de localización, las MSCs permiten la erplicación adenoviral, y protegen al virus oncolítico de la presencia de anticuerpos neutralizantes y de la respuesta innata durante las primeras horas tras la infusión IV.

Basándonos en todo lo anterior, nuestra estrategia consiste en la infusión IV de MSCs autólogas infectadas con ICOVIR-5. A este medicamento lo denominamos Celyvir. Tratamos 4 niños a los que administramos como mínimo 2 infusiones de Celyvir, comenzando a dosis bajas ($3x10^5$ por Kilo), y alcanzando una máxima de 10^6 por Kilo. La cantidad de partículas virales por células fue de aproximadamente $2x10^4$. La tolerancia fue muy buena, observando fiebre autolimitada, y elevación de transaminasas en un caso. No detectamos ninguna otra toxicidad. La presencia de ICOVIR-5 fue detectada mediante PCR en sangre y orina en algunas muestras. El título de anticuerpos antiadenovirus se positivizó tras las infusiones en todos los casos. Pudimos detectar la presencia de viriones de ICOVIR-5 en un aspirado de médula ósea, indicando que Celyvir había alcanzado áreas de metástasis. Los datos de la baja toxicidad, escasa cantidad de virus detectado y la localización anatómica apoyan la hipótesis de que la toxicidad del virus se localizó en las zonas anatómicas en las que se asentó Celyvir, consiguiendo altas concentraciones locales pero no sistémicas. Un paciente alcanzó una respuesta clínica casi completa. Fue el único caso en el que pudimos objetivar un incremento significativo en el número de linfocitos T CD8 circulantes. Nuestra interpretación es que Celyvir pudo haber actuado como un adyuvante para estimular una respuesta inmune que participó en la eliminación de las células tumorales. Este concepto no es nuevo en el campo de la viroterapia antitumoral, y se ha confirmado en modelos preclínicos (Qiao et al., 2008).

Esta primera experiencia publicada ha seguido incrementándose en el último año, en el marco de un programa de uso compasivo, aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitario Niño Jesús de Madrid, y por la AEMPS. Hemos tratado 7 niños diagnosticados de NB y uno con rabdomiosarcoma. La mayoría de ellos se encontraban en situación clínica de Recaída (n=7), mientras que uno de ellos se encontraba en situación de enfermedad refractaria. Todos los niños habían recibido, al menos, 3 líneas de terapia antes de incluirse en este estudio. La enfermedad metastásica afectaba a médula ósea (MO) y hueso. Los pacientes recibieron infusiones semanales de Celyvir. El número mínimo de infusiones fue de 6 y el máximo de 31. La dosis máxima administrada fue de 5×10^6 células por kilo (100×10^6 totales). La dosis máxima acumulada en un solo paciente fue de 1.200×10^6, que corresponden a $2{,}4 \times 10^{13}$ partículas virales totales. El único efecto adverso de las administraciones repetidas fue fiebre autolimitada de 36 horas de evolución. Los pacientes fueron evaluados tras 6 administraciones, y el resultado fue de progresión de la enfermedad en 5 casos, respuesta parcial en 1, enfermedad estable en 1 y remisión completa en 1 paciente. Las respuestas clínicas se obtuvieron a las dosis de 2×10^6 células/kilo, sin haber alcanzado la dosis máxima, lo cual sugiere que no es necesaria una dosis muy elevada para mostrar eficacia.

De los estudios que hemos podido realizar en los pacientes y en las células infundidas, hemos podido volver a comprobar que la generación de una respuesta inmune en el contexto de la infusión de Celyvir resulta fundamental a la hora de conseguir una respuesta clínica. Hemos encontrado un perfil de expresión de moléculas de adhesión y de HLA diferentes en el caso clínico que obtuvo una respuesta completa, lo que podría sugerir un papel activo de las MSCs en la respuesta, más allá de funcionar como meros vehículos celulares. Además, parte de ese perfil puede modularse en cultivo, lo que abre la posibilidad de universalizar las propiedades óptimas de las MSCs en todos los pacientes mediante manipulaciones de las condiciones del cultivo. Todos estos datos se presentarán en la ponencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso MM, Cascallo M, Gomez-Manzano C, et al. ICOVIR-5 shows E2F1 addiction and potent antiglioma effect in vivo. Cancer Res. 2007; 67: 8255-63.
- Cascallo M, Alonso MM, Rojas JJ, et al. Systemic toxicity-efficacy profile of ICOVIR-5, a potent and selective oncolytic adenovirus based on the pRB pathway. Mol Ther. 2007; 15: 1607-15.
- García-Castro J, Alemany R, Cascalló M, et al. Treatment of metastatic neuroblastoma with systemic oncolytic virotherapy delivered by autologous mesenchymal stem cells: an exploratory study. Cancer Gene Ther. 2010; 17: 476-83.
- Pesonen S, Helin H, Nokisalmi P, et al. Oncolytic adenovirus treatment of a patient with refractory neuroblastoma. Acta Oncol. 2010; 49: 117-9.
- Qiao J, Kottke T, Willmon C, et al. Purging metastases in lymphoid organs using a combination of antigen-nonspecific adoptive T cell therapy, oncolytic virotherapy and immunotherapy. Nat Med. 2008; 14: 37-44.

Changes of survival of children with neuroblastoma. The Experience of the AIEOP (Italian Association for Pediatric Hematology and Oncology)

B. De Bernardi

Giannina Gaslini Children's Hospital. Genova, Italy

Neuroblastoma is a malignant tumor which occurs almost exclusively in the pediatric age range. It originates from embryonal cells of the sympathetic nervous system, an extremely complicated network of ganglia and nervous fibers that regulate the autonomic functions of the body through the production of several adrenergic hormones, the most important of which are adrenaline and nor-adrenaline. From the clinical viewpoint, neuroblastoma comprises:

a) 20% of localized tumors, that may be cured by surgery alone,
b) another 20% of localized, but inoperable tumors,
c) 45% of tumors presenting with a metastatic pattern, mostly involving the bone marrow and skeleton,
d) 7-8% of tumors diagnosed in the first year of life with a metastatic pattern, but capable to regress spontaneously (a unique phenomenon in oncology).

From the biological viewpoint, neuroblastoma presents an extremely varied combination of genetic anomalies (the most relevant example is the amplification of *MYCN* oncogene), some of which influence both prognosis and therapeutic approach. Since some decades, neuroblastoma is the object of an extensive scientific research as witnessed by an incredible number of scientific publications. It has in fact achieved the role of model for the research aiming to detect the mechanisms, which are at the basis of the tumoral behavior. For this reason, in the field of oncology neuroblastoma's importance is much greater considering its scars numerousness.

Neuroblastoma represents 9% of the tumor diagnosed in the age range comprised from 0 to 15 years, preceded in frequency by acute leukemia (30%) and tumors of the central nervous system (22%) (Fig. 1). With the latter, neuroblastoma is the tumor most that less benefited of the extraordinary progress occurred in treatment of childhood malignancies for which the possibility of cure has progressively increased from less than 20% to above 75%. It is commonly believed in fact that the cure rate of neuroblastoma does not overcome 50%, thus justifying the popular attribution of "black sheep" among pediatric tumors.

The reason of the low chance of cure stands in the difficulty of treating effectively patients with inoperable and disseminated disease, representing above 60% of all cases. The opinion that neuroblastoma has had less improvement than other childhood tumor is based however on few publications. It therefore appears of some interest the recent report of the Italian Neuroblastoma Group published in J Clin Oncol. The data of the article demonstrate that the results of treating neuroblastoma did improve remarkably in the last 40 years in Italy, although they do not reach those obtained with lymphoma, leukemia and nephroblastoma. The achievement of these results is based on the contribution of the Centers of Pediatric Oncology adhering to AIEOP (Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica), under the coordination of the multidisciplinary team of the Giannina Gaslini Children's Hospital, located in Genova.

The Italian Neuroblastoma Group has been founded in February 1976, as the first Italian Oncologic Group devoted to a

TABLE 1. Some publications on pediatric tumors from the period: 2000-2010.

Neoplasia	#
Neuroblastoma	1.795
Acute leukemia	724
Non-Hodgkin's limphoma	127
Hodgkin's limphoma	110
Rhabdomyosarcoma	63

**from PubMed*

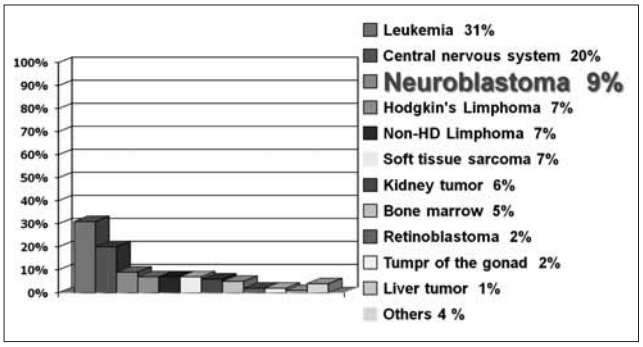


FIGURE 1. Prevalence of various pediatric cancers.

Rev Esp Pediatr 2012; 68(Supl. 3): 243-246

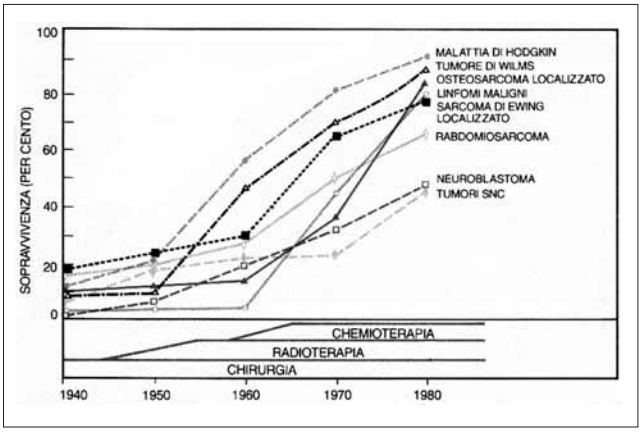


FIGURE 2. Improvement in survival in childhood cancer (Hammond, 1986).

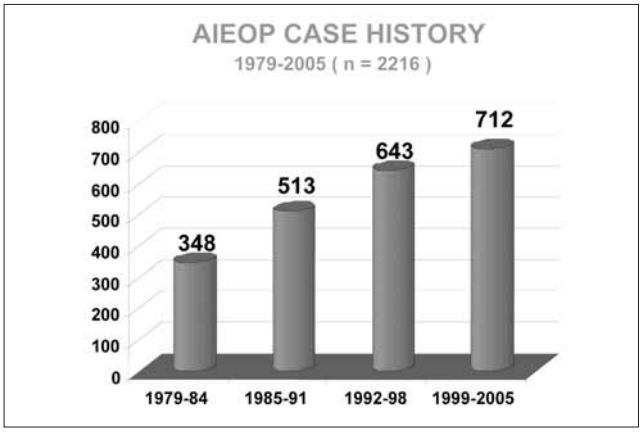


FIGURE 3. New neuroblastoma diagnosis in four consequent periods.

pediatric tumor. A special moment in the life of the Group has occurred in the first year of the 80's when the crucial importance of the biological characterization of the tumor for prognostic and therapeutic purpose became evident. This led to organize the systematic analysis of all tumors at time of diagnosis. The problem has been brilliantly solved in Italy by assigning to a unique laboratory the duty of performing these complicated studies for all Italian patients. The choice was to elect the Laboratory of Advances Biotechnology of the Tumor Institute of Genova, under the responsibility of Gian Paolo Tonini. The remarkable economical commitment required by the decision was and supported by the Italian Neuroblastoma Association.

The study has analyzed a total of 2,216 children with neuroblastoma younger then 16 years, newly diagnosed at the Italian Centers participating in the AIEOP in a 27-year (1979-2005). To detect changes in survival overtime, the study period was divided in four sub-periods and analyzed: a) numerousness of patients, b) biological and clinical characteristics, c) response to therapy, and d) results of treatment.

A first observation relates to patient recruitment that increased constantly and significantly overtime from 58 to 102 new cases/year (Fig. 3), as a consequence of the growing adhesion of the Italian Pediatric Oncology Centers.

Figure 4 correlates age at diagnosis with the disease extension (stage). No differences among stages were detected in the first 18 months of life (characterized by better outcome), while in the subsequent age ranges the stage with inoperable and disseminated disease clearly prevailed.

CLINICAL COURSE

The median observation time was 7 years (range, 0 days - 28 years).

a) Adverse events and survival

858 of the 2.216 registered patients (39%) died, of whom 779 for disease, 73 of therapy-related toxicity, 6 of second tumors.

b) Survival

The overall survival at 10 years from diagnosis was 55% and was influenced significantly by the stage of disease (Fig. 5) and patient age at diagnosis.

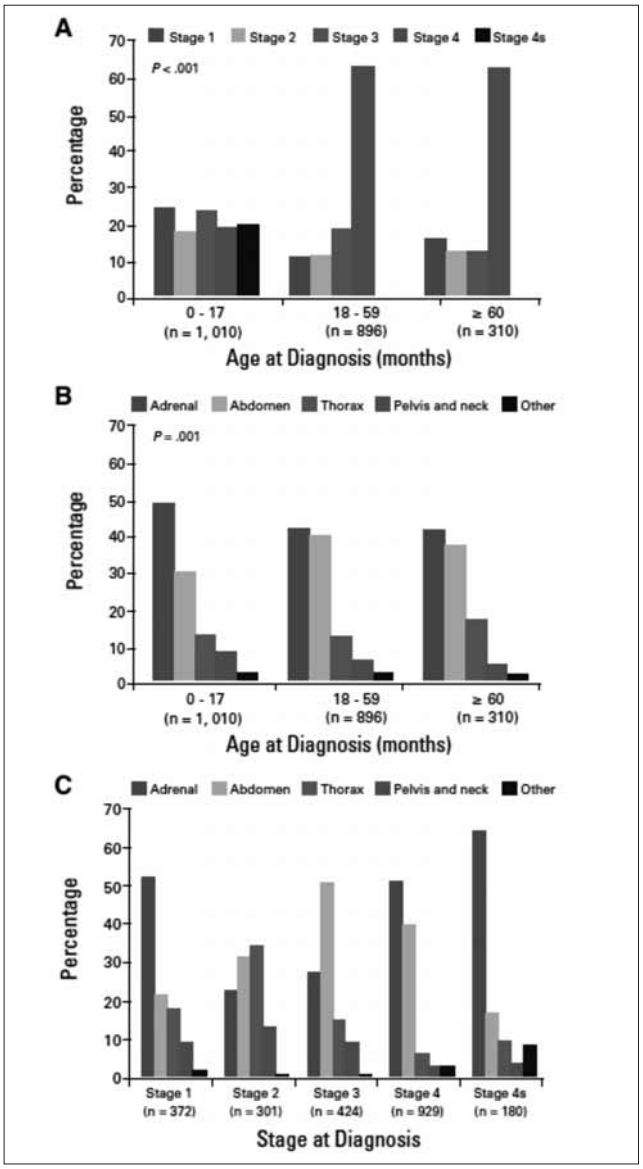


FIGURE 4. Prevalence of different stages in their age of diagnosis.

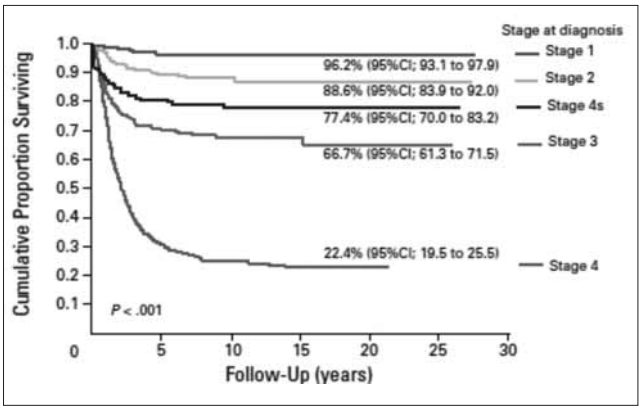


FIGURE 5. Survival in relation to stage of disease and diagnosis.

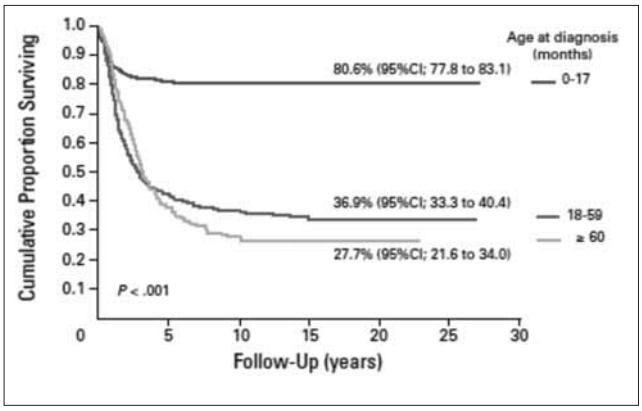


FIGURE 6. Survival to the age of diagnosis.

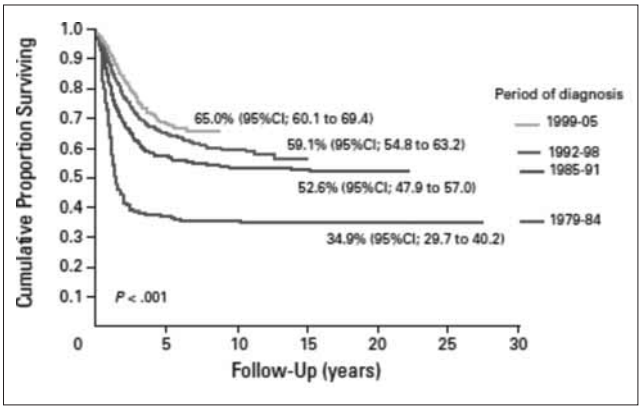


FIGURE 7. Survival in four consecutive periods.

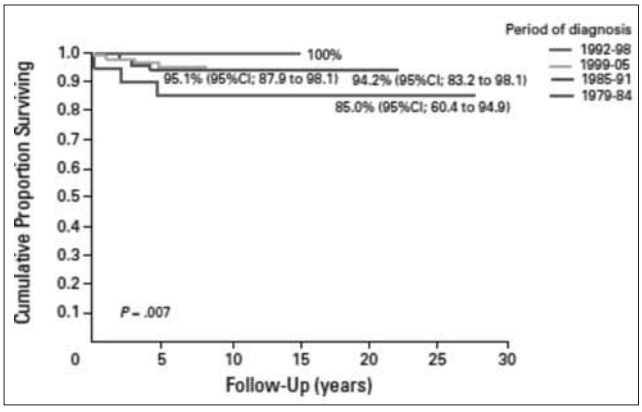


FIGURE 8. Survival of patients with stage 1 in four consecutive periods.

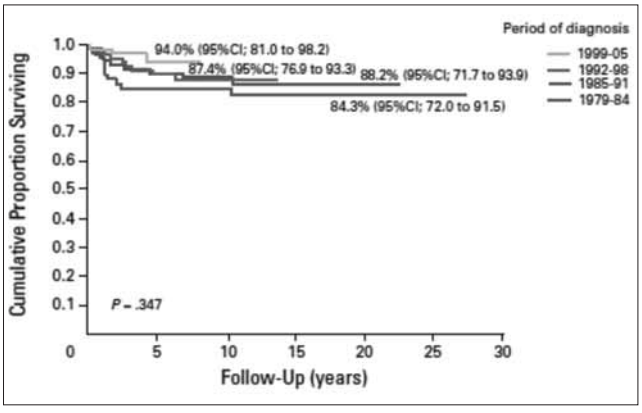


FIGURE 9. Survival of patients with stage 2 in four consecutive periods.

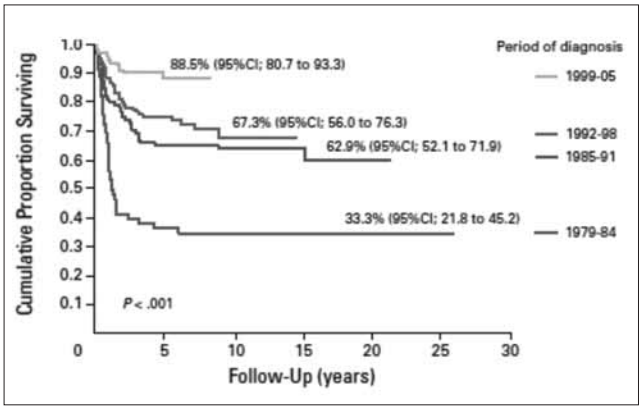


FIGURE 10. Survival of patients with stage 3 in four consecutive periods.

c) Change of survival in relation to period of diagnosis

The percentage of survival increased significantly from 35% to 65% along the four sub-periods (Fig. 7). For stage 1 and 2, survival increased from 85% to 100% and from 84% to 94%, respectively (Fig. 8, 9). Likely, the progressive refinement of surgical technique and supportive care has played a major role for these patients. For stage 3, we have registered the most remarkable increase in survival, from 33% to 88% (Fig. 10), attributable to the use of progressively intense chemotherapy and, for sure, to surgeons' ability. Less evident has been the improvement for stage 4 patients, which increased from 6% to the 26% from the first to the second sub-period, due to the use of intensified chemotherapy and the refinement of supportive therapies, but has remained stable in the subsequent sub-periods (Fig. 11). For stage 4S patients (disseminated disease with tendency to spontaneous regression in the first year of life), we registered a moderate increase

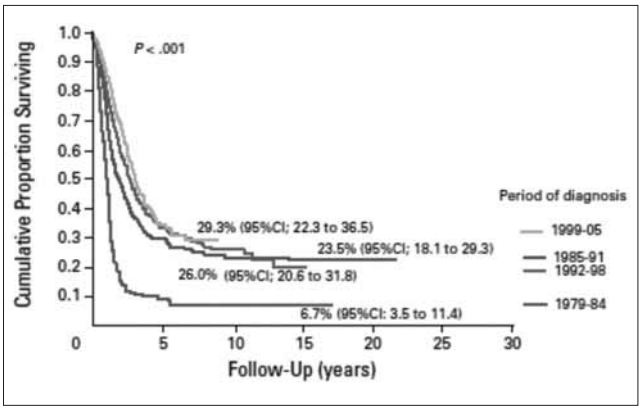


FIGURE 11. Survival of patients with stage 4 in four consecutive periods.

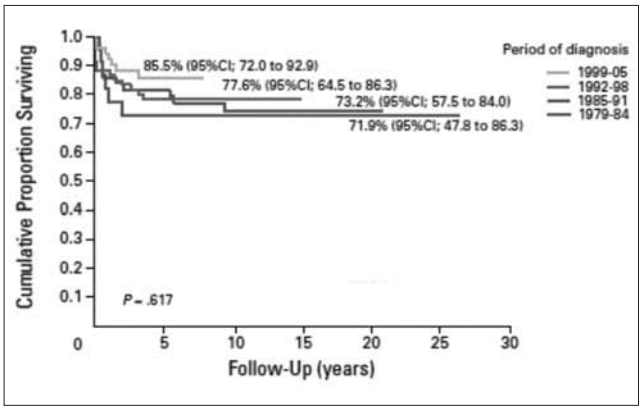


FIGURE 12. Survival of patients with stage 4s into four consecutive periods.

of survival, from 72% to 85% (Fig. 12), attributable to the improved nutritional and respiratory support.

RISK OF A SECOND MALIGNANT NEOPLASIA

With an observation median time of eleven years, a total of 21 patients developed a second tumor, even though only 6 of them died of that. The risk of our patients of developing such an event at 20 years from diagnosis has been 8,5% times greater than normal population. The tumor more often encountered was thyroid carcinoma (8 instances, all surviving) for which total body irradiation (TBI) administered in the context of a mieloablative chemotherapy regimen has played an evident role. Eight patients developed leukemia (5/8 died), probably in relation with the high-dose of alkylating drugs received.

CONCLUSIONS

The data reported clearly document an increase of survival for the Italian children diagnosed with neuroblastoma. The improvement has regarded all stages of the disease, but has been especially important for cases with initial inoperable disease without metastases. The prolonged observation of long-term survivors has also documented an increased risk of developing a second malignant neoplasia for which a major role have played TBI and high-dose chemotherapy.

The increment of survival documented cannot be considered sufficient. Presently, the majority of children with disseminated disease diagnosed in age greater than 1 year die of disease, confirming that neuroblastoma remains the most lethal among pediatrics tumor. Clearly, the possibility to improve results for these patients resides on clinical and biological research, aiming to identify the intimate mechanisms of tumor behavior and design more effective treatments.

FIGURE 13. Patient with stage 4s.

Actividad del grupo europeo y avances biológicos en el tratamiento

A. Cañete Nieto

Oncología pediátrica. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Antes del año 1994, los ensayos clínicos en neuroblastoma en Europa se realizaban a nivel nacional y no en todos los países, con un reclutamiento lento de pacientes y, generalmente, ofreciendo resultados no concluyentes dado el escaso número de pacientes. Fue entonces cuando un grupo de países europeos (Italia, Francia, Gran Bretaña y España) se unieron formando en Grupo Europeo de Neuroblastoma (ESIOP) y lanzaron un primer estudio multicéntrico para el neuroblastoma localizado, cuyos objetivos eran dos: 1/ demostrar que el neuroblastoma localizado se podía tratar sólo con resección quirúrgica y 2/ conocer las características biológicas del mismo. A partir de ahí, la colaboración se intensificó y en 1998 se estableció formalmente el grupo, con unos estatutos y 12 países miembros. En la actualidad, SIOPEN consta de 20 países y se reclutan alrededor de 700 pacientes con neuroblastoma al año en los diferentes estudios. Los objetivos de SIOPEN son:

- Mejorar la superviviencia de pacientes con neuroblastoma adaptando una estrategia adaptada al riesgo.
- Mejorar la supervivencia de pacientes con neuroblastoma de alto riesgo y asegurar la calidad de vida óptima en niños con riesgo bajo e intermedio.
- Organizar estudios fase III bien diseñados para el tratamiento de las diferentes subpoblaciones de neuroblastoma identificados por criterios clínicos y biológicos.
- Diseñar y coordinar estudios iniciales sobre nuevas terapias en neuroblastoma.
- Diseñar y coordinar pruebas diagnósticas en neuroblastoma.
- Establecer una Red de Investigación europea en Neuroblastoma.
- Educar a médicos, enfermeros, profesionales de la salud, científicos y padres sobre el neuroblastoma: su estudio y tratamiento.
- Interactuar con otros grupos internacionales implicados también en esta enfermedad (Children s Oncology Group, Japan, Australia, Germany).

Además de los estudios clínicos, el principal avance del Grupo Europeo de Neuroblastoma ha sido el establecimiento de Comités o Grupos de Trabajo en las diferentes disciplinas implicadas en esta enfermedad. Estos comités han diseñado "Standard operating procedures" o procedimientos estándar con una calidad garantizada para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad, que ha aumentado enormemente la calidad asistencial de los niños afectos de neuroblastoma en los distintos países miembros. Los podemos clasificar en Comités Clínicos (Medicina Nuclear, Radiología, Cirugía, Farmacología, Inmunoterapia) y Comités relacionados con la biología tumoral (Biología, Inmunocitología, Patología, EMR).

En esta sesión vamos a resumir la actividad del grupo europeo desde su constitución formal, tanto en lo que se refiere a ensayos clínicos como a actividad de los Comités y estrategias futuras, en las que los avances biológicos de la última década desempeñan un papel fundamental.

LA ACTIVIDAD DEL GRUPO EUROPEO ENTRE 1995-2010

Grupo de bajo riesgo

Se consideran pacientes de bajo riesgo aquellos que se presentan con neuroblastomas localizados (estadios 1 y 2 INSS) y lactantes con neuroblastoma sin amplificación del oncogen N-myc, con tumores irresecables o estadios 4s/4 del INSS.

1. Neuroblastoma localizado extirpable: LNESG 1 Y LNESG2

El primer estudio SIOPEN (ESIOP entonces) data de 1995. Hasta 1999 se registraron 905 pacientes de 9 países europeos. De ellos, 747 fueron neuroblastomas localizados, de los que 616 fueron elegibles para el estudio y 124 para el ensayo que intentaba demostrar que los pacientes con neuroblastoma estadio 2 sin amplificación del N-myc podían curarse sin quimioterapia, sólo con la cirugía inicial. La supervivencia global a 36 meses de los pacientes con estadio 1 es 99,2% con una tasa de recaída de 4,7% a los 3 años (IC: 2,2-7,2) y significativamente más baja que para los estadios 2 (p=0,0004). La supervivencia global de los pacientes con estadio 2 fue del 94,8% a 3 años, (IC: 90,7-98,9) confirmando la hipótesis del ensayo. El segundo estudio (LNESG2) cerrado recientemente tiene por objetivos reproducir los mismos resultados, recoger más información sobre datos biológicos que puedan tener importancia pronóstica en este grupo. Ha recogido 350 pacientes, de los que nuesro país ha sido el tercero en reclutamiento. Los datos están en fase de análisis, habiéndose decidido en la última reunión del grupo continuarlo como un registro. Las principales aportaciones de estos dos estudios han sido la descripción de los factores de riesgo quirúrgico o guiados-por-imagen (FRGI) y la clasificación histopronóstica.

2. Lactantes con neuroblastoma: INES 99.1 Y 99.2

Los lactantes con neuroblastomas irresecables o con metástasis hepáticas, piel y/o médula ósea tienen un pronóstico excelen-

Rev Esp Pediatr 2012; 68(Supl. 3): 247-250

te. En el estudio europeo INES 99.1 (lactantes con neuroblastoma irresecable sin amplificación de *MYCN)* se reclutaron 120 pacientes de los cuales la supervivencia a los cinco años y la supervivencia libre de acontecimientos fue 100 ± 1% y 90 ± 3% con un seguimiento medio de hasta 6,1 años (intervalo 1,6-9,1). La quimioterapia de primera línea a bajas dosis sin antraciclinas es efectiva en un 61% de los pacientes que presentan neuroblastoma irresecable y sin amplificación de *MYCN*, obteniendo unos índices de supervivencia excelentes. Los lactantes con estadio 4s con síntomas amenazantes para la vida o órganos vitales (INES 99.2) recibieron quimioterapia inicial con VP/Carbo. Los 125 niños tratados en el ensayo 99.2 tuvieron una supervivencia global (OS) a los dos años de un 97,6% sin diferencias entre los pacientes asintomáticos y sintomáticos (97,7 *v* 97,3%), pacientes sin o con tumores primitivos irresecables (96,8 *v* 100%), y pacientes sin o con escintigrafia de hueso positiva sin anormalidades radiológicas (97,2 *v* 100%). Las conclusiones aportadas por ambos estudios entre 1999 y 2004 permiten considerar una desescalada terapeútica en este grupo de pacientes.

Grupo de riesgo intermedio

Es este un grupo no muy numeroso en el que se incluyen principalmente niños mayores de 1años con enfermedad no metastático irresecable, lactantes con metástasis en SNC, pulmón, pleura y hueso (demostrado por radiología simple). Estos grupos de pacientes alcanzan una supervivencia alta con quimioterapia convencional ± cirugía.

1. Lactantes con neuroblastoma metastático en hueso, SNC, pulmón = INES 99.3

Los 45 niños tratados en el ensayo 99.3 tuvieron una OS a los 2 años de 95,6%. Ningún paciente falleció por complicaciones de la quimioterapia o cirugía. Lactantes con enfermedad diseminada en estas localizaciones sin amplificación de *MYCN* tienen una supervivencia excelente con quimioterapia convencional de intensidad moderada y con cirugía, evitando la agresividad terapeútica que supone la megaterapia con rescate de progenitores hematopoyéticos en una población frágil (lactantes).

2. Niños mayores de 1 año con Neuroblastoma irresecable, no amplificado = EUNS

Abierto entre 2001-2006, reclutó 164 pacientes, que recibieron 6 ciclos de quimioterapia (3 de carboplatino-etopósido y 3 de CADO) y cirugía diferida del tumor primitivo, sin más tratamiento local ni consolidación con megaterapia. La supervivencia global (OS) a los 5 años y la supervivencia libre de acontecimientos (EFS) de todo el grupo entero fueron respectivamente del 79% y 68%. La edad y la histología han emergido como factores pronósticos más importantes para la OS y EFS. Estos resultados son similares a las conclusiones del INRG y se han aplicado en el estudio siguiente.

Grupo de alto riesgo

En el año 2002 se activó el primer estudio europeo sobre pacientes con neuroblastoma de alto riesgo (mayores de un año con metástasis o estadios 2 y 3 con amplificación del oncogen N-myc). En el año 2004 se modificó para permitir la inclusión de lactantes que presentaban tumores con NMA y que en el estudio 99.4 habían conseguido una supervivencia mala (OS 20%) con una estrategia que incluía megaterapia con rescate de progenitores hematopoyéticos precedida de quimioterapia de inducción de intensidad moderada y cirugía diferida.

Se sabe que este grupo de pacientes, que además es el más frecuente, aún se enfrentan a un pronóstico muy malo. Este estudio incorpora un régimen de quimioterapia de inducción más intensivo con un tratamiento de soporte crucial para evitar muertes por complicaciones y retrasos en la quimioterapia, un mayor control local de la enfermedad con una cirugía diferida agresiva y radioterapia sobre lecho tumoral, un mayor control de la enfermedad metastática mediante el empleo de la mieloablación, aleatorizando los dos regímenes de acondicionamiento más usados (BUMEL frente a CEM) y un tratamiento de mantenimiento que incluía no sólo el tratamiento diferenciador con ácido 13-cis-retinoico sino también la inmunoterapia. El estudio contaba con tres aleatorizaciones, una en cada parte del tratamiento, de las cuales ya se han cerrado dos. Además, el ensayo implicaba el trabajo combinado de los diferentes Comités para ejercer un buen Control de Calidad. En particular, hay que destacar que en la "apuesta" por incorporara la inmunoterapia fue decisivo en el año 2001 una campaña de financiación llevada a cabo en todos los países europeos participantes, por Asociaciones de Afectados e investigadores para producir el anticuerpo monoclonal, ch14.18, que no estaba disponible en el mercado ni había interés por las compañías farmaceúticas en su desarrollo. Durante estos años, los investigadores europeos se han enfrentado a obstáculos mayores para llevar a cabo este tratamiento, que finalmente estuvo disponible en nuestro país en el año 2010.

En Septiembre del 2011 se habían reclutado 1.748 pacientes y se han resuelto dos de las tres aleatorizaciones planteadas: En la primera (R0), publicada en el año 2010 en el *Journal of Clinical Oncology*, se demuestra que los pacientes que reciben G-CSF durante la inducción presentan menos complicaciones infecciosas, días de hospitalizacion e misma eficacia para la aféresis que los pacientes que no lo reciben. En Octubre del 2010 se consiguión un hito importante al aconsejar el Comité de Expertos Independientes que controla el protocolo que se cerrara la segunda aleatorización (R1), ya que el regimen BUMEL era más eficaz en cuanto a mayor eficacia, mejor supervivencia (3-years BUMEL EFS 49% vs. CEM 33%) y menor toxicidad que el regimen CEM para el acondicionamiento en la megaterapia. La tercera aleatorización (R2) sobre la inmunoterapia sigue en marcha modificada en Julio del 2009, tras los resultados del ensayo del Children s Oncology Group sobre la superioridad de la misma asociada al tratamiento de mantenimiento con el ácido 13-cis-retinoico frente al tratamiento diferenciador exclusivo. Así, desde Julio 2009 todos los pacientes se tratan con el tratamiento diferenciador y ch14.18, aleatorizando el uso de Il-2 a dosis altas, subcutánea. En este momentos, este tratamiento está disponible en Australia, Austria, Bélgica, Dinamarca, Francia, Irlanda, Israel, Italia, Noruega, Reino Unido y España. En nuestro país hay más de 15 pacientes aleatorizados y el estudio sigue abierto. Se planea introducir una nueva modificación con una cuarta aleatorización (R3) sobre la quimioterapia de inducción, comparando la actual (Rapid-Cojec) con el régimen americano modificado, basado en el N7 del MSKCC.

Avances biológicos en el tratamiento: Aplicación a las estrategias futuras en SIOPEN

Con el cierre del INES en el año 2005, SIOPEN inició la preparación del estudio siguiente en unos años en los que han tenido lugar unos acontecimientos fundamentales a la hora de determi-

nar el desarrollo de ensayos clínicos en Oncología Pediátrica,y, en concreto en neuroblastoma:

1. La implementación de la Directiva Europea del 2001 para pediatría en el año 2006 que ha incrementado de forma exponencial las dificultades para realizar ensayos clínicos no comerciales en subgrupos pequeños de pacientes con enfermedades que requieren el uso de medicamentos "huerfanos" o "fuera de indicación" para su curación.
2. El desarrollo espectacular de las técnicas de biología molecular pangenómicas y su aplicación a la investigación clínica traslacional, incorporándolas de forma prospectiva en los nuevos estudios.
3. El intercambio cada vez más frecuente e intenso con otros grupos cooperativos que ha fructificado en el establecimiento del consorcio International Neuroblastoma Risk Group (INRG), definiendo no sólo grupos de riesgo (INRG), nuevo sistema de estadiaje prequirúrgico (INRGSS), parámetros biológicos (Ambros), y, en esta primavera, de nuevos criterios de respuesta (MIBG, MO, tumor local).
4. El incremento exponencial de nuestro conocimiento sobre nuevas vías moleculares del cáncer, tanto de la célula tumoral como de su entorno. Esto ha permitido el desarrollo de nuevos fármacos diana a testar en grupos cada vez más reducidos de pacientes, con las dificultades que supone a la hora de elegir qué fármacos desarrollar, cuál es el modelo y combinación adecuada y cuál la población diana.

LINES 2011

Es un ensayo complejo en el que se incluyen 11 grupos de tratamiento, uno de ellos aleatorizado, que pretende disminuir la intensidad terapeútica en pacientes con neuroblastoma de riesgo bajo e incrementarla en aquellos con enfermedad más desfavorable. Los puntos 1 y 2 están directamente implicados en su génesis. Acabado de diseñar en octubre del 2010, oficialmente está autorizado en el país del promotor (España) desde Julio 2011 y está en vías de autorización en el resto de países europeos, siendo Italia el segundo país que podrá abrirlo en marzo del 2012. Hasta el momento actual en España hay una decena de centros en fase de apertura (firma de contratos pendiente) y un paciente reclutado. Esta demora en la apertura de un ensayo de estrategia individualizada según el tipo de riesgo, en el que se usan fármacos habituales en Oncología Pediátrica, bien conocidos por los médicos tanto en cuanto a su eficacia como toxicidad es un ejemplo claro de los problemas reflejados en el punto 1.

Si en el pasado, en Europa, el tratamiento se estratificó según el estadio del tumor definido por el sistema de estadiaje internacional del Neuroblastoma (INSS), un corte de edad a 12 meses y el estatus del oncogen-Nmyc en las células tumorales; en el momento actual el LINES se basa en el tratamiento en función de la nueva Clasificación Internacional de Grupos de Riesgo en Neuroblastoma (INRG), que incluye el nuevo sistema de estadiaje (INRGSS) basado en FRDI, un nuevo corte de edad en 18 meses y las características biológicas del tumor para tumores de riesgo bajo (perfil genómico) o histológicas (grado de diferenciación) en tumores de riesgo intermedio. El criterio INRG posibilita la clasificación de casi todos los tumores neuroblásticos, pero no considera los datos de estudios pangenómicos más actuales, basados en array-CGH, que indican que cualquier alteración cromosómica recurrentemente observada en neuroblastoma está asociadas con un pronóstico pobre, además de las alteraciones ya citadas en el INRG. En realidad, el INRG considera el estatus del cromosoma 1p o 11q, pero no alteraciones segmentarias que ocurren en otras regiones cromosómicas alteradas en neuroblastoma. Sin embargo, los análisis adicionales claramente demuestran que la existencia de alteraciones segmentarias de los cromosomas 1p, 11q y/o 17q pueden combinarse para definir un perfil genómico segmentario con un impacto pronóstico mayor que el estatus aislado de 1p u 11q. Es más, publicaciones recientes demuestran claramente el impacto pronóstico de cualquier alteración segmentaria en NB. Hasta hace poco, ninguna técnica era suficientemente fiable y robusta ni era fácilmente accesible para definir el estatus en todos de la mayoría de alteraciones cromosómicas recurrentes en un entorno clínico. La llegada de la técnica de MLPA ahora posibilita el análisis de todos los tumores neuroblásticos para definir un perfil multi-genómico cuando el array-CGH no esté disponible. Por lo tanto, se justifica así que se considere todas las regiones cromosómicas recurrentes en la definición de tipo genómico segmentario en neuroblastoma, que están asociadas con un alto riesgo de recaída. Este perfil "multi o pangenómico" definido arriba se usará para la estratificación de los pacientes de bajo riesgo en este estudio. El LINES está incluido en el proyecto europeo de desarrollo de ENCCA, como ejemplo de enfermedad en la que se puede aplicar biomarcadores clínicos (INRGSS) y biológicos (perfil genómico) para desarrollar una terapia individualizada.

Grupo de pacientes de muy alto riesgo

Los puntos 3 y 4 hacen referencia a los subgrupos de pacientes de peor pronóstico: nos referimos a los pacientes que se consideran de MUY ALTO RIESGO, bien porque la respuesta inicial al tratamiento es pobre y/o lenta (paciente malos respondedores y/o refractarios) o porque han recaído tras haber conseguido un control inicial de la enfermedad. En este caso, es fundamental definir exactamente con un lenguaje común lo que se considera una respuesta adecuada, con biomarcadores que reflejen la situación de la enfermedad. Los Comités de MO y Medicina Nuclear han estado trabajando en colaboración con los otros grupos cooperativos en los últimos años para definir mejor las características de los pacientes de muy alto riesgo (en función de la biología y del score de MIBG). En cuanto al cuarto punto, tanto el COG como SIOPEN están desarrollando nuevas estrategias en el diseño de estudios fase I y II con nuevos fármacos, utilizando estrategias tipo "pick the winner-drop the loser", con nuevos diseños estadísticos que permitan realizar ensayos en poblaciones muy pequeñas, con un "backbone" específico de terapia (nuevos quimioterápicos como temozolamida y campotectinas que han demostrado respuestas en enfermedad avanzada) al que añadir nuevos fármacos "diana": antiangiogénicos, fármacos que alteran la estabilidad de la oncoproteína N-myc, Anti-ALK, PI3K, mTor, etc. La inmunoterapia ha emergido con nuevas estrategias destinadas a incrementar la eficacia inmunomoduladora de los anticuerpos existentes, disminuir su toxicidad, explorar nuevas vías (inmunocitoquinas, anti-idiotipos y vacunas, combinación con estrategias que incorporan el transplante de intensidad reducida haploidéntico, etc.). Tanto el grupo europeo como el grupo americano se está esforzando por lograr una adecuada regularización y comercialización de los dos clones terapéuticos de ch14.18, por parte de la EMEA y de la FDA. Las terapias que incorporan MIBG a dosis terapeúticas están desarrollándose en Estados Unidos y en Europa, donde se va a incluir en un nuevo estudio para pacientes re-

TABLA 1. Referencias de interés.

Autor y referencia	Título
De Bernardi B. *Br J Cancer. 2008; 99: 1027-33*	Treatment of localised resectable neuroblastoma. Results of the LNESG1 study by the SIOP Europe Neuroblastoma Group.
Cecchetto G. *J Clin Oncol. 2005; 23: 8483-9.*	Surgical risk factors in primary surgery for localized neuroblastoma: the LNESG1 study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group.
Rubie H. *J Clin Oncol. 2011; 29: 449-55*	Excellent outcome with reduced treatment in infants with nonmetastatic and unresectable neuroblastoma without MYCN amplification: results of the prospective INES 99.1.
De Bernardi B. *J Clin Oncol. 2009; 27: 1034-40.*	Excellent outcome with reduced treatment for infants with disseminated neuroblastoma without MYCN gene amplification.
Canete A. *J Clin Oncol. 2009; 27: 1014-9.*	Poor survival for infants with MYCN-amplified metastatic neuroblastoma despite intensified treatment: the International Society of Paediatric Oncology European Neuroblastoma Experience.
Ladenstein R. *J Clin Oncol. 2010; 28: 3516-24*	Randomized Trial of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor during rapid COJEC induction in pediatric patients with high-risk neuroblastoma: the European HR-NBL1/SIOPEN study.
Ladenstein R. *American Society of Clinical Oncology (ASCO) Meeting 2011, June 5th, in Chicago (US).*	Busulphan-Melphalan is the Superior Myeloablative Therapy (MAT) for High Risk Neuroblastoma: Results from the HR-NBL1/SIOPEN Trial.
London WB. *J Clin Oncol. 2011; 29: 3286-92*	Clinical and biologic features predictive of survival after relapse of neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group project.
Ambros P. *Clin Cancer Res. 2011; 17: 792-804.*	A multilocus technique for risk evaluation of patients with neuroblastoma.
Moroz V. *Eur J Cancer. 2011; 47: 561-71*	Changes over three decades in outcome and the prognostic influence of age-at-diagnosis in young patients with neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group Project.
Ambros P. *Br J Cancer. 2009; 100: 1471-82*	International consensus for neuroblastoma molecular diagnostics: report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Biology Committee.
Cohn S. *J Clin Oncol. 2009; 27: 289-97*	INRG Task Force. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report.
Monclair T. *J Clin Oncol. 2009; 27: 298-303*	The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report.
Bagatell R. *J Clin Oncol. 2009; 27: 365-70.*	Significance of MYCN amplification in international neuroblastoma staging system stage 1 and 2 neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group database.
Yu A. *N Engl J Med. 2010; 363: 1324-34.*	Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma.
Polishchuk AL. *Cancer. 2011; 117: 4286-93*	Response, survival, and toxicity after iodine-131-metaiodobenzylguanidine therapy for neuroblastoma in preadolescents, adolescents, and adults.

fractarios o malos respondedores, con una aleatorización entre doble transplante versus MIBG terapéutica y megaterapia combinada. En cualquier caso, los estudios biológicos y de determinación de respuesta a través de biomarcadores van a ser cruciales.

CONCLUSIONES FINALES

En las últimas décadas del siglo XX hemos visto un avance muy importante en el tratamiento de los tumores neuroblásticos. Mejorar la supervivencia de estos pacientes ha sido posible gracias a:

- Una colaboración multidisciplinar que supera las fronteras geográficas
- Una combinación de los logros de la biología y la medicina aplicados al paciente individual de una manera protocolizada y sistemática.

Es necesario continuar trabajando en la misma línea, con la incorporación de todos los elementos que hemos comentado para alcanzar la curación todos los pacientes con neuroblastoma, con una intensidad terapeútica individualizada y adecuada a su nivel de riesgo.

Indicaciones de ingreso en UCI pediátrica del paciente oncohematológico crítico

D. Plaza López de Sabando[1], C. Verdú Sánchez[2]

[1]Servicio de Hemato-Oncología Infantil, [2]Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

INTRODUCCIÓN

A pesar de la considerable mejoría de la supervivencia que se ha experimentado en la Hemato-Oncología Infantil durante los últimos años y la posibilidad de hacer extensiva la indicación de trasplante hematopoyético (TPH) a cada vez un mayor abanico de patologías y situaciones, la patología hemato-oncológica continúa siendo la principal causa de muerte no accidental en la infancia y adolescencia. El desarrollo de regímenes de tratamiento más intensivos y agresivos ha sido el responsable, en gran medida, del avance en las tasas de supervivencia en los niños con cáncer. Sin embargo, estos protocolos se asocian a un mayor riesgo de complicaciones y situaciones críticas que han propiciado un aumento de la necesidad de ingreso en las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP). Otras indicaciones que requieren el ingreso en UCIP son derivadas del efecto directo de la enfermedad maligna, la toxicidad derivada del tratamiento, alteraciones metabólicas como el síndrome de lisis tumoral, hemorrágia grave… tales complicaciones son potencialmente reversibles, y con la mejoría del pronóstico de estos pacientes, el ingreso en una unidad de cuidados críticos con toda la infraestructura de soporte necesaria se considera esencial para conseguir unos buenos resultados. A principio de los años 80, el diagnóstico de cáncer era una contraindicación para el ingreso en una unidad de pacientes críticos. El desarrollo de terapias antineoplásicas más eficaces, la mejoría de la terapia de apoyo y la propia demanda de los pacientes o familiares han validado los beneficios de la terapia intensiva para estos pacientes y propiciado el cambio de punto de vista necesario para hacer a estos pacientes subsidiarios del ingreso en UCIP, hasta un punto en el que algunos estudios consideran el ingreso en UCIP un factor predictivo independiente de resultados favorables.

Actualmente, casi el 40% de los pacientes pediátricos con cáncer requieren algún ingreso en la UCIP, lo que supone aproximadamente el 3% de todos los ingresos en este tipo de unidades. La tasa de supervivencia de estos pacientes en la UCIP ha ido mejorando a lo largo del tiempo, y aunque diversos estudios arrojan distintos datos, ha llegado a describirse hasta un 80%, con contrastes sustanciales entre la diferente patología crítica. Sin embargo, la mortalidad sigue siendo considerablemente más alta que la de los pacientes pediátricos con patología no oncológica. La administración de la terapia intensiva ha de ser proporcionada, en colaboración estrecha con el equipo de Hemato-Oncología Pediátrica, por un equipo con alta experiencia en las complicaciones típicas del paciente con patología hemato-oncológica, con la infraestructura necesaria y, por supuesto, con especialización pediátrica, en los que los resultados son claramente superiores a los de los equipos con una orientación más generalista.

A continuación se describirá el estado actual acerca de las causas más frecuentes que justifican el ingreso del paciente pediátrico con patología hemato-oncológica en UCIP, el riesgo y el pronóstico asociado a los mismos, así como la definición de unos criterios de ingreso estandarizado y las distintas modalidades de ingreso.

ESTADO ACTUAL DEL CUIDADO INTENSIVO EN EL PACIENTE HEMATO-ONCOLÓGICO

- La supervivencia a corto plazo tras el tratamiento en una UCI ha mejorado.
- Los indicadores clásicos de mortalidad clásicos han perdido significación.
- Mejor entendimiento de la disfunción orgánica, en gran parte derivada de la colaboración entre intensivistas y hemato-oncólogos.
- Algunos grupos de pacientes continúan presentando una alta mortalidad: receptores de TPH alogénico con EICH grave y refractaria al tratamiento inmunosupresor, pacientes con fallo multiorgánico debido a ingreso tardío en UCIP…
- Los criterios de triaje que se usan habitualmente no son fiables.
- Es recomendable la evaluación de la evolución y de la respuesta a la terapia intensiva durante los primeros días (3-5) para valorar el tipo de respuesta del paciente y elaborar su pronóstico antes de tomar decisiones sobre limitaciones terapéuticas.
- Es necesario encontrar el equilibrio entre la aplicación de procedimientos no invasores y evitar el retraso en la administración de las terapias más agresivas.
- Es precisa la colaboración estrecha entre intensivistas y hemato-oncólogos para un enfoque global del paciente. Las decisiones acerca de la terapia de soporte vital deben ser tomadas conjuntamente, e incluir el núcleo familia-paciente.
- Es fundamental la admisión temprana en UCI.
- En situación de ingreso en UCI, ya sea como prueba para valoración posterior o bien como estado de asistencia plena, el paciente debe recibir todo el soporte necesario, incluida la administración de quimioterapia.

Rev Esp Pediatr 2012; 68(Supl. 3): 251-254

TABLA 1. Estudios de series de casos de ingreso en UCIP de pacientes pediátricos con patología oncológica y su mortalidad.

	Sivan et al. 1991		Heney et al. 1992		van Veen et al. 1996		Ben Abraham et al. 2002		Khattab. 2004	
Nº de casos	72		70		57		94		79	
Periodo	1986-1988		1984-1990		1983-1992		1989-1999		1997-2001	
Causas de ingreso	%	TM%	%	TM%	%	TM%	%	TM%	%	TM%
Fallo respiratorio	37	74	21	-	-	36	-	40	-	55
Fallo cardiovascular	24	47	27	-	-	47	-	33	-	32
Alt. Neurológica	15	90	11	-	-	37	-	31	-	-
Alt. Metabólica	-	-	12	-	-	20	-	-	-	-
Mortalidad global	51%		49%		32%		34%		43%	

TM%: tasa de mortalidad específica por causa.

CAUSAS DE INGRESO EN UCIP DEL PACIENTE PEDIÁTRICO CON PATOLOGÍA HEMATO-ONCOLÓGICA

Las causas más frecuentes de ingreso en UCIP de este tipo de pacientes son el fallo respiratorio y el shock séptico, seguidas por un grupo más heterogéneo compuesto por complicaciones neurológicas, sangrados, cuidados post-quirúrgicos, alteraciones metabólicas y otras urgencias oncológicas. En la Tabla 1 se muestra los estudios clásicos de series de ingresos pediátricos en UCI por causas y su mortalidad, global y específica. Como se puede observar, a pesar de la mejoría inicialmente descrita, actualmente las tasas de mortalidad global de estos pacientes oscilan entre el 30 y el 50%. La insuficiencia respiratoria es la causa más frecuente de ingreso en UCI del paciente con enfermedad oncológica, aunque sus implicaciones varían dependiendo de la razón causante del fallo respiratorio; aquellos pacientes que han requerido soporte ventilatorio tras una intervención quirúrgica programada o los que presentan una respuesta favorable a la ventilación no invasiva son los que presentan un mejor pronóstico. Se pueden diferenciar cinco grandes grupos de pacientes con sus causas específicas de ingreso en UCIP:

Cuidado post-quirúrgico

Es una de las causas más frecuentes, aunque habitualmente se trata de ingresos programados y no por la aparición aguda de patología crítica. Por este motivo, es el grupo que presenta una mejor supervivencia, superior al 80%. La patología neoplásica que más frecuentemente requiere este tipo de cuidados son los tumores del sistema nervioso central, los hepáticos y los urológicos. Estos pacientes precisan estabilización inmediata y recuperación tras procedimientos prolongados, monitorización compleja…Estas posibilidades de cuidado han facilitado a los cirujanos el desarrollo de procedimientos más agresivos y avanzados que pueden influir de forma positiva en la supervivencia. Es importante también destacar el papel que desarrollan los cuidados intensivos en procedimientos de soporte, como la canalización de vías centrales.

Pacientes con tumores sólidos malignos

Este grupo de pacientes es subsidiario del cuidado intensivo por varios motivos, tales como la presentación con grandes masas con síntomas compresivos asociados, que puedan causar hemorragia o fallo orgánico, aparte de los propios cuidados post-quirúrgicos. Las necesidades de cuidado dependen de la localización, el volumen tumoral, estadio de la enfermedad y la tasa de crecimiento tumoral; los tumores con crecimiento rápido son los que más probablemente pueden desarrollar complicaciones agudas graves.

Pacientes con neoplasias hematológicas

Presentan varias diferencias con el grupo anterior por la naturaleza difusa de la enfermedad que produce respuestas generales, como alteraciones de la permeabilidad capilar, coagulopatía, alteraciones metabólicas… que pueden desencadenar insuficiencia respiratoria, hipotensión, coagulación intravascular diseminada, disfunción renal o hepática…Los regímenes de tratamiento inducen una mielosupresión profunda, con un riesgo elevado de sangrado y sepsis. Son, además, enfermedades con un índice alto de proliferación que es responsable de complicaciones tales como la leucostasis, el síndrome de lisis tumoral o la coagulación intravascular diseminada. Estos pacientes presentan frecuentemente disfunción multiorgánica, generalmente secundaria a infecciones graves, por organismos oportunistas y multirresistentes. La recuperación de la patología crítica se correlaciona muy directamente con el estado de remisión de la enfermedad y con la recuperación del recuento leucocitario.

Pacientes receptores de TPH

La tasa de complicaciones graves y críticas en este grupo de pacientes puede alcanzar hasta el 40%, más frecuentes y más graves en el caso de los TPH alogénicos. Las causas más frecuente de ingreso son el distrés respiratorio, sangrado grave, sepsis, alteraciones inmunomediadas y toxicidad orgánica secundaria a los regímenes de acondicionamiento. La necesidad de ventilación mecánica y la presencia de EICH son los marcadores que predicen un peor pronóstico dentro de este grupo, especialmente si el fallo respiratorio se asocia a fallo hepático y/o renal y si la causa del mismo es una hemorragia alveolar. Los avances en el TPH han evolucionado hacia el empleo de unos regímenes menos tóxicos y más predecibles, que producen menos mielosupresión, con mejor control del rechazo del injerto, tipajes HLA más fiables y mejor terapia de soporte.

Otras causas

Se trata de un grupo heterogéneo en el que se pueden encontrar ingresos para la administración de terapias más específicas (bioterapia…) reacciones de hipersensibilidad…

POSIBLES MODALIDADES DE INGRESO EN UCIP

A continuación se describe una propuesta de posibles modelos bajo los cuales ingresarían los pacientes en una Unidad de cui-

dados críticos, y que ayudaría a definir los objetivos de dicho ingreso, así como el tipo de soporte necesario y recomendable para tales fines.

- *Estatus de ingreso convencional*: los procesos diagnósticos y terapéuticos son similares a los de los pacientes sin patología maligna, con la administración de todo el soporte necesario. Sería aplicable a pacientes con enfermedad recién diagnosticada o con enfermedad en completa remisión.
- *Prueba terapéutica en UCI*: se alza como una alternativa a la no indicación de ingreso en UCI de un paciente con cáncer. Consiste en la administración de un cuidado y tratamiento pleno por un periodo limitado de tiempo, 3 ó 5 días, tras el cual se reevalúa la situación y se define, si es necesario, nuevos objetivos. Esta opción es planteable en situaciones en las que la respuesta a la terapia o no se conoce o es indeterminada. Diversos estudios han demostrado que ninguna de las variables presentes al ingreso en los pacientes que recibieron esta modalidad de ingreso fue distinta entre los supervivientes y los no supervivientes; sólo tras 3 días, los no supervivientes tenían más y mayor disfunción orgánica que los supervivientes.
- *Admisión en circunstancias excepcionales*: se debería aplicar a aquéllos en los que existe una importante limitación de la funcionalidad, pero que es atribuible a la neoplasia maligna y que podría mejorar en respuesta a la terapia antineoplásica. Otras situaciones subsidiarias de esta modalidad de ingreso serían aquéllas en las que existen indicios de que una nueva terapia eficaz está disponible. El soporte de los pacientes acogidos bajo esta modalidad sería similar al de la prueba terapéutica en UCIP.
- *Ingreso extremo*: se usaría para resolver conflictos entre los intensivistas y los hemato-oncólogos, o entre clínicos y familiares, acerca del pronóstico y del la cualidad apropiada del nivel de cuidado. La filosofía de este tipo de admisión consistiría en 1 ó 2 días de cuidado en UCI hasta que el pronóstico fuera más evidente y facilitara la toma conjunta de una decisión.
- *Otras posibles modalidades*: a) *Ingreso preventivo*: soporte total para fases tempranas de enfermedades de alto riesgo. b) *Ingreso precoz*: soporte total, incluyendo terapias no consideradas como de soporte vital; sería aplicable para pacientes sin disfunción orgánica pero con alteraciones fisiológicas, en las que el ingreso precoz se recomienda para evitar ingresos tardíos. c) *Ingreso paliativo* para la instauración de medidas no invasivas como techo de terapia. d) *Cuidado no intensivo en UCI*, en el que no se administran terapias vitales y se aplicaría a situaciones de corta duración para conseguir un manejo óptimo y temprano. e) *Ingreso de paciente terminal*: aspecto controvertido y no recomendable.

DEFINICIÓN DE CRITERIOS DE INGRESO EN UCIP

En el momento actual se carece de una serie de criterios validados y estandarizados para la indicación del ingreso en UCIP de este tipo de pacientes, aunque muchos grupos están de acuerdo en que es necesaria su creación, tanto para optimizar el resultado de su cuidado como para un mejor manejo de los limitados recursos de los sistemas sanitarios. Clásicamente se han descrito tres modelos para establecer los criterios de ingreso en UCIP:

- *Modelo de priorización*: apoya la decisión del ingreso en el resultado previsto, concepto que elude una definición clara en todo caso. Para aplicar de forma justa este modelo sería indispensable un modelo de predicción de mortalidad válido y fiable.
- *Modelo basado en diagnósticos*.
- *Modelo basado en parámetros objetivos*.

El Sistema de Clasificación Australiano define estados del paciente con cáncer basados en los objetivos del cuidado y recomiendan que el cuidado en UCI sólo debiera ser suministrado si existe un claro beneficio en la calidad y cantidad de vida; así pues, esta clasificación determina las siguientes categorías:

1. Pacientes recién diagnosticados.
2. Pacientes en los que la curación es posible.
3. Pacientes con probable control de la enfermedad.
4,. Pacientes en los que el fallo de la terapia curativa indicaría cuidado de soporte.
5. Pacientes que requieren tratamiento paliativo.

Bajo este sistema, el cuidado intensivo se suministraría siempre a las categorías 1 y 2, se evaluaría de forma individualizada en los casos 3 y 4 y se consideraría contraindicada en la categoría 5.

En teoría los mejores candidatos para el uso de los cuidados intensivos entre los pacientes con cáncer son aquellos en el momento inicial del diagnóstico, cuando hay opciones de tratamiento con posibilidades reales de éxito, o bien cuando aparece un proceso intercurrente en un paciente sin enfermedad activa. Sin embargo, muchas situaciones críticas surgen sin tan claras indicaciones; entonces cada paciente debe ser considerado en el contexto de su propia enfermedad maligna, comorbilidad y la posibilidad de sobrevivir al proceso crítico y el tiempo necesario para recuperar el nivel de funcionalidad previo. Cuando existen insuficientes datos para predecir el pronóstico de forma fiable, es razonable iniciar el cuidado intensivo con una revaloración del estado del paciente tras 3 ó 7 días de tratamiento. Este rango de tiempo puede ser necesario para obtener los datos diagnósticos necesarios o para comprobar las respuestas iniciales a las distintas intervenciones que se hubieran adoptado. Los pacientes que muestran tener complicaciones irreversibles o que no mejoran rápidamente con la terapia definitiva tienen menos probabilidades de sobrevivir a la enfermedad crítica. Por este motivo, son muchos los que apuestan por unos criterios de ingreso en UCIP no restrictivo.

En la Tabla 2 se muestra una propuesta de criterios de ingreso en UCI para pacientes pediátricos creados por el grupo de trabajo italiano para el cuidado crítico de pacientes pediátricos con patología oncológica. Como se puede observar son criterios muy poco restrictivos y encaminados sobre todo a la detección precoz del fallo orgánico; persigue el ingreso temprano en UCIP para disminuir así la mortalidad derivada de un ingreso tardío, con fallo multiorgánico, momento en el que las posibilidades de supervivencia disminuyen claramente.

El paciente con sepsis grave o shock séptico

La tasa de mortalidad (40-55%) permanece elevada en este tipo de pacientes, consistentemente más alta que la de los pacientes no oncológicos. Las guías internacionales proponen una actuación rápida frente al deterioro hemodinámico en los pacientes sépticos, incluyendo la monitorización temprana del estado cardiovascular en pacientes con shock refractario al volumen, con monitorización invasiva en caso de que fuera necesario. La identificación a tiempo de la evolución de una sepsis hacia el shock séptico y el ingreso temprano en UCIP es de suma importancia y puede influir de forma significativa en la mortalidad. Algunos grupos de trabajo desaconsejan el empleo de fármacos vasoactivos fuera de cuidados intensivos al poderse traducir esto en un retraso en el ingreso en UCIP y por carecer generalmente de unos

TABLA 2. Signos de fallo orgánico que requieren valoración de ingreso en UCIP en pacientes hemato-oncológicos pediátricos (propuesto por Piastra M. et al.)

Fallo orgánico	Criterios de ingreso en UCIP			
Cardiovascular	Compromiso hemodinámico (ajustado por edad).			
		TAD (mmHg)	TAS (mmHg)	FC (lat./min)
	Lactantes	53	72	180
	Pre-escolares	53	75	160
	Escolares	57	83	140
	Adolescentes	66	90	125
Respiratorio	Incremento de la frecuencia respiratoria en un 30%. $SatO_2$ < 92% con FiO_2 ambiental. Presencia de signos clínicos o radiológicos de afectación pulmonar.			
Neurológico	GCS < 12 o más de 3 puntos de variación respecto al basal. Convulsiones recurrentes.			
Renal	Sobrecarga hídrica u oliguria. Desajustes electrolíticos. Necesidad de métodos de depuración extrarrenal.			
Hepático	Coagulopatía grave o encefalopatía hepática. Necesidad de soporte hepático.			

adecuados métodos de monitorización. Se debe evitar esperar hasta el desarrollo de hipotensión grave para remitir el paciente a UCIP. Los individuos con taquicardia inexplicada (habiendo descartado fiebre o agitación) y reciente disminución de la tensión arterial diastólica o con signos de hipoperfusión son los que más se beneficiarían de un ingreso precoz en UCIP.

El paciente con fallo respiratorio

Estudios recientes han mostrado una mejoría en la supervivencia de los pacientes hemato-oncológicos pediátricos que han requerido ventilación mecánica convencional; se ha confirmado también la eficacia de la técnicas de ventilación no invasiva con presión positiva (VNI) en los casos con SDRA. En dichos estudios se ha descrito que hasta el 56% de los niños con SDRA podrían ser tratados eficazmente con VNI, evitando la intubación endotraqueal y las complicaciones asociadas; abogan también por una intervención rápida, ante los primeros signos de deterioro de la función respiratoria (ver Tabla 2).

FACTORES PRESENTES AL INGRESO EN UCIP RELACIONADOS CON EL PRONÓSTICO

Los sistemas clásicos de puntuación o valoración del riesgo de mortalidad en pacientes con patología crítica –PSI (physiologic stability index), TISS (therapeutic intervention score system), APACHE, PRISM (pediatric risk of mortality)…– se han mostrado inadecuados para el paciente hemato-oncológico, pues subestiman la mortalidad observada en estos individuos. Es necesario, por tanto, el desarrollo de otras herramientas para una correcta valoración de estos niños y que tengan en consideración otros parámetros. Se han realizado intentos de desarrollo de sistemas de puntuación más específicos para este tipo de pacientes, como el propuesto por Schneider et al., el sistema O-PRISM para pacientes que han recibido un TPH, que a los parámetros propios del sistema PRISM, añade otros ítems, como la presencia de sangrado macroscópico, la existencia de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) (grados I-II y III-IV) e incremento de PCR sobre 100 mg/l. Existe una serie de barreras que impiden predecir adecuadamente el resultado en pacientes con cáncer, pues múltiples variables interfieren con la capacidad de todos estos sistemas. En primer lugar, todos los sistemas de puntuación se usan en pacientes después de que este haya desarrollado la situación crítica. El compromiso orgánico es común tras la iniciación de la terapia, pero los efectos habitualmente son limitados en el tiempo. Las respuestas individuales a la toxicidad son difíciles de predecir, y pueden verse influenciadas por la enfermedad de base, comorbilidad previa, grado de inmunosupresión y exposición previa a antígenos.

Los factores que de forma más constante parecen influir en la mortalidad son la necesidad de ventilación mecánica y soporte inotrópico, especialmente cuando la causa que propició la necesidad de ventilación es desconocida, una hemorragia alveolar, fallo multiorgánico, enfermedad refractaria…la ventilación mecánica prolongada en ausencia de fallo multiorgánico no parece asociada a mayor mortalidad. Sin embargo existe otras serie de factores relacionados de forma más inconstante con un mal pronóstico, como es el caso de la neutropenia, la enfermedad de base…

CONCLUSIONES

En el momento actual se carece de unos criterios validados y estandarizados que definan las indicaciones de ingreso en UCIP del paciente pediátrico con patología hemato-onocológica, aunque los nuevos modelos que se están desarrollando abogan por unas políticas de ingreso poco restrictivas, suministrando una terapia temprana y agresiva. Prácticamente no se disponen de parámetros objetivos al ingreso que nos hagan capaces de predecir con fiablidad el riesgo de mortalidad; es más útil y recomendable reevaluar la situación tras 3-5 días de ingreso, para definir nuevos objetivo y evaluar la respuesta a la terapia inicial. En este momento es más fácil reconocer factores relacionados con mal pronóstico.

Es fundamental el reconocimiento temprano de los primeros signos de fallo orgánico y el ingreso precoz en UCIP, para instaurar medidas de soporte necesarias para frenar el fallo multiorgánico, momento en que se incrementa significativamente la mortalidad.

Sin embargo, actualmente se carece de evidencia suficiente al respecto de si la supervivencia en UCI se traduce efectivamente en un incremento de la supervivencia global del paciente.

BIBLIOGRAFÍA DE REFERENCIA

- Piastra M, Fognani G, Franceschi A. Pediatric intensive care unit admission criteria for haemato-oncological patients: a basis for clinical guidelines implementation. Ped Reports. 2011; 3: 42-4.
- Khattab T, Felimban S, Fryer C, et al. Paediatric oncology admission to paediatric intensive care unit: a 4 year experience. Haema. 2005; 8: 430-5.
- Owens C, Mannion D, O'Marcaigh A, et al. Indications for admission, treatment and improved outcome of paediatric hematology/oncology patients admitted to a tertiary paediatric ICU. Br J Med Sci. 2011; 180: 85-9.
- Shelton BK. Admission criteria and prognostication in patients with cancer admitted to the intensive care unit. Crit Care Clin. 2010; 26: 1-20.
- Azoulay E, Soares M, Darmon M, et al. Intensive care of the cancer patient: recent achievements and remaining challenges. Ann Intensive Care. 2011; 1: 5.

¿Qué ha cambiado de los pacientes oncológicos en UCIP?

A. Serrano González[1], L. Madero López[2]

[1]UCI pediátrica, [2]Servicio de Oncohematología pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

El cáncer es la primera causa de muerte en los niños menores de un año, de ellos hasta un 40% precisarán en algún momento de su evolución, ingresar en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP). En el Hospital Infantil del Niño Jesús (HNJ) de Madrid han ingresado en los últimos cuatro años el 11,8% (108/908) de los pacientes oncológicos ingresados en el Servicio de oncohematología y el 30,7% (58/189) de los trasplantados. Los pacientes oncohematológicos representan del 3 al 7% de los ingresos en las UCIPs. En la UCIP del HNJ con 14 camas para niños críticos, en los últimos cuatro años han representado el 4,5% (139/3062) del total de ingresos. La mortalidad de los pacientes pediátricos con enfermedades oncohematológicas malignas que precisan ingreso en las UCIPs, aunque sigue siendo alta respecto al resto de las patologías que ingresan en estas unidades, ha ido disminuyendo con los años[1,2]. Las causas podrían explicarse fundamentalmente por la mayor experiencia en el cuidado de estos pacientes, aunque también han contribuido los avances en algunas pruebas diagnósticas y en los tratamientos de la enfermedad de base o sus complicaciones.

La insuficiencia respiratoria es la causa que más frecuentemente motiva el ingreso en las UCIs de estos pacientes, tanto pediátricos como adultos. En los últimos cuatro años las causas de ingreso en la UCIP del HNJ fueron por orden de frecuencia: insuficiencia respiratoria, shock y deterioro neurológico. Se ha descrito que la necesidad de ventilación mecánica se asocia con mayor mortalidad así como la presencia de fracaso multiorgánico.

Para un mayor conocimiento en la asistencia a los pacientes oncológicos en la UCIP se ha realizado una revisión de las historias clínicas de los pacientes con un proceso oncohematológico menores de 18 años que ingresaron en la UCIP del HNJ en los últimos cuatro años (enero 2008 a diciembre 2011). Se incluyeron los niños sin trasplante de médula ósea (TMO) y con TMO; tanto alogénico como autólogo. Se excluyeron los pacientes que habían ingresado para control postoperatorio de tumores o después de realizar diferentes técnicas. La revisión incluye 139 ingresos de 108 pacientes con estas características. Los niños sometidos a un TMO se compararon con dos series con TMO del mismo hospital y publicadas con anterioridad. En la primera[3] se reclutaron 36 pacientes ingresados en la UCIP entre los años 1998 a 2002 y en la segunda[4], entre noviembre 1993 a enero 2001 a 42 pacientes.

Rev Esp Pediatr 2012; 68(Supl. 3): 255-258

El OBJETIVO de la revisión de los niños oncohematológicos ingresados en la UCIP del HNJ en los últimos 4 años fue intentar responder a las siguientes preguntas:

1. ¿Cuál es la supervivencia de los pacientes oncohematológicos ingresados en la UCIP de nuestro hospital? ¿Es similar a la de otras unidades? ¿Ha mejorado la supervivencia de estos pacientes en los últimos años?
2. ¿Es mayor la mortalidad en los niños con enfermedades oncohematológicas que han recibido un TMO respecto a los que no han sido trasplantados?
3. ¿Se puede predecir la mortalidad de estos pacientes cuando ingresan en la UCIP?
4. ¿Son útiles los scores clínicos y analíticos? ¿Qué score se debe utilizar?
5. ¿Ha cambiado el tratamiento de estos pacientes en los últimos años?
6. ¿Los pacientes con TMO precisan medidas terapéuticas diferentes a los que no han recibido un TMO?
7. ¿Se pueden establecer ciertas indicaciones de ingreso en UCIP?
8. ¿Cuando consultan los oncólogos con los intensivistas para trasladar estos pacientes a la UCIP?
9. ¿Qué piensan los intensivistas de estos pacientes?

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En nuestra serie se estudiaron un total de 139 pacientes de los cuales 58 habían recibido un TMO. Se realizó un estudio descriptivo y analítico de los datos obtenidos encontrándose:

1. La **supervivencia** global del grupo estudiado al alta de la UCIP del HNJ fue de 74,8% (de los 139 ingresos se fueron de alta de la UCIP 104 pacientes), lo que representa una clara mejoría respecto a los años previos publicados por otras unidades pediátricas y de adultos. Se ha descrito una supervivencia de los pacientes pediátricos oncohematológicos ingresados en UCIP de 21-51% en los años 80, de 65-70% en los años 90[5], aumentando al 73% en los años 2006-2008[2]. En adultos la supervivencia descrita es menor, entre 28-48%.
2. El porcentaje de **pacientes no fallecidos con TMO** ingresados en la UCIP del HNJ en los últimos cuatro años fue menor respecto a los no trasplantados (65,9% *versus* 88%, p=0,003). Esta diferencia también ha sido descrita en otros trabajos. En los años 80, la supervivencia de niños con TMO era muy baja (5-11%), a principios de los 90 de 16-27% y en los años 95 a 98 aumentó a 50-56%[6,7]. Comparándolo con las series previas del HNJ la supervivencia ha ido aumentando con el pa-

so del tiempo, ya que en la serie recogida en los años 1993 a 2001 fue del 31%[3]; en los años 1998-2002 del 47%[4] y del 65% en el periodo de nuestro estudio.

Aunque la mortalidad de los niños con **TMO** alogénico en algunos trabajos es mayor[1], hay autores[7] que no han encontrado diferencias ente los TMO alogénicos y autólogos. En nuestra revisión tampoco se encontraron diferencias de mortalidad entre los grupos de pacientes con trasplante autólogo o alogénico.

3. En la revisión de los últimos cuatro años (2008-2011) del HNJ se buscaron factores asociados a mortalidad. Mediante regresión logística univariante se demostraron factores **predictores de mortalidad**: edad, haber recibido un TMO, cifra de hemoglobina en las primeras 24 horas del ingreso, sangrado macroscópico al ingreso en UCIP, necesidad de VMC, presentar Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA), necesidad de ventilación de alta frecuencia, presencia de shock, valor máximo de PCR, coagulopatía, insuficiencia renal, cifra máxima de bilirrubina, disfunción hepática.

   También se ha encontrado que la mortalidad se ha relacionado con el mayor número de órganos fracasados, en nuestra serie por cada órgano que fracasaba aumentaba una 3,4 veces la probabilidad de fallecer (95% IC 2,1-5,7).

   En la literatura se han descrito diferentes predictores de mortalidad. Tienen gran relevancia la necesidad de ventilación mecánica y el fracaso multiorgánico. La **necesidad de ventilación mecánica** (VMC) en los niños trasplantados ha oscilado entre el 10-22%[7,9], aumentando al 60-88% en los trasplantados que ingresan en la UCIP[3,4]. Tanto en los pacientes pediátricos como en adultos, se hayan sometido o no a un TMO, la necesidad de VMC aumenta la mortalidad. La supervivencia de los niños con procesos oncohematológicos sometidos a ventilación mecánica sin TMO oscila entre 40-55%[2,5]. En los niños con VMC y TMO la supervivencia ha ido aumentando con los años. En los 80 osciló entre el 10-30%, en los 90 en 33-45%[1,6,7,9] y a partir del 2002 aumentó al 61%[1]. En las series de adultos la supervivencia ha sido mucho menor; entre 11 a 30%. Posiblemente el factor que más influye en el pronóstico de estos pacientes ingresados en UCIP es el **fracaso multiorgánico** definido por la escala de Wilkinson[8]**.** La cantidad de órganos fracasados también influye, tanto en niños con TMO[1,3,4,6,7] como sin TMO[1]. La mortalidad es cercana al 100% si fracasan 4 o más órganos[5]. En un estudio de niños[7] con TMO el riesgo de muerte aumentaba 2,7 veces por cada órgano que fracasaba. Otro trabajo en niños[6] encontró que si se afectaban tres o más órganos, el riesgo de fallecer se multiplicaba por 17,5.

4. Se han empleados diferentes **scores** para predecir el pronóstico de estos pacientes. En adultos se ha utilizado el APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) y el SPAP (Simplified Acute Physiology Score) y en niños el SOFA[2] que analiza el funcionamiento de diferentes órganos y sistemas como función respiratoria, coagulación, hígado, cardiovascular, sistema nervioso central (SNC) y renal. Se ha encontrado que el incremento del SOFA durante los primeros días del ingreso es un buen predictor de mortalidad[2]. Otra de las escalas utilizadas en niños es el PRIMS (Pediatric Risk Index Mortality)[1,2,5] que mide TAS y TAD, FC, FR, relación PaO_2/FiO_2, $PaCO_2$, Glasgow y pupilas, coagulación, bilirrubina, potasio, calcio, glucosa y bicarbonato en sangre. Es una escala ampliamente validada aunque en pacientes oncológicos, sobre todo en los que han recibido un TMO, infraestima la mortalidad, por lo que se han incluido otras tres variables: sangrado macroscópico, enfermedad injerto contra huésped (EICH) y valor de proteína C reactiva (PCR) constituyendo el O-PRISM que es el que se debe utilizar en los pacientes oncológicos. En un trabajo en niños con TMO[4] un O-PRISM >10 se asoció de forma significativa con la mortalidad.

   En nuestra revisión se ha utilizado el O-PRISM y el SOFA. Los pacientes oncohematólogicos que fallecieron tuvieron un valor de PRISM mayor que los que sobrevivieron. Los pacientes con TMO que fallecieron tuvieron una mayor puntuación en la escala O-PRISM siendo significativo el valor de O-PRIMS >10.

5. El tipo de **tratamiento** utilizado en estos pacientes depende de los problemas que presente durante su ingreso en UCIP.

   La *insuficiencia respiratoria* fue la principal causa de ingreso en nuestra serie (57%, 79/139), tanto en los pacientes con TMO (67%, 57/82) como en los no trasplantados (42%, 24/57). La asistencia respiratoria más utilizada fue la oxigenoterapia de alto flujo (54%, 76/139), precisándola con mayor frecuencia los TMO respecto a los no TMO (67% vs 36%; p=0,001). En nuestra unidad la modalidad de oxigenoterapia con alto flujo por medio de cánulas nasales se emplea como primera medida en los pacientes con insuficiencia respiratoria de cualquier etiología, así como tras la extubación de un paciente sometido a VMC prolongada. Se produjo un fracaso de la oxigenoterapia de alto flujo, considerado como una necesidad de asistencia mayor (BIPAP o intubación con VMC) o de reintubación en menos de 48 horas en los que se había utilizado después de VMC, en la mitad de los pacientes que recibieron alto flujo (46%, 35/76; grupo TMO 51%, 28/55, grupo no TMO 33%, 7/21). Requirieron asistencia con ventilación no invasiva (VNI) con el sistema BIPAP Vision® el 14% de la muestra (19/139), con mayor frecuencia en los TMO (16%, 13/82) que en los no trasplantados (11%, 6/57). Fue

TABLA 1. Factores que se asociaron con la mortalidad en el análisis univariante (regresión lógistica binaria, significación dada por la prueba de razón de verosimilitud).

Factor asociado	Significación	Odds Ratio	IC 95%
TMO	p = 0,005	3,7	1,5-9,2
Sangrado al ingreso	p < 0,001	9,8	2,8-33,9
SDRA	p < 0,001	16,9	6,5-43,9
Shock	p < 0,001	8,3	3,4-20,4
Insuficiencia renal	p < 0,001	4,74	2,1-10,9
Disfunción hepática	p < 0,001	4,4	1,9-10
Edad	p = 0,02	1,1	1,12-1,15
Hemoglobina (g/dl)	p < 0,01	0,78	0,63-0,95
PCR (mg/dl)	p < 0,001	1,07	1,03-1,12
Coagulopatía	p < 0,005	3,41	1,45-8
Bilirrubina (mg/dl)	p = 0,008	1,2	1,03-1,123
VMC	p = 0,0001	52	11,6-232
VAFO	p < 0,0001	41	5-336

Sangrado al ingreso: sangrado macroscópico que produce una anemización mayor a 2 g/dl, Insuficiencia respiratoria, Shock, e Insuficiencia renal definidos según los criterios de Wilkinson (8). Disfunción hepática: Bilirrubina > 2g/dl, TP < 50% sin dímero D o PDF positivo. Coagulopatía: T. cefalina >1,5.

preciso la intubación en el 73% de los que recibían VNI (14/19; grupo TMO 85%, 11/13; grupo no TMO 51%, 3/6). Precisaron intubación y ventilación mecánica convencional el 42% de los pacientes (42/139); nuevamente los pacientes con TMO precisaron VMC con mayor frecuencia que los no TMO (50% vs 29,8%, p=0.02). Ante la persistencia de hipoxemia con VMC se emplearon otras medidas como ventilación de alta frecuencia (VAFO) y posición prono en un porcentaje similar en ambos grupos (9% vs 7%).

La segunda causa de ingreso fue la presencia de *shock* (24/139, 17%), principalmente de causa infecciosa aunque también existieron casos de shock cardiogénico secundario a la administración de quimioterápicos. Precisaron soporte inotrópico el 40% de los ingresos (dopamina o dobutamina >5 mcg/kg/min, cualquier dosis de adrenalina, noradrenalina o milrinona). El manejo hemodinámico de estos pacientes es similar al de años previos a la revisión actual, excepto por la utilización de nuevas técnicas de monitorización hemodinámica invasiva (PiCCO), que ayudan a guiar el tratamiento de forma más adecuada en cada paciente.

El deterioro neurológico constituyó la tercera causa de ingreso de estos pacientes (13%, 18/139). La presencia de estatus convulsivo (50%, 9/18) fue la causa más frecuente de esta alteración. Presentaron algún tipo de disfunción neurológica el 30% de los ingresados (41/139), siendo la más frecuente las crisis convulsivas aisladas (14/41), seguido de estatus convulsivo (9/41) y disminución del nivel de conciencia (11/41). El tratamiento para las crisis convulsivas no ha variado en los últimos años aunque si ha habido un importante avance en la neuromonitorización (VideoEEG, monitores de función cerebral, doppler pulsado cerebral, ...).

Presentaron algún grado de insuficiencia renal, uno de cada cuatro ingresados (37/139, 26%). Fue preciso emplear la hemofiltración veno-venosa continua en el 6% (8/139) de los pacientes, siendo más utilizada en los trasplantados (7,3% 6/82) que en los no trasplantados (3,5% 2/57). La diálisis peritoneal no ha sido utilizada en estos últimos años en nuestra unidad para estos pacientes. Esta técnica está en desuso en los niños con insuficiencia respiratoria por el riesgo de empeoramiento respiratorio al distender el abdomen.

La introducción en las unidades de UCIP de la **ventilación no invasiva** (VNI) ha sido un avance en los últimos años, ya que muchos niños, no sólo oncológicos, se han beneficiado de esta técnica, evitando la instauración de la ventilación mecánica invasiva y con ello sus riesgos. Es importante conocer que la VNI debe instaurarse precozmente para que sea efectiva [10]. En un trabajo[11] analizaron 1302 pacientes adultos oncológicos, ingresados en 158 UCIPs italianas por problemas respiratorios, en el periodo 2002 a 2006. El 21% recibieron inicialmente VNI. En el 46% se consideró que había fracasado porque fue preciso intubación y VMC. La mortalidad en los que sólo recibieron VNI fue 42%. En los que recibieron VMC desde el inicio 69%, siendo mayor (77%) en los que fracasó la VNI y precisaron intubación. También han encontrado en otras revisiones que la mortalidad era menor en los pacientes adultos que sólo precisaron VNI además de otras ventajas, como disminución del tiempo de soporte ventilatorio, la estancia en UCIP, la mortalidad en UCIP y la hospitalaria[11]. Los autores que han utilizado la VNI concluyen que los pacientes oncohematológicos con insuficiencia respiratoria aguda probablemente deban ser tratados inicialmente con VNI, siendo esencial identificar correctamente a los pacientes que puedan beneficiarse de esta técnica. La mayor mortalidad que presentaron los pacientes con fracaso de la VNI probablemente fue debida a que presentaban Lesión Pulmonar Aguda (ALI) o Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA), en estos casos debe instaurarse precozmente VMC y no la VNI.

Los pacientes con VNI deben ser cuidadosamente monitorizados y vigilados por lo que esta técnica debe aplicarse en UCI y el responsable, tanto médico como enfermera, deben ser expertos en su manejo.

6. **Predictores de ingreso en UCIP**. Estudios en niños y adultos han demostrado que las complicaciones respiratorias son la causa más frecuente que motiva el ingreso en las UCIPs tanto de los pacientes con TMO[4] como los no sometidos a TMO. Por ello identificar precozmente el fallo respiratorio es fundamental. En un estudio con niños con TMO en el desarrollo de fallo respiratorio se identificaron como factores de riesgo: ser varón, enfermedad pulmonar previa al TMO, valores de creatinina en suero mayores de 1,5 mg/dl, valores de bilirrubina en suero mayores o iguales a 1,4 mg/dl, y EICH.

   En la serie previa del HNJ[4] el riesgo de ingresar en UCIP se multiplicó por 2 si era varón o si se producía síndrome de injerto, por 3 si estaba en la segunda remisión completa de la enfermedad al recibir el TMO o el TMO era alogénico y por 4 si estaba en la tercera remisión o tenía enfermedad avanzada o si se producía EICH con un grado mayor o igual a 2. En otra serie del HNJ[3], la presencia de EICH y grado de EICH y el FMO sobre todo cuando el pulmón era el primer órgano afectado incrementaron el riesgo de ingreso en UCIP.
7. Valorando todo lo expuesto y dado que se conoce que determinadas situaciones implican mal pronóstico, deben considerase como **indicación de ingreso en UCIP:**
   - Insuficiencia respiratoria progresiva.
   - Hipoxemia ($SatO_2$ por pulsioximetría menor de 93%) con FiO_2 40%.
   - Hipercapnia (pCO_2 >55 mmHg) agud.
   - Inestabilidad hemodinámica que no responde a fluidoterapia de 30-40 ml/kg/hora sin signos de fallo cardiaco (dosis menores de fluidoterapia en presencia de crepitantes pulmonares, descenso de la $SatO_2$ o ritmo de galope deben ingresar en UCIP).
   - Persistencia de inestabilidad con infusión de dopamina >6 µg/kg/min.
   - Si precisa monitorización continua.
   - Sangrado incontrolable o de difícil manejo.
   - Estatus convulsivo o crisis convulsivas de difícil control.
   - Deterioro neurológico progresivo.
   - Puntuación en la escala de coma de Glasgow menor de 12.
   - Fallo renal oligúrico que no responde a diuréticos.
   - Sepsis o shock séptico.
   - Fracaso de dos o más órganos siendo uno de ellos el respiratorio.
   - Fallo hepático.
   - O-PRISM ≥ 10.
   - Dolor intenso que precise sedoanalgesia profunda.
   - Observación tras procedimientos agresivos en pacientes de riesgo.

   Todas estas indicaciones se tendrán en cuenta si el paciente es recuperable por la enfermedad de base o sus complicaciones.

8. Para conocer **cuando consultaban los oncólogos con los intensivistas** para trasladar a estos pacientes a la UCIP, se envió vía email un cuestionario en los meses de abril-mayo de 2011 a oncólogos pediátricos no residentes. La encuesta fue respondida por 86 oncólogos pediátricos. Llama la atención que sólo el 63% consultan con el intensivista cuando el paciente presentaba inestabilidad hemodinámica que no respondía a fluidos. A pesar de iniciar drogas inotrópicas en la sala de oncología, el 31% de los encuestados siguió sin consultar con la UCIP y todavía un 9% no consultaba con el intensivista en los niños que no respondieron a la infusión continua de dopamina y precisaban asociar otra droga vasoactiva más potente (adrenalina o noradrenalina). Solo el 12% de los encuestados indicaron ingreso en UCIP por la presencia de fiebre e inestabilidad hemodinámica, compatible con shock séptico. Hay que tener en cuenta el mal pronóstico de los pacientes con sepsis o shock séptico si no se monitoriza de forma adecuada su estado hemodinámico y se realiza un tratamiento agresivo individualizado precoz.
9. ¿Cuál es la **opinión de los intensivistas pediátricos** sobre los pacientes oncohematológicos en la UCIP? Se envió otra encuesta vía email a los intensivistas pediátricos que ingresaban en sus unidades niños oncohematológicos. Respondieron 105 intensivistas no residentes. El tratamiento empleado no difiere del resto de los niños con los mismos problemas que no son oncológicos, aunque el 70% de los encuestados consideran habitualmente el pronóstico del paciente, antes de la instauración de la VMC. En caso de mal pronóstico se considera y discute de forma frecuente el cese de las medidas de soporte en el 60%, aunque no siempre estén de acuerdo en la decisión ambos especialistas (oncólogos e intensivistas). En el 77% la familia es participe de las decisiones, después de ser informada y entender el pronóstico.

   El mayor problema de los intensivistas es ético, cuando se piensa que el tratamiento es fútil y mantenerlo conlleva tanto costes humanos (sufrimiento familiar de enfermería, médicos) como económicos. Debe existir un plan terapéutico claro, revisándose diariamente los objetivos según los cambios clínicos del paciente. Las decisiones deben tomarse de forma consensuada entre oncólogos e intensivistas con posterior información conjunta a los padres para resolver sus dudas. En ningún caso el paciente debe sentir dolor o ansiedad y en las ocasiones que sea factible por la edad, se informará al mismo paciente de los tratamientos o técnicas a realizar.

CONCLUSIONES

- La supervivencia de los pacientes oncohematologicos ingresados en la UCIP, incluidos aquellos que reciben TMO, ha aumentado en los últimos años.
- El motivo de ingreso más frecuente en la UCIP es la insuficiencia respiratoria.
- Son útiles los scores para conocer el pronóstico de estos pacientes y disponer de más datos al informar a la familia. Su uso y validación con nuestros pacientes nos ayuda a la hora de utilizarlos en decisiones terapéuticas o de adecuación del tratamiento.
- Posiblemente los scores pueden ayudar a la toma de decisiones en la retirada o no aplicación de más medidas terapéuticas en estos pacientes. Esta decisión debe ser tomada de forma consensuada entre los intensivistas y oncólogos que lleven al paciente y en lo posible con el consentimiento de los padres después de estar bien informados en cuanto a la gravedad de la situación al pronóstico de la enfermedad oncológica.
- Recomendamos utilizar como scores el O-PRISM y el SOFA para conocer el pronóstico.
- Respecto al tratamiento administrado a estos pacientes:
  - Ha aumentado la utilización de la ventilación no invasiva
  - La instauración de la hemofiltración veno-venosa ha sido más precoz
  - Se han incorporado las nuevas terapéuticas de las UCIPs también en el tratamiento de estos pacientes: prono, ventilación de alta frecuencia, así como nuevas técnicas de monitorización: PiCCO, videoEEG continuo, doppler transcraneal.
- El ingreso de estos pacientes debe ser más precoz en la UCIP para mejorar su pronóstico.
- El tratamiento de estos pacientes debe indicarse de forma conjunta entre intensivista y oncólogo, ayudándose en la toma de decisiones así como en la información a los padres. Debe existir un plan terapéutico revisable de forma diaria si surgen cambios clínicos en el paciente.
- Debe evitarse el encarnizamiento terapéutico y los tratamientos fútiles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tamburro RF, Barfield RC, Shaffer ML, et al. Changes in outcome (1996-2004) for pediatric oncology and hematopoietic stem cell transplant patients requiring invasive mechanical ventilation. Pediatr Crit Care Med. 2008; 9: 270-7.
2. Ha EJ, Kim S, Jin HS, et al. Early changes in SOFA score as a prognostic factor in pediatric oncology patients requiring mechanical ventilatory support. J Pediatr Hematol Oncol. 2010; 32: e308-13.
3. Díaz MA, G. Vicent M, Prudencio M, et al. Predicting factors for admission to an intensive care unit and clinical outcome in pediatric patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. Hematologica. 2002; 87: 292-8.
4. González-Vicent M, Marín C, Madero L, et al. Risk score for pediatric intensive care unit admission in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation and analysis of predictive factors for survival. J Pediatr Hematol Oncol. 2005; 27: 526-31.
5. Abraham RB, Toren A, Ono N, et al. Predictors of outcome in the pediatric intensive care units of children with malignancies. J Pediatr Hematol Oncol. 2002; 24: 23-6.
6. Jacobe SJ, Hassan A, Veys P, et al. Outcome of children requiring admission to an intensive care unit after bone marrow transplantation. Crit Care Med. 2003; 31: 1299-305.
7. Díaz de Heredia C, Moreno A, Olive T, et al. Role of the intensive care unit in children undergoing bone marrow transplantation with life-threatening complications. Bone Marrow Transplant. 1999; 24: 163-8.
8. Wilkinson D, Pollack MM, Ruttimann UE, et al. Outcome of pediatric patients with multiple organ system failure. Crit Care Med. 1986; 14: 271-4.
9. Warwick AB, Mertens AC, Shu XO, et al. Outcomes following mechanical ventilation in children undergoing bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 1998; 22: 787-94.
10. Depuydt PO, Benoit DD, Vandewoude KH, et al. Outcome in noninvasive and invasively ventilated hematologic patients with acute respiratory failure. Chest. 2004; 126: 1299-306.
11. Gristina GR, Antonelli M, Conti G, et al. Noninvasive versus invasive ventilation for acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies. Crit Care Med. 2011; 39: 2232-9.

Ventilación no invasiva en problemas respiratorios en niños oncohematológicos inmunocomprometidos

E. Quiroga Cantero

Oncología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

RESUMEN

El pronóstico de los niños con cáncer ha mejorado en la últimas cuatro décadas con tasas de supervivencia en torno al 75%.

El uso de protocolos más agresivos de quimioterapia y del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en sus diferentes modalidades ha ocasionado un incremento en las complicaciones, sobre todo pulmonares que han obligado a la mejora en el manejo de estos niños por parte de las Unidades de Cuidados Críticos. Varios estudios han demostrado que aproximadamente de un 10 a un 25% de los niños sometidos a TCPH alogénicos, requerirán ventilación mecánica.

La mortalidad asociada a los pacientes pediátricos con Fallo Respiratorio Agudo (FRA) ha sido tradicionalmente muy elevada, con porcentajes de hasta un 70%. Sin embargo en los últimos años hay estudios que revelan que actualmente la supervivencia es igual para aquellos niños con cáncer que los que padecen otras patologías, lo cual revela la mejoría progresiva en el abordaje del niño inmunocomprometido con patología crítica. Uno de estos estudios revela que hasta un 60% de los pacientes pudieron ser dados de alta, aunque si bien los que se sometieron a TCPH obtuvieron peores resultados (75% de éxito frente al 45%).

Una de las modalidades ventilatorias que ha adquirido más desarrollo en los últimos tiempos es la Ventilación no Invasiva (VNI), que ha demostrado en adultos su uso y que ha evitado en algunas patologías, que su uso precoz en las plantas de hospitalización puede evitar su ingreso en las Unidades de Cuidados Intensivos. Sin embargo, actualmente, hay pocos estudios en niños inmunocomprometidos y su éxito o no, está relacionado con la patología de base.

Algunos estudios recientes, en series de pocos pacientes, han demostrado que la VNI en niños inmunocomprometidos críticos es posible y bien tolerada. Se ha descrito en uno de los mismos que existió un incremento rápido y mantenido en el 74% de los pacientes, y que aproximadamente el 55% de los mismos evitaron la intubación y fueron dados de alta de la UCI. Estos mismos autores afirman sin embargo que son precisos estudios amplios y bien diseñados para confirmar la eficacia de la VNI en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Faqih NA, Qabba'h SH, Rihani RS, et al. The use of high frequency oscillatory ventilation in a Pediatric Oncology Intensive Care Unit. Pediatr Blood Cancer. 2012; 58: 384-9.
2. Tamburro RF, Barfield RC, Shaffer ML, et al. Changes in outcomes (1996-2004) for pediatric oncology and hematopoietic stem cell transplant patients requiring invasive mechanical ventilation. Pediatr Crit Care Med. 2008; 9: 270-7.
3. Piastra M, De Luca D, Pietrini D, et al. Noninvasive pressure-support ventilation in immunocompromised children with ARDS: a feasibility study. Intensive Care Med. 2009; 35: 1420-7.

A.M.Vázquez Florido, J.A. García Hernández

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

RESUMEN

Los niños con procesos oncohematológicos presentan cada vez con más frecuencia cuadros de insuficiencia respiratoria aguda grave. Estos cuadros clínicos, sobre todo de origen infeccioso, tienen una elevada morbimortalidad (40-45%), y requieren en su asistencia, recursos diagnósticos y terapéuticos con una alta complejidad. En nuestra Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) se constituyó un grupo de trabajo con el objetivo de elaborar un documento de consenso que ayudase a disminuir la variabilidad clínica en los métodos diagnósticos y terapéuticos empleados en el manejo de este tipo de pacientes.

Los criterios de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos son:

- Empeoramiento de su estado clínico.
- Aumento del trabajo respiratorio (escala de Wood Downes).
- Requerimientos altos de oxígeno.
- Gasometría arterial con:
  - PaO_2 < 60 mmHg con FiO_2 21%.
  - PCO_2 > 50 mmHg con pHa < 7,35.

Rev Esp Pediatr 2012; 68(Supl. 3): 259-260

El manejo de estos pacientes requiere la presencia de equipos multidisciplinarios capaces de trabajar de forma coordinada, ya que con esta metodología disminuiremos el uso de recursos sin una eficacia probada bajo la óptica de la evidencia científica. A su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos, se valorará:

- Nivel de gravedad, escala de PRISM (riesgo pediátrico de mortalidad).
- Nivel de conciencia, mediante la escala de Glasgow.
- Grado de afectación pulmonar, medido mediante la escala de Murray.
- Monitorización: invasiva / no invasiva.
- Anamnesis dirigida con realización de consentimientos informados.
- Exploración física, realización de pruebas complementarias, terapia respiratoria y tratamiento antimicrobiano empírico intravenoso.

Manejo de la IRA en pacientes oncohematológicos en UCI-P: Figura 1.

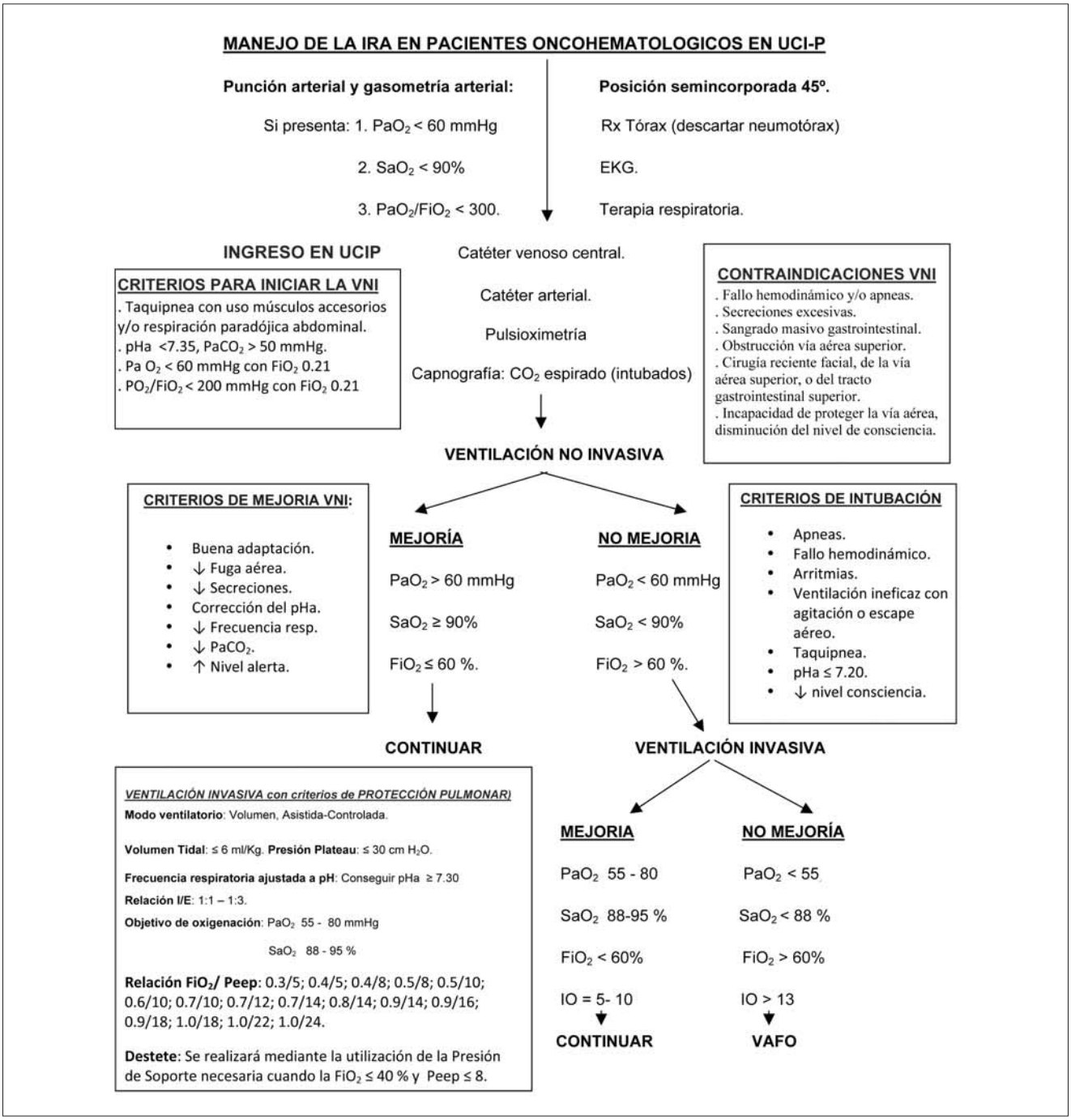


FIGURA 1. Manejo de la IRA en pacientes oncohematológicos en UCI-P.

Shock séptico en el niño oncohematológico

M. Pujol Jover[1], C. Díaz de Heredia[2]

[1]UCI pediátrica, [2]Oncohematología Pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes oncohematológicos tienen riesgo de presentar infecciones graves y shock séptico que pueden comprometer gravemente su vida. El reconocimiento de los síntomas y signos de infección que pueden ser mínimos, los métodos diagnósticos y el tratamiento a utilizar son fundamentales. El abordaje inicial de los pacientes ha de ser precoz y simultáneo en cuanto a la valoración del paciente, realización de pruebas diagnósticas y administración de medidas de soporte vital y tratamiento antiinfeccioso. A continuación se describen los principales factores y poblaciones de riesgo, etiología, diagnóstico diferencial y el abordaje inicial del paciente con shock séptico.

FACTORES DE RIESGO

Los principales factores de riesgo de presentar shock séptico en el paciente oncohematológico son:

- Neutropenia. El riesgo de infección está relacionado con el grado de neutropenia y la duración de ésta, de forma que éste es mayor si el recuento de neutrófilos es < 0,5 x 10^9/L y aún superior si el recuento es < 0,1 x 10^9/L y la duración > 7 días.
- Alteración de la inmunidad celular y humoral secundarias a los tratamientos quimioterápicos e inmunosupresores.
- Alteración de la función esplénica en pacientes irradiados y en pacientes que han recibido un TPH y presentan EICH crónica.
- Integridad de la barrera cutáneo-mucosa por mucositis, EICH, presencia de catéteres venosos centrales (CVC).
- Malnutrición.
- Uso prolongado de antibióticos y nutrición parenteral.
- Hospitalizaciones prolongadas.

Por tanto, las principales poblaciones de riesgo son los pacientes que han recibido un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH), los afectos de leucemia aguda mieloblástica (LAM) y los pacientes con leucemia en fase de recaída. Sin embargo, cualquier paciente con cáncer que ha recibido tratamiento quimioterápico o inmunosupresor, los pacientes con neutropenia crónica grave y los afectos de aplasia medular grave también son pacientes de riesgo.

Existen diversos estudios dirigidos a identificar qué factores son predictores del desarrollo de una infección bacteriana grave (IBG) en niños con cáncer y neutropenia febril. Según Klaassen la enfermedad en médula ósea, el mal estado general, el diagnóstico de LAM y linfoma no Hodgkin (LNH), la T^a > 39°C y la monocitopenia < 0,1x 10^9/L son factores de riesgo. Otros estudios prospectivos y multicéntricos de Santolaya han identificado como factores de riesgo del desarrollo de IBG la PCR > 90 mg/L, hipotensión arterial al ingreso, leucemia en fase de recaída, plaquetas < 50 x 10^9/L y ″ 7 días desde el último tratamiento quimioterápico. Agrupando los pacientes en bajo riesgo y alto riesgo en función del nº y tipo de factores, los pacientes de bajo riesgo (aquellos sin factores de riesgo o con 1 único factor siendo éste plaquetas < 50 x 10^9/L o ″ 7 días desde el último tratamiento quimioterápico) tienen una probabilidad de IBG entre el 8-12% y los de alto riesgo (todos los demás) entre el 80-100%.

ETIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES EN EL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

Las infecciones en el paciente oncohematológico se localizan más frecuentemente en la sangre (55%) y después en la piel y los tejidos blandos (13%), pulmón (7%), intestino, tracto urogenital y otros.

Hasta en un 50-60% de los episodios de neutropenia febril no se identifica el agente causal.

La mayoría de las bacteriemias en el niño con cáncer y neutropenia febril, en los casos en los que se documenta la infección, son producidas por bacterias gram positivas (55-70%), debido al uso de CVC, quimioterapias a altas dosis que provocan mucositis y el uso de fluoroquinolonas de forma profiláctica. En nuestro medio, las más frecuentes son las producidas por *Staphylococcus plasmocoagulasa negativo* y *Staphylococcus aureus*. Menos frecuentes, pero muy graves por el compromiso hemodinámico y respiratorio que pueden ocasionar, son las debidas a *Streptococcus viridans* en pacientes con mucositis grave. También menos frecuentes son las producidas por *Enterococcus* (*faecalis y faecium*). Los pacientes irradiados y los receptores de trasplante alogénico con EICH crónica tienen alto riesgo de sufrir sepsis por gérmenes encapsulados (*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus* spp/*influenzae y Neisseria meningitidis)*.

Actualmente solo el 35-40% de las infecciones documentadas en el paciente oncohematológico con neutropenia febril están causadas por bacilos gram negativos, pero son las que más frecuentemente ocasionan shock séptico. Los más frecuentes son: *Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* y *otras* enterobacterias.

Rev Esp Pediatr 2012; 68(Supl. 3): 261-264

Aunque la mayoría de shock sépticos están producidos por bacterias, ocasionalmente, infecciones por hongos como *Candida* y virus como *adenovirus* pueden producir cuadros de shock.

SHOCK SÉPTICO. CRITERIOS DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA

Las definiciones de Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, infección, sepsis y shock séptico así como los criterios de disfunción orgánica se exponen en la Tabla 1.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL SHOCK SÉPTICO

No se debe desestimar el diagnóstico de shock séptico por la ausencia de fiebre y se debe tener en cuenta que en la fase de shock caliente el paciente está vasodilatado y puede presentar buen aspecto.

El diagnóstico diferencial en todos los casos incluye:

- **Shock hipovolémico:**
  - Secundario a hemorragia.
  - No hemorrágico:
    - Por pérdidas de líquidos extracorporales: gastrointestinales o urinarias (cetoacidosis diabética, diabetes insípida, insuficiencia suprarrenal).
    - Por tercer espacio: sepsis, peritonitis, pancreatitis.
- **Shock cardiogénico:**
  - Miocardiopatía conocida previamente o no, o en el contexto de la sepsis.
  - Secundario a arritmia.
- **Shock distributivo:**
  - Sepsis.
  - Anafilaxia.
  - Sobredosificación de fármacos con efectos sobre el sistema cardiovascular.
  - Origen neurogénico: medular.

En la sepsis, la fisiopatología del shock puede compartir los diferentes mecanismos.

En el paciente oncohematológico en situación de shock siempre debe considerarse la posibilidad de insuficiencia suprarrenal absoluta o relativa.

Otros diagnósticos a considerar serían: el síndrome de disfunción multiorgánica en el contexto de síndrome hemofagocítico, y de manera más excepcional el síndrome de DRESS (reacción a fármacos con eosinofilia y sintomatología sistémica). A pesar de plantearse siempre la posibilidad de otros posibles diagnósticos diferenciales, ante la mínima sospecha siempre debe tratarse como un shock séptico.

MANEJO DEL PACIENTE CON SHOCK SÉPTICO

Abordaje inicial

El abordaje inicial del paciente oncohematológico con shock séptico debe ser lo más precoz posible e incluir la valoración del paciente, toma de muestras, monitorización, administración del tratamiento de soporte vital y del tratamiento antibiótico de forma simultánea y en la primera hora desde el diagnóstico. ES LA HORA CRÍTICA. La Figura 1 resume el algoritmo a seguir para el manejo adecuado del shock séptico.

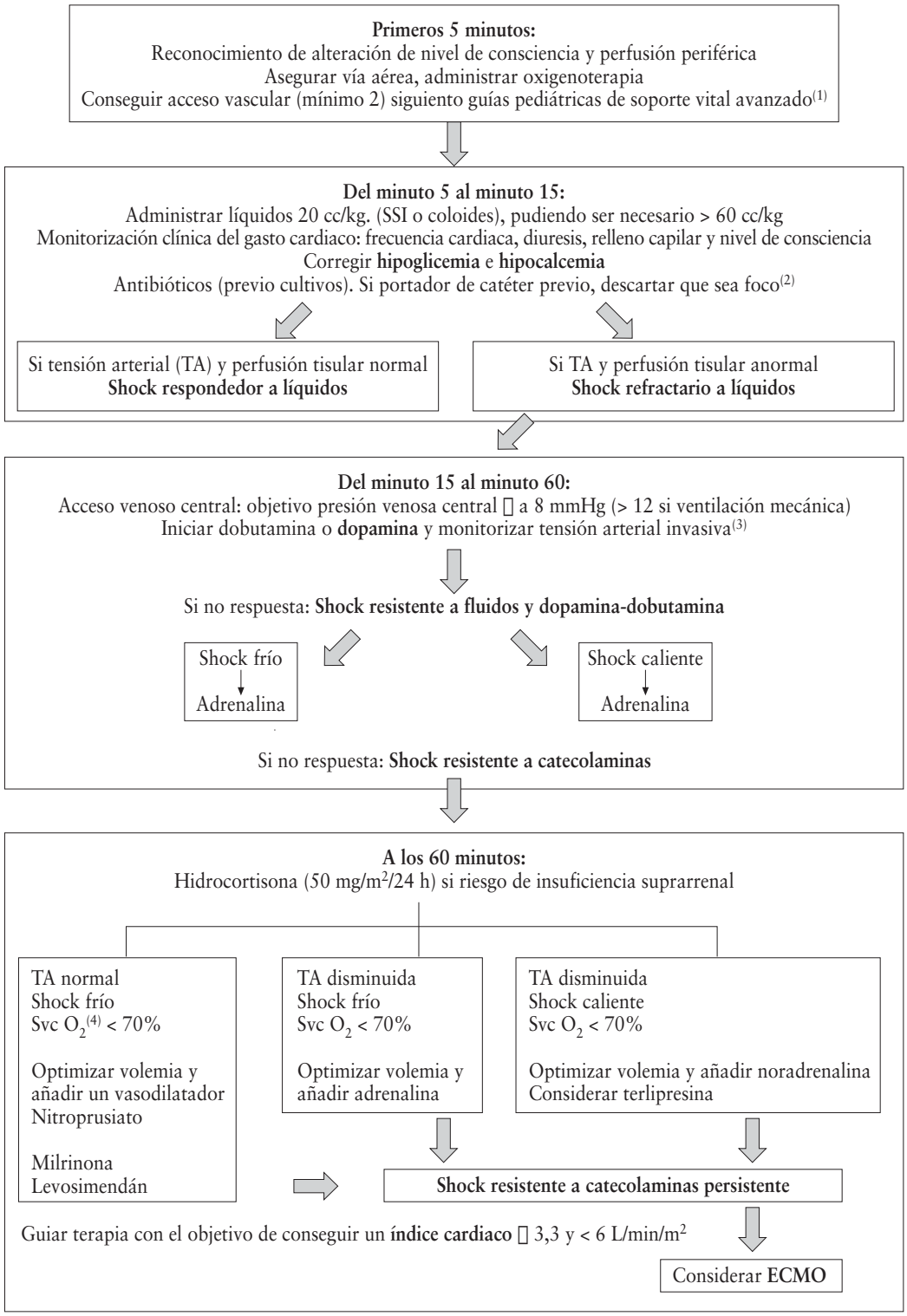
Los estudios iniciales incluyen:

Exploración física minuciosa

Estado general, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial y estado de consciencia. Consideraciones a tener en cuenta son:

TABLA 1. Definiciones y criterios de disfunción orgánica.

DEFINICIONES
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) Presencia de por lo menos 2 de los siguientes 4 criterios: – Temperatura (Tª) central > 38,5 ó < 36ºC y/o – Leucocitosis o leucopenia o en fórmula leucocitaria: cayados > al 10% +/- – Taquicardia, o bradicardia en pacientes de edad < a 1 año – Taquipnea o necesidad de ventilación mecánica
Infección Infección probada o sospechada o síndrome clínico asociado a alta probabilidad de infección por clínica o exploraciones complementarias
Sepsis SRIS en el contexto de una infección probada o sospechada
Sepsis grave Sepsis con disfunción cardiovascular o síndrome de distrés respiratorio agudo o 2 o más órganos disfuncionantes
Shock séptico Sepsis grave con hipotensión sin respuesta a la administración de líquidos
CRITERIOS DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA
Cardiovascular A pesar de la administración de >40 ml/Kg de líquidos en 1 hora: – Hipotensión o – Necesidad de drogas vasoactivas o 2 de los siguientes: – Acidosis metabólica con EB > -5 – Aumento de lactacidemia 2 veces por encima de límite de la normalidad – Diuresis < 0,5 cc/Kg/h – Relleno capilar > a 5 segundos – Diferencia > a 3ºC entre Tªcentral y periférica
Respiratorio PaO_2/FiO_2 < 300 (en ausencia de cardiopatía cianosante o neumopatía previa) PCO_2 > 65 mmHg FiO_2 > al 50% para conseguir saturación de Hb >92%. Ventilación mecánica no invasiva o invasiva
Neurológico Glasgow ″ 11 o disminución de más de 3 puntos sobre el estado basal
Hematológico Plaquetas < 80.000/mm^3 o disminución del 50% respecto al recuento más alto de los 3 días previos o INR > 2
Renal Aumento de creatinina 2 veces por encima del valor normal o por 2 veces del valor basal
Hepático Bilirrubina total > 4 mg/dL o ALT 2 veces por encima del valor normal por la edad.



1. *Ver referencia número 5.*
2. *Si sospecha de infección de catéter, realizar cultivos cuantitativos de cada luz del catéter y periférico, así como cualitativo periférico. Si es posible, obviar su uso.*
3. *Si es posible precozmente.*
4. *Saturación venosa central medida en territorio de vena cava superior.*

FIGURA 1. Algoritmo para el manejo del shock séptico.

– Los pacientes pueden no presentar fiebre.
– El estado de consciencia puede estar disminuído por la misma situación de shock, o puede ser la manifestación del foco infeccioso.
– La taquipnea puede ser la manifestación del foco infeccioso, compensación de una acidosis metabólica o inicio de un síndrome de distress respiratorio agudo.
– La taquicardia puede ser un signo precoz de sepsis, previo a la hipotensión, que es un signo más tardío.

Asimismo deben examinarse detalladamente la piel, orofaringe, senos paranasales, pulmón, abdomen, región perineal, signos meníngeos, catéteres, articulaciones, en busca de signos que puedan orientar sobre el origen del foco infeccioso.

Es importante recordar que síntomas y signos de infección pueden ser mínimos o estar ausentes.

Pruebas complementarias
– Hemograma y bioquímica.
– Proteína C reactiva/ Procalcitonina.
– Equilibrio ácido/base, lactato.
– Pruebas de coagulación.
– Hemocultivos para bacterias y hongos. Si el paciente es portador de un CVC se extraerá un hemocultivo de cada luz. En caso de sospecha de infección de catéter los hemocultivos cuantitativos pueden ser de ayuda. En este caso se cultivarán todas las luces y se hará un hemocultivo periférico.
– Cultivo de exudado a bacterias y hongos en caso de inflamación del punto de inserción de la entrada del catéter
– Cultivo de orina
– Cultivo de cualquier lesión sospechosa (piel, senos paranasales, LCR, heces, líquido articular...)
– Rx tórax.
– Aspirado nasofaríngeo a virus si clínica respiratoria.

Otros estudios importantes a realizar posteriormente en función de la sintomatología clínica
– Rx tórax y TAC torácico en niños con síntomas respiratorios.
– Rx abdomen y/o Ecografía abdominal si dolor abdominal o síntomas abdominales.
– Cultivo de heces a bacterias, virus, parásitos y toxina Clostridium difficile en pacientes con diarrea.
– Cultivo y gram de cualquier exudado.
– Cultivo de LCR si hay sospecha de infección de SNC.
– Biopsia de lesiones cutáneas para visión directa, gram, cultivo e histología.

Tratamiento antibiótico empírico

Debe iniciarse lo más precozmente posible (la mortalidad sin esta estrategia puede ser del 70%) y tener una cobertura amplia, para gérmenes gram negativos (debe cubrir siempre Enterobacterias y *Pseudomonas* que son los gérmenes que ocasionan mayor morbimortalidad) y gram positivos.

Se deben considerar:
– Aislamientos bacterianos en cada institución.
– Sensibilidad de los antibióticos.
– Alergias del paciente.
– Disfunciones orgánicas, fundamentalmente renal y hepática.
– Régimen de quimioterapia administrado.
– Uso de profilaxis antibiótica.

En los pacientes con shock séptico se puede utilizar un carbapenem o una cefalosporina de 4ª generación. Sin embargo, el carbapenem ofrece una mayor cobertura frente a gérmenes anaerobios. Se añadirá un aminoglucósido (amikacina) para cubrir *Pseudomonas* multirresistentes y *Stenotrophomona maltophila*. En caso de disfunción renal, se puede sustituir el aminoglicósido por ciprofloxacino. Tanto éste como el cotrimoxazol son de elección para el tratamiento de la infección por *Stenotrophomona maltophila*.

En los pacientes con shock séptico se asociará vancomicina para cubrir los gérmenes gram positivos, siendo ésta fundamental en los pacientes con sospecha de sepsis relacionada con el catéter, en aquellos con mucositis grave tratados con quimioterapia a altas dosis especialmente citarabina y en aquellos que hayan recibido profilaxis antibiótica con fluoroquinolonas.

En caso de sospecha de infección fúngica debería asociarse un tratamiento antifúngico de amplio espectro con la finalidad de cubrir Candida y hongos filamentosos. En la situación de administración de un tratamiento antifúngico empírico, la anfotericina B liposomal, una equinocandina o el voriconazol podrían estar indicados.

Otros tratamientos de soporte
- **Factores de crecimiento hematopoyético.** Están indicados en pacientes con neutropenia < 0,5 x 10^9/L. La dosis habitual es de 5-10 mcg/kg/día por vía subcutánea o endovenosa.
- **Gammaglobulina intravenosa.** Es utilizada por muchos grupos, aunque su eficacia no ha sido demostrada en ensayos controlados. La dosis habitual es de 400 mg/kg.
- **Transfusión de granulocitos**. Ha sido administrada con resultados variables en esta indicación, en algunos casos buenos. Sin embargo, su eficacia no ha sido estudiada en ensayos controlados por lo que su papel no está todavía definido .
- Recientemente se ha ensayado el uso de terapia celular extracorpórea con granulocitos de un donante en pacientes con shock séptico con resultados prometedores.

BIBLIOGRAFÍA

– Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis. 2007; 15: 1296-304.
– Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, et al. Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever, and neutropenia. Clin Infect Dis. 2002; 15: 678-83.
– Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med. 2005; 6: 2-8.
– Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Intensive Care Med. 2008; 34: 17-60.
– Manual del curso de reanimación cardiopulmonar básica y avanzada pediátrica (Europeo de Soporte Vital Pediátrico). Guías del European Resouscitation Council, Edición 2010.
– Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011; 52: 427-31.

Tumores mesenquimales: sarcomas de partes blandas

S. Gallego Melcón, J. Sánchez de Toledo Codina, en representación del Grupo de trabajo de Tumores Mesenquimales de la SEHOP

Servicio de Oncología y Hematología Pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

Los sarcomas de partes blandas del niño y del adolescente, que representan en conjunto el 9% de las neoplasias malignas en este grupo de edad, han sido motivo de extensos estudios por parte de varios grupos colaborativos europeos desde la década 1980-89. Dichos grupos son el MMT de la SIOP, el CWS de Alemania y el STSC de la AIEOP de Italia. La cooperación entre dichos grupos se ha intensificado en los últimos años y esto ha llevado a la fundación del European paediatric Soft tissue sarcoma Study Group (EpSSG). Los protocolos RMS 2005 y NRMS 2005 son los primeros estudios del EpSSG para sarcomas de partes blandas, rabdomiosarcoma (RMS) y no rabdomiosarcoma (NRMS).

El **protocolo RMS 2005** incluye un ensayo aleatorio para el grupo de pacientes con RMS localizado de alto riesgo y un estudio observacional para los pacientes con tumores localizados clasificados en los otros grupos de riesgo. En septiembre de 2008 se modificó dicho protocolo incluyendo un apartado para el tratamiento de los pacientes con tumores metastásicos RMS y NRMS.

Los objetivos del estudio son:

- Proporcionar a los pacientes afectos de rabdomiosarcoma localizado categorizados como de riesgo bajo, estándar y muy alto, un tratamiento homogéneo tanto local como sistémico (Estudio observacional).
- Investigar el papel de la doxorubicina y del tratamiento de mantenimiento en los pacientes con RMS localizado incluidos en el grupo de alto riesgo (Estudio aleatorizado).

Los pacientes son subdivididos de acuerdo con los factores de riesgo que han emergido de los análisis de estudios europeos previos. Se ha desarrollado una nueva estratificación teniendo en cuenta la histología (alveolar *vs* no alveolar), estadio postquirúrgico (de acuerdo con los grupos IRS), tamaño y localización del tumor, afectación ganglionar y edad del paciente (Tabla 1).

1) Grupo de bajo riesgo

Subgrupo A: histología favorable (no alveolar), Grupo I IRS, cualquier localización, N_0, edad favorable (< 10 años) y tamaño tumoral favorable (″ 5 cm).

El tratamiento consiste en:

- Cirugía: resección completa inicial.
- Quimioterapia: Vincristina + Actinomicina D (VA) en 8 ciclos (22 semanas).

Rev Esp Pediatr 2012; 68(Supl. 3): 265-267

2) Grupo de riesgo estándar

Este grupo comprende tres tipos de pacientes, todos ellos con tumores de histología favorable y sin evidencia de afectación ganglionar.

Subgrupo B: Grupo I IRS, localización y edad desfavorables;
Subgrupo C: IRS II o III y localización favorable;
Subgrupo D: IRS II o III, localización desfavorable, edad y tamaño favorables.

El tratamiento consiste en:

- Cirugía: resección inicial en Grupos I y II IRS. En los pacientes del grupo III IRS debe considerarse cirugía secundaria tras la quimioterapia inicial.
- Quimioterapia: Ifosfamida + Vincristina + Actinomicina D (IVA) durante 9 ciclos. La ifosfamida será suspendida en los Subgrupos B y C tras los primeros 4 ciclos.
- Radioterapia: Se omitirá la irradiación cuando el tumor ha sido completamente resecado al diagnóstico (Subgrupo B). Todos los pacientes en los que el tumor no ha sido resecado completamente al diagnóstico recibirán radioterapia con dosis entre 36 Gy y 50.4 Gy dependiendo de los márgenes de resección y la respuesta. Se efectuarán excepciones en niños muy pequeños.

3) Grupo de alto riesgo

Incluye los pacientes con tumores en Grupos II o III IRS con histología favorable pero con localización y tamaño o edad desfavorables (*Subgrupo E*); pacientes en Grupos I, II o III IRS con histología, localización, tamaño y edad favorables pero con afectación ganglionar (*Subgrupo F*); todos los pacientes con histología desfavorable (*Subgrupo G*) excepto alveolar N_1.

Este es un estudio aleatorizado cuyo objetivo es mejorar la supervivencia libre de eventos mediante una doble cuestión aleatorizada:

1) cuál es el valor de la adición de doxorubicina en la parte inicial del tratamiento, y
2) cuál es el valor de la quimioterapia de mantenimiento a bajas dosis.

El tratamiento incluye:

- Cirugía: resección inicial en grupos I y II IRS. En el grupo III, debe considerarse la cirugía secundaria tras la quimioterapia inicial.
- Quimioterapia: IVA *vs* IVADo (IVA + Doxorubicina) durante los primeros 4 ciclos seguida de 5 ciclos IVA. Todos los pa-

TABLA 1. Estratificación por grupos de riesgo RMS 2005.

Grupo rieso	Subgrupos	Histología	Estadio postquirúrgico (Grupo IRS)	Localización	Estadio ganglionar	Tamaño y edad
Bajo riesgo	A	Favorable	I	Cualquiera	N0	Favorable
Riesgo estándar	B	Favorable	I	Cualquiera	N0	Desfavorable
	C	Favorable	II, III	Favorable	N0	Cualquiera
	D	Favorable	II, III	Desfavorable	N0	Favorable
Alto riesgo	E	Favorable	II, III	Desfavorable	N0	Desfavorable
	F	Favorable	II, III	Cualquiera	N1	Cualquiera
	G	Desfavorable*	I, II, III	Cualquiera	N0	Cualquiera
Muy alto riesgo	H	Desfavorable	I, II, III	Cualquiera	N1	Cualquiera

cientes en remisión completa serán aleatorizados a parar el tratamiento o a continuar con quimioterapia de mantenimiento a dosis bajas con una combinación de Ciclofosfamida y Vinorelbina durante 6 meses.

– Radioterapia: Todos los pacientes reciben radioterapia de acuerdo con las guías de radioterapia con dosis entre 36 Gy y 50.4 Gy dependiendo de la histología, márgenes de resección, afectación ganglionar y respuesta.

4) Grupo de muy alto riesgo

Incluye los pacientes con tumores de histología desfavorable (alveolar) y afectación ganglionar (N_1), independientemente de otros factores de riesgo.

El tratamiento consiste en:

– Cirugía: resección inicial en grupos I y II IRS. En el grupo III debe considerarse la cirugía secundaria tras la quimioterapia inicial.
– Quimioterapia: IVADo en los primeros 4 ciclos seguido de 5 ciclos IVA y Ciclofosfamida y Vinorelbina a bajas dosis durante 6 meses.
– Radioterapia: Los pacientes reciben radioterapia con dosis entre 41.4 Gy y 50.4 Gy dependiendo de los márgenes de resección y respuesta.

SITUACIÓN ACTUAL DEL PROTOCOLO RMS 2005

Se han incluido hasta el momento 866 pacientes procedentes de 12 países europeos. En España se han incluido 72 pacientes, lo que supone el 8% de todos los pacientes del estudio. Cuatro pacientes fueron asignados al grupo de bajo riesgo, 30 al de riesgo estándar, 34 al de alto riesgo y 4 al de muy alto riesgo. El estudio continuará reclutando pacientes hasta finales de 2012.

En el **subestudio de sarcomas metastásicos RMS y NRMS** el tratamiento quimioterápico es similar al de los pacientes de muy alto riesgo: IVADo en los primeros 4 ciclos seguido de 5 ciclos IVA y de Ciclofosfamida y Vinorelbina a bajas dosis. La diferencia con el tratamiento del grupo de muy alto riesgo es que la duración del tratamiento de mantenimiento es de 1 año en lugar de 6 meses.

En España se han incluido 22 pacientes con sarcomas de partes blandas metastáticos: 15 RMS y 7 NRMS (2 sarcomas epiteloides, 1 fibrosarcoma congénito, 1 sarcoma indiferenciado, 1 sarcoma sinovial, 1 tumor rabdoide y 1 sarcoma de células claras).

El **protocolo EpSSG NRSTS 2005** es un estudio observacional con recomendaciones de tratamiento para los sarcomas de partes blandas NRMS localizados.

Dada la heterogeneidad de estos tumores se han subdividido en 3 grupos:

1) sarcoma sinovial
2) sarcomas de partes blandas tipo adulto
3) otros histotipos

Los objetivos del estudio son:

1) Tratar de manera uniforme a los niños y adolescentes europeos con sarcomas de partes blandas NRMS.
2) Analizar las cifras de supervivencia global y libre de eventos de los pacientes afectos de sarcoma sinovial.
3) Explorar el papel de la combinación de ifosfamida y doxorubicina en el grado de resección del tumor en pacientes con sarcoma sinovial y sarcomas tipo adulto inicialmente no resecables.

El estadiaje para los NRMS tipo adulto tiene en cuenta: Grupo IRS, Tamaño del tumor y Grado (de acuerdo con el sistema FNCLCC).

El estadiaje para el sarcoma sinovial (que siempre es considerado de alto grado) tiene en cuenta: Grupo IRS, Tamaño del tumor y Localización (los tumores axiales deben ser tratados como grupo III o N_1).

El tratamiento contempla el papel primordial de la cirugía, la administración de Ifosfamida + Doxorubicina en los tumores irresecables para favorecer su resecabilidad y la administración de radioterapia (excepto en los tumores grupo I IRS).

SITUACIÓN ACTUAL DEL PROTOCOLO NRMS 2005

Se han incluido hasta el momento 551 pacientes procedentes de 12 países europeos. En España se han incluido 21 pacientes correspondiendo al 3,5% del total de pacientes registrados. Cuatro son sarcomas sinoviales, 9 sarcomas tipo adulto, 8 otros histotipos (4 fibrosarcoma infantil, 2 sarcomas indiferenciados, 1 ectomesenquimoma, 1 desmoide).

OTROS ESTUDIOS

Desde 2009 está abierto y reclutando pacientes el **estudio Bernie** para sarcomas de partes blandas metastásicos (RMS y NRMS) que compara el tratamiento estándar anteriormente citado con el mismo esquema de quimioterapia al que se añade Bevacizumab. Se han incluido hasta el momento 4 pacientes en nuestro país.

En los próximos meses se abrirá el **estudio VIT.** Este es un ensayo fase II multicéntrico, multinacional del grupo EpSSG en colaboración con ITCC (Innovative Therapies in Children with Can-

cer), para pacientes niños y adultos con rabdomiosarcoma recidivado o refractario, que evaluará la eficacia, la seguridad y la tolerancia de la combinación de temozolomida con vincristina e irinotecan (VIT) *vs* vincristina e irinotecan (VI).

BIBLIOGRAFÍA

- RMS 2005 a protocol for non metastatic rhabdomyosarcoma Version 1.2 International July 2008.
- EpSSG NRSTS 2005 a protocol for Localized Non-Rhabdomyosarcoma. Soft Tissue Sarcomas Version 1.1 September 2009.
- European paediatric Soft tissue sarcoma Study Group. 10th Report for the EpSSG RMS 2005 Co-ordinating Group meeting Padua, 5th-7th December 2011.
- European paediatric Soft tissue sarcoma Study Group. 10th Report for the EpSSG NRSTS 2005 Co-ordinating Group meeting Padua, 5th-7th December 2011.

Tumores cerebrales

A. Navajas Martínez, en representación del Grupo de trabajo de tumores cerebrales de la SEHOP

Jefe de Sección de Oncología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo, Vizcaya

I. ACTUALIZACIÓN MEDULOBLASTOMA (PNET 5 MB)

Protocolo cuyos esquemas se adjuntan del SIOP Brain Tumor Group para el tratamiento de los tumores localizados. Obligatorio el estudio biológico del tumor para la aleatorización en dos ramas del tratamiento en el caso de la rama estándar, ya que la de bajo riesgo no lo precisa. Pendiente financiación de CAIBER extramural para el funcionamiento e inclusión de pacientes. Centro coordinador: Stefan Rutkowski, Hamburg.

Los estudios biológicos nacionales se centralizarán en la Unidad de Investigacion del Hospital Universitario de Cruces. Se utilizarán técnicas estandarizadas y validadas con el grupo SIOP-E BTG.

PNET 5 LR

Primer objetivo

- Confirmar supervivencia libre de eventos (SLE) a 3 años superior al 80% en niños y adolescentes con perfil biológico de bajo riesgo tratados con radioterapia (RT) craneoespinal de 23.4 Gy y sobreimpresión al tumor primario. Quimioterapia (QT) de mantenimiento de menor intensidad que el PNET 4 (sin vincristina durante la RT y con ciclos alternos de QT total de seis).

Objetivos secundarios

- Investigar supervivencia global (SG) y patrón de recaída de este grupo.
- Evaluar ototoxicidad, efectos tardíos endocrinos y neurológicos mediante protocolos de HUI y calidad de vida.
- Analizar prospectivamente las vías biológicas de este subgrupo-WNT de MB con el fin de identificar, investigar y validar biomarcadores y dianas farmacológicas con potencial terapéutico. Esta investigación se centrará en: 1) el análisis detallado de las vías biológicas y acontecimientos moleculares con efecto de significación pronostica en este grupo de meduloblastomas; 2) nuevas alteraciones moleculares en los meduloblastomas; y 3) definir la correlación diagnostica de la activación de la vía WNT.

Periodo de inclusión de pacientes de este grupo abierto durante 6 años. Periodo de tratamiento 39 semanas y seguimiento de los pacientes durante 3 años. Duración total del estudio 9 años.

PNET 5 SR

Primer objetivo

- Averiguar si la SLE en pacientes con MB de riesgo estándar y perfil biológico favorable es diferente según que la rama de tratamiento incluya o no Carboplatino concomitante con la RT, a igual dosis que en el protocolo PNET 5 LR. La QT de mantenimiento aumenta a 8 ciclos.

Objetivos secundarios

- Investigar SG y supervivencia libre de progresión tumoral (SLP) y patrón de recaídas en las dos ramas del tratamiento aleatorizado.
- Analizar la viabilidad de la concomitancia de carboplatino y RT.
- Evaluar ototoxicidad, efectos tardíos endocrinos y neurológicos mediante protocolos de HUI y calidad de vida en las dos ramas.
- Analizar prospectivamente las bases biológicas del MB SR con el fin de identificar, investigar y validar biomarcadores y dianas farmacológicas con potencial terapéutico. Esta investigación se centrará en: 1) el análisis detallado de las vías biológicas y acontecimientos moleculares con efecto de significación pronostica en este grupo de meduloblastomas (ej. anomalías en el cromosoma 17); y 2) investigar nuevas alteraciones moleculares en los meduloblastomas.

Periodo de inclusión de pacientes de este grupo abierto durante 6 años. Periodo de tratamiento 48 semanas y seguimiento de los pacientes durante 4 años. Duración total del estudio 10 años.

Inclusión y tratamiento de pacientes en el PNET 5 MB

Ver Figura 1.

II. ACTUALIZACIÓN EN TUMORES GERMINALES

Una vez finalizado el análisis del protocolo CNS-GCT 96, se procedió a elaborar el siguiente protocolo con las correcciones aportadas para su cumplimiento tanto del contrato con la universidad de Münster, encargada de la centralización europea, como de las modificaciones que ha exigido SIOP-E para el funcionamiento internacional.

Del protocolo anterior se estableció que la RT en germinomas localizados debía englobar todo el sistema ventricular dado el número mayor de recidivas a este nivel.

Rev Esp Pediatr 2012; 68(Supl. 3): 268-270

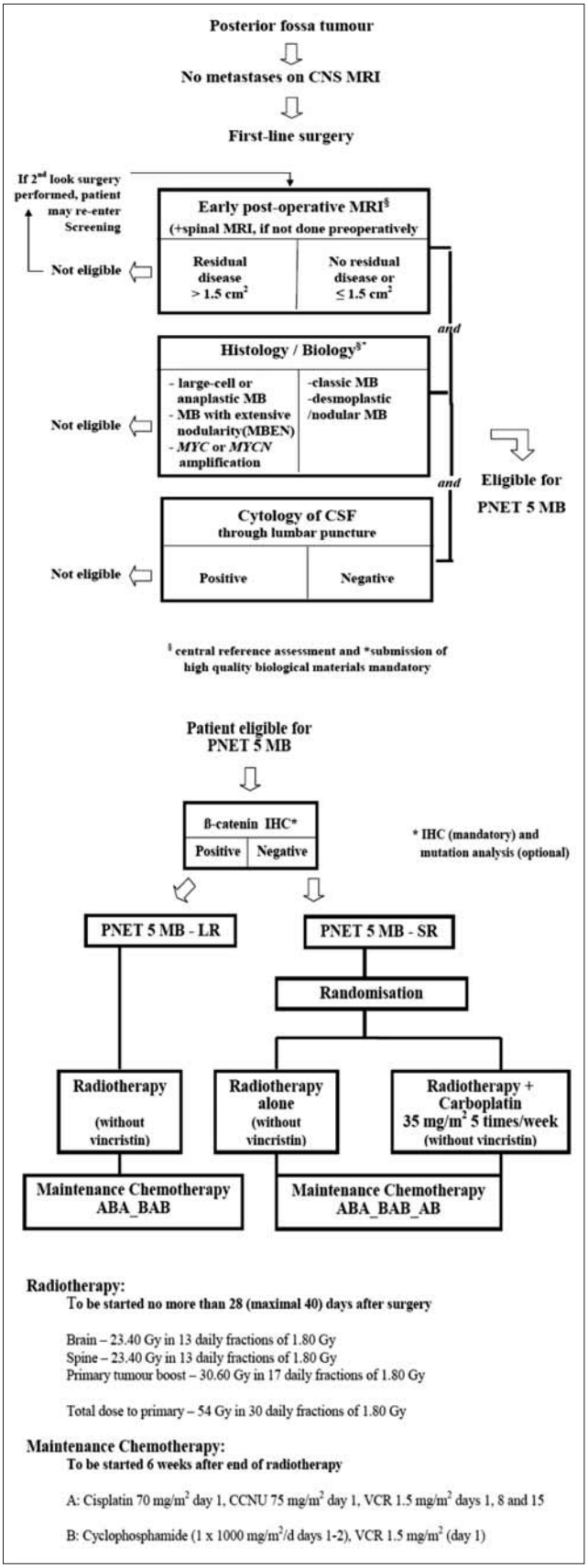


FIGURA 1.

El valor de AFP mayor de 1.000 ng/ml indicaba peor pronóstico en los no-germinomas. Por lo que significaba intensificar el tratamiento.

Objetivos generales

Germinoma

- Mantener la buena SLE del protocolo anterior y estratificar por riesgo.
- En germinoma localizado omitir la radioterapia craneoespinal utilizando tratamiento combinado de QT estándar y radioterapia total ventricular.
- En tumores bifocales (pineal+supraselar) tratar como enfermedad localizada, igual que en germinomas con RT ventricular y sobreimpresión +/- a lechos tumorales.
- En enfermedad metastásica mantener con RT craneoespinal la excelente SLE.

No-germinoma maligno

Mejorar la SLE:

- Con altas dosis de QT en los tumores considerados de alto riesgo al diagnóstico (edad < 6 años y/o niveles de AFP en suero /LCR > 1.000 ng/ml).
- Estandarizar la cirugía de la enfermedad residual después de este tratamiento con QT inicial.

Teratoma

- Registrar los pacientes y los datos del diagnostico, tratamiento y seguimiento para desarrollar estrategias de futuros tratamientos.

Objetivos secundarios

Germinoma

- Minimizar los efectos a largo plazo de la RT al suprimir RT craneoespinal en la enfermedad localizada.

No-germinoma maligno

- Mantener la SLE con QT y RT local para los tumores de riesgo estándar.

Teratoma

- Evaluar la influencia de la cirugía en el seguimiento para el desarrollo de futuras estrategias.

Para todos los subtipos histológicos

- Mejorar el diagnóstico y estadiaje de todos los pacientes registrados.
- Mejorar los estándares neuroquirúrgicos.
- Para todos los pacientes con biopsia o cirugía del tumor recoger y guardar muestras tumorales y LCR si es posible, para futuros estudios biológicos.

Recomendaciones iniciales ante sospecha de tumores germinales con HIC

Ver Figura 2

Inclusión y tratamiento de pacientes

Inclusión y tratamiento de pacientes por tipo histológico de tumor; germinomas/no-germinomas y teratomas, y por tumor localizado o diseminado al diagnóstico.

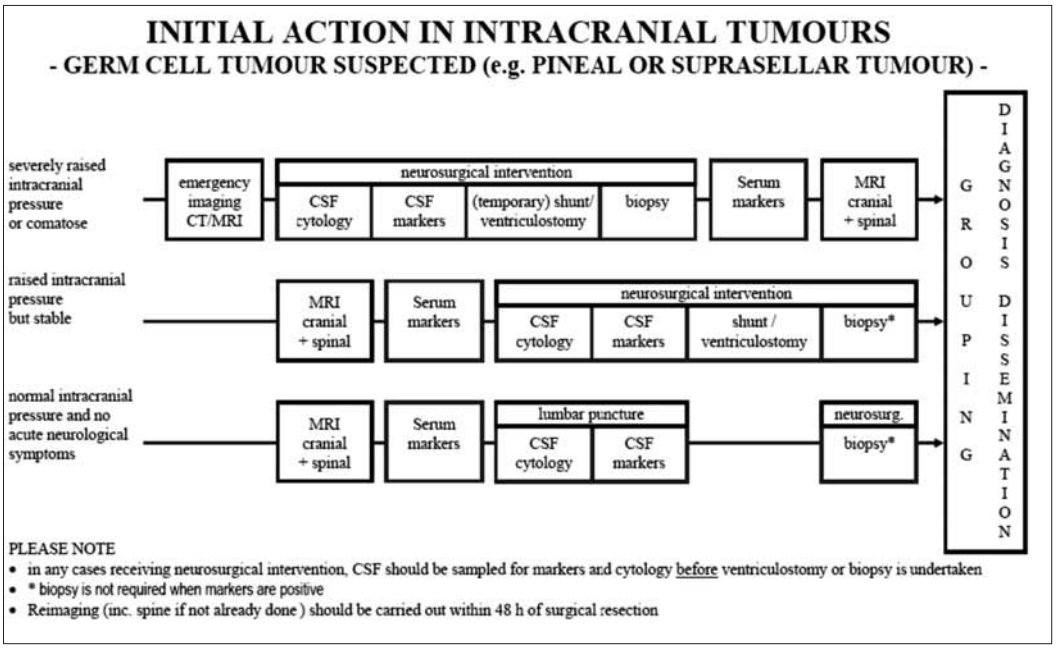


FIGURA 2.

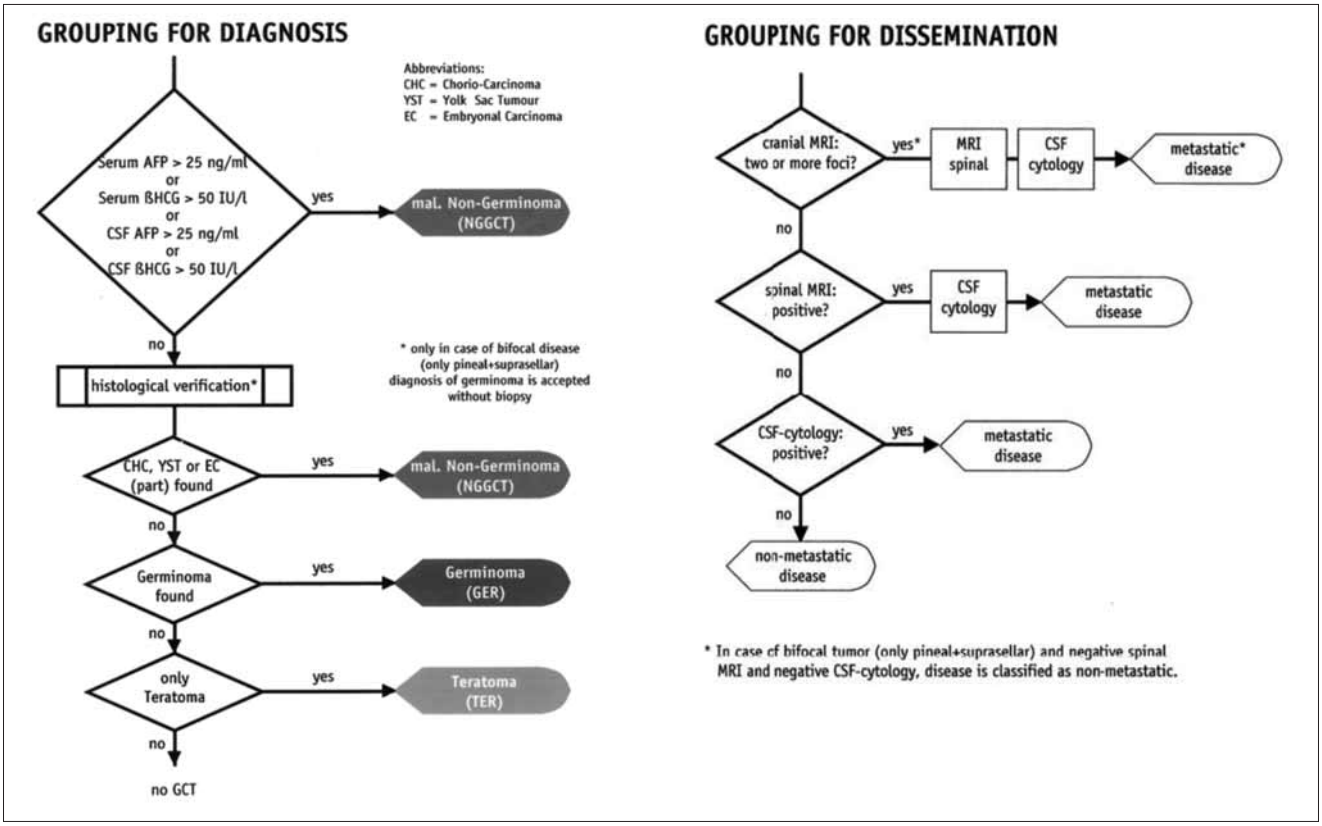


FIGURA 3.

Fecha prevista de apertura del protocolo 01/06/2011 para Alemania. En la reunión de enero del 2012 Alemania no había comenzado a incluir pacientes, y para la inclusión de pacientes en España faltaba finalizar la gestión de los contratos y presentación a los CEIC de los diferentes hospitales. El periodo de inclusión de pacientes de este ensayo esta previsto que dure 5 años, con análisis cuyo punto de corte se establece a los 2 años del último paciente reclutado. (Fig. 3)

COMUNICACIONES DE HISTIOCITOSIS

Moderadores: A. Galera, J.M. Vagace
Jueves 24 de mayo, 12.30 horas

CENSO DE HISTIOCITOSIS EN ESPAÑA. REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN DE LOS DATOS EPIDEMIOLÓGICOS Y CLÍNICOS DE LOS NIÑOS REGISTRADOS. Astigarraga I[1], García-Obregón S[2], Couselo Sánchez JM[3]*, Melo Valls M[4]*, Torrent Español M[5]*, Sastre Urgüelles A[6]*. *[1]Unidad de Hemato-oncología pediátricas. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo. Vizcaya. [2]Hospital Universitario Cruces, Bilbao. [3]Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. [4]Hospital Sabadell. [5] Hospital Sant Pau, Barcelona. [6]Hospital La Paz, Madrid. *Comité de Histiocitosis. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP).*

Introducción. El comité de histiocitosis de la SEHOP ha establecido desde 1989 diferentes sistemas de registro y protocolos nacionales de tratamiento de Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL). En el año 2002 decidió incorporarse a los estudios de HCL y linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) de la Histiocyte Society. El protocolo LCH-III cerró la inclusión de casos en 2007 y la apertura del LCH-IV se ha demorado, debido a la complejidad del estudio y a los trámites burocráticos europeos y nacionales. El protocolo HLH-2004 se ha mantenido abierto hasta diciembre 2011. En 2009, en colaboración con la Asociación Española contra la Histiocitosis (ACHE) y FEDER (Federación de Enfermedades Raras) conseguimos una subvención de la Fundación Inocente Inocente para la realización de un censo de histiocitosis en España con la integración de las diferentes bases de datos previas y la homogeneización del registro.

Objetivo. Revisión de datos epidemiológicos y clínicos al diagnóstico de los casos registrados en los hospitales españoles, durante el periodo comprendido entre 1995-2011.

Pacientes y Método. Se revisan los datos disponibles de 54 pacientes pediátricos con HLH y 180 casos de LCH menores de 18 años. Entre 1995 y 2002 se incluyeron todas las formas clínicas, 127 (HCL-1995: 88, HCL-2000: 39). Desde 2003, los niños con afectación multisistémica u óseos en localizaciones de riesgo: 42 HCL (LCH-II: 2, LCH-III: 40). Desde 2008, la inclusión de pacientes ha disminuido (11 casos) por la falta de protocolo. Se valoran los resultados conseguidos en este censo con los datos del Registro Nacional de Tumores Infantiles. Análisis estadístico con programa SPSS.

Resultados. *LHC:* 180 casos procedentes de 31 hospitales. Mitad de casos diagnosticados en menores de 4 años (Mediana: 3,3). No diferencias en distribución por sexos, 91H/89M. Localización más frecuente: hueso (145/178, 81,4%) con lesiones únicas en 101 (50 en cráneo, 16 huesos faciales, 15 huesos largos y 20 en tronco) y múltiples en 42. Piel afectada en 52 y ganglios linfáticos en 27. Otros órganos afectados: médula ósea en 15, hígado 11, pulmón 13, bazo 5. Lesiones en SNC en 17 niños, diabetes insípida en 20. Afectación única en 112 (62,9%) y múltiple 66/178. Algún órganos de riesgo (hígado, bazo, médula ósea y pulmón) afectado en 25 niños. Dado que la consideración previa de órgano de riesgo ha cambiado en el nuevo protocolo LCH-IV se revisan los 13 casos de afectación pulmonar que tienen un pronóstico vital favorable, salvo recidivas. *HLH:* Estudio de 54 casos procedentes de 25 hospitales españoles. Mediana de edad 1,4 años. Datos clínicos: 49/53 fiebre, 45/52 esplenomegalia. Pruebas analíticas: Citopenias (anemia 46/52, neutropenia 32/53 y trombopenia 44/53), hipertrigliceridemia 44/53, hipofibrinogenemia 37/52, hiperferritinemia 49/53 y hemofagocitosis en médula ósea y/o hígado 39. Estudios inmunológicos: elevación de IL-2R en 17/21 y actividad células NK baja en 29/41. Pruebas genéticas fueron positivas en 14 casos: PRF en 7, HMunc en 5, XLP en 1 y Rab27A en 1. Estudios microbiológicos identificaron virus en 21 niños (VEB 14, CMV 6, Herpes 4, otros), bacterias en 3, protistas 8 e infecciones combinadas 2. Destaca el diagnóstico final de leishmaniasis en 8 (mediana: 1.02 años). Iniciaron tratamiento inmunosupresor y citotóxico con dexametasona, ciclosporina y/o etopósido 47 niños y recibieron TPH 11 pacientes. Se analizó alguna mutación de HLH en 41 casos. Entre los 14 casos genéticos confirmados, 6 niños presentaban infección (4 VEB, 1 Parvovirus y una combinada). Dentro de las familias consanguíneas o con historia familiar, se detectaron infecciones al diagnóstico en 5/14.

Conclusiones. En los pacientes españoles registrados, las datos clínicos al diagnóstico son similares a otras series (edad más frecuente en los 4 primeros años de vida y predominio de afectación de un único órgano o sistema, en huesos del cráneo y faciales, seguida de piel). En 66 niños (33,1%) la afectación era multisistémica. La participación de hospitales españoles en estudios internacionales de HCL está bien aceptada, pero ha supuesto una pérdida de información sobre la carga global de la enfermedad. Sería interesante realizar un mejor seguimiento para definir programas de vigilancia de secuelas y aumentar la inclusión de los casos en el RNTI como enfermedad neoplásica. El registro de casos de HLH en España comenzó con la participación en el protocolo internacional HLH-2004 y ha aumentado progresivamente el diagnóstico de niños con HLH. La revisión de los desencadenantes infecciosos detectados al diagnóstico de HLH ha permitido identificar agentes infecciosos en 66,7% de los niños con HLH, predominando los virus (VEB en 14) y la leishmania (8 casos) y

destaca también su papel al diagnóstico en la mitad de las formas genéticas.

CITOTOXICIDAD DE LAS CÉLULAS NATURAL KILLER COMO HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA EN LOS SÍNDROMES HEMOFAGOCÍTICOS. Pérez Martínez A, Fernández Casanova L, Chamorro C, Sevilla C, Fiuza C, Quiroga JV. *Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.*

Objetivos. Los síndromes hemofagocíticos (HLH) constituyen un heterogéneo grupo de enfermedades amenazantes para la vida que se caracterizan por una respuesta inmune incontrolada e ineficaz, que conducen a un estado de hiperinflamación muy grave. Las formas familiares de los síndromes hemofagocíticos (FHLH), cada vez más diagnosticados, incluso en adolescentes y adultos, se deben a defectos genéticos que conducen a la alteración de la función de las células Natural Killer (NK) y linfocitos T citotóxicos. Estas mutaciones ocurren fundamentalmente en el gen perforina o en genes relacionados con la exocitosis de los gránulos citotóxicos. Atendiendo a esta fisiopatología, el nuevo procolo HLH-2004, contempla la actividad citotóxica de las células NK como un nuevo criterio diagnóstico funcional a tener en cuenta en el diagnóstico de HLH. Nos disponemos a evaluar la actividad citotóxica de las células NK en los pacientes con sospecha de HLH.

Material y métodos. Se realiza estudio de citotoxicidad NK frente a células K562 (diana de las células NK por carecer de ligandos HLA-I), co-cultivo de 2 horas, y lectura mediante técnica de fluorescencia resuelta en el tiempo Europium-TDA (Tecan Infinite 200). Se establecen tres ratios NK/K562: 4:1, 2:1, 1:1. Se realizan 3 medidas y se calculan la media y el error estándar. Se analizan 15 muestras provenientes de 5 centros diferentes de pacientes con sospecha de HLH con sus respectivos controles pareados para sexo y edad.

Resultados. En 11 muestras se observó una disminución de la actividad NK en comparación con sus controles sugerente de HLH (5% vs 32%, 4% vs 18%, 2% vs 15% en los diferentes ratios E/T). En 8/11 (72%) se diagnosticó FHLH (5 mutaciones en PRF-1, 1 mutación en UNC13D y 2 mutaciones en genes de degranulación). De los 3 pacientes con actividad NK disminuida sin diagnóstico genético, 2 pacientes están en estudio y 1 paciente no se ha encotrado ninguna alteración de los genes estudiados (PRF-1, Munc13.4, STXBP2, STX11 y RAB27). En estos últimos pacientes la actividad NK aunque disminuida, era superior que en los pacientes diagnosticados de FHLH (8% vs 3.5%, 4% vs 2% y 3% vs 0%, en los diferentes ratios E/T). Además, en 4 de los 11 pacientes con actividad NK disminuida, bloqueamos la vía Fas-Fas ligando, disminuyendo la actividad NK (3 vs 7, 2 vs 5 y 0 vs 2 en los diferentes ratios E/T). Los 4 pacientes con actividad NK normal fueron diagnosticados de patología infecciosa (leishmaniasis visceral, sepsis estafilocócica en paciente con histiocitosis de células de Langerhans diseminada, tuberculosis pulmonar en paciente con enfermedad granulomatosa crónica y meningitis de repetición en paciente con síndrome de la hendidura de la notocorda).

Conclusiones. En nuestra experiencia la actividad citotóxica de las células NK medida mediante fluorescencia resuelta en el tiempo constituye una prueba diagnóstica sencilla y muy útil para identificar pacientes con HLH, preferentemente las formas familiares, FHLH. Nuestros datos preliminares sugieren además un papel importante de la interacción Fas-Fasl en la actividad citotóxica en los pacientes con HLH.

LEISHMANIASIS VISCERAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS. CARACTERIZACIÓN DEL SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO. Velasco Puyó P, Dapena Díaz JL, Bastida Vila P, Llort Sales A, Díaz de Heredia Rubio C, Sánchez de Toledo Codina J. *Servicio de Oncología y Hematología Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.*

Introducción. La leishmaniasis visceral (LV) es una enfermedad rara pero presente en las regiones del mediterráneo a consecuencia de la parasitosis endémica por leishmania infantum en perros. Característicamente se presenta con fiebre prolongada, hepatoesplenomegalia y pancitopenia. Se han descrito casos aislados de síndrome hemofagocítico (SHF) secundario a la LV, que podrían complicar la evolución del paciente, siendo difícil su detección precoz dadas las características clínicas comunes que comparten la LV y el SHF.

Objetivos. Caracterizar los pacientes pediátricos afectos de SHF secundario a LV.

Material y métodos. Descripción retrospectiva de pacientes pediátricos (edades 0-16 años) diagnosticados de LV desde 1999 hasta la actualidad. El diagnóstico de LV se basó en el estudio de médula ósea en todos los casos, completándose con técnicas de PCR, serologías y cultivo en distintos pacientes. Para el diagnóstico de SHF se emplearon los criterios descritos en el protocolo HLH-2004, según establece la Histiocyte Society.

Resultados. Se registraron 24 pacientes afectos de LV, de los que el 25% fueron diagnosticados de SHF. La LV fue más frecuente en niños (70%) que en niñas. La edad mediana de los pacientes con SHF fue de 5 años respecto a los 21 meses de mediana de los pacientes con LV sin SHF. Todos los pacientes con SHF presentaron al diagnóstico un exantema maculopapular, a diferencia de los que no desarrollaron SHF. Los criterios de SHF de fiebre prolongada, pancitopenia, aumento de ferritina e hipertrigliceridemia se encontraron también en los pacientes sin SHF, presentándose con mayor intensidad en pacientes con SHF. La ferritina mediana en pacientes con SHF fue de 4325 µg/L respecto a 1688 en pacientes sin SHF. Un punto de corte de >1000 µg/L de ferritina hubiera apoyado el diagnóstico de SHL en nuestra población de LV con una sensibilidad de 100% y una especificidad de 77%. La esplenomegalia fue similar en ambas poblaciones, presentando mayor hepatomegalia (4,5 cm de mediana) los pacientes con SHF. La coagulación en SHF presentaba menores niveles de fibrinógeno y un tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) mayor. La hipergammaglobulinemia y el aumento de VSG fue menor y la proteina C reactiva, la trigliceridemia y la LDH fue mayor en pacientes afectos de SHF. La ecografía abdominal presentó una hepatoesplenomegalia homogéna en todos los pacientes con LV. Cuatro de 6 pacientes con SHF presentaron hemofacocitosis en el mielograma, también se encontaron fenómenos de hemofagocitosis en 2 de los 18 pacientes que no cumplieron criterios de SHF. La observación directa y la PCR en médula ósea presentaron mayor sensibilidad para el diagnóstico de LV que el resto de pruebas, siendo de 100% en los que presentaron SHF y de 75% en los que no tuvieron SHF. Todos los pacientes evolucionaron favorablemente con el tratamiento de LV con anfotericina B liposomal, sin precisar tratamiento inmunomodulador ninguno

de los pacientes con SHF. Los afectos de SHF precisaron de más soporte de hemoderivados y un tiempo de ingreso mayor (13 días de mediana).

Conclusiones. El SHF es una complicación frecuente de la LV. Ante la comorbilidad asociada es de gran interés definir parámetros clínicos que ayuden en su detección precoz. Hemos descrito la presentación y evolución de 6 pacientes con LV que presentaron SHF y hemos encontrado características diferenciales con los pacientes infectados que no desarrollaron el SHF. La presencia de exantema al diagnóstico y niveles mayores de 1.000 µg/L de ferritina podrían suponer datos para sospechar el SHF en los pacientes infectados. Si bien las diferencias no podemos considerarlas significativas son una primera aproximación en el diagnóstico diferencial entre SHF y la LV, con quien comparte expresión clínica. Para poder mejorar el diagnostico precoz e incluso prever la población más susceptible a desarrollar esta complicación, podrían ser de gran interés los estudios funcionales de citotoxicidad en pacientes con LV.

NUEVA PROPUESTA DE ALGORITMO DIAGNÓSTICO EN SÍNDROMES HEMOFAGOCÍTICOS PRIMARIOS.

López-Granados L[1], De la Calle O[2], Cedeño Mera R[1], Torrent Español M[1], Pardo García N[1], Badell Serra I[1]. *[1]Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica, [2]Servicio de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*

Introducción. El síndrome hemofagocítico (SHF) es una entidad de diagnóstico complejo que requiere un abordaje temprano por su potencial gravedad. Se distingue entre las formas primarias y secundarias. El SHF de origen primario está ligado a diversas enfermedades genéticamente identificadas. Según la Histiocyte Society (HLH-2004), uno de los criterios de laboratorio para diagnosticar el SHF es la elevación del sCD25, prueba compleja de realizar que puede demorar el diagnóstico. En su lugar se propone practicar el estudio de marcadores de activación de células T CD3 y T CD8, prueba más sencilla, rápida y específica de realizar.

Objetivo. Proponer un nuevo algoritmo diagnóstico que permita en un menor espacio de tiempo llegar al diagnóstico de confirmación de la enfermedad.

Material y Métodos. Se presentan 5 pacientes con Inmunodeficiencia primaria que debutaron con un SHF: Una Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) familiar tipo 2 (heterocigoto compuesto para 2 mutaciones del gen de la perforina); un síndrome de Griscelli (deleción de los exones 3 y 4 del gen RAB27A), 2 síndromes Linfoproliferativos ligados al X o XLP (deleción completa del gen SH2D1A y mutación puntual del mismo gen, respectivamente) y un síndrome de Chediak-Higashi. El hallazgo de la mutación genética ofreció posteriormente el diagnóstico definitivo del SHF de origen primario. El protocolo de la Histiocyte Society (HLH-2004), define 8 criterios clínicos y de laboratorio entre los cuales se deben cumplir 5 para diagnosticar el SHF. Uno de estos criterios es la elevación del factor soluble de la interleuquina 2 o sCD25 ≥ 2.400 U/ml; prueba compleja de realizar que algunos centros deben remitirla a laboratorios de referencia, lo que puede demorar el diagnóstico. Alternativamente se han estudiado los marcadores de actividad positivos en células T CD3 y más específicamente T CD8 mediante citometría de flujo convencional, cuyo resultado se puede obtener en menos de 24 horas, siendo incluso más específico que sCD25.

Resultados. Nuestra experiencia en el manejo del SHF primario (también aplicable al secundario) nos ha llevado al desarrollo de un algoritmo alternativo al vigente, y es la sustitución del estudio del sCD25 soluble por el estudio de marcadores de activación en células T CD3 y T CD8. De esta forma en 24-48 horas se pueden obtener los criterios clínicos y de laboratorio (fiebre, esplenomegalia, citopenias, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, ferritina, marcadores de actividad T CD3 y T CD8 y observación de hemofagocitosis en aspirado de médula ósea). En aproximadamente 72 horas se puede identificar la disminución o ausencia de actividad de las células natural killer (NK) y en una semana podemos obtener el resultado del estudio genético. La secuencia algorítmica del diagnóstico genético sería la siguiente: si el paciente asocia enfermedades reumáticas se sospechará un síndrome de activación macrofágica (SAM). Si presenta mutación del gen de la perforina se diagnosticará LHH familiar tipo 2; si mutación del gen MUNC 13D: LHH familiar tipo 3; si enfermedad familiar y actividad NK disminuida pero no se haya mutación: LHH familiar no 2 no 3. Si no existe enfermedad familiar y se detecta recuperación posterior de la actividad de las células NK: LHH desencadenada por infección; si no se haya mutación y actividad NK normal: LHH desencadenada por infección. Si el paciente es varón y presenta mutación del gen SH2D1A: síndrome XLP. Si presenta albinismo, gránulos polimorfonucleares gigantes y mutación del gen LYST: síndrome de Chediak-Higashi; y finalmente si presenta albinismo pero gránulos normales y mutación del gen RAB27A se diagnosticará el síndrome de Griscelli. (Se presentará algoritmo diagnóstico en forma esquemática).

Conclusiones. Cumplimentar los criterios clínicos y de laboratorio del SHF en la mayor brevedad de tiempo posible es básico para el pronóstico de la enfermedad. Considerar los marcadores de actividad T CD3 y T CD8 nos ayudaría a alcanzar en un menor tiempo este objetivo e iniciar sin demora el tratamiento supresor de la respuesta hiperinflamatoria.

SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO. FORMAS PRIMARIAS: A PROPÓSITO DE 9 CASOS.

Dapena Díaz JL[1], Martínez Gallo M[2], Elorza Álvarez I[1], Bastida Vila P[1], Díaz de Heredia Rubio C[1], Sánchez de Toledo Codina J[1]. *[1]Servicio de Oncología y Hematología Pediátricas. Hospital Materno Infantil Universitari Vall d Hebron. UAB. VHIR. Barcelona. [2]Departamento de Inmunología. Hospital Universitari Vall d Hebron. Barcelona.*

Introducción. El síndrome hemofagocítico (SH) se caracteriza por una activación y proliferación incontrolada de histiocitos y linfocitos T, con un estado de hipercitocinemia responsable de una excesiva respuesta inflamatoria. Se han clasificado 2 grupos: primarios y secundarios. Existen unos criterios diagnósticos, definidos por la Histiocyte Society. El tratamiento de las formas primarias incluye la utilización de agentes citostáticos e inmunomoduladores y el transplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).

Objetivos. Análisis de los pacientes diagnósticados de SH primario utilizando los criterios diagnósticos de los Protocolos HLH-94 y HLH-04 (1998-2011).

Pacientes y métodos. Se revisó de forma retrospectiva la historia clínica de los pacientes con diagnóstico de SH primario, analizándose criterios diagnósticos, tratamiento y curso evolutivo.

Resultados. Nueve pacientes fueron diagnosticados de SH primario. La edad al diagnóstico fue inferior al año de vida en 6/9

casos (66,6%), con una forma primaria en la adolescencia. Se detectaron mutaciones en 7/9 casos: del gen *Munc 13-4* en 2 casos (forma familiar tipo 3), del gen *PFR-1* (forma familiar tipo 2) en 2 casos, del gen *SH2D1A* en el cromosoma X en 1 caso (síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X), del gen *RAB27A* en 1 caso (síndrome de Griscelli), del gen *LYST1* en 1 caso (síndrome de Chediak Higashi). En 2 pacientes no se realizó estudio genético. En 3 pacientes se evidenció infección vírica asociada a VEB, parvovirus B19 y virus herpes tipo 6. Manifestaciones clínicas: fiebre (88,8%), hepatoesplenomegalia (88,8%), adenopatías (50%) y alteraciones neurológicas en (55%). Hallazgos de laboratorio: citopenias, elevación de la cifra de triglicéridos y ferritina (100%), hipofibrinogenemia (55,5%) y disminución de la actividad citotóxica de NK (100%). Se demostraron imágenes de hemofagocitosis en médula ósea, en 8/9 casos y, pleocitosis e hiperproteinorraquia en líquido cefalorraquídeo, en 4 casos. Dos pacientes presentaron una reactivación sistémica y en SNC. Se realizó tratamiento según Protocolos HLH-94 o HLH-04, en 9 casos. En 6 pacientes se realizó un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, de los cuáles, 3 pacientes permanecen vivos (2 con secuelas neurocognitivas). La mortalidad global fue de un 55,5% (5/9 casos), 3 por progresión de la enfermedad, 1 por mortalidad relacionada con el procedimiento y, 1 por infección fúngica grave. Un paciente se encuentra en la fase inicial de tratamiento.

Conclusiones. La mayor parte de los SH primarios son diagnosticados dentro del primer año, aunque pueden manifestarse a cualquier edad e incluso, en personas adultas. Puede ser la forma de presentación de diversas inmunodeficiencias. A pesar de los constantes avances en el campo de la genética y la biología molecular de las formas primarias de síndrome hemofagocítico, sólo se identifican en un 50% de las mismas. El tratamiento inmunomodulador con dexametasona, etopósido, ciclosporina y posterior trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, constituye el tratamiento de elección, con supervivencias próximas al 50%.

POSTERS ELECTRÓNICOS DE HISTIOCITOSIS

Moderadores: A. Galera, J.M. Vagace
Jueves 24 de mayo, 12.30 horas

DEGRANULACIÓN DE LINFOCITOS T Y NK DISMINUIDA EN UN CASO DE HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS MULTISISTÉMICA CON SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO.

Cardesa Salzmann T[1], Alonso García L[1], Cruz Martínez O[1], Mora Graupera J[1], Rodríguez-Galindo C[2], Martínez-Gallo M[3], Bryceson Yenan[4]. *[1]Servicio de Oncología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. [2]Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica, Dana Farber, Boston. [3]Servicio de Inmunología, Hospital Vall d Hebrón, Barcelona. [4]Servicio de Inmunología, Karolinska Institute, Stockholm.*

Fundamento y objetivos. La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) multisistémica con afectación de órganos de riesgo puede complicarse con síndrome hemofagocítico (40%) (Galluzzo et al, Pediatric and Developmental Pathology 2010; 13:2: 101-106). La bases fisiopatológicas del síndrome hemofagocítico asociado a HCL son poco conocidas. El objetivo en este caso clínico de un lactante con HCL multisistémica con afectación de órganos de riesgo complicada con síndrome hemofagocítico fue analizar la actividad citotóxica NK y la degranulación de los linfocitos T y NK.

Observaciones clínicas. Paciente de 14 meses de sexo masculino, sin antecedentes perinatales de interés, fruto de una pareja sana, no consanguínea. A los 2 meses de vida es diagnosticado de HCL con afectación cutánea exclusiva extensa, con afectación de tronco, pliegues y cuero cabelludo. El estudio de extensión es negativo para afectación de otros órganos y recibe tratamiento tópico con corticoides y seguimiento clínico estrecho. A los 7 meses de vida desarrolla afectación sistémica con clínica de diarreas, hipoalbuminemia secundaria a afectación intestinal, afectación ósea y persistencia de afectación cutánea extensa. La biopsia duodenal es positiva para células de Langerhans CD1a (+), mutación BRAF VE600 (+). La biopsia de médula ósea en ese momento es normal y no existen citopenias periféricas; los niveles de ferritina y triglicéridos se encuentran dentro de la normalidad. Se inicia tratamiento con prednisona y vinblastina según protocolo LCH-III. A las 5 semanas del tratamiento progresa con afectación de órganos de riesgo (hepatomegalia y bicitopenia) y con progresión de las lesiones cutáneas. Se cambia tratamiento a cladribine más AraC con resolución de las lesiones cutáneas, involución de la hepatomegalia y recuperación hematológica. Antes del segundo ciclo de cladribine más AraC presenta elevación aislada y asintomática de ferritina hasta 800 ng/ml. Se realiza aspirado de médula ósea, que demuestra extensa infiltración macrofágica con abundantes imágenes de hemofagocitosis. Los estudios de funcionalismo de linfocitos T y NK demostraron citotoxicidad NK ausente y degranulación de linfocitos T y NK disminuída (inferior al 2%), con recuperación parcial tras estimulación con IL-2, con expresión de perforina mediante citometría de flujo normal y s CD25 elevado (6224 pg/ml). El estudio de mutaciones de *STX11 y RAB27A* ha sido negativo, con dos polimorfismos poblacionales en *UNC13D* y una mutación en heterocigosis en *STXBP2* sin efecto patológico. Las PCR para VEB, CMV, adenovirus y HHV6 han sido negativas. Con el diagnóstico de HCL multisistémica con afectación de órganos de riesgo y síndrome hemofagocítico se añade metilprednisolona a altas dosis al segundo ciclo de AraC más cladribine. Tras el segundo ciclo presenta ausencia de signos de actividad de HCL, pero persiste con niveles de ferritina elevados (800 ng/ml) y trombopenia moderada, con persistencia de hemofagocitosis e infiltración macrofágica en médula ósea. Continúa con un ciclo de cladribine en monoterapia y presenta empeoramiento clínico, con hepatomegalia, diarreas con hipoalbuminemia, trombopenia y ferritinas elevadas en ascenso. Se practica nueva biopsia intestinal, que demuestra infiltración linfo-histiocitaria y macrofágica subepitelial, sin evidencia de células CD1a positivas. Se añade tratamiento con etopósido a 150 mg/m^2/dosis en días 1 y 4 de los ciclos de cladribine y posteriormente ciclosporina. Actualmente se encuentra con un score de Donadieu et al de HCL de 0, clínicamente asintomático, con niveles de ferritina superiores a 500 ng/ml como único parámetro de actividad de síndrome hemofagocítico, pendiente de repetición de los ensayos de funcionalidad de linfocitos T y NK para decisión final acerca de indicación de transplante alogénico de médula ósea con acondicionamiento de intesidad reducida. El tipaje HLA del paciente y de sus padres ha revelado una compatibilidad HLA 9/10 con el padre.

Comentarios. Las alteraciones de la degranulación de los linfocitos T y NK de este paciente son sugestivas de mutaciones en

genes requeridos para la degranulación como causa del síndrome hemofagocítico e hipotéticamente también de la HCL. El estudio mutacional de *UNC13D, STX11, STXBP2 y RAB27A* no ha demostrado mutaciones con efecto patológico, pendiente de descartar indicios de mutaciones no codificantes en *UNC13D, STX11 y STXBP2*. Este es el primer caso reportado de HCL con síndrome hemofagocítico en el que se identifica una alteración de la degranulación de linfocitos T y NK con recuperación parcial tras estimulación con IL-2.

EFECTIVIDAD DEL QUIMERISMO MIXTO TRAS TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL CONTROL DE LA LINFOHISTIOCITOSIS PRIMARIA FAMILIAR. Bueno Sánchez D, Yeves Gil E, Alonso Jiménez T, González Martínez B, Riesco Riesco S, Muñoz García G. *Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid.*

La linfohistiocitosis hemofagocítica familiar es una enfermedad autosómica recesiva, que cursa con un déficit de células NK y de la función citotóxica de los linfocitos T. Su incidencia se estima en 1/50.000 nacidos vivos. Las complicaciones asociadas provocan en muchos casos el fallecimiento del paciente antes de haber sido posible llegar a un diagnóstico certero y la subsecuente administración del tratamiento correspondiente.

Se presenta el caso de un paciente diagnosticado durante el período neonatal de linfohistiocitosis hemofagocítica. Debutó inicialmente con un fallo hepático agudo grave, motivo por el cual fue remitido a nuestro centro. A su llegada presentaba citopenias, hipertrigliceridemia, hiperferritinemia, hipofibrinogenemia y hepatoesplenomegalia, con ausencia de fiebre, de adenopatías y de fenómenos relevantes de hemofagocitosis en médula ósea. En el estudio inmunológico inicial, destacaban unos niveles incrementados de sCD25; presencia de 5% de células NK, con disminución de la capacidad citotóxica y de la expresión de CD107; y expresión conservada de perforinas y granzima B. Existía el antecedente de un hermano del paciente, fallecido en el período neonatal debido a un fallo multiorgánico asociado a citopenias y fallo hepático, sin hallazgos de hemofagocitosis en los estudios anatomopatológicos realizados. Ante el diagnóstico de linfohistiocitosis primaria, se inició a los 5 días de vida tratamiento según protocolo HLH-2004 de la Histiocyte Society, con etopósido, ciclosporina A y dexametasona, obteniéndose respuesta clínica aunque sin lograrse un estado de enfermedad no activa. Así, detectado un donante óptimo se indicó la realización de trasplante de precursores hematopoyéticos alogénico de donante no emparentado HLA idéntico, con acondicionamiento de intensidad reducida con alemtuzumab, fludarabina y melfalán. El prendimiento de las células hematopoyéticas se produjo de forma adecuada, presentando una quimera completa desde el día +22 postrasplante. El estudio genético del paciente reveló la existencia de dos mutaciones del gen Unc13D (cromosoma 17q25) a nivel de los exones 10 y 29, cada una de las cuales fue objetivada en sendos progenitores de forma heterocigota, catalogándose así el proceso como una linfohistiocitosis hemofagocítica tipo 3. A partir de la sexta semana postrasplante, el paciente presenta una quimera mixta, detectándose inicialmente un 12% de celularidad autóloga que se fue incrementando, hasta alcanzar el 65% en el mes + 5. El estudio por subpoblaciones reveló una celularidad autóloga del 7% para CD3+, 26% para CD56+ y 55% para CD3-CD56-. Actualmente, cumplidos 11 meses tras el trasplante, los estudios de quimerismo detectan un 90% de celuraridad autóloga en la población polimorfonuclear, y los siguientes porcentajes de celularidad autóloga en subpoblaciones linfocitarias: CD19+ 40%; CD3+ 7%; CD4+ 18%; CD8+ 20%. En el estudio inmunológico del mes +9, se ha objetivado una correcta distribución de subpoblaciones y cifras absolutas de linfocitos T y B. Presenta linfopenia NK, que junto con la proporción de 80% de células autólogas CD3/CD19-, justifican el resultado de actividad citotóxica NK casi nula. Sin embargo, el paciente no ha presentado reactivación de su enfermedad de base, lo que unido al bajo porcentaje de células CD3 del receptor en el estudio de quimerismo sugiere buena funcionalidad de las células CD8+ del donante. Asimismo, el porcentaje de células CD4+ es normal. Actualmente, cumplido un año postrasplante, el niño se encuentra clínicamente bien, con un adecuado desarrollo psicomotor, y una reconstitución inmunológica que ha permitido la reciente retirada de la profilaxis antibiótica.

La adecuada respuesta clínica con ausencia de actividad de la enfermedad primaria deja patente la efectividad del trasplante de intensidad reducida y la consecución de una quimera mixta como un tratamiento eficaz en este tipo de enfermedad. Los estudios inmunológicos han revelado además que la consecución de un adecuado prendimiento linfocitario, independiente de la actividad NK, es eficaz a la hora de conseguir una remisión clínica satisfactoria, hecho en el cual podría estar implicada la buena funcionalidad de la actividad citotóxica de los linfocitos T CD8**+.**

EXANTEMA Y FALLO HEPÁTICO COMO DEBUT DE HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS. Cormenzana Carpio M[1], Herrero Velasco B[1], Gómez Santos C[1], Torrelo Fernández A[2], Carceller Lechón F[1], Pérez Martínez A[1]. *[1]Servicio Oncohematología Pediátrica y Trasplante Hematopoyético, [2]Servicio Dermatología pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid.*

Introdución. La histiocitosis de células de Langerhans es una enfermedad poco frecuente. La edad media de diagnóstico es a los 20 meses. Las manifestaciones más frecuentes son las cutáneas y las lesiones o tumoraciones óseas dolorosas. Existen órganos de riesgo cuya afectación confiere un peor pronóstico al paciente como son el sistema hematopoyético, el hígado, el bazo y el pulmón.

Objetivo. Destacar la importancia de un exantema cutáneo como primera manifestación de una forma grave de histiocitosis.

Caso clínico. Presentamos a una lactante de seis meses que consulta por un exantema que se inició en pliegue cervical tres semanas antes de su ingreso y que en el momento del mismo se había generalizado. En la exploración física de la paciente destacaba la palidez mucocutánea que presentaba, junto con una hepatoesplenomegalia de 4-5 cm, junto con taquicardia mantenida (150 lpm). Se le realizó una analítica de sangre en la que se evidenció anemia (Hb 6,5 g/dl), trombopenia (62.000/µl), coagulopatía (índice de protrombina 33%, tiempo de cefalina 42sg con control de 28 sg, y Fibrinógeno 0 mg/dl), hipoproteinemia (3,2 g/dl) con hipoalbuminemia (1,5 g/dl) y bilirrubina de 1,2 mg/dl. Se realizó tratamiento de soporte por el fallo hepático y se realizó una biopsia de piel que fue compatible con el diagnóstico histológico de histiocitosis de células de Langerhans. Tras la confir-

mación del diagnóstico se realizó estudio de extensión. La paciente fue incluida en el grupo de pacientes con afectación multisistémica de riesgo (por incluir órganos de riesgo tales como hígado, bazo y sistema hematopoyético). Recibió esquema de tratamiento según protocolo LCH III. Posteriormente recibió un segundo ciclo de inducción y por mala evolución clínica se inició tratamiento de rescate con cladribina y citarabina, con intención de consolidar el tratamiento con un trasplante alogénico de progenitores hematopoyético. La paciente falleció con enfermedad en progresión en la unidad de cuidados intensivos por un cuadro de dificultad respiratoria asociado a infección por citomegalovirus.

Comentarios. Es importante considerar la histiocitosis como diagnóstico diferencial de los exantemas de evolución tórpida en periodo de lactante. La histiocitosis de células de Langerhans es una enfermedad con un amplio abanico de manifestaciones clínicas que abarcan desde formas casi asintomáticas hasta formas con afectación multisistémica potencialmente letales, por lo que es fundamental realizar un estudio de extensión. Presentan peor pronóstico las formas de histiocitosis diagnosticadas en lactantes, las que afectan órganos de riesgo (hígado, bazo, pulmón y sistema hematopoyético) y las que no obtienen respuesta precoz al tratamiento.

LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA ASOCIADA A LEUCEMIA. REVISIÓN DE 4 CASOS.

Astigarraga Aguirre I[1], Urberuaga Pascual A[1], Adán Pedrosa R[1], Echebarria Barona A[1], Piñan Francés MA[2], Navajas Gutiérrez A[1].
[1]Unidad de Hemato-oncología pediátrica. Servicio de Pediatría. [2]Servicio de Hematología. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo. Vizcaya.

Introducción. La linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) se puede asociar a diferentes enfermedades, entre las que destacan las neoplasias. Estas formas secundarias de HLH, frecuentes en adultos y excepcionales en niños, tienen el peor pronóstico entre todas las formas de HLH. El diagnóstico de HLH en niños con leucemia es muy complejo y generalmente se producen retrasos diagnósticos por su presentación clínica inespecífica, la presencia de infecciones documentadas como posibles desencadenantes y la ausencia de marcadores específicos de HLH. Las decisiones terapéuticas son complejas por la necesidad de combinar tratamientos para la leucemia y la HLH.

Pacientes y métodos. Revisión retrospectiva de los pacientes diagnosticados de HLH previa al diagnóstico y durante el tratamiento de leucemia, con especial atención a los datos clínicos, analíticos, citológicos, radiológicos y terapéuticos, así como a las complicaciones derivadas y su evolución.

Observaciones clínicas. *Diagnóstico de HLH previo a al diagnóstico de leucemia*: Paciente de 20 meses de edad diagnosticado de HLH tras presentar una clínica de 2 semanas de evolución consistente en fiebre, hepatomegalia, pancitopenia, hiperferritinemia, serología VEB IgM positiva y hemofagocitosis en médula ósea. La expresión de perforina fue normal y los estudios genéticos mostraron A91V heterocigoto en el gen de la perforina. Aunque la HLH regresó de forma espontánea, durante el seguimiento por neutropenia se realizó un nuevo aspirado de médula ósea un mes después que confirmó el diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda (LMA). Tras recibir quimioterapia según protocolo SEHOP, se mantiene en remisión completa a los 22 meses del diagnóstico de LMA.

HLH durante el tratamiento de leucemia. Tres chicos de 3, 14 y 12 años de edad, el último con síndrome de Down, fueron diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)-B inmaduro. A los 2, 4 y 12 meses del inicio del mantenimiento con mercaptopurina y metotrexato presentaron HLH. Previamente presentaron diferentes infecciones (diarrea, absceso anal y neumonía, respectivamente) con gérmenes identificados (salmonella, virus respiratorio sincitial, metapneumovirus) y reactivación del VEB. La falta de respuesta al tratamiento, la persistencia de la fiebre y la progresión de los síntomas y alteraciones analíticas orientaron la sospecha clínica de HLH. Aunque inicialmente no cumplían todos los criterios diagnósticos de HLH, se encontró hemofagocitosis en medula ósea en 2 casos y todos ellos recibieron tratamiento específico de HLH (corticosteroides, etopósido y ciclosporina) debido a la gravedad de la progresión clínica. Todos respondieron bien inicialmente al tratamiento de HLH.El primer caso presentó recaída hematológica de LLA a los 6 meses de la finalización del tratamiento de LLA y falleció por progresión de la enfermedad. El segundo caso padeció una segunda reactivación de HLH a los 7 meses, mientras continuaba la quimioterapia de mantenimiento, que se resolvió con tratamiento. Sin embargo, al mes de finalizar el mantenimiento de LLA, presentó recaída combinada hematológica y testicular y falleció de sepsis durante la fase de inducción (en la necropsia se observó HLH activa). El niño con síndrome de Down sufrió 3 reactivaciones graves de HLH con fallo hepático grave, meningoencefalitis y afectación pulmonar con un número elevado de copias de VEB en sangre. LCR y lavado bronquial, dos de ellas durante el mantenimiento de LLA y otra tras finalizarla. Recibió tratamiento específico de HLH por reactivación de VEB, asociando triple intratecal y rituximab. A los 4 meses del fin de la terapia de LLA inició un deterioro neurológico progresivo: pérdida de la visión y afectación espinal grave y en RM se comprobó leucoencefalopatía, atrofia cerebral y afectación nodular en vías ópticas, tronco-encéfalo y médula espinal. Los estudios de LCR y médula ósea han descartado recaída. Se mantiene vivo en la actualidad, a los 30 meses del diagnóstico de LLA.

Comentarios. La HLH puede ser la primera manifestación de una leucemia, aparecer durante el tratamiento de la enfermedad o tras finalizar el mismo. El reconocimiento de la HLH es generalmente tardío debido a que la presentación clínica inicial es idéntica a infecciones bacterianas y víricas complicadas en pacientes inmunodeprimidos. Además, la identificación microbiológica apoya la sospecha de infección y retrasa aún más el diagnóstico de HLH como complicación potencialmente fatal. Se debe considerar el diagnostico de HLH en los niños con LLA que presentan fiebre persistente, megalias y evolución hacia cualquier tipo de fallo orgánico grave. La repetición de las pruebas de laboratorio, con especial atención a la aparición de citopenias e hiperferritinemia, y los estudios de médula ósea son necesarios para confirmar el diagnóstico de HLH o de recaída de LLA. Entre nuestros pacientes con LLA, el pronóstico fue fatal en los 2 con seguimiento prolongado y las secuelas neurológicas son muy graves en el niño vivo. Por ello, se plantea la importancia de recoger la experiencia multicéntrica y tratar de establecer recomendaciones sobre la terapia combinada de LLA y de HLH, así como del posible papel del trasplante alogénico en estos pacientes.

PARTICIPACIÓN EN PROYECTOS EUROPEOS DE HISTIOCITOSIS: EUROHISTIONET Y BURQOL-RD. IMPORTANCIA DE LA COOPERACIÓN MULTIDISCIPLINAR. Astigarraga I[1], García-Obregón S[2], Linertová R[3], Posada M[4], López-Bastida J[3], Donadieu J[5]. *[1]Unidad de Hemato-oncología pediátricas. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo. Vizcaya. [2]BIOEF, Fundación Vasca para la Investigación Sanitaria. Servicio de Pediatría. HU Cruces, Barakaldo, Vizcaya. [3]Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS), Canarias.[4]Instituto de Salud Carlos III, Madrid. [5]Centre de reférence des histiocytoses, H. Trousseau, Paris, Francia.*

Introducción y objetivos. Eurohistionet y Burqol-RD son proyectos de salud pública sobre enfermedades raras promovidos por DG Sanco en Europa y con una duración de 3 años. EuroHistioNet ha creado una red europea de referencia internacional dedicada a la Histiocitosis de células de Langerhans (HCL) y síndromes asociados y ha desarrollado de una web (www.eurohistionet) con información en varios idiomas, entre ellos el castellano, destinada tanto a profesionales como pacientes. El objetivo principal del proyecto Burqol-RD es generar un modelo para cuantificar los costes socioeconómicos y el impacto en salud de 10 enfermedades raras, que incluye las histiocitosis, en 8 países europeos, entre ellos España. El objetivo es analizar el papel de la plataforma creada en el proyecto Eurohistionet en el desarrollo posterior de nuevos estudios sobre histiocitosis, como BURQOL-RD, y su posible contribución a la mejora de la participación de los pacientes y familiares.

Material y Método. Se analizan los trabajos desarrollados en EuroHistionet desde 2008 a 2011 y los objetivos planteados en el proyecto BURQOL-RD entre 2010 y 2013. Se revisa la participación de países europeos en ambos proyectos, el contenido de las páginas web desarrolladas, los idiomas utilizados y las herramientas informáticas disponibles para los profesionales y el público en general. Se analiza la variedad de socios participantes y disciplinas implicadas en ambos trabajos para valorar las posibilidades de colaboración entre ambos equipos.

Resultado. Los logros más importantes conseguidos en EuroHistioNet son la elaboración de unas guías o recomendaciones de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los niños con HCL, la preparación de mapas de expertos en algunos países, la redacción de FAQ (Frequent asked questions) sobre HCL, HLH y otras histiocitosis raras y la preparación de unas recomendaciones para adultos. El acceso del público y profesionales a la página web está disponible desde finales de 2011 y el número de visitas aumenta paulatinamente. Dentro de la plataforma desarrollada en EuroHistioNet se plantea informar e invitar a los pacientes a participar en el estudio BURQOL-RD. En este proyecto se trata de generar un conjunto integrado de instrumentos para evaluar y supervisar la carga socio-económica y la calidad de vida de los pacientes afectados por Histiocitosis y sus cuidadores, así como el impacto de las nuevas políticas nacionales y de tratamientos, por lo que es crucial conseguir una muestra amplia de participantes. En ambos proyectos participan muchos países europeos, en EuroHistioNet: 5 socios principales y 29 socios colaboradores y en BURQOL-RD: 11 socios asociados y 10 colaboradores. Los contenidos de EuroHistioNet están disponibles en 7 lenguas europeas, lo que ampliará el número de posibles usuarios y la oferta de información sobre histiocitosis en lenguas diferentes al inglés. La participación de las asociaciones de pacientes de 9 países ha sido clave para el desarrollo del proyecto. En el proyecto BURQOL-RD está coordinado por la Fundación Canaria de investigación y salud (FUNCIS) y dirigido por un economista de la salud Julio López-Bastida. Destacan su carácter multidisciplinar con profesionales sanitarios, economistas e instituciones universitarias, hospitalarias y el apoyo del Instituto de Salud Carlos III. La colaboración de los profesionales sanitarios junto a las asociaciones de pacientes como ACHE (Asociación Española contra la Histiocitosis) y la Federación de Enfermedades Raras (FEDER) es fundamental para garantizar que los objetivos de ambos proyectos se alcancen. Durante 2011 se ha elaborado los cuestionarios dirigidos a los pacientes de histiocitosis de diferentes edades, así como a sus cuidadores, disponibles en www.burqol-rd.eu/es. El número de cuestionarios recogidos en España es de 600y 38 sobre histiocitosis. En el resto de los países el reclutamiento está todavía abierto.

Conclusiones. La colaboración entre los equipos de investigación dedicados a las histiocitosis es fundamental para desarrollar proyectos de salud pública y para aumentar la conciencia social del problema que representan estas enfermedades raras. Las herramientas informáticas desarrolladas en EuroHistioNet en varios idiomas pueden favorecer la participación de los pacientes de histiocitosis y sus cuidadores en el proyecto BURQOL-RD. La creación y desarrollo de las redes de profesionales y la colaboración de las asociaciones de pacientes de EuroHistioNet pueden contribuir a la difusión de los proyectos de investigación y al reclutamiento de participantes. Los estudios como BURQOL que tratan de medir el impacto socioeconómico y de la calidad de vida de los pacientes con histiocitosis y sus cuidadores son difíciles, por lo que la búsqueda de nuevas formas de colaboración y alianzas multidisciplinares son cruciales para su desarrollo.

COMUNICACIONES DE ANEMIAS

Moderadores: A. Echebarria Barona, H. González García
Jueves 24 de mayo, 17.00 horas

ANEMIA DE BLACKFAN DIAMOND. DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO EN UN SOLO CENTRO DURANTE MÁS DE 30 AÑOS. Corbalán G[1], Rives S[1], Català A[1], Torrebadell M[2], Ruiz A[1], Estella J[1]. *[1]Servicio de Hematologia Pediátrica, [2]Laboratori d'Hematologia. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat.*

Introducción. La anemia de Blackfan Diamond es un síndrome de insuficiencia medular congénito muy infrecuente, caracterizado por una eritropoyesis proapoptótica, anomalías congénitas y predisposición al cáncer. La herencia es autosómica dominante con penetrancia variable y la base genética es muy heterogénea y afecta a proteínas del complejo ribosómico. En el 25% de los casos se observa una mutación en el gen *RPS19*, lo que provoca una haploinsuficiencia de la proteína. Con menor frecuencia se han descrito también mutaciones en otras proteínas del complejo ribosómico (*RPS17, RPS24 RPS10, RPS26, RPS7, RPL5, RPL11, RPL35a*). Los criterios diagnósticos de la enfermedad incluyen la aparición de anemia antes del primer año de vida, con reticulocitopenia, macrocitosis y eritroblastopenia en médula ósea. El 80% de pacientes suele responder a corticoterapia, con un porcentaje variable de respuesta parcial. El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) constituye el único tratamiento curativo en los pacientes refractarios. La transfusión crónica de hematíes es el tratamiento estándar en pacientes corticorresistentes o corticodependientes a dosis altas.

Objetivos. Estudio de una serie de pacientes con anemia de Blackfan Diamond diagnosticados en el Servicio de Hematología del Hospital Sant Joan de Déu desde el año 1975. Descripción de su evolución clínica, tratamiento y complicaciones en un período largo de seguimiento.

Método. Estudio descriptivo, retrospectivo y unicéntrico de una serie de pacientes consecutivos diagnosticados en nuestro centro en los últimos 35 años. Se recogieron datos clínicos y biológicos al diagnóstico y evolutivos: edad en el momento del diagnóstico, malformaciones congénitas y otras variables clínicas; estudio de mutaciones de proteínas ribosómicas; terapia administrada y respuesta a la misma (corticoides, terapia transfusional y quelación, TPH); tiempo de seguimiento clínico, aparición de neoplasias secundarias y otras complicaciones.

Resultados. Durante el periodo comprendido entre 1975 y 2011 se diagnosticaron 10 pacientes con síndrome de Blackfan Diamond. El 50% eran varones y la mediana de edad al diagnóstico fue de 5 meses (rango 2-36 meses). Cuatro pacientes (40%) tenían malformaciones congénitas craneofaciales y músculo-esqueléticas. Se demostró una mutación del gen *RPS19* en un caso de los 5 estudiados. La mediana de seguimiento clínico es de 12 años (rango 1-20 años). Siete pacientes (70%) fueron corticosensibles mientras que tres pacientes se mostraron refractarios al tratamiento con corticoides. Uno de los pacientes corticosensibles presentó corticodependencia (14%).Tres pacientes requieren actualmente tratamiento con régimen transfusional crónico y quelación. Un paciente recibió un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de su hermano HLA idéntico. Durante el seguimiento fallecieron dos pacientes, uno de complicaciones relacionadas con el TPH; otro paciente desarrolló un síndrome mielodisplásico a los 35 años de edad y falleció durante el tratamiento del mismo.

Conclusiones. La anemia de Blackfan Diamond es una enfermedad muy infrecuente, con una presentación clínica precoz y una respuesta variable al tratamiento. La baja prevalencia de esta enfermedad requiere el estudio de series amplias de pacientes, así como disponer de registros centralizados, para conocer mejor su historia natural y aplicar tratamientos más efectivos.

EXPERIENCIA CON HIDROXIUREA EN ANEMIA FALCIFORME. Escolano S, Beléndez C, San Román S, Huerta J, Garrido C, Cela E. *Sección de Hematología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.*

Introducción. La morbimortalidad de la drepanocitosis viene determinada por las consecuencias a corto y largo plazo de los episodios de oclusión vascular. Múltiples factores están implicados en estos episodios, desencandenándose por la polimerización de la HbS y finalizando con la interacción entre el eritrocito falciforme y el endotelio vascular. La hidroxiurea (HU) es un citostático que ha demostrado beneficios importantes en pacientes con HbSS por diferentes mecanismos, entre ellos el aumento de la HbF. Los criterios para iniciar HU han ido evolucionando hacia un uso más laxo del fármaco debido al reconocimiento del daño orgánico crónico silente de la enfermedad, a la confianza en el mismo por una utilización más generalizada en las últimas 2 décadas, junto con un riesgo de carcinogénesis no confirmada hasta el momento.

Objetivo. Describir los pacientes afectos de enfermedad de células falciformes en seguimiento en nuestro centro que han recibido tratamiento con HU.

Material y Métodos. Estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes pediátricos afectos de anemia de células falciformes con fenotipos SS y $S,^0$ en seguimiento en la Unidad de Hematología pediátrica de un solo centro.

Resultados. De 83 pacientes pediátricos con anemia falciforme (SS y $S,^0$), 21 recibieron tratamiento con HU (25%), con una mediana de edad de inicio de 4 años (rango 8 meses-13 años). Las indicaciones clínicas para iniciar el tratamiento fueron combinadas frecuentemente, encontrándose crisis vasooclusivas óseas repetidas en 13 pacientes, síndrome torácico agudo en 8 casos, y 5 por riesgo primario de ACV y no aceptación de régimen hipertransfusional. Algo más de 2/3 partes tomaron el tratamiento con la presentación de cápsulas de 500 mg, y el resto con solución a una concentración de 40 mg/ml, ambos grupos con buena tolerancia. No se hicieron cuestionarios de adherencia, y ésta se evaluó de forma subjetiva. La intención de tratamiento fue elevar la dosis hasta conseguir una HbF>20%, salvo presencia de toxicidad o alcanzar una dosis máxima de 30 mg/kg/día. La media de la dosis máxima recibida fue de 23,5 mg/kg/día. 3 pacientes presentaron toxicidad hematológica (neutropenia, trombopenia y reticulopenia) con recuperación posterior tras suspensión del tratamiento durante menos de 3 semanas (rango 13-19 días) y reintroducción de la terapia. 1 paciente presentó hipoacusia transitoria de causa no filiada que provocó la suspensión definitiva del tratamiento. La mediana de HbF previa al inicio del tratamiento fue de 12.5% (rango 2,8-24,5%) con un VCM de 84fl. Tras el tratamiento los valores de HbF se incrementaron a 19,5% (rango 3-41%) con un VCM de 91 fl. Los leucocitos y plaquetas disminuyeron con el tratamiento de una mediana de 11600 y 504000 a 9450 y 385500 respectivamente. Los reticulocitos totales descendieron de 228000 a 178000. 12 pacientes presentaron 3 o más ingresos en el año previo al inicio del tratamiento con HU (rango 3-15), y 2 de ellos mantuvieron 3 o más ingresos en el último año tras haber iniciado HU. 3 niños suspendieron el tratamiento para iniciar régimen hipertransfusional (uno por vasoclusivas graves de repetición, otro por persistencia de Eco Doppler patológica, y el tercero por osteonecrosis bilateral y retraso grave de talla), y 3 por realización de TPH (hermanos HLA idénticos). 1 paciente que inicio tratamiento por riesgo primario de ictus suspendió el tratamiento por normalización de la Eco transcraneal.

Comentario. En nuestra serie se vieron los cambios hematológicos descritos como posibles responsables de los beneficios del tratamiento con hidroxiurea (aumento de HbF y VCM, disminución de plaquetas, leucocitos, reticulocitos), aunque el valor de HbF deseable no ha sido alcanzado en varios pacientes, probablemente por falta de adherencia y corto seguimiento. Desde el punto de vista clínico, la disminución del número de ingresos parece confirmar el beneficio del tratamiento con HU, aunque será necesaria una valoración a más largo plazo junto con medidas para cuantificar la adherencia al tratamiento

FENOTIPO, GENOTIPO Y COMPORTAMIENTO DE LA ANEMIA SIDEROBLÁSTICA EN LA INFANCIA. Pascual Gázquez JF, May A, Ayllón Gavira L, Jiménez García I, Galera Miñarro A, Fuster Soler JL. *Unidad de Oncohematología Pediátrica, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.*

Objetivos. El diagnóstico de anemia sideroblástica es poco frecuente en niños e implica la demostración de 15% o más de sideroblastos en anillo en la tinción del hierro (Pearls) del aspirado

medular. La anemia puede ser grave requiriendo transfusiones periódicas y obedece a eritropoyesis ineficaz (infarto intramedular). En los pacientes pediátricos este hallazgo obliga a descartar causas congénitas de anemia sideroblástica ya sea aislada o asociada a cuadros sindrómicos (síndrome de Pearson, Rogers, miopatía mitocondrial asociada a anemia sideroblástica –MLASA–). La anemia sideroblástica ligada a X es la forma más frecuente de anemia sideroblástica congénita aislada (24-44%), obedece a mutaciones en el gen eritroide específico que codifica la 5-aminolevulinato sintetasa (*ALAS*) y con frecuencia responde a piridoxina. Recientemente se han descrito mutaciones en el gen *SLC25A38*, localizado el 3p22.1 (herencia autonómica recesiva), como la segunda causa de anemia sideroblástica congénita aislada (7-15% de casos). Dicho gen codifica una proteína transportadora mitocondrial esencial para la eritopoyesis. En estos casos la microcitosis es marcada y no hay respuesta a piridoxina. Sin embargo en más de la mitad de casos de anemia sideroblástica congénita se desconoce la causa. Presentamos los hallazgos clínicos y biológicos de tres pacientes diagnosticados de anemia sideroblástica grave en la infancia y su evolución y respuesta al tratamiento.

Material y Métodos. Se revisaron los datos clínicos y biológicos (hematimetría, citología, biología molecular) así como el tratamiento y la evolución de tres pacientes (dos niñas de 6 meses y 10 años de edad y un niño de 3 meses) diagnosticados de anemia sideroblástica.

Resultados. La cifra de hemoglobina al debut fue de 5.4, 5,8 y 6,1 g/dL. El VCM y HCM fueron 44,3, 70 y 108 fL y 13,8, 24 y 37,8 pg, respectivamente. El ADE fue 20,3%, 20,6%, 41,2% respectivamente. El recuento absoluto de reticulocitos osciló entre 28.800 y 127.000/µl. El porcentaje de HbF osciló entre 1,5% y 2,3%. La sideremia, ferritinemia y transferrinemia al debut se encontraban entre 190 y 264 µg/dL, 261 y 522 ng/ml y 188 y 244 mg/dL respectivamente. En el frotis de sangre periférica destacó la presencia de una doble población eritrocitaria, una de ellas marcadamente microcítica. Los tres pacientes mostraron marcados rasgos diseritropoyéticos en el aspirado medular y el porcentaje de sideroblastos en anillo fue de 21%, 23% y 39%, respectivamente. La paciente con macrocitosis mostró un nivel de elastasa pancreática en heces por debajo del límite inferior de normalidad (51 µg/g). Los tres pacientes requirieron transfusiones periódicas desde el diagnóstico inicial. Ninguno de ellos respondió a la terapia empírica con piridoxina ni tiamina. En los dos pacientes con anemia microcítica se demostró la presencia una mutación homocigota en *SLC2525A38* (c.[638G>T]+[638G>T]). Uno de ellos se sometió con éxito a alotrasplante hematopoyético a partir de hermana sana histocompatible y sobrevive libre de enfermedad 7 años después del trasplante. El otro permanece en régimen hipertransfusional y terapia quelante del hierro. La paciente con macrocitosis y déficit de elastasa pancreática se encuentra pendiente de un estudio molecular dirigido a descartar un síndrome de Pearson mientras recibe soporte transfusional a demanda (cada 4-5 semanas).

Conclusiones. A pesar de la escasa incidencia de sideroblastosis en la infancia, la presencia de rasgos diseritropoyéticos en el aspirado medular en cualquier paciente con anemia obliga siempre a investigar la presencia de sideroblastos en anillo mediante la tinción de Pearls. Tras el diagnóstico de anemia sideroblástica y en ausencia de intoxicación (plomo, zinc, quelantes de cobre, anatagonistas de piridoxina, y otros) o déficit de cobre o piridoxina, debe investigarse siempre una causa congénita. La microcitosis obliga a descartar mutaciones en *ALAS* y *SLC2525A38*. Un ensayo terapéutico con piridoxina o tiamina puede resultar orientativo. El trasplante hematopoyético alogénico puede ser curativo. Los demás casos deben abordarse con hipertransfusión y terapia quelante.

ANEMIA HEMOLÍTICA POSTRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS: REVISIÓN DE NUEVE CASOS.

Bueno Sánchez D, Yeves Gil E, Alonso Jiménez T, Plaza López de Sabando D, Muñoz García G, Riesco Riesco S. *Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid.*

Las citopenias de origen inmunológico constituyen una complicación poco frecuente del trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH), tanto del autólogo como del alogénico, si bien son más habituales en este último. Sin embargo, en caso de aparecer presentan una peor respuesta a los tratamientos habituales que los casos idiopáticos o no secundarios a TPH, y se asocian a una elevada morbi-mortalidad. Entre ellas, la más frecuente es la anemia hemolítica, que aparece en ocasiones asociada a trombocitopenia inmune (la segunda en frecuencia), constituyendo el llamado síndrome de Evans.

Objetivos. Se presenta una serie de nueve casos de anemia hemolítica postrasplante de precursores hematopoyéticos, analizando diversos aspectos trascendentales en relación a la fisiopatología de este proceso y al tratamiento administrado, así como la respuesta y evolución de cada uno de ellos.

Material y métodos. Se seleccionaron nueve casos de anemia hemolítica postrasplante que tuvieron lugar entre los años 2004 y 2011, en una unidad de Hemato-Oncología Pediátrica, en la cual se realizaron en ese período un total de 102 trasplantes alogénicos de precursores hematopoyéticos. Se recogieron datos referentes a la patología de base del paciente; la fuente de precursores y tipo de donante; el tratamiento de acondicionamiento y profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped (EICH), así como aparición y clínica de la misma; los parámetros analíticos al diagnóstico de la anemia hemolítica, el tratamiento realizado, y la evolución del proceso.

Resultados. La patología de base más frecuentemente observada fue la correspondiente a hemopatías malignas (3 leucemias linfoblásticas agudas, dos mieloblásticas agudas, y una mieloide crónica); los 3 pacientes restantes presentaban algún tipo de inmunodeficiencia. En todos los casos se realizó un trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos como parte del tratamiento de su enfermedad. Los pacientes estudiados presentaban en el momento de realización del trasplante edades comprendidas entre los 6 meses y los 12 años. El tipo de donante, así como la fuente de PH (2 de médula ósea; 4 de sangre periférica; y 3 de sangre de cordón umbilical), resultaron ser muy heterogéneos (5 donantes idénticos, tres de ellos emparentados; 2 no emparentados no idénticos; y uno haploidéntico). El acondicionamiento fue siempre mieloablativo, excepto en dos de los casos, realizándose depleción de linfocitos T en otros dos. Se obtuvo un buen prendimiento de las células hematopoyéticas en todos ellos, alcanzando todos excepto uno quimera completa. En cuanto a la profilaxis utilizada contra la EICH, se administró ciclosporina en 7 de los 9 casos, si bien el uso de intensificadores de dicha profilaxis fue más heterogéneo (2 recibieron metotrexato, dos micofenolato, y uno prednisona; 4 de ellos no recibieron ningún intensificador). De los 9 casos estudiados, 5 presentaron EICH agudo. La mayoría de los pacientes desarrollaron anemia hemolítica alrededor de un mes tras el trasplante (salvo en un caso en el que apareció a los 3 años), presen-

tando todos ellos un Coombs directo positivo (detectándose en la mayor parte de los pacientes anticuerpos tipo IgG, aunque en uno de los casos el mecanismo fue mediado por *linfocito pasajero*), así como elevación de las cifras de bilirrubina y LDH, y disminución de la haptoglobina. En todos los casos se administraron corticoides como tratamiento inicial, a los que se sumó el uso de gammaglobulina en 5 de ellos. Se administró rituximab en 3 casos, siendo efectivo en dos de ellos. Seis pacientes precisaron ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos, y tres fallecieron, siempre por complicaciones secundarias a la hemólisis, como insuficiencia cardíaca y shock hipovolémico. El resto de pacientes presentó una resolución completa del proceso hemolítico.

Conclusiones. La anemia hemolítica constituye una complicación del trasplante de precursores hematopoyéticos que, aunque poco frecuente, conlleva una elevada morbimortalidad. Es patente la refractariedad del proceso al tratamiento con corticoides, precisando en muchas ocasiones la asociación de gammaglobulina y rituximab para controlar el proceso. En todos los casos estudiados confluyeron varios de los mecanismos que se postulan como implicados en su patogénesis, como la utilización de acondicionamientos mieloablativos y la medicación inmunosupresora profiláctica del EICH, que conllevaría según las teorías más aceptadas una disregulación de la función de las células B secundaria a la depleción de linfocitos T.

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES: EXPERIENCIA EN UN CENTRO. García AM, Huerta J, Garrido C, Cela E, Mata C, Beléndez C. *Sección de Oncohematología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.*

Fundamento. La enfermedad de células falciformes es una enfermedad genética autosómica recesiva caracterizada por la presencia de hemoglobina falciforme. Causa una importante morbilidad y mortalidad en los pacientes que la padecen. En la actualidad el único tratamiento curativo es el trasplante de progenitores hematopoyéticos. Sólo un pequeño número de pacientes van a beneficiarse del trasplante, la indicación de este tipo de tratamiento va a depender de la clínica, la edad y de la existencia de un hermano HLA idéntico. Los resultados de las series descritas en la literatura de pacientes con enfermedad de células falciformes que han sido trasplantados de hermanos HLA-idénticos ponen de manifiesto buenos resultados tanto en supervivencia global (entorno al 93%) como en supervivencia libre de enfermedad (entorno al 85%). Los mejores resultados se obtienen cuando los pacientes son trasplantados en fases tempranas de la enfermedad.

Objetivos. Evaluar la respuesta de los pacientes pediátricos trasplantados en nuestra unidad con enfermedad de células falciformes.

Material y métodos. Revisión retrospectiva de los pacientes con enfermedad de células falciformes que han sido trasplantados desde el año 2010 en nuestra unidad.

Resultados. Se han realizado un total de cinco trasplantes en pacientes con edades comprendidas entre los 5 y los 13 años (mediana 9 años). En todos ellos el donante ha sido un hermano HLA idéntico, el primero por selección de embriones HLA idénticos. Dos donantes han sido un rasgo falciforme y tres sanos. El régimen de acodicionamiento ha sido busulfán, ciclofosfamida y alemtuzumab. Profilaxis enfermedad injerto contra huésped: ciclosporina y pauta corta de metotrexte. Fuente de progenitores hematopoyéticos: médula ósea. Células infundidas: 3,4 a 8,5 $CD34x10^6$/kg. Profilaxis infecciosa: ciprofloxacino seguido de penicilina, micafungina o posaconazol e inmunoglobulina semanal. Profilaxis de enfermedad veno-oclusiva: ursodeoxicólico. Profilaxis neurológica: fenitoína. Se han realizado transfusiones y/o exanguinotransfusiones en las semanas previas al trasplante con objeto de bajar la hemoglobina S pretrasplante y durante el trasplante se ha mantenido la hemoglobina entre 11-13 g/dl para inhibir la hemopoyesis hasta alcanzar el quimerismo completo. La indicación de trasplante fue accidente cerebrovascular (ACVA) con afectación Moya-Moya en un caso, riesgo ACVA en dos y síndromes torácicos agudos de repetición en los otros dos. Todos llegaron al trasplante con un Lansky del 90%. Tras el trasplante todos los pacientes alcanzaron quimera completa en sangre periférica (día+26 a +33), con quimerismo completo en sangre periférica al año y medio en un caso y mixto en tres (4% receptor a los 10 meses de seguimiento, 3% a los 9 meses y 5% a los 4 meses), pendiente de evaluar en un caso, sin que esto haya tenido repercusiones clínicas hasta la actualidad. Dos de los pacientes presentaron enfermedad injerto contra huésped agudo grado I-II. Tres de los pacientes presentaron complicaciones neurológicas: un paciente presentó una hemorragia subaracnoidea en el momento de la infusión de médula ósea previamente congelada y crisis convulsivas secundarias y posible toxicidad secundaria a la ciclosporina por lo que se sustituyó por tacrolimus, otro paciente presentó disminución del nivel de conciencia y habla incoherente en contexto de hipertensión arterial objetivándose en la tomografía axial una hemorragia intracraneal a nivel de III y IV ventrículo y el tercer paciente presentó un episodio de ataxia que se relacionó al tratamiento con fenitoína. La recuperación neurológica ha sido completa en dos casos y favorable en el primer caso, realizando una vida normal. La paciente con afectación Moya-Moya pretrasplante no ha presentado nuevos ACVAS, pero ha seguido progresando desde el punto de vista angiográfico. En tres casos se ha objetivado reactivación precoz de citomegalovirus, que se ha tratado con foscarnet y/o valganciclovir, reactivación de virus Epstein-Barr en uno y sospecha de aspergilosis en un caso. Todos los pacientes de nuestra serie están vivos en el momento actual y ninguno de los pacientes ha presentado fallo de injerto hasta el momento.

Conclusiones. Los datos de nuestros pacientes son superponibles a lo descrito en la literatura. Creemos que el trasplante de médula ósea en unidades especializadas es una buena alternativa cuando se dispone de donante familiar compatible y debería plantearse antes de que se instauren daños irreversibles por la enfermedad de base. Para analizar los resultados a largo plazo será necesario un periodo de seguimiento más largo.

POSTERS ELECTRÓNICOS DE ANEMIAS

Moderadores: A. Echebarria Barona, H. González García
Jueves 24 de mayo, 17.00 horas

ANEMIA HEMOLÍTICA MICROANGIOPÁTICA NEONATAL. DEFICIENCIA DE COBALAMINA C, UN RETO DIAGNÓSTICO. Molinos Quintana Á, Pérez de Soto C, Gómez Rosa M, Pérez López, Pérez-Hurtado JM. *Servicio Hematología pediátrica. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.*

Fundamento y objetivos. El defecto de la Cobalamina C (cbl-C) es un error innato del metabolismo raro que produce un fallo en la conversión de vitamina B12 en sus dos formas metabólicamente activas resultando en la acumulación de ácido metilmalónico y homocisteina junto con un descenso en la producción de metionina. El defecto cbl-C es un reto diagnóstico en neonatos críticamente enfermos con una elevada morbimortalidad asociada. Presentamos un caso de anemia hemolítica microangiopática neonatal, su diagnóstico diferencial, datos de laboratorio, factores pronóstico y tratamiento.

Observaciones clínicas. Neonato de 33 días de vida con fallo de medro. Ingresa en UCI derivado de su hospital de referencia por anemia, trombopenia y oligo-anuria. Exploración: Edemas generalizados. Hemograma: Leucocitos 2,2x10^9/L, neutrófilos 0,4x10^9/L, hemoglobina 36 g/L, VCM: 77 fL, plaquetas 12 x 10^9/L. Esquistocitos máximo 4%. Bioquímica: Bilirrubina total 3,64 mg/dl a expensas de indirecta, LDH 2522 U/L, creatinina 0,71 mg/dl, urea 89 mg/dl, PCR: 4,1 mg/L. Coagulación: TP: 20,1 sg, TPTA: 43,8 sg, TT: 38 sg, fibrinógeno 0,69 g/L. Proteínas del complemento: C3, C4, C1q valores por debajo de la normalidad. C5 y CH50 normales. ANA negativo, VIH negativo. FvW/ ADAMST 13 normal. Homocisteina: 92,1 µmol/L (ref 0-14 µmol/ L). Tandem masa: Niveles de butirilcarnitina (C4 acilcarnitina) elevados y carnitina libre (C0 acilcarnitina) en los límites bajos de la normalidad. Evolución: Precisa soporte respiratorio y hemodiafiltración venovenosa contínua desde el segundo día de ingreso. Recibe pases de plasma cada 12 horas y metilprednisolona iv. Empeoramiento progresivo, hemorragia pulmonar masiva e inestabilización hemodinámica siendo éxitus al 12º día de ingreso en UCI.

Comentarios. El diagnóstico diferencial es amplio incluyendo sepsis, púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) por déficit de Adamst 13, PTT mecánica y síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) que incluye las alteraciones del complemento, alteraciones en el metabolismo de la vitamina B12, fármacos, VIH y enfermedades autoinmunes, entre otras causas. Diagnóstico del defecto de la cobalamina C:

- Parámetros de laboratorio: La manifestación hematológica más común es la anemia megaloblástica o macrocitosis (no en nuestro caso). Puede existir también pancitopenia, reticulopenia, neutropenia y anemia hemolítica microangiopática en el contexto de SHUa.
- El diagnóstico definitivo del defecto de cbl-C requiere la demostración de acidemia metilmalónica con homocistinuria. Ambos no fueron detectados en 2 screening neonatal en papel secante (al nacimiento y al ingreso en UCI mediante tandem masa). Posteriormente se envió muestra de sangre y orina al laboratorio de referencia. Se confirmó la existencia de niveles altos de propionilcarinitina (C3 acilcarnitina) y disminuidos de carnitina libre, ambos utilizados como screening neonatal pero con un punto de corte aún controvertido. Además existía descenso de metionina en sangre y elevación de homocisteina y metilmalónico en orina. Posterior confirmación de la mutación genética más frecuente: defecto gen MMACHC con mutación c.271 dup A. El requerimiento de diálisis es uno de los factores pronósticos negativos atribuidos a la gravedad del cuadro. En este caso no se inició el tratamiento dirigido con hidroxicobalamina intramuscular y adyuvantes como carnitina, betaina y restricción proteica debido al retraso diagnóstico con dos screening metabólicos negativos y a la severidad inicial del cuadro.

Conclusiones. 1) Descartar defectos en la cobalamina C en casos de anemia hemolítica microangiopática en especial en lactantes menores de 3 meses. 2) No siempre existe macrocitosis en los trastornos de la vitamina B12. 3) Sospechar esta entidad y comenzar tratamiento con hidroxicobalamina en los casos compatibles con SHUa con niveles disminuidos de carnitina ± elevación de propionilcarnitina y elevación de homocisteina plasmática. Enviar muestras de sangre y orina para confirmación en laboratorio de referencia.

ESTUDIO DE LAS ANEMIAS HEMOLÍTICAS AUTOINMUNES EN NIÑOS DEL HOSPITAL MATERNOINFANTIL DE MÁLAGA.

Pascual Martínez AI, Rodríguez Jiménez AI, Moragues Martínez MC, Contento Gonzalo A, Bardán Rebollar D, Ruiz Sánchez PL, González Valentín ME, Heiniger Mazo AI. *UGC Hematología. Hospital Materno Infantil (HRU Carlos Haya) Málaga.*

Introducción. La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) es la principal causa de hemólisis extracorpuscular adquirida en niños. La prevalencia de AHAI en niños es todavía desconocida, pero se estima en 1/80.000 pudiendo en algunos casos comprometer la vida del niño. El síndrome de Evans (SE) fue descrito como una anemia hemolítica con test de coombs directo positivo y una trombopenia inmune simultaneas o en sucesión, de etiología desconocida pero en la actualidad se define como la destrucción autoinmune de al menos dos líneas celulares en sangre periférica tras la exclusión de otros diagnósticos.

Pacientes y métodos. Estudio descriptivo y retrospectivo de pacientes menores de 14 años diagnosticados de AHAI o SE en los últimos 20 años en nuestro centro.

Resultados. Se diagnostican un total de 13 niños (61,5% niños y 38,5% niñas) con AHAI (69,2%(8) AHAI /30,8%(5) SE) con una mediana de 3 años de edad al diagnóstico (rango 4 meses-11 años). En el 100% de los casos el Coombs directo poliespecífico es positivo, siendo un 50% IgG+C3d y un 50% IgG utilizando reactivos monoespecíficos. La mediana de Hb al diagnóstico es de 5,7 g/dl (rango 3,3-9), de plaquetas 179,0 x10^9/L (4,0-678,0), de reticulocitos 12% (2,89-90), de bilirrubina indirecta 3,7 mg/dl (0,2-7,4) y de LDH 486 UI/L (277-1314). La AHAI es idiopática en el 61,5% (8) de los casos, asociada a Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) en el 30,8%(4) y secundaria a lupus eritematoso sistémico en un 7,7% (1). No se encuentran AHAI asociadas a infecciones. La palidez y la ictericia son las principales formas de presentación. El 82% (10) de los niños requiere soporte transfusional con concentrados de hematíes y requieren ingreso en UCI-Pediátrica en un 7% (1). En el 63,6% (9) de los casos reciben metilprednisolona como tratamiento de primera línea y en el 36,4% (4) se añaden inmunoglobulinas intravenosas a altas dosis. El 15%(2) es refractario a la primera línea y recibe tratamiento con rituximab. En ningún caso se realizó esplenectomía. El 75%(3) de los casos de AHAI asociados a TPH responde a tratamiento de 1ª línea. Con una mediana de seguimiento de 5 años (rango 1 mes-19 años) el 7,7% (1) de los niños fallece (Hemorragia cerebral 2ª trombopenia extrema) y un 30,8% (2) permanece con tratamiento inmunosupresor en la actualidad (Ciclosporina y prednisona a días alternos).

Conclusiones. En nuestra serie la mayoría de los casos de AHAI se ha presentado de forma aguda, como una enfermedad autolimitada y con buena respuesta a un ciclo corto de tratamiento es-

teroideo tal y como se describe en la literatura. Se debe sospechar la posibilidad de una citopenia inmune ante la aparición de una citopenia en sangre periférica inexplicada en el contexto de un post-trasplante de progenitores hematopoyéticos.

ESTUDIO MULTICÉNTRICO SOBRE EL USO DE DEFERASIROX EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HEMOSIDEROSIS POR TRANSFUSIONES DE REPETICIÓN.

Huerta J[1], San Román S[1], Prudencio M[2], Cervera Á[3], Baró M[4], Beléndez C[5]. *[1]Hospital General Universitario Gregorio Marañón. [2]Hosital Universitario del Niño Jesús. [3]Hospital Universitario de Móstoles. [4]Hospital Universitario 12 de Octubre. [5]Hospital General Universitario Gregorio Marañón.*

Objetivos. Describir las características, resultados y efectos adversos de la utilización de deferasirox como quelante del hierro en pacientes con sobrecarga férrica secundaria a transfusiones crónicas.

Material y métodos. Estudio multicéntrico realizado en cinco Servicios de Hematología Pediátrica de Madrid (Hospital Gregorio Marañón, Hospital Niño Jesús, Hospital de Móstoles, Hospital 12 de Octubre y Hospital Clínico de Madrid), en niños con necesidad de transfusiones crónicas debido a su patología de base. Se caracterizó por ser descriptivo, longitudinal y retrospectivo. Se recopiló información sobre antecedentes médicos, historia transfusional, estudios previos al inicio de la terapia y durante el seguimiento, evolución y posibles efectos adversos.

Resultados. Desde marzo de 2006, veintitrés pacientes han sido tratados con deferasirox. De ellos, 10 padecen drepanocitosis (43,5%), 5 β-talasemia mayor (15,2%), 3 anemia de Blackfan-Diamond (8,7%), 2 β-talasemia intermedia, 1 esferocitosis, 1 déficit de proteín-kinasa y otro un síndrome mielodisplásico. Un 61% fueron varones. Todos los pacientes estaban en programa (hiper)transfusional. La mediana de concentrados de hematíes transfundidos por paciente previamente al inicio del tratamiento fue de 12 (rango 0-133). El 100% continuaron con terapia transfusional durante el tratamiento, con una mediana de 6, 6, 9, 9 y 6 concentrados de hematíes/paciente en los seis meses previos a la evaluación, esto es, a los 6, 12, 24, 36 y 48 meses de iniciado el tratamiento. La dosis media fue 18,47 mg/kg (máxima 35 mg/kg). La ferritina promedio al inicio fue 1.467 ng/ml (rango 262-2.817 ng/ml). La mediana en los siguientes 6, 12 y 24 meses de seguimiento fue: 1.065, 982 y 811 ng/ml, respectivamente. En la resonancia hepática inicial 10 pacientes presentaban hemosiderosis grave (43%), 3 moderada y 4 leve, no habiéndose realizado RM previa al inicio de quelación en 6 pacientes. Se realizó estudio miocárdico por resonancia en 5 niños antes de iniciar la quelación, observándose sobrecarga férrica leve en cuatro. De los 17 pacientes evaluados inicialmente, se completó seguimiento en diez: 3 permanecieron estables, 1 empeoró y 6 mejoraron. El efecto secundario más frecuente durante el seguimiento fue la hipertransaminasemia (7 pacientes, 30%), aunque también se observó 1 caso de proteinuria, 1 de disminución del aclaramiento de creatinina, 1 de rash cutáneo y 1 de vómitos asociados a la medicación. El fármaco fue suspendido de forma transitoria en 5 pacientes, con desaparición o mejoría de los efectos adversos, y de forma completa en dos ocasiones (intolerancia por hipertransaminasemia y por mala adhesión). En cinco casos se suspendió por mejoría.

Conclusiones. El deferasirox es un fármaco eficaz y seguro en pacientes con sobrecarga férrica, aunque debe hacerse un seguimiento periódico. En nuestra muestra ha demostrado mejorar la hemosiderosis o al menos evitar la progresión de la sobrecarga férrica en pacientes que continúan recibiendo transfusiones periódicas.

SECUESTRO ESPLÉNICO FATAL EN PACIENTE CON DREPANOCITOSIS HOMOCIGOTA EN TRATAMIENTO CON VINCRISTINA POR HEMANGIOENDOTELIOMA KAPOSIFORME: ¿CAUSALIDAD O CASUALIDAD?

Berlanga Charriel P[1], Tornador Gaya E[2], Cañete Nieto A[1], Gómez Fernández-Montes J[3], Hernández M[4], Verdeguer Miralles A[1]. *[1]Unidad Oncología Pediátrica, [3]Unidad de Radiología Pediátrica, [4]Servicio Anatomía Patológica. Hospital La Fe. Valencia. [2]Servicio de Pediatría. Hospital General de Castellón.*

Fundamento y objetivos. La drepanocitosis o anemia de células falciformes es una hemoglobinopatía estructural emergente en nuestro medio asociado a los fenómenos migratorios; una de sus complicaciones más temidas y potencialmente mortal es el secuestro esplénico. El hemangioendotelioma kaposiforme es una neoplasia de partes blandas de origen vascular exclusiva de la infancia. Presentamos un caso de hemangioendotelioma kaposiforme en un paciente afecto de drepanocitosis homocigota, con desenlace fatal secundario a secuestro esplénico.

Observaciones clínicas. Paciente mujer de 11 meses que consulta por tumoración en codo izquierdo de varios meses de evolución. Antecedente de drepanocitosis homocigota (HbSS) diagnosticada al nacimiento tras estudio familiar, sin presentar hasta la fecha requerimientos transfusionales ni complicaciones de su patología de base. A la exploración física destaca una tumoración a nivel de la articulación del codo izquierdo de unos 5x5 cm de tamaño de consistencia pétrea, adherida a plano profundos y que aparentemente infiltra superficie cutánea, limitando la extensión y la prono-supinación. Se realiza Resonancia Magnética que evidencia una tumoración de límites mal definidos que se extiende desde el tercio medio distal del brazo hasta el tercio proximal medio del antebrazo centrada en el codo, que infiltra prácticamente todos los grupos musculares a nivel de la flexura, así como el tejido celular subcutáneo. Ante sospecha de malignidad se biopsia con diagnóstico anatomopatológico compatible con hemangioendotelioma kaposiforme. En base al tamaño tumoral y localización, se decide inicio de tratamiento quimioterápico con vincristina (VCR) semanal, previa colocación de catéter venoso central (CVC). Administración semanal de vincristina según previsto presentando mejoría clínica y radiológica progresiva de tumoración en las siguientes semanas, con resto de exploración y pruebas complementarias dentro de normalidad. Sin embargo, tres días después de la administración de la novena dosis de VCR la paciente acude a su centro de referencia en parada cardiorespiratoria precisando reanimación profunda y administración de hemoderivados por shock hipovolémico con importante esplenomegalia compatible con secuestro esplénico. Administración de antibioterapia intravenosa empírica, con resultados cultivos y serologías negativas. Empeoramiento clínico en las siguientes horas que no remonta pese a medidas de reanimiación cardiopulmonar avanzada siendo éxitus.

Comentarios. No se han encontrado en la bibliografía referencias a la coexistencia de la enfermedad de células falciformes y hemangioendotelioma kaposiforme, así como tampoco de secuestro esplénico fatal secundario a quimioterapia. Sin embargo,

la enorme rareza de la tríada de esta paciente (drepanocitosis homocigota-hemangioendotelioma kaposiforme tratado con vincristina-secuestro esplénico letal) nos plantea dudas respecto a una posible asociación causa-efecto.

SEPSIS NEONATAL Y DÉFICIT DE GLUCOSA-6-FOSFATO DESHIDROGENASA. Torrent Español M, Brió Sanagustín S, Gonzalez Pons N, Ene R, Pardo García N, Badell Serra I. *Hematoncología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.*

Fundamento y objetivos. El déficit de Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) es un defecto genético causado por mutaciones en el gen de la G6PD y ligado al cromosoma X. Se trata del defecto enzimático más frecuente en humanos y uno de los trastornos genéticos más comunes a nivel mundial. Se ha estimado que afecta a unas 400 millones de personas, principalmente en la población de raza negra y es prevalente en África, Asia, el Mediterráneo y Oriente medio, aunque actualmente debido a las corrientes migratorias se ha convertido en un problema mundial. En la mayoría de personas afectas, el déficit de G6PD es clínicamente silente. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la ictericia neonatal y la hemólisis aguda desencadenada por exposición a sustancias oxidantes (fármacos o alimentos como las habas) o infecciones intercurrentes. La consecuencia más grave es la ictericia neonatal que puede ser grave y dar lugar a kernicterus. El manejo más eficaz del déficit de G6PD es preventivo: evitar la hemólisis evitando el estrés oxidativo. **La Organización Mundial de la Salud ha recomendado pruebas de detección de** déficit de G6PD **en áreas geográficas donde la incidencia del déficit entre los sujetos varones supera el 3-5%**. Algunos países han adoptado diferentes estrategias de cribado neonatal de G6PD, algunas centradas en subgrupos poblacionales de alto riesgo y otras que realizan cribado de la población general, con reportes de éxito en la prevención de hiperbilirrubinemia grave y kernicterus.

Observaciones clínicas. Recién nacido (RN) de 8 días de vida remitido a nuestro centro por sospecha clínica de sepsis neonatal. Había consultado por rechazo del alimento, hipotermia y estado general afectado. *AF*: Familia de Nigeria sin antecedentes. Padre fallecido por accidente. Hermana de 3 años sana. *Antecedentes personales*: RN a término. Grupo sanguíneo: B Rh+. Coombs directo negativo. Hb: 18,7 g/dl, Leucocitos 15,5 x10^9/L (63%N, 25%L, 12%M). PCR<5mg/dl. No incidencias perinatales. Alta a las 72 horas de vida. *Exploración física*: Hipotérmico y con muy mal estado general, escasa reactividad y llanto débil. Bradicárdico y con tendencia a hipotensión. Soplo sistólico 2/6. Palidez e ictericia generalizadas. Deshidratado. Hepatomegalia de 2 cm. *Exploraciones complementarias*:

- Hemograma: Hemoglobina: 13,6 g/dl, Leucocitos: 11,3 x10^9/L (14%bandas, 67%N, 14%L, 5%M y 6 eritroblastos/100 leucocitos), plaquetas: 107 x10^9/L. PCR: 142,5 mg/L. // Hemostasia: normal.
- Bioquímica (s): Bilirrubina T: 31 mg/dl y Bilirrubina C: 8 mg/dl, AST: 186 U/L, ALT: 62 U/L, LDH: 2504 U/L.
- Hemocultivo: negativo // Sedimento de orina: *Enterococcus faecalis* // Moco nasofaríngeo: *Rinovirus*

Tratamiento y evolución clínica: Intubación y ventilación mecánica, administración de cristaloides, dopamina y antibióticos (Ampicilina+Cefotaxima) tras obtención de cultivos. Se inicia fototerapia. Anemia progresiva hasta alcanzar Hb de 8,4 g/dl, disminución de plaquetas hasta 50 x10^9/L.

- Estudio de anemia: anisocitosis y esferocitosis intensa, dianocitosis, crenoesferocitos y policromatofilia moderada. Reticulocitos: 4,58%. Coombs Directo negativo. Ferritina: 3875 mg/L. Hb A_2: 0,7%. Hb F: 67,2%. Hemoglobinograma: presencia de Hb F y trazas de HbA. Test de Azul de metileno: positivo. Dosificación de Glucosa-6PD: 1,31 UI/gHb (VN: 5,7-9,9 UI/gHb).
- Estudio síndrome de Gilbert: fenotipo TA6/TA5 no sugestivo de síndrome de Gilbert.
- Estudio de metabolismo de aminoácidos, cobre, ceruloplasmina, ácidos biliares, ácidos grasos, alfa-1 antitripsina y T4/TSH: normales // Serologías de Hepatitis A, B y C y TORCH: negativas.
- Eco abdominal, ColangioRM abdominal y Gammagrafía con HIDA: normales.
- Afectación neurológica persistente con escasa actividad espontánea, hipertonía de extremidades, con flexión de las superiores y extensión de las inferiores e hipotonía axial. Compatible clínicamente con kernicterus.
- RM cerebral: aumento de señal en secuencias T1 en regiones palidales.

Comentarios. La ictericia neonatal es potencialmente una de las consecuencias más graves del déficit de G6PD y si no se trata puede dejar secuelas neurológicas irreversibles. No todos los RN con déficit de G6PD presentan ictericia. Esto hace presuponer que existen otros factores genéticos y/o ambientales involucrados. La mayoría de RN con déficit de G6PD que desarrollan ictericia cursan con anemia leve y se ha evidenciado en algunos de ellos la coexistencia con polimorfismos genéticos de la UDP glucuroniltransferasa 1A1 (UGT1A1) que disminuyen la actividad de la enzimaUGT limitando la conjugación hepática de bilirrubina, como ocurre en el síndrome de Gilbert. En otras ocasiones se produce un incremento de bilirrubina agudo precipitado por un desencadenante ambiental: exposición a bolas de naftalina, infección, ingesta materna de habas,... Esta forma es difícil de predecir y por ello también de anticiparse a ella o prevenirla. La incidencia del déficit de G6PD en nuestra población se sitúa alrededor del 0,1%. Dado que sólo con medidas preventivas puede reducirse su morbilidad, se recomienda incluir al menos en la población de riesgo, la detección del déficit de G6PD en el programa de cribado neonatal.

COMUNICACIONES DE CUIDADOS CRÍTICOS

Moderadores: G. Ramírez, C. Moscardó Guilleme
Viernes 25 de mayo, 15.30 horas

LA VENTILACIÓN DE ALTA FRECUENCIA MEJORA EL PRONÓSTICO DE NIÑOS INMUNODEPRIMIDOS CON FALLO RESPIRATORIO AGUDO. Vázquez Florido AM[1], García Hernández JA[1], Quiroga Cantero E[2], Cano Franco J[1], Loscertales Abril M[1]. *[1]UGC Cuidados Críticos y Urgencias, [2]Unidad de Oncología Pediátrica. Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla.*

Introducción. El pronóstico de niños inmunodeprimidos por cáncer con FRA ha sido muy negativo, siendo la mayoría de las veces causa de muerte. El objetivo de este estudio ha sido determinar la efectividad de la VAFO en este tipo de pacientes.

Pacientes y Métodos. Entre enero de 2003 y diciembre de 2010, se incluyeron 19 niños con FRA y neutropenia severa en el transcurso de enfermedades oncológicas (7 pacientes) o hematológicas (12 pacientes). El diseño del estudio fue de carácter prospectivo, observacional y descriptivo. Dos niños fueron sometidos a dos periodos de VAFO, de manera que para el análisis estadístico se contabilizaron 21 cursos de VAFO. En todos los pacientes se inició la ventilación convencional, pero al resultar inefectiva por un índice de oxigenación (IO) ≥ 13 en dos determinaciones separadas por un periodo de 6 horas, se requirió la sustitución por la VAFO. La valoración de la gravedad al ingreso en UCIP se hizo con las escalas de PRISM y de Murray. La efectividad de la técnica se determinó mediante un análisis de parámetros de oxigenación [PaO_2, SaO_2, cociente PaO_2/FiO_2, e IO]; y de ventilación [$PaCO_2$, shunt intrapulmonar (Qp/Qs)]. Las mediciones comenzaron antes de la VAFO, estando el niño en ventilación convencional; y tras el inicio de la técnica, mediante determinaciones secuenciales de las variables anteriormente mencionadas. *Resultados*. La edad fue de 4 [2,5-8] años y el peso de 18 [11-33] kg. El valor de las escalas de PRISM y Murray al ingreso en UCIP fueron de 34 [31-35] y de 3 [2,6-3,05] respectivamente. El análisis estadístico lineal de las variables demostró con respecto a la oxigenación: un ascenso de la PaO_2 ($p < 0,001$), de la SaO_2 ($p < 0,001$), y del cociente PaO_2/FiO_2 ($p < 0,001$); y un descenso del IO ($p < 0,005$); y con respecto a la ventilación: un descenso de la $PaCO_2$ ($p < 0,005$) y del Qp/Qs ($p < 0,005$). La supervivencia hospitalaria fue del 63% (12/19). Los 7 pacientes que fallecieron lo hicieron por fallo multiorgánico como consecuencia de una hipoxemia severa y un deterioro hemodinámico asociado.

Conclusiones. La VAFO ha conseguido reducir la mortalidad y mejorar el pronóstico en estos niños inmunodeprimidos con FRA. Los resistentes a esta terapia (37%) presentan una alta mortalidad (82%), en ellos podríamos plantearnos otras modalidades terapéuticas más agresivas como la oxigenación extracorpórea (ECMO).

POSTOPERATORIO INMEDIATO DE TUMORES CEREBRALES INFANTILES EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS DE TERCER NIVEL: REVISION DE 5 AÑOS.

Solano Paez P[1], Martínez Carapeto I[2], Sánchez Tatay V[2], Santamaría V[1], Rivero M[3], Gutiérrez Carrasco I[1]. [1]*Unidad de Oncología Pediátrica,* [2]*Gestión Clínica de Cuidados Críticos y Urgencias Pediátricas,* [3]*Unidad de Neurocirugía Pediátrica. H. Infantil Virgen del Rocío. Sevilla.*

Objetivo. Describir las características epidemiológicas (edad, sexo, histología tumoral, tipo de abordaje quirúrgico), evolución clínica (estancia media, dias de ventilación mecánica) y complicaciones (infecciones, crisis comiciales, reintubacioón, exitus) durante el ingreso tras postoperatorio inmediato de los tumores cerebrales en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) de un hospital de tercer nivel entre Enero de 2007 y Diciembre de 2011.

Material y métodos. Estudio descriptivo retrospectivo realizado mediante revisión de historias clínicas digitales de pacientes intervenidos de tumor cerebral y el programa estadístico SPSS.

Resultados. Ingresaron 103 pacientes pediátricos en el postoperatorio inmediato de intervención quirúrgica por tumor del SNC, representando un 2,74% del total de niños ingresados en ese periodo en nuestra UCIP. Coincidiendo con los datos epidemiolçógicos conocidos, en nuestra casuística se observó predominio masculino (2:1) y mayor prevalencia en menores de 5 años (54,4%). La localización más frecuentes fue fosa posterior y el tipo histológico el astrocitoma (37%) (bajo grado 71%) seguido del meduloblastoma (22,4%). Todos los pacientes recibieron profilaxis antibiótica perioperatoria, en el 95% con cefazolina intravenosa. Se prescribió profilaxis anticomicial (fenitoína o levetiracetam) en el 64% de los pacientes. 5 de éstos pacientes desarrollaron crisis comiciales. Ocurrieron complicaciones en el 56,3% de los niños durante la estancia en UCI, destacando por su frecuencia los trastornos en la homeostasis del agua y sodio (26,2%) y las complicaciones infecciosas (17%). De las alteraciones hidroelectrolíticas la más frecuente fue el síndrome pierde sal central, que se presentó principalmente en tumores de fosa posterior. El 36% de los pacientes desarrolló secuelas neurológicas a corto-medio plazo: 19 (51,3%) focalidad neurológica y 14 (37,8%) síndrome de fosa posterior, de los cuales el 93% tenian diagnóstico histológico de meduloblastoma. Sólo el 28,2% de los niños ingresaron intubados y conectados a ventilación mecánica, de ellos el 48,3% eran menores de 3 años. La extuvbación se produjo con éxito en las 12-24 horas posteriores al ingreso. El 98% de los pacientes presentó resección macroscópica completa en la neuroimagen realizada entre las 48-72 horas, sin registrarse complicaciones neuroquirúrgicas graves. La estancia en UCI del 50% de los pacientes fue igual o inferior a dos días. Un paciente fue exitus durante su estancia en UCIP en este período.

Conclusiones. 1) El postoperatorio de tumores cerebrales representa un alto porcentaje de los ingresos en UCIP. 2) El manejo mediante un protocolo especializado y estandarizado permite una estancia postoperatoria más corta con menor necesidad de soporte ventilatorio y menor morbilidad asociada. 3) Al igual que lo descrito en la literatura, los pacientes entre 1 y 5 años, la localización en fosa posterior y el astrocitoma como tipo histológico, constituyen los grupos más prevalentes. 4) El síndrome de fosa posterior tiende a presentarse con mayor frecuencia que en series previas, probablemente debido a cirugías más agresivas, traduciendo a su vez un elevado porcentaje de resecciones completas.

REVISIÓN RETROSPECTIVA DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES HEMATOONCOLÓGICOS CON PATOLOGIA CRÍTICA INGRESADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS (AÑOS 2007-2011).

Yeves Gil E, Bueno Sánche D, Alonso Jiménez T, Plaza López de Sabando D, Rubio Aparicio PM, Verdú Sánchez C. *Servicio Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz*

Introducción. La severidad de la patología hematooncológica en la edad pediátrica y sus frecuentes complicaciones, ya sea por la propia enfermedad o por las complicaciones derivadas de los cada día más intensos regímenes de tratamiento, hace frecuentes los ingresos de estos pacientes en la Unidad De Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP). Se trata de situaciones asociadas a complicaciones graves y una alta tasa de mortalidad (30-50%).

Objetivos, material y métodos. Se presenta un estudio retrospectivo que revisa las características de los pacientes con patología hematooncológica ingresados en la UCIP entre los años

2007-2011; se recoge información sobre patología de base, motivos de ingreso, posibles factores pronósticos y evolución, con el objetivo de describir y analizar sus características clínicas, factores de riesgo y marcadores pronósticos. Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS 12.0.

Resultados. Se obtiene una muestra de 241pacientes con edad comprendida entre 0 y 20 años, (138 varones, 90 mujeres). El diagnóstico principal más frecuente fueron las hemopatías malignas (55%), seguidas de tumores sólidos (21,5%), hemopatías no maligna (16,2%) e inmunodeficiencias congénitas (7%). El 16% de los pacientes son receptores de un trasplante hematopoyético, de los cuales un 40% presenta enfermedad injerto contra huésped.Del total de ingresos estudiados se excluyen para el análisis pormenorizado aquellos cuyo motivo de ingreso es realizar diversas técnicas como canalización de vía central, sedaciones… Entre los 118 restantes el motivo de ingreso más frecuente en UCIP es dificultad respiratoria (38%), seguido de sospecha de sepsis (27%); cabe destacar un porcentaje elevado de otras causas entre las que se encuentran crisis convulsivas, hidrocefalia obstructiva, toxicidad por fármacos, alteraciones metabólicas derivadas del síndrome de lisis tumoral y sangrados. La tasa de mortalidad fue del 18%. En un 34% se emplea soporte inotrópico. Se precisa ventilación mecánica invasiva en 36% de los casos, ventilación mecánica no invasiva en un 11%, y se realizan técnicas de depuración extrarrenal en el 5% de los ingresos. La estancia media fue de 7 días. Entre los posibles factores de riesgo en el momento del ingreso analizados, únicamente la neutropenia se correlaciona de forma significativa ($p<0,05$) con la mortalidad general y la mortalidad precoz, aquella que se produce en las primeras 48 horas del ingreso, ($p<0,001$). Durante la estancia en UCIP, la indicación inicial de ventilación mecánica invasiva se correlaciona también de forma significativa con peor pronóstico comparados con aquéllos que recibieron inicialmente ventilación no invasiva ($p<0,03$).

Conclusiones. Los pacientes pediátricos con patología hemato-oncológica requieren frecuentemente ingreso en UCIP, lo que supone aproximadamente el 3% de todos los ingresos en la UCIP. La tasa de supervivencia de estos pacientes en la UCIP ha ido mejorando, sin embargo la mortalidad sigue siendo considerablemente más alta que la de los pacientes pediátricos con patología no oncológica. En nuestra revisión, la tasa de mortalidad se sitúa entre los valores más bajos de los descritos en la literatura, probablemente debido a que es un análisis más actual, en el que se reflejan los recientes avances desarrollados en el cuidado intensivo de estos pacientes. Las causas más frecuentes de ingreso son la dificultad respiratoria y la sospecha de sepsis, tal y como se describe en los distintos estudios, seguidas por un grupo más heterogéneo, compuesto por complicaciones neurológicas, cuidados post-quirúrgicos, alteraciones metabólicas y sangrados. La necesidad de ventilación mecánica invasiva con o sin el uso de drogas inotrópicas es marcador de mal pronóstico dentro de este grupo de pacientes, especialmente en comparación con aquéllos que se beneficiaron de modalidades de ventilación no invasiva. Este dato podría estar en relación tanto con la mayor gravedad de los pacientes que la requieren de entrada, o bien con el beneficio que supondría una intervención más precoz en estos pacientes con modalidades de ventilación no invasiva. Cabe destacar la neutropenia como factor de riesgo que se debe tener en cuenta para una rápida actuación frente al deterioro hemodinámico o respiratorio en estos pacientes.

TUBERCULOSIS GRAVE EN 3 PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA Y UNO CON LINFOMA NO HODGKIN EN UN PERIODO DE 16 MESES, QUE REQUIRIERON CUIDADOS INTENSIVOS.

Molina Garicano J, Sagaseta de Ilurdoz Uranga M, Herranz Aguirre M, Torroba Álvarez L, Esparza Estaun J, Ruiz Goikoetxea M, Oscoz Lizarbe M. *Oncología Pediátrica. Infecciosas. UCI pediátrica. Microbiología. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.*

Introducción. Presentamos una causídica en nuestra Unidad de Oncología pediátrica, que aunque corta la consideramos importante, de 4 formas graves de tuberculosis en un periodo de tiempo de 16 meses. Dos de los pacientes requirieron ventilación mecánica, y por sus connotaciones, creemos debe ser comunicado y expuesto a la Sociedad de Hemato-oncología pediátrica SEHOP.

Casuística. Caso 1. Niña de 2 años y 9 meses de edad diagnosticada LLA de riesgo estándar, en mantenimiento y en 1º remisión completa (RC) que inicia fiebre y signos de dificultad respiratoria. La Rx muestra infiltrados intersticiales bilaterales por lo que es ingresada con antibioterapia de amplio espectro, antifúngicos y antivirales. Empeoramiento respiratorio progresivo e ingresa en UCI-P. Intubación y ventilación mecánica invasiva durante 10 días. Lavado broncoalveolar no concluyente. Biopsia pulmonar, tuberculosis con afectación miliar. La PCR de Mycobacterium tuberculosis bovis positiva al año, en la muestra quirúrgica, no existiendo crecimiento bacteriano en el cultivo y no se pudo confirmar cepa Connaugh. Se inicia tratamiento tuberculostático en 4 fármacos. En los controles analíticos destaca linfopenia persistente por lo que se añade al tratamiento Interferon gamma como estimulante de macrófagos. Evolución favorable actualmente en 1º RC sin tratamiento más de 18 meses.

Caso 2. Paciente de 13 años afecta de LLA de alto riesgo en RC en intensificación. Inicia febrícula 3 semanas sin otra sintomatología, reactantes de fase aguda negativos. Persistencia de febrícula a pesar de antibioterapia empírica. A los pocos días dolor a nivel lumbar, signos meníngeos positivos. Punción lumbar con pleocitosis con predominio de polimorfonucleares, hiperproteinorraquia y glucosa en límites bajos de la normalidad, ADA de 17. Tuberculina a la paciente y familiares negativa así como estudios de jugos gástricos también negativos. Continúa antibioterapia endovenosa de amplio espectro y, ante la sospecha de meningitis tuberculosa, se inicia tratamiento con Rifampicina, Pirazinamida, Etambutol e Isoniazida. El cultivo a las 3 semanas es positivo para mycobacterium tuberculosis, aislándose en líquido mycobacterium bovis (BCG) cepa Connaugh por lo que se sustituye Pirazinamida por Levofloxacino. RNM imágenes hipercaptantes en hipocampo, ganglios basales y cerebelo. A las 3 semanas y tras comprobar cultivos de LCR negativos, reinicia quimioterapia. Clínicamente bien, controles de LCR normales, así como de la RNM. La paciente recae de su enfermedad leucémica llevándose a cabo TPH alogenito familiar idéntico, falleciendo a los 9 meses de la recaída.

Caso 3. Joven de 16 años con LLA de AR en mantenimiento 1º RC. Refiere tos, febrícula, disnea, de 7 días antes. Radiografía infiltrados miliares bilaterales. Analítica N>1.000 mm^3, linfopenia, Igs bajas, cultivos (-), galactomanano (-) PCR TBC (+) Mycobacteria Bovis cepa Connaugh, TACAR infiltrado miliar basal bilateral algodonoso. Precisa ingreso en la UCI-P y al décimo día inicia tratamiento con 4 fármacos, Isoniacida, Rifampicina, Etambutol y Levofloxacino y a los dos meses reinicia la quimioterapia. Evolución buena, sin tratamiento de su enfermedad más de 12 meses en 1º RC.

Caso 4. Niño de 10 años en tratamiento de linfoma no Hodgkin T en RC. Tos y fiebre de 10 días de evolución. Analítica normal RX y TACAR siembra miliar de nódulos de 5 mm. Jugos gástricos y esputos inducidos (-). Biopsia pulmonar con granulomas tuberculosos con PCR de Mycobacterium bovis cepa Connaugh. Tratamiento Isoniazidas, Rifampicina, Etambutol y Lecofloxacino. A los 15 días reinicia quuimioterapia. Evolución favorable, sin tratamiento oncológico más de 10 meses en 1º RC.

Comentarios. 1) La cepa Connaugh es la forma de BCG utilizada en nuestro hospital para el tratamiento del cáncer vesical del adulto, cepa aislada en los pacientes 2, 3 y 4. 2) Existe una gran probabilidad de que la infección haya sido provocada por contaminación de la quimioterapia en el Servicio de Farmacia de nuestro centro. 3) Los casos 2, 3 y 4, por lo menos un día, coincidieron en tratamientos quimioterápicos. 4) Consideramos una obligación presentar esta casuística con el fin de evitar riesgos en otros centros en situaciones similares.

VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA: IMPACTO DE SU INSTAURACIÓN PRECOZ EN LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA DEL PACIENTE INMUNOCOMPROMETIDO

Reyes Domínguez S, Navarro Mingorance,Á, Iglesias Gómez C, Ayllón Gavira L, Pascual Gázquez JF, Fuster Soler JL. *Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.*

Objetivos. El ingreso en UCIP de un niño inmunodeprimido es una circunstancia temida por los oncólogos al aumentar el riesgo de infección producido por la mayor invasividad en la monitorización y la exposición a gérmenes más agresivos. Por ello no es infrecuente que cuando estos pacientes desarrollan insuficiencia respiratoria aguda (IRA) ingresen en UCIP en situación extrema y siendo necesaria la intubación urgente. La ventilación mecánica no invasiva (VMNI) ha demostrado ser una herramienta segura y eficaz en el tratamiento de la IRA. Utilizada de forma precoz determina una significativa reducción de la intubación endotraqueal y de complicaciones como la neumonía nosocomial descendiendo la tasa de mortalidad. Son precisamente los enfermos oncológicos los que más se podrían beneficiar de este tipo de soporte respiratorio. Nuestro objetivo es conocer las características de la IRA de los pacientes oncológicos que ingresan en UCIP, determinar los factores de riesgo de fracaso de la VMNI en estos pacientes e identificar factores que puedan predecir qué pacientes se beneficiarán de iniciar de forma precoz el tratamiento con VMNI.

Material y Métodos. Estudio prospectivo observacional donde recogemos la información de los pacientes oncológicos que ingresaron en UCIP por IRA y recibieron VMNI entre enero de 2006 y enero de 2012. Se definen dos grupos: fracaso como necesidad de intubación y éxito como buena respuesta de la IRA a la VMNI sin intubación. Los respiradores utilizados fueron específicos de VMNI (Carina de Dragger® y Vision de Respironics®). La monitorización del tratamiento fue realizada con el score de Wood-Downes Ferres para los que presentaban una IRA tipo 2 (fallo respiratorio de predominio hipercápnico) y el cociente saturación transcutánea/FiO2 (S/F) para los de la IRA tipo 1 (fallo respiratorio hipoxémico). Se tomaron constantes clínicas y las extraídas de la monitorización.

Resultados. Diecinueve pacientes oncológicos ingresaron en la unidad por insuficiencia respiratoria. En 5 pacientes la VMNI fue utilizada como destete o fallo postextubación, en 2 como tratamiento paliativo, en 1 como VMNI domiciliaria por apneas centrales y en 16 como tratamiento de la IRA. Entre estos últimos, 2 fueron intubados en la primera media hora de ingreso por lo que fueron considerados una mala elección de la técnica. La VMNI fue eficaz en 64,3% de casos (9/14). La media de edad fue 59.5 meses (± 34,5 DS), la mediana de puntuación del *pediatric risk index mortality score* (PRIMS) fue 14 (9-15 RI) y la mediana del cociente S/F al ingreso fue de 93 (89-213 RI) y 204 (129-224 RI) en la primera hora. La patología de base más frecuente fue leucemia aguda linfoblástica 57% (8/14). La etiología más común del fallo respiratorio fue la neumonía 64% (9/14). El tipo de IRA más frecuente fue tipo 1en el 71,4% (10/14). La duración media del ingreso fue de 11 días (± 9 DS). La puntuación PRIMS fue significativamente superior en los pacientes en los que fracasó la VMNI (mediana 17, RI: 14-20) respecto a los que evitaron la intubación (mediana 11, RI: 9-15) (p=0,01).

Conclusiones. La VMNI es efectiva en el tratamiento de la IRA en el paciente oncológico en al menos el 64% de casos. La IRA tipo 1 es la más frecuente y al tratarse de la más grave, requiere que el rescate con VMNI sea precoz para evitar la intubación urgente y el incremento del riesgo de muerte. La identificación de estos pacientes puede realizarse con el cociente S/F. Un elevado PRIMS al ingreso en UCIP se asocia de forma significativa a mayor fracaso de la VMNI.

POSTERS ELECTRÓNICOS DE CUIDADOS CRÍTICOS

Moderadores: G. Ramírez, C. Moscardó Guilleme
Viernes 25 de mayo, 15.30 horas

MOTIVOS DE INGRESO Y EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOHEMATOLÓGICOS ASISTIDOS EN NUESTRA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

García Hidalgo L[1], Romero Moreno L[2], García Soler P[2]; Acha García T[1], Escobosa Sánchez OM[1], González Valentín ME[3]. *[1]Unidad de Oncología Pediátrica, [2]Servicio de Urgencias y Cuidados Intensivos Pediátricos, [3]Servicio de Hematología Pediátrica. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.*

Introducción. La supervivencia global del cáncer infantil ha aumentado de forma significativa en los últimos 30 años, debido fundamentalmente a la intensificación y optimización de los regímenes quimioterápicos así como a la mejora de las medidas de soporte. Esto ha supuesto, un incremento de los ingresos de estos pacientes en unidades de cuidados intensivos (UCIP), donde el desarrollo de las terapias antimicrobianas, las novedades en ventilación mecánica y técnicas de depuración extrarrenal y el manejo del soporte inotrópico con aparición de nuevos fármacos, ha conseguido cifras de supervivencia que rondan el 80%.

Objetivos. Revisar los principales motivos de ingreso de pacientes oncohematológicos en una UCIP, teniendo en cuenta su enfermedad de base, factores predisponentes implicados, tratamientos necesarios y evolución.

Métodos. Estudio retrospectivo mediante la revisión de historias clínicas de los pacientes oncohematológicos ingresados en la UCIP de nuestro centro desde enero 2005 a diciembre de 2011. Se recogieron las variables: edad, sexo, enfermedad de base, tiempo desde el diagnostico, motivo de ingreso, quimioterapia recien-

te, cifra de neutrófilos al ingreso, necesidad de soporte respiratorio y/o circulatorio, aislamientos bacteriológicos, días de estancia y evolución. No se incluyeron pacientes ingresaron para sedoanalgesias ni técnicas invasivas.

Resultados. En los últimos 7 años se han producido 212 ingresos correspondientes a 172 pacientes, lo que supone un 6,82% del total de ingresos en UCIP en este periodo; 99 eran niñas y 113 niños. La media de edad fue 6,8 años (rango 7dias -14,4/12 años). La enfermedad de base: 168 tumores sólidos (78 cerebrales), 27 leucemias, 13 linfomas, 3 síndromes mielodisplásicos y 1 aplasia medular. Los t.s cerebrales mas frecuentes fueron los astrocitomas (30) seguidos de ependimomas (9) y meduloblastomas (8), y su principal motivo de ingreso el postoperatorio (68%) seguido del deterioro neurológico (16.6%). Del resto de tumores sólidos (90) los más frecuentes fueron neuroblastomas (25), rabdomiosarcomas (14), Ewing (13) y tumores de Wilms (11). El motivo de ingreso global más frecuente fue el postoperatorio (65%). El resto de los ingresos (35%) fueron por: insuficiencias respiratorias (28), deterioro neurológico (16), shock séptico (14), lisis tumorales (5), monitorización (4), shock cardiogénicos (3), shock hipovolémico (2) fallo hepático grave (1) e insuficiencia renal (1). De los 14 shock sépticos, 7 (50%) eran linfomas (5 tras ciclos COPADM y 2 post TPH), 3 leucemias (2 en inducción, 1 post TPH), 3 neuroblastomas en estadio IV (1 durante COJEC, 1post TPH y 1 post TVD) y 1 osteosarcoma post transplante celulas NK. El 85,74%, tenían menos de 100 neutrófilos al ingreso. Precisaron conexión a ventilación mecánica (5 pacientes) y soporte vasoactivo (11). Aislamiento bacteriológico positivo en 9 pacientes: Gram negativos (6), *Candida albicans* (2), *S. epidermidis* (1), Virus herpes 1 y 6 (1). Fallecieron 6 pacientes (42,8%), el 100% presentaban neutropenia severa. De los 28 ingresos por insuficiencia respiratoria el 53,5% necesitaron ventilación mecánica y 7 (25%) fallecieron. Se detectaron en lavado broncoalveolar: *Pneumocystis jirovecci* (5), *Klebsiella pneumoniae* (1) *S. aureus* (1) y en sagre 3 Ag galactomanano positivo. De los 5 que ingresaron con lisis tumoral, el 80% (4) eran leucemias en tratamiento de inducción, y hubo un fallecimiento (20%) por arritmia ventricular secundaria. El 100% preciso técnicas de depuración extrarrenal: diálisis peritoneal (2), hemodiafiltración (3). La estancia media global de los pacientes fue de 4,3 días (rango 5 horas-56 días), con una estancia media de los ingresos postoperatorios de 2,8 días y estancia media en los otros ingresos de 7,2 días. Se produjeron 21 fallecimientos, ninguno en pacientes ingresados por postoperatorios, una mortalidad del 28,3% en el grupo no postoperatorio, y una global del 9,9%. Las causas directas del exitus fueron: hipoxemias refractaria (7), shock séptico refractario (6), muertes cerebral (4), shock cardiogénico (2), fallo hepático tóxico (1) y parada cardiorespiratoria secundaria a trastornos electrolíticos (1). La enfermedad de base de los fallecidos fue: 4 tumores cerebrales (100% fallecidos por muerte encefálica); 6 linfomas (5 shock sépticos y 1 insuficiencia respiratoria); 4 leucemias agudas (1 con lisis tumoral y parada cardiaca secundaria y 3 insuficiencias respiratorias con hipoxemia refractaria); 2 osteosarcomas, 1 aplasia medular, 1 radomiosarcoma, 1 Ewing, 1 timoma y 1 Wilms metastásico.

Conclusiones. Los pacientes oncohematológicos generan un número importante de ingresos anuales en cuidados intensivos, y continua siendo un grupo de pacientes con una alta morbimortalidad. La quimioterapia de inducción utilizada en los linfomas no Hodgkin y el TPH constituyen los grupo de tratamiento más relacionados con shock sépticos graves. El ingreso precoz y la introducción de medidas de soporte adecuadas, están consiguiendo una disminución de las cifras de mortalidad de estos pacientes.

PACIENTES CON DREPANOCITOSIS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS.

Salinas Sanz JA, Ferrer Belen MC, Guibelalde del Castillo M, Hernandez Bernal MI, Tavera Tolmo A, Clavero Rubio MC. *Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.*

Objetivos. Analizar el motivo de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos de los pacientes con drepanocitosis y su manejo.

Material y métodos. Estudio retrospectivo descriptivo de los casos ingresados en nuestro hospital desde enero 2005 hasta febrero de 2012.

Resultados. Durante este periodo se han registrado 79 ingresos hospitalarios de un total de 16 pacientes, lo que equivale a 4,9 ingresos por paciente. De éstos, 9 han sido en la Unidad de Intensivos Pediátricos. Los motivos de ingreso hospitalario más frecuentes han sido las crisis vasooclusivas en 32 casos, seguido de crisis aplásicas en 15 casos, las osteomielitis en 5 casos y las infecciones respiratorias en 5 casos. Todos los ingresos en UCIP han sido en pacientes ya diagnosticados. Los motivos de ingreso en la unidad han sido: 1) síndrome torácico agudo (STA) en 4 casos, 2) osteomielitis en 1 caso, 3) esplenectomía en 1 caso, 4) sepsis neumocócica en 1 caso, 5) síndrome del cuadrante abdominal superior 1 caso y 6) secuestro esplénico 1 caso. La media de días de ingreso ha sido de 9,3 días.

1) Los STA se han dado en 4 pacientes con una media de edad de 8 años, siendo uno de ellos un STA primario y los otros 3 asociados a dolor por crisis vasooclusivas. Los síntomas de presentación fueron disnea, dolor torácico y fiebre, presentando alteraciones analíticas con leucocitosis, anemia y elevación de PCR, así como radiografías patológicas. Los cultivos fueron negativos. Todos recibieron tratamiento con antibioterapia de amplio espectro, oxigenoterapia, salbutamol y transfusiones de hematíes. Uno de los pacientes requirió ventilación mecánica y dos niños exsanguinotransfusión.
2) Uno de ellos había ingresado previamente en la unidad tras desbridamiento de un absceso subperióstico en contexto de osteomielitis, recibiendo antibioterapia de amplio espectro y transfusión de hematíes.
3) El ingreso por esplenectomía fue en un paciente afecto de hiperesplenismo, el cual asocia una alfatalasemia
4) El paciente con sepsis neumocócica ingresó en la unidad en situación de parada cardiorrespiratoria, siendo éxitus a las pocas horas a pesar de maniobras de reanimación, antibioterapia de amplio espectro y transfusiones.
5) El paciente del síndrome del cuadrante abdominal superior evolucionó bien con antibioterapia y trasfusión de hematíes, sin otras complicaciones asociadas.
6) El paciente del secuestro esplénico se mantuvo estable con trasfusión de hematíes, no precisó soporte inotrópico

Todos los pacientes excepto el exitus evolucionaron favorablemente.

Conclusiones. Las complicaciones de la anemia de células falciformes son motivo de ingreso hospitalario, y de estos hasta en un 11% es en Cuidados Intensivos y representa el 50% (8/16)

de los pacientes que ingresan. La causa más frecuente de ingreso en UCI es el STA (44%), con buena evolución posterior en todos ellos, atribuible a la precocidad en el tratamiento. El diagnóstico precoz de estas complicaciones y un tratamiento enérgico y temprano será la clave para la buena evolución de estos pacientes en la Unidad de Intensivos. Se deberá insistir a la población afecta la necesidad de acudir de forma temprana a un centro hospitalario en caso de síntomas con accesibilidad a una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

PACIENTES HEMATO-ONCOLÓGICOS INGRESADOS EN UCIP (2008-2011): CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FACTORES DE MORTALIDAD. Fernández García M, Gómez Santos C, Martínez Romera I, Mastro Martinez I, Serrano González A, Madero López L. *Servicio Onco-Hematología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.*

Objetivos. Describir y analizar las características clínicas y factores de mortalidad de los pacientes hemato-oncológicos ingresados en UCIP (2008-2011)

Material y métodos. Se han revisado de forma retrospectiva las historias de pacientes hemato-oncológicos que ingresan en la UCIP desde el 1 de enero de 2008 hasta el 31 de diciembre de 2011. Se han recogido variables epidemiológicas, motivo de ingreso en UCIP, estancia media, necesidad de soporte hemodinámico, ventilatorio, depuración extrarrenal, hematológico y mortalidad. Se ha realizado estudio descriptivo y analítico (programa SPSS 17.0).

Resultados. Se han revisado 180 ingresos, correspondiendo a un total de 116 pacientes (90 varones); se excluyeron 41 ingresos por causa postquirúrgica. La mediana de edad fue 90 meses (rango: 0-262 meses). Entre los ingresados 82 (59%) habían recibido trasplante de médula ósea (TMO). Las enfermedades hemato-oncológicas más frecuentes fueron: leucemias 61 (44%), linfomas 15 (11%), tumores cerebrales 8 (6%). El motivo de ingreso más frecuente fue la insuficiencia respiratoria (79/139; 57%), seguido de shock (24/139; 17%), disfunción neurológica (18/139; 12,9%). Precisaron oxigenoterapia de alto flujo 76 (54%) pacientes, fracasando en la mitad de los casos (46%, 35/76). Requirió asistencia con ventilación no invasiva (VNI) el 14% de la muestra (19/139). Se intubaron el 73% de los pacientes que recibían VNI (14/19).Recibieron soporte inotrópico el 40% (56/139) de los ingresos. Presentaron algún tipo de disfunción neurológica el 30% de los ingresados (41/139), siendo la más frecuente las crisis convulsivas aisladas (14/41), seguido de estatus convulsivo (9/41) y disminución del nivel de conciencia (11/41). Presentaron algún grado de insuficiencia renal, uno de cada cuatro ingresados (37/139, 26%). Fue preciso emplear la hemofiltración veno-venosa continua en el 6% (8/139) de los pacientes. Mediante regresión logística univariante se encontraron los siguientes factores predictores de mortalidad: edad, haber recibido un TMO, cifra de hemoglobina en las primeras 24 horas del ingreso, sangrado macroscópico al ingreso en UCIP, necesidad de VMC, presentar Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA), necesidad de ventilación de alta frecuencia, presencia de shock, valor máximo de PCR, coagulopatía, insuficiencia renal, cifra máxima de bilirrubina, disfunción hepática. La supervivencia global a los tres años del alta de la UCIP es de 70,8% ± 5,4%, existiendo diferencias entre pacientes con TMO (589,6%± 8,4%) y sin TMO (87% ± 4,7%)) estadísticamente significativas (p = 0,003).

Conclusiones. El motivo de ingreso más frecuente en la UCIP fue la insuficiencia respiratoria. Los pacientes que han recibido TMO presentan mayor mortalidad y mayor número de complicaciones.

PAPEL DE LA UCI EN EL SÍNDROME DE OBSTRUCCIÓN SINUSOIDAL HEPÁTICO POST TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS: NUESTRA EXPERIENCIA. Fuentes Socorro C, Fernández Navarro JM, Andrés Moreno M, Torres Guerola B, García Williams S, Verdeguer Miralles A. *Unidad de Oncología y Trasplante Pediátrico. Hospital La Fe. Valencia.*

Introducción. El síndrome de obstrucción sinusoidal hepático (SOS) es una complicación relativamente frecuente (11-31%) en los niños sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Pese a que la mortalidad asociada a esta complicación ha disminuido en los últimos años, muchos pacientes precisan tratamiento de soporte intensivo.

Objetivos. Describir las características, tratamiento y evolución de los pacientes diagnosticados de SOS tras TPH que requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Pacientes y métodos. Estudio de cohorte retrospectivo. Muestreo consecutivo de todos los niños sometidos a TPH que fueron diagnosticados de SOS en nuestro centro desde febrero de 1989 hasta enero de 2012. El diagnóstico de SOS se establece en base a los criterios de Seattle modificados. Se registran las variables demográficas, clínicas y analíticas de los pacientes, así como el grado de SOS según la clasificación de McDonald, la necesidad de ingreso en UCI, el tratamiento administrado y la evolución.

Resultados. En el periodo estudiado, 395 pacientes fueron sometidos a TPH (259 autólogo, 136 alogénico). Se diagnosticaron de SOS 33 (8,3%). La mediana de edad fue de 5,3 años (0,8-16). La hepatomegalia dolorosa fue el síntoma más frecuente de presentación (93,7%), seguido de la hiperbilirrubinemia (87,9%), con una cifra mediana de bilirrubina máxima de 2,6 mg/dL (0,5 a 21). El 68,4% presentó flujo centrífugo en la ECO-Doppler. El SOS fue leve en 9 pacientes, moderado en 17 y severo en 7. El tipo de trasplante fue autólogo en 24 casos, alogénico en 9, primer TPH en 31 y segundo en 2. Dieciocho pacientes recibieron acondicionamiento con busulfan oral (54,5%), 8 busulfan iv (24,2%) y 7 otros regímenes (21,2%). Ningún paciente con SOS recibió irradiación corporal total. Dieciocho pacientes fueron tratados con Defibrotide, 3 con heparina o fibrinolíticos y 9 requirieron sólo tratamiento de soporte, con una mediana global de tiempo hasta la resolución de los síntomas de 10 días (5-23 días). La MRT en los pacientes con SOS fue del 30,3%. Diez de los 33 pacientes con SOS requirieron ingreso en UCI (30,3%), la mitad por motivos relacionados directamente con el SOS (insuficiencia respiratoria secundaria) y la otra mitad por otras indicaciones (4 por shock séptico y 1 para inserción de catéter venoso central). El SOS se diagnosticó entre los días -1 a +23 (mediana 8) y el traslado a UCI se realizó entre el -1 y el +38 (mediana 10,5). La estancia mediana en UCI fue de 6 días (1-23). Se clasificó como grave en 8 de los casos y moderado en 2. Cuatro recibieron tratamiento con defibrótide, de los cuales 3 precisaron suspenderlo temporal o definitivamente por complicaciones hemorrágicas. Uno recibió tratamiento con heparina IV, que se suspendió por complicaciones hemorrágicas, y los restantes 5 recibieron tratamiento de sopor-

te. La tasa de resolución del SOS fue del 40%. Todos los pacientes requirieron ventilación mecánica, siendo la principal indicación el fracaso respiratorio hipoxémico (50%). La mediana de tiempo de ventilación mecánica fue de 10 días (1-21) y la modalidad más frecuentemente utilizada fue el control volumen (70%). Para mejorar la mecánica respiratoria, 4 pacientes precisaron colocación de un drenaje abdominal. Siete de los pacientes precisaron soporte con inotropos: dopamina 7, mediana 5 días (1-22) y dobutamina 6, mediana 3 días (1-14). Complicaciones durante el ingreso en UCI: sepsis 7, hemorragia 4, neumotórax 4, otras infecciones 3, insuficiencia renal aguda 7 (2 requirieron hemodiafiltración veno-venosa continua). La MRT en este grupo de pacientes fue del 90% (3 por fracaso hemodinámico, 2 respiratorio, 2 neurológico y 2 por otros motivos).

Comentarios. Los pacientes diagnosticados de SOS tras TPH pueden complicarse con insuficiencia respiratoria aguda. En nuestra experiencia, este subgrupo de pacientes es especialmente vulnerable y tiene mayor probabilidad de tener complicaciones fatales.

SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO EN EL PACIENTE HEMATOONCOLÓGICO.

Areal Hidalgo P, Marcos Oltra A, Campillo V, Muñoz, M, Baro M, Pérez V. *Servicio de Hemato-oncología pediátrica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.*

Introducción. La insuficiencia respiratoria aguda constituye uno de los motivos más frecuentes de ingreso en las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP). Un pequeño porcentaje de estos pacientes desarrollará un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Los estados de inmunosupresión, inherente a la mayoría de las patologías hematooncológicas y a sus tratamientos, supone un claro factor de mal pronóstico. El presente estudio pretende realizar una revisión de las características de los SDRA en este grupo de pacientes en una UCIP de un hospital terciario.

Material y métodos. Presentamos una revisión retrospectiva y descriptiva de pacientes hematooncológicos que recibían terapia para su enfermedad de base, ingresados en UCIP de un hospital terciario con diagnóstico de SDRA (definido como afectación pulmonar bilateral con hipoxemia, tras descartar origen cardiaco) entre enero de 2002 y febrero de 2012. Se realizó una revisión sistemática de historias clínicas, recogiéndose edad, sexo, enfermedad de base, tratamiento recibido para su enfermedad, existencia de neutro o linfopenia, tiempo de evolución de los síntomas respiratorios, estudios microbiológicos, tratamiento antimicrobiano, tipo de soporte respiratorio y tratamientos alternativos del distrés, días de ventilación mecánica, días de ingreso en UCIP y secuelas respiratorias a largo plazo.

Resultados. Se identificaron 8 pacientes, 4 varones y 4 mujeres, con edades comprendidas entre los 2 meses y los 15 años (media de 5 años). Los diagnósticos de base fueron: leucemia linfoblástica aguda en tres casos, un síndrome mielodisplásico, un neuroblastoma estadio IV, un angioma en penacho asociado a síndrome de Kassabach-Merrit y dos síndromes hemofagocíticos. Todos se encontraban recibiendo tratamiento para su enfermedad de base siguiendo protocolos estandarizados. En el momento del diagnóstico del SDRA dos pacientes presentaban neutropenia, y otros dos linfopenia. Todos cumplieron criterios de SDRA, con una evolución media de 4.8 días desde el inicio de los síntomas respiratorios. En todos ellos se recogieron muestras para hemocultivo, así como aspirado nasofaríngeo para cultivo de bacterias, virus y hongos y detección rápida de virus respiratorio sincitial (VRS) y gripe. En dos casos se realizó lavado broncoalveolar, aspirado traqueal en tres, galactomanano en sangre en tres casos y en uno detección de antígeno de Legionella. Se obtuvo aislamiento microbiológico en 3 de los casos: 2 infecciones por VRS y una infección diseminada por Fusarium. Todos ellos recibieron tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro para gram positivos y negativos, cobertura de *Pneumocystis jirovecii* en 5 de los casos por linfopenia asociada en algún momento de la evolución y antifúngicos en 6. En los dos casos de infección confirmada por VRS se había administrado previamente rivabirina, asociada a palivizumab en uno de ellos. Todos precisaron ventilación mecánica convencional y recibieron esteroides, 6 precisaron ventilación oscilatoria de alta frecuencia, 6 recibieron óxido nítrico inhalado y una de las pacientes, recibió además dos dosis de surfactante y precisó asistencia con membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO) durante 19 días. La media de estancia en UCIP y de días de intubación fue de 25 y 23 días respectivamente. La mortalidad asociada al SDRA fue del 25% (2/8 pacientes). Como secuelas, una paciente mantenía necesidades de oxígeno a las 4 semanas, no presentándose en los demás secuelas respiratorias a largo plazo.

Conclusiones. El SDRA es una causa importante de morbimortalidad en el paciente hematooncológico, siendo significativo el número de días de ingreso en UCIP, la necesidad de asistencia respiratoria invasiva y la mortalidad. Todos reciben terapia antimicrobiana de amplio espectro, asumiéndose el estado de inmunosupresión inherente a su patología o tratamiento y no necesariamente tras detección de neutropenia o linfopenia. Destaca la ausencia de agente infeccioso en un 37,5% de los casos, siendo el VRS la causa más frecuentemente objetivada. Ambos casos progresan a un SDRA a pesar de tratamiento específico previo con rivabirina. Destacamos el desarrollo de nuevas terapias de soporte como la asistencia en ECMO en estos pacientes, ofreciendo nuevas posibilidades de recuperación de la función pulmonar y aumento de la supervivencia en pacientes seleccionados.

POSTERS EXPUESTOS HISTIOCITOSIS

1. AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC) EN LOS PACIENTES AFECTOS DE SÍNDROMES HEMOFAGOCÍTICOS. Dapena Díaz JL, Bastida Vila P, Olivé Oliveras T, Elorza Álvarez I, Sánchez de Toledo Codina J, Díaz de Heredia Rubio C. *Servicio de Oncología y Hematología Pediátricas. Hospital Materno Infantil Universitario Vall d Hebron. UAB. VHIR. Barcelona.*

Introducción. El síndrome hemofagocítico (SH) se caracteriza por una activación y proliferación incontrolada de histiocitos y linfocitos T, que produce un estado de hipercitoquinemia, responsable de los diferentes signos biológicos de este síndrome. Se han clasificado en dos grupos: primarios o genéticos y, secundarios. La afectación sobre SNC se manifiesta en forma de irritabilidad, convulsiones, hipertensión endocraneal, nistagmo, transtorno de conciencia, retraso psicomotor y ataxia. Los hallazgos neurradiológicos no son específicos, pero son útiles en la monitorización de la respuesta al tratamiento. Estos pacientes presentan elevada mortalidad y, secuelas neurológicas a largo término.

Objetivos. Análisis de la afectación neurológica de los pacientes diagnosticados de síndrome hemofagocítico, que recibieron tratamiento según los Protocolos HLH-94 y 04, en nuestro Centro.

Pacientes y métodos. Se revisó de forma retrospectiva la historia clínica de los pacientes diagnosticados de SH que recibieron tratamiento según los Protocolos HLH-94 y 04. Se analizaron los criterios diagnósticos, etiología, manifestaciones neurológicas, signos neurorradiológicos, respuesta al tratamiento y curso evolutivo. La afectación de SNC se definió por la presencia de pleocitosis y/o hiperproteinorraquia y/o la presencia de manifestaciones neurológicas. Se recogieron los hallazgos neurorradiológicos, mediante TC y RM craneal.

Resultados. De 13 pacientes (9 con formas familiares, 3 con formas asociadas a infección (VEB) y, 1 con un síndrome de activación macrofágica), se observó clínica neurológica, al diagnostico, en 7 pacientes (58%): 5 con formas primarias y 2 con secundarias (Virus de Ebstein Barr y Enfermedad de Crohn). La irritabilidad, hipotonía, crisis comiciales y transtornos de consciencia fueron las manifestaciones neurológicas más observadas. De los 7, en 6 pacientes (46.1%) se observó pleocitosis y/o hiperproteinorraquia en LCR (4 con formas primarias y 2 con secundarias). Todos los pacientes presentaron lesiones multifocales en cerebelo y, parénquima cerebral, mediante técnicas de neuroimagen. En 2 pacientes, durante el tratamiento inmunomodulador, se demostró una reactivación sistémicas y en SNC. Evolución: Siete pacientes con afectación neurológica fueron sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (2 SCU, 3 DFI, 1 DNE y 1 Haploidéntico). Cuatro pacientes fallecieron: 3 por progresión de la enfermedad y otro por complicaciones durante el trasplante. Un paciente no es valorable, dado que es encuentra en una fase inicial de su tratamiento. Tres pacientes permanecen vivos: 2 de ellos con graves secuelas neurológicas, en forma de retraso psicomotor severo y trastornos graves del comportamiento. Uno de estos pacientes, presentó una reactivación sistémica y en SNC, previa al trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

Conclusiones. La afectación neurológica en los pacientes con síndrome hemofagocítico asocia a una mayor mortalidad y, presencia de secuelas neurológicas graves en pacientes supervivientes. Es importante el diagnóstico precoz y, el tratamiento adecuado de estos pacientes.

2. AFECTACIÓN IRIDIANA Y CONJUNTIVAL EN HISTIOCITOSIS MULTISISTÉMICA. Areal Hidalgo P[1], Tejada P[2], Campillo Campillo V[1], Muñoz Díaz M, Pérez Alonso V[1], Vivanco Martínez JL[1]. [1]*Servicio de Hemato-oncología pediátrica,* [2]*Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.*

Fundamento y objetivos. La histiocitosis de células de Langerhans es una enfermedad resultante de la proliferación y acumulación en diversos órganos de dichos componentes del sistema retículo endotelial. Existen localizaciones preferentes, aunque casi cualquier órgano puede verse afecto. Tal es el caso del globo ocular y sus anejos, que en pocas ocasiones se han descrito afectados en esta patología. Presentamos el caso de una lactante, diagnosticada a los tres meses de edad de histiocitosis de células de Langerhans, con afectación inicial cutánea y pulmonar, que inicia tratamiento sistémico con corticoides y vinblastina intravenosa. La evolución clínica resulta tórpida, debida a neumotórax recidivantes, precisando pleurodesis para su resolución al mes y medio, así como intensificación del tratamiento sistémico. A los siete meses del debut, encontrándose en pauta corticoidea descendente, inicia de forma aguda nistagmo rotatorio y fotofobia marcada, encontrándose en la exploración oftamológica infiltración del iris en forma de nódulos blanquecinos, con retracción pupilar así como uveítis anterior, descartándose un aumento de presión intraocular secundaria. Se realiza nuevo estudio de extensión, que resulta negativo (incluyendo ecografía ocular y resonancia magnética cerebral) y se intensifica de nuevo el tratamiento sistémico (corticoides y vinblastina intravenosa) asociándose corticoide tópico, ciclopéjicos y terapia con adalimumab (anticuerpo monoclonal

anti TNF alfa) subcutáneo. La paciente presenta desaparición de las lesiones nodulares iridianas al mes de inicio de terapia, manteniendo sinequias que impiden la dilatación pupilar.

Observaciones clÍnicas y comentarios. Las manifestaciones oculares de la histiocitosis de células de Langerhans suelen ser secundarias a afectación ósea de los huesos orbitarios, siendo la afectación intraocular rara, y propia de las formas multisistémicas. Suelen presentarse como infiltración histiocítica predominantemente del tracto uveal, asociando como complicación más frecuente el glaucoma. En los escasos datos de afectación intraocular publicados, se describen respuestas al tratamiento corticoideo tanto en administración sistémica como tópica en terapia combinada o monoterapia. Dado que nuestra paciente presentaba un recidiva intraocular de novo intratamiento, se optó por asociar al tratamiento con corticoides tópicos, un agente anti TNF alfa, en base al éxito descrito de esta terapia en un caso publicado de histiocitosis multisistémica resistente al tratamiento sistémico habitual y a la ausencia de efectos secundarios significativos. Su mecanismo de acción se basa en la presencia de niveles aumentados de TNF alfa en las lesiones de histiocitosis de células de Langerhans. Nuestra paciente presenta una respuesta favorable inicial, pero es preciso determinar las secuelas en el seguimiento a medio y largo plazo.

3. AFECTACIÓN NEURODEGENERATIVA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN LA HISTIOCITOSIS DE LANGERHANS.

Márquez Vega C, Llempén López M, Ramírez Villar GL, Gutiérrez Carrasco I, Solano Paez P, Quiroga Cantero E. *Servicio de Oncología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.*

Fundamento y objetivos. La afectación del sistema nervioso central (SNC) en la histiocitosis de Langerhans (HL) se conoce desde los primeros reportes de la enfermedad. Sin embargo, las secuelas tardías tras la remisión, que incluyen diversas anomalías neurológicas, forman parte de una forma diferente de afectación del SNC reportada durante los últimos años y que actualmente se conoce como *histiocitosis de Langerhans con afectación neurodegenerativa del sistema nervioso central*. El diagnóstico, tratamiento y pronóstico de esta entidad son actualmente objeto de investigación.

Observaciones clínicas. Presentamos a una niña de 10 años diagnosticada en el periodo de lactante de histiocitosis de Langerhans con afectación sistémica y tratada con quimioterapia durante 2 años. Presentó una reactivación a nivel cutáneo que precisó quimioterapia de rescate con buena respuesta, estando libre de enfermedad desde entonces. Durante la evolución ha desarrollado talla baja por déficit de hormona de crecimiento y diabetes insípida. A los 7 años del diagnóstico inicial, se realiza resonancia magnética (RM) craneal previo al inicio de tratamiento con hormona de crecimiento, donde se evidencian señales hiperintensas en cerebelo, tronco cerebral y ganglios de la base, de distribución simétrica. Meses después presenta sensación de mareo, cefalea leve y diplopia, evidenciándose a la exploración ataxia y nistagmo horizontal a mirada extrema. Se realiza nueva RM craneal, un año después de la primera, donde se observan lesiones similares. Ante la sospecha de HL con afectación neurodegenerativa del SNC se decide iniciar terapia con inmunoglobulina IV cada 4 semanas durante 12 meses. En la actualidad se encuentra en espera de valoración clínica y de imagen para valorar la respuesta al tratamiento.

Comentarios. La afectación neurodegenerativa del SNC se presenta en pacientes con historia previa de HL, como una secuela tardía. Se caracteriza por un patrón típico en la RM: señales anormalmente hiperintensas en el núcleo dentado del cerebelo y ganglios basales, zonas especialmente vulnerables por su vasculatura terminal sin colaterales y que también pueden estar presentes en tronco y en sustancia blanca cerebral y cerebelar. Los estudios histológicos revelan en estas zonas pérdida neuronal, desmielinización, gliosis y una intensa inflamación sin infiltración histiocítica. La clínica neurológica puede estar ausente en el momento del diagnóstico y aparecer posteriormente tras un intervalo de 1-4 años. Los cambios en la RM suelen ser progresivos y causar un deterioro neurológico importante, con anomalías psicológicas, emocionales, intelectuales y déficits motores, visuales y auditivos. La detección precoz y monitorización de la respuesta al tratamiento requiere valoración seriada mediante escalas clínicas como la ICARS (International Cooperative Ataxia Rating Scale) y la EDSS (Expanded Disability Status Scale). Además, se están estudiando diversos marcadores en líquido cefaloraquídeo que sirvan para su diagnóstico. Los estudios sugieren el beneficio potencial del diagnóstico precoz de esta entidad, especialmente antes de la aparición de los signos clínicos. De acuerdo al protocolo HCL-IV, el tratamiento está indicado en casos de enfermedad neurodegenerativa clínica y radiológica e incluye una de dos opciones: una pauta de citosina-arabinósido o una de inmunoglobulina IV, ambas durante un año. Se espera en un futuro determinar la efectividad del tratamiento para retrasar la progresión de la enfermedad.

4. APROXIMACIÓN AL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN UN CINCO AÑOS.

Santa-María López V, Porras Cantarero JA, Gutiérrez Carrasco JI, Llempén López ML, Ramírez Villar GL. *Servicio Oncología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.*

Introducción. La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una enfermedad infrecuente en pediatría que afecta a 2-10 niños por millón/año. Por una disregulación del sistema inmunitario se produce una proliferación clonal de células con fenotipo similar a las células de Langerhans activadas (LCs). Puede manifestarse de manera localizada o implicando a varios órganos y sistemas. El curso clínico es muy heterogéneo y su pronóstico es variable según el grado de afectación. Debido al desconocimiento de su etiopatogénesis, el diagnóstico y el tratamiento óptimo de esta enfermedad sigue siendo actualmente un reto en la práctica diaria.

Material y métodos. Presentamos un estudio descriptivo retrospectivo de los casos de HCL diagnosticados de novo o que hayan presentado recaída, en los últimos 5 años (2007-2011) mediante revisión de historia clínica en un hospital de tercer nivel.

Resultados. Se recogieron en este periodo 22 pacientes, cuya media de edad al diagnóstico es de 4,6 años (de 5 meses a 13.7 años) y la relación de hombres/mujeres de 1,2/1. El 82% (18/22) de los pacientes presentaba al diagnóstico una forma localizada, siendo la afectación ósea la más frecuente en un 89%, de las cuales 10/16 tuvieron una lesión única ósea y 6/16 afectación multifocal. Un paciente tenía enfermedad pulmonar exclusiva y otro cutánea. El dolor óseo al debut fue el síntoma dominante en las formas óseas. El 18% (4/22) de los pacientes se incluían en el grupo de afectación multisistémica (4/22). De éstos, en el 50% de los ca-

sos, se observa la afección de un órgano de riesgo. Los órganos más comúnmente implicados son los ganglios linfáticos (100%) y los pulmones (75%) –forma intersticial–. Los síntomas más frecuentes fueron fiebre, afectación del estado general y linfadenopatías. El 32% (7/22) de los pacientes presentaron recidiva. De los seis pacientes con afectación ósea multifocal al diagnóstico, cuatro recidivaron (67%), siendo tres en hueso y otro en SNC. La mitad (2/4) de los pacientes con afectación multisistémica al debut sufrieron recaída (uno de ellos como lesión ósea única y otro de manera multivisceral). El paciente con afectación pulmonar exclusiva al debut presentó una reagudización pulmonar junto con afectación ganglionar. Ningún paciente del estudio ha sido éxitus. Con respecto al tratamiento, de las 10 lesiones únicas óseas sólo 3 precisaron tratamiento: uno cirugía, otro cirugía más corticoides (CT) locales y otro tratamiento sistémico con vinblastina (VBL) y CT. El resto de los pacientes recibieron tratamiento sistémico con VBL y CT, precisando 5 de éstos la inclusión de otros quimioterápicos.

Conclusiones. Aunque la HCL tiene una gran variabilidad clínica, la presentación ósea única es la más frecuente. No se ha identificado ningún factor pronóstico que indique mayor probabilidad de recidiva, ni el tipo de la misma, salvo la mala respuesta al tratamiento en las formas multistémicas. De los pacientes con lesiones únicas óseas, ninguno ha presentado recidiva independientemente del tratamiento recibido. En nuestra serie constatamos mayor frecuencia de recaída en el grupo óseo multifocal. Aunque se observa una gran morbilidad en los pacientes con afectación multisistémica, no se ha advertido ningún caso de éxitus.

5. DOS FORMAS DE PRESENTACIÓN DIFERENTES DE LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA FAMILIAR TIPO 2, DE DIFÍCIL DIAGNÓSTICO.

Dapena Díaz JL[1], Soler Palacín P[2], Martínez Gallo M[3], Martín Nalda A[2], Díaz de Heredia Rubio C[1], Sánchez de Toledo Codina J[1]. *[1]Servicio de Oncología y Hematología Pediátricas. Hospital Materno Infantil Universitari Vall d Hebron. UAB. VHIR. Barcelona. [2]Unidad de Infectología e Inmunodeficiencias Pediátricas. Hospital Materno Infantil Universitari Vall d Hebron. UAB. VHIR. Barcelona. [3]Departamento de Inmunología. Hospital Universitari Vall d Hebron.*

Introdución. La linfohistiocitosis hemofagocítica familiar es una enfermedad congénita rara causada por una disfunción citotóxica en las células T y NK. Las manifestaciones son consecuencia de la exposición prolongada de los tejidos a citocinas proinflamatorias. La linfohistiocitosis hemofagocítica familiar se ha asociado a 5 defectos genéticos conocidos, hasta el momento actual: cromosoma 9, PRF1, UNC13D, STX11 y STX11BP2. Los defectos en perforina son causa de la linfohistiocitosis hemofagocítica tipo 2, de carácter autosómico recesivo. La mutaciones en el gen PFR1 ocurren en el 60% de las formas de LHF y, se asocian con una reducida o ausente expresión de perforina.

Caso 1. Neonato de 24 días de vida, de sexo femenino, ingresado por cuadro de infección del tracto urinario. Progresivamente, en los 4 días posteriores, desarrolló un cuadro de acidosis láctica severa, insuficiencia hepática aguda y finalmente, un fallo multiórgano. Los padres, de origen marroquí, eran consanguíneos. Existía el antecedente de un hijo previo éxitus, en el periodo neonata, con las mismas características. El diagnóstico de presunción fue de metabolopatía. Se objetivó, el desarrollo de una pancitopenia grave, asociando una hipertrigliceridemia e hiperferritinemia. El estudio funcional mostró una citotoxicidad de células NK y expresión de perforina ausente y, la presencia de fenómenos de hemofagocitosis en la médula ósea. La determinación de CD25s fue patológica. 2 Se realizó la secuenciación del gen PRF1 demostrando una nueva delección (g.4483delG) en homocigosis. El paciente fue éxitus a las 24 horas de inicio del tratamiento inmunomodulador, según el Protocolo HLH 04.

Caso 2. Varón de 27 meses remitido a la CCEE de Neurología Pediátrica para valoración de retraso psicomotor, infartos cerebrales y crisis comiciales, con un diagnóstico posible de enfermedad neurometabólica. No existía consanguinidad familiar. La historia clínica se inició a los 14 meses, a raíz de un síndrome febril, asociado a neumonía con derrame pleural. Durante este ingreso presentó la primera crisis tónico clónica generalizada. Posteriormente, ha requerido 3 ingresos hospitalarios, uno de ellos en la UCI-Pediátrica, por cuadro de status epiléptico. Presentaba hepatoesplenomegalia, fiebre y bicitopenia, autolimitada, durante estos ingresos. En nuestro Centro, se realizó un estudio funcional de citotoxicidad de células NK y expresión de perforina, que resultaron disminuídas, pero no ausentes. La médula ósea no mostró fenómenos de hemofagocitosis y, se detectó pleocitosis e hiperproteinorraquia en el LCR. La determinación de ferritina, triglicéridos y CD25s fue normal intercrisis. La RM craneal mostró un edema cerebral temporo-occipital-parietal izquierdo, con atrofia y lesiones quístico-necróticas. Se realizó la secuenciación del gen PFR1 demostrando una mutación en homcigosis c.1376C>T/p.Pro459Leu.

Conclusiones. La linfohistiocitosis hemofagocítica es un síndrome que puede presentarse de diversas formas: fiebre de origen desconocido, hepatitis/fallo hepático agudo, sepsis-like, Kawasaki-like y, anomalías neurológicas. No todos los pacientes con linfohistiocitosis hemofagocítica presentan todos los criterios diagnósticos en el momento inicial, lo que dificulta el diagnóstico, constituyendo un reto para los pediatras.

6. ENFERMEDAD DE CÉLULAS DE LANGERHANS. EXPERIENCIA EN NUESTRA UNIDAD EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS.

Saez de Ibarra Pérez A[1], Burguete Archel B[1], Oscoz Lizarbe M[1], Sagaseta de Ilurdoz Uranga M[2], Marta Casanova CB[3], Molina Garicano J[2]. *[1]Servicio de Pediatría, [2]Unidad de Oncohematología Pediátrica, [3]Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Navarra.*

Presentamos la experiencia en Enfermedad de Células de Langerhans en los últimos 10 años en nuestra Comunidad Foral de Navarra. Son 7 pacientes, 4 varones y 3 niñas, con edades comprendidas entre 11 meses y 10 4/12 años de edad. 4 varones y 1 niña son de origen hispanoamericano, 1 niña de Argelia y 1 niña de España.

Clínica. 3 casos dolor e impotencia funcional de 15 días a 2 meses de evolución; 2 casos tumoración frontal de más de un mes de evolución con antecedente traumático leve, uno de ellos con importante componente de partes blandas; 2 casos afectación sistémica grave de no más de una semana de evolución uno de ellos diagnosticado un año antes en su país de origen.

Diagnóstico. En los 2 casos con tumoración frontal y en los 3 con dolor en espalda y afectación de la marcha el diagnóstico se sospecha ante los hallazgos de imagen en Rx simple y/o resonancia magnética y se confirma con biopsia de la región afectada, 2

hueso frontal, 2 vértebra y 1 pala ilíaca. En los 2 casos con afectación sistémica grave el diagnóstico fue con biopsia de lesión de piel y médula ósea en uno de ellos y biopsia hepática y ganglio mesentérico en el otro siendo en éste el diagnóstico inicial Linfohistiocitosis Hemofagocítica posiblemente secundaria a infección por CMV y Epstein Barr por tener ambas serologías positivas sin descartar el componente familiar por la edad al diagnóstico, 11 meses, y con la incertidumbre de la presencia de células de Langerhans en piel y ganglio mesentérico además de la hemofagocitosis.

Tratamiento. Al diagnóstico en 4 casos se decide observación por presentar lesión única sin compromiso adyacente. Dos pacientes presentan resolución espontánea, ambos con lesión única en frente y en vértebra. Dos pacientes presentan una segunda manifestación ósea que obliga a iniciar el tratamiento según el protocolo LCH-III con vinblastina y prednisona. Los pacientes con afectación sistémica y un paciente con manifestación frontal y afectación extensa de tejido blando adyacente inician el tratamiento una vez hecho el diagnóstico, 2 con protocolo LCH-III (uno de ellos en su país de origen) y 1 con protocolo HLH-2004.

Evolución. De los 4 pacientes que siguieron tratamiento LCH-III, un paciente con dos lesiones óseas aisladas presentó una reactivación que obligó a intensificar el tratamiento con dos ciclos de 2-CDA. La paciente que venía de otro país requirió radioterapia esplénica para control de las manifestaciones hematológicas y los requerimientos transfusionales continuos, más de 100 transfusiones antes de su ingreso, siguió, con una excelente respuesta, tratamiento de rescate LCH-S-2005 con 2-CDA y Citarabina y mantenimiento con vinblastina, prednisona, mercaptopurina y metotrexate. La paciente diagnosticada de LHL tuvo una buena respuesta inicial con el protocolo presentando reactivación de la enfermedad a los 6 meses de finalizar el tratamiento y respondiendo adecuadamente tras iniciar LCH-S-2005.

Conclusiones. 1) Heterogeneidad de esta enfermedad en cuanto a presentación clínica y respuesta al tratamiento. 2) Evolución incierta que obliga a controles estrechos durante el período de observación y tras finalizar el tratamiento. 3) Muy interesante y difícil el caso que debuta con linfohistiocitosis hemofagocítica con buena respuesta inicial al protocolo HLH-2004 pero con remisión continuada desde el protocolo de rescate LCH-S-2005. 4) Excelente respuesta a los tratamientos, todos los pacientes están vivos y en remisión completa entre 1 y 7 años. 5) Casualmente 6 pacientes son de origen extranjero.

7. ERITROFAGOCITOSIS EN PACIENTE CON ANEMIA HEMOLÍTICA: ANEMIA HEMOLÍTICA POR HEMOLISINAS BIFÁSICAS.

García Bernal M[1], Rius Gordillo N[1], Pallarés Manero P[2], Villalba Hernández T[3], Tomasini R[1], Aguilar Rey I[1]. *[1]Servicio de Pediatría y [2]Banc de Sang i Teixits. Hospital Universitari Mútua Terrassa. Terrassa, Barcelona. [3] Laboratorio de Hematología. Catlab, Viladecavalls, Barcelona.*

Fundamento y objetivos. La eritrofagocitosis en sangre periférica es un fenómeno poco conocido que puede observarse en pacientes con intoxicación por cloruro potásico, en la enfermedad hemolítica del recién nacido y en algunas anemias hemolíticas autoinmunes. Este fenómeno por parte de los neutrófilos se ha visto fuertemente asociado a la hemoglobinuria paroxística a frigore, a diferencia de otras de las anemias hemolíticas donde las células que realizan la fagocitosis son los monocitos.

Observaciones clínicas. Presentamos el caso de un paciente varón de 3 años, previamente sano, que acude a nuestro servicio de urgencias por presentar en los últimos 3 días un cuadro de astenia, cefalea y dolor abdominal difuso, que se acompaña de coluria, sin acolia ni fiebre. A la exploración física destaca importante palidez mucocutanea y subictericia, taquicardia con un soplo sistólico 2/6 y hepatomegalia de 1 centímetro. Se realiza una analítica donde destaca: Hemoglobina 6,8 g/dL, Hematíes 2,21 x 10^{12}/L, VCM 82 fL, plaquetas 444 x10^9/L, leucocitos 25 x10^9/L (1% mielocito, 2% metamielocitos, 4% cayados, 62% neutrófilos, 24% linfocitos, 6% monocitos), bilirrubina total 2,9 mg/dL, bilirrubina directa 0,4 mg/dl, AST 53 U/L, ALT 36 U/L, LDH 1273 U/L, Haptoglobina < 7g/dL, reticulocitos 240 x 10^9/L (7%). El examen de orina no muestra leucocituria ni hematuria. Dada la impresión de anemia hemolítica aguda, se decide ingreso, obtención de pruebas cruzadas y se inicia perfusión endovenosa y tratamiento con ácido fólico. Durante las primeras horas de ingreso presenta fiebre, empeoramiento del estado general y disminución de las cifra de hemoglobina hasta 5,2 g/dL, por lo que se decide transfusión de concentrado de hematíes. Se completa el estudio etiológico: Serologías para *Mycoplasma pneumoniae*, Virus Ebstein Barr, HIV, virus hepatitis A, B y C, parvovirus B19 y citomegalovirus negativas. Grupo sanguíneo O Rh. La extensión de sangre periférica muestra la presencia de eritrofagocitosis de los neutrófilos. Estudio de inmunohematología: Coombs directo positivo, CD polivalente positivo, fijación anti-C3 b/d positivo, escrutinio de anticuerpos irregulares negativo. Tras realizar el test de Donath-Landsteiner se confirma la sospecha diagnóstica de hemoglobinuria paroxística a frigore. Posteriormente el paciente se mantiene estable y los controles analíticos seriados tienden a la mejoría. Se da de alta a los 6 días de ingreso con una cifra de Hb 9,1 g/dL, y sigue actualmente controles por parte de Hematología Pediátrica en nuestro centro.

Comentarios. Las causas de anemia hemolítica en la infancia son múltiples, constituyendo las inmunes las más frecuentes. Se deben a la unión de anticuerpos IgG y/o IgM contra la membrana del hematíe, que origina la destrucción de los eritrocitos por activación del complemento y partículas del sistema retículo-endotelial. La hemoglobinuria paroxística a frigore es una de las causas más frecuentes de anemia hemolítica aguda transitoria en la infancia. También llamada anemia hemolítica por hemolisina bifásica o anemia de Donath-Landsteiner, está producida por la presencia de autoanticuerpos de tipo IgG que dan lugar a una hemólisis intravascular de brusca y en general autolimitada. Se ha observado una mayor prevalencia en niños y adolescentes con antecedente reciente de infección (Ebstein Barr, virus varicela zoster, citomegalovirus, parotiditis, Influenza, sarampión, *Mycoplasma pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*. La presentación típica es la de un niño con infección de vías respiratorias altas en las 2 semanas previas que presenta un cuadro agudo y brusco de hemoglobinuria, ictericia y palidez, junto con dolor abdominal y fiebre en ocasiones, así como hepato y esplenomegalia (25%). El laboratorio muestra una anemia progresiva normocítica y normocrómica con reticulocitosis y otros rasgos de hemólisis. En la extensión de sangre periférica podemos observar esferocitosis, anisocitosis, poiquilocitosis, policromatofilia, autoaglutinación, eritrocitos nucleados y eritrofagocitosis por los neutrófilos (80% casos, raro en otras anemias hemolíticas). Las hemolisinas que producen la hemoglobinuria paroxística a frigore son anticuerpos tipo IgG de comportamiento bifásico dirigidos contra el complejo

antigénico P en la superficie del hematíe. En una fase fría (4ºC) se produce la unión del anticuerpo al hematíe, junto con la región C3d y C3g del complemento; al retornar la sangre de la zona capilar a la venosa y recalentarse (37ºC), el anticuerpo se desliga de la membrana eritrocitaria activando el complemento y provocando la lisis del hematíe. Dicho efecto es observado con el test de Donath-Lansteiner. Este comportamiento peculiar hace que estudios inmunohematológicos habituales sean casi siempre negativos, ya que sólo durante o poco después de las crisis hemolíticas las pruebas de Coombs directo darán positivo para C3. No existe un tratamiento específico para dicha enfermedad, aparte del de las complicaciones que se presenten en cada caso. Se ha ensayado el tratamiento con corticoides e inmunosupresores sin beneficios evidente. El diagnóstico de hemoglobinuria paroxística a frigore debe ser considerado ante todo paciente, sobretodo en niños, que presenta una anemia hemolítica adquirida con hemoglobinuria coincidente con infecciones virales recientes.

8. ESTUDIO CLÍNICO EVOLUTIVO DE LA HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LARGERHANS. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO.

Justo Vaquero P, Marcos Temprano M, Ortega Vicente E, Bermejo Arnedo I, González García H, Alvarez Guisasola FJ. *Unidad de Oncohematología Infantil. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.*

Objetivo. Estudio descriptivo y analítico de las formas de presentación, evolución, supervivencia, complicaciones y secuelas de los pacientes pediátricos diagnosticados de Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL) en nuestro hospital.

Pacientes y métodos. Revisión retrospectiva de todos los pacientes pediátricos con diagnóstico anatomopatológico de HCL desde 1985 hasta la actualidad. Se clasificó a los enfermos dependiendo de si la enfermedad comprometió un solo órgano o más de uno en: *HCL de sistema simple* y *HCL multisistémica*; y dependiendo de los órganos afectados en: *HCL bajo riesgo* (piel, huesos, ganglios linfáticos, pulmón e hipófisis) y *HCL de alto riesgo* (bazo, hígado, médula ósea, sistema nerviosos central –SNC–). Se analizan las principales variables de tipo clínico. Las variables cuantitativas se expresaron usando la mediana y el rango y las cualitativas en frecuencias absolutas (n) y relativas (%). Las comparaciones se efectuaron mediante la prueba exacta de Fisher (proporciones) y la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney (variables cuantitativas). El programa estadístico utilizado fue el SPSS versión 15.0 y el nivel de significación establecido fue de $p < 0,05$.

Resultados. En nuestra serie encontramos 11 varones (78,6%) y 3 mujeres, con una mediana de edad al diagnóstico de 25 meses (rango: 4-126). Once pacientes presentaron HCL multisistémica (78,6%) y tres HCL de sistema simple (todos ellos con afectación ósea unifocal). Once de los pacientes (78,6%) presentaron formas clínicas de bajo riesgo y tres de alto riesgo. El síntoma que motivo el diagnóstico más frecuente fue *hallazgo de tumoración* en once de los pacientes (78,6%). Trece casos (93%) presentaron afectación ósea, 5 en forma unifocal (38,5%), 4 multifocal en el mismo hueso (30,8%) y 4 multifocal en huesos diferentes (30,8%). La localización de las lesiones óseas incluyó el cráneo en 12 (92,3%) y de ellos 6 (50%) con afectación de órbita, mastoides o hueso temporal. En las formas multisistémicas (n = 11) se encontró afectación cutánea en el 100% de los casos, afectación ósea en el 90,9% (n = 10), afectación ótica en el 63,6% (n = 7) y menos frecuentemente afectación ganglionar (n = 3), hepática (n = 2), esplénica (n = 2), médula ósea (n = 1), SNC (n = 1) y pulmonar (n = 1). Ocho de las formas multisistémicas (72,7%) fueron de bajo riesgo y tres (27,3%) de alto riesgo. La mediana del tiempo de seguimiento desde el diagnóstico fue de 142 meses (rango: 2-216) con una supervivencia global del 100%. Nueve de los niños (64,3%) presentaron al menos una recaída, asociándose de forma significativa a afectación multisitémica ($p = 0,027$). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la primera recaída fue de 23 meses (rango: 8-36). El escaso número de pacientes de alto riesgo y la supervivencia del 100% de nuestra serie impide realizar asociaciones sobre el efecto de la afectación de órganos de riesgo sobre la mortalidad y las recidivas. Seis de los pacientes (42,8%) presentaron afectación hipofisaria (todos ellos con afectación multisistémica): diabetes insipida (DI) en los 6 casos de los que 4 asociaron además déficit de hormona de crecimiento (GH). Se encontró asociación significativa entre la afectación hipofisaria con la participación ótica al diagnóstico o evolutiva ($p = 0,005$), así como con la afectación de huesos craneales que incluyen órbita, mastoides o hueso temporal ($p = 0,04$). La mediana de tiempo en meses desde el diagnóstico de HCL hasta la aparición de DI fue de 10 meses (rango: 0-32) y la mediana de tiempo en meses desde el diagnóstico de HCL hasta la aparición del déficit de GH de 51,5 (rango: 20-85) ($p = 0,062$). Doce casos recibieron quimioterapia de acuerdo con los protocolos vigentes al diagnóstico. La secuelas más frecuentes fueron las endocrinopatías (n = 6) y más raras las estéticas (n =1), persistencia de lesiones cutáneas (n = 1) y ataxia con retraso psicomotor por leucoencefalopatía (n = 1).

Conclusiones. En nuestra serie hospitalaria de HCL predominan las formas multisistémicas de bajo riesgo con afectación ósea y cutánea. Se aprecia una frecuente afectación hipofisaria (42,8%) asociada a participación ótica y afectación ósea craneal de huesos de riesgo. La supervivencia fue del 100%, pero el porcentaje de recaídas alto (64,3%), relacionándose con la afectación multisistémica, y las secuelas importantes.

9. FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO Y AFECTACIÓN HISTOLÓGICA EN DUODENO COMO MANIFESTACIÓN DE HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS.

Parra Ramírez LM, López Cabrera A, López Capapé M, Martínez Bravo WR, Madero López Luis. *Servicio de Oncohematología Pediátrica. Hospital La Morajela. Madrid.*

Fundamentos y Objtetivos. Presentamos un caso de histiocitosis de células de Langerhans que desarrolló un síndrome febril de origen desconocido y cuyo diagnóstico se realizó a través de una biopsia duodenal; sin haber presentado el paciente en ningún momento sintomatología digestiva.

Observaciones clínicas. Paciente de 12 años y 7 meses con 20 días de evolución de fiebre diaria vespertina, asociada a astenia y adinamia. No pérdida de peso, no compromiso articular ni cutáneo. Antecedentes relevantes: engrasamiento del 1/3 medio del tallo hipofisiario asociado a diabetes insipida central diagnosticada dos años antes en tratamiento con Hormona antidiurética, hipotiroidismo central recibiendo L-tiroxina, hipogonadismo hipogonadotropo y déficit de GH. Alta sospecha de Histiocitosis de Células de Langerhans por dicha sintomatología pero sin estudio histopatológico por inaccesibilidad de la lesión. Somatometría: peso 51,2 kg (p50-75), Talla 155,5 (p50-75), IMC: 21 kg/m^2

SC: 1,49 m². Exploración física sin hallazgos relevantes. Es ingresada para el estudio del cuadro febril, documentándose la presencia de fiebre diaria pero sin repercusión en el estado general. No se objetivó compromiso de líneas celulares hematológicas, compromiso hepático ni renal. Se descartaron patologías infecciosas (parasitarias, víricas, bacterianas) y tumorales como origen del cuadro febril. El estudio de autoinmunidad reveló unicamente positividad del Péptido deaminado de Gliadina. A pesar de encontrarse asintomática desde el punto de vista digestivo, pero persistiendo el cuadro febril se realizó una endoscopia de vías digestivas altas siendo la biopsia duodenal negativa para enfermedad celiaca, pero se evidencia infiltración Histio-eosinófila de la mucosa duodenal y esofágica en la histopatología y positividad para CD1a, pS-100 y Langerina en el estudio inmunohistoquímico. Inicia tratamiento según el protocolo de Histiocitosis de Células de Langerhans (LCH-III), desapareciendo la fiebre tras la primera dosis de Vinblastina y Prednisona.

Comentarios. Son pocos los casos reportados en la literatura de pacientes con Histiocitosis de células de Langerhans con compromiso del tracto gastrointestinal. La mayoría de los casos han sido reportados en lactantes y todos ellos han tenido sintomatología digestiva. A diferencia de lo reportado en la literatura, nuestra paciente nunca ha presentado clínica ni alteraciones analíticas que sugieran el compromiso digestivo. Sus manifestaciones predominantes han sido endocrinológicas con una lesión central de difícil acceso para realizar el estudio histopatológico y dos años más tarde un síndrome febril prolongado que hace pensar en compromiso sistémico. Sin embargo, sólo a través de la Endoscopia de Vías digestivas altas fue posible confirmar el diagnóstico. Por tanto, sugerimos que las biopsias gástricas y duodenales sean consideradas como procedimientos diagnósticos de la Histiocitosis de Células de Langerhans cuando el acceso a otras lesiones implique procedimientos extremadamente invasivos para el paciente y dificulte el acceso a el estudio anatomopatológico ó cuando aún sin tener manifestaciones digestivas exista alta sospecha de enfermedad sistémica.

10. FORMA ATÍPICA DE PRESENTACIÓN DE UNA HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS: HEMORRAGIA INTRACRANEAL.

Castañeda Heredia A, Hernández Sanjuán I, Gónzalez García M, León González JS, Pérez Baena L, Gómez Sirvent J. *Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria.*

Fundamento y objetivos. La histiocitosis de células de Langerhans se caracteriza por la proliferación clonal y la acumulación excesiva de células de langerhans patológicas en diversos tejidos, las manifestaciones clínicas y el comportamiento biológico son muy variables lo que dificulta y retrasa el diagnóstico y tratamiento de muchos pacientes. La etiología es desconocida y existe controversia entre neoplasia o proceso reactivo. Cualquier órgano o tejido puede estar afectado con el siguiente orden de frecuencia: hueso, piel, ganglios, hígado, bazo, médula ósea, pulmón y sistema nervioso central, en otros casos la afectación puede ser multisistémica. La sospecha diagnóstica se establece por datos clínicos, analíticos y biológicos y la confirmación exige biopsia. Por último, en cuanto al tratamiento debido a la variabilidad de la presentación clínica y del comportamiento biológico, deben individualizarse las opciones y éstas oscilan desde la observación a la quimioterapia intensiva y transplante.

Observaciones clínicas. Presentamos el caso de un niño de 3 años que a raíz de tumoración frontal derecha de tres semanas de evolución desarrolló deterioro neurológico progresivo secundario a síndrome de hipertensión intracraneal de 48 horas de evolución por hematoma epidural. Se intervino al niño con carácter urgente realizándose craneotomía frontal derecha observándose tumoración rojo-violácea intradipolica con extensión epicraneal e intracraneal que infiltraba a duramadre. Se procede a evacuación del hematoma epidural y de la tumoración en bloque y reconstrucción con craneoplastia. El estudio anatomopatológico es compatible con Histiocitosis de células de Langerhans con márgenes quirúrgicos libres de neoplasia. Se descartó afectación a otros niveles mediante estudio de extensión.

Comentarios. En el caso de nuestro paciente los datos clínicos, anatomopatológicos y los hallazgos quirúrgicos apoyan el diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans con lesiones de riesgo en el sistema nervioso central según la clasificación de la Hystiocite Society. La presentación clínica en forma de urgencia quirúrgica obligó a la resección en primer tiempo de la lesión, se descartó tratamiento multisistémico y la ausencia de enfermedad a otros niveles. Actualmente el paciente se encuentra en seguimiento según protocolo de la Hystiocite Society y tras un año del diagnóstico el paciente permanece asintómatico y sin hallazgos de progresión de la enfermedad.

11. HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS: PRESENTACIÓN ATÍPICA.

Navas Alonso P, García Sánchez AM, Losa Frías V, Zamora Gómez M, Velasco Arribas MR, Sánchez Moya AI. *Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Salud, Toledo.*

Fundamento. La Histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una entidad poco frecuente con una incidencia que se sitúa entorno a 4-5 casos por millón al año en menores de 15 años. Se caracteriza por la proliferación clonal de células patológicas de características similares a las células de Langerhans, uno o múltiples órganos. Las formas de presentación son muy variadas. La presentación como lesión ósea única es la más frecuente. El diagnóstico requiere confirmación histológica de las células de HCL con positividad a CD1a y/o CD207. El curso de la enfermedad es extremadamente variable, desde formas benignas que se resuelven de forma espontánea a formas con afectación multisistémica de mal pronóstico. El tratamiento se hará en base a la estratificación de los pacientes en grupos de riesgo en función de la localización y extensión de la enfermedad.

Objetivos. Presentar a través de un caso clínico una forma de presentación atípica de esta enfermedad.

Caso clínico. Niño de 5 años que presenta dolor abdominal periumbilical, cólico, de aproximadamente 1 año de evolución asociado a estreñimiento y pérdida involuntaria de heces. En la exploración se objetiva una lesión a nivel perianal de coloración rosada y aspecto velloso. Refiere también otitis bilaterales de repetición con otorrea persistente y respuesta tórpida al tratamiento. No refiere otros antecedentes de interés. Se realiza biopsia de lesiones cutáneas en zona perianal y en conducto auditivo, presentando infiltrado difuso en dermis de células mononucleares Langerina, CD1a y S-100 positivas, acompañado de linfocitos y eosinófilos. En el estudio de extensión presenta RM cerebral con ocupación de ambas celdillas mastoideas. Diagnóstico: HCL multisistémica sin afectación de órganos de riesgo. Se inicia tratamien-

to según protocolo: LCH –IV con buena respuesta. Actualmente el paciente se encuentra en remisión completa.

Resultados. La afectación perianal es una localización infrecuente de HCL descrita en la literatura. A la inspección las lesiones pueden ser similares a condilomas y se asocian a estreñimiento de larga evolución. El diagnóstico ha de ser histológico orientado por un alto grado de sospecha. Una anamnesis y exploración clínica sistemática y detallada pueden orientar el diagnóstico cuando se asocian otras manifestaciones de la enfermedad, como la otitis de repetición en el caso presentado.

12. HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS CON AFECTACIÓN GASTRO-INTESTINAL: A PROPÓSITO DE UN CASO.

Pías Peleteiro L[1], de Castro López MJ[1], Sánchez Castro A[1], Vázquez Donsión M[2], Fernández Sanmartín M[2], Couselo Sánchez JM[2]. *[1]Área de Pediatría, [2]Unidad de Hematología y Oncología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.*

Fundamento y objetivos. La afectación gastrointestinal en la Histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es muy infrecuente. En la mayoría de los casos se asocia a enfermedad multisistémica, condicionando un peor pronóstico. Nuestro objetivo es presentar un nuevo caso de esta forma clínica, de la cual sólo se han descrito una menos de 50 casos en pacientes pediátricos.

Observaciones clínicas. Niña de 3 meses de edad que presenta deposiciones sanguinolentas desde las 4 semanas de vida, coincidentes en su inicio con el cambio de lactancia materna a artificial. La hematoquecia persiste a pesar de realizarse un cambio de alimentación a fórmula hidrolizada de proteínas, hecho por el cual se deriva a su hospital de referencia para estudio. En la exploración física al ingreso presenta buen estado general, con peso en p15, moderada taquicardia y ausencia de fiebre. En la exploración dermatológica destaca la presencia de un exantema con pápulas y nódulos sobre base eritematosa con predominio en tronco, lesiones costrosas y descamativas retroauriculares y costra láctea. No se palpan adenopatías ni hepatoesplenomegalia, y no presenta lesiones en mucosas. Se evidencian deposiciones semilíquidas con restos de sangre roja y moco. El hemograma muestra 18.100 leucocitos/uL con recuento normal, hematocrito de 30% y 412.000 plaquetas. Presenta coagulación, electrolitos y albúmina dentro de la normalidad, y sideremia de 43 ug/dl. Se realiza determinación de IgE específicas para proteínas de leche de vaca, coprocultivo, ecografía abdominal, serología de VVZ y cultivo de raspado de lesión cutánea sin hallazgos de significación patológica. Ante las características atípicas de estas lesiones se decide realizar una biopsia cutánea, que muestra un infiltrado de histiocitos con tinción positiva para CD1a, CD45 y S100. Posteriormente se realiza un estudio de extensión con radiografía de esqueleto y tórax (con resultado normal), una biopsia de médula ósea (sin infiltración) y una rectocolonoscopia que muestra una mucosa eritematosa y congestiva con múltiples pápulas rojizas en colon. En la biopsia se observa una proliferación de células de Langerhans con marcadores inmunohistoquímicos diagnósticos de HCL. Durante el ingreso persiste la presencia de sangre roja en todas las deposiciones, causando el descenso del hematocrito hasta 22,7%. Se inicia tratamiento según protocolo LHC-III. Desde el inicio de la quimioterapia presenta disminución del número de deposiciones sanguinolentas, con desaparición de las mismas en el primer mes. Se observa también una mejoría progresiva de las lesiones cutáneas. A los 18 meses del inicio del tratamiento permaneces asintomática.

Comentarios. La HCL debe considerarse en el diagnóstico diferencial del lactante con hematoquecia persistente, y con mayor énfasis si ésta coincide con un exantema cutáneo no filiado. Dado que se trata de una afectación multisistémica potencialmente grave, el diagnóstico de HCL gastrointestinal exige un tratamiento quimioterápico precoz e intensivo, independientemente del estado clínico del paciente.

13. HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS. EXPERIENCIA DE UN CENTRO.

Moscardó Guilleme C, Pancho Flores C, Del Cañizo Moreira M, López Iniesta S, Navarro Orenes I, Esquembre Menor C. *Servicio de Oncología Pediátrica. Hospital General Universitario Alicante.*

Objetivo. Análisis de la evolución de los pacientes diagnosticados de Histiocitosis de células de Langerhans (HCL) en nuestra Unidad de Oncología Pediátrica.

Material y metodos. Estudio descriptivo retrospectivo de 15 pacientes diagnosticados y seguidos en nuestro Hospital entre 1999 y 2012.

Resultados. Los 15 pacientes tenían edades comprendidas entre 2 meses y 8 años, con una mediana de 25 meses. Discreta diferencia entre varones (53%) y mujeres (47%). La presentación clínica más frecuente fue la asociada a las lesiones óseas con masa de partes blandas o dolor (93%), seguido de la cutánea (33%), otitis crónica (13%) y síntomas generales (13%). Más formas localizadas (60%) que multisistémicas (40%). Dentro de las localizadas 66% óseas únicas y 33% cutáneas. Y en las multisistémicas100% afectación ósea, 66% cutánea y 33% órganos de riesgo (hígado, bazo y sistema hematopoyético).El tratamiento en las formas localizadas fue conservador (observación) en las cutáneas y cirugía y corticoides locales en las óseas, con progresión sistémica en el 100% de las cutáneas y 44% de las óseas. Un total de 11 pacientes recibieron tratamiento sistémico inicial con prednisona (PDN) y Vinblastina (VBL) según esquemas de los Protocolos vigentes (HCL 96 y LCH-III). La respuesta fue mejor en 5, intermedia en 4 y peor en 2, que fallecieron por progresión de su enfermedad. Sufrieron reactivaciones 6 de estos pacientes, decidiéndose diferentes estrategias como añadir al tratamiento estándar Ara-C o cambiar el mantenimiento por mercaptopurina (MP) y metotrexato (MTX) y ampliándolo a 2 años. Todos presentaron una segunda reactivación y recibieron 2-clorodeoxiadenosina (2-CdA) con respuesta mejor en 4, y peor en 2 que se mostraron refractarias a diferentes líneas de tratamiento pero se pudieron rescatar finalmente una con aumento de dosis de 2 CdA y otra con Protocolo HLH 2004. Como secuelas a largo plazo quedaron persistencia de lesiones cutáneas/mucosas aisladas (33%), leucopenia grado 1 tras 2-CdA (33%), acuñamiento vertebral (22%), Diabetes insípida (22%), neurodegeneración (11%).

Conclusiones. Las formas de presentación clínica coinciden con las descritas en la bibliografía, mediana de edad 25 meses (entre 1 y 3 años), manifestaciones más frecuentes las óseas seguidas de las cutáneas; y dentro de las óseas cráneo, seguido de huesos largos, huesos planos y vértebras. Más frecuentes las formas localizadas, fundamentalmente lesiones óseas, y menos cutáneas. Aunque hemos observado un mayor número de reactivaciones y con

características diferentes a las consideradas de riesgo, ya que se describen como tales la afectación del macizo craneofacial (salvo calota) y vertebrales con masa asociada, y de nuestros pacientes recayeron sólo los que tenían afectación en calota. Por ello, consideramos recomendable el seguimiento de los pacientes con enfermedad localizada. Con el tratamiento estándar actual, VBL y PDN, ha mejorado considerablemente la tasa de curación, que se confirma en nuestro caso con una supervivencia global del 86%. Pero el porcentaje de recidivas y secuelas a largo plazo sigue siendo elevado (54% y 38% de los pacientes respectivamente), que es lo que pretenden disminuir los nuevos Protocolos como LCH- IV, prolongando el tratamiento e introduciendo nuevas drogas como 6MP, MTX o indometacina. En nuestra experiencia, en las reactivaciones ha sido más eficaz el tratamiento con 2-CdA, consiguiendo rescatar los 4 pacientes que habían recidivado por segunda vez tras utilizar estas nuevas estrategias. Incluso es posible aumentar la dosis en los casos refractarios, con lo que es esperable una mayor toxicidad hematológica pero que es transitoria. Los 2 pacientes fallecidos cumplían los factores de mal pronóstico más reconocidos, diagnóstico en los 2 primeros años de vida y disfunción orgánica.

14. HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS NEONATAL: ¿ES LA AFECTACION CUTÁNEA UN SIGNO DE BUEN PRONÓSTICO?

Tavera Tomo A[1], Guibelalde del Castillo M[1], Salinas Sanz JA[1], Hernandez Bernal I[1], Martin Santiago A[2], Vetter S[3]. *[1]Oncología Pediátrica, [2]Dermatología, [3]Neonatología. Hospital Son Espases. Palma de Mallorca.*

Fundamentos y objetivos. Presentamos el caso de una histiocitosis de células de Langerhans neonatal con afectación cutánea exclusiva al diagnostico que tras la regresión espontánea de las lesiones cutáneas presentó una afectación sistémica importante que requirió tratamiento quimioterápico. El objetivo es revisar los casos publicados y determinar si la afectación cutánea neonatal puede ser factor predictor de la evolución de la enfermedad.

Observaciones clínicas. Paciente mujer que desde las primeras horas de vida presenta pápulas purpúricas de 2-6mm en cuero cabelludo, tronco y extremidades (sobre todo en la planta del pie) correspondiendo clínicamente a "Blueberry muffin baby". En analítica destaca trombopenia de 26.000/µl sin afectación de otras series. El estudio de extensión inicial es normal. En la biopsia de las lesiones cutáneas se confirma el diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans (Inmunohistoquímica con células positivas a CD1a y proteína S100 y positividad focal CD 68 y en microscopia electrónica presencia de gránulos de Birbeck). En la 2ª-3ª semana de vida hay una regresión completa de las lesiones cutáneas y de la trombocitopenia apareciendo una diarrea sanguinolenta por lo que se realiza colonoscopia y se repite el estudio de extensión. En la colonoscopia se observa mucosa edematosa y zonas erosivas e histológicamente se confirma la afectación colónica por la histiocitosis. En el estudio de extensión se observa una amplia afectación sistémica con afectación pulmonar (nódulos pulmonares en TAC torácico), ósea (lesiones líticas en calota, arcos costales bilaterales, ambos fémures y tibias, pala ilíaca derecha y radio y cúbito izquierdos), hepatoesplenomegalia de 1cm y estancamiento ponderal. Dada la afectación multisitémica se clasifica según el protocolo LCH-III dentro del grupo 1 (Multisystem Risk patients) y se inicia tratamiento según rama A (Vinblastina y prednisona 6 semanas). En la evaluación postratamiento la enfermedad continua activa pero las lesiones han mejorado (persiste algo de afectación del recto y lesiones óseas) por lo que se continua con el curso 2 otras 6 semanas, tras el cual, la enfermedad remite pasándose al tratamiento de continuación. En la actualidad lleva 4 meses en remisión y todos los controles son normales.

Comentarios. Tanto en las formas autoinvolutivas como las no autoinvolutivas de la Histiocitosis de células de Langerhans neonatal la presentación más frecuente es la afectación cutánea. Las lesiones cutáneas suelen desaparecer espontáneamente pero en algunos casos posteriormente se documenta afectación sistémica extensa como en el caso que hemos presentado. Revisando los casos publicados en la literatura se puede extraer la conclusión de que es difícil predecir el curso de la enfermedad ante la afectación cutánea neonatal. En la revisión realizada por Battisella et al (Battistella M. Arch Dermatol. 2010; 146 (2):149-156) concluyen que las únicas lesiones que pueden predecir un curso autoinvolutivo sin otra afectación sistémica son los nódulos solitarios con centro necrótico, las lesiones hipopigmentadas y las lesiones limitadas a zona acral, sin embargo también concluyen que se precisan más estudios para determinarlo. Por tanto, no podemos concluir que la afectación cutánea neonatal sea un signo de buen pronóstico y se deberá hacer siempre un estudio de extensión inicial y un seguimiento estrecho para detectar la posible aparición de afectación sistémica.

15. HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS: A PROPOSITO DE 5 CASOS.

Flores Rodríguez C[1], López Duarte M[2], González Mesones B[2], Cuesta García A[2], Monge Ruiz J[2], Insunza Gaminde A[2]. *[1]Servicio de Pediatría, [2]Servicio de Hematología. Hospital Marqués de Valdecilla. Santander.*

Objetivo. Analizar las características clínicas, tratamiento, respuesta y situación actual de los niños diagnosticados de Histiocitosis de células de Langerhans valorados en la Consulta de Hematología Pediátrica de un Hospital terciario.

Material y métodos. Se realiza un estudio descriptivo, retrospectivo de los pacientes seguidos en la Consulta de Hematología infantil con el diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans en los últimos 5 años (2006-2011). Se revisan 5 casos. Se analizan: variables clínicas, formas de presentación, grupo de riesgo al que pertenecen según protocolo vigente en cada momento, tratamiento, respuesta al mismo y situación actual.

Resultados. De los 5 casos analizados: 4 fueron niños y 1 niña. La mediana de edad de presentación fue 5 años (3 meses- 9 años). La afectación inicial fue: en 4 casos afectación ósea exclusiva (siendo en uno de ellos de localización especial: orbitaria) y en el caso restante de debut neonatal con afectación multisistémica. Todos los granulomas eosinófilos debutan como tumoración de aparición reciente, dolorosa a la palpación. En los 4 se realiza exéresis quirúrgica. 3 pacientes presentan un granuloma eosinófilo aislado sin precisar terapia adicional, y el otro se incluye dentro del grupo 2 (LCH-IV) por ser de localización de riesgo. El paciente restante pertenece al grupo 1 con afectación multisistémica. En los dos pacientes que precisan tratamiento se sigue esquema según protocolo vigente en cada momento LCH III/ LCH IV. Durante le curso del mismo sólo registramos una neutropenia febril grado 4 que precisó soporte con factor estimulante de colonias no complicada. El paciente con afectación de riesgo alcanzó buena respuesta con resolución sin evidencia de enfermedad activa tras finalizar el tratamiento. En el seguimiento posterior ha de-

sarrollado a los 3 meses de finalizado una diabetes insípida central. El debut neonatal finalizará tratamiento en Marzo del 2012, presentando actualmente respuesta intermedia mixta con aparición de lesiones a nivel óseo exclusivo y regresión del resto.

Conclusiones. Aunque no es una enfermedad frecuente, nuestra experiencia reciente favorece su inclusión entre los posibles diagnósticos diferenciales. Consideramos importante la inclusión de estos pacientes en los protocolos vigentes que además de facilitar su tratamiento y seguimiento, consiga gracias a la existencia e un coordinador nacional, ampliar el conocimiento de esta enfermedad.

16. HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS: REVISIÓN DE UNA DÉCADA.

Herrero Velasco B[1], Cormenzana Carpio M[1], Hernández Marqués C[1], Molina Angulo B[1], Azorín Cuadrillero D[2], Lassaletta Atienza Á[1]. *[1]Servicio Oncohematología Pediátrica y Trasplante Hematopoyético, [2]Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Infantil Universitario del Niño Jesús, Madrid.*

Introducción. La histiocitosis de células de Langerhans es una enfermedad poco frecuente que se incluye dentro de los trastornos de las células dendríticas. Existe un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que incluyen desde formas indolentes a otras con evolución fatal. El objetivo del estudio es realizar una revisión descriptiva de los pacientes diagnosticados en nuestro centro en los últimos 10 años.

Pacientes y Métodos. Estudio retrospectivo de los pacientes diagnosticados de histiocitosis de células de Langerhans en un hospital terciario en un periodo de 10 años (2002-2011). Sólo se incluyeron aquellos pacientes con diagnóstico histopatológico de histiocitosis, por lo que se excluyeron pacientes con sospecha clínica de histiocitosis pero sin biopsia de confirmación. Se recogieron variables epidemiológicas, clínicas y relacionadas con el tratamiento y evolución posterior. El estudio estadístico se realizó mediante el programa SPSS versión 15.0

Resultados. Se incluyeron en el estudio 19 pacientes con diagnóstico anatomopatológico de histiocitosis de células de Langerhans (2002 hasta 2011). Nueve pacientes fueron varones (48%). La mediana de edad al diagnóstico fue de 21 meses (rango, 1 mes-13 años). El motivo de consulta más frecuente fueron lesiones cutáneas casi en un tercio de los pacientes (6), seguido de dolor en 5 de ellos. La localización más frecuente fue la piel en 9 pacientes (48%), mientras que sólo 2 presentaron afectación del sistema hematopoyético. El grupo de estratificación de riesgo en el que más pacientes se incluyeron fue el grupo III (pacientes con afectación de un sólo sistema) con 6 pacientes (31%), seguido del grupo I (pacientes multisistémicos de riesgo) con 5 (26%). Once pacientes recibieron tratamiento quimioterápico (58%). Todos los pacientes excepto uno se trataron según protocolo LCH III. La evaluación de la respuesta al tratamiento fue favorable en 9 de los 11 que recibieron tratamiento quimioterápico (82%); 7 sin evidencia de enfermedad y 2 con enfermedad en regresión. Sólo un paciente presentó reactivación de la enfermedad, precisando tratamiento en otras dos ocasiones. Dos pacientes fallecieron con progresión de la enfermedad (uno por infección por citomegalovirus y otro por insuficiencia respiratoria secundaria a neumotórax). La mediana de seguimiento de los pacientes del estudio fue de 35 meses (rango, 1 mes - 18 años y 4 meses).

Conclusión. En nuestra serie de pacientes, al igual que se describe en la literatura, las manifestaciones clínicas más frecuentes al diagnóstico son las lesiones cutáneas y el dolor óseo. Como se demuestra en nuestro estudio es importante realizar estudio de extensión aunque la única manifestación clínica sea la cutánea, ya que sólo un tercio de nuestros pacientes con manifestaciones cutáneas presentaron una forma exclusivamente cutánea de histiocitosis. Aproximadamente la mitad de los pacientes precisaron tratamiento quimioterápico. La supervivencia de esta enfermedad sigue siendo excelente en la mayoría de los casos y tan sólo aquellos pacientes con afectación multisistémica de riesgo y con mala respuesta al tratamiento continúan presentando una mortalidad no desdeñable.

17. HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS: SIMULADORA E IMPREDECIBLE.

Pascual Gazquez JF, Galera Miñarro A, Jiménez García I, Llinares Riestra E, Fuster Soler JL, Bermúdez Cortés M. *Unidad de Oncohematología Pediátrica Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.*

Fundamentos y objetivos. La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) a pesar de ser una entidad bien conocida continua siendo enigmática en algunos aspectos, desde su naturaleza maligna o clonal, su incidencia real, y su evolución natural que varía de formas autolimitadas y benignas, forma crónicas con frecuentes reactivaciones y otras rápidamente progresivas e incluso mortales. Revisamos nuestra experiencia, eligiendo para su exposición tres casos por sus especiales características.

Observaciones clínicas. Identificamos 35 pacientes afectos HCL 18 niñas y 17 niños con una mediana de edad al diagnostico de 42 meses (rango 2-147 m) Un solo paciente falleció, por muerte súbita en domicilio durante tratamiento quimioterápico por enfermedad multisistémica con órgano de riesgo, los demás pacientes permanecen vivos. Presentamos tres casos con presentación atípicas o poco frecuentes. *Caso 1.* Niña de 22 meses de edad, con síndrome febríl prolongado. Presentaba hepatoesplenomegalia marcada y anemia grave. La ecografía mostró esplenomegalia con múltiples lesiones focales nodulares sugestivas de abcesos esplenicos. Se administró tratamiento antibiótico y antifúngico sin respuesta. Se demuestran lesiones líticas en calota, pelvis y ambos fémures en serie ósea. Biospiamos una lesión femoral confirmando diagnóstico de HCL, y tras tratamiento según protocolo LCH-III presenta buena respuesta, con regresión completa de la hepatoesplenomegalia, resolución de anemia e inicio esclerosis de lesiones líticas, encontrándose actualmente asintomática 6 meses tras finalizar tratamiento. *Caso 2.* Lactante de 8 meses con dificultad respiratoria. Asocia dermatitis seborreica, estancamiento pondoestatural y varios episodios otorrea bilateral. No presentaba lesiones osteolíticas en serie ósea. En TACAR se observaron múltiples quistes bilaterales y en el escaso parénquima pulmonar zonas parcheadas de aumento de densidad. Sufre neumotórax izquierdo, y escapes aéreos de repetición precisando drenaje pleural y posterior pleurodesis con sangre autóloga. Se biopsian las lesiones cutáneas y BAL con diagnostico confirmatorio de HCL. Tras tratamiento con Prednisona y Vinblastina presenta inicial respuesta, con empeoramiento en la 6ª semana, recibiendo entonces segunda línea con Vincristina y Citarabina. Mejoría progresiva respiratoria y mas lenta cutánea, persistiendo similar afectación ungueal y necesidad de soporte nutricional. En la actuali-

dad el paciente permanece ambulatorio en tratamiento de mantenimiento. *Caso 3*. Varón de 12 años con dorsalgia alta de un mes de evolución. En la Rx y RMN se aprecian tumoración vertebral en D6. Inicialmente orientado como tumoración ósea el PET-TAC evidenció incremento del metabolismo glicídico en la lesión. Se realizó punción aspiración con aguja gruesa guíada con TAC, y se instauró tratamiento con Dexametasona a dosis altas por riesgo de compresión medular. La patología resultó concluyente de HCL con estudio extensión con mapa óseo sin otras alteraciones y pérdida de la intensidad de la señal de la hipófisis en resonancia magnética cerebral. La evolución hasta la actualidad ha sido favorable, con desaparición de dolor e impotencia funcional sin otro tratamiento. No presenta clínica de diabetes insípida

Comentarios. La HCL es una enfermedad polimorfa, que puede afectar a casi cualquier órgano o sistema y debe ser tenida en cuenta en muchos de nuestros diagnósticos diferenciales. Su evolución en la mayoría de los casos es a la resolución si bien incluso en casos favorables puede dejar secuelas a corto o a largo plazo, como en nuestros casos con riesgo de escoliosis y fibrosis pulmonar. No todas las manifestaciones siguen igual curso, pudiendo presentar remisión completa de unas con persistencia de otras, marcando el pronóstico la disfunción de los órganos de riesgo

18. HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS: UNA REVISIÓN.

Alonso Jiménez T, Yeves Gil E, Bueno Sánchez D, Rubio Aparicio PM, Corral Sánchez D, González Martínez B. *Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital La Paz, Madrid.*

Objetivos. La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es un trastorno proliferativo, caracterizado por la acumulación de células dendríticas (células de Langerhans) y otras células inflamatorias, en uno o varios órganos. Es una enfermedad rara, de etiología desconocida y presentación clínica heterogénea. El propósito de este trabajo es describir las características epidemiológicas, clínicas, terapéuticas y pronósticas de los pacientes diagnosticados de HCL en nuestro centro.

Material y métodos. Estudio descriptivo retrospectivo. Se selecciona a los pacientes diagnosticados de HCL desde enero de 2000 a junio de 2011 en nuestro centro. Se recogen datos demográficos, clínicos, terapéuticos y de pronóstico. Para el análisis, los pacientes han sido clasificados en tres grupos de riesgo: grupo A: afectación exclusiva de un órgano; grupo B: afectación multisistémica (dos o más órganos afectos); y grupo C: enfermedad en localizaciones especiales o enfermedad ósea multifocal. Se definen como órganos de riesgo la médula ósea, el hígado, el bazo y el pulmón y como localizaciones especiales aquellas con riesgo de extensión al sistema nervioso central (de acuerdo al protocolo LCH-III).

Resultados. 30 niños, 15 varones (50%) y 15 mujeres (50%)fueron diagnosticados de HCL durante el periodo del estudio, con una edad al diagnóstico entre 1.5 meses-17 años (mediana 62 meses). El diagnóstico fue definitivo en 18 pacientes (60%) por la presencia de células CD1a positivas en biopsias de hueso (n=20), partes blandas (n=3), adenopatías (n=3) y piel (n=3). El tiempo medio de evolución hasta el diagnóstico referido por los padres fue de 3.5 meses (rango: 1 semana-12 meses). El 97% de los pacientes (n=29) presentaba síntomas al diagnóstico. La localización ósea fue la más frecuente (n=27, 90%): 17 pacientes (63%) tenían lesiones unifocales y 10 (37%) multifocales. Los huesos más afectados fueron el cráneo (n=14), extremidades (n=10), vértebras (n=4), caja torácica (n=2), pelvis (n=1) y mandíbula (n=1). Las localizaciones extraóseas más frecuentes fueron piel (n=4,13%) y adenopatías (n=5, 16%). Dos pacientes (6%) debutaron con un cuadro de diabetes insípida. *Grupo A*: 7 pacientes tenían afectación de 1 sólo órgano, en todos ellos fue afectación ósea. Se realizó curetaje en 4 pacientes (57%), cirugía en 2 pacientes (29%) y se observó sin tratamiento en 1 paciente (14%). No ha habido ningún caso de progresión (periodo de seguimiento medio: 33 meses). *Grupo B*: 10 pacientes presentaron enfermedad multisistémica al diagnóstico; 5 tenían más de dos órganos afectados. El 70% (n=7) debutaron con menos de dos años. El 50% de los pacientes tenía afectación en órganos de riesgo al diagnóstico(Hígado n=3, Bazo n=3, Pulmón n=3, Médula ósea n=1). 9 pacientes recibieron quimioterapia, de los cuales 5 finalizaron el tratamiento (4 enfermedad no activa, 1 enfermedad estable). 4 pacientes, todos con afectación de órganos de riesgo al diagnóstico, presentaron enfermedad progresiva. En un caso se realizó trasplante alogénico de médula ósea tras tratamiento de enfermedad refractaria. La supervivencia es del 66%, con un periodo medio de seguimiento de 45 meses. *Grupo C*: 5 pacientes presentaron al diagnóstico enfermedad ósea multifocal y 8 lesiones de localización en sitios especiales: 3 pacientes (37.5%) en vertebras y 5 (62.5%) en zonas de riesgo del sistema nervioso central con afectación del peñasco (n=2), mastoides (n=1) y hueso esfenoidal, orbitario y maxilar (n=2). Se trató a 9 pacientes (69%) con quimioterapia, 2 de ellos presentaron enfermedad progresiva. Tras un periodo de seguimiento medio de 57 meses, 6 presentan enfermedad no activa, 1 enfermedad activa en regresión. 4 pacientes (31%) presentan secuelas: sordera (n=2), aplastamiento vertebral (n=1), paresia de miembros superiores (n=1).

Conclusiones. La afectación ósea unifocal tuvo buen pronóstico con tratamiento exclusivamente local u observación, aunque es recomendable realizar un seguimiento para detectar posibles reactivaciones. La mayoría de los pacientes (63%) precisó tratamiento quimioterápico. Hemos observado un debut más precoz en los pacientes con formas multisistémicas, siendo frecuente el diagnóstico en los primeros dos años de vida. El principal factor predictor de mal pronóstico en nuestra muestra fue la afectación de órganos de riesgo, con un elevado porcentaje de progresión de la enfermedad y necesidad de tratamiento adicional. El tratamiento ha sido bien tolerado, sin haberse detectado toxicidades significativas. Destaca también un alto porcentaje de secuelas en el grupo con afectación de localizaciones especiales.

19. LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCITICA EN NUESTRO MEDIO.

Lendínez Molinos F, Ibáñez Alcalde MM, Vázquez López MÁ, Leyva Carmona Ms, Ruiz Tudela L, Alías Hernández I . *Unidad de Onco-Hematología Pediátrica. UGC de Pediatría. Hospital Torrecárdenas. Almería.*

El síndrome hemofagocítico (SHF) es una entidad de diagnóstico complejo que requiere un abordaje temprano por su potencial gravedad. Su etiología es diversa y discernir entre las formas primarias y secundarias es un reto con implicaciones terapéuticas y pronósticas.

Objetivo. Conocer las características clínicas y la evolución de las linfohistiocitosis hemofagocíticas (LHH) de la población pediátrica de nuestro medio.

Material y métodos. Estudio descriptivo de los casos de SH diagnosticados en nuestro centro según los criterios de la Histiocyte Society (HLH-2004) en los últimos diez años. Se recogen las características clínicas y analíticas, el tratamiento y la evolución de los pacientes.

Resultados. Entre 2001 y 2011 siete pacientes fueron diagnosticados de LHH, con una mediana de edad de 16 meses. Cinco de ellos fueron varones (71,4%). Todos presentaron fiebre de más de 7 días de evolución, afectación del estado general y hepatoesplenomegalia. Dos casos presentaron síntomas digestivos y dos síntomas respiratorios. En la analítica solicitada al ingreso se detectó pancitopenia, hiperferritinemia e hipertransaminasemia en los siete casos, hipertrigliceridemia en cinco e hipofibrinogenemia en tres. El aspirado de médula ósea evidenció el fenómeno de hemofagocitosis solamente en tres casos. El receptor sérico de la IL-2 se presentó elevado en tres. No fueron detectadas mutaciones en el gen de la perforina y uno de ellos asoció patología autoinmune grave. Los siete casos cumplían los criterios diagnósticos HLH-2004. Cinco fueron claramente secundarios (71,4%): un paciente afecto de linfoma no Hodgkin NK en recidiva y cuatro leishmaniasis viscerales (57,1%). En estos últimos transcurrió una mediana de 17 días desde su ingreso hasta el diagnóstico etiológico realizado por la presencia de leishmanias en médula ósea (3/4), serología (4/4) y PCR (2/4). El retraso diagnóstico condicionó que tres iniciaran tratamiento cistostático (HLH-2004), sustituido posteriormente por Anfotericina B liposomal. Los casos primarios recibieron tratamiento según el protocolo HLH-2004. En la serie completa ha habido tres exitus, el linfoma NK, una leishmaniasis y un caso primario, este último no relacionado directamente con el SHF.

Conclusiones. La LHH es una entidad grave con elevada mortalidad, y aunque existen guías internacionales diagnóstico-terapéuticas su manejo sigue siendo un reto. En nuestro medio la Leishmaniasis visceral es una causa importante de LHH secundaria cuya clínica se suele solapar, por lo que debemos considerarla siempre en su diagnóstico diferencial.

20. LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA FAMILIAR POR MUTACIONES EN EL GEN UNC13D. A PROPÓSITO DE UN CASO.

Rodríguez-Vigil Iturrate C, Muñoz Mellado A, Sanz de Miguel MP, Garcés Gómez R, Carboné Bañeres A, Calvo Escribano C. *Unidad de Hematooncología Pediátrica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.*

Introducción, fundamento y objetivos. La linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) es un síndrome caracterizado por una hiperestimulación ineficaz del sistema inmune frente a múltiples desencadenantes, la mayoría infecciosos, aunque también puede aparecer secundariamente a enfermedades neoplásicas o reumatológicas. Debido a esta hiperestimulación se producen signos y síntomas de inflamación sistémica extrema. Tiene dos formas de presentación: esporádica, con un pronóstico más favorable, y familiar (LHHF). El diagnóstico de la LHHF se basa en la presencia de mutaciones patológicas de los genes PRF1, UNC13D, Munc18-2, Rab 27a, STX11, SH2D1A o BIRC4 y/o en la presencia de al menos 5 de los siguientes criterios clínicos y analíticos: fiebre, esplenomegalia, citopenias, hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia, hiperferritinemia, hemofagocitosis en médula, bazo, hígado o adenopatías, disminución o ausencia de actividad natural killer (NK) y elevación del receptor soluble CD25. Es un trastorno poco frecuente, con una incidencia estimada de 1/100.000 niños, pero fulminante y letal sin tratamiento, por lo que es fundamental un alto índice de sospecha para iniciar la terapia precozmente. Ésta se basa en supresión de la hiperactivación inmunológica, control del agente desencadenante y el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) como única opción curativa. Gracias a esta estrategia terapéutica, la supervivencia en las 2 últimas décadas ha aumentado de 0 a 60%. A continuación se expone el modo de presentación, tratamiento y evolución de un paciente afecto de LHHF por mutaciones en el gen UNC13D.

Resumen del caso. Paciente varón de 42 días de vida que consulta por fiebre (Tª 39,5ºC) de 3 horas de evolución. Como antecedentes familiares destaca una hermana fallecida, con sospecha de LHHF, sin estudio genético. Padres sanos no consanguíneos. En la exploración inicial no presenta visceromegalias ni otras alteraciones significativas. Se realiza hemograma en el que se objetiva trombopenia aislada (60.000/mm^3). En las siguientes 72 horas presenta empeoramiento clínico, hepatoesplenomegalia y anemización progresivas (Hb: 8,5 g/L), hiperferritinemia (4.056 ng/ml), con cifras de fibrinógeno y triglicéridos normales. Ante la sospecha de LHHF se realiza estudio de médula ósea, que no resulta concluyente, y de LCR, siendo normal. Dado el alto índice de sospecha por los antecedentes familiares y a pesar de no cumplir todos los criterios diagnósticos, se inicia tratamiento según protocolo HLH 2004, con rápida mejoría clínica y normalización de los parámetros analíticos en los días siguientes. Se inicia la búsqueda de donante para la realización de TPH. A la edad de 2 años presenta reactivación sistémica de su enfermedad tras la retirada del tratamiento inmunosupresor, que responde favorablemente a la reintroducción de dexametasona, ciclosporina y etopósido. En ese momento se realiza el estudio genético, que detecta una alteración en la secuencia del gen UNC13D, codificante para la proteína Munc 13-4. Permanece asintomático hasta los 4 años, fecha en la que, estando en tratamiento con ciclosporina de forma continuada, presenta un episodio de ataxia progresiva en el contexto de un cuadro respiratorio de vías altas afebril tratado con antibiótico oral. En la exploración física no presenta visceromegalias, ni alteraciones hematológicas ni bioquímicas relevantes. El estudio microbiológico es negativo. Se realiza RM cerebral, encontrándose una lesión parietotemporal izquierda compatible con proceso linfoproliferativo con hidrocefalia secundaria. El estudio de LCR presenta pleocitosis e hiperproteinorraquia sin signos de hemofagocitosis. Con la sospecha de reactivación localizada en SNC de su enfermedad de base se intensifica nuevamente el tratamiento con dexametasona. En las horas siguientes presenta empeoramiento neurológico progresivo e hipertensión intracraneal que no responde al tratamiento médico ni quirúrgico, siendo finalmente exitus.

Conclusiones y comentarios. A pesar de que la supervivencia de los pacientes afectos de LHHF ha aumentado en las últimas décadas gracias al mayor conocimiento de esta enfermedad por parte de los profesionales médicos, al empleo precoz de inmunosupresores y citostáticos, y al tratamiento agresivo de las infecciones, continua siendo una enfermedad fatal en la mayoría de los casos no sometidos a TPH. En el momento actual constituye un reto la investigación y desarrollo de terapias más específicas que consigan a la vez mayor eficacia en el control de la enfermedad y menor toxicidad secundaria.

21. LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA: REVISIÓN DE CASOS. Hidalgo García L, González Martínez AJ, Gutiérrez Carrasco JI, Márquez Vega C, Neth O. *Servicio de Oncología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen del Rocio. Sevilla*

Objetivos. La linfohistiocitosis hemofagocítica es un síndrome caracterizado por una activación excesiva e incontrolada del sistema inmune, potencialmente letal por la posibilidad de afectación multiorgánica. En cuanto a la etiología se describen formas primarias determinadas genéticamente o bien secundarias a infecciones, neoplasias, alteraciones autoimunes o metabólicas. Plantea grandes dificultades diagnósticas, a pesar de existir criterios establecidos. El objetivo de esta revisión es describir las principales características de los casos detectados.

Material y métodos. Revisamos mediante estudio descriptivo retrospectivo los casos de linfohistiocitosis hemofagocítica diagnosticados en menores de 14 años en los últimos 6 años en nuestro centro.

Resultados. De los seis casos descritos, presentamos una forma primaria asociada a mutación del gen de la perforina, y cinco formas secundarias: dos de ellas en relación a procesos autoinmunes (Artritis Idiopática Juvenil y Lupus Eritematoso sistémico); dos secundarias a infección vírica (CMV y VEB) y una en el contexto de neoplasia hematológica (leucemia linfoide aguda B). La edad de presentación está comprendida entre los 20 meses y los 13 años (media 4,7 años). La forma de presentación es variable, teniendo en común la fiebre (100%), hepatoesplenomegalia (100%), citopenia de al menos una de las 3 series (100%, presentando pancitopenia el 66,6% y linfocitosis con anemia el 33,3%), hipertrigliceridemia (100%), hipofibrinoginemia y ferritina elevada (83.3%). Otros hallazgos encontrados con menor frecuencia son adenopatias, edema palpebral, exantema y afectación del nivel de conciencia. Para el diagnóstico no es imprescindible el hallazgo de hemofagocitos en médula ósea (detectado en el 33,3% de los casos de nuestra serie). En el tratamiento se emplearon corticoides en el 100% de los casos, en asociación con ciclosporina y/o vepeside y/o inmunoglobulinas. En las formas secundarias a infección por herpesvirus se añadieron antivirales al tratamiento (ganciclovir o aciclovir). En la forma primaria se realizó trasplante de médula ósea. La evolución fue favorable en 4 de los 6 casos, siendo éxitus los 2 restantes; uno a consecuencia de un sindrome de distrés respiratorio agudo y shock hipovolémico secundario a hemorragia digestiva alta y otro debido a hemorragia digestiva y pulmonar, desarrollando insuficiencia respiratoria aguda y fallo multiorgánico.

Conclusiones. La linfohistiocitosis hemofagocítica es una entidad muy poco frecuente, que se manifiesta principalmente con fiebre, hepatoesplenomegalia, citopenia, fallo hepático y respiratorio, por lo que puede simular procesos infecciosos, dificultando el diagnóstico. Es un síndrome potencialmente letal si no se instaura un tratamiento adecuado, por lo que se requiere un diagnóstico y tratamiento precoces.

22. MENINGOENCEFALITIS COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DE UNA LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA. Corbacho Hernández A, Vagace Valero JM, Hernández Rastrollo R, Delgado Casado E, De la Maya Retamar MD, Bajo Gómez R. *Servicio de Hematología. Hospital Materno-Infantil. Badajoz*

Introducción. La linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) es una entidad agresiva y potencialmente mortal, caracterizada por la infiltración difusa de linfocitos y macrófagos en diversos órganos y tejidos. La afectación del SNC por la enfermedad ocurre hasta en el 73% de los pacientes en algunas series, y puede ir desde una afectación meníngea con o sin síntomas, hasta una encefalitis con aparición de déficits neurológicos importantes.

Caso clínico. Niña de 5 años sin historia personal o familiar de consanguinidad o enfermedad neurológica, que encontrándose previamente bien, comienza con fiebre alta (42ºC) vómitos y crisis convulsiva con posterior deterioro del sensorio e inestabilidad hemodinámica por lo que es trasladada a nuestro hospital. A su ingreso presentaba un importante deterioro neurológico (Glasgow de 3) con pupilas mióticas y arreactivas y ausencia de respuesta motora. Estos signos, junto a la distermia y la inestabilidad hemodinámica indicaban una grave afectación del troncoencéfalo que se confirmó mediante potenciales evocados. En la RMN se observaron múltiples lesiones hiperintensas en T2 y FLAIR en sustancia gris y blanca de ambos lóbulos frontales, tálamos y tronco cerebral sugestivas de encefalomielitis aguda diseminada. El LCR mostró discreta pleocitosis (20 cel/µl) a expensas de células monocitoides con numerosos histiocitos y fenómenos de hemofagocitosis. Se estableció el diagnóstico de sospecha de Linfohistiocitosis Hemofagocítica (LHH) y otros estudios complementarios completaron los criterios diagnósticos de la misma: junto a la fiebre y la hemofagocitosis, presentaba bicitopenia (Hb 9 g/dl plaquetas 63.000/mm^3), hepatitis (GOT 3700 UI/L, GPT 2615 UI/L) hiperferritinemia (1.081 ng/ml) aumento de los niveles de CD25 soluble (159 picomol/L). Además, existía coagulopatía (AP 30%, dímero D 8.400 ng/ml, con fibrinógeno normal) rabdomiolisis (CPK 2.200 UI/L) y triglicéridos en el límite alto de la normalidad (171 mg/dl). El análisis de médula ósea y la función renal fueron normales. La actividad de perforina y función NK estimadas mediante citometría de flujo fueron normales por lo que sospechamos una LHH secundaria atribuible quizás a infección por virus de Ebstein Barr (IgM anti VEB+), aunque la PCR para virus del grupo herpes y enterovirus en el LCR fue negativa. Un estudio de autoinmunidad descartó colagenosis. La paciente precisó soporte hemodinámico y respiratorio continuo. Fue tratada inicialmente con aciclovir IV, Inmunoglobulinas IV y dexametasona con mejoría analítica pero sin respuesta clínica. Cinco días después, se inició tratamiento específico de LHH según protocolo HLH-2004 que fue completado tres meses después sin remisión de la grave situación neurológica, permaneciendo en coma en todo momento hasta su fallecimiento debido a un shock séptico por *Enterobacter cloacae* tres meses después.

Discusión. La LHH con afectación del SNC puede originar un cuadro neurológico grave que en ocasiones precede a la aparición de otros síntomas sistémicos debidos a la activación macrofágica. La forma de presentación simulando una meningoencefalitis de origen tóxico o infeccioso plantea importantes problemas diagnósticos. En estos casos la búsqueda sistemática de otros criterios de LHH debería de ser la norma. Además el análisis mediante citocentrífuga del LCR puede evidenciar la hemofagocitosis de forma precoz. Pese al rápido tratamiento inmunosupresor, estos casos tienen muy mal pronóstico, pues las lesiones necróticas en el SNC son a menudo irreversibles como en el caso que presentamos.

23. PRESENTACIÓN CLÍNICA DE PACIENTE AFECTO DE LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCITICA FAMILIAR TIPO 5 CON MUTACION EN STXBP2. Almazán Castro F[1], Sánchez Blázquez P[1], Forns Guzmán M[1], Martínez Cáceres EM[2], Díaz de Heredia C[3]. *[1]Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. [2]Laboratori d'Inmunologia per a la Recerca i les Aplicacions Diagnòstiques. Banc de Sang i Teixits (LIRAD.BST). Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. [3]Servicio de Hematooncología pediatrica. Hospital Universitari Materno Infantil Vall d'Hebrón. Barcelona.*

Fundamento y objetivos. La linfohistiocitosis hemofagocítica (LH) es un síndrome en el que se establece una respuesta inmune inefectiva e incontrolada, desencadenada generalmente por agentes infecciosos, que conduce a un estado hiperinflamatorio que puede poner en peligro la vida del paciente. Cada vez son más conocidas las formas primarias o familiares (LHF), en las cuales existen defectos genéticos responsables de que la actividad de las células T citotóxicas y de las células natural killer (NK) sea defectuosa. Las mutaciones a nivel de STXBP2 (19p13.2-3), que codifica para Munc 18-2, han sido descritas recientemente como las responsables de FHL5. Presentamos a continuación el caso clínico de una paciente afecta de FHL5.

Observaciones clínicas. Lactante de sexo femenino que presenta episodios febriles de repetición en sus primeros meses de vida. Ingresada al nacer en unidad neonatal por distres respiratorio. Durante el ingreso presenta reflujo gastroesofágico importante con retraso pondoestatural secundario, y además se diagnostica alergia a proteínas de la leche de vaca, hemangioma hepático y miocardiopatía hipertrófica. Con cuatro meses de vida presenta primer episodio febril. Se acompaña de bicitopenia, transaminitis, vómitos y hepatoesplenomegalia. Se obtiene hemocultivo positivo a *Candida parapsilosis*. Correcta evolución con tratamiento antifúngico en 7 días. Nuevo episodio febril a los 6 meses de vida, que se acompaña de idéntica clínica. En este ingreso se ponen en marcha los estudios pertinentes para despistaje de LH que son positivos, cumpliendo 6 de 8 criterios diagnósticos, pero durante el mismo la clínica remite de forma espontanea a los 10 días de ingreso. Presenta un tercer episodio febril con 7 meses de vida, en el que cumple 7 de 8 criterios diagnósticos. Los estudios de citotoxicidad y degranulación de las células NK son patológicos. Con la orientación diagnóstica de LHF se inicia tratamiento quimioterápico según protocolo HLH-2004. No presenta complicaciones durante el mismo y la respuesta clínica y analítica es rápida y mantenida. Dado que existe un hermano HLA idéntico se realiza trasplante medular alogénico. Como complicaciones más relevantes en relación al procedimiento presentó un Sdr de Distres Respiratorio inicial (orientado como EICH vs reactivación de la enfermedad) que requirió ingreso en UCI y ventilación mecánica durante 3 semanas, y EICH intestinal grado IV agudo y crónico. La evolución posterior es favorable. Actualmente la paciente se encuentra libre de enfermedad con 24 meses de seguimiento, sin secuelas y con un correcto desarrollo psicomotor. Desde el punto de vista genético se realizan inicialmente estudio de las mutaciones UNC13D y STX11 que es negativo. Posteriormente al conocerse los primeros casos de mutaciones a nivel de STXBP2 se realiza el estudio de dicho gen, detectandose mutaciones bialélicas en el mismo.

Comentarios. La LFH5 se caracteriza por la existencia de mutaciones a nivel de STXBP2 que provocarán la pérdida de Munc 18-2. Esta forma de LFH presenta algunos rasgos distintivos clínicos propios, como pueden ser la presentación algo mas tardía que el resto de LFH, y la presencia de sintomatología gastrointestinal, transtornos de la coagulación o hipogammaglobulinemia.

La correcta identificación genética de pacientes afectos de LFH de presentación tardia y/o atípica puede ayudar a mejorar la comprensión de la patogenia de la enfermedad. Ademas un correcto diagnóstico y tratamiento puede ser de importancia vital para el pronóstico de estos pacientes.

24. PROCESO NEURODEGENERATIVO ASOCIADO A HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS CUTÁNEA E HIPOTÁLAMO-PITUITARIA: CASO CLÍNICO. Poveda Ayora MJ, Cardesa Salzmann T, Celis Passini V, Parareda Salles A, Cruz Martínez O, Mora Graupera J. *Servicio de Oncología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat, Barcelona.*

Fundamento y objetivos. La diabetes insípida en la histiocitosis de células de Langerhans es un signo clave de afectación hipotálamo-pituitaria. Se detecta en un 25% de todos los pacientes con histiocitosis de células de Langerhans y se asocia a un riesgo de neurodegeneración del 10% (*Donadieu et al 2009)*. Presentamos un caso clínico con afectación cutánea y del tallo hipofisario por histiocitosis de células de Langerhans complicado con neurodegeneración.

Observaciones clínicas. Paciente de sexo masculino diagnosticado a los 7 años de edad de diabetes insípida. En la resonancia cerebral se detecta un engrosamiento nodular del tallo hipofisario sin evidencia de alteraciones en la sustancia blanca, ni de otras lesiones sistémicas sugestivas de histiocitosis de células de Langerhans. Unos meses después aparecen lesiones cutáneas papulares hiperqueratósicas milimétricas aisladas en cuero cabelludo y espalda. Se realiza biopsia cutánea, que confirma el diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans. Inicia tratamiento de primera línea con vinblastina y prednisona durante un año. Por persistencia de las lesiones cutáneas y de la lesión nodular en tallo hipofisario se administra tratamiento de segunda línea con cladribine. Progresivamente se añade clínica de astenia, hipotonía, ataxia y aparecen nuevas lesiones cutáneas compatibles con histiocitosis de células de Langerhans. En la resonancia cerebral de control se evidencian cambios sugestivos de enfermedad neurodegenerativa, con alteración de la señal de los núcleos dentados cerebelosos, con mínima hiperseñal en sustancia blanca a nivel yuxtaventricular, en tronco y en cerebelo, por lo que se decide cambiar a tratamiento con citarabina mensual. Presenta regular tolerancia, por lo que se cambia a tratamiento oral con mercaptopurina, metotrexate e indometacina, así como gammaglobulinas endovenosas mensuales. Dada la ausencia de respuesta, posteriormente se reanuda tratamiento con citarabina más prednisona mensual. El tratamiento de soporte incluye dexmetilfenidato y melatonina, con los que se aprecia una mejoría significativa en su actividad cognitiva y de la actividad fisica. Tras una interrupción transitoria del tratamiento con dexmetilfenidato por falta de disponibilidad del fármaco presentó un empeoramiento de la astenia, que mejoró tras continuar con metilfenidato a dosis bajas.

Comentarios. El tratamiento que permita frenar y revertir la neurodegeneración asociada a histiocitosis de células de Langerhans todavía no está establecido. En este caso el tratamiento psicoestimulante como el dexmetilfenidato ha producido una mejoría sintomática significativa.

25. QUISTE ÓSEO ANEURISMÁTICO FRONTOPARIETAL SECUNDARIO A GRANULOMA EOSINÓFILO: ¿EVOLUCIÓN O AZAR? García Williams S[1], Berlanga Charriel P[1], Fernández Vega A[2], Guasp Vizcaíno M[3], Conde Sardón R[4], Ferris Tortajada J[1]. *[1]Unidad Oncologia Pediátrica, [2]Servicio Anatomía Patológica, [3]Unidad de Radiología Pediátrica, [4]Servicio Neurocirugía. Hospital La Fe. Valencia.*

Fundamento y objetivos. El quiste óseo aneurismático es una lesión ósea benigna consistente en espacios quísticos vasculares múltiples rellenos de sangre venosa y paredes formadas por tejido fibroso, células gigantes multinucleadas y hueso. Se pueden originar de novo o ser secundarias a procesos neoplásicos o no neoplásicos diversos. Presentamos el caso de un paciente de dos años con lesión craneal con diagnóstico anatomopatológico de histiocitosis y posterior evolución a quiste óseo aneurismático.

Observaciones clínicas. Paciente de 2 años de edad que consulta por tumoración indolora craneal de dos semanas de evolución sin traumatismo previo ni otros antecedentes de interés. A la exploración se observa una tumoración blanda temporo-parietal derecha de 3x4cm, sin signos inflamatorios externos, con resto de exploración física dentro de la normalidad. Se solicita TC craneal donde se evidencia lesión de partes blandas de 30x15 mm en región temporo-parietal, bien delimitada, que destruye tabla ósea externa e interna, sin afectación intracraneal, por lo que lo remiten a nuestra Unidad para biopsia. Resultado anatomopatológico compatible con histiocitosis de células de Langerhans. Estudio de extensión negativo, decidiendo tratamiento quirúrgico programado de la lesión. Previo a cirugía presenta aumento evidente de la tumoración evidenciándose en RM cerebral aumento de la lesión conocida con áreas hemorrágicas con múltiples niveles hemáticos en su interior, compatible con quiste óseo aneurismático. Exéresis programada de la tumoración, así como de la tabla interna y colocación de plastia para cubrir el defecto óseo. Buena evolución posterior. Estudio anatomopatológico: histiocitosis X con cambios compatibles con quiste óseo aneurismático.

Comentarios. La presentación de quiste óseo aneurismático de localización craneal es bastante infrecuente. Únicamente hemos encontrado dos casos descritos en la literatura de quiste óseo aneurismático secundario a histiocitosis, aunque diversos autores argumentan posible infradiagnóstico al no estar protocolizada la realización de técnicas inmunohistoquímicas en estos casos.

26. SÍNDROME HEMOFAGOCITICO SECUNDARIO A LEISHMANIASIS VISCERAL. Campillo Campillo V[1], Areal Hidalgo P[1], Galán del Río P[2], Muñoz Díaz M[1], Baro Fernández M[1], Vivanco Martínez V[1]. *[1]Hemato-Oncología infantil. Hospital 12 de Octubre. Madrid. [2]Servicio de Pediatía. Hospital de Fuenlabrada. Madrid.*

Objetivos. El síndrome hemofagocítico secundario es una patología que se ha relacionado con numerosas entidades infecciosas. En algunas ocasiones se ha descrito asociada al parásito Leishmania. La leishmaniasis visceral es una enfermedad parasitaria endémica en ciertas regiones geográficas de nuestro país, principalmente el área mediterránea y algunas zonas del interior de la península (Toledo, Madrid). Las características clínicas de la leishmaniasis visceral pueden solaparse con las del síndrome hemofagocítico, lo cual puede dificultar y retrasar su diagnóstico.

Material y métodos. Presentamos una serie de casos de síndrome hemofagocítico secundario a Leishmaniasis, producidos desde febrero de 2010 hasta la actualidad, como consecuencia de un brote de leishmaniasis visceral producido en el área de Fuenlabrada.

Resultados. De un total de 14 pacientes afectados de leishmaniasis visceral, todos ellos residentes en Fuenlabrada, 7 desarrollaron un síndrome hemofagocítico secundario. De los 7 pacientes, un 71% fueron niños frente a un 29% niñas. La edad media fue de 15 meses, con un rango de edad entre 5 y 24 meses. Todos ellos presentaron los criterios de fiebre más de 7 días, esplenomegalia mayor de 3 cm de reborde costal derecho y citopenias. Desde el punto de vista hematológico, todos presentaron anemia (hemoglobina menor de 9 g/dl), un 71% presentaron trombopenia (menos de 100.000 plaquetas) y un 71% neutropenia (cifra de neutrófilos totales menor de 1.000). Todos presentaban hipertrigliceridemia, y solo uno de los pacientes afectados presentó hipofibrinogenemia. Un 85% de los pacientes presentaba cifras de ferritina elevada. La afectación hepática se presentó en todos los pacientes afectados. Además de estos datos el receptor soluble CD 25 estaba elevado en todos los pacientes, pero sólo en uno de ello las cifra era mayor de 2.400 UI/ml. En todos los pacientes excepto en uno se observaron imágenes de hemofagocitosis en médula ósea. Respecto a la leishmaniasis, en la mayoría de los pacientes se llegó al diagnóstico mediante serología o técnicas de PCR en médula ósea (85% presentaban serología positiva y un 71% PCR positiva para Leishmania). Tanto la detección del antígeno en orina como el cultivo del parásito solo se consiguió en un paciente. En dos pacientes se observaron imágenes sugestivas de Leishmania en médula ósea. Todos los pacientes recibieron tratamiento con anfotericina B liposomal, con resolución del cuadro. Uno de los pacientes, que presentaba una coinfección por VEB, precisó además iniciar tratamiento quimioterápico según protocolo HLH- 2004, por mala evolución clínica. La evolución posterior fue favorable y a las 8 semanas de iniciar dicho protocolo se suspendió el tratamiento.

Conclusiones. La leishmaniasis visceral asociada a síndrome hemofagocítico secundario es una entidad poco frecuente, y principalmente se produce en zonas donde la parasitosis es endémica. Las características clínicas de ambas entidades pueden solaparse (fiebre, visceromegalias y citopenias), lo cual puede producir un retraso en el diagnóstico. En el estudio de médula ósea se observan fenómenos de hemofagocitosis, y es útil para el diagnóstico de leishmaniasis, ya que la realización de PCR en médula ósea es la técnica más sensible. La anfotericina B liposomal es el tratamiento de elección., siendo la respuesta clínica y el pronóstico de los pacientes tratados exclusivamente con antiparasitarios satisfactoria.

27. PATOLOGÍA PULMONAR EN UN NIÑO INMIGRANTE: ¿TUBERCULOSIS Y ALGO MÁS? García Williams S, Torres Guerola B, Arcos Machancoses JV, Berlanga Charriel P, Ferris Tortajada J, Verdeguer Miralles A. *Unidad de Oncología Pediátrica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.*

Fundamento y objetivos. La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una enfermedad rara que afecta predominantemente a niños por debajo de los 15 años. Es un trastorno proliferativo poco frecuente de las células de Langerhans y células presentadoras de antígeno del sistema dendrítrico. La presentación más común es unifocal, principalmente a nivel óseo (cráneo) aunque

puede variar hasta una enfermedad severa y potencialmente letal con afectación multiorgánica. Presentamos el caso de un paciente de 11 años con afectación multifocal de larga evolución.

Observaciones clínicas. Paciente de 11 años procedente de Pakinstán, residente en nuestro país desde hace 3 meses. Neumotórax de repetición desde los 2 años de edad que han precisado drenaje en 5 ocasiones. Exantema cutáneo micropapular en tórax de 2 años de evolución y descamación de cuero cabelludo. Otorrea bilateral de un año de evolución con mala respuesta a antibioterapia. En radiografía y TAC de tórax presenta hiperinsuflación pulmonar bilateral con múltiples imágenes quísticas, quistes subpleurales y signos de enfisema centroacinar. A nivel óseo se observa lesión lítica compleja en escápula derecha que afecta a cuerpo y cuello con margen biselado e imágenes de pseudosecuestro. Con los datos clínicos y la imagen radiológica se sospecha histiocitosis de células de Langerhans. Se completa el estudio con TAC de peñascos y silla turca, serie ósea, gammagrafía y ecografía abdominal detectando lesión lítica en rama mandibular derecha. En la biopsia cutánea se observa nódulo subepidérmico formado por células de mediano tamaño con positividad para pS100, CD1a y Langerina, lo que confirma el diagnóstico de Histiocitois de células de Langerhans. Se estadía como grupo III de tratamiento. Por antecedente de tuberculosis tratada en su país se solicita prueba de Mantoux con pápula de 20x20 mm. Se recoge esputo para cultivo de Mycobacterias. Pendiente resultado sin poder descartar infección activa y ante próximo inicio de tratamiento inmunosupresor se decide iniciar tratamiento tuberculostático.

Comentarios. La afectación pulmonar en la HCL es común en el adulto y ocurre casi exclusivamente en fumadores. Sin embargo, en niños es poco frecuente y suele ocurrir en el contexto de afectación multisistémica. Un 25% de los casos son asintomáticos y la exploración física suele ser normal. El neumotórax espontáneo ocurre sólo en 10-20% de los casos. La radiología en estadios iniciales muestra nódulos bilaterales peribronquiolares bien definidos, principalmente en los lóbulos superiores y medios que evolucionan en estadios más tardíos a quistes o incluso a fibrosis pulmonar. El diagnóstico definitivo requiere la identificación de granulomas de células de Langerhans en el tejido implicado y positividad de técnicas de inmunohistoquimia.

POSTERS EXPUESTOS ANEMIAS

28. ANEMIA HEMOLÍTICA CONGÉNITA POR HEMOGLOBINA INESTABLE Y CRISIS APLÁSICA SECUNDARIA A INFECCIÓN POR PARVOVIRUS B19.

Cedeño Mera R[1,2], López-Granados L[1], Betancourt Castellanos J[1], Fraga Rodríguez G[1], Torrent Español M[1], Badell Serra I[1]. *[1]Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. [2]Servicio de Pediatría Hospital Universitario Capio-Sagrat Cor. Barcelona.*

Introducción. Las hemoglobinas inestables son producidas por alteraciones estructurales de la hemoglobina que provocan una alteración en la solubilidad en las moléculas del glóbulo rojo. Producto de la inestabilidad de la Hemoglobina aparecen los llamados cuerpos de Heinz que reducen el tiempo de vida de los hematíes y generan un proceso hemolítico de severidad variable denominado también anemia hemolítica con cuerpos de Heinz. Los pacientes con una hemoglobina inestable pueden presentar crisis hemolíticas asociadas con infecciones bacterianas o virales o exposición a los oxidantes.

Resumen del caso. Presentamos un caso de anemia hemolítica y crisis aplásica producida por Parvovirus de B19 en un paciente con Hemoglobina inestable. Varón de 4 años de edad con fiebre de 4 días de evolución, con antecedentes de anemia no filiada en estudio. Control analítico un año antes en otro centro: Hemoglobina 7 g/dL Hematocrito 25,4%, Hematíes 3.170.000 uL.Hemoglobinograma: Hemoglobina A2 10,3%, Hemoglobina fetal <1,0%. Antecedentes familiares padre y hermana afectos de anemia hemolítica asociada a hemoglobina inestable. A la exploración física presentaba: Fiebre de 38,1ºC, palidez mucocutánea, micropetequias en el cuello, soplo sistólico 1/6, hepatomegalia de 4 cm y esplonomegalia de 3 cm. La analítica destaca: Hemoglobina 4,9 g/dL Hematocrito 17,70% Hematíes 2.300.000 uL. VCM 76,96 fL HCM 21,30 pg CHCM 27,68 g/dL Plaquetas 494x10^9/L uL Leucocitos 37,8 x10^9/l Linfocitos 10% Neutrofilos 50% Monocitos 9% Metamilocitos 18% Mielocitos 11%. Reticulocitos 0,45% valor absoluto 0,010 x10^9/L. Morfología eritrocitaria anisopoiquilocitosis, anisocromía, eritroblastos, circulantes, policromasia. LDH 2.333 U/L, PCR 7 mg/L, Bilirrubina total 0,80 mg/dL, Haptoglobina < 6,6 mg/dL. Test de Coombs directo negativo. Serologías Anticuerpos IgM para Parvovirus B19 >9,90 (N: <1,10) Anticuerpos IgG para Parvovirus B19 2,06 (N: <1,10) Aspirado medular: Hiperplasia de la serie roja con rasgos diseritropoyéticos. Electroforesis de la Hemoglobina (PH Alcalino): HBA + Banda lenta difusa entre HBA y HBA2. Electroforesis de la Hemoglobina (PH Ácido): HBA + Banda difusa de migración lenta. Estudio por HPLC de cadenas de globina: Hemoglobina-A, pico anómalo en posición de Hemoglobina-A. Test de estabilidad térmica: positivo. Test de Isopropanol: positivo. Conclusión del estudio Eritropatología: Compatible con Hemoglobina beta inestable.El paciente fue diagnosticado de Anemia hemolítica congénita secundaria a hemoglobina inestable más crisis deseritropoyética por infección por Parvovirus B19. Se inició tratamiento con acido fólico pero dado los valores extremos de anemia arregenativa con repercusión clínica se decidió transfusión de hematíes. Su evolución fue favorable, observando crisis reticulocitaria a la semana y recuperación del valor de su hemoglobina basal.

Comentarios: 1) El valor de Hemoglobina A2 tan elevado detectado inicialmente debe hacernos sospechar la presencia de una hemoglobina anómala y proseguir el estudio para diagnosticarla. 2) Las anemias hemolíticas congénitas relacionadas por Hemoglobinas inestables son generalmente leves y no requieren tratamiento salvo medidas de apoyo y prevención, evitar la fiebre con el uso de antitérmicos y evitar las drogas oxidantes como Acetaminofen. 3) La electroforesis de hemoglobina en medio ácido y medio alcalino, los tests de inestabilidad térmica e Isopropanol son fundamentales en el diagnóstico de hemoglobina inestable. Los cuerpos de Heinz pueden no observarse en paciente no esplenectomizado.

29. ANEMIA HEMOLÍTICA POSTRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS POR EL MECANISMO DEL LINFOCITO PASAJERO.

Bueno Sánchez D, Yeves Gil E, Alonso Jiménez T, Plaza López de Sabando D, Rubio Aparicio PM, Corral Sánchez D. *Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid.*

El mecanismo del linfocito pasajero constituye una de las formas en que puede presentarse la anemia hemolítica como complicación de un trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos. En este proceso, los linfocitos del donante que puedan estar presentes en la infusión de precursores hematopoyéticos son capaces de generar aloanticuerpos frente a los hematíes que aún perduran en el receptor a pesar del acondicionamiento. Suele aparecer entre el día +5 y +17 postrasplante, y en general constituye un cuadro leve y limitado en el tiempo.

Se presenta el caso de un paciente diagnosticado a los 6 años de edad de una leucemia mieloblástica aguda M0, clasificada como de alto riesgo por presentar inversión del cromosoma 12, que fue tratada según protocolo LANL-SHOP-2001. Se realizó trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos de donante emparentado HLA idéntico (hermana), permaneciendo en remisión completa durante dos años. Transcurrido ese tiempo, se objetiva una recaída medular, con un 25% de celularidad autóloga con inversión del cromosoma 12, iniciándose tratamiento quimioterápico de segunda línea (clofarabina) asociado a infusiones de linfocitos de la donante. Con ello, se consiguió una quimera completa, desapareciendo las alteraciones citogenéticas. A los 6 meses comienza a detectarse de nuevo enfermedad mínima residual en los medulogramas de control, objetivándose una segunda recaída franca un año después de la primera, por lo que se administró un segundo ciclo de clofarabina y citarabina, realizándose un nuevo trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos de donante emparentado HLA idéntico (hermano). A la realización de este segundo trasplante, el paciente tenía 10 años. Se realizó acondicionamiento de intensidad reducida con fludarabina, melfalán y globulina antitimocito, con posterior infusión de precursores hematopoyéticos de sangre periférica de su hermano. Recibió ciclosporina como profilaxis anti-EICH, que se sustituyó el día +11 postrasplante por micofenolato, por afectación renal. El día +8 postrasplante, el niño presentó un episodio de anemización brusca de 2 g/dL, asociado a hemoglobinuria, incremento de la bilirrubina (hasta 3 mg/dL) y de la LDH (5217 U/L), y test de Coombs positivo, con detección de IgG anti-B (existía una incompatibilidad menor ABO entre donante y receptor). Ante el diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune por el mecanismo del linfocito pasajero, se inició tratamiento con metilprednisolona (2 mg/kg/día), con buena respuesta posterior, normalizándose las cifras de hemoglobina y bilirrubina. Presentó sin embargo un empeoramiento de la función renal secundario a la hemoglobinuria, que se solucionó de forma progresiva en paralelo a la resolución del cuadro hemolítico. Tras la realización del trasplante, el niño ha permanecido en remisión durante un año y medio hasta la actualidad, con quimera completa. No ha vuelto a presentar fenómenos de hemólisis.

La anemia hemolítica por el mecanismo del linfocito pasajero tras la realización de un trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos constituye una complicación leve y limitada del mismo, cuya incidencia se puede ver incrementada por la utilización de acondicionamientos de intensidad reducida, o aquéllos en los que no se realiza depleción de linfocitos T.

30. ANEMIAS HEMOLÍTICAS CONGÉNITAS RARAS: NECESIDAD DE GRUPOS COLABORATIVOS PARA SU DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO.

López Almaraz R[1], Raya Sánchez JM[2], Brito Barroso ML[2], Hernández García MT[2], Ribeiro ML[3], Vives Corrons JL[4]. *[1]Servicio de Pediatría (Oncohematología pediátrica), [2]Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Canarias. [3]Serviço de Hematologia (Unidad de Hematología molecular). Centro Hospitalar de Coimbra. Coimbra. Portugal. [4]Unidad de Eritropatología. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona.*

Fundamento. Una anemia se considera congénita cuando aparece al nacimiento o en los primeros meses de vida, muy rara cuando su prevalencia es menor a 1 caso por 10.000 habitantes, y hereditaria cuando tiene su causa en la alteración del material genético; por lo que se transmite de generación en generación. En nuestro medio, el diagnóstico causal de las mismas a menudo es difícil y se requiere de la colaboración de centros de referencia o redes internacionales como la European network for rare and congenital anemias (ENERCA).

Objetivo. Describir tres casos de anemias hemolíticas congénitas muy raras atendidas en nuestro centro hospitalario en los últimos 8 años, ruta diagnóstica utilizada y tiempo en llegar a su diagnóstico etiológico definitivo.

Nota clínica 1. Niño de 3,5 años, de origen hindú, que desde su nacimiento precisa un régimen hipertransfusional por una anemia hemolítica crónica no esferocítica ni secundaria a hemoglobinopatía, con buena tolerancia a la anemia y sin datos de retraso ponderoestatural. Antecedentes de Hydrops fetalis no inmune secundario a anemia hemolítica neonatal muy grave (5 g/dl, reticulocitosis y eritroblastosis significativa) que requirió dos exanguinotransfusiones. Padres no consanguíneos y sin antecedentes de anemia. Con la sospecha de estar ante un déficit grave de piruvato kinasa (PK), se realiza en el H. Clinic de Barcelona estudio familiar (VN: 8,4-15,2): padre (6,4 UI/gHg), madre (5,55) y hermano mayor (5,75). Estudio genético del gen PKLR en Coimbra con 6,5 años: paciente homocigoto para la mutación missense c.1220AG (p.Glu407Gly) en cis con la sustitución del nucleótido-119GA, y padres y hermano todos heterocigotos. Recibe quelación con deferaxirox y se indica esplenectomía.

Nota clínica 2. Niño de 10,5 años, de origen moldavo adoptado, afecto de una anemia hemolítica crónica no esferocítica leve, con esplenomegalia e ictericia y cierto retraso del aprendizaje descubierta a los 5,5 años. Frotis: microcitosis y punteado basófilo. Se descarta hemoglobinopatía en H. San Carlos de Madrid (9 años). Estudio de proteínas de membrana y enzimas eritrocitarios en Barcelona: inicialmente normal (10 años). Se insiste en el estudio enzimático en Barcelona [actividad de la pirimidina 5 nucleotidasa (P5 N)]: CMP 0 µgPi/hora/g Hb y UMP 0,41 µgPi/hora/g Hb; diagnóstico definitivo de déficit de P5 N. En estos casos la esplenectomía no resuelve la hemólisis.

Nota clínica 3. Neonato varón con lesiones cutáneas de "Blueberry muffin baby", hepatoesplenomegalia moderada, y anemia regenerativa (Hb: 9,7 g/dl, reticulocitosis y eritroblastosis). Es el primer hijo de una mujer joven afecta de una anemia hemolítica crónica moderada no esferocítica de etiología no filiada, con hiperferritinemia (>2.000 ng/ml) y hemosiderosis hepática. Durante el embarazo se descompensa, requiriendo hasta 5 transfusiones (Hb mínima: 8,1 g/dl). Tres meses antes del parto, recibe eritropoyetina subcutánea. Se remite estudio del neonato, previo a ser transfundido, y su madre a Coimbra: ambos con ausencia de alteraciones cualitativas y cuantitativas de la membrana eritrocitaria, y ambos presentan una mutación no descrita en heterocigosis [CD133 (GTG>GTC)] en el exón 3 del gen beta compatible con una hemoglobina inestable "de novo".

Comentario. Para el diagnóstico de anemias hemolíticas raras; sobre todo enzimopatías y hemoglobinas inestables, se requiere una cuidadosa interpretación de los datos clínicos y analíticos de los niños y sus familias, junto a la colaboración de centros/redes de referencia en Eritropatología como la ENERCA.

31. ASPECTOS CLÍNICOS, DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN DE LA ESFEROCITOSIS HEREDITARIA: EXPERIENCIA DE UN CENTRO.

González Cruz M[1], López Almaraz R[1], Reyes Abreu G[1], Rodríguez Luis J[1], Martín Santos T[2], Raya Sánchez JM[2]. *[1]Servicio de Pediatría (Oncohematología pediátrica), [2]Servicio de Hematología y Hemoterapia (Laboratorio de Hematología). Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife.*

Introducción. La esferocitosis hereditaria (EH) es un tipo de anemia hemolítica muy heterogénea en su presentación y gravedad clínica, y se trata de la alteración de la membrana del hematíe mejor conocida.

Objetivos. Revisar la clínica y hallazgos de laboratorio al debut, evolución posterior y cobertura vacunal contra bacterias capsuladas de las EH diagnosticadas en los últimos 8 años.

Materiales y métodos. Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de todos los niños diagnosticados en nuestro centro entre 2003 y 2011. Se analizaron las siguientes variables: sexo, edad y clínica al diagnóstico, antecedentes, hallazgos de laboratorio, evolución posterior (tiempo tras el diagnóstico, grado de gravedad, tratamiento de base y cobertura vacunal).

Resultados. En el periodo de estudio se diagnosticaron y se hizo el seguimiento evolutivo de 7 nuevos casos de EH (menos de 1 caso nuevo año, y aproximadamente 1 caso por cada 10.000 niños ″ 15 años susceptibles de atención en nuestra área de salud), 4 mujeres y 3 varones. La edad media al diagnóstico fue los 3,5 años (rango: 3 meses-9 años) y del total el 43% tenían antecedentes de ictericia neonatal que precisó fototerapia (ninguno exanguinotransfusión), y el 71,5% tenían antecedentes familiares; aunque dos de ellos desconocidos de EH, en ese momento. La clínica diagnóstica al debut fue: crisis eritroblastopénica secundaria a infección por parvovirus B19 en pacientes mayores de 4 años: 43% (n=3), dos de ellos en niñas sin ningún antecedente familiar de EH y en dos casos precisaron transfusión de concentrado de hematíes, crisis hemolítica secundaria a infección respiratoria (1), estudio de anemia hemolítica crónica (1), ictericia y anemia neonatal (1) y estudio familiar (1). En el laboratorio, y tras la resolución de la crisis aguda; todos presentaban datos de anemia hemolítica, esferocitos en el frotis y/o resistencia globular osmótica (RGO) disminuida, esplenomegalia el 57%, y sólo en una paciente se realizó estudio de proteínas de membrana. Todos reciben tratamiento con ácido fólico a días alternos. En su evolución tras el diagnóstico (5 años de media de seguimiento; con un rango de 10 meses a 8,5 años) el 71,5% (n=5) cumplen criterios clínicos de moderada y el resto de leve. Ninguno ha requerido transfusiones tras el debut, sólo un ingreso por crisis hemolítica tras un traumatismo abdominal, y una paciente se ha esplenectomizado y colecistectomizado. Tras su diagnóstico la cobertura vacunal contra bacterias encapsuladas es del 100%.

Conclusiones. 1) En niños en edad escolar, la forma de presentación más frecuente fue como crisis aplásica secundaria a infección aguda por parvovirus B19, la mayoría sin antecedentes familiares de EH. 2) Para el diagnóstico de la EH; aunque su forma de presentación es muy heterogénea, suele ser suficiente con la presencia de reticulocitosis, hiperbilirrubinemia indirecta, visualización de esferocitos en el frotis de sangre periférica junto a la presencia de antecedentes familiares. 3) En nuestra serie, la gran mayoría de los niños, no han precisado esplenectomía; aun siendo muchos de ellos formas moderadas con mínimas complicaciones observadas. 4) En nuestros niños afectos de EH; aún sin haber sido subsidiarios de esplenectomía, hemos sido muy estrictos en asegurarles una cobertura vacunal completa contra bacterias encapsuladas; sobre todo contra el neumococo.

32. DÉFICIT DE FOSFOGLICERATOCINASA. COMPLICACIÓN AGUDA COMO RABDOMIOLISIS.

Medina Santamaría D, Dapena Díaz JL, Elorza Álvarez I, Llort Sales A, Díaz de Heredia Rubio C, Sánchez de Toledo Codina J. *Servicio de Oncología y Hematología pediátrica. Hospital Universitario Materno Infantil Vall d'Hebron. UAB. VHIR. Barcelona.*

Introducción. La fosfogliceratocinasa (PGK1) es una enzima encargada de catalizar la conversión de 1,3-difosfoglicerato a 3-fosfoglicerato jugando un papel importante en la producción de ATP durante la glicolisis. Su déficit da lugar a un cuadro clínico heterogéneo, que puede ir desde formas asintomáticas, a formas asociadas a anemia hemolítica intensa, alteraciones musculares, neuropatía grave degenerativa, convulsiones y retraso mental. Afecta a varones homocigotos, siendo las mujeres portadoras heterocigotas generalmente asintomáticas.

Caso clínico. Paciente controlado en CCEE de hematología desde los 40 días de vida a causa de episodio de palidez e ictericia persistente (Hb 7,8g/dL, VCM 96fL; Reticulocitos 20%; Bilirrubina total 7.5mg/dL, Bilirrubina directa 1mg/dL y LDH 876UI/L). Se recuperó espontáneamente y en el estudio realizado no se hallaron alteraciones patológicas por lo que se orientó el cuadro como ictericia por anemia hemolítica neonatal. En controles posteriores se objetivó una situación de hemólisis compensada, presentando diversos episodios de hemólisis en relación con cuadros febriles requiriendo en alguna ocasión transfusión de hematíes. A los 3 anos de edad coincidiendo con un ingreso por anemia grave (Hb 6,6g/dL) e ictericia se detectó una actividad muy disminuida para la enzima PGK1 junto con una mutación en heterocigosis de la cadena alfa de la hemoglobina. En el mismo ingreso se constata un retraso psicomotor. Se realiza la secuenciación del gen de la PGK1 detectando una mutación que causa el cambio de aminoácido isoleucina (hidrofóbico) por asparagina (hidrófilico) en la posición 46 del NH2 terminal que genera una disrupción de la estructura terciaria de la enzima y consecuentemente de su estabilidad. Se diagnostica de déficit de PGK1, siendo la madre heterocigota para la mutación. A los 13 años de edad consulta a urgencias por cuadro de dolor muscular en extremidad inferior derecha de pocas horas de evolución sin traumatismo previo y que se inicia mientras bajaba escaleras. En el momento de inicio del dolor presentó taquicardia y sudoración que se resolvieron espontáneamente y se continuó con orinas más oscuras de lo habitual. No presentaba fiebre ni otra sintomatología. En la exploración física destacaba un tinte subictérico, esplenomegália de 2cm y una postura antiálgica con la extremidad inferior derecha en rotación interna, dolor a la palpación de trocánter mayor y dolor a la flexión y rotación interna de la cadera que no permitía una deambulación activa. Mantenía buen tono muscular distal. Se

practicó un hemograma que mostró una cifra de Hb de 12,9 g/dL; VCM 88,7 fL; Reticulocitos 3,4%; Bilirrubina total 3,37 mg/dL; LDH: 7.361 UI/L; Urato 19,6mg/dL; Fósforo 9,2 mg/dL; AST 1.535 UI/L; ALT 170 UI/L; Creatinin cinasa (CK) 339 UI/L con CKMB de 231,20 µg/L y troponina T 0,07 µg/L. Tras confirmar por los datos analíticos que presentaba clínica de rabdomiolisis aguda con cifras máximas de CK que llegaron a ser de 536.320 UI/L y LDH de 26.476 UI/L a las 8 horas de ingreso, junto con hiperuricemia e hiperfosforemia, se inició hiperhidratación, alcalinización y tratamiento con alopurinol y diurético para mantener una correcta diuresis y una adecuada función renal. A partir del 4º día de ingreso presentó un descenso de la cifra de Hb hasta 8,5 mg/dL manteniéndose posteriormente estable sin necesidad de transfusiones. A los 6 días de ingreso se normalizaron los parámetros bioquímicos alterados desapareciendo la mioglobinúria y pudiendo suspender el tratamiento de soporte administrado.

Comentarios. Eritroenzimopatías poco frecuentes pueden asociarse a trastornos neurológicos, con o sin retraso mental, miopatías e infecciones. La presentación clínica del déficit de PGK1 es variable. La mayor parte de los casos se presentan en forma de asociación de hemólisis crónica junto con retraso mental, pero se han descrito casos de rabdomiolisis sin crisis de anemia hemolítica aguda, como el caso que presentamos.

33. DIAGNÓSTICO DE LA ESFEROCITOSIS HEREDITARIA POR CITOMETRÍA CON EL TEST DE CAPTACIÓN DE EOSINA-5 -MALEIMIDA.

Quintero V[1], Alvarez Flores B[2], Perez-Seoane B[1], De la Serna M[1], Medrano Élez M[2], Conejo Sanchez L[2]. *[1]Servicio de pediatría; Hospital universitario "Infanta Sofia". SANSE, Madrid. [2]Unidad de citometría de flujo, Laboratorio central de la comunidad de Madrid, BR Salud-UTE, SANSE, Madrid.*

La esferocitosis hereditaria (EH) es la causa más frecuente de anemia hemolítica crónica en pacientes caucásicos. En los pacientes con clínica hemolítica evidente, esferocitosis llamativa y antecedentes familiares directos es posible el diagnostico sin realizar pruebas adicionales a la extensión de sangre periférica. En los casos leves sin claros antecedentes familiares y los atípicos suelen ser necesarias mas pruebas complementarias. Presentamos un caso en que se empleó el test de captación de Eosina-5 -maleimida por citometría (EMA test) para el diagnostico y discutimos sus aplicaciones.

Caso clínico. Niña que presenta ictericia no inmune grave antes de las 24 horas de vida. Requiere fototerapia triple con bilirrubina total máxima de 14,5 mg/dl a 23 horas de vida. En sangre periférica presenta 50% esferocitos y reticulocitosis (13%). El padre y la madre tenían hemogramas normales sin reticulocitosis. El padre presenta algún esferocito aislado en la extensión con fragilidad ligeramente aumentada y autohemólisis negativa. Después del periodo perinatal se recupera totalmente y permanece asintomática con hemoglobina normales con esferocitos, sin crisis durante un año de seguimiento. A los 8 meses presenta un EMA test positivo con disminución de captación de la tinción. Diagnóstico esferocitosis hereditaria leve

Discusión. El diagnóstico de los casos de EH con clínica leve o clínica neonatal, sin claros antecedentes familiares, presenta dificultades. Los pruebas de resistencia osmótica tienen una sensibilidad variable (30-70%) y dependen directamente de la cifras de esferocitos. La electroforesis en gel de las proteínas de membrana permite un diagnóstico muy certero, pero puede no encontrar alteraciones en los casos muy leves. Ambas pruebas requieren de grandes cantidades de muestra, lo que siempre es un problema en los niños pequeños. Los estudios electroforéticos solo son realizados en unos pocos laboratorios especializados. Los test de resistencia solo son validos en niños mayores a 6 meses. El EMA test se basa el estudio comparativo por citometría de flujo de la captación diferencial de la tinción por parte las proteínas de superficie de la membrana que esta disminuida en la EH. El EMA test puede ser hecho con una mínima cantidad de sangre y no se ve alterado por la edad. El EMA test presenta una sensibilidad 92% y una especificidad del 99%. La elevada especificidad de EMA test permite que pueda se utilizado como una herramienta ideal de screening para los casos de difícil diagnóstico y nuestro caso ilustra esta utilidad. Consideramos que el EMA test debe ser incluido como una prueba de primera línea en los protocolos diagnósticos de EH.

34. DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE UN PACIENTE HOMOCIGOTO PARA HEMOGLOBINA AGRINIO.

Vílchez Pérez JS, Peláez Pleguezuelos I, López García AB, Sánchez Sánchez IM, González Espín A, De la Cruz Moreno J. *Unidad de Oncohematología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil. Complejo Hospitalario de Jaén.*

Fundamento y objetivo. La alfa-talasemia es un grupo de trastornos hereditarios en los cuales está afectada la cadena alfa de la hemoglobina. Sólo un 5-10% son producidas por mutaciones puntuales en la síntesis de esta cadena, denominándose alfa-talasemias no delección. Entre ellas se encuentra la Hb Agrinio, producida por un cambio de una leucina por prolina en la posición 29 del gen alfa 2 en cromosoma 16 (CTGàCCG). Cuando esto se produce de forma homocigota el comportamiento clínico es el mismo que el de una talasemia intermedia severa. Presentamos el caso de un paciente con diagnóstico de Hb Agrinio con régimen transfusional bimensual que tras esplenectomía presenta una respuesta parcial sin precisar más transfusiones a los 2 años de seguimiento.

Observación clínica. Niño de 9 años con diagnóstico de alfa-talasemia homocigota con régimen transfusional mensual en su hospital de referencia. Sin otros antecedentes personales. Fenotipo normal. Padre y 2 hermanos portadores, un hermano con triplificación de genes alfa y madre portadora con triplificación de genes alfa. Se realiza esplenectomía laparoscópica sin incidencias. Seguimiento mensual los primeros meses sin precisar en ningún control indicación de transfusión. Continúa con tratamiento con ácido fólico y deferasirox. A los 6 meses postesplenectomía presenta hemoglobina: 8,6 g/dl, VCM: 69,1; HCM: 19,7; 33.600 leucocitos (neutrófilos: 22.090, linfocitos: 0), plaquetas: 1.075.000, reticulocitos: 16,77%, LDH: 687 y ferritina: 1.032. Ácido fólico y vitamina B12 normales. En controles repetidos continúa trombocitosis por lo que se inicia antiagregación con ácido acetil-salicílico. A los 24 meses postesplenectomía presenta hemoglobina 8,3 g/dl, VCM: 72,7; HCM: 18,9; 25.820 leucocitos (neutrófilos: 6.050, linfocitos: 11.490, monocitos: 3.730), plaquetas: 937.000, LDH: 641 y desciende ferritina hasta valores de 564 y se solicita, a los 9 meses postesplenectomía, resonancia magnética nuclear T2* de corazón e hígado, con resultado de sobrecarga férrica (10 mg/g) hepática pero no miocárdica. En ecocardiografía a los 15 meses postesplenectomía se evidencia insuficiencia mitral

leve. Actualmente escolarizado con vida normal sin presentar deformidades óseas. En estudio HLA es histocompatible con hermana no afecta.

Comentarios. La Hb Agrinio es una alfa talasemia que en el caso de presentarse de forma homocigota se comporta como una talasemia intermedia severa en la mayoría de los casos. En casos como el nuestro la esplenectomía inicialmente ha dado buen resultado haciendo que nuestro paciente se comporte fenotípicamente como una talasemia intermedia moderada con buena calidad de vida. En nuestro caso al tener una hermana no afecta histocompatible el transplante de progenitores hematopoyéticos sería una buena posibilidad futura de curación de la enfermedad si nuestro paciente empeorase o tuviera mala calidad de vida.

35. DREPANOCITOSIS: PATOLOGIA EMERGENTE DE MANEJO COMPLEJO.

Vázquez López MA, Hernández Sierra B, Lendínez Molinos F, Leyva Carmona M, Ruiz Tudela L, Alías Hernández I. *Unidad de Onco-Hematología Pediátrica. UGC de Pediatría. Hospital Torrecárdenas. Almería.*

La drepanocitosis es considerada en la actualidad patología emergente derivada del incremento de la inmigración observada en nuestro país en los últimos años. Constituye una enfermedad multisistémica con amplio rango de expresión y severidad en sus manifestaciones clínicas, lo que unido a los problemas socioeconómicos y culturales, dificulta un adecuado manejo.

Objetivo. Conocer las características clínicas, complicaciones y evolución de los pacientes pediátricos con drepanocitosis atendidos en nuestro centro.

Material y método. Estudio descriptivo basado en la revisión de las historias clínicas de los pacientes pediátricos diagnosticados de drepanocitosis atendidos en nuestro centro en los últimos 7 años. Se recogen las características clínicas y analíticas, necesidad transfusional, complicaciones y evolución de los enfermos.

Resultados. En el periodo revisado se han incluido 13 pacientes, 10 de ellos varones (77%), con una edad media al diagnostico en nuestro centro de 5 ± 4,9 años (rango: 1-15 años). Todos eran de raza negra (54%) o árabe (46%). El 38,5% correspondieron a rasgo falciforme (HbAS: media HbS: 35 ± 1,6%; Hb F: 3,4 ± 3,2%), el 31% homocigotos (HbSS: media HbS: 66,5 ± 8,9%; Hb F: 10,4 ± 7,5%), y otro 31% doble heterocigoto para la betatalasemia (HbS-Tal: media HbS: 76,2 ± 11,8%; Hb F: 15,2 ± 9,7%; Hb A2: 5,7 ± 2,2%). En un periodo de seguimiento medio de 38 ± 22 meses (rango 12-78 meses), el 77% (10 pacientes) requirieron ingreso hospitalario con una media de 4 ± 3,1 ingresos (rango 1-10). De las complicaciones agudas relacionadas con la enfermedad de base, el 61,5% presentaron crisis hemolíticas con necesidad tranfusional (media de tranfusiones recibidas: 4 ± 3,1 (rango 1-10), el 69,2% presentaron problemas infecciosos, con o sin focalidad, el 31% presentaron crisis vaso-oclusivas abdominales y en miembros precisando perfusión de mórficos, dos pacientes (15,4%) presentaron síndrome torácico y un paciente fue esplenectomizado por hiperesplenismo. De las complicaciones crónicas el 31% presentó hipertensión pulmonar, el 23% presentó retraso de crecimiento, un paciente litiasis biliar y uno retraso puberal. No se registraron accidentes cerebro-vasculares ni patología renal. Todos los pacientes han recibido suplemento de ácido fólico y cobertura antibiótica con penicilina. Ninguno ha presentado sobrecarga férrica. Solo un paciente, el esplenectomizado, recibe hidroxiurea para el control de crisis vasooclusivas. La mayoría de las familias refieren problemas económicos, mal control de la medicación y dificultades en la asistencia a los controles ambulatorios.

Conclusiones. La mayoría de los pacientes pediátricos con drepanocitosis requieren asistencia hospitalaria para el control de los síntomas agudos. La diversidad del espectro clínico de los pacientes con drepanocitosis requiere un seguimiento estrecho y un abordaje multidisciplinar, sobre todo en pacientes homocigotos o dobles heterocigotos. La problemática social y económica aumenta el absentismo en controles ambulatorios y dificulta el adecuado seguimiento. Es necesario concienciar a las autoridades sanitarias para establecer métodos de screening y detección precoz en aquellas zonas geográficas con inmigrantes procedentes de áreas endémicas y establecer una adecuada comunicación con atención primaria como complemento de la asistencia hospitalaria.

36. ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES. EXPERIENCIA EN NUESTRA COMUNIDAD.

Sagaseta de Ilurdoz Uranga M[1], Herrero Varas A[2], San Martín García I[2], Díez Bayona V[2], Urabayen Alberdi R[2], Molina Garicano J[1]. *[1]Servicio de Pediatría, Unidad de Oncohematología; [2]Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.*

Objetivo. Presentamos los pacientes controlados en nuestro hospital por enfermedad de células falciformes

Material y métodos. A día de hoy son 10 los pacientes controlados, de 8 familias, dos parejas de hermanos. Son 7 niñas y 3 niños con edades entre 14 meses y 15 años. El diagnóstico se realizó por estudio de anemia en 7 pacientes en edades comprendidas entre 6 meses y 6 años de edad. En 6 pacientes la analítica se realiza por proceso infeccioso y en uno de ellos por estudio de fallo de medro. En un paciente la analítica se realiza como preoperatorio para una intervención de traumatología y en dos de ellos para estudio familiar por tener hermano afecto. Todos los pacientes presentan hemoglobina SS. Al diagnóstico se comienza con tratamiento de soporte con penicilina oral, ácido fólico y vacunación completa en todos ellos. En 5 pacientes se añade hidroxicarbamida al tratamiento de soporte por mala evolución de su enfermedad: infecciones repetidas, síndrome torácico agudo, afectación del estado general severo, requerimientos transfusionales o ingresos repetidos. Un paciente fue sometido a TMO de su hermano a los 13 meses de haber iniciado la hidroxicarbamida presentando actualmente quimera completa sin Hb S en electroforesis. De los 5 pacientes que no llevan tratamiento específico en un paciente es por rechazo familiar a pesar de la indicación, tres pacientes no han presentado complicaciones que lo requieran y uno de ellos posiblemente inicie en breve por afectación ósea. En rasgos generales la evolución de la enfermedad ha sido francamente satisfactoria en todos los pacientes tratados con hidroxicarbamida no habiendo precisado ninguno transfusión desde el comienzo y habiendo disminuido drásticamente los ingresos o la duración de los mismos en los procesos infecciosos. Ninguno ha presentado afectación en SNC ni otras complicaciones severas derivadas de su enfermedad.

Conclusiones. 1) La enfermedad de células falciformes es diferente en sus manifestaciones en cada paciente por lo que obliga a una atención personalizada. 2) El tratamiento con hidroxi-

carbamida ha sido muy satisfactorio. 3) Los pacientes que menos sintomatología de anemia han presentado son los que presentan afectación ósea/esquelética de más severidad. 4) La vivencia de la enfermedad es muy diferente en cada familia minimizando en algunas de ellas síntomas importantes no valorando sobre todo episodios de dolor óseo. Hemos detectado graves alteraciones óseas y esqueléticas sin consultar por este motivo. 5) Los pacientes diagnosticados por estudio familiar se han beneficiado de un tratamiento de soporte precoz retrasando las manifestaciones de la enfermedad. 6) ¿Cómo debe ser el manejo de estos pacientes en edad de procreación?

37. ENFERMEDAD DREPANOCÍTICA. SEGUIMIENTO NEUROLÓGICO. Velasco Puyó P, Elorza Alvarez I, Hladun Alvaro R, Aso Puertolas C, Díaz de Heredia Rubio C, Sánchez de Toledo Codina J. *Servicio de Oncología y Hematología Pediátrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.*

Introducción y objetivos. El 11% de pacientes afectos de enfermedad drepanocítica ha sufrido algún accidente cerebrovascular (ACV) antes de los 20 años, porcentaje 300 veces mayor que la población normal de la misma edad. Diversas publicaciones han demostrado la relación entre el aumento de la velocidad del flujo sanguíneo en los vasos cerebrales medido por ecodoppler transcraneal (DTC) y la incidencia de ACV, así como la disminución de los mismos al aplicar un régimen hipertransfusional a los pacientes con registros patológicos. La angioresonancia magnética (ARM) permite diagnosticar lesiones isquémicas cerebrales en pacientes que no han presentado síntomas neurológicos. Presentamos nuestra experiencia en el seguimiento neurológico en esta población.

Métodos. Entre 2007 y 2011 se registró anualmente la velocidad media del flujo sanguíneo por DTC de la arteria cerebral media en 3 puntos y la arteria carótida interna a pacientes SS o SB^0, considerando normales velocidades < 170 cm/seg y anormales velocidades > 200 cm/seg. Los valores comprendidos entre 170-199 cm/seg requieren repetir la prueba a los 6 meses. El daño neurológico se valoró por ARM.

Resultados. Se realizó DTC a 11 pacientes entre 4,5 y 11 años, presentando 9 de ellos registros normales con un flujo medio de 75 cm/seg (21-137 cm/seg). Un paciente presentó registro de 175 cm/seg con ARM normal, normalizándose en controles posteriores. Otro presentó registro patológico con focos de gliosis en ARM, por lo que entró en régimen hipertransfusional. Sólo 1 paciente de los 11 presentó clínica neurológica, con convulsiones y retraso neurocognitivo, confirmándose focos de gliosis en ARM con DTC normal, por lo que recibió tratamiento con hidroxiurea. Se realizó ARM a 7 pacientes. Tres de los 4 pacientes asintomáticos y con DTC normal presentaron zonas de gliosis en la ARM. En dos pacientes no se realizó DTC debido a que presentaron hemiparesia en la primera visita por lo que recibieron régimen hipertransfusional y uno de ellos transplante de progenitores hematopoyéticos. Ninguno de los pacientes presentó durante su seguimiento nuevos AVC.

Conclusiones. La DTC es un buen predictor de ACV agudos. La presencia de zonas de gliosis sugestivas de infartos silentes en pacientes con DTC normal obliga a incluir el estudio de ARM en estos pacientes, que precisan de un seguimiento multidisciplinar en un centro de referencia.

38. PRESENTACIÓN ATÍPICA DE UNA ANEMIA HEMOLÍTICA CONGÉNITA: APARICIÓN SIMULTÁNEA EN CUATRO HERMANOS CON ANEMIA MICROCÍTICA Y RETICULOCITOPENIA. Poveda Ayora MJ, Rives Sola S, Camós Guijosa M, Toll Costa T, Berrueco Moreno R, Estella Aguado J. *Servicio de Hematología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona.*

Fundamento y objetivos. La esferocitosis hereditaria es la anemia hemolítica hereditaria más frecuente en los sujetos caucásicos, donde su incidencia se ha estimado en 1 de cada 5.000 nacimientos en el norte de Europa, y puede observarse ocasionalmente en otras razas o grupos étnicos. En el 75% de los casos, se transmite con carácter autosómico dominante, mientras que en el 25% restante presentan un patrón autosómico recesivo. El cuadro clínico es muy heterogéneo, el 60% de los pacientes presentan hemólisis parcialmente compensada que se manifiesta con anemia leve a moderada, ictericia y esplenomegalia. Usualmente la clínica, la historia familiar y el hemograma con la observación de esferocitos en el frotis de sangre periférica y la prueba de coombs directa negativa permiten plantear el diagnóstico. El tratamiento de elección es la esplenectomía, ya que es la indicación más efectiva en el control de la anemia hemolítica severa o en pacientes moderadamente asintomáticos pero que presentan litiasis vesicular. Se presenta cuatro casos clínicos con anemia hemolítica congénita y aparición simultánea en los cuatro hermanos con anemia microcítica y reticulocitopenia.

Observaciones clínicas. Cuatro hermanos de raza gitana acudieron al servicio de urgencias de nuestro centro con anemia sintomática. El primer día acudieron dos hermanas con anemia macrocítica grave (Hb 3,1-4,3g/dl) y reticulocitopenia (0,3-0,6%). Al día siguiente acudieron anuestro hospital los otros dos hermanos con anemia macrocítica moderada, uno con reticulocitopenia y otro con reticulocitosis. No había consanguinidad, ni otros antecedentes familiares relevantes. Todos se presentaron con fiebre, dolor abdominal y vómitos, y a la exploración física destacaba palidez cutáneo-mucosa y subictericia. Los dos hermanos con menos anemia tenían una esplenomegalia leve. Inicialmente se sospechó una causa infecciosa *versus* exposición a algún tóxico, aunque los pacientes negaron dicha exposición. La prueba de antiglobulina directa fue negativa en todos los casos. El hallazgo de esferocitos en la extensión de sangre periférica de dos de los hermanos con menos anemia permitió el diagnóstico de esferocitosis hereditaria. Se sospechó que se trataba de una esferocitosis hereditaria que se diagnosticaba en el momento de una crisis aplásica por posible infección por parvovirus B19. La infección se confirmó por serología de los cuatro hermanos. Las dos hermanas con anemia más grave precisaron transfusión de hematíes y posteriormente presentaron una reticulocitosis y mejoría de la anemia, con presencia de datos de hemólisis. Ambas presentaron, durante su seguimiento en los meses posteriores, anemia de moderada a grave con requerimiento transfucional. Se realizó esplenectomía con resolución de la anemia en ambas pacientes. En los otros dos hermanos, no se ha realizado esplenectomía por presentar hemólisis compensada, sin anemia.

Comentarios. La presentación clínica deestos pacientes fue atípica por el diagnóstico simultáneo de esferocitosis hereditaria, sin antecedente familiar conocido y por el hecho de presentarse dos de ellos con crisis aplásica como primera manifestación de una anemia hemolítica congénita subyacente.

39. PRIMER AÑO DE CRIBADO UNIVERSAL DE LA ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES. DIFICULTADES PARA LLEVAR A CABO EL SEGUIMIENTO DEL *SCREENING*.
Barcena Rousse N, Barcelona Alfonso C, Adán Pedroso R, Rodríguez-Alarcón Gómez J, Echevarria Barona A, Navajas Gutiérrez A. *Unidad de Hemato-oncología pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo. Vizcaya.*

Objetivos. La enfermedad de células falciformes (ECF) es la forma más frecuente y mejor conocida de las hemoglobinopatías estructurales. Predomina en la raza negra en regiones endémicas de malaria. Debido a las corrientes migratorias actuales procedentes de África y América, ha aumentado la incidencia en nuestro país. Este estudio pretende presentar los casos detectados en la CAPV mediante el screening neonatal iniciado en Mayo de 2011 y las dificultades para realizar el seguimiento del cribado.

Material y métodos. Estudio descriptivo prospectivo en el que se incluyen recién nacidos con screening positivo para ECF desde el 23 de Mayo de 2011 hasta el 29 de Febrero de 2012. La extracción sanguínea se realiza a las 48 horas de vida del recién nacido (RN) mediante la prueba del talón junto con el screening de metabolopatías, hipotiroidismo y fibrosis quística. Una vez extraída la muestra, el laboratorio de Salud Pública de la CAPV envía el resultado del fenotipo por correo electrónico a los médicos responsables (neonatólogos y hematólogos infantiles) de cada provincia el cual contacta con la familia y el pediatra para información del resultado e instrucciones. Los resultados del seguimiento se limitan al Hospital Universitario de Cruces.

Resultados. De los 18.376 RN vivos en la CAPV, se detectaron 66 casos positivos, 19 de ellos en nuestro hospital. 2 de ellos presentaron fenotipo homocigoto FS, y en cuanto a los heterocigotos, 2 presentaron fenotipo FAC y 15 FAS. El país de procedencia de lo progenitores más frecuente fue Nigeria (3) y Marruecos (2) el resto de países de procedencia fueron: Guinea Ecuatorial (1), Ghana (1), Camerún (1), Mali (1), Brasil (1), El Salvador (1), Honduras (1), Senegal (1), Congo (1). Se halló consanguinidad entre los progenitores en al menos dos de lo casos. A pesar de los beneficios del screening, tanto para los neonatos como para sus familiares, la realización del cribado conlleva sus dificultades: 1) la barrera lingüística supone la primera a superar, 2) cuando llega el resultado, el paciente se encuentra en su domicilio y es preciso el contacto telefónico dificultando la comunicación, 3) se han detectado cambios de nombre de los RN después de la primera semana de vida sin notificación al registro por motivos culturales de las familias, 4) se intenta localizar al pediatra del centro de salud, dato que no consta en el resultado del cribado, aprovechando la primera visita de salud para recordar la necesidad de derivar al RN hacia los 3 meses de vida a los homocigotos y hacia los 6 meses a los heterozigotos a la consulta de Hematología para realizar el estudio de familiares y el consejo genético.

Conclusiones. Valoramos positivamente la detección precoz de 2 homocigotos que facilitan el seguimiento y mejor control de la calidad de vida de estos niños. A pesar de las dificultades queremos resaltar la colaboración de los pediatras de atención primaria para facilitar el seguimiento en el que se estudia la electroforesis de la familia, se realiza el consejo genético y se proporciona el informe a los heterocigotos.

40. PSEUDOMACROCITOSIS INDUCIDA POR EDTA.
Vagace Valero JM, Corbacho Hernández A, Delgado Casado E, De la Maya Retamar MD, García Domínguez M, Bajo Gómez R. *Servicio de Hematología. Hospital Materno-Infantil. Badajoz.*

Introducción. Mientras que los agregados plaquetarios inducidos por el EDTA son un hecho común en la práctica y una causa reconocida de pseudotrombopenia, la aglutinación eritrocitaria dependiente de EDTA es muy rara en humanos y no se considera habitualmente en el diagnóstico diferencial de las macrocitosis. Los escasos estudios sobre el tema realizados en animales apuntan a que este hecho es debido a la presencia de autoanticuerpos tipo IgM dirigidos contra criptoantígenos eritrocitarios que quedan expuestos en presencia de EDTA.

Caso clínico. Niña de 14 años que remiten para estudio por macrocitosis (VCM: 115 fl). La niña padece dermatitis atópica y alergia a polen, gramíneas, frutas, pelo de perro y gato. Un año antes del estudio presentó un episodio no aclarado de edema en manos por lo que tomó antihistamínicos. No refiere Raynaud, ni lívedo reticularis. Su padre padece espondilitis anquilosante, su madre y su hermana de 10 años están sanos. La exploración física fue normal y en los datos complementarios destacaron los siguientes análisis: Hemograma: Leucocitos 4.400/mm^3 (fórmula leucocitaria: normal). Hb: 13.3 g/dl (VCM: 108 fl, HCM: 40 pg, CHCM: 37 g/dl RDW: 13,5%). Plaquetas 186.000/mm^3. En el histograma eritrocitario se apreció doble población en la serie eritroide sugestiva de crioaglutinación. Sin embargo, esta doble población no desapareció al calentar la muestra ni tampoco al diluirla con salino. En el frotis: No se observó macroovalocitosis, polisegmentación en los neutrófilos ni tampoco autoaglutinación. El test de Coombs D fue negativo y los reticulocitos normales (28.900/mm^3 –1%–). La bioquímica (incluida LDH, bilirrubina y haptoglobina) fue normal. Las crioglobulinas, crioaglutininas y serología a micoplasma fueron negativas, así como los niveles de HbF, vitamina B12, ácido fólico, homocisteina, inmunoglobulinas y hormonas tiroideas. Ante la normalidad de los estudios anteriores se repitió el hemograma con heparina y citrato siendo en ambos casos el VCM normal (80 fl).

Discusión. La macrocitosis en un niño plantea un amplio diagnóstico diferencial que incluye procesos graves congénitos o adquiridos tales como anemias megaloblásticas, hemolíticas, diseritropoyéticas, anemia de Fanconi, etc. La autoaglutinación inducida por EDTA que presenta esta niña, se comporta como un artefacto sin actividad hemolítica. Esta causa de pseudomacrocitosis no la hemos visto incluida en el diagnóstico diferencial en ningún tratado o revisión publicada sobre el tema. Sin embargo, debemos conocer de su existencia pues su fácil diagnóstico nos permite en estos casos evitar muchas exploraciones innecesarias al paciente.

41. REGISTRO NACIONAL DE ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES (SEHOP 2012).
Cela E[1], Elorza I[2], S Rives[3], Cabot A[4], Sevilla J[5], Vecilla C[6], Cervera A[7], Salinas JA[8], Melo M[9], Baro M[10], Coll MT[11], Gracia M[12], Bermúdez M[13], Dasí MÁ[14], Navajas A[15], Llorente L[16], Díaz-Delgado R[17], Sagaseta M[18], Indiano JM[19], Congost S[20], Gil C[21], Bastida F[22], Almazán F[23], Rubio B[24], Plaza D[25], Velasco R[26], Tornador E[27], García M[28], Teixidor R[29], Molinés A[30], Casso MJ[31], Lillo M[32], Couselo P[33], Badell I[34], Hernández B[35], Mingot ME[36], López M[37], Ruiz P[38], Arrizabalaga A[39], López R[40], Oliván MJ[41], Vallbuena C[42], Espinosa N[43], Lecuona C[45], López S[46].

Hospitales (entre paréntesis el nº pacientes): [1]HGU Gregorio Marañón (103); [2]Vall d'Hebrón (40); [3]Sant Joan de Déu (33); [4]Mataró (23); [5]Niño Jesús (22); [6]Príncipe de Asturias (21); [7]Móstoles (19); [8]Son Espases (18); [9]Sabadell (14); [10]12 de Octubre (13); [11]Granollers (13); [12]Clínico Universitario Zaragoza (12); [13]Virgen de la Arrixaca (12); [14]La Fe (11); [15]Cruces (11); [16]Fuenlabrada (11); [17]Severo Ochoa (10); [18]Virgen del Camino (10); [19]Basurto (9); [20]Miguel Servet (9); [21]Clínico San Carlos (8); [22]Santa Caterina (8); [23]Germans Trías i Pujol (6); [24]Getafe (6); [25]La Paz (5); [26]Toledo (5); [27]Castellón (5); [28]Mutua de Terrassa (5); [29]Olot (4); [30]MI Canarias, Las Palmas (3); [31]Segovia (3); [32]Albacete (2); [33]Santiago (2); [34]Sant Pau (2); [35]Fundación Jiménez Díaz (2); [36]Punta de Europa (2); [37]Marqués de Valdecilla (2); [38]Carlos Haya (2); [39]Donostia (2); [40]HUC Tenerife (1); [41]San Jorge (1); [42]Valladolid (1); [43]Orihuela-Vega Baja (1); [44]Dr. Peset (1); [45]Consorcio H. General, Valencia (1); [46]Alicante (1).

Se han registrado 495 pacientes, 64 de ellos en el último año, aportados por 46 hospitales de todo el territorio nacional, 4 centros más que el año previo. Los diagnósticos son fenotipo de hemoglobina SS homocigoto en 386 niños (77%), doble heterocigoto SC en 49, S,^{0} en 24, S,$^{+}$ en 25, y otros infrecuentes en 11 (2 C,$^{+}$, 7 CC, 1 EC, 1 ES). Se objetiva por tanto que el 82% de los registrados padecen enfermedad grave (SS y S,^{0}). La media de edad se mantiene similar, en 10,8 años (rango 3 meses a 30 años, se ha excluido a un paciente de 56 años, mediana de 8,8 años). El ratio niño/niña es 1/1. El país de nacimiento de los niños es España en el 55% de los registrados, en un 3,9% no se conoce el dato y el resto nacieron fuera de nuestro país, siendo los más prevalentes Guinea Ecuatorial (53 niños), República Dominicana (28), Nigeria (21), Marruecos (15) y Gambia (14). El nº de países de orígen de los progenitores es de 104, el 70% de África, habiendo nacido 19 en España; de estos últimos progenitores, 6 de los hijos eran heterocigotos compuestos con , talasemia. La edad al diagnóstico media es de 2.9 años, 1 décima menos que lo comunicado el año pasado (rango desde recién nacido a 21 años, mediana de 1 año). El motivo por el que se hizo la electroforesis diagnóstica es por cribado neonatal en 140 niños, anemia en 130, estudio familiar en 40 y por complicaciones graves en 81, un 21,7%, superior al 16% del año previo (infección grave en 37, crisis de dolor vasoclusivo en 43, infarto cerebral en 1). Continúan en seguimiento 371 de ellos (76% del total), pasaron a adultos 15 casos, 14 fallecieron (2,9%) y en 82 (17%) se perdió el seguimiento. Las causas de exitus fueron no relacionadas con falciforme en 3 casos (2 de ellos por patología perinatal), 3 por complicaciones en el trasplante de médula, 4 por secuestro esplénico, 3 por infecciones graves y 1 por síndrome torácico agudo. Se han realizado 15 trasplantes de progenitores hematopoyéticos, de los cuales 3 han fallecido por patologías relacionadas con el mismo, ninguno de ellos en el último año, en 1 se ha perdido el seguimiento, y 11 siguen vivos con quimera estable.

42. REVISIÓN DE LOS ÚLTIMOS 15 AÑOS DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES EN NUESTRO HOSPITAL.

Barcelona Alfonso C, Barcena Rousse N, Adán Pedroso R, Urberuaga Pascual A, Astigarraga Aguirre I, Navajas Gutiérrez A. *Unidad de Hemato-oncología pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo. Vizcaya.*

Objetivo. La enfermedad de células falciformes es la forma más frecuente y la mejor conocida de las hemoglobinopatías estructurales. Hasta ahora ha tenido una baja incidencia en nuestro país, respecto a lo que ocurre en otros países de África y América en la raza Afroamericana. La mayoría de los casos son niños procedentes de áreas endémicas. Debido a las corrientes migratorias africanas que a pesar de que en nuestra comunidad autónoma es bastante inferior a lo que ocurre en otras, cada vez hay más niños seguidos en nuestras consultas, algunos de ellos nacidos ya en nuestro país.

Material y métodos. Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes menores de 15 años seguidos en nuestras consultas de Hematología Infantil desde Enero de 1995 hasta Marzo de 2012. Se recogen datos epidemiológicos, clínicos, analíticos y tratamientos utilizados.

Resultados. Se han diagnosticado 14 niños afectos: 11 de ellos homocigotos (Hb SS), y 3 HbSC. El país de procedencia de los progenitores más frecuente ha sido Guinea Ecuatorial (5), seguido de Nigeria (3) y Angola (2) y un paciente respectivamente de Venezuela, Ghana, India. En un paciente no se pudo establecer la nacionalidad. La edad media de la primera consulta en nuestro centro ha sido de 76 meses (rango entres 2 días y 14 años). Algunos de los pacientes referían diagnóstico y seguimiento en su país de origen o en otra comunidad autónoma sin aportar algunos de ellos datos exactos. El motivo de diagnostico ha sido por: Screening neonatal 2, anemia 11 en hemogramas realizados por diversos motivos, y en un caso asociada a secuestro esplénico. El seguimiento se ha realizado en 10 de los 14 pacientes, de los 4 restantes 2 siguen controles en otro hospital y 2 dejaron de acudir a las revisiones. Las complicaciones más frecuentes han sido las infecciones, crisis hemolíticas y el secuestro esplénico. Han precisado transfusiones 3 de los pacientes, además 2 de ellos asocian déficit de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. No se ha iniciado hidroxiurea en ninguno de los pacientes por tasas suficientes de hemoglobina fetal y ausencia de complicaciones. Los pacientes se siguen en consulta de Hematología Infantil cada 3 meses o si aparición de señales de alarma.

Conclusiones. La enfermedad de células falciformes significa en la actualidad un problema de salud pública en nuestro país. El cribado neonatal universal está siendo ampliado en las comunidades autónomas, para el diagnostico precoz y mejor seguimiento de los homocigotos, ya que en muchas ocasiones como sucede en nuestra serie, la primera manifestación puede ser una complicación potencialmente letal. Se debe tener en cuenta esta enfermedad en la Atención Primaria y visitas a urgencias de los pacientes procedentes de zonas endémicas y recomendamos la Guía de Práctica Clínica sobre Enfermedad de Células Falciformes Pediátricas de la SEHOP de 2010 para facilitar su cuidado.

43. UTILIDAD DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE INFARTO ÓSEO Y OSTEOMIELITIS EN PACIENTE AFECTO DE DREPANOCITOSIS.

Luengo Piqueras A[1], Merino Amigó R[1], Deulofeu Giralt J[1], Sánchez Torres MC[2], Forns Guzman M[1], Almazán Castro [1]F. *[1]Servicio de Pediatría; [2]Servicio de Radiodiagnóstico, Instituto de Diagnóstico por la Imagen (IDI). Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona.*

Fundamentos y objetivos. El dolor óseo agudo es uno de los motivos de consulta a urgencias más frecuentes en pacientes con drepanocitosis, planteándose el diagnóstico diferencial entre infarto óseo y osteomielitis aguda. La presentación clínica es similar en ambos casos (dolor, signos inflamatorios locales, fiebre y

elevación de reactantes de fase aguda), y pese a que el infarto óseo es 50 veces más frecuente que la osteomielitis, la posibilidad diagnóstica de osteomielitis obliga generalmente a iniciar de forma empírica tratamiento antibiótico de amplio espectro. Las diferentes exploraciones complementarias existentes no presentan la sensibilidad y especificidad deseables para diferenciar estas dos entidades. Diferentes autores apoyan la resonancia magnética nuclear (RMN) en secuencia T1 con supresión grasa (T1SPIR) como una técnica que podría contribuir al diagnóstico de infarto óseo. Presentamos el caso de una paciente de 9 años afecta de drepanocitosis homocigota que consulta por dolor óseo agudo.

Observaciones clínicas. Niña de 9 años, procedente de Guinea, controlada en consultas de Hematología Pediátrica por drepanocitosis homocigota, que acude a urgencias por dolor esternal de inicio brusco de 4 horas de evolución. En la analítica inicial se observan 6,8x10^9/L leucocitos (neutrófilos 73%), Hb 8,9 g/dl, proteina C reactiva (PCR) 17,7 mg/L y dímero D 2514,52 ng/ml. Ingresa con hidratación, analgesia y heparina de bajo peso molecular, que se retira tras descartar tromboembolismo pulmonar mediante gammagrafía de ventilación-perfusión. La radiografía ósea es normal. A las 24 horas del ingreso se inicia antibioterapia parenteral por persistencia de la clínica y aparición de fiebre. No obstante, en los días posteriores persiste la clínica y se observa elevación de reactantes de fase aguda (PCR 240 mg/L). Se realiza gammagrafía ósea con Tecnecio 99 que muestra hipercaptación a nivel de clavícula derecha. Dado el resultado no concluyente de la gammagrafía y la lenta evolución clínica de la paciente se decide realización de RMN que muestra un aumento difuso de la señal en secuencia T1SPIR en esternón, arcos costales y clavícula derecha, sugestivo de infartos óseos en dichas localizaciones. Ante estos resultados y dada la negatividad de los hemocultivos realizados se decide suspender el tratamiento antibiótico con evolución clínica favorable posterior.

Comentarios. El infarto óseo y la osteomielitis son complicaciones comunes en pacientes con anemia drepanocítica, con presentación clínica similar. Las diferentes técnicas de imagen de las que disponemos (radiografía simple, ecografía, gammagrafía ósea) presentan importantes limitaciones en su capacidad para diferenciar ambas entidades. La secuencia T1SPIR suprime la hiperseñal de la grasa en T1, eliminando el componente hiperintenso de la médula ósea grasa, de forma que un infarto óseo con acúmulo de metahemoglobina se mostrará como una imagen hiperintensa dentro de una médula ósea con señal intermedia. La osteomielitis, en cambio, presenta disminuición de señal en esta secuencia. Por lo tanto, la RMN en secuencia T1SPIR podría ser de gran utilidad en el diagnóstico de infarto óseo en pacientes con drepanocitosis, descartando osteomielitis y evitando así el uso innecesario de antibióticos, reduciendo la estancia hospitalaria y los costes del tratamiento.

POSTERS EXPUESTOS CUIDADOS CRÍTICOS

44. ASISTENCIA DE PACIENTES ONCO-HEMATOLÓGICOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS: SEPTIEMBRE 2008-FEBRERO 2012.

Conde Cuevas N, Moreno Balsera M, Rodríguez Outón C, García Matas G, Risquete García R, Fernández-Teijeiro Álvarez A. *Unidad de Onco-Hematología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.*

Objetivos. Revisión y análisis de los pacientes onco-hematológicos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

Material y métodos. Revisión de informes de alta de Cuidados Intensivos Pediátricos e historia clínica. Creación de una base de datos Excel. Estadística descriptiva

Resultados. Entre Septiembre 2008 y Febrero 2012 se registraron un total de 79 ingresos de paciente onco-hematológicos en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos de nuestro centro. Estos 79 ingresos representan el 10% de los 791 ingresos de la Unidad de Onco-Hematología pediátrica y el 8,8% de los 889 ingresos en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos en el mismo período de tiempo. Se presentarán desglosados los resultados del análisis de los datos demográficos, la enfermedad de base, el momento y la causa del ingreso, las complicaciones, la evolución tiempo de estancia y el tratamiento recibido en Cuidados Intensivos así como la situación al alta. En la mayoría de los casos el ingreso se produce durante el tratamiento y en menor número al diagnóstico. Dos pacientes ingresaron en fase terminal. Las causa más frecuentes de ingreso son: sedoanalgesia para procedimientos: biopsia de médula ósea ± aspirado ± punción lumbar, complicaciones metabólicas y postoperatorio de cirugía mayor. La evolución es favorable en el 96% de los pacientes excepto en los dos ingresos para sedación paliativa y en un paciente con sepsis de evolución fatal.

Comentarios. En nuestro centro los pacientes onco-hematológicos representan el 8,8% de los ingresos en Cuidados Intensivos Pediátricos. Queremos destacar la importancia y la necesidad de soporte de cuidados intensivos en el paciente onco-hematológico con complicaciones graves tanto al diagnóstico al como durante todo el tratamiento. Por otro lado la disponibilidad y accesibilidad inmediatas para la realización de procedimientos diagnósticos y terapéuticos que requieren una sedoanalgesia más profunda de lo habitual facilita la cobertura inmediata de las necesidades asistenciales de nuestros pacientes, evitando las demoras derivadas de la necesidad de programación reglada de quirófanos y anestesiología. Todo ello se traduce en una utilización más eficiente de los recursos y en una mejoría en la calidad de la atención prestada.

45. BACTERIEMIA POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* EN PACIENTES HEMATO-ONCOLÓGICOS; EXPERIENCIA DE UN CENTRO.

Fernando Carceller Lechón F, Martínez Romera I, Herrero Velasco B, Andión Catalán M, Ruano Domínguez D, Madero López L. *Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.*

Introducción. *Pseudomonas aeruginosa* (PA) es un bacilo gramnegativo ampliamente relacionado con infecciones nosocomiales. En el paciente inmunodeprimido la mortalidad asociada a bacteriemia por PA oscila entre el 20% y el 70%. Asimismo se observa una tendencia creciente a la aparición de cepas multirresistentes; siendo éstas las que ocasionan una mayor mortalidad. Nuestro objetivo principal es caracterizar la epidemiología de nuestros pacientes con patología hemato-oncológica y bacteriemia por PA, así como su soporte en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP). El objetivo secundario es describir en dicha población los patrones de resistencia de PA.

Material y métodos. Se ha realizado un estudio descriptivo retrospectivo (de 2007 a 2011) de los pacientes de 0 a 18 años que

han presentado ≥ 1 hemocultivo positivo para PA. Se han registrado las variables epidemiológicas y clínicas de los pacientes, así como los antibiogramas de las distintas cepas. Los datos estadísticos se han analizado mediante el programa SPSS versión 20.0.

Se han considerado Multi-Resistentes (PAMR) aquellas cepas no susceptibles (sensibilidad intermedia o resistentes) a ≥ 1 antibiótico incluido en alguna de las siguientes familias: aminoglucósidos (amikacina, gentamicina, tobramicina); carbapenems (imipenem, meropenem); cefalosporinas con actividad anti-pseudomonas (ceftazidima, cefepime); penicilinas con actividad anti-pseudomonas (piperacilina-tazobactam); fluorquinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino); monobactams (aztreonam); y polimixinas (colistina).

Resultados. Se han identificado 16 episodios de bacteriemia por PA, que corresponden a 13 pacientes (6 mujeres) y a un total de 23 hemocultivos positivos. La media de edad fue 5,5 años y la mediana 3 años (0,66=15 años). En cuanto a la enfermedad de base, 3 tenían enfermedades hematológicas (1 drepanocitosis, 1 inmunodeficiencia, 1 aplasia); y 10 tenían patología oncológica (5 leucemias, 1 sarcoma de Ewing, 1 neuroblastoma, 1 nefroblastoma, 1 ependimoma, 1 meduloblastoma). De los factores de riesgo conocidos para bacteriemia por PA se identificaron los siguientes: vía venosa central (93%); neutropenia <500/µL (62%); infecciones nosocomiales (50%); antibiótico en las 2 semanas previas (50%); transplante hematopoyético (38%; 1 autólogo, 4 alogénicos); colonización previa por PA (31%); y mucositis (6%). De 8 pacientes que habían recibido quimioterapia previa, la mediana de tiempo hasta la aparición de la bacteriemia fue de 9 días (3=24 días postquimioterapia). Hubo 8 episodios ingresados en UCIP (50%): de ellos 6 fueron por shock séptico que requirió inotrópicos (en 4 casos, fue preciso >1 inotrópico); y 2 presentaron bacteriemia por PA estando previamente ingresados en UCIP. De los casos que ingresaron en UCIP, 5 (62%) precisaron ventilación mecánica convencional. La mortalidad global en nuestra serie fue del 25% (4 episodios). En todos ellos fue por shock séptico. En 3 de éstos se aislaron cepas de PAMR. En total se aislaron 17 cepas de PA. De éstas, tenían sensibilidad intermedia o eran resistentes a aminoglucósidos: 24%; carbapenems: 41%; cefalosporinas con actividad anti-pseudomonas: 35%; penicilinas con actividad anti-pseudomonas: 41%; fluorquinolonas: 12%; aztreonam: 35%; y colistina: 0%. En conjunto hubo 6 cepas multi-resistentes (35%).

Conclusiones. PA es un patógeno oportunista (inmunodeprimidos, prematuros, grandes quemados) responsable de infecciones nosocomiales. Se asocia con frecuencia a shock séptico grave y su mortalidad es elevada. En estos casos debe considerarse el espectro local de resistencias. En nuestro Centro los antibióticos que presentaron las tasas más bajas de resistencia frente a PA fueron fluorquinolonas y colistina.

46. CARACTERÍSTICAS Y EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS INGRESADOS EN UNA UNIDAD DE REANIMACIÓN Y CUIDADOS INTENSIVOS DE UN HOSPITAL TERCIARIO.

Sanz de Miguel MP, Madurga Sevilla P, García Iñiguez JP, Palanca Arias D, Muñoz Mellado A, Rodríguez-Vigil Iturrate C. *Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y Unidad de Hematooncología Pediátrica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza*

Introducción. Los avances en los tratamientos y el soporte médico en el cáncer infantil en las últimas décadas han mejorado considerablemente el pronóstico de los niños con tumores malignos y otros procesos hematológicos. Estos avances han traído como consecuencia un incremento de los ingresos en unidades de cuidados intensivos, alcanzando según algunas publicaciones hasta el 40% de estos pacientes en algún momento del tratamiento de su enfermedad, con una tasas de supervivencia cercanas al 80%.

Objetivos. Establecer la proporción de pacientes diagnosticados y tratados en una unidad de referencia de Hemato-oncología Pediátrica que precisaron ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) de ese mismo centro en un intervalo de 3 años. Describir las características de estos pacientes, el motivo de ingreso, su duración y su evolución.

Material y métodos. Estudio retrospectivo descriptivo realizado mediante revisión de informes de alta e historias clínicas de pacientes diagnosticados de procesos hemato-oncológicos (diagnóstico inicial o recidiva) entre enero de 2009 y diciembre de 2011, tratados en la unidad de Hemato-oncología Pediátrica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, que precisaron ingreso en la UCIP de ese mismo centro. Esta UCIP, además de encargarse del soporte del paciente pediátrico crítico, se responsabiliza del postoperatorio inmediato de la mayoría de los pacientes sometidos a cirugía. Se revisaron datos epidemiológicos, del diagnóstico, motivo de ingreso y reingreso si se produjo, utilización de técnicas de ventilación, técnicas de alimentación, uso de antibioterapia, soporte inotrópico, técnicas de depuración extrarrenal y/o monitorización de la función renal, y datos sobre su evolución (días de ingreso y exitus).

Resultados. Entre enero de 2009 y diciembre de 2011 se diagnosticaron 97 pacientes en la unidad de Hemato-oncología, 9 de los cuales recidivaron de su enfermedad. De estos 97 pacientes, 44 (45,3%) precisaron ingresar en UCIP. El 43% (19/44) ingresaron en más de una ocasión, siendo el número total de ingresos 71. La mayoría de los pacientes fueron mujeres (26/44, 59%) con una edad media de 6,8 años en el primer ingreso. Los diagnósticos eran los siguientes: 15 tumores cerebrales, 14 tumores abdominales, 6 tumores óseos, 4 procesos hematooncológicos, 2 rabdomiosarcomas, 1 tumor de cavum, 1 tumor neuroendocrino de pulmón y una LHHF. El principal motivo de ingreso fue el postoperatorio (70,4% 50/71), con una estancia en UCIP de 4,9 días de media y 2 días de mediana**.** Doce pacientes (12,3% del total de diagnósticos) ingresaron en UCIP por complicaciones agudas, tres de ellos en más de una ocasión. Los motivos de ingreso en estos casos fueron los trastornos neurológicos (7/71; 10%), la inestabilidad hemodinámica (5/71; 7%), los trastornos metabólico-renales (5/71; 7%) y la insuficiencia respiratoria (1/71; 1,5%). Dos pacientes precisaron ingreso para monitorización durante la canalización de una vía venosa central y una paciente sometida a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos ingresó en 2 ocasiones para realización de áferesis de progenitores hematopoyéticos. En los 17 ingresos que tuvieron lugar por complicaciones agudas, fue necesario el uso de ventilación mecánica en el 29,4% de los casos (5/17), de ventilación no invasiva en el 12% (2/17). Se empleó antibioterapia en la mayoría de estos ingresos (76,5%; 13/17), soporte inotrópico en el 18,8%. Respecto al soporte nutricional se empleó más frecuentemente la nutrición enteral que la parenteral (46,7% vs 33,3%). Se utilizó el sondaje vesical en la mayoría de los ingresos (76%) y, en un paciente diagnosticado de osteosarcoma, con niveles tóxicos de metotrexate, fue necesario el empleo de técnicas de depuración extrarrenal. El tiempo de ingreso en estos pacientes fue de 4 días de media, 3 días de mediana, con un

intervalo entre 1 y 10 días. De los 44 pacientes incluidos en el estudio, 5 (11,3%) fallecieron durante el ingreso en UCIP, 2 por shock séptico, 2 por complicaciones neurológicas y 1 por insuficiencia hepática.

Conclusiones. En nuestro estudio, dadas las características organizativas de la UCIP, el principal motivo de ingreso de los pacientes oncológicos es el postquirúrgico, que en la mayoría de los casos cursa con una estancia corta y sin incidencias. El porcentaje de ingresos por complicaciones secundarias al proceso oncológico o a sus tratamientos es menor al recogido en la literatura (12% vs 40%), probablemente porque en nuestra unidad no se realiza trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, procedimiento que se relaciona con una elevada morbimortalidad secundaria. Los motivos de ingreso, y las tasas de supervivencia son similares a otras series publicadas.

47. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE INGRESOS EN UCI-P DESDE SU APERTURA, DE PACIENTES ONCO HEMATOLOGICOS.

Álvarez García J,Oscoz Lizarbe M, Guibert Valencia J, Sagaseta de Ilurdoz Uranga M, Jiménez Serrano V, Molina Garicano J. *Oncología Pediátrica. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.*

Introducción. Queremos presentar un estudio descriptivo de niños con problemas onco-hematológicos que precisaron ingreso en la unidad de intensivos pediátricos (UCI-P) desde la puesta en marcha de esta unidad en nuestro centro hospitalario.

Descripción. Desde el inicio de la actividad de la UCIP en nuestro centro hospitalario en Febrero de 2007, 47 pacientes onco-hematológicos requirieron un total de 61 ingresos. La edad media de los pacientes es de 6 años y 7 meses con una mediana de 5 años y 7 meses, mínimo 2 meses y máximo 18 años sin diferencias en cuanto a sexo. La media de ingresos anuales es de 12 pacientes, mínimo 9 y máximo 15. Por patologías 27,9% T. SNC, 19,7% Neuroblastoma y 16,4% LLA. Por motivo de ingreso 60,6% fueron pacientes postquirúrgicos, 13,1% problemas respiratorios y 8,2% shock séptico. Precisan oxigenoterapia suplementaria 68,9%, un 23% precisan ayuda respiratoria, la mitad intubación y la otra mitad ventilación no invasiva. La medida inotrópica mas utilizada fue la dopamina en un 24,6%. La antibioterapia fue diversa siendo amoxicilina-clavulánico la más utilizada (32,8%), otros fueron cefalosporinas e imipenemes. El tratamiento antifúngico mas utilizado fue la anfotericina B liposomal en 13,1% y equinocandinas en un 6,6%. Otros terapias como corticoesteroides se utilizaron en un 36,1%. Transfusión de concentrado de hematíes recibieron un 36,1% y nutrición parenteral un 13,1%. La estancia media entre 1 y 65 días fue de 5 días. De los pacientes ingresados se produjo exitus en un 6,6% de los mismos, dos pacientes adolescentes con S. Down y LLA en fase de inducción, los dos en aplasia, uno por shock séptico por E. coli y el segundo por candidiasis sistémica. Un paciente con tumor cerebral por SRAS por Coronavirus y el ultimo por una linfohistiocitosis hemofagocítica probablemente familiar.

Comentarios. 1) La apertura de la UCIP permite un seguimiento mas controlado de los pacientes postquirúrgicos onco-hematológicos. 2) La mayor incidencia de ingreso en UCIP son pacientes con tumores cerebrales y neuroblastomas cuyo tratamiento precisa cirugía como primera actitud terapéutica seguida por leucemias agudas en fases de neutropenias severas por complicaciones infecciosas. 3) El número de ingresos anuales no presenta grandes variaciones y supone un pequeño volumen del número de ingresos en UCI en total.

48. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LOS PACIENTES HEMATO-ONCOLÓGICOS QUE HAN PRECISADO INGRESO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS EN NUESTRO CENTRO.

García Suquía M[1], González Salas E[2], Fernández D[1], Muriel Ramos M[1], Gómez de Quero P[2], Álvarez González AB[1]. *[1]Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica y [2]Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Clínico Universitario. Salamanca.*

Introducción. Los pacientes pediátricos con enfermedades hemato-oncológicas según las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica, deben disponer de una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) para su mejor atención dado que con frecuencia sufren complicaciones graves.

Objetivos. Conocer la epidemiología de los pacientes pediátricos hemato-oncológicos que han precisado ingreso en la UCIP de nuestro hospital en los 9 años que lleva en funcionamiento así como las características clínicas de los mismos y las medidas de soporte que han necesitado.

Material y métodos. En enero-febrero 2012 se han recogido los datos de todos los pacientes hemato-oncológicos ingresados en la UCIP en nuestro hospital desde el 2003 hasta el momento actual a partir de informes de alta, revisión de historias clínicas y consulta de la base de datos de la UCIP.

Resultados. Se han registrado un total de 496 ingresos, correspondientes a 69 pacientes. La muestra presenta una amplia variación en cuanto a la edad con una media de 7,6 años (desviación típica (σ): 3,7) y un rango entre 1 mes y 15 años. Apenas existen diferencias en el sexo (52% varones y 48% mujeres). Se han encontrado múltiples diagnósticos en su enfermedad de base siendo las más frecuentes las leucemias linfoblásticas agudas (LLA) B, los linfomas y los meduloblastomas. La gran mayoría de ingresos fueron para técnicas diagnósticas y medidas terapeúticas que precisaron de sedación o monitorización estrecha, tales como canalización de vías centrales, aspirado de médula ósea, quimioterapia intratecal, endoscopias, biopsias cutáneas, digestivas y hepáticas. Hemos analizado por separado el conjunto de pacientes que precisaron ingreso en UCIP con carácter urgente por la gravedad del proceso. Se han registrado 31 ingresos correspondientes a 25 pacientes con una distribución similar por sexos (56% varones, 44% mujeres) y una media de edad 5,5 años (σ: 3,7). La enfermedad de base más frecuente en este grupo continua siendo la LLA B (22%), seguida de LLA T (19%) y el meduloblastoma (11%). También encontramos diversidad en cuanto al motivo de ingreso, destacando la sepsis, el síndrome distres respiratorio agudo y el hematoma subdural. Respecto a la duración de la estancia en UCIP hallamos una media de 6,64 días (σ: 9,94). El tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el evento que les lleva a la UCIP es muy variable en cada caso (media 193 días; σ: 417). Un 25% de los pacientes presentaban neutropenia severa como factor de riesgo en el momento del ingreso. En cuanto a la asistencia respiratoria un 38% precisaron intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica convencional y un 9% tuvo que pasar a VAFO (ventilación alta frecuencia oscilatoria). En un 20% de los pacientes fue necesario iniciar soporte inotrópico. En cuanto a la evolución de los pacientes 6 de ellos fallecieron por diversas cau-

sas y en una ocasión se realizó traslado a otro centro para establecer oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO).

Conclusiones. 1) Tras valorar estos resultados remarcamos la necesidad de una unidad de cuidados intensivos en aquellos centros en los que exista unidad de hemato-oncología pediátrica dada la potencial gravedad de estos pacientes. 2) Al mismo tiempo resulta de gran utilidad para mejorar la calidad de vida de estos pacientes en su día a día poder realizar los procedimientos dolorosos bajo sedación.

49. HEMORRAGIA CEREBRAL DEBIDA A PLAQUETOPENIA INMUNE. CASO CLÍNICO CON EVOLUCIÓN FATAL.

Durán Xavier GM, Salinas JA, González A, Tavera Á, Hernández I. *Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Son Espases Palma de Mallorca.*

Fundamento y objetivo. Descripción del manejo en cuidados intensivos de la hemorragia cerebral debida plaquetopenia inmune (PI)

Observación clínica. Acude a urgencias niña de 8 años. Procedente de Alemania, lleva una semana de vacaciones en Mallorca. Motivo de consulta: vómitos y cefalea de 24 horas de evolución. Afebril. Lesiones purpúricas en tronco y extremidades de una semana de evolución. Tendencia al sueño. GCS: 9 (O2V2M5). Antecedente de hematuria de 4 días de evolución y hemorragia en cavidad oral 7 días antes. Alta voluntaria la semana anterior (Hospital Alemania). No ha recibido tratamiento previo. *Exploraciones complementarias Analítica sanguínea:* Leuc: 9,060, N: 80,6%, L: 15,6%. Hb: 13, Plaquetas <10.000/µl TP: 63%. Glu: 181, Na: 157, AST: 63, ALT: 54, LDH: 431 *Médula ósea:* normal. *TAC craneal:* Hemorragias cerebrales múltiples con edema vasogénico moderado asociado *Ingreso en Cuidados Intensivos Pediatricos*.Tratamiento médico recibido: 1º Metilprednisolona intravenosa: 10 mg/kg; 2º Inmunoglobulina G intravenosa (IGIV): 800 mg/kg; 3º Trasfusión de plaquetas; 4º IGIV: 400 mg/kg; 5º Considerada esplenectomía urgente: no realizada por aumento progresivo de plaquetas en menos de 24 horas superiores a 35.000/µl. Se descarta el tratamiento quirúrgico de las hemorragias cerebrales al no cumplir los criterios para el mismo (volumen de la lesión mayor es de 9 ml, no desplaza la línea media ni comprime las cisternas de la base).Por el edema vasogénico se inicia dexametasona. Posteriormente aparece hipertensión intracraneal (HTIC). Tratamiento de la HTIC: medidas de 1er nivel: sedoanalgesia, relajación, terapia osmolar y derivación ventricular externa para drenaje de LCR. Fracasan, continuándose con medidas de 2º nivel: coma barbitúrico (tiopental) e hipotermia central y planteando la posibilidad de craniectomía descompresiva, que finalmente no se realiza ante las lesiones de isquemia severas presentes en la neuroimagen. Evolución al 6º día: HTIC refractaria con midriasis bilateral. *TAC craneal*: Edema cerebral difuso, colapso IV ventrículo, áreas frontales compatibles con isquemia. En Eco-doppler cerebral: Ausencia de flujo en arterias cerebrales medias, anteriores y posteriores compatible con muerte encefálica, diagnóstico confirmado con la exploración física compatible.

Comentarios. La incidencia de la hemorragia del sistema nervioso central en la PI en los estudios internacionales se describe como estimada menor de 1%. Su manejo en estos casos, según las guías médicas de tratamiento incluye las posibilidades de tratamiento médico intenso con corticoides, inmunoglobulinas y trasfusiones de plaquetas. La decisión quirúrgica de cúando realizar una esplenectomía en estos casos graves es controvertida. La actuación neuroquirúrgica dependerá de las posibilidades de mejoría con ciertos procedimientos en la evolución final. En nuestra paciente la hemorragia cerebral desencadenó su fallecimiento a pesar del tratamiento médico intenso.

50. IMPACTO DE LA PATOLOGÍA ONCO-HEMATOLÓGICA SOBRE LA ACTIVIDAD ASISTENCIAL EN UNA UCIP PEDIÁTRICA: CARACTERÍSTICAS DE LOS EVENTOS.

Vázquez López MÁ, Alías Hernández I, Lendínez Molinos F, González-Ripoll Garzón M, Leyva Carmona M, Aguilera Sánchez P. *Unidad de Onco-Hematología Pediátrica. UGC de Pediatría. Hospital Torrecárdenas. Almería.*

La UCIP constituye un área asistencial de importancia en el tratamiento de los eventos críticos en pacientes onco-hematológicos debidos a complicaciones de su propia enfermedad de base o del tratamiento médico o quirúrgico. En este sentido, las mejoras en las medidas de soporte han contribuido a aumentar la supervivencia de estos pacientes en los últimos años.

Objetivo. 1) Conocer el impacto de la patología hemato-oncológica sobre la actividad asistencial en una UCIP. 2) Analizar las características clínicas de los pacientes que precisan ingreso en UCIP.

Material y métodos. Estudio descriptivo de los pacientes con patología hemato-oncológica que precisaron ingreso en la UCIP de nuestro centro en los últimos 7 años, para lo cual se han revisado las características clínicas, motivo de ingreso, tratamiento recibido y evolución de los pacientes en cada evento. Método estadístico: t de student y Chi cuadrado.

Resultados. Se analizaron un total de 112 eventos correspondientes a 76 pacientes onco-hematológicos (62% varones), lo que supuso un 8% del total de ingresos en UCIP (1.380). Del total de eventos, el *diagnostico de base* correspondió a tumores sólidos en un 77,7% y el resto fueron enfermos hematológicos, incluyendo leucemias. La edad media al ingreso correspondió a 5,5 ± 4,1 años. La *patología específica de base* más frecuente la constituyeron los tumores sólidos de SNC (42%) seguidos por neuroblastomas (15%), leucemias (8%) y linfomas (6,3%). La patología hematológica no oncológica supuso el 13,4% de los enfermos. En cuanto al *motivo de ingreso*, la gran mayoría de los eventos (59%) correspondieron al manejo del postoperatorio inmediato de la cirugía oncológica, el 6% pasaron a UCIP para la realización de un procedimiento y el 35% restante correspondieron a eventos de causa infecciosa (65,8%), neurológica (13,2%) o urgencias oncológicas (13,2%). La *evolución* de los enfermos postquirúrgicos fue favorable en un 60,6% y se produjo un exitus. El manejo de los 39 eventos no quirúrgicos requirió medidas agresivas: antibioterapia de amplio espectro (76,9%), drogas vasoactivas (33,3%), apoyo transfusional (54%) y ventilación mecánica (41%), entre otros. Se produjeron 8 exitus (20,5%). El requerimiento de antibióticos, drogas vasoactivas y tranfusiones fue mayor en enfermos hematológicos, sin diferencias significativas (escaso número de casos), pero la necesidad de ventilación mecánica y el número de exitus fue mayor en el grupo oncológico. La *estancia media* obtenida en el grupo no quirúrgico correspondió a 4,4 ± 4,4 días algo superior a los postquirúrgicos, 3,2 ± 3,8, sin diferencia significativa.

Conclusiones. El impacto de la patología hemato-oncológica es importante en la actividad asistencial de una UCIP. La mayoría de los eventos corresponden al control postoperatorio de la cirugía oncológica. Los ingresos no quirúrgicos suponen situaciones críticas para el paciente que requieren de medidas terapéuticas agresivas y se siguen de una mortalidad no menos importante.

51. INFECCIÓN BACTERIANA GRAVE EN PACIENTE CON NEUTROPENIA AFEBRIL

Méndez Santos A, Escabias Merinero C, Ramírez Villar GL,; Márquez Vega C. *Servicio Oncología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.*

Fundamento y objetivos. Las infecciones de la piel y partes blandas son frecuentes en niños sanos y son producidas principalmente por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*. En pacientes inmunodeprimidos, suelen estar implicados además otros gérmenes como *Pseudomonas aeruginosa*, siendo relativamente frecuente la diseminación hematógena. Presentamos el caso de una niña diagnosticada de neuroblastoma estadío IV y aplasia medular secundaria a quimioterapia, que precisó ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCI-P) por cuadro séptico secundario a infección cutánea.

Observaciones clínicas. Paciente de 2 dos años y seis meses de vida, diagnosticada de neuroblastoma estadío IV hace dos meses, en tratamiento quimioterápico según protocolo HR-NBLESIOP 1 que ingresa en nuestro centro por presentar síndrome emético, sialorrea y decaimiento de pocas horas de evolución. A su llegada, la paciente se encuentra con aceptable estado general y con exploración física por aparatos normal excepto mucosa oral eritematosa y dolorosa. En el hemograma presenta aplasia medular, bioquímica sanguínea normal y proteína C reactiva de 9 mg/L. Al segundo día de ingreso se objetiva inflamación a nivel cervical que fue en aumento en las siguientes 24 horas con empeoramiento de su estado general, rechazo de la alimentación y plaquetopenia refractaria, por lo que se inicia tratamiento empírico con vancomicina, meropenem y fluconzol. Afebril en todo momento. El cuarto día, ingresa en UCI-P por inestabilidad hemodinámica, aspecto séptico y mayor tumefacción cervical compatible con celulitis vs fascitis necrotizante por lo que se amplía tratamiento antimicrobiano empírico con clindamicina y amikacina. Se realiza ecografía cervical donde se visualiza importante edema de tejidos blandos con múltiples adenopatías bilaterales. Precisa ventilación mecánica y drogas inotrópicas. A las 24 horas de su ingreso en UCI se objetiva progresión de la lesión cutánea y aparición de una mácula que rápidamente evoluciona a úlcera necrótica a nivel del cartílago nasal aislándose en cultivo de exudado *Pseudomonas aeruginosa*. Durante los siguientes siete días se encuentra en situación de extrema gravedad, conectada a ventilación mecánia con inestabilidad hemodinámica, soporte inotrópico alto y precisando múltiples pases de hematíes, plasma, plaquetas y seroalbúmina. En la analítica persiste mieolosupresión y se objetiva ascenso de la PCR hasta 226mg/L. En el hemocultivo del RIVS se aisla *Pseudomonas aeruginosa* y en el hemocultivo de sangre periférica se aisló *Staphylococcus aureus*. Finalmente, tras quince días de cuidados intensivos, la paciente mejora progresivamente finalizando el tratamiento antibiótico dirigido en la planta de hospitalización y siendo dada de alta con diagnóstico de ectima gangrenoso y shock séptico polimicrobiano.

Comentarios. 1) La expresión clínica de numerosas infecciones típicas de piel y partes blandas en inmunodeprimidos suele estar atenuada o comenzar con formas inusuales. La fiebre y la elevación de la PCR pueden ser signos tardíos a la hora de actuar. 2) La etiología suele ser polimicrobiana incluyéndose además de los gérmenes típicos, hongos, virus y otras bacterias gram negativas como *Pseudomonas aeruginosa*. La antibioterapia de amplio espectro en los momentos iniciales es vital. 3) El ectima gangrenoso en pacientes inmunodeprimidos con septicemia tiene una alta mortalidad siendo fundamental la sospecha clínica precoz para modificar el pronóstico.

52. MANEJO DEL POSTOPERATORIO DE TUMORES CEREBRALES EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

Reyes Abreu G, González Cruz M, López Almaraz R, González Bravo N, Pérez Castro R, Fernández Sarabia J. *Servicio de Hematología-Oncología Pediátrica y Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y Neonatales. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. Tenerife.*

Introducción y objetivos. Una de las causas más frecuentes de ingreso de un niño con cáncer en las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) es el control postoperatorio de tumores sólidos, principalmente tumores del sistema nervioso central (SNC), que es la neoplasia sólida más frecuente en la infancia. Presentamos nuestra experiencia en los cuidados postoperatorios de neurocirugía en niños afectos de tumores cerebrales con el fin de conocer la epidemiología de los tumores que ingresan en nuestra unidad y analizar el postoperatorio de estos niños.

Pacientes y métodos. Estudio retrospectivo mediante la revisión de historias clínicas de todos los pacientes intervenidos de tumor cerebral desde enero de 2001 hasta marzo de 2012 en nuestro hospital. Se recogen datos referentes a filiación, características clínicas, tipo de intervención, tipo de tumor, complicaciones en el postoperatorio y tiempo de estancia media en la unidad. La recopilación de datos y el análisis descriptivo se realizó con el programa SPSS 16.0 para Windows.

Resultados. Se revisaron 33 postoperatorios, correspondientes a 27 pacientes, el 66,6% son varones (n= 18), y el 33,3% mujeres (n=9), 4 de ellos no requirieron de intervención quirúrgica. Con una edad media al debut de 7 años y 1 mes, y una desviación estándar de 4 meses. La localización más frecuente en nuestros pacientes con un 36,4%, es la fosa posterior (n=12); y el tipo histológico principal es el ependimoma de grado bajo/intermedio (n= 9), que corresponde al 27,3%. La complicación postoperatoria más frecuente es la disfunción del tronco (21,2%), observándose en 7 pacientes, sin embargo la mayoría de los pacientes (n=16), no tuvieron ninguna complicación postquirúrgica. La resección del tumor primario es total en el 66,3% de los pacientes (n= 21). Fueron 8 pacientes los que requirieron la colocación de una válvula de derivación ventrículo-peritoneal (24,2%). La mediana de estancia en UCIP es de 1 días (0- 21días), y respecto a los días de intubación es de 0 días (0-12 días). En total fallecieron 9 niños (33,3%), de los cuales 3 no fueron intervenidos, con una media de supervivencia global de 6 meses, y desviación estándar de 6 meses. La supervivencia libre de enfermedad en los pacientes vivos presenta una media de 3 años y 4 meses, con una desviación estándar de 2 años y 6 meses.

Conclusiones. 1) La epidemiología del grupo de pacientes que llega a UCIP es similar a la población general. 2) La complicación

más frecuente en nuestro hospital es la disfunción del tronco, principalmente la alteración de pares craneales. 3) Los pacientes requieren pocos días de estancia en UCIP, y la mayoría pueden ser extubados en las primeras horas. 4) Es necesario el manejo del postoperatorio de los pacientes con tumores cerebrales en la unidad de cuidados intensivos pediátricos por las complicaciones que presentan estos pacientes.

53. MANEJO EN CUIDADOS INTENSIVOS DE COMPLICACIONES GRAVES EN UNA CRISIS DE ANEMIA DREPANOCÍTICA.

Vílchez Pérez JS, López García AB, Peláez Pleguezuelos I, Sánchez Sánchez IM, González Espín A, De la Cruz Moreno J. *Unidad de Oncohematología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil. Complejo Hospitalario de Jaén.*

Fundamento y objetivo. La drepanocitosis es un grupo de alteraciones crónicas caracterizadas por hemólisis y episodios intermitentes de oclusión vascular que causan isquemia tisular y disfunción orgánica aguda y crónica. Como complicaciones agudas se pueden presentar el secuestro esplénico asociado en muchos casos al síndrome torácico agudo y el accidente cerebrovascular agudo. Presentamos el caso de una paciente que cursó estas 3 complicaciones agudas graves en un mismo episodio y que precisaron monitorización y tratamiento en cuidados intensivos pediátricos.

Observación clínica: Niña guineana de 8 años de edad en acogida vacacional desde hace un mes en España y con diagnóstico previo de drepanocitosis en su país de origen. Acude a Urgencias por fiebre de 12 horas de evolución. A la exploración destaca palidez e ictericia conjuntival, soplo 2/6 y esplenomegalia dura de 4 cm. En analítica presenta hemoglobina 8,2 g/dl, bilirrubina total 2,9 mg/dl, GOT 147 U/L, GPT 137 U/L, PCR 39,7 mg/L. Radiografía tórax normal. Se inicia tratamiento para *fiebre sin foco* con cefotaxima y azitromicina. Mantoux negativo. Hemocultivos negativos. Coagulación normal. A los 5 días comienza con vómitos y dolor torácico, se aprecia hipotensión, aumento de esplenomegalia hasta 15 cm y empeoramiento analítico: hemoglobina 4,3 mg/dl, plaquetas 56.000 y bilirrubina total 24,4 mg/dl. Con diagnóstico de *crisis hemolítica* y *secuestro esplénico* se traslada a UCIP. Precisa expansores de volumen y dopamina a 10 µg/kg/min para normalizar tensión arterial. Dificultad respiratoria progresiva y aparición de derrame pleural bilateral masivo. Se intuba y se conecta a ventilación mecánica durante 9 días. Se realiza toracocentesis obteniendo líquido xantocrómico con características de trasudado. Oliguria progresiva y aumento de urea y creatinina. Por insuficiencia renal aguda precisa diálisis peritoneal durante 8 días. Precisa 3 transfusiones de hematíes y una de plaquetas durante este episodio. Mejoría evolutiva pudiendo pasar a planta. Al 18º día de ingreso comienza cefalea brusca con episodios alternantes de agitación y somnolencia. Se realiza TAC craneal con lesiones hemorrágicas parenquimatosas izquierdas y desplazamiento de línea media. Con diagnóstico de *accidente cerebrovascular agudo* se sedoanalgesia, se monitoriza presión intracraneal y se establece terapia hiperosmolar e hiperventilación, necesitando finalmente establecer coma barbitúrico por evolución tórpida. Durante este episodio presenta hemoglobina de hasta un mínimo de 6.3 g/dl y bilirrubina total de 3.24 mg/dl, precisando de nuevo 3 transfusiones de hematíes. Un mes después de su ingreso en UCIP se consigue estabilización completa, hematológica, renal, infecciosa y neurológica aunque presentaba secuelas que precisan tratamiento rehabilitador. La familia decide que regrese a su país de origen para continuar tratamiento rehabilitador con sus padres biológicos con buena evolución posterior.

Comentarios. 1) La drepanocitosis es una enfermedad potencialmente grave, con complicaciones que precisan un enfoque multidisciplinar e incluso monitorización y tratamiento en cuidados intensivos pediátricos. 2) Presentamos este caso por su complejidad, al presentar en un mismo episodio 3 complicaciones graves con buena evolución posterior. 3) Dado el alto el alto índice de recurrencia de secuestro esplénico y de accidente cerebro-vascular, esta niña sería candidata a transplante de progenitores hematopoyéticos.

54. PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS QUE FALLECEN EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS.

González Cruz M, López Almaraz R, Reyes Abreu G, González Bravo N, Reyes Millán B, Ormazábal Ramos C. *Servicio de Hematología-Oncología Pediátrica y Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y Neonatales. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. Tenerife.*

Introducción. La supervivencia global del paciente oncológico pediátrico que ingresa en Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos/Neonatales (UCIP- UCIN) se ha incrementado en los últimos años. No obstante, todavía hay un porcentaje significativo que fallece en dichas unidades. En los casos que el pronóstico vital es muy desfavorable, es muy importante la coordinación y trabajo en equipo para la toma de decisiones (limitación del esfuerzo terapeutico) entre los médicos responsables de la UCIP, oncólogos pediatras, y equipo de soporte psicooncológico. Sobre todo se debe cuidar el como y quien debe transmitir las malas noticias, e implantar con la máxima calidad las medidas pertinentes de cuidados al final de la vida en estos niños fuera de su domicilio o la planta de hospitalización.

Objetivos. Analizar las causas de ingreso y evolución de los pacientes oncohematológicos ingresados en unidades de cuidados intesivos pediátricos en un centro hospitalario de tercer nivel.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo mediante revisión de historias clínicas, en el que se incluyen los pacientes fallecidos en UCIP o UCIN con enfermedad oncológica durante los últimos 12 años (enero 2000 y diciembre 20011). Se evalúa: el diagnóstico, causa de ingreso en la unidad, sexo, edad al debut, edad al fallecimiento, tipo de proceso oncohematológico, quien indica la limitación del esfuerzo terapéutico, horas tras decisión de limitar el esfuerzo terapéutico, fármacos utilizados, necesidad de intubación y la supervivencia global (SG) tras el diagnóstico. La recopilación de datos y el análisis descriptivo se realizó con el programa SPSS 16.0 para Windows.

Resultados. De los 139 pacientes diagnosticadas de procesos oncohematológicos en el periodo de estudio, fallecen 35 pacientes (SG: 74,83%). El 54,28% de los pacientes fallecen en UCIP/UCIN (n=18). Del total de fallecidos en este grupo, son varones un 61,6% (n=13) y mujeres un 38,4% (n=5), con una edad media al debut es de 6,9 años (rango: 0- 14,6), y una SG media de 4 meses (rango 0 días-40 meses). El 63,6% (n=11) de los fallecidos eran tumores sólidos, de los que el más frecuente (63%) era el tumor cerebral y el 36,3% (n=7) hematológicos, el 57,14% LLA. Las causas de ingreso UCIP/UCIN, siempre con intención curativa, son en el 11,1%, el cáncer debuta como enfermedad súbita grave y de evolución ful-

minante, en el 33,3% para manejo de complicaciones de tumores del sistema nervioso central, y en el 55,5% por complicaciones durante el tratamiento. De los que ingresan el 66,6% lo hace desde la planta de pediatría, mientras que el 33,3% ingresa desde urgencias de pediatría. El 72% de los pacientes reciben sedación con fentanilo y midazolam en perfusión continua, previo bolos de medicación, y al 5,5% de los pacientes se les administra cloruro mórfico en perfusión continua y el resto precisa además de sedoanalgesia miorelajación. El 83,3% de los pacientes en el momento de fallecer se encuentran intubados. La limitación del esfuerzo terapéutico se decide por su médico responsable en el 50% de los casos, siendo el médico de guardia el que indica en el resto de pacientes. Tras la limitación del esfuerzo terapéutico, la media de horas de sedación paliativa es de 20,2 ± 19,6. Todos los pacientes fallecen acompañados por sus familiares.

Conclusiones. 1) En nuestra serie todos los pacientes ingresan en UCIP o UCIN con intención curativa. 2) La causa más frecuente de ingreso es como complicación del tratamiento. 3) Los pacientes fallecen acompañados por sus familiares dado que en UCIP y UCIN se permite la compañía de estos en todo momento con régimen de puertas abiertas.

55. PAPEL DE LA UCI PEDIÁTRICA EN EL MANEJO DEL NIÑO CON CÁNCER. EXPERIENCIA DEL HGUA (2005-2012).

Zazo Sanchidrián MC[1], Almanza López S[1], Reig Saenz R[1], Moscardó Guilleme C[2], Del Cañizo Moreira M[2], Esquembre Menor CT[2]. *[1]Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, [2]Unidad de Oncología y Hematología Pediátrica. Hospital General Universitario de Alicante.*

Objetivos. El manejo actual del cáncer infantil requiere en muchas ocasiones tratamientos agresivos (cirugía, quimioterapia) que favorecen la existencia de complicaciones amenazantes para la vida. Los hospitales que cuentan con Unidades de Oncología Pediátrica (UOP) precisan la colaboración de la UCI pediátrica que garantice un tratamiento de soporte adecuado durante las mismas. Presentamos la experiencia y actividad de la UCI pediátrica del HGUA en el tratamiento de los pacientes con cáncer pediátrico diagnosticados y tratados en nuestro centro desde el 2005 hasta la actualidad.

Material y métodos. Estudio retrospectivo de los pacientes oncológicos que ingresaron en UCIP desde Enero-2005 hasta la actualidad, tanto por control postoperatorio inmediato de tumores sólidos (TS) como por complicaciones médicas en el transcurso de su enfermedad. Se registran datos de filiación, situación clínica del paciente a su ingreso (según Probability Risk Infant Score Mortality (PRISM), método más utilizado para predecir la mortalidad en niños graves basados en los valores de 14 variables clínicas y de laboratorio medidas durante las primeras 24 h de ingreso), estancia media, localización del tumor, así como sus complicaciones mas frecuentes durante el ingreso en UCIP.

Resultados. Desde 2005 se han diagnosticado y tratado 225 niños con cáncer (170 TS, 59 LLA y 11 LMA). Los TS más frecuentes fueron los del SNC (38), seguidos de neuroblastomas (25) y sarcomas de partes blandas (22), con una edad media de 6.4 años, 67 hombres y 82 mujeres. Así mismo, se diagnosticaron 70 pacientes con Leucemia Aguda, 59 LLA y 11 LMA. La edad media de los pacientes con LLA fue de 5,5 años, 35 hombres y 24 mujeres. Los 11 pacientes con LMA (5 hombres y 6 mujeres) tuvieron una edad media de 4.7 años. Todos los pacientes fueron tratados inicialmente con intención curativa, siguiendo los protocolos de la Sociedad Española de Oncología Pediátrica o de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica. Se registraron 134 ingresos en UCIP en 120 pacientes (53,3% del total de niños con cáncer, 10% del total de ingresos en UCIP). *Post-operatorio inmediato*: Ingresaron 88 pacientes (73,3%) en el postoperatorio inmediato, 38 (43,1%) de neurocirugía, siendo los astrocitomas de bajo grado los tumores más frecuentes y 50 (56,8%) de cirugía general predominando los neuroblastomas. La edad media fue de 5,1 años, 40 hombres y 48 mujeres, con una estancia media de 2.5 dias. El PRISM medio al ingreso fue de 2 y no se registraron exitus. *Complicaciones médicas:* Ingresaron 32 pacientes (26,6%) por complicaciones médicas. De estos, 17 pacientes (53,1%) con TS y la causa más frecuente de ingreso en la unidad fue la hidrocefalia (6 casos). Ingresaron 15 pacientes (46,8%) con tumores hematólogicos (9 LLA, 3 LMA y 3 linfomas), siendo la causa más frecuente de ingreso en UCIP el shock séptico en 11 pacientes (73,3%). La edad media de los niños ingresados en UCIP por complicaciones médicas fue de 4.3 años, 18 hombres y 18 mujeres, con una estancia media de 10,5 dias y un PRISM medio al ingreso en los pacientes con TS de 7,9 y de 13,6 en los pacientes con tumores hematológicos. El SOFA medio de los pacientes ingresados con shock séptico fue de 6 puntos. Se registraron 7 exitus (5 –33,3%– en pacientes con tumores hematológicos y 2 –11,7%– en niños con tumores sólidos).

Conclusiones. 1) Más de la mitad de los niños diagnosticados de cáncer requieren ingreso en UCIP en un momento determinado del trascurso de la enfermedad. 2) En los pacientes postoperados el PRISM al ingreso es bajo, la estancia en la UCIP es corta y no se registraron exitus. 3) La causa más frecuente de ingreso en UCIP en los pacientes con TS por complicaciones médicas fue la hidrocefalia y en los pacientes con tumores hematológicos el shock séptico, siendo ésta la principal causa de mortalidad en pacientes con LA, con resultados similares a los publicados en la bibliografía. 4) La UCI Pediátrica juega un papel fundamental en el manejo del paciente pediátrico con cáncer.

56. PROCEDIMIENTOS BAJO ANESTESIA-SEDACIÓN EN LA UNIDAD DE HEMATO-ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL COMPLEJO HOSPITALARIO DE NAVARRA (CHN).

Díez Bayona V, Urabayen Alberdi R, Busto Aguirreurreta N, Zabaleta Zúñiga A, Sagaseta de Ilúrdoz Uranga M, Molina Garicano J. *Oncología Pediátrica. Anestesia Pediátrica. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.*

Introducción. En 1996 presentamos nuestra primera experiencia en anestesia-sedación en la reunión de la SEHOP en Jaca. Actualmente, presentamos nuevos aspectos sobre este tema. Por un lado, todos los procedimientos llevados a cabo en los últimos 12 años, con el objetivo de conocer en qué patologías, en qué procedimientos y bajo qué condiciones hemos actuado, tanto en Hospital de día como en otras situaciones clínicas evolutivas. En segundo lugar, hemos elaborado una encuesta a pacientes y/o familiares durante los meses de junio a diciembre de 2011 para conocer su grado de satisfacción, el cumplimiento de las normas que se les indican y los efectos secundarios.

Métodos y resultados. Hemos contabilizado un total de 1348 procedimientos entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2011. El 56,31% fueron niños y el 43,69%, niñas. Las edades estaban comprendidas entre los 30 días de vida y los 15 años (38,58%

en menores de 5 años, 43,17% entre 5 y 9 años y 18,25% en mayores de 9 años). En todos los pacientes, se utilizaron remifentanilo y propofol. Se mantuvo monitorización continua durante la técnica (frecuencia cardiaca y saturación de oxígeno). Ningún caso requirió intubación endotraqueal. Dicha técnica en más del 54% fue para realizar punciones lumbares, como diagnóstico (12,61% del total) o tratamiento intratecal (41,91%). Es evidente que el mayor tanto por ciento de los pacientes estaban diagnosticados de leucemia (68,47%); linfomas, neuroblastomas, tumores mesenquimales, histiocitosis, trombopenias, anemias, etc. eran el resto de los pacientes. La encuesta se diseñó según un total de 11 parámetros, entre ellos: calidad de la información recibida con antelación, tiempo de ayuno respetado, presencia de dolor, cefalea, vómitos, irritabilidad, etc. tras la realización de la técnica, tiempo de recuperación del estado habitual del paciente, tiempo posterior respetado antes de la ingesta de alimentos, percepción de la necesidad de dicha técnica, grado de satisfacción, deseo de presencia de los familiares durante la técnica y preferencia de profesional para hacer la técnica oncológica. Destacar, como ya se describió en la presentación de 1996, así como en el congreso de la SIOP de 2001, que no se aprecian efectos secundarios destacables en cuanto a vómitos, convulsiones, precisión de intubación, fiebre y eventos de mayor magnitud. Se detecta un prurito en aproximadamente el 40% de los casos, absolutamente transitorio. De la encuesta destacamos la gran aceptación de la técnica, la buena información recibida, que a un porcentaje no desdeñable de los familiares les gustaría estar presentes durante el procedimiento y prefiere que el procedimiento sea llevado a cabo por su médico habitual. Todos los procedimientos se llevaron a cabo con la colaboración del servicio de anestesia pediátrica en el hospital de día de oncología pediátrica.

57. REVISIÓN DE LOS INGRESOS DE NIÑOS ONCOLÓGICOS EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS (UCIP): EXPERIENCIA EN LOS DOS ÚLTIMOS AÑOS.

Paniagua Calzón N[1], Herrero Goñi M[1], Echebarria Barona A[2], Gil Antón J[1], Astigarraga Aguirre I[2], Navajas Gutiérrez A[2]. *[1]UCIP, [2]Oncología Pediátrica. Hospital Universitario de Cruces. Baracaldo, Vizcaya.*

Objetivos. Revisión de los motivos de ingreso y estancias en UCIP de los niños atendidos en la Unidad de Hematología y Oncología Pediátricas de un Hospital terciario durante los dos últimos años. Análisis de los procedimientos utilizados para el manejo de los niños en situación crítica o de riesgo vital.

Material y métodos. Se realiza una revisión retrospectiva de las historias clínicas informatizadas de pacientes oncológicos que requirieron ingreso en UCIP desde enero de 2010 hasta febrero de 2012. Se analizan los datos clínicos y epidemiológicos de los niños ingresados por cualquier patología, excluyendo los ingresos programados para la realización de técnicas y procedimientos diagnóstico y terapéuticos (colocación de vías centrales, broncoscopias, sedación para biopsias). Análisis estadístico de las variables con programa informático SPSS versión 18.0.

Resultados. Durante el periodo del estudio, se registraron 84 episodios de ingreso en UCIPde niños con patología oncológica que generaron un número de estancias de 1.066 días. Estos ingresos corresponden a 51 pacientes (30 hombres y 21 mujeres). La mediana de edad fue 4 años. Ingresaron en una única ocasión 28 niños y el resto precisó más de un ingreso en UCIP (13 en 2 ocasiones y 10 en 3 o más). Los ingresos correspondieron principalmente a tumores del sistema nervioso central (40, 48%), seguidos de leucemias agudas (LLA 8, LMA 4) y neuroblastomas (8). La mayoría de los ingresos proceden directamente de quirófano (53, 63%), tras cirugía programada de la masa tumoral (15 cerebral, 3 abdominal, 2 torácica) o tras colocación de dispositivos tipo válvulas de derivación ventrículo-peritoneal (14). Como segundo grupo destacan 21 pacientes que precisaron atención en UCIP por complicaciones graves durante su estancia en la Unidad de Hematología-Oncología Infantil.La procedencia desde Urgencias (6) o traslados desde otro centro (4) a UCIP fue menos frecuente. La estancia media en UCIP fue de 6,5 días (rango 1-153). El principal motivo de ingreso en UCIP fue el cuidado postoperatorio en cirugías de riesgo, realizados por Neurocirugía (18) o Cirugía Pediátrica (11). En segundo lugar destacan las complicaciones infecciosas graves, como el shock séptico observado en 10 niños y 11 neumonias con insuficiencia respiratoria grave. El análisis de los procedimientos de soporte ventilatorio utilizados mostró la utilización de ventilación mecánica convencional en un 33% de los pacientes, con una duración media de 3 días (la mayoría durante las primeras 24 horas del postoperatorio) y ventilación no invasiva en el 21%, con una duración media de dos días. Quince niños precisaron apoyo inovasopresor debido a complicaciones hemodinámicas asociadas a shock séptico o hipertensión intracraneal. Los pacientes con ingresos más prolongados recibieron soporte nutricional, destacando parenteral en 9 episodios. Además de la patología tumoral de base, los diagnósticos más frecuentes recogidos en el informe de alta de UCIP fueron: sepsis 10, neumonia 11, meningitis 2, convulsiones 6, enfermedad veno-oclusiva 2, fallo hepático 1. El destino mayoritario al alta de UCIP es la Unidad de Hematología-Oncología Infantil, debido a la mejoría del proceso o limitación del esfuerzo terapéutico en la fase terminal. Tres niños fallecieron en UCIP por shock refractario a terapia intensiva.

Comentarios. La principal actividad de los intensivistas pediátricos en la asistencia de los niños con cáncer es la atención postoperatoria, especialmente tras la cirugía de los tumores cerebrales y sus complicaciones asociadas. Como pacientes inmunodeprimidos, estos niños presentan mayor riesgo de complicaciones infecciosas graves que se asocian a shock séptico o insuficiencia respiratoria que precisan procedimientos específicos de UCIP. Dada la gravedad derivada de las patologías de base y la intensidad de la terapia oncológica, el tratamiento de estos niños requiere un abordaje multidisciplinar, con una estrecha colaboración entre los pediatras intensivistas y oncologos, así como una atención individualizada y especializada. La disponibilidad de cuidados intensivos de tercer nivel es necesario para el manejo de los niños intervenidos de tumores cerebrales, así como neoplasias que precisan terapias mielosupresoras.

58. SHOCK SÉPTICO EN PACIENTE ONCOLÓGICO ¿QUIÉN INGRESA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS?

Herrero Goñi M[1], Paniagua Calzón N[1], Rivera González D[1], Urberuaga Pascual A[2], Echebarria Barona A[2], Navajas Gutiérrez A[2]. *[1]UCIP, [2]Oncología Pediátrica. Hospital Universitario de Cruces. Baracaldo, Vizcaya.*

Objetivos. Analizar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes oncológicos, cuyo motivo de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) fue el shock séptico.

Material y métodos. Se realiza una revisión retrospectiva de historias clínicas informatizadas de pacientes oncológicos ingresados en la UCIP en un hospital terciario. Se incluyen pacientes con diagnóstico de shock séptico desde enero de 2010 a febrero de 2012 y se comparan con el resto de pacientes oncológicos ingresados en UCIP durante el mismo periodo de estudio.

Resultados. Se analizaron 51 pacientes oncológicos hospitalizados en UCIP, de los cuales 10 (4 niños y 6 niñas), que suponían el 12% de los casos, que fueron ingresados debido a shock séptico. La duración mediana del ingreso fué de 28 días (rango 6-117). La mediana de edad al ingreso fue de 3 años (DS 5,8). El diagnóstico correspondió a cuatro pacientes afectos de Leucemia Mieloide Aguda y dos de Leucemia Linfoblástica Aguda. Los ingresos procedían en ocho casos de la Unidad de Oncología Infantil y los dos restantes fueron trasladados de otro hospital. La exploración física fué compatible con un shock vasodilatador. El 70% habían recibido antibioterapia de amplio espectro previa al ingreso, que precisó modificaciones o asociaciones de otros fármacos (antifúngicos, antivirales y cotrimoxazol) durante la evolución y se ajustó a los resultados microbiológicos y estudios de imagen, en todos los casos. En ocho pacientes se aisló agente etiológico siendo el hemocultivo el método de mayor rendimiento (80%), extraído de ambas vías, la periférica y el dispositivo central. Los gérmenes encontrados en hemocultivos de vía periférica fueron: *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *estenotrophomonas malthophilia*, *Streptococcus viridans*, *Enterobacter cloacae* y *Candida krusei*. En los tres últimos casos también se aisló el mismo gérmen por la vía central de los pacientes. El 90% recibió apoyo inovasopresor y transfusión de hemoderivados durante su estancia en la UCIP. El soporte respiratorio invasivo fué necesario en 5 niños con sepsis, comparado con el 23% de los pacientes que requirió ventilación mecánica e ingreso en UCIP por otros motivos (la mayoría en el postoperatorio inmediato de exéresis tumoral). Un paciente precisó ventilación no invasiva. El 80% de los pacientes con sepsis, precisó nutrición parenteral frente al 12% del resto de pacientes oncológicos ingresados en UCIP. Se observó una mayor tasa de mortalidad en este grupo de pacientes (30%), en comparación con el resto de ingresos estudiados (2%) en el mismo periodo.

Comentarios. La asociación de mayor incidencia de sepsis refractaria con las leucemias, debido a la inmunosupresión más severa, recomienda el tratamiento anticipatorio agresivo del shock séptico en estos pacientes. En nuestra serie los gérmenes implicados corresponden a los descritos en la literatura, que incluso siendo oportunistas pueden ser letales, en pacientes con enfermedad neoplásica, multitratados y en situación de inmunosupresión severa. Los procedimientos invasivos en la unidad de UCIP también contribuyen a aumentar este riesgo.

59. SÍNDROME DE FOSA POSTERIOR Y MUTISMO TRAS RESECCIÓN DE TUMORES DE FOSA POSTERIOR EN PACIENTES DE UCIP. ZOLPIDEM, ¿UNA NUEVA OPCIÓN TERAPÉUTICA?

Pardal Souto MJ, Lassaletta Atienza A, Rodríguez Romero I, Hidalgo calero AB, García Teresa MA, Madero López L. *Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.*

Objetivos. El mutismo cerebeloso es una complicación observada en el 11-29% de los niños sometidos a cirugía de fosa posterior, especialmente tras resección de tumores, entre los que destacan los meduloblastomas. Con frecuencia forma parte del síndrome de fosa posterior que puede incluir además, ataxia, hipotonía, parálisis de pares craneales, hemiparesia y/o labilidad emocional. Suele aparecer tras un período libre de síntomas y aunque es posible una recuperación rápida y completa, la mayoría de los pacientes presentan secuelas neurocognitivas a largo plazo. No existe ningún tratamiento específico para el síndrome de fosa posterior aparte del tratamiento de soporte. En los últimos años se han publicado casos aislados de pacientes con síndrome de fosa posterior que mejoraron sutilmente con zolpidem. El zolpidem, un agonista de receptor del $GABA_A$, se utiliza normalmente como sedante-hipnótico. La escasa bibliografía existente lanza la hipótesis de que el zolpidem podría mejorar el mutismo y aumentar el estado de alerta en pacientes con alteraciones neuroconductuales de diferente etiología.

Material y métodos. Presentamos el caso de un varón de 15 años con síndrome de fosa posterior iniciado a las 48 horas tras una resección parcial de un meduloblastoma. El paciente presentó mutismo, parálisis de pares craneales bajos y hemiparesia derecha. Se inició tratamiento con zolpidem y el paciente a los pocos minutos de la administración de la primera dosis comenzó a hablar. El paciente gradualmente presentó una mejoría completa del mutismo y de la afectación de pares craneales con mejoría parcial de la hemiparesia.

Conclusiones. Planteamos la posibilidad de utilizar zolpidem en el tratamiento del mutismo del síndrome de fosa posterior en pacientes sometidos a cirugía de tumores de fosa posterior. Se necesitarían más estudios que confirmasen estos hallazgos.

60. SOBREVIVIVIENDO A ASPERGILOSIS PULMONAR Y CANDIDEMIA EN EL POST-TRASPLANTE.

Torres Guerola B, Andrés Moreno M, Fuentes Socorro C, Fernández Navarro JM, Verdeguer Miralles A. *Unidad de Oncología Pediátrica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.*

Fundamento y objetivos. Describir nuestra experiencia en el manejo de paciente diagnosticado de leucemia linfobástica aguda (LLA) del lactante que ingresa en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) en el día + 42 del post-trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico emparentado idéntico por distrés respiratorio.

Observaciones clínicas. Niño de 6 meses diagnosticado de Leucemia Linfoblástica aguda de muy alto riesgo por la edad y reordenamiento MLL+. Tratamiento según protocolo LAL-Lactantes/ SHOP 2002. Remisión completa tras fase de inducción. TPH alogénico de hermano HLA-idéntico, realizado en noviembre del 2010. Complicaciones presentadas: enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda cutánea el día +13, con buena repuesta a corticoides a dosis estándar. Alta hospitalaria en el día + 20 post-TPH. Reingresa a los 7 días con reagudización cutánea precisando tratamiento con metilprednisolona iv a altas dosis con buena evolución. Aumento de parámetros infecciosos con galactomanano (GMN) postivo por lo que se inicia tratamiento con Anfotericina-B liposomal (Am-B), (profilaxis previa con micafungina). Asocia cuadro de dificultad respiratoria, se solicita Rx tórax compatible con aspergilosis, que se confirma con TAC torácico. Tratamiento con Am-B, Caspofungina y ante cuadro sepsis analítico-clínica triple antibioterapia con Amikacina, Piperacilina-Tazobactam y Li-

nezolid. Ante empeoramiento respiratorio ingresa en UCIP. Intubación y ventilación mecánica modo control-volumen. Permanece intubado durante 2 semanas, Destete ventilatorio progresivo, con extubación reglada el 18/01/11. A las 36 horas de extubación se conecta a ventilación no invasiva por hipoxemia. Empeoramiento respiratorio requiriendo reintubación a las 72 horas. Ante imposibilidad de extubación, se realiza traqueostomía. Destete progresivo de VM, retirándose asistencia ventilatoria definitivamente a los 30 días de ingreso. Actualmente permanece en espontánea, sin oxígeno suplementario. Portador de traqueostomía. Shock séptico durante las primeras 24 horas precisando soporte con drogas vasoactivas (Dopamina, Dobutamina y Milrinona) además de tratamiento con hidrocortisona y óxido nítrico. Destete progresivo de inotropos suspendiéndose al 4º día de ingreso. Presenta hipertensión arterial que precisa tratamiento con Nicardipino en perfusión continua (dosis máxima de 2 µg/kg/min) durante 17 días, pasando posteriormente a vía oral (dosis de 0,5 mg/kg/día). Actualmente mantiene cifras de TA dentro de rangos normales con dosis de 0,5 mg/Kg/día. A nivel infeccioso, se mantiene triple terapia antibiótica (Piperacilina-Tazobactam-Meropenem y Linezolid), y ante cuadro radiológico y analítico (galactamanano positivo) compatible con Aspergilosis pulmonar se mantiene terapia antifúngica con Am-B y Caspofungina. Ante persistencia de fiebre y nuevo ascenso de parámetros infecciosos se sustituye terapia antibiótica previa, por Vancomicina, Caftazidima y Metronizadol al 9º día de ingreso, previa toma de cultivos. Presenta discreta mejoría, reapareciendo fiebre con empeoramiento clínico y hemodinámico. En cultivo de sangre extraído de catéter venoso central (CVC) tipo Hickman se aisla levaduras, por lo que se sutituye Caspofungina por Voriconazol, manteniéndose Am-B. En hemocultivos definitivos de catéter Hickman, vías centrales femorales, Porthacath, y sangre periférica crece *Candida parapsilosis* por lo que se mantiene doble terapia antifúngica y se suspende tratamiento antibiótico. Dado que se identifica catéter Hickman como foco inicial de infección, con diagnóstico de sepsis asociada a catéter se retira. Persiste febrícula y en cultivos de control realizados se aisla *Candida parapsilosis* en el Porth a cath y en sangre periférica, por lo se retira PorthCath. Ante persistencia de hemocultivos positivos para *Candida parapsilosis*, se retira CVC femoral izquierdo. Por elevación de transaminasas se suspende tratamiento Voriconazol por su toxicidad hepática el 14/02/2011 y se mantiene tratamiento con Am-B. En muestra de lavado bronco-alveolar se aísla *Aspergillus niger*. El paciente presenta simultáneamente EICH hepático y digestivo severo y refractario a esteroides por lo que precisa tratamiento de segunda, tercera y cuarta línea con metrotexate, micofenolato, tacrolimus, etanercept, imatinib y posteriormente fotoaféresis extracorpórea. Por la desnutrición extrema del paciente recibe nutrición parenteral prolongada y se coloca gastrostomía (cerrada por malfunción) para alimentación enteral. Sobrecarga férrica multifactorial que le condiciona insuficiencia pancreática exocrina y precisando tratamiento con enzimas sustitutivas. Recibe el alta hospitalaria tras 5 meses de ingreso, con nutrición parenteral, tras haber conseguido decanulación de traqueostomia y con soporte intensivo de la unidad de hospitalización a domicilio. En estos momentos, el paciente con 30 meses de edad, se encuentra ingresado en la unidad de hospitalización a domicilio (UHD), con nutrición parenteral domiciliaria, sonda naso-gástrica, portador traqueostomía (estenosis subglótica que obliga a nueva traqueostomía), en rehabilitación por el retraso psicomotor secundario a la hospitalización prolongada.

Comentarios. Pronóstico muy incierto en cuanto a la evolución de EICH, encontrándose en remisión completa de su enfermedad desde hace más de 20 meses y en espera de una tolerancia inmunológica que estabilice su situación clínica. Presenta períodos de estabilidad en domicilio, gracias al soporte intensivo de la UHD, intentando encontrar el mejor lugar terapéutico en cada momento.

61. SUPERVIVENCIA Y FACTORES PRONÓSTICOS DE PACIENTES HEMATOLÓGICOS INGRESADOS EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS.

Pérez López O, Pérez de Soto I, Molinos Quintana Á, Trujillo Hacha P, Pérez Hurtado de Mendoza JM. *Unidad de Hematología Infantil. UGC de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.*

Introducción. Los pacientes con hemopatía maligna críticamente enfermos que ingresan en unidades de cuidados intensivos (UCI) tienen altos índices de mortalidad comparado con pacientes no oncológicos. Sin embargo, se ha visto un aumento en la supervivencia de estos pacientes en los últimos años. El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es un tratamiento potencialmente curativo para una gran variedad de enfermedades congénitas y adquiridas en la infancia. Se ha documentado en algunas series hasta un 24% de ingresos en UCI de estos pacientes tras TPH en sus distintas etapas: pre-implante (0-30 días), post-trasplante temprano (30-100 días) y post-trasplante tardío (>100 días). Las escalas de puntuación pediátricas actualmente validadas presentan limitaciones a la hora de predecir la supervivencia de estos pacientes. Presentamos una revisión retrospectiva de pacientes hematológicos receptores o no de TPH que han requerido ingreso en UCI en los últimos 7 años en un hospital de tercer nivel.

Material y método. Se recogen datos de historia clínica electrónica o en papel desde Enero 2005 hasta Febrero 2012 de 31 pacientes de la unidad de Hematología Infantil admitidos en UCI, suponiendo un total de 39 ingresos. Analizamos retrospectivamente el estado de la enfermedad de base así como parámetros clínicos, analíticos y técnicas requeridas con el objetivo de describir la supervivencia global así como posibles factores de riesgo asociados a un incremento en la mortalidad atribuible.

Resultados. Dichos pacientes se dividen en 19 niños y 12 niñas, con una mediana de edad de 7 años. Los diagnósticos consistían en 15 trasplantes alogénicos de progenitores hematopoyéticos, TPH, (7 leucemias agudas linfoblásticas, 3 leucemias agudas no linfoblásticas, 1 síndrome mielodisplásico, 2 anemias de Fanconi, 1 síndrome de Hurler y 1 inmunodeficiencia), 9 leucemias agudas linfoblásticas, 3 leucemias agudas no linfoblásticas, 1 leucemia mielomonocítica juvenil, 1 síndrome de Hurler, 1 neutropenia congénita severa y 1 anemia de Fanconi. Los pacientes sometidos a trasplante (48%), contabilizaron 10 ingresos en período temprano y 8 en período tardío. Los motivos de ingreso consistieron en 26 casos de insuficiencia respiratoria, 3 complicaciones neurológicas (hipertensión intracraneal, crisis convulsiva, desconexión del medio), 2 shocks sépticos, 1 fallo hepático agudo, 2 episodios post-cirugía, 3 eventos cardíacos y 1 hemorragia digestiva. La mortalidad global fue del 46% (18 pacientes), de los cuales un 72% fueron pacientes trasplantados. Analizamos diferentes variables clínicas y analíticas, como son la situación de la enfermedad de base al ingreso, el haber sido sometido a un TPH, la pre-

sencia o no de enfermedad injerto contra huésped (EICH), la existencia de hemorragia macroscópica durante el ingreso en UCI, número de plaquetas y neutrófilos al ingreso, niveles de creatinina, PCR, transaminasas, bilirrubina y la necesidad o no de ventilación mecánica y/o hemofiltro. Comparando las variables entre los dos grupos (supervivientes/no supervivientes) encontramos diferencias estadísticamente significativas en la cifra de plaquetas al ingreso (media 88 vs. 21 x 10^9/L, p = 0,001), bilirrubina (media 1,3 vs. 3,1 mg/dL, p = 0,003), el haber sido sometido a un TPH o no (p = 0,04) y el haber requerido ventilación mecánica invasiva o no (p = 0,011). Además observamos una disminución importante en la mortalidad en los últimos años con respecto a los previos (p = 0,012), comparando años antes y después del 2009.

Conclusiones. 1) La mortalidad de los pacientes hematológicos que ingresan en la UCI de nuestro hospital es similar a la descrita en la literatura. 2) Ingresar en un Servicio de UCI con una trombopenia severa, una bilirrubina elevada o requerir ventilación mecánica invasiva aumenta el riesgo de mortalidad asociada. 3) Los pacientes sometidos a TPH alogénico que ingresan en UCI presentan una mayor mortalidad asociada que los pacientes hematológicos no sometidos a trasplante. 4) La mortalidad de los pacientes hematológicos ingresados en UCI está disminuyendo con los años probablemente gracias a los nuevos métodos diagnósticos y terapéuticos.

62. TRANSPORTE EN ECMO DE PACIENTE CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA.

Belda Hofheinz S[1], Areal Hidalgo P[2], Boni L[1], García Maellas M[1], Baro M[2], Vivanco JL[2]. *[1]Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, [2]Servicio de Hematooncología pediátrica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.*

Fundamento. La ECMO (oxigenación por membrana extracorpórea) es la última opción terapéutica en pacientes con fallo cardiaco y/o pulmonar reversible refractarios al tratamiento convencional, incluyendose casos seleccionados de patología oncológica, pero no todos los centros disponen de esta técnica, dada su complejidad.

Objetivo. Describir la 1ª vez en que se realiza la canulación y el posterior transporte de una paciente en ECMO desde su centro de referencia a un hospital terciario.

Observaciones clínicas. Paciente de 20 meses diagnosticada de leucemia linfoblástica aguda pro-B, que desarrolla un distrés respiratorio agudo por virus respiratorio sincitial (VRS) en el día +8 de inducción según protocolo SHOP 2005, habiendo recibido hasta el momento corticoides, daunoblastina, vincristina y triple intratecal, encontrándose en situación de pancitopenia severa. Precisa intubación endotraqueal y presenta hipoxemia e hipercapnia refractarias pese a ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFo), prono y óxido nítrico, por lo que, desde su hospital de origen se consulta con hospital con experiencia en ECMO. Un equipo de 5 personas (cirujano cardiaco, 2 perfusionistas, una intensivista pediátrica y una enfermera) se traslada para realizar en colaboración con el personal de su hospital la canulación en ECMO veno-arterial, mejorando inmediatamente la saturación. Permite retirar la VAFo y el óxido nítrico y sustituirla por ventilación convencional, realizándose traslado a centro de referencia en ECMO, que transcurre sin incidencias. La niña permanece asistida durante 19 días, recibiendo dos dosis de surfactante. Como complicaciones presenta sangrado, precisando múltiples transfusiones de hematíes y plaquetas, neumo- y hemotórax derechos. Es extubada a ventilación no invasiva (BIPAP Vision) y posteriormente recibe oxigenoterapia en gafas nasales, siendo la evolución favorable y revirtiendo el fallo pulmonar. Neurológicamente no presenta ninguna secuela. Durante este episodio se suspende la terapia de inducción, salvo los corticoides, reiniciándose a los 42 días. En reevaluación de su enfermedad se encuentra en remisión completa.

Comentarios. La indicación de ECMO en pacientes oncológicos, y en este caso concreto con leucemia, resulta en ocasiones controvertida, dada la mayor tasa de complicaciones y por tanto de morbimortalidad derivadas del estado de inmunosupresión y citopenia secundaria tanto a la propia enfermedad de base como a su tratamiento. La revisión de la literatura muestra que cada vez más, la ECMO se puede considerar como última opción terapéutica en casos seleccionados con patología oncológica, dada la experiencia adquirida en centros de referencia, especialmente en la última década. El transporte en ECMO se puede llevar a cabo, y dado que no todos los centros disponen de esta compleja técnica, debe ser accesible.

63. VARIABILIDAD EN LA ASISTENCIA AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO INESTABLE: ENCUESTA MEDIANTE FORMULARIO WEB A LOS ONCÓLOGOS PEDIÁTRICOS DE ESPAÑA.

García-Salido A[1], Iglesias-Bouzas M[1], Nieto-Moro M[1], Lassaleta-Atienza Á[2], Serrano-González A[1], Casado-Flores J[1]. *[1]Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos, [2]Servicio de Oncohematología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.*

Objetivos. Definir el manejo del paciente inestable por parte de los oncólogos pediátricos españoles en sus servicios. Establecer el momento en el que se realiza interconsulta a cuidados intensivos en este contexto.

Material y métodos. Se realiza durante 3 meses una encuesta anónima mediante formulario web a 150 oncólogos pediátricos; todos ellos pertenecen a la Sociedad Española de Hemato-Oncología Pediátrica. Se pregunta acerca del tratamiento, monitorización e interconsulta al servicio de cuidados intensivos pediátricos (CIP) en los siguientes supuestos: inestabilidad hemodinámica aislada o relacionada con fiebre, dificultad respiratoria, insuficiencia renal aguda oligúrica, riesgo síndrome de lisis tumoral, crisis comicial aislada y estatus convulsivo. Se interroga a su vez acerca de la realización de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).

Resultados. Se obtienen 86 respuestas (57% de los encuestados). El 66% de los oncólogos pediátricos realizan TPH en sus servicios. Disponen de CIP el 97%. Se realiza siempre interconsulta a CIP ante inestabilidad de cualquier tipo por parte del 36%. En caso de inestabilidad hemodinámica el 63% solicita valoración por intensivista. Los cristaloides son utilizados por el 73% como expansor de volemia. Para el 20% de los oncólogos no existe un límite superior en ml/kg de cristaloides antes de iniciar soporte inotrópico; a su vez el 31% de ellos inician estos sin interconsulta previa a intensivos. La dopamina es el inotrópico de elección para el 82% de los oncólogos; se añade un segundo inotrópico sin consulta a CIP por parte del 9%. Ante inestabilidad hemodinámica y fiebre se considera siempre necesario el paso a CIP por parte del 12% de los participantes. Ante dificultad respiratoria la monitorización es fundamentalmente clínica (67%); el 57% inicia en planta de oncología soporte respiratorio no invasivo mediante alto flujo en cánulas nasales. En pacientes con insuficien-

cia renal oligúrica los diuréticos suponen el tratamiento inicial para el 98% de los participantes. En el tratamiento de las crisis comiciales el acido valproico (93%), diazepam (88%) y fenitoína (81%) son los fármacos más utilizados.

Conclusión. El tratamiento y monitorización del paciente inestable oncohematológico no se encuentra actualmente protocolizado. El manejo hemodinámico debe optimizarse haciendo especial hincapié en el volumen administrado e inicio de inotrópicos. La interconsulta precoz a cuidados intensivos podría mejorar el pronóstico en algunos casos. Se deben realizar estudios prospectivos que amplíen el conocimiento sobre la asistencia al paciente oncohematológico inestable que permitan desarrollar documentos de consenso.

POSTERS NO EXPUESTOS

EFECTOS ADVERSOS DE LA TERAPIA CON ANTI-GD2 PARA EL TRATAMIENTO DEL NEUROBLASTOMA DE ALTO RIESGO.

Guzmán Laura KP, Márquez Vega C, Ramírez Villar GL. *Servicio Oncología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla*

Fundamento y objetivos. Aproximadamente, el 40% de los casos de neuroblastoma (NB) son clasificados de alto riesgo al inicio del tratamiento. Los niños con NB de alto riesgo reciben un tratamiento intensivo, que incluye combinaciones de quimioterapia, cirugía, radioterapia y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica, a pesar de lo cual la tasa media de supervivencia solo alcanza el 40%. Estos hechos justifican la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas como la inmunoterapia.

Un anticuerpo monoclonal capaz de reconocer el antígeno diasilgangliósido (anti-GD2) específico del NB han demostrado aumentar de manera significativa la supervivencia libre de acontecimientos a los 2 años en niños con NB de alto riesgo. La terapia con anti-GD2 se ha asociado con considerables efectos adversos. A continuación describimos los principales y más graves efectos adversos observados en seis niños con NB de alto riesgo que fueron tratados en nuestro hospital según el protocolo HR-NBL-1/SIOPEN, que incluye el uso del anticuerpo quimérico anti-GD2 ch14.18 solo o en combinación con aldesleukina (IL-2).

Observaciones clínicas. Entre enero de 2010 y enero de 2012 seis pacientes recibieron anti-GD2 ch14.18 con una edad media al inicio de la inmunoterapia de 5,2 años (rango 3,3-7,1 años). Se administraron un total de 18 ciclos de anti-GD2 de 20 mg/m^2/día durante 5 días cada uno. Los principales efectos secundarios fueron: reacciones alérgicas incluyendo tos, rash, prurito y urticaria (83,3% de los 18 ciclos), fiebre (77,7%), dolor pese a la terapia analgésica (50%) y síndrome de fuga capilar (44,4%). El dolor fue principalmente abdominal y de miembros inferiores, aunque un paciente refirió dolor torácico que remitió tras suspender la infusión durante 30 minutos. Tres niños presentaron un ascenso de la PCR sin datos de infección y en dos casos se observaron alteraciones oculares (parálisis pupilar reversible). Hasta la fecha un niño ha recibido los 5 ciclos de anti-GD2 indicados en el protocolo. En dos casos se suspendió el tratamiento debido a los graves efectos secundarios observados. Un niño de 4 años con NB suprarrenal izquierdo presentó un cuadro de broncoespasmo moderado (tos seca y sibilancias), fiebre alta y reacción urticarial durante el primer ciclo de tratamiento; y una niña de 3 años con NB abdominal que al 5º día del tercer ciclo de inmunoterapia presentó hipotensión, oliguria, hipoxemia y dificultad respiratoria que precisó intubación orotraqueal, ventilación mecánica durante una semana, soporte inotrópico moderado y diuréticos, en la radiografía de tórax se observó edema pulmonar bilateral y derrame pleural derecho. En ambos casos se detuvo la infusión de anti-GD2 y no se administraron nuevos ciclos de inmunoterapia.

Comentarios. La toxicidad de los anticuerpos monoclonales se atribuye a su unión con el antígeno GD2 expresado en las células nerviosas y a las citocinas liberadas tras la unión antígeno-anticuerpo. En nuestra serie observamos que la inmunoterapia se asocio con efectos adversos importantes, pero controlables en la mayoría de los casos. Los efectos adversos más frecuentes descritos en esta serie concuerdan con lo observado en estudios multicéntricos. Todos los pacientes presentaron al menos un efecto secundario en cada ciclo de tratamiento y la severidad de los mismos fue variable. El suministro de cuidados de soporte, en particular la perfusión de morfina intravenosa de forma continuada logró controlar el dolor visceral asociado y el uso de antihistamínicos y broncodilatadores permitió continuar la infusión a pesar de la presencia de reacciones anafilácticas leves. En la literatura se ha reportado la muerte de un paciente durante el tratamiento con anti-GD2 por un cuadro de edema pulmonar secundario al síndrome de fuga capilar, sin embargo se atribuyó a una sobredosis de IL-2. En nuestra serie ningún paciente murió como resultado de la toxicidad de la inmunoterapia, sin embargo en dos casos se tuvo que suspender el tratamiento por la gravedad de los efectos adversos. Actualmente se siguen realizando esfuerzos para aumentar la eficacia y minimizar la toxicidad secundaria a la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales. Por otro lado la monitorización estrecha con cuidados de soporte minimiza el impacto de dicha toxicidad.

HEMORRAGIA ARTERIAL FEMORAL COMO COMPLICACIÓN POSTQUIRÚRGICA DE RESECCIÓN DE OSTEOSARCOMA FEMORAL PROXIMAL IZQUIERDO.

Castañeda Heredia A, Hernández Sanjuán I, Lalchandani Lalchandani D, González García M, León González J, Gómez Sirvent J. *Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.*

Fundamentos. Los pseudoaneurismas arteriales son muy poco frecuentes en la edad pediátrica y suelen ser secundarios a traumatismos y procedimientos quirúrgicos. La mayoría de las complicaciones derivadas de la cirugía de un tumor óseo primario y su reconstrucción, son las complicaciones mecánicas y la infección de la prótesis y/o de los tejidos blandos adyacentes, siendo la aparición de un pseudoaneurisma una rara complicación.

Observaciones clínicas. Presentamos el caso de un varón de 16 años diagnosticado de osteosarcoma femoral proximal izquierdo metastático, que en el día catorce tras resección quirúrgica de tumor primario y colocación de prótesis, realiza un sangrado secundario a la rotura de un pseudoaneurisma de la arteria femoral profunda izquierda que precisa embolización. El cuadro clínico se presenta como un dolor agudo severo con pérdida de conciencia, destacando a la exploración física, muslo izquierdo edematizado, frío, con piel brillante, pulsos pedios débiles y relleno capilar enlentecido. Conforme va evolucionando el cuadro comien-

za con clínica de shock hipovolémico que precisa expansión con cristaloides y múltiples transfusiones sanguíneas ante la anemización progresiva. Se realiza una primera angiografía en la que no se observa sangrado activo. En tomografía axial computarizada se observa sangrado que proviene de la arteria femoral profunda izquierda, posterior a la prótesis. Una vez localizado el punto, es intervenido por el Servicio de Radiología intervencionista, embolizándose el punto sangrante.

Comentarios. Son muy escasos los casos publicados en la literatura de pseudoaneurismas y de su sangrado como complicación en el postquirúrgico diferido de un tumor óseo. Esta complicación es aún más infrecuente si afecta a vasos profundos, si su aparición es tardía y si la cirugía ha cursado sin incidencias; tres condiciones que cumple nuestro paciente.

HIPERLEUCOCITOSIS: MORBILIDAD Y MORTALIDAD ASOCIADAS.

Martínez Romera I, Gómez Santos C, Fernández García I, Mastro Martínez I, Lassaletta Atienza A, Madero López L. *Servicio Onco-Hematología Pediátrica, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.*

Objetivo. Describir y analizar la características clínicas y evolución de los pacientes con enfermedad hemato-oncológica e hiperleucocitosis.

Material y métodos. Se revisaron de forma retrospectiva las historias de todos los pacientes con hiperleucocitosis al diagnóstico (más de 100.000 leucocitos/mm^3) que ingresaron desde el 1 de enero de 2006 hasta el 31 de diciembre de 2011 en el servicio de hemato-oncología. Se recogieron variables epidemiológicas, de las características de la enfermedad y la presencia de complicaciones derivadas de fenómenos de leucostasis o del síndrome de lisis tumoral. También se estudiaron las características de los pacientes que precisaron ingreso en UCIP y de aquéllos que necesitaron soporte hemodinámico, ventilatorio, hematológico o depuración extrarrenal. Se realizó estudio descriptivo y analítico (programa SPSS 17.0).

Resultados. Se revisaron un total de 16 pacientes (8 varones), siendo su enfermedad hematológica de base: leucemia linfoblástica aguda en 81,3% (13 pacientes), leucemia mieloblástica aguda en 6,3% (1 paciente), leucemia bifenotípica en 6,3% (1 paciente) y leucemia mieloide crónica en 6,3% (1 paciente). La mediana de edad fue de 62 meses (rango; 2 - 174 meses); 68,8% (11 pacientes) eran de raza caucásica, 18,8% (3 pacientes) de origen sudamericano y 6,3% (1 paciente) procedente de Europa del este. La mediana de tiempo desde el inicio de síntomas hasta el diagnóstico fue de 10 días (rango; 1-1.095 días). Presentaron infiltración del sistema nervioso central o una punción lumbar traumática al diagnóstico un 20% (3 pacientes). Un 6,3% (1 paciente) presentó masa mediastínica asociada. Precisaron ingreso en UCIP 31,3% (5 pacientes). Los pacientes que ingresan en UCIP presentaron un número mayor de leucocitos al diagnóstico, mayor ácido úrico y mayor creatinina sérica (p>0,005). Tuvieron complicaciones neurológicas un 12,5% (2 pacientes), renales un 6,3% (1 paciente) y hemorrágicas 6,3% (1 paciente). A un 6,3% (1 paciente) se le realizó leucoféresis. Ningún paciente presentó complicaciones pulmonares. Un paciente falleció el día +3 por hemorragia intracraneal masiva. Ningún paciente cumplía criterios de síndrome de lisis tumoral, pero 60% (9 pacientes) presentaron un ácido úrico mayor o igual a 5 mg/dl. La supervivencia el día +35 fue del 94% (15 pacientes), a los 6 meses del diagnóstico del 80% (11 pacientes) y a los 3 años del 56% (6 pacientes). Los pacientes fallecidos presentaron al diagnóstico un valor de hemoglobina menor y unos valores de ácido úrico y lactatodeshidrogenasa mayores respecto a los pacientes no fallecidos (p>0,005). Además, los pacientes fallecidos presentaron al diagnóstico un valor estadísticamente significativo mayor de lactatodeshidrogenasa, potasio o bilirrubina séricos (p<0,05).

Conclusiones. La hiperleucocitosis aumenta la incidencia de complicaciones neurológicas, renales y respiratorias y asocia una morbi-mortalidad importante. Presentar al diagnóstico hiperleucocitosis y un valor elevado de lactatodeshidrogenasa, potasio o bilirrubina séricos se relaciona con mayor mortalidad en estos pacientes.

IMPLICACIÓN DEL INTRÓN 3 DE ARID5B EN EL RIESGO A DESARROLLAR LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA INFANTIL.

Gutiérrez-Camino Á[1], Uriz J[2], García-Miguel P[3], Dapena JL[4], García-Orad Á[1], Navajas A[5]. *[1]Departamento de Genética, Antropología Física y Fisiología Animal, Universidad del País Vasco-Euskal Herriko Unibertsitatea, Leioa. [2]Departamento de Pediatría, Hospital Donostia, San Sebastián. [3]Departamento de Oncohematología, Hospital La Paz, Madrid. [4]Servicio Oncología y Hematología Pediátrica. Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron. Barcelona. [5]Departamento de Oncohematología, Hospital de Cruces, Barakaldo.*

Objetivo. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia infantil más común. La susceptibilidad a desarrollar LLA se debe, en parte, a pequeñas variaciones en el genoma. Una de las variaciones genéticas más frecuentes son los SNPs o polimorfismos de un solo nucleótido. La LLA pediátrica se desarrolla en los primeros años de vida, por lo que cabe esperar que presente una fuerte influencia del componente genético del individuo. Recientemente, se han llevado a cabo dos estudios de asociación del genoma completo o GWAS en LLA infantil. En el estudio de Treviño y colaboradores, donde estudiaron 307.944 SNPs, de los 18 SNPs más significativos, dos se encontraron en el intrón 3 del gen ARID5B (AT-rich interactive domain 5B). En el trabajo de Papaemmanuil y colaboradores, en el que se analizaron 291.423 SNPs, de los 10 SNPs más significativos, dos se localizaban en el intrón 3 y uno en el intrón 2. Estos SNPs se encuentran en una pequeña región del gen ARID5B de aproximadamente 52 Kb. En estudios posteriores se ha confirmado la asociación de estos 5 SNPs. Ninguno de los SNPs analizados tiene un claro efecto funcional, por lo que cabe esperar que otros SNPs de esa región permitan explicar la causa de esta asociación. Por ello, el objetivo de este trabajo fue analizar de manera exhaustiva los polimorfismos de la región de 52Kb entre el intrón 2 y 3 del gen ARID5B, y de esta forma confirmar la implicación de esta región en la susceptibilidad de LLA pediátrica.

Material y métodos. Se analizaron 238 muestras de pacientes diagnosticados como LLA-B y 352 controles sanos. Se extrajo sangre periférica de controles y pacientes de LLA-B en remisión (porcentaje de blastos en sangre menor del 5%). Analizamos 10 SNPs, previamente significativos o con efecto funcional, que cubren completamente la región de 52 Kb del gen ARID5B. Se utilizó la plataforma Taqman OpenArray.

Resultados. De los 10 SNPs analizados, todos están significativamente asociados con la susceptibilidad de LLA infantil (p<0,05), apoyando los resultados previos.

Conclusión. Nuestros resultados indican que la variación genética heredada en el intrón 2 y 3 del gen ARID5B contribuye con el riesgo de desarrollar LLA infantil. Varios de los SNPs seleccionados están en sitios CpG, por lo que su efecto podría ser debido a alteraciones en el patrón de metilación.

Este proyecto fue subvencionado por RETICS (RD/06/0020/0048), Gobierno Vasco (GIC10/71, SAI10/03 y 2006111015), UPV/EHU (UFI 11/35) y la Fundación Jesús de Gangoiti Barrera. Agradecemos el apoyo de SGIker (UPV/EHU).

IRRADIACIÓN CRANEOESPINAL CON TOMOTERAPIA HELICOIDAL EN PEDIATRÍA: EVALUACIÓN DE VIABILIDAD, TOXICIDAD Y DOSIMETRÍA.

Matute R[1], López Guerra JL[1], Velasco MR[2], Bruna Figueroa M[1], Puebla F[1], Marsiglia H[1,3]. *[1]Departamento de Oncología Radioterápica, Instituto Madrileño de Oncología/Grupo IMO, Madrid. [2]Departamento de Oncología Pediátrica, Complejo Hospitalario de Toledo. [3] Departamento de Oncología Radioterápica, Instituto de cancérologie Gustave Roussy, Villejuif, París.*

Objetivos. La radioterapia juega un rol importante en el manejo multidisciplinario de muchas neoplasias infantiles y la tomoterapia helicoidal (HT) ofrece una potencial disminución en la toxicidad al limitar la dosis de radiación a los tejidos normales circundantes. El propósito de este estudio es evaluar la viabilidad, tolerancia y dosimetría en pacientes pediátricos sometidos a irradiación craneoespinal (CSI) con HT.

Materiales y método. Desde Diciembre de 2006 hasta Agosto de 2011, 30 pacientes pediátricos (14 varones, 16 mujeres) fueron tratados con CSI mediante la técnica de HT en nuestro centro. La mediana de edad fue de 5 años (rango, 2 a 14). Los tipos histológicos encontrados fueron: meduloblastoma (N = 21), pineoblastoma (N = 3), tumor teratoideo (N = 1), tumor del plexo coroideo (N = 1), ependimoma (n = 3), y ependimoblastoma (N = 1). Los pacientes recibieron una dosis diaria de 1,8 Gy, con excepción de dos niños que recibieron radioterapia fraccionada dos veces al día (1,3 Gy por fracción). La toxicidad aguda y tardía se reportaron de acuerdo a la clasificación de la RTOG

Resultados. La mediana de seguimiento fue de 24 meses (rango intercuartil, 5 a 42). La dosis total administrada al eje craneoespinal fue de 23,4Gy (N = 16), 36 Gy (N = 12), o 39 Gy (N = 2). El lecho tumoral alcanzó una dosis de 54 Gy, con excepción de los dos pacientes que se sometieron a un esquema bifraccionado (60 Gy). Todos los pacientes recibieron su tratamiento sin interrupción. La media de índice de homogeneidad para el cerebro y la médula espinal fueron 0,96 y 0,89, respectivamente. La dosis media recibida en los órganos a riesgo en el grupo de pacientes que se prescribió 23,4 Gy (CSI) + 30,6 Gy (lecho tumoral) fueron: 12,6 Gy en los ojos, 6.5 Gy en el cristalino, 24.7 Gy en los nervios ópticos, 26,4 Gy a la cóclea, 19 Gy en la articulación temporo-mandibular, 12,6 Gy a la glándula tiroides, 6,8 Gy al corazón (mediana V20 0%), 6,6 Gy a cada pulmón (mediana V20 1%), 6.2 Gy en el hígado (mediana V20 0,01%), 7,8 Gy en cada riñón (mediana V20 0,1%) y 8,4 Gy a los intestinos (mediana V20 1%). Para el grupo de 36/39 Gy (CSI) + 18/21 Gy (lecho tumoral), las dosis promedio fueron: 18,1 Gy en los ojos, 6.6 Gy en el lente cristalino y 35,7 Gy en los nervios ópticos, 41,1 Gy a la cócleas, 42,2 Gy en la articulación temporo-mandibular, 21,2 Gy a la glándula tiroides, 12 Gy en el corazón (mediana V20 3%), 9,9 Gy a cada pulmón (mediana V20 8%), 9,1 Gy en el hígado (mediana V20 1%), 9,9 Gy en cada riñón (mediana V20 4%), y 11,4 Gy en el intestino (mediana V20 4%). El 50% de los pacientes presentó toxicidad hematológica, presentando 6 pacientes neutropenia grado 4, y 3 pacientes trombocitopenia grado 4. Ningún paciente presentó toxicidad tardía. La tasa de supervivencia global a fecha del último contacto fue del 87%. Hubo 3 recaídas locales, 3 a distancia, y 4 recaídas, tanto locales como distantes.

Conclusión. La HT para CSI es viable y tiene buena tolerancia. Ningún paciente presentó toxicidad tardía grado ≥ 3 en nuestra serie. HT da mayor comodidad al paciente, permitiendo la realización del tratamiento en posición supina sin riesgo de alteración en la conformidad y homogeniedad de dosis, especialmente en campos de gran tamaño.

MEDULOBLASTOMA PEDIÁTRICO: TOXICIDAD Y RESPUESTA DE PACIENTES TRATADOS CON TOMOTERAPIA HELICOIDAL.

Bruna Figueroa M[1], López Guerra JL[1], Matute R[1], Velasco MR[2], Marrone I[1], Marsiglia H[1,3]. *[1]Departamento de Oncología Radioterápica, Instituto Madrileño de Oncología/Grupo IMO, Madrid. [2]Departamento de Oncología Pediátrica, Complejo Hospitalario de Toledo. [3]Departamento de Oncología Radioterápica, Instituto de cancérologie Gustave Roussy, Villejuif, París.*

Objetivo. El manejo local de esta enfermedad incluye la resección quirúrgica lo más completa posible y la irradiación cráneoespinal (ICE). Lograr una homogeneidad de dosis para una ICE sigue siendo uno de los desafíos técnicos más importantes en el proceso de planificación en radioterapia oncológica. El propósito de este estudio es reportar los resultados de nuestra experiencia clínica con tomoterapia helicoidal (TH) en el tratamiento del meduloblastoma pediátrico.

Materiales y métodos. Desde mayo del 2007 hasta julio del 2010, 21 pacientes pediátricos (11 niños y 10 niñas) con diagnóstico de meduloblastoma de riesgo estándar (N = 11) o de alto riesgo (N = 10) se trataron con TH. La mediana de edad fue 5 años (rango, 3 a 14 años). Dos pacientes fueron tratados con 2 sesiones por día (1.3 Gy bifraccionado). El resto de pacientes recibieron un fraccionamiento clásico de una fracción por día de 1.8Gy. La dosis total a nivel del eje cráneoespinal fue de 23.4 Gy (riesgo estándar, N = 11), 36 Gy (N = 8), o 39 Gy (N = 2); y 54 Gy a nivel de la fosa posterior excepto los 2 pacientes que fueron tratados 2 veces al día (60 Gy). La supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) fueron estimadas utilizando el método de *Kaplan-Meier*. La toxicidad fue evaluada usando la escala del *Radiation Therapy Oncology Group*.

Resultados. La mediana de seguimiento fue 23 meses (rango, 3 a 58 meses). La mediana de SG fue 27 meses (rango, 6 a 60). Dos pacientes recidivaron localmente, 2 a distancia y 3 tanto a nivel local como a distancia. La SLE y la SG a 2 años fueron 86% y 91%, respectivamente. Los índices de homogeneidad media para el encéfalo y el canal medular fueron 0,96 y 0,88, respectivamente. La dosis media recibida por los órganos críticos del grupo tratado con 23,4 Gy (ICE) + 30,6 Gy (lecho tumoral) fueron los siguientes: 13,2 Gy en los ojos, 6,8 Gy en el cristalino, 24,8 Gy en los nervios ópticos, 33,4 Gy en la cóclea, 24,7 Gy en la articulación temporo-mandibular, 12.4 Gy en la tiroides, 4.9 Gy a nivel cardiaco (mediana del V_{20} 0%), 6,5 Gy en cada pulmón (mediana del V_{20} 1,2%), 6,1 Gy en el hígado (mediana del V_{20} 0,005%),

7,4 Gy en cada riñón (mediana del V_{20} 0,1%), y 8,6 Gy en intestino (mediana del V_{20} 1,5%). Para los pacientes tratados con 36/39 Gy (ICE) + 18/21 Gy (lecho tumoral), la dosis media fue: 19,6 Gy en los ojos, 7,4 Gy en el cristalino, 37,6 Gy en los nervios ópticos, 41,1 Gy en la cóclea, 42,2 Gy en la articulación temporomandibular, 19,7 Gy en la tiroides, 12,2 Gy en el corazón (mediana del V_{20} 3%), 9,5 Gy para cada pulmón (mediana del V_{20} 8%), 9,3 Gy en el hígado (median V_{20} 1.5%), 9,8 Gy en cada riñón (mediana del V_{20} 1.5%), y 12 Gy a nivel intestinal (mediana del V_{20} 9%). La toxicidad temprana de grado ≥ 3 más frecuente fue hematológica (47,6% de los pacientes) con neutropenia de grado 4 en 4 pacientes y trombocitopenia de grado 4 en un paciente. No se reportó ninguna toxicidad tardía severa.

Conclusiones. La TH es una opción factible para el tratamiento del meduloblastoma pediátrico, con una buena tolerancia y resultados adecuados. En nuestra serie, ningún paciente presentó toxicidad tardía severa. La TH parece ser una técnica ideal para la planificación de volúmenes grandes y complejos, evitando las uniones de campo.

MEJORA EN LA CLASIFICACIÓN DE GRUPOS DE RIESGO EN LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA INFANTIL: DUPLICACIONES Y DELECIONES CRÍPTICAS.

López-López E[1], Puiggros A[2], Piñan MA[3], Navajas A[4], Martín-Guerrero I[1], García-Orad Á[1]. *[1]Departamento de Genética, Antropología Física y Fisiología Animal, Universidad del País Vasco-Euskal Herriko Unibertsitatea, Leioa. [2]Grup de recerca translacional en neoplàsies hematològiques, IMIM Hospital del Mar, Barcelona. [3]Departamento de Hematología y Hemoterapia, Hospital de Cruces, Barakaldo. [4]Departamento de Oncohematología, Hospital de Cruces, Barakaldo.*

Objetivos. La leucemia linfoblástica aguda (LLA-B) es el cáncer pediátrico más común y una importante causa de muerte por enfermedad en niños. En las últimas décadas, se ha conseguido aumentar su supervivencia, en parte, mediante la adecuación de la terapia a grupos de riesgo que se caracterizan en base a marcadores pronósticos, entre los que se incluyen alteraciones citogenéticas. Sin embargo, a lo largo del tratamiento, algunos de los pacientes incluidos en el grupo de riesgo estándar y alto riesgo no responden bien al tratamiento, pasando a alto riesgo y muy alto riesgo respectivamente. Esto quiere decir que los grupos de riesgo no están bien definidos, debido en parte a que existen alteraciones crípticas, deleciones y duplicaciones, que no han sido detectadas. Los avances en la tecnología en citogénetica permiten hoy en día detectar estas alteraciones. En este estudio nos planteamos, por lo tanto, llevar a cabo la identificación de nuevas deleciones y duplicaciones presentes en el tumor que permitan una mejor asignación de los pacientes de LLA a grupos de riesgo.

Material y métodos. Analizamos el ADN de un total de 23 muestras al diagnóstico de pacientes diagnosticados con LLA-B de los distintos grupos de riesgo. Todos ellos fueron diagnosticados en el Hospital de Cruces. Las alteraciones se detectaron con la plataforma Cytogenetics Whole-Genome 2.7M (Affymetrix) y se analizaron con el programa Chromosome Analysis Suite (ChAS).

Resultados. En total, detectamos 223 alteraciones, con un promedio de 9,7 anomalías genómicas por caso. Las pérdidas fueron más numerosas que las ganancias. Algunas aberraciones recurrentes estaban presentes en pacientes de diferentes grupos de riesgo y podrían estar asociadas con el proceso leucémico (deleciones en 1q42.3, 3q13.2, 3q26.3, 3p14.2, 7q34, 8q12.1, 9p21.3, 12p13.2, 14q11.2, 17q21.3, 22q11.2). Se detectaron aberraciones recurrentes que permiten diferenciar el riesgo estándar (deleciones en 7p14.1 y 14q24.2) de alto riesgo (deleción en 12q23.1). Tambien se detectaron alteraciones (ganancias en 1q21.3 y en 1q25.1, pérdida o ganancia en 5q33.3 y pérdidas en 10q25.1-q25.2 y 12q12) que permiten diferenciar los pacientes de riesgo estándar que se mantienen en este grupo de riesgo de los que pasan a alto riesgo. En cambio, no encontramos alteraciones recurrentes que permitan diferenciar a los pacientes de alto riesgo que se mantienen en ese riesgo de los pacientes que cambian a muy alto riesgo.

Conclusiones. Se puede mejorar la clasificación de los grupos de riesgo en los pacientes de LLA-B infantil mediante el análisis de deleciones y duplicaciones no descritas hasta el momento.

Este proyecto fue subvencionado por RETICS (RD/06/0020/0048), Gobierno Vasco (GIC10/71, SAI10/03 y 2006111015) y UPV/EHU (UFI11/35). Agradecemos el apoyo de SGIker (UPV/EHU).

MICRORNAS COMO POSIBLES MARCADORES DE TOXICIDAD EN LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA INFANTIL.

López-López E[1], Ibarrola I[1], García de Andoin N[2], Navajas A[3], García-Orad Á[1], García-Miguel P[4]. *[1]Departamento de Genética, Antropología Física y Fisiología Animal, Universidad del País Vasco-Euskal Herriko Unibertsitatea, Leioa. [2]Departamento de Pediatría, Hospital Donostia, San Sebastián. [3]Departamento de Oncohematología, Hospital de Cruces, Barakaldo. [4]Departamento de Oncohematología, Hospital La Paz, Madrid.*

Objetivos. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia infantil más común. En las últimas décadas, la tasa de supervivencia de la LLA ha mejorado de manera espectacular debido, en parte, a los avances en quimioterapia. El metotrexato (MTX) es un componente importante de la terapia de LLA. El tratamiento con MTX a menudo causa toxicidad, siendo necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. En los últimos años, varios estudios han asociado variaciones genéticas propias del individuo y la toxicidad debida al MTX. Una de las variaciones genéticas más frecuentes son los SNPs o polimorfismos de un solo nucleótido. Recientemente, se han detectado varias asociaciones entre SNPs y toxicidad en regiones codificantes del genoma. Sin embargo, durante los últimos años están alcanzando cada vez más importancia aquellas regiones que no codifican proteínas, como los microRNAs (miRNA). Los miRNA son secuencias de RNA no codificante que pueden bloquear la traducción del mRNA o influir en su estabilidad. Hasta la fecha, se han descrito hasta 171 miRNAs cuya expresión está desregulada en niños con LLA. Se ha propuesto que este mecanismo de regulación juega un papel importante en la resistencia al tratamiento.

Existen evidencias de que SNPs en miRNAs y en los genes de la ruta de procesamiento de los miRNAs pueden tener efecto en la expresión de los genes implicados en la respuesta a los fármacos. Por ejemplo, un SNP en el pri-miR26a está asociado a la respuesta en cáncer colorectal, y otro en el gen RNASEN está asociado con variaciones en la respuesta al tratamiento en cáncer ovárico. Sin embargo, hay pocos estudios que muestran cómo SNPs en los miRNAs o en los genes de procesamiento afectan a la respuesta al tratamiento en LLA infantil. El objetivo de este estudio fue determinar la posible utilidad de las variaciones en miRNAs

o en genes de su procesamiento como marcadores de la toxicidad producida por el MTX en niños con LLA.

Material y métodos. Se analizaron 152 muestras de pacientes diagnosticados como LLA-B y tratados homogéneamente con el protocolo LAL/SHOP. Se extrajo sangre periférica de pacientes en remisión (porcentaje de blastos en sangre menor del 5%). Se utilizó la concentración plasmática de MTX como criterio de toxicidad objetivamente cuantificable. Se analizaron 50 SNPs en 47 pre-miRNAs y 76 SNPs en 21 genes de procesamiento de miRNAs utilizando la plataforma Taqman Open Array.

Resultados. De los 126 SNPs analizados, 9 han resultado significativamente asociados con el aclaramiento de MTX, de los cuales 3 corresponden a SNPs localizados en miRNAs y 6 en genes de la ruta del procesamiento.

Conclusión. Nuestros resultados sugieren que los polimorfismos en genes de miRNAs y en genes del procesamiento pueden afectar al riesgo de toxicidad por MTX en LLA infantil.

Este proyecto fue subvencionado por RETICS (RD/06/0020/0048) y Gobierno Vasco (GIC10/71, SAI10/03 y 2006111015) y UPV/EHU (UFI11/35). Agradecemos el apoyo de SGIker (UPV/EHU).

NUEVOS MARCADORES EN LA SUSCEPTIBILIDAD A DESARROLLAR LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA INFANTIL: MICRORNAS.

Gutiérrez-Camino Á[1], García-Miguel P[2], Sánchez-Toledo J[3], Carboné Bañeres A[4], Navajas A[5], García-Orad Á[1]. *[1]Departamento de Genética, Antropología Física y Fisiología Animal, Universidad del País Vasco-Euskal Herriko Unibertsitatea, Leioa. [2]Departamento de Oncohematología, Hospital La Paz, Madrid. [3]Servicio Oncología y Hematología Pediátrica. Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron. Barcelona. [4]Departamento de Pediatría, Hospital Miguel Servet, Zaragoza. [5]Departamento de Oncohematología, Hospital de Cruces, Barakaldo.*

Objetivo. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia infantil más común. La LLA pediátrica surge en poco tiempo, por lo tanto, cabe esperar una mayor influencia del componente genético del individuo que del ambiental. La susceptibilidad a desarrollar LLA se debe a pequeñas variaciones en el genoma. Una de las variaciones genéticas más frecuentes son los SNPs o polimorfismos de un solo nucleótido. Recientemente varios estudios han detectado asociaciones entre SNPs y LLA en regiones codificantes del genoma. Sin embargo, durante los últimos años están alcanzando cada vez más importancia aquellas regiones que no codifican proteínas, como los microRNAs (miRNAs). Los miRNAs son secuencias de RNA no codificante que pueden bloquear la traducción del mRNA o influir en su estabilidad. Hasta la fecha, se han descrito hasta 171 miRNAs cuya expresión está desregulada en niños con LLA. Se ha propuesto que este mecanismo de regulación juega un papel importante tanto en el origen de la enfermedad como en su evolución. Recientes estudios han aportado evidencias de que SNPs en miRNAs y en los genes de la ruta de procesamiento de los miRNAs pueden estar asociados al riesgo a desarrollar cáncer, como por ejemplo, SNPs en el pre-mir-196a-2 en cáncer de mama, de pulmón y gástrico, y SNPs en el gen GEMIN4 en cáncer ovárico y de vejiga. El objetivo de este estudio fue evaluar el papel de los polimorfismos de un solo nucleótido en miRNAs y en genes del procesamiento de miRNAs en el riesgo a desarrollar LLA pediátrica.

Material y métodos. Se analizaron 238 muestras de pacientes diagnosticados en cinco hospitales como LLA-B y 352 controles sanos. Se extrajo sangre periférica de controles y pacientes de LLA-B en remisión (porcentaje de blastos en sangre menor del 5%). Se analizaron 50 SNPs en 47 miRNAs y 76 SNPs en 21 genes de procesamiento de miRNAs usando la plataforma Taqman OpenArray.

Resultados. De los 126 SNPs analizados, 12 SNPs han resultado significativamente asociados con LLA. De ellos, tres se encuentran en los miRNAs miR-449b, miR-499 y miR-612. SNPs del miR-499 se han asociado en trabajos recientes con la susceptibilidad de desarrollar carcinoma hepatocelular y cáncer colorrectal entre otros. Entre los nueve SNPs significativos de los genes de procesamiento, dos se encuentran en el gen GEMIN4, asociados en estudios recientes con el riesgo a desarrollar cáncer ovárico y de vejiga.

Conclusión. Nuestros resultados sugieren que polimorfismos en los miRNAs y en los genes de procesamiento de miRNAs pueden afectar a la susceptibilidad a desarrollar LLA pediátrica.

Este proyecto fue subvencionado por RETICS (RD/06/0020/0048), Gobierno Vasco (GIC10/71, SAI10/03 y 2006111015), UPV/EHU (UFI 11/35) y la Fundación Jesús de Gangoiti Barrera. Agradecemos el apoyo de SGIker (UPV/EHU).

PAPEL DE LA CIRUGÍA EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS TUMORES SÓLIDOS.

Molina-Caballero A[1], González-Temprano N[1], Pérez-Martínez A[1], Bento-Bravo L[1], Herrero-Vargas A[2], Molina-Garicano J[2]. *Servicios de [1]Cirugía Pediátrica y [2]Hemato-Oncología Pediátrica. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.*

Fundamento y objetivos. En la actualidad, la cirugía en el cáncer infantil sigue siendo una herramienta imprescindible para el diagnóstico y tratamiento de los tumores en la infancia. Presentamos el caso de una paciente diagnosticada de leiomiosarcoma mixoide de vagina que requirió cirugía.

Observaciones clínicas. Paciente asiática de 15 años de edad con cuadro clínico de dismenorrea y metrorragias de varios meses de evolución que le ocasionaron anemia severa secundaria, tratada inicialmente con medicinas tradicionales chinas hasta ser derivada a nuestro centro. A la exploración física, los genitales externos eran normales y por palpación se identificó una masa dura en cara anterior de vagina. La subunidad beta de la gonadotropina coriónica y la alfa fetoproteína fueron normales así como los antígenos CA 19.9 y CA 125 ováricos. Mediante estudios de imagen (ecografía, tomografía computada y resonancia magnética) se identificó una tumoración pélvica bien circunscrita dependiente de vagina o uretra, sin encontrarse enfermedad extra-pélvica. Se realizó estudio citológico vaginal que no demostró resultado concluyente mientras que la biopsia fue positiva para leiomiosarcoma mixoide. Se decidió conducta quirúrgica resecando completamente una masa ano-vaginal multinodular de 15x10 cm de diámetro estadificándose como TNM: T2b N0 M0, pT1 IRS: Grupo I > 5 cm. Tras la cirugía, se administraron 4 ciclos de quimioterapia según los planteamientos del protocolo EpSSG NRSTS 2005 (ifosfamida y doxorrubicina). La paciente presentó una evolución satisfactoria manteniéndose en remisión completa a los 24 meses de la cirugía inicial sin aparentes efectos secundarios, conservando una función vesical adecuada y menstruaciones normales.

Comentarios. Los tumores de vagina suponen menos del 1% del total de los tumores de órganos genitales femeninos, siendo el rabdomiosarcoma el tumor vaginal pediátrico más frecuente. Según la revisión de Suh y col, no más de 140 casos de leiomiosarcoma vaginal han sido publicados en los últimos 40 años. En este caso, la cirugía posibilitó la curación de la paciente con mínimos efectos secundarios tanto a corto como a largo plazo. Una actitud quirúrgica permite conseguir el control local de la enfermedad con erradicación sistémica de la misma mediante la radioterapia y quimioterapia asociadas, constituyendo la base del tratamiento multimodal de la mayoría de los tumores sólidos infantiles.

PROFILAXIS DEL SÍNDROME DE LISIS TUMORAL CON RASBURICASE ¿ES NECESARIO?

Ruiz A, Rives S, Berrueco R, Catalá A, Corbalan G, Estella J. *Servicio Hematología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat, Barcelona.*

Introducción y objetivo. El síndrome de lisis tumoral (SLT) constituye una emergencia oncológica que se observa con frecuencia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda y leucemia/linfoma de Burkitt tras el inicio de la quimioterapia. Es importante una monitorización estrecha para identificar a los pacientes de alto riesgo que precisen de una intervención terapéutica precoz. Las guías publicadas hasta el momento (Coiffier, 2009 y Cairo 2010) acerca del manejo del SLT en pediatría recomiendan tratamiento con rasburicase en todos los pacientes con SLT y realizar profilaxis con rasburicase a los pacientes de alto riesgo, bien sea por hiperleucocitosis (≥100x10^9/L en leucemia linfoblástica aguda (LLA) y ″ 50x10^9/L en leucemia mieloblástica aguda (LMA) o por elevación de LDH (>2x límite superior de la normalidad), incluso sin hiperleucocitosis. En nuestro centro, limitamos la indicación de rasburicase como profilaxis a los pacientes con leucemia B madura/Burkitt, mientras que en el resto de leucemias agudas la profilaxis del SLT se inicia con hiperhidratación, alopurinol y monitorización clínico-analítica estrecha. Reservamos el rasburicase para uso terapéutico de forma precoz cuando ya existen datos clínicos de SLT. El objetivo de este trabajo es mostrar la evolución de los pacientes con leucemia aguda en los que se ha seguido este protocolo de prevención de SLT.

Material y métodos. Estudio retrospectivo de pacientes con leucemias agudas, diagnosticados y tratados en nuestro Servicio, desde enero 2005 hasta diciembre 2011. Edades comprendidas desde el nacimiento hasta los 17 años. Se han registrado datos clínicos y analíticos de SLT desde el diagnóstico de la enfermedad hematológica hasta 8 días después del inicio de la quimioterapia y el uso profiláctico y terapéutico de rasburicase.

Resultados. Se incluyen un total de 164 pacientes, 134 con LLA y 30 con LMA. En el grupo de LLA, 17 pacientes debutaron con hiperleucocitosis >100x10^9/L, tres de ellos con criterios analíticos de SLT. Todos presentaron buena evolución con hiperhidratación y alopurinol, sin recibir rasburicase. Del resto de LLA, 56 casos tuvieron una cifra de leucocitos <100x10^9/L al diagnóstico, pero se considerarían pacientes de alto riesgo por presentar elevación de LDH. De estos 56 pacientes se administró rasburicase de forma terapéutica en 3 casos por presentar, ya al diagnóstico, datos clínicos de SLT con insuficiencia renal e hiperuricemia previas al inicio de la quimioterapia (uno de ellos con diagnóstico de leucemia B madura). La respuesta a dicho fármaco fue favorable y no se observaron efectos adversos. En los otros 53 pacientes que cumplían criterios de alto riesgo de SLT por elevación de la LDH no se administró profilaxis con rasburicase y ninguno presentó SLT clínico. Dentro de los 30 pacientes con LMA, 18 se clasificarían en grupo de alto riesgo: 6 por hiperleucocitosis inicial de >50x10^9/L y 12 por elevación de LDH. Ninguno de los pacientes con LMA cumplió criterios de SLT al diagnóstico y no se pautó profilaxis con rasburicase en ningún caso. Ninguno de estos pacientes desarrolló SLT. En resumen, del total de 164 casos revisados, 91 se incluirían en el grupo de alto riesgo según los criterios descritos (73 LLA y 18 LMA) y hubieran sido tributarios de profilaxis con rasburicase. Sólo 6 de ellos (6/91, 6,5%), presentaron parámetros de SLT antes de empezar la quimioterapia. Siguiendo nuestro protocolo, únicamente los 3 pacientes con datos clínicos de SLT (3/91, 3,3%) recibieron rasburicase de forma terapéutica. El resto de pacientes de alto riesgo presentó una buena evolución con hiperhidratación y alopurinol y ninguno desarrolló insuficiencia renal ni desarrolló otras complicaciones graves.

Conclusiones. Nuestra experiencia, junto con la publicada recientemente por otros autores (Agrawal y Feussner, 2011), nos hace cuestionar el uso rutinario de rasburicase como profilaxis del SLT en las leucemias agudas según los criterios sugeridos por Cairo y Coiffier. Aunque este fármaco se ha presentado en numerosas publicaciones como una medida eficaz y segura, su muy elevado coste económico y el riesgo de aparición de efectos adversos importantes hacen que se plantee la necesidad de revisar las recomendaciones actuales respecto a su uso profiláctico. No hay que olvidar que está contraindicado en casos de déficit de G6PDH, entidad prevalente en el área mediterránea. En nuestro Servicio tan sólo utilizamos rasburicase como profilaxis en casos de leucemia B madura/Burkitt y en nuestra experiencia ningún paciente ha desarrollado un SLT clínico. Por lo tanto, nos parece que se podrían restringir las indicaciones de profilaxis en pacientes con leucemia aguda pediátrica y reservarlo como tratamiento, siempre que se mantenga una monitorización estrecha por parte de personal experimentado y se inicie tratamiento de forma precoz si desarrollan hiperuricemia importante u otro dato clínico de SLT.

QUE DECIDAN LOS NIÑOS: LIMITACIÓN DEL ESFUERZO TERAPEÚTICO EN PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS DE EDAD PEDIÁTRICA.

Navarro Orenes I[1], Tasso Cereceda M[1], Pancho Flores C[1], Zazo Sanchidrián MC[2], Almanza López S[2], Reig Saenz R[2]. *[1]Unidad de Oncología y Hematología Pediátrica, [2]Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital General Universitario de Alicante.*

Objetivos. La esperanza de vida y de curación del cáncer pediátrico se acerca al 80%, debido en parte a la administración de tratamientos agresivos pero a la vez más eficaces. Ello supone un incremento en el riesgo de complicaciones amenazantes para la vida que requieren tratamiento de soporte en Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP). El tratamiento de dichas complicaciones no siempre es eficaz, generando en ocasiones importantes dilemas éticos respecto a la continuidad de los mismos. Presentamos 4 casos en los que se discutió en algún momento de su evolución en UCIP la posibilidad de limitar o retirar el tratamiento de soporte.

Material y métodos. Estudio retrospectivo sobre 4 casos de niños con cáncer tratados en la UOP del HGUA desde 1996 y que precisaron ingreso en UCIP por diversos motivos. Todos ellos com-

partían ciertos criterios comunes: enfermedad oncológica potencialmente tratable y sensible al tratamiento, Complicación aguda amenazante para la vida, evolución tórpida y prolongada de la misma durante su ingreso en UCIP,

Resultados. A pesar de la extrema gravedad los 4 casos se resolvieron finalmente con éxito, superando la complicación y permitiendo continuar el tratamiento previsto. Los 4 pacientes permanecen en remisión completa y realizan vida y actividad normal.

Discusión. La admisión de los pacientes en UCIP está regida por una serie de requisitos: necesidad de monitorización activa, reversibilidad del proceso y dificultad para recibir el tratamiento fuera de ella, es decir, es relativamente sencillo decidir cuándo iniciar un tratamiento intensivo, siendo mucho más difícil desarrollar criterios para finalizar con el tratamiento del paciente. La futilidad es sinónimo de tratamiento inútil. Las decisiones sobre qué tratamientos son fútiles o no deben estar basadas sobre principios éticos y construidas sobre la complicación actual, pronóstico y situación de la enfermedad de base, deseos del paciente y de su familia (en el caso de pacientes en edad pediátrica) y en base a los objetivos terapéuticos médicos planteados. Además, es muy importante decidir quién debe definir cuáles son los esos objetivos, que pueden entrar en conflicto entre los oncólogos que desean continuar tratamientos con intención curativa y los intensivistas que interpretan ese deseo como encarnizamiento terapéutico). Las escalas de riesgo empleadas para definir la gravedad del paciente y definir así el tratamiento (PRISM, APACHE etc) no son buenos predictores de mortalidad en pacientes oncohematológicos. La posibilidad, por pequeña que sea, de que un determinado paciente sobreviva si se le proporciona el tratamiento adecuado puede convertirse en su 100% de supervivencia. En los casos que aquí presentamos se pone de manifiesto que aunque la situación clínica de los pacientes oncohematológicos sea a veces comprometida, no existen predictores del desenlace final, siendo los niños los que finalmente decidieron su futuro, gracias a que se mantuvo el tratamiento adecuado. La limitación del esfuerzo terapéutico sólo debería considerarse cuando la enfermedad oncológica de base ha demostrado una escasa respuesta al tratamiento o se encuentra en fase terminal. Porque finalmente no estamos ante porcentajes o posibilidades sino ante un paciente individual al que hay que permitir que decida.

TERAPIA QUELANTE COMBINADA CON DEFERASIROX Y DEFEROXAMINA EN PACIENTES CON TALASEMIA MAYOR Y SOBRECARGA FÉRRICA REFRACTARIA A MONOTERAPIA.

Galera Miñarro A, Pascual Gázquez JF, Ruiz Tudela L, Girón Vallejo Ó, Bermúdez Cortés MªM, Fuster Soler JL. *Unidad de Oncohematología Pediátrica. H.U. Virgen de la Arrixaca.*

Fundamento y objetivos. Los pacientes afectos de beta talasemia mayor son sometidos desde el diagnóstico a un régimen hipertransfusional para mantener cifras de hemoglobina que les permitan un desarrollo normal. El principal efecto adverso de este tratamiento es la sobrecarga de hierro que se produce en los distintos órganos de la economía y que es responsable de la morbilidad y mortalidad de los pacientes. Para evitarlo disponemos actualmente de tres fármacos con capacidad quelante: deferoxamina, deferiprona y deferasirox. En general la monoterapia es eficaz, aunque en ocasiones resulta insuficiente para controlar esta sobrecarga. Nos proponemos evaluar la efectividad y toxicidad del tratamiento combinado con deferoxamina subcutánea y deferasirox oral en dos pacientes afectos de beta talasemia mayor refractarios a monoterapia.

Observaciones clínicas. *Caso 1:* Niño de 10 años diagnosticado a los 6 meses de beta talasemia. Inició tratamiento con deferoxamina subcutánea (30 mg/kg/día 5 días semana) dos años tras el diagnóstico. Tres años después y con ferritina persistentemente elevada se sustituyó por deferasirox oral (20 mg/kg/día). Las cifras de ferritina siguieron en ascenso a pesar de aumentar dosis hasta 45 mg/kg/día, por lo que tras tres años con deferasirox en monoterapia iniciamos tratamiento combinado con deferoxamina (40 mg/kg/día en infusión s.c. 5 días a la semana) y deferasirox (45 mg/kg/día diario). Tras sólo 4 meses la ferritinemia descendió por debajo de 1.000 ng/ml, y a los 20 meses de seguimiento se mantienen en torno a 500 ng/ml permitiendo la disminución de ambos fármacos (actualmente deferoxamina 3 veces/semana y deferasirox 30 mg/kg/día). No ha presentado efectos adversos salvo dolor abdominal ocasional.

Caso 2: Niña de 7 años diagnosticada a los 6 meses de beta talasemia mayor. Inició quelación con deferoxamina (40 mg/kg/día x 5 días a la semana) 9 meses tras el inicio del tratamiento transfusional. Presentó como complicaciones infección por *Yersinia*, sepsis por *Achromobacter xyloxidans* y fungemia por *Candida albicans* asociada a catéter venoso central. Tras un año de tratamiento quelante se sustituyó la deferoxamina por deferasirox por mala respuesta. Precisó aumento de dosis hasta 40 mg/kg/día y suspensión temporal del tratamiento por elevación de transaminasas. La RM T2* hepática mostró sobrecarga severa de hierro. Tras tres años de monoterapia iniciamos terapia combinada con deferasirox (30 mg/kg/día) y deferoxamina (40 mg/kg/día diario). Tras 11 meses la ferritinemia descendió por debajo de 1000 ng/ml. A los 20 meses de seguimiento se mantiene estable y se ha podido reducir la dosis de ambos fármacos. Actualmente recibe deferasirox (20 mg/kg/día) y deferoxamina (40 mg/kg/día x 5). Como única incidencia precisó suspensión de deferasirox durante 3 semanas por elevación de transaminasas. Está pendiente de resultado de RM T2* de control.

Comentarios. La terapia quelante combinada ha demostrado ampliamente su beneficio no sólo en la disminución de las cifras de ferritina, sino en la mejoría funcional a nivel cardiaco y endocrino fundamentalmente. Sin embargo todos estos beneficios se han descrito en pacientes de edades más avanzadas que las de nuestros y con la combinación de deferiprona y deferoxamina, siendo muy escasa la experiencia con la deferoxamina y deferasirox. En nuestro caso esta combinación se ha mostrado igualmente eficaz que con deferiprona sin mostrar toxicidad relevante, permitiendo incluso la disminución de ambos fármacos.

TOMOTERAPIA HELICOIDAL PARA IRRADIACIÓN DE PINEOBLASTOMA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.

Acevedo Henao C[1], López Guerra JL[1], Matute R[1], Velasco MR[2], Bruna Figueroa M[1], Marsiglia H[1,3]. *[1]Departamento de Oncología Radioterápica, Instituto Madrileño de Oncología/Grupo IMO, Madrid. [2]Departamento de Oncología Pediátrica, Complejo Hospitalario de Toledo. [3]Departamento de Oncología Radioterápica, Instituto de cancérologie Gustave Roussy, Villejuif, París.*

Propósitos/Objetivos. El pineoblastoma es un tumor primario de la glándula pineal extremadamente raro. Pertenece a los tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales. El tratamiento multidisciplinario combina cirugía, irradiación craneoes-

pinal (CSI) y quimioterapia. El objetivo de este análisis es evaluar la viabilidad y los resultados clínicos del uso de tomoterapia helicoidal (HT) para la irradiación de pacientes pediátricos con diagnóstico de pineoblastoma.

Materiales y métodos. Se evaluaron tres pacientes pediátricas con diagnóstico de pineoblastoma tratadas de manera consecutiva en nuestra institución con HT entre Julio 2007 hasta Junio 2011. Las edades de las pacientes fueron 2, 12 y 13 años de edad. Las dos pacientes de mayor edad fueron tratadas de acuerdo con el protocolo de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP) que incluye quimioterapia postoperatoria, luego radioquimioterapia concurrente con vincristina semanal y quimioterapia de mantenimiento. La paciente menor recibió el protocolo de Head Start II, que incluye quimioterapia postoperatoria, luego trasplante autólogo de médula ósea seguida de radioterapia. Las tres pacientes recibieron CSI con una dosis total de 23,4 Gy en 1,8Gy/fracción. Además, el lecho quirúrgico del tumor primario se sobreimpresionó con una dosis que alcanzó hasta los 54-55,8 Gy. La toxicidad aguda fue evaluada de acuerdo a los Criterios del *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 4.0*.

Resultados. El tratamiento radioterápico se realizó sin ninguna interrupción. Las dos pacientes de mayor edad presentaron una respuesta completa (RC) tras la realización de HT, mientras que la menor presentó estabilización de la enfermedad. Ninguna paciente presentó recurrencia local o a distancia. Una de los pacientes con RC está viva sin evidencia de enfermedad después de 57 meses desde el diagnóstico. La otra falleció después de 47 meses desde el diagnóstico debido a la hemorragia cerebral de etiología desconocida. Por último, la paciente de menor edad que presentó estabilización de la enfermedad se encuentra viva después de 21 meses desde el diagnóstico. Durante la RT se encontró toxicidad hematológica grado 3 y fatiga grado 2 en todas las pacientes; náuseas y vómitos grado 2 en 2 pacientes. La media del índice de conformidad y homogeneidad dela dosis de RT fueron de 0,82 y 1,07, respectivamente, para el lecho del tumor y de 0,74 y 1,11, respectivamente, para el eje craneoespinal. La dosis media recibida en los órganos a riesgo fue de: 39,05 Gy en el tronco encefálico, 5,47 Gy en el cristalino, 12,54 Gy a cada ojo, 24 Gy a cada nervio óptico, 10,46 Gy a la glándula tiroides, 7,16 Gy a cada pulmón, 6,17 Gy en el corazón, 2,12 Gy a cada glándula mamaria, 6,65 Gy en el hígado, y 9,51 Gy a cada riñón.

Conclusión. HT ofrece una opción terapéutica segura y eficaz en el tratamiento multidisciplinario de pacientes pediátricos con pineoblastoma. Se han alcanzado aceptables índices de homogeneidad y conformidad. La HT parece tener ventajas dosimétricas sobre RT convencional que potencialmente podría permitir un aumento de dosis en el lecho tumoral sin dañar tejidos normales circundantes, así como nos permite eliminar los puntos de unión de campos, evitando de ésta manera zonas de riesgo con dosis muy altas o bajas, a fin de lograr un mejor control de esta agresiva enfermedad.

VALOR PRONÓSTICO DEL QUIMERISMO MEDIANTE PCR EN TIEMPO REAL EN SANGRE TOTAL EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE ALOGÉNICO POR ENFERMEDADES NO MALIGNAS.

Contento-Gonzalo AL, Mata Castro C, Pascual Martínez A, Rodríguez AI, González ME, Heiniger AI.
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga.

Introducción. El trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (aloTPH) es un procedimiento que permite sustituir una hemopoyesis anómala por una sana, constituyendo una opción terapéutica no solo en hemopatías malignas sino también en patologías no neoplásicas. El estudio del quimerismo se ha convertido en una importante herramienta de evaluación y seguimiento en estos pacientes. Las nuevas técnicas de análisis del quimerismo hematopoyético mediante PCR cuantitativa en tiempo real (RT-PCR) de alelos nulos de inserción y deleción en sangre total, pueden detectar hasta 0,01% de células del receptor en el post-trasplante. Nuestro objetivo fue valorar la sensibilidad de la técnica y relacionarlo con la evolución de las enfermedades no malignas en el post trasplante.

Pacientes y métodos. Estudiamos 6 pacientes con diagnostico de patología no maligna (1 hemofagocitosis linfohistiocitaria familiar, 1 AAS, 1 osteopetrosis, 1 adrenoleucodistrofia y 2 inmunodeficiencias,) diagnosticados entre enero de 2007 y 2011 en nuestro centro. La media de edad al diagnóstico fue 2,8 años (rango 0,5-9). En 4 (67%) el donante fue no emparentado y el 100% (6) fueron HLA idénticos. El producto infundido fue médula ósea (MO) en 5 pacientes (84%) y en 1 (14%) fue sangre de cordón umbilical. El acondicionamiento: 3 (50%) BUCY, 2 (33%) Fludarabina+Melfalán+ATG, 1 (17%) Alentuzumab+Fludarabina+Ciclofosfamida. El quimerismo se estudió en ADN de sangre periférica total de los días +21, +60, +90 y +120 post aloTPH mediante amplificación, por PCR en tiempo real, de polimorfismos de inserción/delección. Las variables cualitativas se analizaron mediante chi-cuadrado y se usaron test no paramétricos para las cuantitativas.

Resultados. La media de implante granulocitario fue 16 días (rango 11-29) y del plaquetar 26 días (rango 15-44). Todos los pacientes presentaron cariotipos normales. El 50% (3) desarrollaron EICH aguda grado II-IV, con una media de aparición en el día +46 (rango 35-65) post TPH. Ningún paciente desarrolló EICH crónico. Se objetivó fallo implante secundario en 1 paciente y rechazo de injerto secundario en 1 paciente. La media de quimerismo del receptor en los pacientes que presentaron EICH agudo fue de 15% en el día +21, 6% en el +60, 2,9% en el +90 y 3,8 % en el +120, mientras que en los que no lo presentaron fue del 30% en el +21, +60 y +90 y del 5% en el día +120. Observando significación estadística en los días +60 y +90 (p: 0,02). La media de quimera del receptor en los días +21, +60, +90 y +120 se relacionó de forma significativa con el fallo de implante y posterior reaparición de enfermedad de base, observándose niveles más bajos de quimerismo en aquellos en los que mantuvieron el injerto frente a los que no (0,72% vs. 90%). La supervivencia global media fue de 26 meses (rango 4,4 - 72 meses). La mortalidad fue del 16% (1): de causa infecciosa.

Conclusiones. Con las técnicas de PCR-RT en sangre total se obtiene gran sensibilidad para el análisis de la celularidad residual del receptor en patologías malignas, no obstante no hay estudios en los que se valide su utilidad en enfermedades no malignas. En nuestra experiencia observamos que la técnica podría utilizarse en el seguimiento de estos pacientes con una sensibilidad adecuada para predecir el fallo de implante y la recaída de su enfermedad, no obstante sería necesario validar estos resultados en series más largas.

REVISTA ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA considerará para su publicación los trabajos científicos relacionados con la Pediatría en sus diversos ámbitos, clínico y de investigación, que se ajusten a las siguientes:

NORMAS DE PUBLICACIÓN

La Revista constará de las siguientes Secciones:

PUESTA AL DÍA

Artículos de carácter monográfico sobre avances recientes en Pediatría. Estos artículos son encargados a sus autores por la Dirección de la Revista y su Consejo Editorial. Su extensión y características se fijarán por la Dirección de acuerdo con los autores.

REVISIÓN

Trabajos que aborden temas de interés general/especial y no encajen bajo el epígrafe de Puesta al Día. Pueden ser objeto de encargo por la Revista o enviados espontáneamente por sus autores. Las normas de publicación serán las mismas que las del apartado anterior.

CARTAS AL DIRECTOR

Discusión de trabajos recientemente publicados en la Revista. La extensión máxima será de 700 palabras, el número de citas bibliográficas no será superior a 10 y se admitirá una figura y/o tabla. El número de firmantes no debe ser superior a cuatro.

ORIGINALES

Los trabajos deberán presentarse escritos a doble espacio, con márgenes suficientes (1,5 cm), en papel tamaño DIN A4. Las hojas irán numeradas consecutivamente. En primera figurarán el título del trabajo (que deberá ser conciso e informativo), el nombre y apellidos del autor o autores, el nombre y dirección del centro a que pertenezcan, teléfono y e-mail de contacto y fecha de envío.

Los originales constarán de los siguientes apartados:

1. *Introducción*, especificando los objetivos del trabajo.
2. *Métodos*, describiendo con claridad los procedimientos y técnicas utilizados.
3. *Resultados*, exponiéndolos concisamente
4. *Discusión y conclusiones*.

Se aportará un resumen, en español y en inglés, suficientemente informativo, de una extensión no superior a 200 palabras. Asimismo, se incluirán al final las palabras clave, también en español e inglés.

Dibujos o gráficos: se realizarán con ordenador o con cualquier técnica que permita una buena reproducción. Serán comprensibles por sus leyendas, sin necesidad de referirse al texto. Deberán numerarse con cifras arábigas, por su orden de aparición en el texto.

Tablas: se entregarán en hoja aparte, en forma independiente, con numeración correlativa en números arábigos y con sus correspondientes títulos.

Fotografías: serán aportadas sólo aquellas que se consideren estrictamente necesarias. Deberán estar numeradas al dorso, indicando su parte superior con una flecha, entregándose por separado en sobre adjunto. Sus pies figurarán impresos en hoja aparte.

Bibliografía: se limitará a la citada en el texto. Se recogerán en hoja aparte al final del trabajo, por orden de aparición en el texto, con su correspondiente numeración correlativa y con arreglo a las siguiente normas:

Apellido e inicial del nombre de todos los autores, hasta un máximo de 3. Si hay más de 3 se añadirá tras el 3º "et al"; título del trabajo en su lengua original; abreviatura de la revista según patrón internacional, año, número de volumen y páginas inicial y final.

Ejemplo: Heiberg A. A comparative study of different electrophoretic techniques for classification of hereditary hyperlipopproteinaemias. Clin Gent. 1973; 3: 450-60. Si la cita procede de un libro se incluirán los apellidos e iniciales de los autores; título del libro en su idioma original; edición; la ciudad o ciudades donde se ha editado; el nombre de la editorial y el año de su publicación. Las indicaciones de paginación deberán colocarse al final, después del año de su publicación.

Ejemplo: Fredrickson DS, Levy RI. Familial hyperlipoproteinaemia. En: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, eds. The metabolic basis of inherited disease. 3ª ed. New York: MacGraw-Hill Book Inc.; 1972. p. 545-616.

Extensión de los trabajos: no será superior a 10 folios.

Se admite un máximo de seis ilustraciones incluyendo figuras y tablas. Al final del trabajo figurarán el nombre y dirección del autor al que debe dirigirse la correspondencia.

Los autores recibirán 25 separatas gratuitas de sus artículos.

Todos los artículos aceptados quedan como propiedad permanente de Revista Española de Pediatría y no podrán ser reproducidos, total o parcialmente, sin permiso de la

Editorial de la Revista. El autor cede, una vez aceptado su trabajo, de forma exclusiva a ERGON los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública de su trabajo, en todas aquellas modalidades audiovisuales e informáticas, cualquiera que sea su soporte, hoy existentes y que puedan crearse en el futuro.

NOVEDADES DIAGNÓSTICAS/TERAPÉUTICAS

Breve descripción de nuevos procedimientos diagnósticos o terapéuticos.

COMUNICACIONES BREVES

Se admitirá la descripción de uno o más casos clínicos relevantes, que supongan una aportación a la patología descrita. La extensión no será superior a tres folios, con un máximo de 10 citas bibliográficas y hasta tres ilustraciones entre tablas y figuras. Deberán aportarse resumen y palabras clave en español y en inglés. Es conveniente que el número de autores no sea superior a seis.

CRÍTICA DE LIBROS

Se publicará la crítica de los libros enviados a la Secretaría de Redacción de la Revista si se consideran relevantes por la Dirección. En caso contrario se reseñarán como "libros recibidos".

OTRAS SECCIONES

La Revista podrá publicar informes de Sociedades y Grupos de trabajo pediátricos o afines, así como el contenido de sus reuniones.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS Y AUTORÍA

Los autores se responsabilizan del contenido de sus trabajos y de la veracidad de los mismos.

En la lista de autores deberán figurar únicamente aquellas personas que han contribuido directamente al desarrollo y la redacción del trabajo.

La Revista declina cualquier responsabilidad sobre conflicto de autoría que puedan surgir acerca de los trabajos publicados.

En la carta de presentación que debe acompañar a los trabajos, se hará constar que es original y que no ha sido publicado previamente en todo o en parte. Debe mencionarse expresamente en el apartado "métodos " de cada trabajo que los procedimientos utilizados han sido aprobados, mediante consentimiento informado, por los padres o tutores de los pacientes. Es conveniente hacer constar en su caso que el estudio sometido a publicación ha sido aprobado por los comités de Ética e Investigación del centro en el que se ha realizado.

Los manuscritos se remitirán por **correo electrónico** a la Srta. Carmen Rodríguez (**carmen.rodriguez@ergon.es**), **o en papel**, en este caso, se remitirá un original y dos copias del manuscrito completo, incluyendo tablas y figuras, a la siguiente dirección:

Dr. Arturo Muñoz
Revista Española de Pediatría
Ergon, S.A. C/ Arboleda, 1.
28221 Majadahonda (Madrid)
e-mail: amvillatv@yahoo.es