

XXIX Reunión Nacional de la Sociedad Española de Hematología Pediátrica

18, 19 y 20 de mayo de 2006, Murcia

CARBOXIPEPTIDASA G₂ (CPDG₂) EN EL RESCATE DE LA NEFROTOXICIDAD INDUCIDA POR METOTREXATO A ALTAS DOSIS (MTXHD)

M. Gorostegui, E. Martínez, A. Llorc, L. Gros, J.L. Dapena, E. Hidalgo, M. Oliveras, C. Díaz de Heredia, P. Bastida y J. Sánchez de Toledo

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

Objetivo: MTXHD forma parte del tratamiento de diversas neoplasias. La eliminación del MTX es fundamentalmente renal, un retraso en su eliminación expone al paciente a concentraciones plasmáticas elevadas con riesgo de toxicidad. CPDG₂ es una enzima bacteriana recombinante que hidroliza MTX a metabolitos inactivos: ácido 4-deoxy-4-amino-N¹⁰-methylptericoico y ácido glutámico. Se presenta la efectividad de CPDG₂ ante disfunción renal, eliminación retardada y toxicidad inducida por MTXHD y se revisa el estado actual.

Material y métodos: Niño de 6 años, afectado de LLA-B común BR, en tratamiento con PETHEMA2001 que tras recibir MTX 3 g/m²/24 h en primer ciclo de consolidación, presenta nefrotoxicidad, pese a recibir medidas correctas de soporte, al cual se administra CPDG₂ como rescate.

Resultados: A las 24 h se obtienen concentraciones séricas de MTX de 105,89 µmol/l y bilirrubina de 2,4 mg/dl (2,8 veces el valor basal), creatinina 1,6 mg/dl (4,2 veces el valor basal). Toxicidad renal/hepática grado II de la OMS. Elevación de ácido úrico (6,9 mg/dl) e hiperfosforemia (6,6 mg/dl). A la indicación habitual de hiperhidratación y ácido fólico según nomograma de Blayer se añaden diuréticos, acetato cálcico, rasburicasa y se decide utilizar CPDG₂ en uso compasivo. La evolución de las concentraciones de MTX fue: 105,89 µmol/l (24 h), 62,14 µmol/l (30 h), 46,19 µmol/l (36 h), 15,40 µmol/l (48 h), 6,18 µmol/l (60 h), 4,56 µmol/l (63 h). Se administra CPDG₂ 50 U/kg i.v. en 5 min, a las 63 h suspendiendo leucovorin 2 h antes y 2 h después, observándose una eficaz reducción de las concentraciones a 0,81 µmol/l (84 h), 0,77 µmol/l (108 h), 0,64 µmol/l (132 h), 0,56 µmol/l (156 h) 0,45 µmol/l (180 h) 0,31 µmol/l (204 h) 0,21 µmol/l (228 h).

La función renal y hepática se normaliza progresivamente, con uremia de 27 mg/dl, creatininemia 0,7 mg/dl y bilirrubina 0,19 mg/dl.

Conclusiones: CPDG₂ redujo rápidamente las concentraciones séricas de MTX. La decisión de tratar debe realizarse inmediatamente si se altera la función renal, debiéndose administrar en las primeras 96 h tras el inicio del MTX. El uso compasivo actual requiere de una eficaz coordinación entre las farmacias hospitalarias de los diversos centros.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD MOLECULAR

I. de la Fuente, A. Tejeiro, I. Astigarraga y A. Navajas
Hospital de Cruces. Baracaldo. Bilbao. España.

Introducción: La leucemia mieloide crónica juvenil (LMCJ), representa menos del 1% de las leucemias infantiles. El tratamiento curativo es el TMOHLA idéntico, que logra una supervivencia a 5 años del 41%. El problema radica en conseguir la remisión molecular de la enfermedad de ahí las nuevas terapias con inmunomoduladores. Bajo esta premisa referimos el caso de una de nuestras pacientes que presenta larga supervivencia, pese a la ausencia de remisión molecular.

Caso clínico: En 1989 se presenta una niña de 9 años que acude por lesiones cutáneas, filiadas como urticaria crónica, el hemograma muestra leucocitosis y trombocitosis sin anemia. Se realiza aspirado de médula ósea que confirma el diagnóstico de LMCJ (cromosoma Philadelphia [Phi]) negativo, técnica BCR por hibridación. Se controla clínicamente con hidroxiurea hasta que en 1990 se realiza TMOHLA idéntico, realizándose el acondicionamiento con irradiación corporal total. Al poco tiempo presenta enfermedad de injerto contra huésped pulmonar de grado IV, que condiciona varios ingresos por reagudizaciones respiratorias, incluso entrando en protocolos de trasplante pulmonar. Precisa además del tratamiento respiratorio de soporte un tratamiento inmunosupresor intenso, recibiendo desde 1990 a 1994 talidomida. A los 7 años del diagnóstico presenta recaída hematológica, observándose un cambio a nivel molecular: Phi+. Dada su limitación pulmonar que hace inviable un segundo TMO, se recurre al tratamiento con inmunomoduladores iniciándose en febrero de 1997 tratamiento con interferón, suspendiéndose 2 meses después por sus efectos adversos, se plantea entonces el uso de la talidomida y del mesilato de imitanib, el primero como ya lo hemos citado lo había recibido años antes como inmunosupresor y quizá supuso un retraso en la recaída de la enfermedad, pero se rechazó el uso de ambos por la limi-

tación pulmonar, instaurándose desde entonces tratamiento continuo con hidroxiurea, con el que hasta el momento se ha conseguido el control clínico de la enfermedad, pero no la remisión molecular, así el último estudio a dicho nivel muestra nuevas alteraciones clonales (Phi+, t 6-9, t 8-11).

Conclusiones: 1. Destacar la supervivencia durante más de 16 años a pesar de presentar enfermedad molecular activa. 2. La calidad de vida, a pesar de la restricción pulmonar, ha permitido su desarrollo social y educacional (Licenciada en Derecho). 3. Resaltamos que el uso de nuevas terapias podría aumentar la supervivencia en pacientes con enfermedad molecular.

INFUSIÓN DE LINFOCITOS T DEL DONANTE EN UN NIÑO AFECTADO DE LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA JUVENIL CON PÉRDIDA DE QUIMERISMO POSTRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

J.M.^a Pérez-Hurtado, C. Pérez de Soto, I. Fernández López, M. Carmona y J.M.^a de Blas Orlando

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

Introducción: La leucemia mielomonocítica crónica juvenil (LMMC-j) es una entidad muy infrecuente durante la infancia. Su etiopatogenia, biología y curso evolutivo no son bien conocidos. El mejor tratamiento para esta enfermedad es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH). Si se produce una recidiva con posterioridad a un TPH las opciones terapéuticas son ya muy limitadas. Presentamos nuestra experiencia utilizando infusiones secuenciales de linfocitos T del donante para el tratamiento de un niño afectado de una LMMC-j con pérdida de quimerismo y recidiva biológica con cultivo de CFU-GM patológico a los 5 meses de haberse realizado un TPH alogénico de donante no relacionado.

Caso clínico: Lactante varón de 8 meses y 10 kg de peso diagnosticado en octubre de 2004 de LMMC-j.

Cariotipo 46XY. Cultivo de CFU-GM patológico con crecimiento de colonias en ausencia de citocinas y abundantes macrófidos. Crupo sanguíneo AD. No tenía donante familiar idéntico por lo que en junio de 2005 se le realizó un TPH de donante no relacionado de células progenitoras de sangre periférica, estando su enfermedad en el momento del TPH en actividad dado que no había respondido previamente a un ciclo ICE. El TPH se acondicionó con busulfán, ciclofosfamida y melfalán. Profilaxis de EICH con ciclosporina y metotrexato. Tras el TPH alcanzó su primera remisión completa citológica y además un cultivo de CFU-GM normal. El día + 35 se objetivó un quimerismo completo, 100%, por PCR en tiempo real de la serie leucocitaria y el día + 65 presentaba el grupo sanguíneo del donante (0 cde). El día + 152 se aprecia pérdida de quimerismo en serie leucocitaria y serie roja. Persistía en remisión citológica pero de nuevo el cultivo de CFU-GM era patológico. Se realizaron dos infusiones de linfocitos T del donante separadas por 2 meses. Tras la primera (CD3 $1,2 \times 10^7$ /kg) se obtuvo el día + 174 un quimerismo mixto del 2% en serie leucocitaria sin que presentara EICH aguda. Se decidió una segunda infusión de linfocitos T el día

+ 222 por persistir idénticos resultados en los sucesivos controles de quimerismo. La dosis de CD3 infundida fue $4,8 \times 10^7$ /kg. El día + 237 sufre una EICH aguda en piel grado II/III que se ha tratado con tacrolimus tópico con buena respuesta. Se alcanzó un quimerismo mixto del 62% leucocitario. Adicionalmente el cultivo de CFU-GM en médula ósea volvía a ser normal y de nuevo el grupo sanguíneo era el del donante. En la actualidad persiste en igual situación con una EICH cutánea de grado I.

Conclusiones: La hasta ahora evolución favorable de nuestro paciente sugiere que esta enfermedad puede ser subsidiaria de tratamiento inmunológico con infusiones de linfocitos T del donante para el control de la pérdida de quimera post-TPH. El hecho de que en este caso el cultivo de CFU-GM fuera patológico previamente a dichas infusiones no impidió que se restableciera la quimera tras las mismas. No ha sido necesario por tanto administrar quimioterapia para intentar conseguir la normalización del cultivo antes de las infusiones y la recuperación de la quimera se ha obtenido en este caso con un procedimiento que ha sido poco tóxico y muy bien tolerado por nuestro paciente.

EMPLEO DE RITUXIMAB EN PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNE (PTI) AGUDA REFRACTARIA

R. Reques Cosme, E. Aleo Luján y C. Gil López

Servicio de Pediatría. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

Introducción: La PTI es una enfermedad caracterizada por la presentación, habitualmente aguda, de un síndrome purpúrico debido a trombocitopenia periférica. La teoría patogénica más aceptada en la actualidad es la destrucción por un mecanismo autoinmune. La tendencia evolutiva natural de la enfermedad hacia su curación espontánea, se enfrenta al riesgo hemorrágico potencialmente grave en pacientes con trombocitopenia severa, fruto de la valoración de ambos extremos evolutivos se adoptarán diversas actitudes terapéuticas. El empleo de rituximab (un anticuerpo monoclonal anti-CD20) se basa en la eliminación de las células que segregan anticuerpos antiplaquetarios, contemplado como tratamiento de rescate en niños con PTI refractaria.

Caso clínico: Varón de 5 años, que consulta por erupción cutánea petequeal con epistaxis y deposiciones sanguinolentas tras haber presentado un cuadro de gastroenteritis aguda. A la exploración física presenta buen estado general, se observan múltiples petequias y equimosis dispersas en cara, tronco, abdomen y extremidades, así como hematomas en los cuatro miembros. No se palpan adenopatías ni hepatoesplenomegalia. Hemograma al ingreso con plaquetas de $7.000/\mu\text{l}$ con el resto de los parámetros normales. Tiempos de coagulación normales. Ingresó con el diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) e inicia tratamiento con gammaglobulina inespecífica intravenosa (0,8 g/kg/dosis). Dentro del estudio realizado destacan: inmunoglobulinas normales; anticuerpos antiplaquetarios negativos; serologías: VHB, VHC, CMV, VIH, VEB, toxoplasma y varicela negativas; IgM para VHS: 1/256 y rubéola inmune; aspirado de médula ósea compatible con PTI; grupo sanguíneo A Rh+.

La evolución del cuadro fue tórpida y refractaria a múltiples tratamientos. Recibió tratamiento con varias dosis de gammaglobulina inespecífica a 0,8 y 1,2 g/kg/dosis, corticoterapia con prednisona a 4 mg/kg/día y bolos de metilprednisolona a 30 mg/kg/día, inmunoglobulina anti-D i.v. a 40 µg/kg (3 dosis), rituximab a 375 mg/m² (4 dosis) e interferón γ 2b a 3 millones de U/m² (6 dosis). A pesar de estas distintas estrategias empleadas, no se consiguieron recuentos plaquetarios superiores a 15.000 en ningún momento de la fase aguda. Precisó transfusiones de concentrados de plaquetas (debido a epistaxis importantes y de difícil control) y de concentrado de hemáties por anemia hemorrágica. Los efectos secundarios debidos a la medicación fueron: anemia hemolítica secundaria al empleo de inmunoglobulina anti-D; desaparición de los linfocitos CD19 y CD20 tras la segunda dosis de rituximab y cuadro seudogripal secundario al interferón. Finalmente, tras 6 meses de evolución se practicó esplenectomía por vía laparoscópica, consiguiéndose el ascenso de plaquetas a concentraciones normales a las 24 h de la intervención. En el momento actual el niño se encuentra asintomático con exploración y analíticas normales. Recibe profilaxis con penicilina oral.

Discusión: El tratamiento de la PTI sigue siendo motivo de controversia, no sólo por la actitud que hay que tomar en cada caso sino por la aparición de nuevas terapias propuestas que no son eficaces en todos los casos y no están exentas de efectos secundarios.

HIPOFIBRINOGENEMIA SECUNDARIA A ASPARRAGINASA. ¿CUÁNDO TRATAR?

I. Astigarraga Aguirre

Unidad de Oncología Pediátrica. Hospital de Cruces. Baracaldo.
Bilbao. España.

Introducción: El tratamiento con L-asparraginasas puede causar hipofibrinogenemia grave y originar complicaciones hemorrágicas y trombóticas. Existe controversia sobre la manera de monitorizar los estudios de coagulación. Se han propuesto diferentes tratamientos sustitutivos como plasma fresco, crioprecipitado, antitrombina III y fibrinógeno, sin que exista una recomendación general sobre su necesidad y efectividad.

Objetivos: Valorar la incidencia de hipofibrinogenemia en niños diagnosticados de leucemia linfoblástica aguda (LLA) y tratados con L-asparraginasas en la inducción. Analizar las complicaciones hemorrágicas y trombóticas durante esta fase. Evaluar el tratamiento sustitutivo.

Pacientes y métodos: Revisión retrospectiva de las historias clínicas de los niños diagnosticados de LLA que recibieron tratamiento según el protocolo LAL/SHOP 94 y 99. Análisis de los estudios de coagulación realizados durante la fase de inducción, complicaciones hemorrágicas, trombóticas y terapia sustitutiva.

Resultados: Desde julio 1994 a mayo 2005 se diagnosticaron 56 niños de LLA y se analizaron los 55 casos que completaron la fase de inducción. Recibieron quimioterapia 19 pacientes según protocolo 94 y 36 con el del 99. La dosis de L-asparraginasas fue de 10.000 U/m² × 10 (días 16 al 20 y 23-37), excepto en

21 pacientes de alto riesgo (AR) del protocolo 99 que recibieron 15.000 U/m² × 10.

En el primer grupo de pacientes tratados según el protocolo 94, los valores de fibrinógeno fueron normales (> 150 mg/dl) en 17 casos. Un paciente presentó concentraciones inferiores a 50 mg/dl y recibió crioprecipitado, sin sufrir complicaciones, y el otro, tuvo una disminución moderada con un valor de 76 mg/dl. Este niño presentó una hemiparesia secundaria a infarto cerebral isquémico en el día + 13, previo al inicio de L-ASA y la disminución del fibrinógeno se detectó tras la segunda tanda (día + 29). Un caso con recaída hematológica tardía, que no había presentado coagulopatía, sufrió una crisis convulsiva con hemorragia cerebral parenquimatosa, durante la terapia de inducción con L-ASA. Se comprobó disminución de fibrinógeno (94 mg/dl), por lo que recibió tratamiento con crioprecipitado, y falleció.

En el segundo grupo (protocolo 99), se comprobaron valores normales de fibrinógeno en 18. La disminución fue leve (100-150) en 6 casos (4 AR, 2 riesgo estándar [RE]) y moderado (50-100) en 12 (6 AR, 6 RE). No se ha encontrado correlación entre las dosis de L-ASA y la hipofibrinogenemia (53% en RE y 48% en AR). En un paciente se comprobaron niveles de 76 mg/dl a las 2 semanas de terapia de inducción, previo al inicio de L-ASA. El APTT o TP estaba alargado en 10 casos. Un paciente presentó hemorragia cerebral biventricular leve con evolución favorable en la primera semana y trombosis venosa profunda femoral, probablemente secundaria a catéter central durante la inducción. No se han detectado otras complicaciones hemorrágicas o trombóticas. Como tratamiento sustitutivo, 4 niños han recibido fibrinógeno. La adquisición de este producto se realiza a través de medicamentos extranjeros debiendo justificar la indicación.

Comentarios: La disminución de las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno durante el tratamiento con L-asparraginasas se detecta en el 11% de los pacientes incluidos en el protocolo 94 y 50% de los niños del protocolo 99, con una incidencia similar en los grupos de RE y AR. Estas alteraciones analíticas no se han acompañado de manifestaciones clínicas en la mayoría de los casos.

Independientemente del tratamiento con L-ASA, otros factores parecen implicados en las complicaciones neurológicas y los fenómenos hemorrágicos o trombóticos que aparecen en niños con LLA.

Sería deseable establecer unos criterios generales sobre la periodicidad y tipo de pruebas de coagulación que precisan estos pacientes, así como sobre las indicaciones del tratamiento sustitutivo.

IMATINIB EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA: PRESENTACIÓN EN NIÑO DE 9 AÑOS

F. Lendínez Molinos¹, A. Ruiz Sánchez¹, M.A. Vázquez López¹
y A. Rodríguez²

¹Unidad de Oncohematología Pediátrica. Hospital Torrecárdenas. Almería. ²Servicio de Hematología. Hospital Reina Sofía. Córdoba. España.

Introducción: La leucemia mieloide crónica (LMC) es un síndrome mieloproliferativo crónico de presentación frecuente en

adultos, siendo muy rara su presentación en niños (1% de todas las leucemias). Hasta ahora sólo el alotrasplante de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) es capaz de conseguir una respuesta citogenética y molecular completa pero sólo es realizable en el 25% de los casos. Con la aparición hace 4 años de imatinib podría haber cambiando la historia natural de la enfermedad ya que, al contrario que otros fármacos, es capaz de producir respuestas citogenéticas y moleculares de larga duración, sobre todo en adultos, existiendo pocos estudios sobre la seguridad, eficacia y tolerabilidad en niños. Así mismo, se discute en la literatura especializada si sólo el tratamiento con este fármaco sería la mejor opción en la infancia.

Caso clínico: Niño de 9 años remitido por su pediatra para estudio de leucocitosis mantenida de un año de evolución. La exploración clínica fue normal. Entre los exámenes complementarios destacaba: hemograma: 38.500 leucocitos; Hb: 14,3 g/dl; VCM: 84 fl; plaquetas: 540.000/ μ l. Frotis de sp: segmentados: 45%; metamielocitos: 10%; mielocitos: 3%; promielocitos: 1%; linfocitos: 9%; monocitos: 3%; basófilos: 9%. Fosfatasa alcalina leucocitaria: 2 (control 147). LDH: 634 U/l. Ácido úrico: 5,6 mg/dl. Poteína C reactiva: 0 mg/dl. Inmunoglobulinas normales. Radiografía de tórax: normal. Mantoux negativo. Inmunofenotipo sp: no se detectan células blásticas. Aspirado y biopsia de médula ósea: compatible con síndrome mieloproliferativo crónico.

Estudio citogenético realizado en médula ósea: se analizaron 20 metafases que muestran el cariotipo: 46XY, t(9;22)(q34;q11). Análisis del gen *BCR-ABL* mediante PCR: se demuestra la isoforma b3a2 del gen *BCR-ABL*. Se inicia tratamiento con imatinib a dosis de 400 mg/m² alcanzando respuesta citogenética y bien tolerado; posteriormente tras 8 meses se realiza alo-TPH HLA idéntico del hermano. Tras un año de seguimiento se encuentra en remisión citogenética y molecular.

Comentarios: 1. La presentación de este tipo de leucemia en un niño de 9 años. 2. La ausencia de esplenomegalia, rasgo clínico que es típico de la LMC. 3. Imatinib, constituye una nueva generación de fármacos cuyo órgano diana es el mecanismo molecular responsable de la proliferación celular (inhibe la tirosinasa codificada por el gen *abl*, lo que inhibe la proliferación celular e induce la apoptosis de las células bcr/abl+). 4. Queda por definir si el tratamiento con imatinib puede sustituir al alo-TPH en la LMC del niño.

APLICACIÓN DE LA FARMACOGENÉTICA A LA INDIVIDUALIZACIÓN TERAPÉUTICA EN LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA: PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO

I. Badell¹, E. del Río², N. Pardo¹, R. Farré³, M. Torrent¹, G. Fraga¹, S. Brió¹, B. Pineda¹, M. Baiget² y J. Cubells¹

Servicios de ¹Pediatría, ²Genética y ³Farmacia.
Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau.
Barcelona. España.

Introducción: La mejoría de la supervivencia obtenida en los últimos años en los niños afectados de leucemia linfoblástica

aguda (LLA) se basa en la mejoría diagnóstica, la estratificación de los pacientes en grupos de riesgo, el desarrollo de protocolos cooperativos, la mejoría en el soporte y la intensificación del tratamiento, incluyendo el trasplante de progenitores hematopoyéticos. Entre las nuevas terapias se incluyen entre otras, la evaluación de la enfermedad residual mínima y la individualización del tratamiento según la farmacogenética. Se intenta conseguir una adecuación de la intensidad del tratamiento y una disminución de los efectos secundarios, contribuyendo a una mejor calidad de vida. Según un estudio preliminar efectuado en 44 pacientes del protocolo LAL/SHOP-99, la incidencia de mutaciones en el gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) es muy elevada, tal como refieren otros autores. La incidencia del polimorfismo C677T en estado homocigoto es del 18,2% y la del heterocigoto del 45,5%. La incidencia del polimorfismo A1298C en estado homocigoto es del 6,8% y la del heterocigoto del 50%. En los homocigotos y dobles heterocigotos, se estima una actividad de la MTHFR del 30% y en los heterocigotos del 60%, respecto a la actividad de los individuos sin mutaciones.

Caso clínico: Presentamos un niño de 6 años de edad, diagnosticado de LLA-T con clínica de fiebre, dolores óseos y diátesis hemorrágica. Presentaba Hb 11,2 g/dl, leucocitos 28,9 x10⁹/l (10% blastos) y plaquetas 14 x10⁹/l; elevación de uratos y de LDH y masa mediastínica. Mielograma: 90% infiltración blástica con características de L2, según FAB e inmunofenotipo de LLA-T. La citogenética medular mostró t(4;14). No infiltración del SNC. Inició protocolo de LAL/SHOP-2005, con desaparición de blastos en el aspirado medular del día + 14 y remisión al finalizar la inducción, con una ERM de 0,04%. Presentó una elevación de transaminasas transitoria. Con la primera tanda de metotrexato a dosis de 5 g/m², observamos una buena eliminación del mismo. Tras la segunda dosis, presentó una lenta eliminación del metotrexato, desarrollando una insuficiencia renal aguda con concentraciones de creatinina máximas de 142 μ mol/l (3 x N). Se aumentó el aporte de líquidos y la dosis de ácido fólico, iniciando carbón activado para evitar la reabsorción por circulación enterohepática. Presentó así mismo una toxicidad hematológica grave, destacando neutropenia intensa que precisó administración de CSF-G. Tardó 14 días en alcanzar concentraciones no tóxicas de metotrexato (< 0,1 μ mol/l). Efectuado el estudio de mutaciones del gen de la MTHFR, observamos que es doble heterocigoto para las mutaciones del gen de la MTHFR, es decir para el polimorfismo C677T y A1298C. Posteriormente este paciente ha recibido dos administraciones más de metotrexato a dosis reducida de 3 g/m², sin observarse toxicidad. El paciente está en fase de mantenimiento, permaneciendo en remisión completa.

Conclusión: Teniendo en cuenta la alta prevalencia de polimorfismos genéticos del gen de la MTHFR, que condiciona una disminución de actividad enzimática y la posibilidad de realizar el estudio con facilidad en nuestro medio, creemos que el estudio farmacogenético puede ayudarnos a adecuar el tratamiento, es decir, disminuir la toxicidad manteniendo la eficacia.

DESAPARICIÓN DE INHIBIDOR FRENTE A FACTOR VIII TRAS EL TRATAMIENTO CON RITUXIMAB EN UN PACIENTE CON HEMOFILIA A GRAVE

I. Badell¹, J. Mateo², N. Pardo¹, M. Torrent¹, G. Fraga¹, M. Borrell², S. Brió¹, B. Pineda¹, J. Fontcuberta² y J. Cubells¹

Servicios de ¹Pediatría y de ²Hematología. Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

Introducción: El desarrollo de inhibidores frente al factor VIII en la hemofilia constituye una grave complicación. Se observa en el 20-30% de los pacientes con hemofilia moderada y grave. El tratamiento más empleado es la inducción de inmunotolerancia con administración diaria de altas dosis de factor VIII. El 25-35% de los pacientes no responden, presentando hemartrosis frecuentes y riesgo de hemorragia vital. Otra alternativa terapéutica es la inmunosupresión. Recientemente se han empleado con éxito nuevos fármacos en el tratamiento de enfermedades autoinmunes refractarias al tratamiento convencional, como el rituximab que es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 dirigido contra los linfocitos B.

Caso clínico: Presentamos un niño de 7 años de edad, diagnosticado a la edad de 13 meses de hemofilia A grave (nivel de FVIII < 1 UI/dl). Desarrolló un inhibidor tras la primera dosis de factor VIII recombinante con un título de 11,8 U Bethesda (UB). Inició el tratamiento de inmunotolerancia con la administración diaria de 100 UI/kg de factor VIII recombinante a través de un port-a-cath. El reservorio se colocó con el apoyo de administración de factor VII activado. El nivel del inhibidor fluctuó durante los 2 años siguientes entre 0,1 y 29,3 UB, sin clínica hemorrágica significativa. Se cambió el tratamiento sustitutivo a factor VIII humano, con disminución transitoria del inhibidor, que se mantuvo durante 4 años entre 2 y 40 UB. A los 7 años de edad y tras un aumento del inhibidor a 49,8 UB comienzan a aparecer hematomas musculares frecuentes en pantorrillas y antebrazos, que precisan tratamiento con factor VII activado recombinante. Aparte del elevado coste del tratamiento, el paciente y su familia tenían muy limitada su calidad de vida, por la dependencia hospitalaria. Se informó a la familia de la posibilidad del tratamiento con rituximab y tras obtención del consentimiento informado para su uso compasivo, se inició la administración durante 4 semanas de una dosis semanal de rituximab a 375 mg/m²/dosis. Tras la primera dosis, presentó una reacción anafiláctica consistente en prurito, disnea, taquicardia e hipotensión que cedió tras la administración de difenhidramina e hidrocortisona y disminución del ritmo de infusión de rituximab. Los niveles de inhibidor tras las 4 semanas disminuyeron a 1,2 UB y se mantuvieron en valores inferiores a 3 UB durante las 18 semanas siguientes. La cifra total de linfocitos permaneció inalterada en tanto que los linfocitos B fueron indetectables durante este tiempo. Las concentraciones de inmunoglobulinas G, A y M disminuyeron ligeramente, pero permaneciendo en límites normales. No se observó aumento del número de infecciones. La profilaxis con factor VIII se redujo desde 200 UI/kg/ día hasta 50 UI/kg, tres veces por semana. Tras observar un aumento de los linfocitos B, se observó un

incremento del inhibidor a 34,4 UB con reaparición de clínica hemorrágica. Se repitió la tanda semanal de rituximab durante 4 semanas, continuando con una administración mensual y espaciando posteriormente el intervalo de administración hasta llegar a cada 12 semanas, con monitorización del nivel de inhibidor. El paciente está libre de clínica hemorrágica y no se ha observado reaparición del inhibidor, siguiendo el tratamiento con administración de una dosis única de rituximab cada 12 semanas.

Conclusión: Según nuestra experiencia, el tratamiento con rituximab puede ser eficaz en el tratamiento de inhibidores en la hemofilia grave y tras la dosis inicial, debe ser mantenido con la mínima dosis necesaria para la obtención de la respuesta clínico-biológica deseada.

RESPUESTA SATISFACTORIA AL TRATAMIENTO CON RITUXIMAB EN UNA NIÑA CON PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA REFRACTARIA

B. Fríguls Francitorra, F. Almazán Castro y G. Javier Manchón

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

Introducción: El tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) crónica se basa en el uso de corticoides, inmunoglobulinas e inmunosupresores. Recientemente han aparecido nuevos agentes inmunosupresores que han demostrado su eficacia en el tratamiento de la PTI.

Caso clínico: Describimos un caso pediátrico en el que una PTI refractaria ha respondido satisfactoriamente al tratamiento con rituximab. Niña de 2 años de edad diagnosticada de PTI a los 6 meses de vida. Empezó con una diátesis hemorrágica. Plaquetas $4 \times 10^9/l$. Pruebas de coagulación normales. En la médula ósea se observaron megacariocitos en cantidad aumentada, de morfología normal. Se aplicaron distintas pautas de tratamiento: metilprednisolona (oral y en bolo), gammaglobulinas intravenosas a dosis altas, azatioprina y ciclosporina oral. Tras más de un año de evolución, con los tratamientos citados no se consiguió una respuesta hematológica mantenida. Dada la mala respuesta a las terapias antes citadas se administró rituximab intravenoso a 375 mg/m² semanalmente, un total de 4 dosis. El tratamiento con rituximab fue bien tolerado y no se registraron efectos tóxicos inmediatos ni tardíos. El recuento de plaquetas ascendió a $80 \times 10^9/l$, manteniéndose superior a esta cifra después de 5 meses de la infusión de rituximab.

Conclusión: Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 que se une específicamente a los linfocitos B conduciendo a la destrucción de los mismos. Con la eliminación de los linfocitos B cesa la síntesis de anticuerpos; se postula que esta capacidad frena la síntesis de autoanticuerpos patológicos y explicaría su efectividad en el tratamiento de algunas enfermedades autoinmunes. Rituximab puede constituir una opción válida y prometedora para los niños que presentan una PTI refractaria al tratamiento estándar, pudiéndose evitar o al menos retrasar la esplenectomía.

EXPERIENCIA CON RITUXIMAB EN CUATRO PACIENTES CON PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA CRÓNICA

E. Gembero Esarte, T. Molins Castiella, E. Rupérez García, M. Sagaseta de Ilurdoz y J. Molina Garicano
Hospital Virgen del Camino. Pamplona. España.

Introducción: Presentamos los resultados de 4 pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) Crónica, todos mayores de 10 años de edad, tras ser tratados con anticuerpo monoclonal anti-CD20, rituximab.

Casuística: Desde enero de 2003 hasta enero de 2006 hemos revisado 22 PTI, de las cuales siete han evolucionado de forma crónica y cuatro fueron refractarias al tratamiento con gammaglobulinas, metilprednisolona y/o dexametasona. Antes de realizar la esplenectomía se decidió tratar con anti-CD20, 375 mg/m², 4 dosis, una cada semana. La tolerancia al tratamiento ha sido buena. Se monitorizó la cifra de plaquetas, hemoglobina, leucocitos, CD19, CD20 y se pautó profilaxis con gammaglobulina a 400 mg/kg cada 3 semanas según consideraciones actuales. Un paciente está en remisión completa continuada más de 2 años y los otros 3 en remisión parcial sin manifestaciones hemorrágicas.

Comentarios: Se comenzó a utilizar rituximab en linfomas B en adultos y posteriormente se aplicó en procesos autoinmunes tipo anemia hemolítica y trombocitopénica y hoy en día son diversos los protocolos de enfermedad de Hodgkin de predominio linfocitario y linfoma B que contemplan su utilización en niños. Por el momento pensamos que esta opción terapéutica es válida.

Como efecto del tratamiento está confirmada la depleción de linfocitos B, tal y como hemos constatado en nuestros pacientes y el riesgo de procesos infecciosos. En uno de ellos, durante la segunda administración de anti-CD20 presentó una reacción urticarial que cedió al ralentizar el ritmo de infusión.

Creemos que este tratamiento puede permitirnos posponer la esplenectomía, intervención no carente de riesgos en las edades de estos niños, a pesar de la inmunoprofilaxis.

EXPERIENCIA CON MESILATO DE IMATINIB (STI) EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA PHILADELPHIA POSITIVA (LLA-PHI+) EN NIÑOS

A. Galera¹, M. Bermúdez¹, M.ªJ. Ortega¹, M.ªE. Llinares¹, J.I. Ruiz-Jiménez¹, F. Ortuño², E. Barragán³, J.M.ª Hernández-Rivas⁴, T. Olivé⁵ y J.L. Fuster¹

¹Unidad de Oncohematología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. ²Sección de Citología. Servicio de Hemato-Oncología. Hospital Morales Meseguer. Murcia. ³Hospital La Fe. Valencia. ⁴Unidad de Citogenética Oncológica. Centro de Investigación del Cáncer. Universidad de Salamanca. ⁵Unidad de Trasplante Hematopoyético. Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Los resultados del tratamiento de la LLA-Phi + en niños siguen siendo insatisfactorios. El alotrasplante hematopoyético (alo-TPH) es el tratamiento de consolidación preferido aunque sólo una minoría de pacientes dispone de un donante familiar

compatible. La mayor dificultad en el tratamiento de esta enfermedad estriba en la erradicación de la clona leucémica, como queda reflejado en la persistencia del reordenamiento bcr/abl en estos pacientes cuando son tratados con esquemas de quimioterapia convencional. El STI ha mostrado su eficacia en ensayos *in vitro* e *in vivo* aunque su papel definitivo en el tratamiento clínico de estos pacientes no está establecido. Cinco pacientes han sido tratados por LLA-Phi + en nuestra unidad lo que supone un 7,3% del total de casos de LLA. El primer paciente recibió quimioterapia intensiva y alo-TPH a partir de donante no familiar falleciendo a consecuencia de complicaciones del trasplante a los 14 meses del diagnóstico sin alcanzar la remisión molecular. Los 4 pacientes restantes iniciaron tratamiento con STI en nuestro centro entre junio de 2002 y enero de 2006. De éstos, la primera inició su tratamiento con STI tras 60 días desde el inicio de la inducción después de haber precisado intensificación del tratamiento por persistencia de 70% de blastos en el día + 14 y desarrollando como complicación una candidiasis sistémica (neumonía bilateral, candidiasis hepatoesplénica y sinusitis). Alcanzó remisión molecular tras 3 meses de tratamiento con STI combinado a quimioterapia y permaneció 12 meses más en remisión molecular en monoterapia con STI debiendo abandonar durante este intervalo la quimioterapia por deterioro clínico secundario a su complicación infecciosa. Fue sometida más tarde a alo-TPH permaneciendo actualmente en remisión tras 45 meses de seguimiento. La segunda paciente recibió STI a partir del séptimo día de inducción documentando remisión molecular en el día + 14 y permaneciendo en remisión hasta la actualidad (seguimiento: 9 meses). Dos pacientes acudieron a nuestro centro en situación avanzada (primera y segunda recidiva medular tras quimioterapia convencional), ambos recibieron poliquimioterapia intensiva combinada con STI alcanzando recientemente la remisión molecular tras 12 y 5 semanas de tratamiento, respectivamente. En nuestra experiencia el STI se ha mostrado altamente eficaz para el tratamiento de la LLA-Phi+, logrando la remisión molecular en los 4 pacientes tratados, en uno de ellos tras sólo 14 días de tratamiento y en otros dos incluso en situación avanzada (recidiva medular precoz). STI permitió interrumpir la quimioterapia en una paciente complicada con candidiasis sistémica con grave deterioro clínico.

UTILIZACIÓN DE ANTI CD-20 (RITUXIMAB) EN EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE

A. Català-Temprano, I. Alcorta, S. Rives Solà, T. Toll Costa, E. Tuset Andujar y J. Estella Aguado
Corporació Sanitària Hospital Sant Joan de Déu-Clinic. Universitat de Barcelona. España.

Introducción: El anticuerpo anti-CD20 se ha utilizado inicialmente en LNH de estirpe B y posteriormente se ha implementado como tratamiento de segunda línea en varias enfermedades de base inmunológica.

Este anticuerpo induce una depleción de los linfocitos B por distintos mecanismos. Su utilización en la anemia hemolítica autoinmune es relativamente reciente y las series pediátricas, especialmente en niños menores de 2 años, son muy escasas.

En el presente trabajo analizamos 3 casos de anemia hemolítica autoinmune, dos de ellos menores de un año, en el que se utilizó con éxito el anti-CD20 como tratamiento de rescate.

Paciente 1: Paciente de 11 meses, sin antecedentes, traído a urgencias por palidez y febrícula de 48 h de evolución. Exploración física: palidez y subictericia. No visceromegalias. Analítica ingreso: Hb: 4,8; Hto: 14%; haptoglobina: < 80 mg/l; Bilirrubina ind: 1,5 mg/dl; LDH: 1.075. TAD (IgG) y TAI positivos. OD: anemia hemolítica autoinmune. Respuesta favorable al tratamiento corticoideo y con inmunoglobulinas. A los 4 meses reingresa por anemia presentando resistencia al tratamiento con inmunoglobulinas y se administran 4 dosis de rituximab en 4 semanas (375 mg/m²/semana). Profilaxis con inmunoglobulinas durante 6 meses y cotrimoxazol. Hemoglobina estable en todo momento en los 2,5 años posteriores.

Paciente 2: Paciente de 3 meses previamente sana traída a urgencias por coloración amarillenta y astenia de 12 h de evolución. Exploración física: palidez y subictericia. No visceromegalias. Analítica ingreso: Hb: 5; bilirrubina ind: 4,5; LDH: 1.003; TAD (IgG) y TAI positivos. OD: anemia hemolítica autoinmune. Respuesta favorable con corticoides e inmunoglobulinas. Al mes y medio reingresa por anemia resistente a corticoides e inmunoglobulinas. Administración de 4 dosis de rituximab en 4 semanas. Profilaxis con inmunoglobulinas. Hb mantenida por encima de 10 en los últimos 2 años.

Paciente 3: Paciente de 13 años traída a urgencias por fiebre y astenia de unas 24 h de evolución. Antecedente de LNH fuera de tratamiento. 6 ciclos CHOP (última tanda hace 8 meses). Exploración física: palidez cutáneo mucosa. No visceromegalias. No adenopatías periféricas. Analítica ingreso: Hb: 6,7; LDH: 637; bilirrubina ind: 6,5; TAD y TAI positivos. Haptoglobina: < 80. RM abdominal y estudio con galio negativos. OD: anemia hemolítica autoinmune. Respuesta favorable a las inmunoglobulinas y corticoides. A los 2 meses reingresa por mal estado general secundario a hemólisis sin respuesta a corticoides ni inmunoglobulinas. Se administran 4 dosis de rituximab. Se administra cotrimoxazol e inmunoglobulinas profilácticas. Recaída con anemia hemolítica a los 6 meses. Resistente al tratamiento con prednisona e inmunoglobulina. Se administran 4 dosis de rituximab con respuesta favorable. Estable hematológicamente en los últimos 8 meses.

Conclusiones: La utilización del anti-CD20 en las anemias hemolíticas autoinmunes supone un tratamiento más específico y con menos efectos secundarios que los empleados clásicamente.

Destacamos la eficacia y seguridad de este fármaco en pacientes mal respondedores a los tratamientos habituales que ha inducido una respuesta completa y duradera en los primeros 2 pacientes y en el tercero tras una segunda tanda.

No se constata ningún efecto adverso en nuestros pacientes a pesar de que los dos primeros son de muy corta edad.

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNE INDUCIDA POR GLUCURÓNIDO DE PARACETAMOL

A.I. Benito¹, D.W. Bougie², L.I. Sánchez-Abarca³, V. Murga¹, R. Torres¹, G. Mateos¹ y R.H. Aster²

¹Sección de Hemato-Oncología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Salamanca. ²Blood Research Institute. Medical College of Wisconsin. Milwaukee, WI, USA; ³Laboratorio de Terapia Celular. Departamento de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca. España.

Objetivos: Describir el caso de una paciente que se presenta inicialmente con una púrpura trombocitopénica idiopática, siendo posteriormente diagnosticada, tanto por el cuadro clínico como por los estudios de laboratorio, de trombocitopenia inmune inducida por drogas (TIID) secundaria a la sensibilización a uno de los dos metabolitos activos *in vivo* más importantes del paracetamol, el conjugado glucurónico.

Paciente, material y métodos: *Caso clínico:* Paciente de 3 años de edad que consulta en el servicio de urgencias de nuestro centro por febrícula, petequias y trombocitopenia (60.000 × 10⁹/ml plaquetas). El control analítico 48 h después muestra recuperación de la cifra de plaquetas sin tratamiento. Posteriormente la paciente presenta otros dos episodios de trombocitopenia (< 20.000 × 10⁹/ml plaquetas) y petequias, ambos precedidos de un proceso febril tratado de manera sintomática con dosis terapéuticas de paracetamol y que se recuperan de manera espontánea en menos de 72 h.

Estudios de laboratorio: Mediante citometría de flujo se demuestra la presencia de un anticuerpo tipo IgG a un título muy elevado (> 1/100) en presencia de glucurónido de paracetamol a concentraciones tan bajas como 0,1 µg/ml. No se detectaron en el suero de la paciente anticuerpos reactivos contra las plaquetas en presencia de sulfato de acetaminofeno. Mediante el test de ELISA modificado con captura antigénica (Modified Antigen Capture ELISA, MACE) se identificó la glucoproteína GPIIb/IIIa de la membrana plaquetaria como la diana específica de dicho anticuerpo.

Conclusiones: Estos hallazgos indican que el glucurónido de paracetamol debe añadirse a la lista de metabolitos farmacológicos que pueden causar TIID. Los conjugados de glucurónido de varios fármacos parecen especialmente propensos a inducir sensibilización causante de TIID.

INMUNOTERAPIA ADOPTIVA EN LEUCEMIAS AGUDAS ALTO RIESGO

A. Pérez Martínez, M.A. Díaz, M. González Vicent, A. Lassaleta Atienza, J. García-Catro, T. Contra Gómez, L. Madero López y M. Ramírez Orellana

Servicio de Onco-Hematología y Trasplante Hematopoyético. Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid. España.

Introducción: El efecto injerto contra leucemia (EIL) del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) se está desarrollando en el momento actual a la luz de los buenos resultados obtenidos en adultos con leucemia mieloide crónica mediante inmunoterapia adoptiva con infusión diferida de linfocitos donante (DLI).

Objetivo: Inducir quimerismo mixto hematopoyético (QMH) como estrategia para evitar la enfermedad injerto contra huésped (EICH) y plataforma para desarrollar EIL con DLI.

Pacientes y método: Un total de 19 pacientes con leucemias agudas de alto riesgo (12 LLA y 7 LMA) reciben un TPH de sangre periférica movilizada (12 familiares y 7 no relacionados) mediante acondicionamiento de intensidad reducida (AIR) basado en fludarabina-alquilante y depleción leucocitaria (DLT) mediante selección de células CD34+ con sistema CliniMACS® (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany) e infusión de 50.000 CD3/kg.

Resultados: Con una mediana de seguimiento de un año postrasplante, la SLG = 82 ± 9 , la SLE = 60 ± 12 , MRT = 5%, EICH aguda = 5%, EICH crónica 14%, la incidencia de fallo de injerto primario 0%, la incidencia de fallo de injerto secundario 21%, infecciones virales 50%, bacterianas 14%, fúngicas 0%. La reconstitución inmunológica fue precoz y el estado de QMH se alcanzó en todos los pacientes. Tanto la cinética de QMH como de reconstitución inmune fue estadísticamente significativa en los pacientes que recayeron frente a los que no lo hicieron.

Conclusiones: El TPH con AIR y DLT con selección CD34+ y DLI es un procedimiento bien tolerado clínicamente con escasa morbimortalidad (EICH) permitiendo QMH y desarrollo EIL mediante DLI.

TRATAMIENTO ERRADICADOR DEL *HELICOBACTER PYLORI* EN PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNE (PTI) CRÓNICA

R. Reques Cosme, E. Aleo Luján y C. Gil López

Servicio de Pediatría. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

Introducción: En niños tan sólo un 10-20% de los casos de PTI se cronifican, es decir, presentan evoluciones que superan los 6 meses de trombocitopenia. Estudios realizados principalmente en adultos han observado una asociación entre la PTI y la infección por *Helicobacter pylori*, así como una mejoría en el recuento plaquetario tras la erradicación de la bacteria en estos pacientes. Aunque la patogénesis de la asociación de la PTI con la infección con *H. pylori* no está todavía bien definida, el mecanismo más plausible es una reactividad cruzada entre las Ig asociadas a plaquetas y la proteína CagA del *Helicobacter*.

Caso clínico: Varón de 7 años de edad remitido a nuestras consultas de Hemato-Oncología con el diagnóstico de PTI crónica (trombocitopenia de 6 meses de evolución con recuento plaquetario al diagnóstico de 15.000 plaquetas/ μ l, aspirado de médula ósea compatible con PTI y tratamiento con dos ciclos de corticoterapia a 15 y 4 mg/kg/día, respectivamente, durante un mes. Posteriormente no recibe tratamiento alguno. A los 2 años de evolución presenta episodio de orinas hemáticas que se acompañan a la exploración de ictericia y palidez cutáneo-mucosa, sopro II/VI y hepatomegalia a 2 cm. Se realiza hemograma donde se observa Hb de 6,3 g/dl y plaquetas de 278.000/ μ l sospechándose anemia hemolítica que se confirma con la presencia de anticuerpos calientes IgG positivos, Coombs directo positivo, Coombs indirecto con H1 positivo y H2 negativo y crioglobulinas negativas. Se inicia tratamiento con corticoterapia oral a

2 mg/kg/día durante 4 semanas y descenso progresivo con normalización de parámetros analíticos y negativización de autoanticuerpos y Coombs directo. A los 3 años y 9 meses de evolución de su enfermedad en hemograma de control presenta descenso de las 3 series sanguíneas (leucopenia de 1.300/l con neutrófilos totales de 600/l, anemia con Hb de 10,8 g/dl y plaquetopenia de 23.000/ μ l con una exploración dentro de límites normales salvo la presencia de petequias aisladas. Se realiza nuevo aspirado de médula ósea donde se observa destrucción periférica de plaquetas y neutropenia de probable origen inmune. Cursa con frecuentes episodios de trombocitopenia con recuentos plaquetarios menores de 20.000/l que se tratan con gammaglobulina intravenosa o corticoterapia oral (según protocolo).

Debido a persistencia de un dolor abdominal inespecífico asociado a la emergente relación de PTI crónica con infección por *H. pylori* se realizan anticuerpos antihelicobacter y test de la ureasa en aliento espirado que resultan positivos y se inicia tratamiento con triple terapia (OCA) sin respuesta en la trombocitopenia y con persistencia de test de ureasa en aliento positivo. Pendiente de nueva respuesta tras un segundo ciclo de erradicador para *Helicobacter* así como la evolución de sus citopenias autoinmunes.

Discusión: Los estudios realizados en este sentido son todavía escasos y fundamentalmente en adultos con PTI crónica. La variabilidad en los factores genéticos del huésped y factores de la propia bacteria (según cepa) puede hacer que las respuestas observadas al tratamiento erradicador sean tan variables.

DIAGNÓSTICO GENÉTICO PRECOZ DE LA HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA EN LA EDAD PEDIÁTRICA

N. Naut, C. Beléndez, P. Galarón, E. Cela, C. Mata, M. Cantalejo, E. Nogueira¹ y C. Gasmel¹

Hospital Infantil Gregorio Marañón. Servicio Oncohematología.

¹Laboratorio Megalab.

Objetivos: La hemocromatosis hereditaria tipo 1 (HH), definida como una alteración genética asociada con el gen *HFE* localizado en el cromosoma 6 que afecta el metabolismo del hierro produciendo un aumento del depósito de ese mineral en los tejidos; es el más común desorden genético descrito entre individuos de ascendencia europea. De un 85 al 90% de los pacientes del norte de Europa con diagnóstico de HH son homocigotos para la mutación C282Y. El cuadro clínico es variable y no hay un tratamiento curativo. Nuestro objetivo es destacar la importancia de un diagnóstico precoz, a fin de vigilar el curso de la aparición de los síntomas en la edad adulta y de esta manera reducir el riesgo de mortalidad con la instauración a tiempo, del tratamiento adecuado.

Material y métodos: Desde el año 2003 hasta el año 2005 se han estudiado en nuestra institución 16 pacientes de origen español por sospecha de HH debido a historia familiar de HH, salvo en un caso que se estudió por aumento de ferritina. El diagnóstico se ha realizado mediante el análisis molecular de polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP) para las mutaciones C282Y, H63D y S65C del gen *HFE*, confir-

mándose dicha alteración en 14 pacientes (88%), siendo los mismos objeto de la revisión.

Resultados: De los 14 pacientes evaluados, 4 mujeres (29%) y 10 varones (71%) con una mediana de edad de 8 años (rango: 2 meses a 18 años) se obtuvieron los siguientes resultados: 7 heterocigotos para la mutación H63D (50%), 5 heterocigotos para la mutación C282Y (36%), un doble heterocigoto para la mutación H63D/C282Y (7%) y un paciente homocigoto para la mutación H63D. Los 2 pacientes con estudio normal se han excluido del análisis (12,5% del total). El índice de saturación de transferrina era normal en los 14 pacientes (primer parámetro que se altera en el desarrollo de la enfermedad) y la ferritina estaba aumentada en un caso (heterocigoto H63D), no presentando ningún otro signo de la enfermedad.

Entre las patologías relevantes recogidas en los antecedentes familiares destaca la historia de diabetes mellitus (4 casos), hepatocarcinoma (2 casos), cardiopatía isquémica (2 casos) y hepatopatía/cirrosis (2 casos).

Conclusión: La hemocromatosis es una enfermedad rara en niños, y salvo en la HH tipo 2a y 2b o HH juvenil, los síntomas no son evidentes hasta la cuarta o quinta década de la vida por lo que, los antecedentes familiares son la principal motivación para el estudio de los mismos.

La mutación del gen *HFE* más frecuente en nuestro grupo de estudio fue la H63D, dato que no coincide con las series publicadas sobre el norte de Europa, pero el tamaño de la muestra es pequeño.

Lo más importante en estos pacientes es la detección precoz (antes de la edad adulta) dado que el tratamiento de la HH en gran medida se basa en la prevención. Creemos razonable la detección precoz de los pacientes con HH, destacando la importancia de incidir sobre factores lesivos evitables (alcohol, suplementos de hierro, transfusiones) y ofrecer un seguimiento adecuado antes de la aparición de la enfermedad, con la finalidad de instaurar un tratamiento efectivo y a tiempo que contribuya a prolongar y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

TRANSPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN HEMOPATÍAS

E. Urrutia Maldonado¹, C. Briales Casero¹, M.J. Moreno García¹, A. Pérez Aragón¹, E. del Moral Romero¹ y A.M. Martínez Rubio²

¹Unidad de Oncohematología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. ²Unidad de Oncohematología Pediátrica. Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid. España.

Introducción: El trasplante de progenitores hematopoyéticos se ha convertido en la actualidad en una modalidad terapéutica útil, en ocasiones única, para una gran variedad de enfermedades como hemopatías malignas, anemias aplásicas, inmunodeficiencias y gran número de tumores sólidos. Presentamos 2 casos clínicos en los que se ha aplicado esta técnica con éxito, consiguiendo en ambos una mejor calidad de vida.

Caso 1: Paciente de 2 años con síndrome polimalformativo (asimetría del maxilar inferior, estenosis del CAE izquierdo, hipoplasia del primer dedo de la mano izquierda, riñón en L con RVU grado III, CIV muscular). Acude a urgencias por síndrome

febril y aparición de hematomas, evidenciándose una pancitopenia periférica. Se realiza aspirado medular: celularidad global escasa sin células blásticas, cariotipo 46XX sin alteraciones genéticas numéricas ni estructurales; biopsia medular: aplasia grado III. En el resto de exámenes realizados, incluyendo estudio inmunológico, no se obtienen datos patológicos. Ante la sospecha de anemia de Fanconi se realiza test de fragilidad cromosómica que resulta positivo, y se envía muestra para estudio genético al Hospital Ramón y Cajal y al centro CIEMAT. El gen mutado es el conocido como *FANC-a*. El donante de progenitores hematopoyéticos en este caso fue la madre de la paciente (HLA compatible).

Caso 2: Lactante de 2 meses estudiado por palidez cutáneo-mucosa y antecedentes familiares de B-talasemia. El estudio de anemias detectó microcitosis y anisocromía, y el análisis genético determinó que el paciente era homocigoto para la mutación IVS1: 110 (G-A). La madre, el padre y los 3 hermanos del paciente resultaron heterocigotos para la misma mutación. Tras el diagnóstico se lleva a cabo el trasplante de progenitores obtenidos de la médula ósea de hermano HLA idéntico e isogrupo sanguíneo, portador de rasgo talasémico. El paciente no precisa en la actualidad transfusiones sanguíneas.

Discusión: 1. El avance de las técnicas de trasplante de progenitores en la actualidad hace posible la supervivencia a largo plazo de pacientes con hemopatías graves, mejorando así mismo su calidad de vida al permitir que estos pacientes no dependan de transfusiones periódicas. 2. El importante desarrollo del diagnóstico genético permite un diagnóstico más precoz de todas aquellas enfermedades cuya única posibilidad terapéutica es el trasplante de progenitores, facilitando esta técnica en etapas precoces de la vida.

TOXICIDAD EN EL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DEL PROTOCOLO LAL/SHOP-2005. ESTUDIO FARMACOGENÉTICO PRELIMINAR

I. Badell, E. del Río¹, M. Baiget¹, J. Estella, R. Fernández-Delgado, G. Javier, A. Verdeguer, E. Bureo, J.M. Couselo, P. García-Miguel, P. Gómez, J.M. Indiano, B. López-Ibor, M. Melo, J. Molina, M.J. Moreno, A. Muñoz, A. Navajas, J. Cubells, por el Grupo español SHOP para el estudio y tratamiento de la leucemia y el linfoma en el niño

¹Servicio de Genética del Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

Introducción: En los últimos años se ha conseguido una mejora de la supervivencia en los niños afectados de leucemia linfoblástica aguda. Como nueva terapia, consideramos el estudio farmacogenético con el que se pretende individualizar el tratamiento para conseguir una adecuación de su intensidad, así como una disminución de efectos secundarios, contribuyendo a una mejor calidad de vida. Existe escasa información en la literatura especializada respecto a la relación de estos polimorfismos con la toxicidad.

Pacientes y métodos: En 44 pacientes incluidos en el protocolo LAL/SHOP-99, se han estudiado: 1. Las variantes alélicas del gen tiopurinmetil transferasa (TPMT), relacionadas con el metabolismo de la mercaptopurina. 2. Las variantes alélicas del gen

metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), implicadas en el metabolismo del metotrexato. En el caso del genotipo relativo al gen *MTHFR*, se han considerado dos grupos de pacientes relacionados con distinta expresión del gen y por tanto actividad enzimática. El grupo de alta expresión del gen lo constituyen pacientes sin mutaciones o heterocigotos para una de las dos mutaciones. El grupo de baja expresión reúne a los pacientes homocigotos para una mutación o dobles heterocigotos para cada una de las dos mutaciones estudiadas. En los homocigotos y dobles heterocigotos, se estima una actividad de la MTHFR del 30% y en los heterocigotos del 60%, respecto a la actividad que presentan los individuos sin mutaciones. En todos los pacientes se han evaluado además las variables clínicas relativas a toxicidad del tratamiento de mantenimiento.

Resultados: En el estudio efectuado sobre 44 pacientes del grupo LAL/SHOP-99, destacamos: 1. La incidencia de heterocigotos en el gen *TPMT* es del 9%, dos resultaron portadores del alelo *TPMT**2 (G 238 C) y otros dos resultaron portadores del alelo *TPMT**3 (G 460 A; A 719 G). 2. La incidencia de mutaciones en el gen metilentetrahidrofolato reductasa (*MTHFR*) es muy elevada. La incidencia del polimorfismo C677T en estado homocigoto es del 18,2% y la del heterocigoto del 45,5%. La incidencia del polimorfismo A1298C en estado homocigoto es del 6,8% y la del heterocigoto del 50%. Se han definido dos genotipos en 43 pacientes: grupo de alta expresión constituido por 21 pacientes (48,8%) y el de baja expresión por 22 pacientes (51,2%). En la relación entre genotipo *TPMT* y la toxicidad entre pacientes con genotipo no mutado y mutado, no se observan diferencias significativas, aunque sí tendencia a una mayor toxicidad en pacientes con el gen mutado. La toxicidad global 67% frente a 75% (no mutado frente a mutado) ($p = 1$). En la relación entre genotipo *MTHFR* y la toxicidad entre pacientes con alta o baja expresión del gen, no se observan diferencias significativas, pero sí una tendencia a mayor toxicidad en los pacientes con baja expresión del gen *MTHFR*. La toxicidad global 62% frente a 73% (alta frente a baja) ($p = 0,5$).

Conclusión: En este estudio preliminar se ha estudiado en nuestro medio la incidencia de polimorfismos de los genes *TPMT* y *MTHFR*, ambos implicados en la fase de mantenimiento del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. Destacamos la incidencia elevada de polimorfismos del gen *MTHFR*. A pesar de no observarse diferencia significativa, se observa una tendencia en que los genotipos mutados se asocien a una mayor toxicidad, reducción de la dosis del tratamiento e inclusive suspensión del mismo. Estudios futuros pueden ayudarnos a confirmar estos resultados preliminares.

ÉXITO DEL EMPLEO DE RITUXIMAB EN NEUMONÍA INTERSTICIAL LINFOIDE

M. Baro, I. Hernández, J. López, J.L. Vivanco y C. Melero

Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Introducción: El rituximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 que se ha utilizado con éxito en el tratamiento de hemopatías malignas de células B, enfermedades reumáticas y

trastornos autoinmunes. Presentamos un paciente diagnosticado de inmunodeficiencia compleja (IC), tratado con rituximab.

Objetivo: Descripción de una nueva indicación de rituximab.

Caso clínico: Varón de 17 años de edad que fue diagnosticado en otro centro de púrpura trombocitopénica idiopática a los 8 años. Entre sus antecedentes familiares destaca la presencia de al menos 3 casos de inmunodeficiencia variable común (IVC). Inicialmente recibió tratamiento con esteroides, con respuesta completa. A la edad de 12 años presenta una recaída tratada con gammaglobulina intravenosa con respuesta parcial. A los 12,5 años es visto en nuestra unidad por primera vez por trombocitopenia (20.000 plaquetas), tratándose con gammaglobulina mensual, manteniendo cifras de plaquetas entre 10 y 70.000/ μ l. Dos años después se añade una neutropenia también mediada por mecanismo inmune.

A la edad de 16 años presenta un cuadro de tos y disnea progresiva de un mes de evolución. La TC de tórax mostró afectación retículo nodular difusa en ambos campos pulmonares y el estudio de función pulmonar reveló un patrón restrictivo con disminución muy marcada de la capacidad vital funcional. Los estudios inmunológicos mostraban linfopenia global con inversión del cociente CD4/CD8. En ausencia de comprobación anatomopatológica por el elevado riesgo de sangrado, se etiquetó el cuadro como neumonía intersticial linfóide (NIL). Se administró rituximab (375 mg/m², semanal durante 4 semanas). Tras el tratamiento, el paciente presentó una respuesta discreta y transitoria en la cifra de plaquetas, sin mejoría en la neutropenia. Sin embargo, desaparecieron los síntomas respiratorios y las lesiones pulmonares descritas y se comprobó la normalización de la función pulmonar, persistiendo la respuesta 18 meses después.

Comentario: La NIL es una proliferación difusa benigna de tejido linfóide en el pulmón, de origen desconocido. Se ha asociado a la infección VIH y la IVC.

El tratamiento más estandarizado consiste en la administración de corticoides sistémicos. El pronóstico es ominoso, falleciendo el 33-55% de los pacientes a los 5 años del diagnóstico.

Conclusión: Describimos el éxito del empleo de rituximab en un paciente con probable NIL, en el seno de una IC, en el que se objetivó una respuesta clínico-radiológica completa continuada, aplicación de rituximab previamente no contemplada en la literatura especializada.

TROMBOCITEMIA ESENCIAL EN PEDIATRÍA: TRATAMIENTO CON ANAGRELIDE

J.L. Dapena, A. Llord, P. Bastida, A. Morales, C. Díaz de Heredia y J. Sánchez de Toledo i Codina.

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

Introducción: La trombocitemia esencial (TE) es un síndrome mieloproliferativo crónico. La prevalencia es de 0,09 casos por millón de niños entre 0 y 16 años. La cefalea es el síntoma clínico más descrito. Existe una incidencia aumentada de fenómenos trombóticos graves (15%), hemorrágicos moderados-graves (10%) y leves (15%). Las indicaciones de tratamiento son

discutidas, existiendo como opciones la hidroxiurea y el anagrelide. Anagrelide es una imidazoquinazolina que tiene un efecto de inhibición de la maduración medular de los megacariocitos y un efecto antiagregante plaquetario.

Material y métodos: Revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de TE en nuestro Centro entre los años 1997-2006. Se utilizaron los criterios diagnósticos de TE descritos por el Polycythemia Vera Study Group (1997). En todos los casos se practicaron los siguientes estudios: hemograma y fórmula leucocitaria (paciente y familiares de primer grado), PCR, VSG, metabolismo del hierro, estudio básico de coagulación, serologías virales, parásitos, dosificación de vitamina B₁₂, ecografía abdominal, radiografía pulmonar, aspirado de médula ósea, citogenética convencional, reordenamiento *bcr/abl*, cultivo de progenitores hematopoyéticos, biopsia ósea, dosificación de trombopoyetina y estudio de agregación plaquetaria. Se administró tratamiento con anagrelide a dosis de 1 mg/día dosis inicial (modificándola en función de la respuesta) y monitorización de efectos secundarios atribuibles al fármaco.

Resultados: Se han diagnosticado 4 pacientes. Todos ellos de sexo femenino. El rango de edad oscilaba entre 4 y 13 años. El síntoma clínico más frecuente en nuestras pacientes fue la cefalea (3/4). Una paciente presentó epistaxis. En todas, la cifra de plaquetas al diagnóstico fue superior a $1.500 \times 10^9/l$. Las 4 pacientes recibieron tratamiento con anagrelide, requiriendo dosis entre 1-3 mg, para conseguir un descenso eficaz de la cifra plaquetas ($400 \times 10^9/l$), y desaparición de la sintomatología clínica. Ninguna paciente ha presentado fenómenos hemorrágicos/trombóticos durante el tratamiento. No se han objetivado efectos secundarios asociados al fármaco. Disponemos de datos de seguimiento de hasta 6 años.

Conclusiones: Anagrelide es una opción de tratamiento útil en la TE, obteniéndose una reducción de la cifra de plaquetas en un período de 2 semanas-4 meses, en nuestra serie. No se han descrito efectos secundarios atribuibles al fármaco, en nuestras pacientes. Se precisan estudios cooperativos internacionales, en la población pediátrica, para poder establecer indicaciones claras de tratamiento de estos pacientes.

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE REFRACTARIA. TRATAMIENTO CON RITUXIMAB

M. Mesa¹, M.S. Maldonado¹, M. Hernandez-Jodra² y A. Muñoz¹

Servicios de ¹Pediatría y ²Hematología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

Introducción: La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) en la infancia puede presentar un curso crónico y refractario al tratamiento convencional. La esplenectomía supone un grave riesgo de sepsis fulminante por gérmenes encapsulados. El rituximab, anticuerpo monoclonal anti-CD20, ha sido empleado en casos de AHAI de evolución crónica, por su acción específica frente a los linfocitos B CD20, a los que se implica en la patogenia de la enfermedad.

Caso clínico: Un varón de 12 años sin antecedentes personales ni familiares de interés presentó un cuadro de ictericia generalizada, palidez y orina intensamente colúrica. Se objetivó

anemia normocítica y normocroma, bilirrubinemia total de 2,26 mg/dl de predominio indirecto y haptoglobina de 1 mg/dl. El test de Coombs directo demostró positividad por autoanticuerpos IgG con especificidad anti-e más poliaglutinina y C3 y el test de Coombs indirecto fue también positivo. Diagnosticado de anemia hemolítica autoinmune fue tratado con corticoides, evolucionando a la cronicidad en brotes corticodependientes por lo que se alternó su aplicación con la de gammaglobulina intravenosa durante 2 años, persistiendo en todo momento la positividad a los test de Coombs. A los 14 años de edad se efectuó esplenectomía seguida de prevención vacunal y antibiótica. A los 2 meses de la esplenectomía reapareció un cuadro de hemólisis y anemia, tratado nuevamente con corticoides. Posteriormente se decidió la administración de rituximab a la dosis de 375 mg/m²/semanal durante 4 semanas. Los controles posteriores han demostrado hasta el presente la normalidad de los recuentos de los linfocitos B CD20 y CD19. Los test de Coombs directo e indirecto han permanecido también positivos. Sin embargo, el paciente permanece asintomático y sin crisis hemolíticas 20 meses después de la administración de rituximab.

Conclusiones: En nuestro caso, la administración de rituximab se ha mostrado eficaz en un caso de AHAI crónica tras esplenectomía. La normalidad en los recuentos de linfocitos CD20 y CD19 tras su aplicación, ya observada previamente, puede sugerir la existencia de clones linfocitarios anómalos destruidos por el rituximab, con conservación de los clones normales.

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA CRÓNICA TRATADA CON RITUXIMAB

J.L. Arana¹, M. Alegre Viñas¹, M.S. Maldonado Regalado¹,
E. Roldan² y A. Muñoz¹

Servicios de ¹Pediatría y ²Inmunología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

Introducción: La púrpura trombocitopénica crónica infantil constituye en la actualidad un grave problema terapéutico. Los pacientes que evolucionan hacia la corticorresistencia y/o gammaglobulina-resistencia, sólo tenían en el pasado como alternativa terapéutica la esplenectomía, terapia de elevado riesgo en la infancia. El rituximab, anticuerpo monoclonal anti-CD20 ha sido recientemente empleado en estas situaciones.

Caso clínico: Niña diagnosticada a los 10 años de edad en otro centro de púrpura trombocitopénica inmune y tratada con corticoides, evolucionando hacia la cronicidad. Tras un año de tratamiento es remitida a nuestro hospital. A su ingreso presentaba una trombocitopenia de 9.000 plaquetas/ μ l, siendo normales el resto de las series hematopoyéticas. Los anticuerpos antiplaquetarios y los Coombs directo e indirecto eran negativos, así como la serología a virus. A su ingreso se reinició pauta de corticoides alternando con gammaglobulina intravenosa. La cifra de plaquetas nunca superó a 150.000/ μ l, presentando periódicamente episodios de trombocitopenia grave (plaquetas < 20.000/ μ l) y fenómenos hemorrágicos moderados. Ante ello, a los 3 años del diagnóstico se decide utilizar rituximab a la dosis de 375 mg/m² semanal durante 4 semanas. Las poblaciones linfocitarias B que eran normales antes del tratamiento con rituximab

se volvieron indetectables al final del mismo y hasta la actualidad, 5 meses más tarde. La cifra de plaquetas, que era de 19.000/ μ l al iniciar el tratamiento se elevó hasta 300.000/ μ l tras la primera dosis de rituximab, manteniéndose en ese nivel 5 meses más tarde.

Conclusión: La utilización de rituximab ha confirmado su eficacia en este caso de púrpura trombocitopénica crónica refractaria al tratamiento convencional, aunque el tiempo de observación es todavía corto.

PLAQUETOPENIA REFRACTARIA. FRACASO DE TERAPIA CON ANTI-CD20

J.A. Salinas, M. Guibelalde, N. Nieto y M. García Arias.

Unidad de Hemato-Oncología Infantil. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca. España.

Introducción: Las trombocitopenias crónicas idiopáticas, son debidas la mayor parte de los casos a la producción de autoanticuerpos que inducen la destrucción de las plaquetas. Aunque el tratamiento convencional está basado en el uso de corticoides y la esplenectomía, han aparecido nuevos tratamientos con la intención de mejorar la respuesta en casos refractarios. Rituximab es un anticuerpo monoclonal que se une específicamente al antígeno de membrana CD20. La consecuencia es la depleción de los linfocitos B y por tanto disminución de la producción de autoanticuerpos. En general es bien tolerado, no presentando efectos secundarios importantes. En la literatura especializada existen casos de respuesta favorable a este fármaco, como en trombocitopenias refractarias o en síndrome de Evans. A continuación presentamos el caso de una trombocitopenia que no experimentó mejoría tras su administración.

Caso clínico: Niña de 12 años que ingresa por púrpura generalizada y sangrado en cavidad oral de 24 h de evolución. Afebril. Refiere cuadro catarral una semana antes. Como antecedente de interés presentó trombocitopenia hace 4 años (cifra mínima 56.000) pero se perdió seguimiento. En la exploración física tiene petequias en miembros superiores e inferiores y lesiones hemorrágicas en cavidad oral, no esplenomegalia ni adenomegalias, resto exploración normal. Se realiza de urgencia Hemograma presentando plaquetopenia (1.000/ μ l), con resto de series hematológicas normales. Test de Coombs directo negativo, coagulación normal y extensión de sangre periférica que descarta la presencia de blastos. Se completa el estudio con radiografía de tórax y ecografía de abdomen normales. Serologías (hepatitis A y C, parvovirus, VIH, VEB, CMV) negativas, salvo anti-HBc y anti-HBs positivos. Serologías de enfermedad reumática negativas. Ante el diagnóstico de PTI aguda o reagudización de PTI crónica se inicia tratamiento con gammaglobulina a 0,8 g/kg, sin respuesta en la cifra de plaquetas. Se realiza mielograma que muestra hiperplasia megacariocítica sin otros hallazgos y se inicia tratamiento con corticoides a 2 mg/kg/día que se mantiene 2 semanas sin ascenso de plaquetas, por lo que se suspenden y se administran bolos de metilprednisolona a 30 mg/kg 3 días. Cifra de plaquetas al finalizar los bolos de corticoides inferior a 10.000/ μ l. Al ser la paciente Rh(+) se administra gammaglobulina anti-D con fracaso de respuesta. A continuación recibe

2 dosis de vincristina semanales y dado el fracaso terapéutico se plantea el uso de rituximab. Previo a su administración presenta cuadro de anemización con aumento de bilirrubina y Coombs positivo (síndrome de Evans). Pauta de rituximab: 375 mg/m² semanal, 4 dosis con profilaxis antibiótica. Control inmunológico durante el tratamiento: depleción de linfocitos B tras la primera dosis y no hipogammaglobulinemia. Cifra de plaquetas tras 6 semanas de tratamiento inferior a 10.000, recupera cifra de hemoglobina tras la primera dosis del fármaco. Asumiendo el fracaso de la terapia inmunológica se realiza esplenectomía con cifra de plaquetas a los 4 días alrededor de 35.000/ μ l.

Conclusión: La aparición de nuevas terapias inmunológicas supone una esperanza en el tratamiento de citopenias refractarias, aunque en nuestro caso no hubo buena respuesta. La tolerancia al fármaco fue buena y no se presentaron complicaciones graves.

INFLIXIMAB COMO TRATAMIENTO DE BRONQUIOLITIS OBLITERANTE EN PACIENTE AFECTADA DE ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED POSTRASPLANTE ALOGÉNICO DE MÉDULA ÓSEA: A PROPÓSITO DE UN CASO

F. Almazán, M. Forns, B. Friguls, G. Javier y C. Rodrigo

Unidad de Oncohematología pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

Introducción: La bronquiolitis obliterante (BO) es una enfermedad inflamatoria fibrosante que afecta a la vía respiratoria distal, produciendo una neumopatía progresiva e irreversible. El tratamiento inmunosupresor clásico no suele ser efectivo, por lo que se asocia a una elevada morbilidad.

Se ha descrito la utilidad del tratamiento con infliximab, anticuerpo monoclonal con acción inhibidora selectiva contra el factor de necrosis tumoral alfa, en esta patología.

Material: Presentamos un caso clínico de paciente afecta de BO tras trasplante alogénico de médula ósea (alo-TMO) que presentó buena respuesta al tratamiento con infliximab.

Caso clínico: Paciente de sexo femenino de 15 años de vida afecta de leucemia mieloide crónica en fase acelerada, que es sometida a alo-TMO de donante HLA idéntico, con remisión molecular mantenida de la enfermedad.

La paciente presenta enfermedad de injerto contra huésped (EICH) grado IV debido al mal cumplimiento de la pauta inmunosupresora, que es controlado de forma lenta y progresiva con tratamiento inmunosupresor (corticoides 1 mg/kg/día, tacrolimus 10 mg/24 h y sirolimus 5 mg/24 h).

Seis meses tras el TMO aparición de episodios agudos de bronquitis de repetición, que requieren ingresos hospitalarios, oxigenoterapia, tratamiento broncodilatador y aumento de la corticoterapia (2 mg/kg/día).

A los 14 meses post-TMO la paciente presenta crisis asmática grave, iniciándose pauta de tratamiento habitual, sin conseguirse una mejoría clínica significativa. Tras 2 meses de ingreso, persiste sin cambios clínicos, realizándose TC torácica que no muestra alteraciones relevantes. Las pruebas de función pulmonar muestran patrón obstructivo grave con falta de respuesta al tratamiento broncodilatador. Con estos datos se realiza el diagnóstico clínico de BO y se inicia tratamiento con infliximab (10 mg/kg

2 dosis/semana en las primeras 2 semanas, después semanalmente). La paciente presenta una resolución total de la sintomatología con normalización de las pruebas espirométricas tras 4 semanas de iniciar el tratamiento. A las 8 semanas presenta neutropenia febril asociada a neumonía necrotizante por *Pseudomonas aeruginosa*. Se instaura tratamiento antibiótico, que no logra modificar el curso de la enfermedad, siendo éxitus 10 días después.

Conclusiones: 1. La bronquiolitis obliterante es una enfermedad rara en niños, pero es una complicación bien definida del EICH post alo-TMO (6-26%). 2. El diagnóstico de la misma es clínico y/o radiológico. 3. El infliximab se ha mostrado útil en el tratamiento en la fase precoz de la enfermedad, aunque debe tenerse en cuenta el efecto inmunosupresor del mismo y el aumento de la susceptibilidad al desarrollo de enfermedades infecciosas (especialmente por micobacterias).