

V Reunión conjunta de la SEHP Y SEOP

Granada 15-17 de mayo de 2002

COMUNICACIONES PRESENTADAS POR LA SEHP

TRATAMIENTO CON INFILIXIMAB (ANTICUERPO MONOCLONAL FRENTE AL TNF- α) DE LA EICH RESISTENTE A TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

J.M.^a Pérez-Hurtado, J.M. Rodríguez Fernández, A. Marín Niebla
y N. González Carrasco

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

Introducción: La enfermedad injerto contra el huésped (EICH) resistente a tratamiento convencional inmunosupresor tiene un pronóstico especialmente pobre. El factor de necrosis tumoral α (TNF- α) es una citocina clave en el desarrollo de la cascada inflamatoria de la EICH. Algunos estudios recientes¹ han comunicado respuestas favorables tras la administración de anticuerpo monoclonal anti TNF- α (infiximab) en pacientes afectados de EICH refractaria a tratamiento inmunosupresor. Presentamos nuestra experiencia utilizando este medicamento en un paciente afectado de EICH aguda intestinal de grado IV.

Caso clínico: Niño de 9 años y 35 kg. Diagnosticado de aplasia medular adquirida en abril de 2001. Recibió un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica en junio de 2001. El donante era un hermano histocompatible e isogrupo. Se acondicionó con INT + ciclofosfamida. La profilaxis de la EICH se realizó con CSA + MTX. Se obtuvo un implante con quimerismo completo del donante. El día 15 inició exantema cutáneo y deposiciones diarreicas (> 25 ml/kg/día) con dolor abdominal. Antigenemia de CMV y resto de exámenes microbiológicos negativos. Respondió completamente a la administración de prednisolona (2 mg/kg/día). Durante la retirada de esteroides (día 42, 1,8 mg/kg/día) rebrota el cuadro intestinal. Se realizó una biopsia rectal que fue diagnóstica de EICH intestinal. La antigenemia de CMV y resto de exámenes microbiológicos persistían negativos. No se obtuvo respuesta tras el aumento de la dosis de prednisolona a 10 mg/kg/día y el tratamiento en los días sucesivos con budesonida, micofenolato de mofetilo (oral e i.v.), octreótida y anticuerpos monoclonales frente al receptor de la IL-2. El día 158 inicia tratamiento con infiximab (Remicade®) a dosis de 10 mg/kg cada 7 días. En ese momento persistía con EICH intestinal grado IV (diarreas, dolor

abdominal, vómitos y rectorragias). El día 171 comienza una mejoría sintomática (desaparición del dolor abdominal y los vómitos) y en los siguientes días la cantidad de deposiciones diarreicas desciende a < 15 ml/kg. El día 181 estando en situación de EICH TGI grado I, se reanuda tratamiento con CSA y esteroides pero la EICH progresa a grado III. Vuelve a responder a tratamiento con infiximab y posteriormente se decide continuar con CSA y tratamiento cada 3 semanas con una dosis de infiximab, permaneciendo el cuadro de EICH intestinal estabilizado en grado I. La tolerancia al infiximab fue buena. Durante la perfusión de la tercera dosis de infiximab presentó un exantema generalizado, edemas y posteriormente eosinofilia y neutropenia. Este cuadro se limitó en 5 días con prednisolona (1 mg/kg/día \times 5 días) y no volvió a ocurrir. El día 225 ingresó por una neumonía por *Pseudomonas aeruginosa* que se complica con insuficiencia renal aguda y abscesos múltiples cerebrales, motivo por el que fallece el día 247.

Comentario: Aunque en este caso el tratamiento con infiximab fue efectivo para controlar la EICH, el deterioro inmunológico que sufría el paciente fue causa determinante de su fallecimiento. El valor del tratamiento de la EICH con infiximab está todavía por determinar, pero en caso de que se confirmen los resultados preliminares, sería conveniente considerar su empleo de manera precoz, una vez que el tratamiento con esteroides no fuera efectivo, para evitar en lo posible el deterioro clínico de los pacientes.

Bibliografía: 1. Treatment of severe steroid refractory acute graft versus host disease with infiximab. En: Kobbe, et al. Bone Marrow Transplantation 2001;28:47-9.

EXANGUINOTRANSFUSIÓN PARCIAL (ETP) EN LA DREPANOCITOSIS: ¿SIEMPRE INDICADA EN EL SÍNDROME TORÁCICO AGUDO (STA)?

A. Cervera Bravo¹, M. Villares Alonso¹, A. Cuñarro Alonso¹,
M.J. Gómez Vázquez² y M.L. Borbolla García²

Servicios de ¹Pediatría y ²Hematología. Hospital de Móstoles. Madrid.

Introducción: El STA (infarto pulmonar y/o neumonía) es una causa frecuente de morbimortalidad en la drepanocitosis. Se recomienda realizar una ETP en casos severos, siempre que haya una progresión clínica rápida del STA o presencia de hipoxemia a pesar de la administración de oxígeno. Su indica-

ción en casos menos severos de STA no está claramente establecida.

Objetivo: Comentar el caso de una paciente diagnosticada de drepanocitosis a los 8 años, al presentar un episodio de STA moderado pero prolongado y que se resolvió tras la realización de una ETP.

Descripción del caso: Niña de 8 años de raza negra nacida en España, que acude al centro por presencia de fiebre y tos. Refería haber sido ingresada en otro centro a la edad de 4 años por amigdalitis y anemia hemolítica que no fue diagnosticada, sin haber presentado otros problemas. Se realizó una radiografía de tórax que mostró una condensación del lóbulo inferior derecho y el hemograma mostró leucocitosis (23.540/ μ l), Hb de 8,4 g/dl, Hcto. de 25,3% y frotis característico con frecuentes dianocitos y drepanocitos. Se confirmó la presencia de Hb SS por electroforesis. Durante las primeras horas desarrolló hipoxemia, dolor torácico y distrés respiratorio, pero con una rápida respuesta al tratamiento con fluidoterapia i.v., antibioticoterapia de amplio espectro, dexametasona i.v., oxígeno con máscara, perfusión i.v. de morfina e inspirometría incentivada. La fiebre desapareció en las primeras 12 h, se retiró el aporte de oxígeno a los 3 días junto con los corticoides y la morfina. Sin embargo, a las 24 h de la retirada de la medicación, reapareció la fiebre y el dolor costal intenso aunque con buena oxigenación y sin cambios significativos en la radiografía de tórax, seguía manteniendo una leucocitosis de 34.020/ μ l y una Hb de 7,9 g/dl y hubo que reiniciar de nuevo la perfusión de morfina administrando dosis adicionales de dexametasona. La respuesta clínica fue de nuevo rápida, desapareciendo la fiebre y el dolor costal en pocas horas. Varios intentos de retirar la medicación a los 7, 10 y 12 días de estancia, se acompañaron de una reaparición de la sintomatología, con fiebre y dolor costal. Se retiraron los antibióticos a los 12 días y el día 14 se realizó una ETP utilizando 3 unidades de CH fenotipadas y compatibles para los grupos Kell y RH y reconstituidas con plasma solidario en 2 y suero salino en la 3.^a, consiguiendo una Hb de 10,8 g/dl, Hcto. de 32,4 y Hb S del 30% tras la misma. Se retiró toda la medicación y a las 12 h la fiebre había desaparecido, estaba asintomática y fue dada de alta, con evolución ambulatoria favorable.

Conclusión: La ETP podría estar indicada en todos los episodios de STA moderados sin criterios de gravedad, ya que interrumpe el círculo vicioso hipoxemia/falciformación en la zona de condensación pulmonar pudiendo acortar el tiempo de hospitalización.

PTI CRÓNICA PERSISTENTE Y RECURRENTE EN LA INFANCIA Y SU TRATAMIENTO. EXPERIENCIA DE DOS CENTROS

A. Díaz Conradi¹, J.M. Tusell Puigbert², C. Díaz de Heredia², S. Quintana Riera¹, Ll. Tobeña Boada¹ y J.J. Ortega Aramburu²

¹Hospital Mútua de Terrassa. ²Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Objetivo: Valorar la evolución, morbilidad y respuesta a los diferentes tratamientos de las PTI crónicas persistentes y recurrentes de dos centros hospitalarios.

Método: Estudio retrospectivo en el que se realiza una revisión de los pacientes afectados de PTI crónica en las consultas externas de hematología pediátrica del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona y del Hospital Mútua de Terrassa en un período de 3 años. Se analiza en conjunto y por separado la evolución de las formas persistentes y recurrentes y su respuesta ante diferentes tratamientos. Se define PTI crónica persistente, si no supera la cifra de 150.000 plaquetas de forma mantenida, y recurrente, si se produce una o más recaídas tras la normalización del número de plaquetas en un período superior a 6 semanas tras la supresión del tratamiento. Se define remisión completa (RC): Cifra de plaquetas es > 150.000 > 6 semanas postratamiento y respuesta parcial (RP): cifra de plaquetas entre 30.000 y 150.000 > 6 semanas tras supresión del tratamiento.

Resultados: Durante el período comprendido entre enero de 1999 y diciembre de 2001 fueron visitados en las consultas externas de hematología pediátrica de ambos centros 38 pacientes afectados de PTI crónica. De ellos, 22 (57,9%) se consideraron PTI recurrente y 16 (42,1%) PTI crónica persistente. Respecto a las formas recurrentes (22 casos) el tiempo de seguimiento fue de 61,7 meses de media (límites, 4 y 148). El factor desencadenante más frecuente de un brote agudo fue una infección viral con 11 casos (50%). Se han detectado anticuerpos antiplaquetarios (AAP) en 12 pacientes, negativizándose en 4 casos. En 22 crisis de trombopenia se empleó metilprednisolona con una RP o RC en 12 casos (46,2%). Se utilizó gammaglobulina inespecífica en 39 situaciones de trombopenia con RP o RC en 30 casos (76,9%). En 4 pacientes se utilizó gammaglobulina anti-D con RP o RC en todos. Se realizó esplenectomía en 4 pacientes con una media de edad de 10,8 años sin respuesta favorable en ningún paciente a largo plazo. En el momento final de la recogida de datos 2 pacientes se hallaban en RC y 1 de ellos sin relación directa con ningún tipo de tratamiento. En cuanto a las formas persistentes (16 casos), el tiempo de seguimiento fue de 85,3 meses de media (límites, 14 y 216). El 75% de los pacientes se hallaban asintomáticos intercrisis, considerando como crisis una disminución de la cifra habitual de plaquetas con repercusión clínica y/o que obligó a instaurar un tratamiento. Presencia de AAP en 12 pacientes negativizándose en 4 casos. En 12 crisis de trombopenia se utilizó metilprednisolona con RP o RC en 5 casos (41,7%); en 14 situaciones de trombopenia se utilizó gammaglobulina con RP o RC en 5 casos (35,8%). Se empleó gammaglobulina anti-D en 2 pacientes obteniendo RP o RC en los 2 casos. Uno de estos pacientes precisó transfusión por anemia postratamiento. Se practicó esplenectomía en 8 pacientes con una edad media de 7,2 años obteniendo RC en 5 casos (62,5%). De todas las formas, persistentes (16), en el momento final de la recogida de datos 10 pacientes se hallaban en RC y 5 de ellos sin relación directa con ningún tratamiento. La hemorragia cerebral no se detectó en ningún paciente de ambos grupos.

Conclusiones: Ante los datos obtenidos no hemos encontrado ningún tratamiento que haya sido más eficaz a la hora de conseguir remisiones más duraderas a excepción de la GG anti-D aunque son pocos los pacientes que han recibido este tratamiento. De nuestro estudio se deduce que la esplenecto-

mía fue poco efectiva en las formas recurrentes pero con un índice de RC en las formas persistentes del 62,5%. Llama la atención un índice relativamente elevado de RC en ambas formas persistente y recurrente sin relación directa con ningún tratamiento. Aunque deben ampliarse los estudios, puede inferirse que la opción de un tratamiento conservador en los casos en que no exista un alto riesgo hemorrágico, puede constituir una alternativa.

TRATAMIENTO DE LA PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA CON PERFUSIONES DE PLASMA

M. Lillo Lillo, C. Medina Monzón, M. Baquero Cano, C. Gutiérrez Junquera, E. Balmaseda Serrano y R. Tébar Gil

Servicio de Pediatría del Hospital General Universitario de Albacete.

Introducción: La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) es una enfermedad rara en la infancia y se manifiesta por (*) anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, fiebre y afectación neurológica y renal. La PTT y el síndrome hemolítico urémico (SHU), más frecuente en niños, comparten una base fisiopatológica común y parecidas lesiones histológicas, diferenciándose fundamentalmente por la localización de las lesiones microangiopáticas. Para el tratamiento de la forma recurrente de PTT se emplea el plasma fresco. Se presenta el caso de una niña con buena respuesta a las perfusiones de plasma.

Caso clínico: Niña de 5 años de edad, sin antecedentes destacables, que ingresó al año de edad por bronquiolitis por VRS+ en el curso evolutivo de varicela. Se constataron anemia y trombopenia, con control hematimétrico normal 3 semanas más tarde. Ingresó de nuevo a los 3 años de edad por neumonía detectándose trombopenia y discreta hemólisis, siendo normales los parámetros de función renal. A los 4 años, coincidiendo con cuadro febril y sintomatología respiratoria, presentó plaquetopenia y anemia hemolítica importante, apreciándose abundantes esquistocitos. El estudio de coagulación fue normal y negativos el test de Coombs y el estudio de anticuerpos irregulares. No tuvo manifestaciones neurológicas ni alteración de la función renal. Recibió tratamiento con perfusión de plasma fresco en 3 días sucesivos, con buena recuperación clínica y analítica. Posteriormente, ha presentado en los últimos 2 años otros 4 episodios de trombopenia y anemia hemolítica de carácter más leve, recuperándose espontáneamente en uno de ellos, y en el resto, tras la administración de plasma fresco en perfusión. Todos los cuadros han coincidido con síntomas catarrales y fiebre. En el estudio realizado en una fase asintomática se constató la presencia de multímeros del factor de von Willebrand de gran peso molecular.

Comentarios: La asociación de los cinco criterios clásicos (*) que definen la PTT sólo se da en menos de la mitad de los casos y una trombopenia aislada puede ser la manifestación de un nuevo episodio. Aunque la etiología de la PTT es desconocida, lo que se produce son fenómenos de oclusión en la microcirculación debidos a trombos fibrinoplaquetarios.

La evolución de la PTT en niños sigue un curso más benigno que en adultos. En los casos de PTT recurrente existe un déficit

de la proteasa encargada de escindir el factor de von Willebrand, lo que origina la existencia de multímeros muy grandes de dicho factor.

El pronóstico de la PTT mejoró enormemente con el empleo de plasma, como plasmaféresis o en transfusiones periódicas. Otros tratamientos utilizados son antiagregantes plaquetarios, prostaglandinas, vincristina, corticoides, esplenectomía.

FRACTURAS VERTEBRALES Y LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

M. Lillo Lillo¹, P. García Miguel², L. Abad Ortiz², R. Ruiz Cano¹, A. Vidal Company¹ e I. Cuartero del Pozo

Servicios de ¹Pediatría y ²Radiodiagnóstico. Hospital General Universitario de Albacete. ²Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital Infantil La Paz. Madrid.

Introducción: Los síntomas musculoesqueléticos aparecen como manifestación inicial entre el 20 y el 60% de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) y en la cuarta de ellos constituye el síntoma principal. La afectación de la columna vertebral es menos frecuente que la de huesos largos, produciéndose fracturas vertebrales en menos del 2% de los niños con LLA. Se presenta el caso de un niño con fractura-compresión de varios cuerpos vertebrales, finalmente diagnosticado de LLA.

Caso clínico: Varón de 11 años y 7 meses, nacido en Ecuador y con residencia en España en los últimos 3 años, sin antecedentes personales ni familiares reseñables. Vacunado según el calendario oficial de su país de origen, con posible administración de BCG al nacer. Desde 3 semanas antes de acudir al hospital presentaba lumbalgia importante con sensación de pérdida de fuerza en extremidades inferiores. Se acompañaba de astenia, anorexia y afectación del estado general, sin fiebre.

El peso está en el P₂₅, y la talla por debajo del P₃ para su edad. En la exploración física destaca dolor a la palpación en columna dorsolumbar con impotencia funcional que le imposibilita la incorporación desde el decúbito, y la deambulación. Exploración neurológica normal. No visceromegalias ni adenopatías significativas.

Hemograma: Hb, 12,9 g/dl; VCM, 82; plaquetas, 148.000; leucocitos, 2.690/ μ l, con 670 neutrófilos totales y 1.820 linfocitos totales. No se observan blastos en la extensión. Bioquímica: urea, 34 mg/dl; Cr, 0,7 mg/dl; GOT, 29 U/l; GPT, 33 U/l; GGT, 14 U/l; LDH, 412 U/l; ácido úrico, 5,21 mg/dl. Estudio de coagulación normal. Radiografía de tórax, imagen con densidad calcio en hilio derecho. Ecografía abdominal normal. Radiografía de columna, imágenes en cuña en D7 y D9. Mantoux, 20 mm. RM columna: alteración difusa de la señal de los cuerpos vertebrales dorsales, lumbares y sacros con importante pérdida de altura en D7 y D9 y, en menor medida, en D6, D5, D4 y L2. Alteración heterogénea de la señal en L1.

Medula ósea: 99% de células blásticas de tamaño medio-grande. Inmunofenotipo: compatible con LLA común.

Se inició tratamiento según protocolo SHOP 99 constatándose RC desde el día 15. Evolución posterior satisfactoria. No se consideró tuberculosis activa por lo que no ha seguido tratamiento específico.

Comentarios: Existe afectación radiológica inicial en la mitad de los casos de LLA y en el 75% durante el proceso de la enfermedad. No siempre se acompaña de dolor.

Los síntomas musculoesqueléticos son más frecuentes en la leucemia linfoblástica, y más en niños que en adultos. Los niños tienen más afectación del esqueleto periférico mientras que en los adultos se afecta más la columna vertebral.

Los casos de LLA con dolor óseo como síntoma inicial suelen tener recuentos leucocitarios bajos, con pocos o ningún blasto en sangre periférica, así como anemia discreta y plaquetas casi normales.

No está clara la influencia pronóstica de la afectación ósea aunque se ha señalado que la dorsolumbalgia y las fracturas vertebrales se asocian con otros factores de buen pronóstico.

La infección tuberculosa de columna es siempre localizada, produciendo el aplastamiento de vértebras contiguas y el estrechamiento del disco intervertebral.

MUTACIONES DEL GEN *TP53* EN LÍNEA GERMINAL Y AGREGACIÓN FAMILIAR DE NEOPLASIAS LINFOHEMATOLÓGICAS

A. Fernández-Teijeiro Álvarez¹, A. Gil Castresana², A. Navajas Gutiérrez¹, L. Castaño González², I. Astigarraga Aguirre¹ e I. Pijoan Zubizarreta³

Unidades de ¹Oncología Pediátrica. ²Investigación y ³Epidemiología. Hospital de Cruces. Bilbao.

Introducción: Las neoplasias linfohematológicas se asocian con agregación familiar de cáncer, tanto en las formas completas como en las formas parciales del síndrome de Li-Fraumeni (SLF). Mientras que en revisiones previas la prevalencia de mutaciones germinales del gen *P53* en los linfomas es mínima, en las leucemias linfoblásticas alcanza el 3%.

Objetivo: Analizar la prevalencia de antecedentes familiares de cáncer precoz (AFCP) y la agregación familiar de cáncer en niños diagnosticados de neoplasias linfohematológicas. Determinar la prevalencia y características de las mutaciones germinales del gen *TP53* en estos pacientes (p) y establecer su relación con la existencia de AFCP.

Métodos: Estudio epidemiológico de los niños diagnosticados de cáncer excluyendo aquellos afectados de síndromes predisponentes. Selección de los p diagnosticados de neoplasias linfohematológicas (NLH). Revisión de las historias clínicas. Entrevista con los padres o tutores con los siguientes puntos: AFCP, número de familiares de primer y segundo grado del niño, características clínicas de los familiares con cáncer precoz.

Muestra de sangre periférica. Detección de mutaciones germinales en ADN genómico de linfocitos con el método PCR/SSCP y secuenciación directa de los amplificadores con patrón anormal. Secuenciación directa del ADN genómico de los progenitores de aquellos probandos con mutación confirmada.

Estadística descriptiva, *odds ratio* (OR) y cálculo de supervivencia.

Resultados: Se incluyeron 202 p: 95 con leucemia-linfoma. Prevalencia de AFCP: 38p (20%) AFCP en familiares de primer y segundo grado, 79 p (40%), AFCP en familiares de todos los

grados de parentesco. Prevalencia de cáncer en los familiares cercanos: 1,4%. Se observaron 28 familias con formas parciales del SLF. Prevalencia de AFCP en p con NLH: 50/95 (52%) (OR, 2,9; IC 95% 1,6-5,3 [p = 0,0003]). Quince familias de probandos con NLH se corresponden con formas parciales del SLF. Los familiares con cáncer de niños con NLH presentan un riesgo superior de desarrollar un tumor en la misma localización (OR, 2,3%; IC 95%, 0,9-5,7 [p = 0,05]).

Se han detectado dos mutaciones *de novo* en 2p con LLA: una deleción en el exón 6 (214delTA) y una mutación *missense* en el exón 9 (312C > G). Prevalencia de mutaciones germinales en niños con LLA, 3%. Una p con mutación presentaba un AFCP en un familiar lejano.

Comentarios: Los niños con NLH presentan una mayor prevalencia de AFCP que los probandos con otros diagnósticos. Se objetiva una agregación familiar significativa de NLH. La prevalencia de mutaciones germinales del gen *TP53* en niños con leucemia es del 3%. Dado que la presencia de AFCP no se relaciona con el hallazgo de mutaciones germinales del gen *TP53*, la agregación familiar de NLH se relacionaría con la herencia de mutaciones en otros genes.

SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO LIGADO A X. CUATRO CASOS

A. Fernández Landaluce¹, C. Calvo Monge¹, I. Astigarraga Aguirre¹, A. Fernández-Teijeiro Álvarez¹, A. Navajas Gutiérrez¹, J.M. García Martínez² y J. Molina Garicano³

Unidades de ¹Oncología Pediátrica e ²Inmunología Infantil. Hospital de Cruces. Bilbao. ³Unidad de Oncología Pediátrica. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.

Introducción: El síndrome linfoproliferativo ligado a X (XLP) o enfermedad de Duncan es una enfermedad hereditaria poco frecuente producida por mutaciones en el gen *SH2D1A*. En la mayoría de los casos se pone de manifiesto en varones sanos tras infecciones por el virus de Epstein-Barr (VEB) con tres fenotipos clínicos diferentes: mononucleosis infecciosa severa fulminante (MIF), procesos linfoproliferativos generalmente de tipo B y disgamaglobulinemia. Tiene mal pronóstico con mortalidad global de 70% y superior al 95% en MIF. El tratamiento de elección es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH).

Casos clínicos: Presentamos 4 pacientes diagnosticados de XLP pertenecientes a dos familias con antecedentes de varones de la rama materna fallecidos en edades tempranas de la vida.

Caso 1: Varón de 5 años que ingresa en 1993 por fiebre de 48 h de evolución con adenopatías, hepatoesplenomegalia y serología positiva a VEB. Presenta fallo hepático progresivo, coagulopatía y muerte en 16 días por hemorragia pulmonar. En la necropsia se evidencia linfoma B con infiltración masiva y eritrofagocitosis de medula ósea y sistema linforreticular, a pesar de medula ósea y citología de líquido pleural previas negativas. Se sospechó XLP y el diagnóstico genético fue posterior.

Caso 2: Hermano del caso 1 con estudio genético al nacimiento en 1998 positivo para la mutación puntual del gen *SH2D1A*, recién descubierto. Se mantuvo asintomático con controles normales salvo discreta disgamaglobulinemia con buena

formación de anticuerpos. En espera de donante para TPH, a los 2 años de edad ingresó por fiebre prolongada con adenopatías (biopsia inicial negativa) y al mes de ingreso masa abdominal con diagnóstico anatomopatológico de linfoma B y seroconversión para VEB. Recibió quimioterapia según protocolo SHOP-LNH98 con buena respuesta y TPH no emparentado a los 2,7 años con evolución favorable posterior.

Caso 3: Primo segundo de los 2 casos anteriores con estudio genético familiar que detectó mutación a nivel del gen *SH2D1A* a la edad de 4,5 años. Se ha mantenido asintomático con controles normales en tratamiento con inmunoglobulinas mensuales. Tras el nacimiento de un hermano HLA idéntico que no presenta la mutación, está pendiente de TPH alogénico familiar en marzo de 2002.

Caso 4: Niño de 4 años previamente sano que ingresa por fiebre de 9 días, alteración hepática, adenomegalias y serología IgM positiva a virus de Epstein-Barr y citomegalovirus. Se sospecha XLP con mononucleosis severa, fallo hepático agudo y mielitis difusa y estudio AP de linfocitosis hemofagocítica (HLH) y linfoma tipo Burkitt. Recibe quimioterapia según protocolo HLH-94 (VP 16 y dexametasona) y linfoma B. Presenta mejoría hepática pero persiste afectación neurológica grave con muerte a los 45 días por hipertensión endocraneal. La mutación genética del gen *SH2D1A* se ha identificado en la madre, en la tía y en el niño.

Comentarios: La presentación clínica de XLP es variable y el diagnóstico clínico es difícil. La infección por VEB puede desencadenar un cuadro clínico de mononucleosis infecciosa de evolución fatal indistinguible de HLH que debe tratarse con quimioterapia. El diagnóstico genético permite la detección de casos familiares antes del desarrollo de complicaciones. El TPH alogénico es el tratamiento de elección y debe realizarse precozmente.

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE EN EL CONTEXTO DEL SÍNDROME DE DIGEORGE

M. López Duarte, E. Bureo, J.M Pastor, O. Arce, M. Gutiérrez López, J.I. Rodríguez Gutiérrez, A. Bermúdez, A. Iriando y A. Zubizarreta

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

Caso clínico: Paciente de 4 años de edad diagnosticada en otro centro de síndrome de DiGeorge (SDG) parcial, presentando desde el punto de vista clínico un tronco arterioso tipo I que precisó intervención quirúrgica y rasgos fenotípicos característicos junto a una disminución leve, cuantitativa de los linfocitos T CD3+.

Estando previamente bien, comienza 3 días antes del ingreso con fiebre, náuseas y vómitos iniciándose de forma empírica tratamiento con cefalosporinas de segunda generación. Tres días después se añade decaimiento y anorexia; destacando a la exploración, ictericia franca y hepatomegalia de 2 cm. En el hemograma presentaba 4,8 g/dl de hemoglobina. La revisión del frotis muestra algún esferocito y anisocitosis leve. Se solicitó un Coombs directo que resultó ser positivo, de naturaleza IgG y especificidad en el eluido anti-Rh global. Por este motivo, y

descartada la hemólisis asociada a cefalosporinas se inicia corticoterapia a 2 mg/kg. La respuesta inicial fue tórpida, con cifra de reticulocitos variables y alteración de las pruebas de función hepática sobreañadidas de probable perfil inmunitario. Debido a la persistencia de hemólisis es necesario aumentar a 4 mg/kg la dosis de prednisona, consiguiendo finalmente la estabilización clínica.

Discusión: El SDG se debe a una anomalía en el desarrollo de la tercera y la cuarta bolsa faríngeas. Los pacientes presentan un fenotipo característico junto a defectos cardíacos, hormonales y una alteración inmunitaria variable. Aunque descrita su asociación, las manifestaciones inmunitarias hematológicas, tal vez debido a su baja frecuencia, no se han incluido sistemáticamente en el espectro clínico del SDG. Nuestro caso, viene a confirmarlo como ya se ha sugerido previamente en la bibliografía. Del mismo modo, y a la inversa, la aparición de anemia hemolítica autoinmune o púrpura trombocitopénica inmunitaria en la infancia asociadas a un fenotipo característico obligan a descartar esta enfermedad. Las hipótesis etiológicas giran en torno al desorden en la regulación de la tolerancia antigénica por parte de los linfocitos T.

Bibliografía:

1. Pincas-Hamiel O, et al. Immune hemolytic anemia, thrombocytopenia and liver disease in a patient with DiGeorge Syndrome. *Isr J Med Sci* 1994;30:530-2.
2. DePiero AD, et al. Recurrent immune cytopenias in two patients with DiGeorge/velocardiofacial syndrome. *J Pediatr* 1997;131:484-6.
3. Standford GD, et al. Velocardiofacial Syndrome Incidence of Immune Cytopenias. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:1141-5.
4. Jawad AF, et al. Immunologic features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial Syndrome). *J Pediatr* 2001;139(5):715-23.

LLA DE RIESGO INTERMEDIO EN NIÑOS. ESTUDIO COMPARATIVO

P. Bastida, T. Olivé, C. Díaz de Heredia y J.J. Ortega
Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

El grupo de pacientes de riesgo intermedio (RI) supone el 50-60% del total de niños afectados de LLA y en él ocurre el mayor número de recaídas.

Objetivos: Valorar los resultados obtenidos con los protocolos Pethema LLA 89 y Pethema LLA 96 para niños afectados de LLA de RI diagnosticados y tratados en un solo centro.

Material y métodos: Los criterios de inclusión en el grupo fueron: *a)* ausencia de factores de alto riesgo (edad < 1 año, t(9;22), t(4;11), leucocitosis > 200 × 10⁹/l, fenotipo T con leucocitosis > 100 × 10⁹/l o pobre respuesta precoz), y *b)* índice de riesgo → 3 según baremo. Las características en cuanto a la edad (1-15 años), cifra media de leucocitos al diagnóstico (44 y 42 × 10⁹/l) fenotipo inmunológico (B común: 75 y 68%; T: 17 y 20%) y presencia de alteraciones citogenéticas (en el 58% de los pacientes estudiados en el primer grupo y en el 60% de los del

segundo), fueron similares en los 2 grupos. Entre 1989 y 1995, 54 niños (45% del total) cumplieron los criterios de RI y recibieron tratamiento según protocolo LLA 89; la mitad de ellos recibieron segunda consolidación. Entre 1996-2001, 43 niños del mismo tipo fueron tratados con el protocolo LLA 96. En este último se incorporaron: ciclofosfamida al inicio de la inducción, dosis intermedias de Ara-C y VM-26 en la intensificación y tratamientos de refuerzo (prednisona, vincristina y asparaginasa) en la primera fase de mantenimiento. El número de dosis de terapia intratecal fue de 14 en lugar de 12 como en el protocolo anterior.

Resultados: Las medianas de seguimiento en los dos protocolos fueron de 80 y 33 meses, respectivamente. En el primer grupo presentaron recidivas 17 niños (11, MO; 2, SNC, y 2, testiculares) y fallecieron 13 (25%) de ellos, mientras que en el segundo grupo el número de recidivas ha sido de 6 (3 MO, 2 SNC y 1 en mediastino) y han fallecido 4 (9,7%) enfermos, todos por progresión de la enfermedad.

Protocolo n.º p.	RC (%)	SLE (3 a) (%)	SLE (5 a) (%)	SG (3 a) (%)	SG (3 a) (%)	
LLA 89	54	52 (96)	71*	69	84	77
LLA 96	43	41 (95)	86*	78	87	87

SLE y SG por estimación de Kaplan-Meier. *p = 0,04.

Conclusión: La intensificación de la quimioterapia ha mejorado el pronóstico de los niños con LLA de riesgo intermedio siendo la diferencia de SLE a 3 años estadísticamente significativa.

PAPEL DE LOS POLIOMAVIRUS EN EL DESARROLLO DE CISTITIS HEMORRÁGICA EN NIÑOS TRASPLANTADOS DE MEDULA ÓSEA

C. Díaz de Heredia, O. González, C. Polo¹, T. Olivé, I. Calicó, J.L. Pérez¹ y J.J. Ortega

Unidad Pediátrica de TPH y Servicio de Microbiología. Hospital Vall d'Hebron. ¹Servicio de Microbiología. Hospital de Bellvitge. Barcelona.

Las infecciones por poliomavirus (PV) son comunes en humanos y, aunque la mayoría son asintomáticas, pueden causar infecciones graves en pacientes inmunodeprimidos. El virus BK (BKV) se ha asociado con la aparición de cistitis hemorrágica (CH) en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Los PV se mantienen latentes en el tejido renal desde la primoinfección y cuando se produce una reactivación se excretan por la orina.

Objetivo: Estudiar el papel de los PV en el desarrollo de CH en pacientes sometidos a TPH y el valor predictivo de un método de PCR cualitativa.

Pacientes y métodos: Se incluyeron un total de 79 niños con TPH (alógeno: 50/autólogo: 29) de edades comprendidas entre 3 meses y 16 años (mediana 7 años). Se tomaron muestras de orina pretrasplante y a los 15, 30 y 90 días posttrasplante para la detección de los poliomavirus BK y JC a través de una PCR multiplex tras la extracción del ADN viral por un método basado en tiocianato de guanidinio.

Resultados: Antes del trasplante el 45% excretaban PV (BKV: 34%, JCV: 11%, ambos: 2%). Tras el TPH el 72% excretaron BKV y el 8% JCV. Trece pacientes (16,4%) (12 con TPH alógeno

y 1 con TPH autólogo) presentaron cistitis hemorrágica (grado I, 1; grado II, 8; grado III, 2); de ellos, 50% excretaban BKV pretrasplante, pero tras el TPH el 100% presentó excreción. La mediana en días de inicio de la CH respecto al TPH fue 31 (20-46). La duración mediana de la CH fue 31 días (8-90). Todos los pacientes se trataron con hiperhidratación, alcalinización urinaria y uso de diuréticos. Dos pacientes requirieron sondaje y lavados vesicales por obstrucción renal. Ningún paciente recibió tratamiento antiviral. En 8 pacientes, la CH evolucionó favorablemente. Cuatro pacientes fallecieron antes de que ésta se solucionara, aunque no fue la causa de la muerte. En un paciente la CH persiste activa.

Conclusiones: 1) Tras el TPH se reactivó el BKV que pasó del 34 al 72%. 2) En el 100% de los pacientes que presentaron CH se detectó excreción urinaria de BKV. 3) La determinación cualitativa del BKV en orina no es predictiva del desarrollo de CH por lo que debería estudiarse un método cuantitativo en estos casos.

TRATAMIENTO CON ANTI-D EN PTI CRÓNICA REFRACTARIA

P. Galaron, M.E. Cela, P. Dobon y M.A. Cantalejo

Servicio de Oncohematología Pediátrica. Hospital Gregorio Marañón. Madrid.

Introducción: La frecuencia de la PTI crónica en la infancia se estima en un 10% de los casos de púrpura trombopénica idiopática y, de estos, la mayoría presentan recuentos plaquetarios no lo bastante bajos como para necesitar tratamiento, unos pocos tienen recaídas generalmente relación con infecciones y por último un escaso número presentan recuentos inferiores a 10.000/ μ l con riesgo de hemorragias severas conforme aumenta el tiempo de evolución.

Objetivo: Presentamos el caso de una niña con una PTI de 2 años de evolución, refractaria a prednisona oral, pulsos de metilprednisolona i.v. y gammaglobulina inespecífica i.v., tratada con ciclos de Ig anti-D periódicos en régimen ambulatorio.

Caso clínico: Niña de 4 años y 7 meses, grupo sanguíneo Rh(+), diagnosticada en marzo de 1998 de PTI, excluyéndose otras causas de trombopenia (citología medula ósea: trombopenia megacariocítica), serología VIH(-), estudio inmunológico negativo. Tras una remisión completa transitoria, de 4 y 1/2 meses de duración, con prednisona oral según protocolo de la SEHP de la AEP, volvió a presentar cifras < 50.000/ μ l y clínica de sangrado mucocutáneo. Recibió tratamiento sucesivamente con Ig inespecífica i.v., cada 7-10 días, y megadosis de metilprednisolona i.v., obteniendo sólo respuestas parciales transitorias o nulas, presentando cifras progresivamente en descenso (3.000-9.000/ μ l).

Desde el 8 de mayo 2001 hasta el cese de fabricación del producto en febrero de 2002 ha recibido un total de 12 ciclos de Ig anti-D (25 μ g < /kg/dosis \times 5 dosis), en perfusión i.v. de 30 min, sin presentar anemia hemolítica, reacción alérgica ni otros efectos secundarios. La cifra de plaquetas osciló entre 45.000-218.000/ μ l, obtenida entre el 5^o-12^o día desde el inicio del tratamiento, con intervalo medio entre ciclos de 16,98 días

(11-24 días). Los tratamientos se administraron ante clínica de sangrado o cifra de plaquetas > 10.000 μ l.

Conclusiones: El empleo de Ig anti-D en nuestra paciente fue seguro, sin presentar efectos secundarios.

1. El tiempo de perfusión es corto, lo que permitió su administración en Hospital de día antes del inicio de las clases, disminuyendo el absentismo escolar.

2. En comparación con el empleo de Ig inespecífica i.v. en este caso hay que reseñar una mayor duración de la respuesta y un menor riesgo teórico de infecciones por empleo de menor número de donantes en su fabricación.

XEROCITOSIS CONGÉNITA

C. Gil López y F. Valverde Moreno

Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Paciente de 6 años al diagnóstico, remitido de otro centro para estudio por anemia e ictericia, que comenzó desde el primer mes de vida. Presenta desde los 14 meses orinas colúricas, palidez intensa y subictericia de piel y mucosas coincidiendo con episodios febriles banales. Los niveles de hemoglobina oscilaron entre 7 y 8 g/dl precisando sólo una transfusión de concentrado de hematíes.

En la exploración destaca la facies asiática, soplo sistólico de aspecto funcional, hepatoesplenomegalia y la ictericia tanto de piel como de mucosas.

En la analítica presenta hematíes $3,28 \times 10^{12}/l$, hemoglobina 1,4 g/dl; hematocrito, 30,5%; VCM, 100 fl; CHCM, 37,3. Reticulocitos, 217%. Serie blanca y plaquetas normales. En la extensión presenta aislados dianocitos, codocitos y excentrocitos.

Bioquímica: bilirrubina total, 2,7 mg/dl; bilirrubina indirecta, 1,2 mg/dl; haptoglobina, 20 mg/dl; resto de parámetros normales. Hemosiderinuria negativa.

Test de Coombs negativo. La electroforesis en acetato de celulosa no mostró ninguna hemoglobina patológica. Test isopropanol negativo. Autohemólisis tras incubación durante 24 h: 15,30% de lisis, tras adición de glucosa 2,26%, tras la adición de ATP 1,89%. Estudio de fragilidad osmótica: comienza la lisis al 3%, es total al 1%. Estudio enzimático completo de los hematíes normal. Metahemoglobina, 0,5%; carboxihemoglobina, 3,4%; 2,3-difosfoglicerato, 3,5 nmol/valor hematocrito; ATP, 30,7 mg/dl; glutatión, 58 mg/dl. P_{50} 26,8 mmHg.

Estudio de la permeabilidad de la membrana: sodio (mEq/l) $17 \pm 0,51$ (3 determinaciones) con controles $10,82 \pm 1,43$; potasio (mEq/l) $67 \pm 0,68$ (3 determinaciones) con controles $100 \pm 1,23$. Contenido sodio más potasio 84 (control 110,86), flujo intracelular (%), 65 (controles, $71,8 \pm 1,10$).

Estudio del flujo activo (con ouabaína-sin ouabaína): entrada de sodio (mEq/l/h) 4,37 (control, 2,08), salida de potasio (mEq/l/h) 2,85 (control 1,32). Actividad de la bomba sodio/potasio, 1,53 (control, 1,50).

Estudio del flujo catiónico (con ouabaína): entrada de sodio (mEq/l/h), 5,17 (control 2,72); salida potasio (mEq/l/h), 14,6 (control, 1,90). Flujo neto sodio más potasio, 1,43 (control + 0,82).

Con estos datos el diagnóstico del paciente es de xerocitosis congénita. Desde entonces ha persistido la presencia de ictericia y hepatoesplenomegalia que se han acentuado con motivo de procesos intercurrentes. No ha precisado nuevas transfusiones.

ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LAS ANOMALÍAS CITOGÉNÉTICAS EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y SU RELACIÓN CON LOS FACTORES PRONÓSTICOS CLÁSICOS

I. Pintor, J.L. Vivanco, J. López, C. Melero y M.J. Torres

Sección Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Objetivo: Analizar retrospectivamente las alteraciones citogenéticas y su relación con los factores pronósticos clásicos en los pacientes diagnosticados de leucemia linfoblástica aguda no B en nuestra unidad.

Pacientes y métodos: Entre mayo de 1981 y noviembre de 2001 han sido tratados 155 pacientes diagnosticados de leucemia linfoblástica aguda no B (LLA no B). La edad media fue de 6 años (límites, 1-16 años); 96 eran niños y 59 niñas. Los pacientes diagnosticados hasta noviembre de 1983 fueron tratados según un protocolo tipo Pethema y a partir de esa fecha, de acuerdo con sucesivos protocolos BFM (83, 86, 90, 95). Desde abril de 1984 se ha realizado estudio citogenético convencional en un 64% de los pacientes (86/135). Se analiza la asociación entre las alteraciones citogenéticas encontradas y otros factores pronósticos: edad > 10 años, > 50.000 leucocitos al diagnóstico, inmunología T y no respuesta al tratamiento con corticoides.

Resultados: Obtuvieron la remisión completa el 95% (147/155) de los pacientes. Recidivaron un 26%. La supervivencia global es del 78% y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) del 70%, con un seguimiento medio de 110 meses (límites, 3-249). La supervivencia actuarial a los 15 años fue del 73% y la SLE del 59%. El resultado del estudio citogenético fue normal en 28 pacientes (32%) y anormal en 58 (68%). Se encontraron 22 hiperdiploidías de más de 50 cromosomas (25%) y 6 de 47-50 cromosomas (7%); 8 traslocaciones (9%): 3 t(9;22), 1 t(4;11), 1 t(11;19), 1 t(14;14), 1 t(12;21), 1 t(12;22); 3 deleciones (3,5%): 21q-, 12p-, 9p-; 3 hipodiploidías (3,5%) y 16 cariotipos complejos (19%). La SLE actuarial a los 15 años de los pacientes con hiperdiploidía de más de 50 cromosomas o cariotipo normal fue del 57% frente al 47% del resto. En los pacientes con traslocaciones fue del 54% frente un 67% de aquellos que no presentaban dicha alteración. En los pacientes con hipodiploidía la SLE fue del 33%. Entre los pacientes con hiperdiploidía de más de 50 cromosomas un 80% no asociaron factores de mal pronóstico (19/22 tenían menos de 10 años, 18/22 menos de 50.000 leucocitos al diagnóstico, 21/22 inmunología no T, 20/22 buena respuesta al tratamiento con corticoides). Los pacientes con traslocaciones un 86% (6/7) presentaban más de 50.000 leucocitos al diagnóstico, no asociando otros factores de mal pronóstico.

Conclusiones: Los pacientes con hiperdiploidía con más de 50 cromosomas tienen una mejor evolución.

1. Aquellos pacientes con traslocaciones o hipodiploidía tienen una supervivencia libre de eventos inferior al resto.

2. Los pacientes con hiperdiploidía de más de 50 cromosomas tienden a asociar factores de buen pronóstico.

3. El análisis de las alteraciones citogenéticas es actualmente imprescindible para una correcta clasificación de los pacientes en grupos terapéuticos distintos.

ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL (EMR) EN LLA POR CITOMETRÍA DE FLUJO (CF)

C. Palacio, P. Bastida, G. Acebedo, M. Solsona, R. González
y J.J. Ortega

Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

Con la evaluación morfológica de la respuesta al tratamiento, en la LLA infantil se alcanzan tasas de respuestas completas (RC) muy elevadas (> 95%). A pesar de ello las recaídas se producen en el 20-30% de los casos.

Objetivos: Determinar el valor pronóstico del análisis de la EMR en medula ósea mediante CF en niños con LLA que hayan alcanzado la remisión completa morfológica (< 5% blastos).

Material y métodos: Se estudiaron de forma prospectiva 27 niños de entre 1 y 15 años con el diagnóstico *de novo* de LLA entre enero de 1999 y marzo de 2001. Todos se estratificaron en grupos de riesgo y se trataron con protocolos del grupo Pethema. La enfermedad mínima residual se analizó al final del tratamiento de inducción (TI), de consolidación (TC), a los 6 y 12 meses de mantenimiento (TM) y antes de retirar quimioterapia. Las muestras se recogieron en tubos con ácido etilendiaminotetraacético y se procesaron dentro de las primeras 24 h, haciendo simultáneamente estudio morfológico en todos los casos. Se emplearon varias combinaciones de triples marcajes con anticuerpos monoclonales conjugados con FITC, PE y PC5 en función de los fenotipos leucémicos (IFL) detectados al diagnóstico. La adquisición de las muestras se realizó en un citómetro EPICS-XL (Coulter®) analizando para cada combinación de anticuerpos un mínimo de 1×10^6 células.

Resultados: En todos los casos se obtuvo un IFL útil para efectuar el seguimiento de la EMR. En total se analizaron 65 muestras. Al final del TI se detectó más de un 0,1% de células leucémicas (CL) en 5 de 23 casos (21,7%). En los controles post TC se detectaron 2 de 22 (9,1%) y en ninguna muestra durante los TM. Dos de los 5 casos con CL > 0,1% post TI permanecieron con cifras > 0,1% en los controles sucesivos y recayeron a los 5 y 11 meses del diagnóstico (7 días y 3 meses después del último estudio). Un caso se negativizó en el control post-TC y otros 2 se mantienen positivos pero con CL < 0,1%. En 21 casos no se detectaron CL o fueron < 0,1%, sin aumentar en controles posteriores. Ninguno de estos pacientes ha recaído con una mediana de seguimiento de 26 meses.

Conclusiones: La presencia de EMR detectó pacientes con alto riesgo de recaídas que podrían beneficiarse de tratamientos más agresivos. Estos resultados coinciden con otros trabajos que sugieren la utilidad del estudio de la enfermedad mínima resi-

dual por citometría de flujo en las leucemias linfoblásticas agudas infantiles.

ANÁLISIS DE CITOGENÉTICA E INMUNOFENOTIPO EN LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN LOS ÚLTIMOS 12 AÑOS. EVOLUCIÓN Y SITUACIÓN ACTUAL

M. Sagaseta de Ilúdoz, J. Molina, D. Martínez, A. Valiente,
M.A. Goñi y G. Hurtado

Unidad de Oncohematología Pediátrica. Hospital Virgen del Camino.
Pamplona.

Objetivo: Analizar la supervivencia en relación con la citogenética e inmunofenotipo en leucemia linfoblástica aguda (LLA), según el riesgo inicial correspondiente a los protocolos LLA 89, SHOP 94 y SHOP 99.

Material y métodos: Desde el año 1990 hasta el 2001 han sido 37 los niños diagnosticados de LLA, 3 de ellos de fenotipo B fueron excluidos. Evaluamos por tanto 34 niños. *Protocolo LLA 89:* 15 pacientes; inmunofenotipo: 9 Early preB, 2 T, 2 nulo, 1 bifotípica y 1 no filiada; citogenética: 5 normal, 2 hiperdiploidía, 2 traslocación, 2 ambas alteraciones estructurales y numéricas y 4 no realizado, uno de ellos afecto de trisomía 21 constitucional; riesgo normal en 8 y alto en 7. *Protocolo SHOP 94:* 14 pacientes; inmunofenotipo: 11 Early preB, 1 preB y 2 T; citogenética: 5 normal, 6 hiperdiploidía, 1 tetraploidía, 1 hipodiploidía y 1 cariotipo complejo; riesgo normal en 7, alto en 5 y muy alto en 2. *Protocolo SHOP 99:* 5 pacientes; inmunofenotipo: 4 Early preB y 1 preB; citogenética: 1 hiperdiploidía, 2 alteraciones estructurales, 1 hiperdiploidía baja y alteración estructural y pendiente el último paciente; riesgo alto en 3 y muy alto en 1, en espera del resultado en el último paciente que con los datos actuales es un riesgo normal.

Resultados: Supervivencia global 26 niños (76,4%), 5 de ellos en tratamiento. Según el inmunofenotipo la supervivencia de las Early preB es 22/25 (88%) y de otros inmunofenotipos 5/9 (45,5%). Con citogenética: normal o no realizada viven 11/15 (73,3%), con citogenética favorable 9/10 (90%) y solamente 3/8 (37,5%) con citogenética desfavorable. Seis de los pacientes fallecidos (75%) tenían citogenética, inmunofenotipo o ambos desfavorables. Sólo 2 pacientes con citogenética normal e inmunofenotipo Early preB fallecen, ambos tras recidiva durante el tratamiento de mantenimiento, uno menor de 1 año de edad al diagnóstico y el segundo con captaciones en hueso al inicio.

Conclusiones: Es fundamental avanzar en la detección de alteraciones genéticas y determinar el inmunofenotipo correctamente. En el protocolo *LLA 89* la citogenética se realiza en 11 pacientes (73%) siendo en 5 casos (45,4%) normal. En el protocolo *SHOP 94* se realiza en todos ellos (100%) y es normal en 5 (35,7%) y en el *SHOP 99* también se realiza en todos y en todos es patológico (100%) pendiente del último resultado. En los estudios más recientes aumenta el número de pacientes de riesgo alto que van a beneficiarse de tratamiento más intensivo. Debemos conseguir la citogenética en todos los niños y así determinar más número de alteraciones con implicación pronóstica.

NÓDULO PULMONAR SOLITARIO EN LLA CON RECIDIVA MEDULAR

A.J. Pérez Aragón, M.J. Moreno García,
P. Azcón González de Aguilar, E. Redondo, A. Vicente Pintor,
E. Callejón Fernández y L. Ortega Martos

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Introducción: La aspergilosis es un hongo micelar, responsable de un variado grupo de procesos patológicos, fundamentalmente respiratorios en el paciente inmunodeprimido y alérgicos en pacientes predispuestos. En nuestro medio, es más frecuente el *A. fumigatus*, siendo el *A. flavus* el más frecuentemente responsable de enfermedad invasiva. Las especies de *Aspergillus* no forman parte de la flora orofaríngea y se adquieren del medio ambiente por inhalación en la mayoría de las ocasiones. Dado el pequeño tamaño de las conidias de *Aspergillus*, éstas llegan directamente al árbol traqueobronquial.

Caso clínico: Presentamos el caso de una niña de 8 años, diagnosticada de LLA con recidiva medular antes de los 36 meses, que en el momento del diagnóstico estaba en tratamiento de consolidación con QT en el día 72 del ciclo. Presentaba una cifra de leucocitos de 490 (40 PMN). Durante un cuadro de tos reiterada sin fiebre y con ACR normal presenta en una RX, un nódulo pulmonar solitario en LSI, confirmado mediante TC. El estudio serológico presentaba Ac IgG IFI 1/64, con Ag de *Aspergillus*+, por lo que se procedió a la resección quirúrgica. El estudio microbiológico de la pieza muestra la presencia de hifas de un hongo filamentosos en el examen en fresco y en las tinciones de Gram y calco-flúor, sin embargo no pudo cultivarse en ninguna muestra, no pudiendo tipificar la especie de *Aspergillus* implicada en nuestro caso. El estudio anatomopatológico confirma la existencia de un aspergiloma, mostrando hifas también a nivel intravascular, por lo que se instauró tratamiento con anfotericina B liposomal, 1,5 mg/kg/24 h, durante 14 días. La evolución ha sido satisfactoria.

Discusión: La aspergilosis es una infección fúngica oportunista, descrita sobre todo en pacientes inmunodeprimidos neutropénicos o con alteración en la función de los linfocitos T, siendo el aspergiloma la forma más frecuente de presentación, con frecuencia asintomática y generalmente asentada sobre patología pulmonar de base (Tbc y otras patologías), no observada en nuestro paciente. Su pronóstico es variable y el diagnóstico puede ser difícil por estudio serológico falsamente (-) o falsamente (+) en personas inmunocomprometidas, o con estancia hospitalaria prolongada, confirmándose sólo con la demostración de hifas en la lesión. Su tratamiento es la extirpación siendo ineficaz el tratamiento exclusivo con antifúngicos. La aspergilosis invasiva es más infrecuente y requiere para su diagnóstico la afectación de dos o más órganos o sistemas o la presencia de hifas en sangre.

Conclusión: El aspergiloma debe ser tenido en cuenta en el diagnóstico diferencial del nódulo pulmonar solitario en el paciente inmunocomprometido, independientemente de su edad, valorando la posibilidad de infección invasiva y la utilidad de medicación antifúngica. En lo posible, debe hacerse profilaxis para evitar llegar a un estado invasivo, dado el mal pronóstico que presenta.

SÍNDROMES HEMOFAGOCÍTICOS. REVISIÓN DE 7 CASOS

J.L. Dapena Díaz, P. Bastida, A. Llorca, C. Díaz de Heredia,
T. Olivé y J. Ortega Aramburu

Unidad de Hematología. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron.
Barcelona.

Introducción: El síndrome hemofagocítico se caracteriza por una activación y una proliferación incontrolada de histiocitos y linfocitos T, con un estado de hipercitocinemia responsable de los principales signos biológicos. Existen dos formas: la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (LHF) y el síndrome hemofagocítico reactivo (SHR). El diagnóstico de estos síndromes constituye un verdadero reto para el pediatra.

Objetivo: Valoración clínica y evolutiva de los casos diagnosticados en nuestro centro entre los años 1995-2001.

Material y métodos: Revisión retrospectiva, con recogida de datos a través de las historias clínicas, de los 7 pacientes diagnosticados en dicho período.

Resultados: Siete pacientes diagnosticados de síndrome hemofagocítico: 2 casos de LHF, 3 casos asociados a infección (IASH) (salmonella/leishmania/virus de Epstein-Barr), 2 casos asociados a enfermedades malignas (MASH) (leucemia linfoblástica aguda/linfoma T). La edad al diagnóstico en la LHF fue de 1,5 meses. En las formas reactivas el rango osciló entre los 11 meses y los 5 años. Predominio ligero del sexo masculino con una relación 1,3:1. Sintomatología: fiebre (100%), esplenomegalia (100%), hepatomegalia (86%), adenopatías (86%), alteraciones neurológicas (43%) y exantema (29%). Laboratorio: anemia (100%), hipertrigliceridemia (100%), hiperferritinemia (100%), trombopenia (86%), hipofibrinogenemia (71%), neutropenia (57%), transaminitis (58%), hiperbilirrubinemia (29%), hiponatremia (29%), pleocitosis LCR (43%). Ausencia de actividad de las células NK en los 2 casos de LHF. Citología: se observó hemofagocitosis en la MO de 5 pacientes. En los otros 2 pacientes fue preciso la biopsia hepática y ganglionar para llegar a un diagnóstico. Evolución: recibieron quimioterapia (protocolo internacional HLH-94) + inmunomoduladores 3 pacientes: 2 LHF y 1 SHR secundario a VEB. En los 3 casos se procedió posteriormente a la práctica de un trasplante de progenitores hematopoyéticos, con evolución desfavorable. MASH: linfoma refractario a tratamiento (con citogenética) y LLA en 1.ª remisión completa. IASH: evolución favorable (salmonella/leishmania) según resolución de infección.

Conclusiones: El tratamiento curativo de la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar es el trasplante de progenitores hematopoyéticos, consiguiéndose sólo remisiones transitorias con tratamiento quimioterápico. La supervivencia a los 5 años se ha cifrado en el 40-60%. La evolución en las formas reactivas asociadas a infección es imprevisible, dependiendo del agente causal. Debe realizarse tratamiento específico, aunque en ocasiones es preciso asociar drogas con efecto inmunomodulador e incluso agentes quimioterápicos (sobre todo en los casos asociados a VEB, de peor pronóstico). En las formas asociadas a malignidad debe realizarse tratamiento de la enfermedad de base, dependiendo la evolución de la misma.

NEUTROPENIA NEONATAL ALOINMUNE. FENOTIPO NA NULO. 3 CASOS DESCRITOS EN ESPAÑA. PRESENTAMOS UN NUEVO CASO

E. Tato, C. Lecuona, N. Puig y V. Álvarez

Hospital General de Valencia. Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana.

Introducción: La neutropenia neonatal aloinmune (NNA) es un trastorno infrecuente, consecuencia de la sensibilización de la madre frente a antígenos específicos de granulocitos fetales durante la gestación, con la formación de anticuerpos IgG que atraviesan la placenta y generan la destrucción de los neutrófilos del feto. Mecanismo similar al que acontece en la enfermedad hemolítica por isoimmunización Rh. Como resultado se produce una neutropenia neonatal que es transitoria y que, en muchas ocasiones, pasa desapercibida. Los antígenos más frecuentemente involucrados son los NA1, NA2 y NB1. El sistema NA está localizado en *FcγRIIIb* (CD16) de los neutrófilos, que es el receptor de baja afinidad de la IgG. Esta molécula es exclusiva de los neutrófilos. Pocas personas han sido identificadas con una deficiencia del *FcγRIIIb*, caracterizada por la ausencia de antígenos del sistema NA, lo que se conoce como fenotipo NA nulo. Presentamos un caso de NNA causada por anticuerpos frente a *FcγRIIIb* en un prematuro fruto de una madre con fenotipo NA nulo.

Caso clínico: Neonato varón que ingresa al nacimiento por prematuridad y bajo peso. Fruto de una tercera gestación de una madre que vive sana. E/A/V; 3/1/2. Embarazo de 35 semanas controlado y sin patología. Apgar 9/10. PN 1.940 g (p 10-25%). La exploración física era normal por sistemas y aparatos. En la analítica de rutina se presentaba una neutropenia inicial de 700 neutrófilos y ante la sospecha de proceso infeccioso se realiza una punción lumbar y se pautan antibióticos en espera de cultivos. A pesar de ello, se observó un descenso progresivo de los neutrófilos alcanzando una cifra de 100, por lo que se inicia tratamiento con Lenogastrin®, a la vez que se solicitó el estudio inmunohematológico de los padres por posible NNA. La evolución fue favorable recuperándose la cifra de neutrófilos a los 10 días de vida y manteniéndose normales en controles posteriores.

Estudio inmunohematológico: Se realizó por citometría de flujo. En el suero de la madre se detectó un anticuerpo que reaccionaba con los granulocitos del padre y con los de todos los donantes probados. La madre presentaba un fenotipo NA nulo por lo que se sospechó la especificidad ante *FcγRIIIb* del anticuerpo, que fue confirmada posteriormente por la técnica de MAINA. También se detectaron anticuerpos anti HLA en el suero de la madre.

Conclusión: La NNA es un cuadro poco frecuente, siendo el fenotipo NA nulo una rareza. En nuestro país se conoce la existencia de 3 casos, habiéndose publicado un único caso de neutropenia neonatal aloinmune con fenotipo NA nulo. Presentamos otro nuevo caso en nuestra comunidad con fenotipo NA nulo confirmado. La ausencia de CD 16 se cree que, muy probablemente, sea causada por la delección del gen *FcγRIIIb* localizado en el cromosoma 1.

La NNA es un trastorno infrecuente y transitorio que, muchas veces, pasa desapercibido, pero que en ocasiones puede

manifestarse como un importante cuadro infeccioso secundario a la neutropenia. En nuestro caso fue un hallazgo casual, al realizar una analítica de rutina a un prematuro. Señalar que cuando la cifra de neutrófilos es muy baja y en asociación a otros factores de riesgo, como la prematuridad en nuestro caso, el paciente puede beneficiarse de la administración de un factor estimulante de las colonias de granulocitos, estando en algunas ocasiones indicada la inmunoglobulina.

INFECCIÓN POR *FUSARIUM SP.* EN ANEMIA APLÁSICA MUY GRAVE REFRACTARIA A TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR. A PROPÓSITO DE UN CASO

F. Almazán, N. Roig, G. Javier, M. Ribera¹ y C. Rodrigo

Servicios de ¹Pediatría y Dermatología. Hospital Universitario Germans Triás i Pujol. Badalona.

Introducción: Descripción de la infección por patógeno *Fusarium sp.* en paciente inmunodeprimido afecto de aplasia medular refractaria al tratamiento inmunosupresor.

Caso clínico: Paciente de sexo femenino de 13 años que acude a nuestro servicio de urgencias por aparición de petequias y hematomas en las últimas 48 h. Se realiza analítica que revela bicitopenia. Hemograma: 1.700 leuc. (13 N/10 L/1 M/1 E). Hb: 10,6 g/dl. Htc: 30%. Plaquetas: 2.000/ml. Bioquímica: GOT: 181 U/l. GPT:62 U/l. Resto normal. Mielograma: medula hipocelular con celularidad de predominio linfocítico. Biopsia medular: aplasia medular. Estudio de fragilidad cromosómica negativo. Los estudios complementarios que se realizaron para intentar determinar el origen de la misma fueron negativos, sólo se detectó antecedente de coluria, ictericia conjuntival, abdominalgia y vómitos 3 semanas antes del inicio. Se empezó tratamiento inmunosupresor según protocolo nacional AMA 1997, con globulina antilinfocítica de caballo, 6-metilprednisolona y ciclosporina A, junto con G-CSF y EPO (día 0). Ante la falta de respuesta al tratamiento, el día 65 se inician trámites de solicitud de trasplante de medula ósea alogénico de donante no emparentado. El día 84 se inicia 2.º tratamiento inmunosupresor (globulina antitímocítica de conejo, 6-metilprednisolona y ciclosporina A) a la espera de donante HLA idéntico para TMO.

El día 137 aparición de fiebre alta y erupción constituida por pápulas purpúricas confluyentes en extremidades inferiores y superiores, algunas con vesícula o ampolla central. Se inició tratamiento antibiótico empírico (imipenem, amikacina, anfotericina B liposomal y aciclovir). Se realizó biopsia y cultivo de las lesiones cutáneas, donde se aisló el hongo *Fusarium sp.* (hemocultivos negativos). Ante la falta de respuesta al tratamiento con anfotericina B se añadió flucitosina inicialmente y caspofingín, buscando sinergismo con la primera. Progresión del cuadro cutáneo, pese al tratamiento. Sinusitis con cultivo de secreciones nasales positivo a *Fusarium sp.* (día 142). Hemocultivo positivo a *Fusarium sp.* (día 147). Deterioro clínico progresivo, con aparición de distrés respiratorio, cuadro confusional, trastornos del balance hidroelectrolítico, que hacen que la paciente fallezca el día 31 de diciembre de 2001 (día 167) por progresión del cuadro séptico fúngico por *Fusarium sp.*

Conclusión: *Fusarium* es un hongo patógeno que causa infección invasiva diseminada en pacientes inmunocomprometidos, especialmente afectados por neutropenia grave prolongada. El pronóstico de estos pacientes está directamente relacionado con la recuperación de la función medular, pues el tratamiento antifúngico no consigue controlar la infección. Si esta recuperación no se produce, la mortalidad es prácticamente del 100%.

Es importante establecer el diagnóstico diferencial con otras causas de rash en pacientes inmunodeprimidos que han estado sometidos a tratamiento inmunosupresor, como puedan ser procesos infecciosos (bacterianos, virales o fúngicos), reactivo a medicamentos, vasculitis, etc.

PARASITOSIS POCO FRECUENTE, *PHTHIRUS PUBIS* (LADILLAS) PALPEBRALES, EN UNA PACIENTE AFECTADA DE LINFOMA DE BURKITT

J.C. Rodríguez Luis, R. López Almaraz, R. Perera, R. Sánchez y L. Pérez Barreto

Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife.

Introducción: La phthiriasis palpebral es una causa poco común de blefarconjuntivitis en la infancia y aún menos frecuente en pacientes oncológicos.

Observación clínica: Paciente mujer de 7 años y medio afectada de linfoma de Burkitt en *cavum* en remisión completa en el momento de la consulta, presenta en los últimos 3 meses, eritema palpebral, inyección conjuntival bilateral, lagrimeo y prurito ocular. Ante la persistencia del cuadro, a pesar del tratamiento tópico ocular con colirios antibióticos previamente instaurado, con únicamente mejorías transitorias, y la visualización de escamas en las pestañas se realiza examen oftalmológico con ampliación de imagen (lupa) que detecta liendres de *phthirus pubis* en las mismas. Se trató con vaselina y champú de pirmetrina al 1,5% durante una semana con resolución completa del cuadro. El mecanismo de transmisión sugerido fue a través de una toalla contaminada de forma involuntaria por un hermano mayor con *pediculus pubis* en el área genital.

Conclusiones: 1) Ante una blefarconjuntivitis crónica y presencia de escamas en las pestañas habrá que hacer una exploración con lupa o lámpara de hendidura para apreciar si hay liendres y/o insectos transparentes. 2) Siempre debe considerarse la posibilidad de abuso sexual y/o de enfermedad de transmisión sexual, descartadas en nuestra paciente. 3) Es importante para erradicar los contagios el examen de contactos y el tratamiento familiar. 4) El contagio en un paciente oncológico es independiente del estado de inmunosupresión.

OSTEOPOROSIS SECUNDARIA EN UN NIÑO SOMETIDO A TMO ALOGÉNICO: USO Y EFICACIA TERAPÉUTICA DEL PAMIDRONATO

R. López Almaraz, J.C. Rodríguez Luis, T. Herráiz y F. Díaz González

Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife.

Introducción: La inmunosupresión, la irradiación corporal total y la inmovilización prolongada, contribuyen a la pérdida de masa ósea en pacientes postrasplantados de medula ósea. La

utilización de bifosfonatos como inhibidores de la resorción ósea, si bien es habitual en pacientes adultos oncológicos y/o con osteoporosis, su utilización en pediatría es aún limitada. Presentamos el caso de un paciente postrasplantado de medula ósea, tratado con pamidronato sódico intravenoso, y sus beneficios como tratamiento de la osteoporosis secundaria grave que padece.

Observación clínica: Paciente varón de 12 años y 10 meses, trasplantado hace 16 meses de medula ósea (TMO alogénico de hermana histocompatible) tras recaída precoz de leucemia linfoblástica aguda (LLA) estirpe B fenotipo común. Complicaciones post-TMO: EICH crónica cutánea grado III e intestinal grado II, alteración del patrón de crecimiento (velocidad de crecimiento post-TMO = 0,5 cm/año, con pico de GH máximo tras test de hipoglucemia insulina de 4,34 ng/ml) y dolores osteomusculares intensos en rodillas y región lumbosacra con aplastamiento vertebral. Desde el trasplante en tratamiento inmunosupresor con m-prednisolona oral (dosis media de 12 mg/día) y ciclosporina A. En la densitometría ósea (DMO) de columna lumbar (L₁-L₄) se evidenció una pérdida de densidad mineral ósea del 46% con respecto a la media para su edad y sexo (0,448 g/cm², z-score de -3,9 DE). Se decide entonces tratamiento con pamidronato disódico intravenoso (30 mg/mes durante 3 meses y posteriormente 30 mg cada 3 meses) junto con suplemento de calcio oral (1 g/día) y vitamina D (400 U/día). Los marcadores óseos de formación (FAO y osteocalcina) y de resorción (calciuria y d-piridinolina) se encontraban al inicio alterados y mejoraron significativamente a lo largo del tratamiento, así como la DMO (0,532 g/cm², z-score de -3,32 DE, con una ganancia del 18,8% a los 6 meses), desaparición casi total de los dolores osteomusculares y mejoría de la deambulacion. No han aparecido efectos secundarios por el tratamiento. En el momento actual nos estamos planteando asociar tratamiento con hormona del crecimiento recombinante (rhGH) por su efecto positivo sobre el crecimiento y el hueso.

Conclusiones: 1) El pamidronato se ha mostrado eficaz y seguro en nuestro paciente y en otros tratados hasta el momento por procesos en los que es necesario reducir la resorción ósea, sin existir datos contrastados en ensayos clínicos. 2) El pamidronato ha contribuido en la mejora de la calidad de vida del paciente sin la aparición de efectos secundarios. 3) Consideramos que la utilización de bifosfonatos puede abrir una nueva puerta en el tratamiento coadyuvante de nuestros pacientes con osteoporosis importantes.

UTILIZACIÓN DE SEDOANALGESIA PARA PROCEDIMIENTOS DOLOROSOS EN NIÑOS CON PATOLOGÍA ONCOHEMATOLÓGICA

R. López Almaraz, J.C. Rodríguez Luis, A.A. Hernández Borges, P. Fuster Jorge y J.M. Raya

Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife.

Objetivos: Describir nuestra experiencia, seguridad y eficacia, en la realización de procedimientos dolorosos con sedoanalgesia en niños con patología oncohematológica.

Pacientes y métodos: Se revisaron de forma retrospectiva los 68 procedimientos cruentos realizados a 27 niños con pro-

cesos oncohematológicos de nuestra unidad en los últimos 22 meses. Se analizaron el sexo, edad, técnica diagnóstica y/o terapéutica, lugar de realización, pauta de sedoanalgesia utilizada, duración del procedimiento, tiempo en despertar, complicaciones y grado de satisfacción. A todos se les monitorizó la frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), saturación transcutánea de oxígeno (St_cO_2) y tomas de tensión arterial cada 5-10 min. Se dispuso de instrumental para reanimación cardiopulmonar. La sedoanalgesia la realizó un médico de la Unidad de Oncohematología Pediátrica o de la UCIP, según la carga asistencial.

Resultados: El 55,5% (n = 15) fueron varones y el 45,5% (n = 12) mujeres, con una edad media de 4,5 años (límite entre 9 meses y 12 años). Los procedimientos dolorosos realizados fueron: aspirado de médula ósea (el más frecuente, 51,4%), punción lumbar y colocación de reservorio subcutáneo o catéter central. El 67,6% realizaron en el Hospital de día pediátrico, el 23,5% un la UCIP y el 8,8% en el servicio de radiología intervencionista. Las pautas de sedoanalgesia utilizadas fueron: ketamina i.m. (4) utilizada sólo ante la imposibilidad de coger vía venosa periférica, ketamina i.v. + midazolam i.v. (10), midazolam i.v. + fentanilo i.v. (37) y propofol i.v. + fentanilo i.v. (8). La duración media del procedimiento fue de 11 min (límites, 1-50), significativamente más largo y más dosis utilizada en la implantación de vías centrales. El tiempo medio de sedación fue de 45 min (límites, 5-85), significativamente más largo utilizando ketamina i.m. Aparecieron complicaciones relacionadas con la sedoanalgesia en 4 pacientes: 2 apneas que remontaron con ambú y oxígeno, ambos utilizando midazolam i.v. + fentanilo i.v. y 2 con náuseas y/o vómitos al despertar utilizando ketamina i.m. Todos los padres se mostraron satisfechos con el método utilizado y el 92% de los pacientes no recordaban nada tras el despertar.

Conclusiones: 1) La incidencia de depresión respiratoria en nuestra serie fue de un 3,4%, similar a la que aparece en otros trabajos. 2) La ketamina i.m. sola produjo más efectos adversos que cualquier otra pauta. 3) La sedoanalgesia utilizada en nuestros pacientes facilitó la realización del procedimiento doloroso requerido de una forma segura e incruenta.

AFRONTAMIENTO DEL ESTRÉS EN LA ENFERMEDAD ONCOLÓGICA. RELACIÓN CON VARIABLES ESCOLARES

P. Romera Moral, M.J. Moreno García, A. Rodríguez Ramírez y S. Defior Citoler

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Servicio de Pediatría. Granada.

Afrontar el estrés producido por la situación de enfermedad oncológica y su tratamiento médico, es un importante reto al que tienen que enfrentarse los pequeños y sus familias en la situación de hospitalización. En un estudio realizado con esta población, se han evaluado las estrategias de afrontamiento empleadas (coping). Se aplicó el Modelo de Afrontamiento del Estrés de Lazarus y Folkman, evaluando desde una posición dinámica las principales estrategias empleadas en los momentos clave del desarrollo de la enfermedad.

De los resultados se desprende que los hijos emplean un patrón de afrontamiento similar al de sus madres, por lo que se puede afirmar que existe un intenso modelaje de las madres sobre los hijos, respecto a la percepción de la enfermedad y afrontamiento del estrés. La estrategia más usada en niños es Apoyo Social, mientras Resolución de problemas es la más empleada por la madre. Para ambos casos las estrategias Resignación, Autoculpabilidad y Culpar a otros se muestran como las estrategias menos empleadas.

Los mayores esfuerzos en los momentos clave de la enfermedad están centrados en los efectos secundarios de la quimioterapia y la extracción o manipulación en vías sanguíneas. Parece ser que las estrategias de afrontamiento más útiles frente a los estresores considerados son Apoyo social, Hacerse ilusiones, Resolución de problemas y Reestructuración cognitiva.

En la correlación de estos datos con resultados escolares apreciados en la escuela del hospital, Resolución de problemas correlaciona positivamente con casi todas las variables consideradas. Por otro lado, aquellos que más emplearon Apoyo social, obtienen mejores resultados escolares.

LEUCEMIA NO LINFOBLÁSTICA AGUDA CON t(11;20) Y SÍNDROME ALCOHÓLICO FETAL

R. Fernández-Delgado, P. Roselló, J. Duarte, J. Donat y J.A. Martínez-Climent

Sección de Hematología Pediátrica. Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

Introducción: Entre los factores epidemiológicos que se asocian a un mayor riesgo de aparición de LNLA, algunos autores incluyen el consumo materno de alcohol durante el embarazo. Por otra parte, se ha descrito la existencia de LNLA secundarias a la administración de determinadas drogas. En muchos de estos casos, se asocian a anomalías cromosómicas típicas, como la t(11;20)(p15;q11). Presentamos el caso de una niña con LNLA *de novo* que asocia alteraciones citogenéticas características propias de una leucemia secundaria, sin que exista más factor de riesgo que el síndrome alcohólico fetal.

Caso clínico: Niña de 21 m con fiebre elevada, rechazo alimentario, petequias generalizadas, equimosis aisladas y rino-rea sanguinolenta de 24 h de evolución.

Antecedentes familiares y personales de interés: Madre de 37 años, con alcoholismo en tratamiento de deshabitación y reconocido consumo de 1 l de cerveza/día durante el embarazo.

Exploración clínica al ingreso: Peso y talla por debajo del P₃. Regular aspecto general, palidez mucocutánea y petequias. Pápulas de 2-3 mm en brazo y pierna derechos. Hepatoesplenomegalia de 3 cm.

Exploraciones complementarias: Hemograma: leucocitos 207.500 (N 7,5%, L 26,4%, M 2,5%, blastos 61,5%), Hb 5,3 g/dl, plaquetas 25.000. *Estudio de médula ósea:* morfología: LNLA M5. Citogenética: del(4)(q? 13 q? 21), t(11,20)(p15;q11)(20). Inmunofenotipo: CD13: 24%, CD33/CD7: 72%, CD19a: 17%. Análisis de LCR: células de aspecto mieloides inmaduro.

Evolución y tratamiento: SHOP-LNLA 2001 de alto riesgo. Recibió en total 5 dosis de tratamiento intratecal (TIT), con ausen-

cia de blastos tras la primera dosis. TPH autólogo (alto riesgo sin donante familiar idéntico). La situación actual es de remisión completa, con un seguimiento de 6 meses tras el trasplante y 10 meses del diagnóstico.

Comentarios: La t(11,20) se ha relacionado con síndromes mielodisplásicos y con leucemia mieloide aguda secundaria a la exposición a tóxicos, generalmente, medicamentos quimioterápicos. En el caso que se presenta aparece este tipo de anomalía, existiendo un claro antecedente de exposición intraútero al alcohol, y sin que pueda encontrarse otro factor de riesgo asociado a la LNLA. Aunque existe controversia, el consumo materno de alcohol ha sido incluido entre los factores de riesgo para el padecimiento de LNLA. Sin embargo, hasta el momento, en ningún caso se ha encontrado la asociación que describimos y que liga la exposición intrauterina al alcohol con la aparición de una alteración citogenética característica de las LNLA secundarias.

ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS EN INDIVIDUOS CON SÍNDROME DE DOWN

B. Tomas, E. Martí, A. Plaza, D. Puertos, R. Benavent, M. Beltrán y R. Fernández-Delgado

Unidad de Síndrome de Down. Sección de Hematología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

Introducción: Determinadas alteraciones genéticas se asocian con mayor frecuencia de lo esperado en la población general a la aparición de leucemias agudas. Entre ellas destaca el síndrome de Down. Los niños afectados de esta cromosomopatía presentan un riesgo estimado 10-20 veces superior de leucemia al de la población no afectada de esta alteración cromosómica. La proporción LLA/ LNLA es de 4/1, como en el resto de la edad pediátrica, aunque la LNLA es predominante en niños con síndrome de Down de edad inferior a 4 años. Independientemente de la edad, dentro de las LNLA, predomina el subtipo morfológico M7, siendo el riesgo de M7 400 veces superior en los niños con síndrome de Down. Presentamos la incidencia de alteraciones hematológicas en una población de individuos menores de 21 años afectados de síndrome de Down, seguida en nuestra Unidad de Síndrome de Down, destacando no sólo la incidencia de hemopatías malignas, sino también otras alteraciones características de este grupo, como macrocitosis, trombopenia, mielopoyesis transitoria anormal y otras.

Pacientes y métodos: Se han revisado las historias clínicas de 589 individuos con síndrome de Down seguidos en nuestra Unidad durante un período de 10 años. Se ha recogido la patología hematológica presentada a una edad inferior a los 21 años. Se han analizado los datos obtenidos en los hemogramas realizados a 314 niños. Se ha valorado de forma conjunta la patología documentada en la anamnesis y la objetivada en el hemograma. De los hemogramas hemos extraído datos relevantes en la normalidad hematológica de la población con síndrome de Down (tasa de hemoglobina, volumen corpuscular medio, amplitud de distribución eritrocitaria, recuento de plaquetas, volumen plaquetario medio).

Resultados: 49/589 (8,31%) individuos presentaron patología hematológica. Se presentaron 3 casos de leucemia aguda

(2 LNLA, 1 LLA). La incidencia de leucemia en este grupo sería de 509 casos por millón de niños y año, lo que refleja un riesgo aproximado 12-13 veces mayor que el de la población general. 5 niños (0,84%) presentaron mielopoyesis transitoria anormal, con exceso de blastos, citopenia periférica y ocasionalmente alteración citogenética específica. Uno de ellos presentó LNLA a la edad de 3 años. El resto de las alteraciones fueron: anemia ferropénica: 15 casos (2,55%), ferropenia latente: 15 casos (2,55%), poliglobulia neonatal: 1 caso (0,17%), talasemia menor: 3 casos (0,5%), trombopenia neonatal: 3 casos (0,5%), trombopenia fuera de la época neonatal: 2 casos (0,34%), neutropenia: 3 casos (0,5%). La tendencia a la macrocitosis se objetivó de forma constante, con incremento del VCM a lo largo de la edad.

Conclusiones: La patología hematológica es frecuente en los niños con Síndrome de Down, destacando especialmente la incidencia de leucemias. Es conveniente el seguimiento hematológico estrecho a esta población.

TROMBOSIS DE LA VENA RENAL DE UN NEONATO. DIAGNÓSTICO MOLECULAR DEL FACTOR V DE LEIDEN

J. Duarte, R. Fernández-Delgado, J. Donat y J. Marín

Unidad de Hemato-Oncología. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

Introducción: La trombosis de la vena renal (TVR) se produce en el 70% de casos en niños menores de 1 mes, y en la mayoría en la primera semana de vida. Es la localización trombótica, no relacionada con catéter, más frecuente. Son factores favorecedores la hipercoagulabilidad, hiperosmolaridad, acidosis o la disminución del flujo sanguíneo renal. Tras una TVR se recomienda determinar si existe un estado pretrombótico.

Caso clínico: Recién nacido prematuro que ingresa por sepsis y sospecha de TVR. Antecedente de madre con diabetes gestacional. Parto vaginal eutócico, con buena adaptación. PN 2,300 g. No cateterización umbilical. Hemograma (por riesgo infeccioso): trombopenia leve. A las 24 h se detecta masa abdominal, y aumento de tamaño ecográfico de riñón izquierdo. En 24 h aumenta el tamaño y consistencia de la masa, asociando hematuria macroscópica color rojo brillante. Persiste ligera trombopenia, y en bioquímica hipernatremia, con elevación de uremia y creatinemia. Se inicia tratamiento antibiótico e ingresa en UCIN donde destaca masa dura, que no parece dolorosa, de bordes netos, en flanco izquierdo. No varicoceles. TA 87/63. Hemograma: sólo destaca trombopenia moderada. Coagulación: TP 13,2, TTPa 20,8, fibrinógeno 2,86, dímero D > 4. Bioquímica normal. ECO Doppler: riñón izquierdo grande, con aumento difuso de ecogenicidad y flujo venoso muy escaso (posiblemente en relación con circulación colateral). Diagnóstico de trombosis de la vena renal izquierda, se inicia tratamiento de soporte con diurético (4 días), con diuresis normal y desaparición de hematuria. Progresiva normalización de TA; plaquetas normales. En ECO Doppler y TC de control se confirma trombosis de la vena renal izquierda, y de cava inferior (sin repercusión clínica). Normalización al alta. Disminución de tamaño renal izquierdo en el seguimiento.

Se realiza estudio coagulación: TP, TTPa y fibrinógeno normales. Proteínas C, S, y ATIII normales. Resistencia a la proteína

C activada. El análisis molecular muestra heterocigosis para el factor V Leiden (FVL). Se procede a estudio familiar y seguimiento del caso.

Discusión: El factor V (FV) ejerce un papel crucial en la vía común de la coagulación, y sirve como cofactor para los efectos anticoagulantes de la proteína C activada. El FVL se debe a una mutación genética, que produce la sustitución de un aminoácido en la proteína del FV. Al tratarse de una mutación puntual, es relativamente sencillo el estudio genético molecular, y en la actualidad existen tests comerciales para su detección.

El FVL mantiene intacta la capacidad de promover la coagulación, pero pierde la capacidad de potenciar el efecto anticoagulante de la proteína C activada, lo que lleva al paciente a un estado de hipercoagulabilidad. En un estudio en heterocigotos se encontró un riesgo aumentado 4 a 5 veces de presentar trombosis venosa recurrente.

En el manejo de la trombosis de la vena renal (en el período neonatal) se recomienda tratamiento médico de soporte, y evitar la cirugía. Es importante controlar la hipertensión.

Se discute la utilización de heparina y/o fibrinolíticos, y en el seguimiento de los niños con FVL, la profilaxis secundaria con anticoagulantes.

diatra para valoración, indicándose estudio simple radiológico de tórax que muestra una cardiomegalia importante y por ecocardiografía un derrame pericárdico con aumento de la trama intersticial en base pulmonar derecha y cisuras. Se procede en UCI el drenaje del derrame siendo el estudio del líquido extraído compatible con inflamación. No hay células tumorales. Tratamiento conservador con antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, reactivación del derrame sin deterioro general, por lo que se plantea implicar al catéter central como posible responsable, procediéndose a su retirada con resolución total de la pericarditis. Todas las determinaciones inmunológicas son negativas.

Conclusión: Resaltar el buen pronóstico del tumor de Wilms, el buen control de una enfermedad celíaca y estar atentos a complicaciones de los avances de soporte como los reservorios, que pueden entorpecer la evolución. Hemos revisado pericarditis y Wilms tras radioterapia, celíaca y pericarditis por alteraciones autoinmunes pero las tres entidades juntas creemos que son fortuitas y sin relación entre ambas.

RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA EN TUMORES SÓLIDOS

M.E. Cela¹, F. Calvo², P. Galarón¹, M.A. Cantalejo¹, P. Dobón¹, J. Cerdá³, M.C. Estellés³ y J. Vázquez³

Secciones de ¹Oncología Hematología Pediátrica, ²Radioterapia y ³Cirugía Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Introducción: Mediante la Radioterapia intraoperatoria (RIO), se administra una dosis alta de irradiación en el lecho tumoral con el objetivo de esterilizar los restos neoplásicos no resecados quirúrgicamente, minimizando así los efectos secundarios en órganos sanos.

Objetivo: Presentar nuestra experiencia con esta técnica en tumores sólidos pediátricos.

Pacientes y métodos: Se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas de los niños con tumores sólidos tratados en el programa RIO.

Resultados: Desde enero de 1996 hasta febrero de 2002, un total de 10 pacientes fueron tratados con RIO como complemento de la terapia estándar, sin evidenciarse ninguna complicación derivada de la técnica (ver tabla) ni recaídas locales.

N	Edad/sexo	Diagnóstico	Dosis (cGy)	Superviv
1	5 m/niño	Neuroblastoma estadio 3	500	4 a 4 m (Vse)
2	17 a/niña	Rabdomiosarcoma est. III	1.250	4 a 3 m (Fce)
3	2 a 7 m/niña	Neuroblastoma estadio 3	750/750	4 a 5 m (Vse)
4	8 a 9 m/niño	Sarcoma de Ewing	1.000	1 a 6 m (Fce)
5	9 m/niña	Neuroblastoma estadio 4	1.000	6 m (Fce)
6	12 a/niña	Fibromatosis agresiva	750/750	3 a 5 m (Vse)
7	1 a 1 m/niña	Neuroblastoma estadio 4	500	3 a 4 m (Vse)
8	6 a 1 m/niño	PNET	750	3 a 4 m (Vse)
9	14 a 11 m/niño	Sarcoma de Ewing	5.000	4 m (Vse)
10	2 a/niña	Neuroblastoma estadio 4	1.000	1 m (Vse)

RC: remisión completa; RP: remisión parcial; Ms: metástasis; SLE: supervivencia libre de enfermedad desde la RC; Superviv: Supervivencia desde el diagnóstico; Vse: vivo sin evidencia enfermedad; Fce: fallecido con enfermedad.

Comentarios: la RIO parece una técnica segura para control de la enfermedad local en tumores sólidos pediátricos.

COMUNICACIONES PRESENTADAS POR LA SEOP

TUMOR DE WILMS, ENFERMEDAD CELÍACA Y PERICARDITIS EN NIÑA MENOR DE 2 AÑOS

J. Molina, I.M. de Sagaseta y I. Lezaún

Unidad de Pediatría Oncológica. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.

Lactante diagnosticada de tumor de Wilms en riñón derecho a los 7 meses de edad. Se indica tratamiento quimioterápico preoperatorio con vincristina y actinomicina D según el protocolo SIOOP (International Society of Pediatric Oncology) vigente en ese momento. Disminución de la tumoración procediéndose a la resección quirúrgica del riñón derecho sin complicaciones. Quimioterapia sin incidentes finalizándola 3 meses más tarde. Al diagnóstico del tumor se implanta reservorio subcutáneo tipo Port-a-Cath a través de la subclavia derecha llegando la punta del catéter a la entrada de aurícula derecha.

Siete meses más tarde y ante la persistencia de problemas diarreicos que presentaba la niña sin compromiso de la curva ponderal se sospecha un síndrome de malabsorción intestinal por lo que se realizan una serie de determinaciones siendo los resultados de anticuerpos antigliadina 6.688 un.arb./ml, antiendomiso de 1/10 y antitransglutaminasa 337 KU/l, junto a la atrofia de vellosidades intestinales, diagnósticas de una presunta enfermedad celíaca. Se indica dieta exenta de gluten, evolucionando el proceso de forma favorable.

Cinco meses más tarde, a los 22 meses de edad, tramitando un cuadro catarral aparentemente banal, nos la remite su pe-

ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL EN SARCOMAS INFANTILESS. Gallego, A. Llorca, L. Gros, J.V. Hernández, C. Sábado
y J. Sánchez de Toledo

Unidad de Oncología Pediátrica. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

La detección de enfermedad micrometastásica y de enfermedad microcirculante puede constituir una herramienta útil para el seguimiento de los pacientes con sarcomas de partes blandas.

Material y métodos: Se analizaron muestras de tumor al diagnóstico, de medula ósea (MO) y de sangre periférica (SP) a intervalos regulares durante el tratamiento y tras finalizar la terapia, en 6 pacientes afectados de rhabdomioma alveolar (aRMS) y en 8 pacientes afectados de sarcoma de Ewing/pPNET de partes blandas (SE) diagnosticados y tratados en nuestra unidad según el protocolo cooperativo MMT-95 en los últimos 4 años.

Se utilizó una técnica de RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcripción reversa) para el análisis de los productos específicos de fusión de los aRMS (PAX 3/7-FKHR) y de los SE (EWS-Fl1/ERG).

Resultados: De los pacientes con aRMS, 4 tumores expresaban PAX3-FKHR y 2 PAX7-FKHR. Al diagnóstico, 4 pacientes presentaban células tumorales circulantes y la MO fue positiva en tres. Todos los pacientes con SP positiva al diagnóstico eliminaron las células circulantes durante el tratamiento. Tras la finalización del mismo, reaparecieron células circulantes en tres de ellos, en todos ellos previamente a la recaída clínica.

En los pacientes con SE, seis tumores expresaban EWS-Fl1 y 2 EWS-ERG. Cinco pacientes presentaron células tumorales circulantes al diagnóstico y la MO fue positiva en tres. Durante el tratamiento, un paciente con SP persistentemente positiva presentó enfermedad progresiva refractaria al tratamiento y otro paciente en remisión durante 20 meses presentó reaparición de las células circulantes 6 meses antes de la recaída. Un paciente persistentemente negativo en SP y MO presentó recaída de la enfermedad 4 meses después de finalizar el tratamiento.

Conclusiones: La detección de células ocultas circulantes en SP y de enfermedad micrometastásica en MO es un hallazgo frecuente al diagnóstico en los pacientes con aRMS y SE. Durante el seguimiento la persistencia o reaparición de células circulantes puede constituir una herramienta útil en estudios prospectivos de enfermedad mínima residual en estas neoplasias.

ESTUDIO GENÉTICO DE UNA NIÑA CON SÍNDROME DE WAGRG. Pérez de Nanclares¹, A. Navajas², R. Martínez³, F. Martínez⁴,
M.A. López-Arístegui⁵ y L. Castaño¹

¹Unidad de Investigación, ²Servicio de Oncología Pediátrica, ³Servicio de Oftalmología, ⁴Servicio de Genética, Hospital de Cruces, Bilbao. ⁵Unidad de Genética y Diagnóstico Prenatal. Hospital Universitario La Fe, Valencia.

El síndrome de WAGR o síndrome de los genes contiguos es un cuadro clínico muy poco frecuente, que cursa con presencia

de tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental.

Desde el punto de vista genético la aniridia es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por alteraciones a nivel del gen *PAX6* (11p13), incluyendo desde mutaciones puntuales hasta microdeleciones. Sin embargo, el tumor de Wilms se caracteriza por la presencia de dos mutaciones en el gen *WT1* (11p13), una en línea germinal y una segunda en línea a nivel de las células del riñón que desarrollarán el tumor. El desarrollo del síndrome de WAGR se caracteriza, por lo tanto, por microdeleciones en el brazo corto del cromosoma 11, en concreto la banda 11p13.

Pacientes y métodos: Descripción clínica. Niña referida de oftalmología a los 14 meses de edad por aniridia bilateral para detección de tumor de Wilms. Al mes y medio de edad presenta pielonefritis por *Escherichia coli* y se realiza ecografía abdominal con resultado normal, cistografía miccional con presencia de reflujo vesicoureteral bilateral y gammagrafía renal (DMSA) con área hipoactiva en polo superior de ambos riñones. Evolución favorable. No presenta masas palpables y las ecografías de control son normales hasta la edad de 22 meses en que se diagnostica masa renal derecha heterogénea de 6 × 6 × 12 cm en polo inferior renal derecho cuya biopsia dirigida por tomografía confirma nefroblastoma de histología estándar. Recibe tratamiento según protocolo SIOP-93-02 con 2 ciclos preoperatorios de quimioterapia (vincristina, actinomicina D), seguidos de nefrectomía derecha y otros 3 ciclos de igual quimioterapia postoperatoria. En la actualidad, está fuera de tratamiento con controles en oftalmología (ha sido intervenida de glaucoma) y en oncología. La evaluación neurológica es normal para su edad. *Estudio citogenético y molecular:* Se ha realizado un cariotipo y tinción de bandas de la probando y sus padres. También se han caracterizado los microsátélites *D11S914* y *D11S929* situados entre los genes *WT1* y distal a *PAX6*, respectivamente. Asimismo, se ha valorado mediante PCR semicuantitativa una posible delección del gen *WT1* en línea germinal. El gen *WT1* se ha secuenciado en línea germinal en la paciente y sus padres, así como en un trozo de tejido tumoral.

Resultados: El análisis citogenético no permitió evidenciar ninguna alteración cromosómica. Ninguno de los marcadores microsátélites resultó ser informativo, siendo compatible tanto con el estado de homocigosidad como hemizigosidad en la paciente. La PCR semicuantitativa de los genes *WT1* y *PAX6* sugiere la presencia de una delección de ambos genes en línea germinal en la paciente. La secuenciación del gen *WT1* en línea tumoral señala la presencia de una delección de 8 pares de bases en el exón 3 de la única copia alélica presente.

Comentarios: 1) La pérdida alélica en línea germinal del gen *PAX6* es responsable de la presencia de aniridia en la paciente. 2) El tumor de Wilms en la paciente pudo ser detectado gracias a la asociación con la aniridia bilateral congénita por la que era seguida. 3) El estudio del tumor de la niña y de la sangre de los padres pudo confirmar la presencia de una delección de 8 pares de bases en el exón 3 en la única copia alélica presente en la lí-

nea tumoral. Esta alteración no estaba presente en la línea germinal de los progenitores ni de la niña.

DISEÑO Y VALIDACIÓN DE SONDAS DE FISH PARA LA DETECCIÓN DE ALTERACIONES CROMOSÓMICAS EN SARCOMAS INFANTILES

S. Rodríguez-Perales, M. Bernacer, A. Martínez-Ramírez,
M. Martín, B. Meléndez, M. Urioste, J. Benítez
y J.C. Cigudosa

¹Departamento de Genética Humana, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid. ²Servicio de Hematología, Fundación Jiménez Díaz (FJD), Madrid.

Los sarcomas óseos y extraóseos constituyen un grupo de especial interés por su elevada incidencia en la población infantil. Dentro del amplio espectro de los sarcomas infantiles, centramos nuestro estudio en los siguientes tipos tumorales: familia de tumores del sarcoma de Ewing (FTSE), rhabdomyosarcoma (RMS) y sarcoma sinovial (SS). Estos tumores se caracterizan por la presencia de marcadores biológicos específicos: traslocación t(11;22)(q24;q12) en los Ewing/PNET; t(2;13)(q35;q14), la variante t(1;13)(p36;q14) en RMS alveolar; y la t(X;18)(p11;q11) en SS.

Tanto SE/PNET, como RMS forman parte del grupo definido histológicamente como tumores de células redondas pequeñas, algunas formas raras del SS o sus metástasis también pueden presentar una histología compatible con este grupo de tumores. Una de las técnicas que pueden ayudar en el diagnóstico diferencial de estos tumores es la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH), esta técnica está basada en el empleo de sondas génicas marcadas con fluorescencia. Se puede aplicar sobre material biológico incluido en parafina, y permite identificar dentro del tejido la célula afectada por la alteración.

Se han diseñado sondas de FISH específicas para los genes: EWS y FLI1 implicados en ta t(11;22) de Ewing/PNET. Para ello se han utilizado las siguientes bases de datos genómicas: Celera (www.celera.com) Universidad de California Santa Cruz (genome.ucsc.edu) y Sanger (www.ensembl.org). Para validar las sondas se ha utilizado la línea celular, A673, derivada de sarcoma de Ewing y portadora de la traslocación.

Se está realizando un estudio retrospectivo sobre muestras en parafina: se han estudiado hasta el momento 11 tumores con sospecha de Ewing/PNET. De estos casos, 7 presentaban la translocación t(11;22), 2 no la presentaban, y 2 casos no pudieron ser analizados.

También se han diseñado las sondas para los genes *PAX3*, *PAX7* y *FKHR*, implicados en las translocaciones de RMS. Se han validado estas sondas empleando las líneas RH-30 y RC-2, ambas derivadas de rhabdomyosarcoma, portadoras de las traslocaciones t(2;13) y t(1;13), respectivamente.

La validación de las sondas para los genes *SYT* y *SSX* de SS está por realizar, se están estudiando citogenéticamente las líneas CRL-7440 y SW-982 derivadas de sarcoma sinovial para detectar si son portadoras de la t(X;18).

ANÁLISIS MEDIANTE HIBRIDACIÓN *IN SITU* FLUORESCENCIA (FISH) DE LA FUSIÓN TEL/AML1 Y OTRAS ALTERACIONES DE LOS GENES *TEL* Y *AML1*. CORRELACIÓN CON LOS HALLAZGOS CITOGENÉTICOS Y VALOR PRONÓSTICO EN 61 PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA)

A. Martínez-Ramírez¹, M. Bernacer², S. Rodríguez-Perales¹, M. Urioste¹, T. Contra³, A. Cantalejo⁴, A. Tavares⁵, J.A. Portero⁶, C. Pérez-Pons⁷, B. López-Ibor⁸, C. Soto², J.C. Cigudosa¹ y J. Benítez¹

¹Departamento de Genética Humana, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid. ²Servicio de Hematología, Fundación Jiménez Díaz (FJD), Madrid. ³Departamento de Oncología, Hospital del Niño Jesús, Madrid. ⁴Servicio de Hematología, Hospital Infantil Gregorio Marañón, Madrid. ⁵Centro Genética Clínica, Oporto, Portugal. ⁶Servicio de Hematología, Hospital Virgen de la Concha, Zamora. ⁷Servicio de Hematología, Hospital Severo Ochoa, Madrid. ⁸Servicio de Hematología, Hospital de San Rafael, Madrid.

La fusión entre los genes *TEL* y *AML1* es la alteración genética más frecuente en niños con LLA. Aunque su identificación mediante técnicas citogenéticas convencionales es difícil, la fusión puede ser detectada fácilmente mediante FISH con sondas comerciales.

Hemos llevado a cabo estudios citogenético, FISH y de hibridación genómica comparada (CGH), en una serie de 61 pacientes, 42 niños y 19 adultos, diagnosticados de LLA, con el objetivo de relacionar los resultados genéticos con la evolución clínica y el pronóstico de los pacientes.

Entre los pacientes infantiles, la frecuencia de fusión TEL/AML1 fue del 17 %, en tanto que no se detectó la fusión entre los pacientes adultos. Además, en el estudio de FISH se detectó una alta frecuencia de otras alteraciones implicando a uno o ambos genes, *TEL* y *AML1*. Alteraciones como doble fusión TEL/AML1, ausencia de una señal correspondiente al TEL, o señales extras de AML1. La duplicación de un complemento cromosómico, la delección 12p o la polisomía 21 son sucesos cromosómicos que pueden explicar estos hallazgos de la FISH. Sin embargo, una proporción de casos relativamente alta (9,5%) presentaron amplificaciones específicas del gen *AML1*, sin que estuvieran asociadas a polisomía del 21, cuyo significado en la aparición o progresión del proceso leucémico, es desconocido.

En la presente serie hemos detectado diferencias significativas en el pronóstico entre los pacientes en los que se detectaron alteraciones adicionales del *AML1* o del *TEL*, y aquellos que no presentaban estas alteraciones (p < 0,02). Este hecho podría estar relacionado con la presencia o no de determinadas alteraciones en el cariotipo.

FALLO HEPÁTICO FULMINANTE COMO INICIO DE LINFOMA LINFOBLÁSTICO

C. Veciana, J. Fábrega, C. Sábado, A. Barbero, S. Gallego
y J. Sánchez de Toledo

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

Introducción: La insuficiencia hepática aguda se define como la disminución grave de las funciones hepáticas por una necrosis hepatocelular en un paciente sin hepatopatía previa y

cuando se asocia a encefalopatía hablamos de fallo hepático fulminante. Presentamos un caso de fallo hepático fulminante como inicio de un linfoma linfoblástico de células T.

Caso clínico: Niña de 7 años, de raza negra y afecta de anemia de células falciformes, que presenta un síndrome febril de 12 días de evolución con *rash* cutáneo y adenopatías que se traslada a nuestro centro por el desarrollo de una insuficiencia hepática aguda. A la exploración al ingreso destaca una ictericia cutaneomucosa con exantema maculopapular, grandes adenopatías generalizadas, hepatomegalia dura de 8 cm sin esplenomegalia, exploración neurológica con nivel en la escala de Glasgow de 15 y discreta hemiparesia derecha secuela de un cuadro tromboembólico cerebral previo. Ingresó en la UCIP con tratamiento de soporte e perfusión continua de PGE1. A los pocos días del ingreso desarrolla encefalopatía hepática con edema cerebral y Glasgow que desciende a 7 requiriendo ventilación mecánica. Se practica biopsia hepática transyugular que muestra una citólisis inespecífica y biopsia ganglionar que demuestra el diagnóstico de linfoma linfoblástico de células T. Se inicia quimioterapia con metilprednisolona, vincristina, ciclofosfamida y adriamicina con recuperación completa de la función hepática pero persistiendo el cuadro neurológico (recuperación del Glasgow hasta 10). La paciente fallece a los 3 meses del ingreso por complicaciones neurológicas derivadas de la deprecitación.

Comentario: El fallo hepático fulminante es un suceso poco frecuente en la infancia con una importante morbimortalidad, aunque ha disminuido en los últimos años gracias al desarrollo del trasplante hepático. Su etiología es diversa, siendo las más frecuentes las hepatitis virales, las secundarias a drogas o toxinas, los defectos metabólicos y las hepatopatías autoinmunes. Su asociación con neoplasia se ha descrito en raras ocasiones y puede ser producido por infiltración neoplásica, o como en nuestro caso, como síndrome paraneoplásico inducido por las citocinas derivadas de la reacción inflamatoria. Su mortalidad es muy elevada, excepto en los casos de tratamiento citostático muy precoz.

VALOR DIAGNÓSTICO DE LA DETECCIÓN MOLECULAR DE LA TIROSINA HIDROXILASA EN EL NEUROBLASTOMA

M.J. Robles, C. Márquez, C. Sáez, E. Quiroga, G.L. Ramírez, C. Castilla, L.I. Segura y A.M. Álvarez

Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla.

Los tumores de células pequeñas y redondas constituyen un grupo de neoplasias de apariencia primitiva que carecen de hechos morfológicos particulares que permitan su identificación. El diagnóstico diferencial de estos tumores es complejo y requiere de marcadores inmunohistoquímicos que orientan hacia el tipo de tumor.

Las técnicas moleculares pueden ser de ayuda ya que se han descrito traslocaciones características de algunos de estos tumores. En el neuroblastoma, un tumor de origen neural capaz de producir catecolaminas en el 90% de los pacientes, podemos detectar, mediante reacción en cadena de la polimerasa con

transcriptasa inversa (RT-PCR), la expresión de tirosina hidroxilasa, la primera enzima que interviene en la síntesis de catecolaminas.

Se presenta el caso de un niño de 6 años de edad con una lesión ósea en tibia izquierda que inicialmente sugería un sarcoma de Ewing y en el que los estudios histológicos e inmunohistoquímicos no fueron concluyentes. Sin embargo, la realización de diversos estudios moleculares pudo contribuir, con gran éxito, al diagnóstico correcto de neuroblastoma. Por ello, estas técnicas podrían utilizarse como complemento al diagnóstico en aquellos casos de tumores de células pequeñas y redondas en los que, por medio de los estudios habituales, no pueda realizarse un diagnóstico de certeza.

EXPRESIÓN DE BAX EN EL NEUROBLASTOMA PRE Y POSQUIMIOTERAPIA

M.J. Robles, C. Márquez, C. Sáez, E. Quiroga, G.L. Ramírez, L.I. Segura y A.M. Álvarez

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Objetivos: La apoptosis o muerte celular programada es un mecanismo necesario para la homeostasis normal de los tejidos. En el neuroblastoma, el tumor sólido extracranial más frecuente en niños, la apoptosis se ha relacionado con la regresión espontánea y con la resistencia a la quimioterapia. La mayor parte de las drogas citotóxicas usadas en el neuroblastoma parece inducir apoptosis vía CD95/CD95-L, pero actualmente se están investigando otras vías como la familia de *Bcl-2* de proteínas antiapoptóticas y proapoptóticas y la familia de genes *MYC* cuyas proteínas participan en la regulación del crecimiento celular y la apoptosis. Se ha publicado que, en una línea celular de neuroblastoma humano con expresión de *N-myc* controlada con tetraciclina, las drogas citotóxicas y *N-myc* parecen cooperar para inducir apoptosis a varios niveles: activación del sistema CD95, alteraciones en las funciones mitocondriales e inducción de p53 y Bax. Nosotros analizamos la expresión de Bax, una proteína proapoptótica de la familia *Bcl-2*, en muestras de neuroblastoma antes y después de quimioterapia y su posible relación con la amplificación de *N-myc*.

Métodos: Estudiamos 10 pacientes diagnosticados de neuroblastoma. Obtuvimos biopsias de cada paciente antes y después de quimioterapia. Determinamos la expresión de Bax, en tejido incluido en parafina, mediante métodos inmunohistoquímicos y determinamos el número de copias de *N-myc*, en tejido fresco congelado, mediante PCR genómica.

Resultados: La expresión de Bax en muestras prequimioterapia fue baja mientras que las muestras posquimioterapia se asociaron con un incremento de la expresión de Bax. En los casos en los que había amplificación de *N-myc*, la expresión de Bax fue mínima o nula, incluso tras quimioterapia.

Conclusiones: Las drogas citotóxicas parecen inducir la expresión de Bax en el neuroblastoma especialmente en los casos en los que no hay amplificación de *N-myc*. Esto podría sugerir que la amplificación de *N-myc* puede ser un mecanismo por el cual la expresión de Bax está inhibida.

NEUROTOXICIDAD POR IFOSFAMIDA: A PROPÓSITO DE TRES CASOS

J. Aliaga, M. Olivares, A. Cañete, A. Verdeguer, J. Fernández, E. Llinares y V. Castell

Unidad de Oncología Infantil. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Introducción: La ifosfamida es un antineoplásico alquilante, utilizado en el tratamiento de los sarcomas en la edad pediátrica. La toxicidad neurológica, nefrourológica y hematológica son los principales efectos secundarios graves, que se pueden presentar tras su administración.

Material y métodos: Estudio retrospectivo mediante la revisión de historias clínicas de pacientes oncológicos, a los que se le administró ifosfamida como parte de su protocolo terapéutico, entre 1986 y el 2002. Descripción posterior de los casos que presentaron neurotoxicidad.

Resultados: Fueron tratados un total de 74 niños con el diagnóstico de sarcomas de partes blandas. En 17 de los casos (23%) se siguió el protocolo MMT-89, en 26 el MMT-95 (35%) y en 31 (42%) fueron utilizados otros protocolos terapéuticos. Dieciocho pacientes (24%) eran tumores de base de cráneo. Tres casos (4%) presentaron clínica neurológica posterior a la administración.

Caso 1 (1986): Niño de 9 años diagnosticado de rhabdomyosarcoma embrionario abdominal, sin afectación neurológica. En remisión completa tras 5 ciclos de quimioterapia. A los 11 días de finalizar el último ciclo con ifosfamida, vincristina y adriamicina (IVA), presenta cuadro de desorientación, debilidad y ceguera. Diez días más tarde convulsión tónico-clónica focal derecha. A los 17 días de recibir un nuevo ciclo con IVA, inicia alteraciones de la conciencia junto con convulsiones generalizadas, posterior deterioro neurológico y fallecimiento. En TC craneal se objetivó atrofia subcortical.

Caso 2 (1996): Niño de 7 años diagnosticado de rhabdomyosarcoma parameningeo con extensión intracraneal, estadio III. Recibe tratamiento según protocolo MMT-95 para sarcomas de partes blandas. Última dosis de irradiación (55 Gy) 3 meses antes. A los 22 días del último ciclo con ifosfamida, vincristina y etopósido (IVE) inicia cuadro de cefalea y mareo, con hidrocefalia en TC craneal. Cinco días más tarde, síncope, seguido a las pocas horas de episodio apneico-bradicárdico, visualizándose aumento de la hidrocefalia en TC. A los 4 días tras repetir los episodios apneico-bradicárdicos, fallece.

Caso 3 (2002): Niña de 14 años diagnosticada de schwannoma maligno abdominal, con metástasis en adenopatías inguinales y poplíteas izquierdas. Recibe tratamiento según protocolo MMT-95 para sarcomas de partes blandas. Último ciclo con carboplatino, epirubicina y vincristina (CEV) 15 días antes. Presenta inicialmente neuropatía periférica dolorosa en ambos pies. A los 4 días se administra un nuevo ciclo con IVE, 5 días más tarde realiza un episodio de convulsión afebril. En la TC craneal se aprecian lesiones hipodensas bilaterales y simétricas, subcorticales sin efecto masa. La polineuropatía progresó con predominio sensitivo-motor. Quince días más tarde las lesiones cerebrales desaparecieron.

En todos los casos los múltiples estudios microbiológicos fueron negativos. Se descartó así mismo afectación tumoral del sistema nervioso central.

Conclusiones: La neurotoxicidad por ifosfamida presenta una baja prevalencia. En nuestra serie del 4%. La clínica neurológica es variable, siendo lo más frecuente descrito las alteraciones de la conciencia. Aunque lo habitual sea que la clínica desaparezca a las pocas horas del cese de su administración, en ocasiones puede tardar semanas en normalizarse, y más raramente ser irreversible, o como en los dos primeros casos progresar hasta la muerte. Finalmente el tratamiento fue sintomático en todos los casos.

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA AL CÁNCER EN LA ATAXIA-TELANGIECTASIA

M. Guibelalde, N. Nieto, X. Casero, J. Román y P. Bastida¹

Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. ¹Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducción: La enfermedad de ataxia-telangiectasia (AT) forma parte de los defectos genéticos con inmunodeficiencia y predisposición al cáncer. El defecto genético de la proteína ATM en el cromosoma 11q22-q23 aumenta el riesgo de cáncer hasta 100 veces más que en la población general.

La alteración de la reparación del ADN aumenta la toxicidad a la radioterapia y a los antineoplásicos.

Las leucemias (principalmente T) y linfomas son el tipo de cáncer más común.

Los de estirpe B son raros en niños pequeños.

En el registro español de inmunodeficiencias no constan niños con LLA y AT.

Caso clínico: Niño de 3 años que presenta dolores óseos y fiebre sin foco de 2 semanas de evolución. Seis meses previos a este cuadro había sido diagnosticado de ataxia-telangiectasia (AT), presentando la ataxia desde los 6 meses de edad, alteración del lenguaje, hipogammaglobulinemia y alfafetoproteína elevada.

Pruebas complementarias: hemograma: leucocitos $4,6 \times 10^3$ (48% N, 40% L), Hb: 13 g/dl. Pla. 215×10^3 . Estudio inmunológico en sangre periférica: 2% células CD19+ CD10+ CD34+.

Estudio inmunológico en médula ósea: 95% células CD19+ CD10+ CD34+ DR+ IgM- Tdt-.

Diagnóstico: Leucemia linfoblástica aguda B común en paciente con ataxia-telangiectasia.

Tratamiento: Quimioterápico según protocolo Pethema rama de bajo riesgo.

Evolución: Actualmente en remisión completa en fase de mantenimiento. La tolerancia a la quimioterapia ha sido adecuada sin complicaciones infecciosas graves.

Comentarios: Es importante el diagnóstico de AT en pacientes oncológicos con ataxia preexistente para evitar toxicidades del tratamiento antineoplásico o radioterápico.

La toxicidad a los citostáticos puede ser reducida omitiendo los agentes alquilantes, epipodofilotoxinas y limitando el MTX a 1 g/m^2 y evitando la radioterapia.

Las exploraciones radiográficas deben ser sustituidas por procedimientos como las ecografías o RM.

Es posible que los portadores heterocigotos tengan predisposición aumentada al cáncer, principalmente de mama, con lo

que el consejo genético y medidas preventivas deben ser tenidas en cuenta.

SEGUNDOS TUMORES. DESCRIPCIÓN DE TRES CASOS

C. Gil López y F. Valverde Moreno

Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Se describen 3 casos de aparición de segundos tumores en pacientes seguidos en nuestra unidad.

Caso 1: Se trata de una paciente que es diagnosticada en abril de 1982, a los 2,5 años de edad, de un tumor de Wilms estadio II. Se realizó extirpación quirúrgica seguida de quimioterapia VAC que termina en agosto de 1983. Durante la quimioterapia recibió también radioterapia local. En revisión desde entonces sin incidencias hasta junio de 1999 en que comienza con molestias abdominales con dolor a la movilización. En la ecografía abdominal se halla una masa de 10 × 6 cm subhepática posterior. En la tomografía computarizada abdominal se confirmó la presencia de una masa quística compatible con recidiva de tumor de Wilms. En la biopsia se trata de un fibrosarcoma de grado III. En la tomografía computarizada de tórax se aprecia un nódulo subpleural. Ha recibido tratamiento con extirpación de la masa y quimioterapia con adriamicina y ifosfamida que terminó en octubre de 1999. El último control no mostraba masas.

Caso 2: Es una paciente diagnosticada de leucemia mielo blástica aguda tipo M2 en noviembre de 1983 a los 13 años de edad. Siguió tratamiento con protocolo BFM 78 con buena tolerancia a la quimioterapia. Recibió 24 Gy de radioterapia holocraneal. Cuando está próxima a terminar el tratamiento presenta una medula con un 13% de blastos por lo que recibe una nueva inducción con sucesivas reinducciones con VAPA. Cuando se alcanza la dosis tóxica de antraciclinas se cambia a ciclos con etopósido y citarabina hasta terminar tratamiento en septiembre de 1986. Desde entonces se ha encontrado asintomática hasta que en enero de 2002 presenta aumento de tamaño de la parótida derecha que resulta sospechoso de origen tumoral en las pruebas de imagen por lo que se realiza cirugía.

El estudio anatomopatológico muestra que se trata de un carcinoma adenoide quístico. La cirugía logró la extirpación radical a pesar de lo cual va a recibir radioterapia.

Caso 3: Paciente diagnosticada en agosto de 1985 a los 4 años de edad de un linfoma de Burkitt de localización pélvica que afectaba al ovario y trompa derechos. Se realizó laparotomía y se logró la resección de la mayor parte de la masa. Posteriormente sigue protocolo de quimioterapia NCI 77.04. Terminó el tratamiento en diciembre de 1986. En el año 1997 presentó una lesión en cara lateral izquierda de la lengua ulcerada que en el estudio anatomopatológico fue informada como carcinoma epidermoide de lengua. Se realizó cirugía con hemiglosectomía y revisión de los ganglios del cuello. Éstos se encontraban afectados. Se hizo tratamiento de quimioterapia sin obtener respuesta. Falleció en diciembre de 1997.

XANTOASTROCITOMA FRONTAL. A PROPÓSITO DE UN CASO

J. Careaga Maldonado, C. Gil López, A. Martínez Martínez,
y F. Valverde Moreno

Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Niña que a los 11 años y 4 meses de edad presentó desviación interna de ojo derecho. Simultáneamente: crisis parciales complejas de pocos minutos de duración, adinamia e indiferencia hacia su entorno.

Exploración: Desviación interna ocular bilateral, diplopía horizontal, pupilas en midriasis media con reacción lenta a la luz y edema de papila bilateral. Resto normal.

Neuroimagen: Masa frontal izquierda de 6,5 × 5,5 cm, con un componente sólido isointenso con la corteza cerebral, que realza con el contraste y otro quístico con algún septo en su interior. Produce mínima herniación transfacial.

Cirugía: Masa sólida adherida a duramadre que se despega y extirpa completamente. Dos quistes intracerebrales que se drenan.

Neuroanatomía: Tumoración que crece en leptomeninges e infiltra zonas superficiales de corteza, muestra áreas pleomórficas con abundante desmoplasia y áreas de celularidad más densa y con escaso estroma. Las técnicas inmunocitoquímicas muestran positividad intensa de la mayoría de las células para PGFA y en menor medida para sinaptofisina. El índice proliferativo celular (marcador PCNA) es muy alto. El diagnóstico fue de xantastrocitoma.

Oncología radioterápica desestima intervención aduciendo falta de malignidad de la tumoración.

La paciente queda sin secuelas clínicas. Neuroimagen 1 año después sin recidiva. Asintomática hasta los 14 años y 5 meses de edad, que presenta una crisis parcial simple de 10 min de duración. *Neuroimagen:* aumento de tamaño de la cavidad quística de cirugía previa, con dos lesiones hiperdensas en su interior que provocan efecto de masa en el lóbulo frontal izquierdo. Se realiza nueva cirugía que confirma el diagnóstico previo. En la actualidad está realizando radioterapia.

Comentarios: Los tumores de los hemisferios cerebrales son poco frecuentes en la edad infantil y difíciles de diagnosticar de forma precoz. Los gliomas de bajo grado tienen un relativo buen pronóstico, con un 75 a 85% de supervivencia a los 5 años. Después de la resección parcial está indicada la radioterapia de campo limitado. Los xantastrocitomas crecen lentamente, pueden exhibir hallazgos anaplásicos y sufrir transformación maligna. En nuestra paciente se produjo una recidiva tumoral teniendo como único dato llamativo de malignidad un índice proliferativo celular muy alto.

LINFOMA HODGKIN EN ATAXIA-TELANGIECTASIA

A. Pérez Aragón, M.J. Moreno García, C. González Hervás,
P. Azcon González de Aguilar, R. Repiso González,
J. Esquivias López Cuervo y L. Ortega Martos

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Introducción: La ataxia-telangiectasia es una genopatía con herencia autosómica recesiva, siendo el gen responsable el *ATM*, localizado en el cromosoma 11 q22-q23. Su incidencia

es de 1:300.000 nacidos vivos. Asocia inmunodeficiencia de intensidad variable, pero progresiva: humoral (ausencia de IgA, déficit de IgG₂, con IgG total e IgM normal o aumentadas) y celular (linfopenia progresiva, descenso con malfunción de linfocitos T). Tienen un timo pequeño, sin diferenciación corticomédular, con depleción linfocitaria y ausencia de corpúsculos de Hassall. Todo ello predispone a infecciones de repetición, más graves cuando asocian déficit de IgG₂. El 10% desarrollan enfermedades malignas, de los cuales el 10% son linfoma hodgkiniano.

Caso clínico: Varón de 7 años con diagnóstico previo de ataxia-telangiectasia de Louis-Barr, a los 3 años de edad. Ingresó para estudio de síndrome febril prolongado; previamente desde su diagnóstico había precisado varios ingresos hospitalarios por infecciones sinusales, óticas y pulmonares de repetición, teniendo unas cifras de IgA < de 6 mg/dl, IgG e IgM normales, con IgG₂ muy disminuida, no presentando adenomegalias ni visceromegalias.

En los estudios bacteriológicos encontramos por inmunofluorescencia indirecta candidemia + a título 1/2.048 y serología positiva a virus de Epstein-Barr. Tratado con anfotericina B liposomal, desaparece la fiebre. Dos meses después reaparece cuadro febril con esplenomegalia progresiva y ausencia de adenopatías periféricas, siendo el estudio bacteriológico negativo, investigándose el desarrollo de una enfermedad linfoproliferativa. Se realiza TC torácica presentando adenopatías de 1 cm en espacio retrocavo pretraqueal y en el receso pleuro-acigoesofágico y subcarinal. Pequeña lesión cicatrizal en base LII. Resonancia magnética abdominal: hepatomegalia homogénea y esplenomegalia con imágenes focales que no realzan tras contraste paramagnético; no adenopatías en hilio hepático ni retroperitoneales. Biopsia ósea: muestra una proporción celularidad-grasa del 70%, evidenciándose áreas infiltrativas con células de gran tamaño, reconociéndose algunas como de Stemberg-Red y biopsia esplénica que muestra una acusada depleción linfoide, a expensas fundamentalmente de los linfocitos B. Los linfocitos T son más aparentes; se aprecia una fibrosis de fondo e infiltración por elementos celulares grandes, reconociéndose células de Stemberg-Red y presencia de células de Hodgkin que son CD30+ y también + al antígeno latente de membrana del virus de Epstein-Barr (LMP 1). Se diagnostica de linfoma de Hodgkin esplénico (celularidad mixta). Falleció por fracaso hepático agudo resistente a tratamiento antes de iniciar protocolo quimioterápico a dosis reducidas.

Discusión: La ataxia-telangiectasia es una enfermedad grave y relativamente frecuente, diagnosticada en la primera década de la vida y que asocia con gran frecuencia enfermedades malignas, incluso entre los heterocigotos, a las que predispone el defecto inmunitario; la presencia de infecciones virales persistentes y el defecto de reparación de roturas cromosómicas, sobre todo por radiaciones ionizantes. Dado el mal resultado de los tratamientos, por la sensibilidad a la RT/QT, y el pobre resultado al TMO, se debería dar consejo genético e intentar diagnóstico entre familias predisuestas.

DOXORUBICINA LIPOSOMAL PEGILADA EN SARCOMAS AVANZADOS EN NIÑOS. RESULTADOS PRELIMINARES

A. Muñoz, M.S. Maldonado, N. Pardo¹, J.M. Fernández², F. Vela³ y J. Cubells¹

Hospitales Ramón y Cajal (Madrid), ¹San Pablo (Barcelona), ²La Fe (Valencia) y ³San Juan de Dios (Barcelona).

El propósito de este estudio fue evaluar la actividad antitumoral y la tolerancia a la doxorubicina liposomal pegilada (DLP) como único agente quimioterápico en niños con sarcomas avanzados sometidos previamente a tratamiento intensivo.

Todos los pacientes habían recibido otras antraciclinas hasta una dosis total máxima de 450 mg/m²; tenían una situación clínica según la escala de Karnofsky igual o superior a 70 y una función cardiaca normal. La DLP se administró por vía intravenosa a la dosis de 50 mg/m² en 50 min repetida cada 4 semanas.

Se incluyeron 4 sarcomas de partes blandas (SPB) tratados previamente con el protocolo MMT-95, 2 sarcomas de Ewing tratados con el protocolo español SEOP-95 y 2 sarcomas osteogénicos tratados previamente con el protocolo SEOP-SO 95. Tres pacientes recibieron 6 ciclos de DLP y el resto de 1 a 4 ciclos.

Se observó una neutropenia moderada tras el 20% de los ciclos aplicados, y se objetivó un episodio de eritrodisestesia palmoplantar que se resolvió en 24 h sin tratamiento. No se registraron efectos secundarios de cardiotoxicidad. Se objetivaron respuestas en 3 pacientes, todos los cuales habían recibido 6 ciclos de DLP. En 1 caso de SPB y en otro de SE se evidenció desaparición de las metástasis pulmonares bilaterales que presentaban, la cual se mantuvo durante 10 meses y 3 meses respectivamente. Un paciente con tumoración pélvica en progresión por un SPB mostró remisión parcial del tumor, durante 3 meses. En los restantes 5 pacientes no se observó respuesta al tratamiento.

En conclusión, estos resultados preliminares sugieren que el tratamiento con DLP es bien tolerado en niños con neoplasias avanzadas. Serán necesarios estudios posteriores para confirmar su eficacia en el tratamiento de los sarcomas infantiles.

SÍNDROME DE KINSBOURNE COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DE UN NEUROBLASTOMA

M. García Bernal, M. Melo Valls, R. Bou Torrent, I. Lorente Hurtado, E. Gabau Vila, M.D. Ortega Gutiérrez, M. Domingo Puiggros y C. Duran Feliubadaló¹

Servicio de Pediatría. Hospital de Sabadell y ¹Unidad de Diagnóstico por la Imagen (UDIAT). Consorcio Sanitario Parc Taulí. Sabadell. Barcelona.

Introducción: El síndrome de Kinsbourne es una patología poco frecuente que consiste en la asociación de movimientos oculares anómalos (opsoclonos), mioclonías y ataxia cerebelosa. Se presenta como un síndrome paraneoplásico asociado a neuroblastoma en un 20-50% de los casos, y constituye el 1-3% de las formas de presentación de los neuroblastomas. La fisiopatología no está bien definida aún. Sin embargo, la buena respuesta a los tratamientos inmunosupresores y el hallazgo en algunos casos de anticuerpos dirigidos contra ciertos antígenos neurales sugieren un probable origen autoinmunitario.

Caso clínico: Niña de 6 meses sin antecedentes patológicos ni familiares relevantes. Remitida por su pediatra a la consulta de neurología por observar un deficiente control cefálico, episodios intermitentes de movimientos clónicos de cabeza y extremidades, y movimientos oculares anómalos con desviación de la mirada conjugada hacia arriba, de pocos segundos de duración. Dentro del diagnóstico diferencial se contempla la posibilidad de que se trate de un síndrome de Kinsbourne. Dada la frecuente asociación de este síndrome con el neuroblastoma se determinan ácido vanilmandélico y homovanílico en orina que resultan elevados. La ecografía y resonancia magnética realizadas muestran la presencia de una masa de 2 cm de diámetro en la glándula suprarrenal derecha, que se corresponde con una imagen hipercaptante en la gammagrafía con yodo 123-MIBG. Se procede a la resección quirúrgica de la masa y el estudio anatómopatológico confirma que se trata de un neuroblastoma. El estudio de extensión tumoral es negativo (estadio I). El estudio molecular no objetiva amplificación del *N-myc*. En los días posteriores a la resección mejoran parcialmente los movimientos, persistiendo un control cefálico no óptimo. Se decide iniciar tratamiento con prednisona oral (1 mg/kg/día), que se mantiene a dosis lentamente decrecientes durante 6 meses hasta su retirada. El control cefálico se normaliza al mes del alta, desapareciendo del todo los movimientos anómalos a los 2 meses de la resección. Tras 20 meses de seguimiento (14 sin corticoterapia), no se evidencian signos clínicos, analíticos ni radiológicos de recidiva neoplásica. Se ha detectado endotropía ocular alternante y fijación cruzada, pendientes de corrección quirúrgica. Persiste retraso en la adquisición de habilidades motoras, déficit cognitivo leve y atención deficiente, por los que sigue controles en neurología y estimulación precoz.

Comentarios: Ante una clínica sugestiva de síndrome de Kinsbourne, debemos tener presente el neuroblastoma como una de las principales patologías asociadas en niños. La resección de la masa comporta la desaparición del cuadro en algunos casos, aunque es frecuente la persistencia de clínica neurológica que suele responder al tratamiento con corticosteroides u otros inmunosupresores. Están descritas recidivas del síndrome al disminuir o suspender este tratamiento. Es indispensable un seguimiento neurológico posterior, dada la frecuencia de asociación con secuelas motoras y retraso mental.

TRASPLANTE AUTÓLOGO CON PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE SANGRE PERIFÉRICA EN TUMORES DE ALTO RIESGO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN NIÑOS

V. Quintero, A. Pérez, S. Fernández-Plaza, J. Sevilla, M. González,
N. Martín y L. Madero

Hospital del Niño Jesús. Madrid.

Objetivos: Los tumores de alto riesgo del sistema nervioso central (SNC) tienen mal pronóstico incluso tras tratamiento con quimioterapia y radioterapia. En los últimos años la quimioterapia a altas dosis con rescate con células progenitoras hematopoyéticas extraídas de sangre periférica ha sido empleada con la intención de mejorar el pronóstico en estos pacientes. Por otro lado se ha descrito con estos esquemas una elevada toxicidad

asociada al acondicionamiento. La mayoría de los estudios muestran un incremento de la supervivencia libre de enfermedad, no obstante estos resultados son discutibles. Se recoge en este trabajo la experiencia en nuestro centro con trasplante autólogo con progenitores de sangre periférica (TASP) como intensificación del tratamiento de este tipo de tumores.

Pacientes y métodos: 7 niñas y 6 niños con tumores del SNC fueron tratados con TASP (2 glioblastoma multiforme [GM], 2 astrocitoma anaplásico [AA], 4 meduloblastoma [MED], 3 tumor primitivo neuroectodérmico [PRET], 1 ependimoma anaplásico [EA] y 1 tumor rabdoide [TR]). La edad media de los niños fue de 5,1 años; 4 pacientes eran menores de 3 años en el momento del diagnóstico. A todos los pacientes se les sometió a cirugía con anterioridad al trasplante. Todos los niños mayores de 3 años con AA, GMF, PRET, y MED recibieron radioterapia. Seis niños recibieron sólo radioterapia tras la cirugía. Los pacientes con MED, PRET y RT fueron tratados también con distintos regímenes de quimioterapia antes del TASP. El acondicionamiento se realizó siempre con busulfán. El intervalo de tiempo entre el diagnóstico y el TASP no superó los 6 meses en ninguno de los casos.

Resultados: Tras un seguimiento medio de 14 meses desde el diagnóstico, la supervivencia libre de eventos fue del 59,23% ($\pm 14,12$) y la supervivencia global del 50,77% ($\pm 17,76$). Se produjeron dos fallecimientos por toxicidad del procedimiento. No se han producido recaídas en aquellos pacientes que permanecieron libres de complicaciones más de 12 meses desde el diagnóstico (7 casos: 2 AA, 4 MED, 1 PNET).

Conclusión: El trasplante autólogo con progenitores de sangre periférica es factible en pacientes pediátricos con tumores del SNC de alto riesgo, aunque su toxicidad es elevada. Parece aumentar la supervivencia libre de eventos en pacientes con AA, MED y PRET cuando se asocia a quimioterapia y radioterapia convencional.

LINFOMA CUTÁNEO ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES CD30+: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y EVOLUCIÓN CLÍNICA. A PROPÓSITO DE UN CASO

P. Rodríguez Santano, A. Garach Gómez, G. García Lara,
V. Ramos Ramos, A. Peinado Garrido, C. Borja Pérez
y E. Del Moral Romero

Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada.

Introducción: Los linfomas no hodgkinianos (LNH) ocupan el tercer lugar en orden de frecuencia dentro de los tumores en edad infantil, por detrás de los del SNC y de las leucemias. Respecto al tipo histológico, un tercio de los LNH de la infancia son linfoblásticos, la mitad indiferenciados, generalmente de Burkitt, y el resto linfomas de células grandes. La histología de los LNH de células grandes está formada por células pleomórficas grandes con abundante citoplasma y núcleos irregulares que, generalmente, expresan el antígeno CD30 y receptores de interleucina 2.

Caso clínico: Paciente de 9 años de edad tratado localmente por micosis fungoide en abdomen durante 2 meses que presenta en las 4 semanas previas a su ingreso fiebre diaria sin predo-

minio horario asociada a dolor en zona deltoidea derecha que llega a despertarlo por la noche y con impotencia funcional.

Exploración a su ingreso: estado general conservado. No adenopatías significativas. Abdomen blando y depresible, no doloroso. Dolor espontáneo y a la palpación sobre zona de inserción del deltoides derecho, sin signos inflamatorios locales. Lesión cutánea de unos 10 cm de diámetro en zona paraumbilical izquierda, formada por cuatro nódulos de unos 2 cm de diámetro, con tejido de granulación excrecente y halo indurado de aspecto cicatrizal, con secreción clara y sanguinolenta.

Pruebas complementarias: hemograma, leucocitosis con neutrofilia, VSG 61/109, PCR 21,2 mg/dl, LDH, 743 IU/l. Medula ósea: elementos linfoides, células plasmáticas y del sistema reticuloendotelial normales. ECO abdominal: bazo aumentado de tamaño, homogéneo, con pequeñas calcificaciones parenquimatosas. No imágenes sugerentes de masas. Anatomía patológica de LCR sin alteraciones morfológicas significativas. Gammagrafía con citrato de galio (^{67}Ga): depósitos de captación patológicos tanto infradiaphragmáticos como supradiaphragmáticos, a nivel de cadena ganglionar mediastínica y paraaórtica derechas e íliaca izquierda. Incremento de la captación a nivel de hombro derecho. Biopsia cutánea: linfoma anaplásico de células grandes CD30+. El paciente entra dentro del estadio III de la clasificación de Murphy, grupo B, iniciándose protocolo terapéutico SHOP. Al finalizar tratamiento quimioterápico presenta lesión cutánea en fase cicatrizal y ausencia de captación de galio en tejido linfático en la gammagrafía de control.

Discusión: Los linfomas cutáneos de células grandes anaplásicos CD30+ se han descrito dentro de la clasificación histológica de neoplasias de células T maduras y de células NK. Es característico de estos tumores su presentación a nivel de piel, ganglios y hueso, como el caso que nos ocupa, siendo infrecuente la invasión de medula ósea y SNC. Es importante su diagnóstico diferencial de otras neoplasias de afectación cutánea, como micosis fungoide y síndrome de Sezary y tumores de afectación nodal con extensión secundaria a piel. Los últimos estudios indican que los linfomas anaplásicos de células grandes, cuando están limitados a piel tienen un pronóstico favorable, siendo importante el reconocimiento de éstos para evitar tratamientos agresivos a los pacientes.

SÍNDROME DE INJERTO DURANTE EL TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS PERIFÉRICAS EN NIÑOS

S. Fernández-Plaza, A. Pérez, J. Sevilla, M. González, C. Scaglioni, T. Contra y M.A. Díaz

Hospital del Niño Jesús. Madrid.

Objetivo: Este estudio analiza las características del síndrome de injerto (SI) en pacientes pediátricos sometidos a trasplante autólogo con progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TASP).

Pacientes y métodos: Entre 1993 y 2001, 30 de los 156 pacientes (19,2%) en los que se realizó un TASP desarrollaron SI (definido por exantema cutáneo con más del 27% de la superfi-

cie corporal afectada y temperatura rectal $> 38,3^\circ\text{C}$, sin enfermedad infecciosa demostrada durante la recuperación del recuento de neutrófilos).

Resultados: De los 30 pacientes con SI, 20 (66%) desarrollaron hipoxia y/o infiltrados pulmonares, 7 (23%) presentaron disfunción hepática, 6 (20%) insuficiencia renal, en 16 (53%) se objetivó aumento de peso y 3 (10%) presentaron una encefalopatía transitoria.

El análisis multivariante encontró como único factor predictivo positivo del desarrollo de SI la movilización con altas dosis de G-CSF (12 $\mu\text{g}/\text{kg}/12\text{ h}$) (RR, 3,88; IC 95%, 1,73-8,67; $p < 0,0005$). La mortalidad global de los pacientes sometidos a TASP en nuestra serie fue del 8,33%, siendo significativamente superior en los niños que desarrollaron SI frente a los que no (23 frente a 4,76; $p < 0,0001$). Se ha encontrado una alta morbilidad en los pacientes que desarrollaron SI demostrada por un incremento estadísticamente significativo de la terapia de soporte (requerimientos transfusionales, nutrición parenteral) y aumento de la estancia hospitalaria.

Conclusiones: El síndrome de injerto constituye una importante causa de morbilidad y mortalidad en niños sometidos a TASP.

LEUCEMIA AGUDA EN NIÑOS CON SÍNDROME DE DOWN

S. Fernández-Plaza, J. Sevilla, A. Pérez, T. Contra, C. Scaglioni, N. Martín y L. Madero

Hospital del Niño Jesús. Madrid.

Objetivos: Evaluar la incidencia, evolución y toxicidad asociada al tratamiento, de las leucemias agudas (LA) en los niños con síndrome de Down (SD) en nuestro hospital.

Pacientes y métodos: Se han revisado retrospectivamente las historias de los niños con SD y LA diagnosticados entre enero de 1990 y enero de 2002. Se han analizado las complicaciones atribuidas al tratamiento, evaluándolas en términos de infecciones y toxicidad por quimioterapia (mucositis, vómitos y citopenias). Además de las modificaciones de las dosis y retrasos en la administración de los ciclos de tratamiento.

Resultados: De los 214 niños diagnosticados de LA en nuestro centro durante este período (40 leucemias mieloides agudas y 174 leucemias linfoblásticas), ocho presentaban síndrome de Down. Estos pacientes fueron diagnosticados de LMA en 2 casos (M7 y M-6/7 según criterios FAB) y seis como LLA (todas ellas pre-B).

De estas últimas, y de acuerdo con el protocolo BFM-95, dos se clasificaron en el grupo de riesgo estándar, tres en el de riesgo medio y uno en el de alto riesgo.

Ninguno de los pacientes cumplió los ciclos del tratamiento sin modificaciones. Dos de los niños fallecieron como consecuencia de la toxicidad (uno con LLA clasificada de alto riesgo tras la primera intensificación, y el otro diagnosticado de LMA tras la primera intensificación con altas dosis de ARA C).

Las complicaciones más frecuentes asociadas a la quimioterapia fueron: neutropenia prolongada, mucositis severa, neutrope-

nia febril, neumonías y bacteriemias. Estas complicaciones condicionaron que en todos los niños excepto en 2 casos se redujeran las dosis.

Otros efectos secundarios menos frecuentes fueron: diabetes secundaria a L-asparaginasa, necrosis aséptica de la cabeza del fémur y hepatitis C postransfusional.

Solo se objetivó una recaída que fue diagnosticada en la necropsia de la paciente al fallecer tras una sepsis por candidiasis diseminada.

Conclusión: El SD asociado a LA tiene una incidencia del 3,7% en nuestra serie. Los acontecimientos más importantes en estos niños fueron las toxicidades asociadas al tratamiento que provocaron retrasos en los ciclos, reducciones de dosis y dos fallecimientos.

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA RELACIONADA CON EL TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO PARA OSTEOSARCOMA

A. Pérez, S. Fernández-Plaza, M. González-Vicent, T. Contra, L. Sierrasesumaga y L. Madero

Hospital del Niño Jesús. Madrid.

Introducción: El pronóstico de los pacientes diagnosticados de osteosarcoma ha mejorado sustancialmente en los últimos años debido al empleo de quimioterapia intensiva. Sin embargo, con estos esquemas, la posibilidad de complicaciones a largo plazo, entre las que se incluyen las segundas neoplasias, deben ser consideradas.

Casos clínicos: *Paciente A:* Varón de 14 años diagnosticado de osteosarcoma de tibia derecha, tratado con diversos ciclos de quimioterapia que incluían antracíclicos hasta mayo de 2001 en que finaliza el tratamiento encontrándose en remisión completa. En enero de 2002 y tras presentar bicitopenia (anemia megaloblástica y leucopenia) se diagnostica de anemia refractaria con exceso de blastos (AREB) con delección del cromosoma 7 (del7).

Paciente B: Varón de 9 años diagnosticado de osteosarcoma de fémur derecho, tratado con diversos ciclos de quimioterapia que incluían inhibidores de la topoisomerasa II (doxorubicina) hasta septiembre de 2001 en que finaliza el mismo encontrándose en remisión completa. En febrero 2002 se diagnostica de leucemia aguda mieloide (M5) con t(9;11) MLL/AF9 positivo, con infiltración del sistema nervioso central y cutánea. Actualmente, el paciente se encuentra en tratamiento según esquema BFM-98 no alcanzando la remisión completa tras la primera inducción.

Discusión: Ambos pacientes son dos ejemplos diferentes de la aparición de neoplasia hematológicas a largo plazo tras la administración de antracíclicos e inhibidores de la topoisomerasa II.

Los quimioterápicos antracíclicos se han relacionado a largo plazo con leucemias agudas mieloides. El período de latencia tras finalizar el tratamiento antracíclico es prolongado, y la leucemia secundaria se caracteriza por presentar una mielodisplasia previa con alteraciones en los cromosomas 5 y/o 7. El paciente

A se encontraría actualmente en esta fase, evolucionando, muy probablemente, en el futuro a leucemia mieloide aguda.

Por otra parte, los inhibidores de la topoisomerasa II condicionan la aparición de leucemias agudas carentes de mielodisplasia previa, con mayor proximidad en el tiempo con el tratamiento quimioterápico, y con afectación generalmente del gen *MLL*, como ocurre en el paciente B.

Este tipo de neoplasias secundarias son consideradas en todas las series como de muy mal pronóstico; de hecho, la respuesta al tratamiento del paciente B ha sido pobre.

Conclusión: El estudio molecular de las neoplasias hematológicas puede ayudar a conocer aún más la etiopatogenia de los procesos neoplásicos secundarios a tratamientos quimioterápicos intensivos.

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS: MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS EXTENSAS EN UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DISEMINADA DE LARGA EVOLUCIÓN

V. Ramos Ramos, A. Peinado Garrido, C. Borja Pérez, A. Garach Gómez, G. García Lara, P. Rodríguez Santano y E. Del Moral Romero

Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada.

Introducción: Las histiocitosis constituyen un grupo heterogéneo y poco frecuente de enfermedades caracterizadas por proliferación e infiltración del sistema mononuclear fagocítico en diferentes tejidos. Incluye desde cuadros benignos a otros fulminantes.

Su incidencia en nuestro medio se calcula en torno a 1/200.000 habitantes/año, aunque se sospecha que existen casos no declarados. La mayoría de las formas diseminadas aparecen en menores de 3 años.

Caso clínico: Paciente de 12 meses de vida diagnosticada de dermatitis seborreica, que ingresa por cuadro de fiebre prolongada, adenomegalias generalizadas, hepatoesplenomegalia y exantema seborroide-petequial generalizado. Se realizó biopsia cutánea, con presencia de células histiocíticas con marcadas atipias que infiltran epidermis, con marcadores S-100 y vimentina positivos, confirmando el diagnóstico de forma sistémica de histiocitosis de células de Langerhans (HCL); que remitió con quimioterapia sistémica. A los 6 años de vida presentó tumefacción preauricular con infiltración de hueso temporal, que desapareció tras quimioterapia. A los 7 años de vida apareció lesión hepática, que permaneció sin cambios hasta los 11 años. Desde los 7 a los 11 años de vida presenta remisión de la enfermedad y permanece sin tratamiento alguno. A los 11 años aparece cuadro de ataxia, con aumento de la base de sustentación, pérdida simétrica de fuerza, hipotonía de predominio en miembros inferiores, reflejo plantar en extensión, bilateral, clonus aquileo bilateral y rotuliano derecho muy evidente. Ausencia de reflejos cutaneoabdominales. Sensibilidad y reflejos osteotendinosos conservados. En la RM aparecen lesiones en sustancia blanca de ambos hemisferios cerebelosos, núcleos pálidos y núcleos amigdalinos y medula cervical, de forma bilateral y simétrica, compatibles con afectación

por histiocitosis de células de Langerhans. Se realizó además gammagrafía con ^{111}In octreótida, que fue normal. Se inició quimioterapia sistémica con mala evolución del cuadro clínico, apareciendo en RM de control tras 1 mes de tratamiento áreas de infiltración celular simétricas en territorios cerebelosos, núcleos de la base, áreas interhemisféricas e intramedulares a nivel de medula cervicodorsal. Se intentó tratamiento con radioterapia, produciéndose 6 meses después el fallecimiento por insuficiencia respiratoria de origen central, a pesar de continuar con tratamiento radioterápico.

Conclusiones: La forma diseminada de enfermedad de células de Langerhans es un cuadro clínico cuyo pronóstico, que suele ser malo, se ensombrece claramente con la presencia de dos factores: la edad al diagnóstico inferior a 2 años y la existencia de disfunción orgánica (en especial la afectación medular); a pesar de que ambos factores concurren en nuestro caso, la paciente logró la remisión de la enfermedad durante 4 años y sobrevivió durante 11 años desde el diagnóstico.

La afectación del SNC es excepcional, cuando aparece suele hacerlo a nivel hipotálamo-hipofisario o como infiltración meníngea. En otras localizaciones (sobre todo cerebelo y sustancia blanca hemisférica) es aún más rara y se caracteriza por un curso clínico independiente de la evolución del cuadro sistémico.

TRATAMIENTO DEL MEDULOBLASTOMA Y PNET CEREBRAL. EXPERIENCIA MULTICÉNTRICA

O. Cruz, J. Cubells¹, G. Javier², J. Estella, R.M.A. González¹, J. Illa, M. Melo³, N. Pardo¹, P. Pascual, E. Vela y J.M. Costa

Hospitales Sant Joan de Déu, ¹Sant Pau, ²Germans Trias i Pujol y ³Parc Taulí (GICOP). Barcelona.

Objetivo: Revisamos la experiencia en el tratamiento del meduloblastoma en los últimos 10 años en cuatro centros hospitalarios.

Resultados: Se analizan 34 pacientes en edad pediátrica, diagnosticados en los últimos 10 años de meduloblastoma o PNET cerebral. Sólo se recogen dos casos de varones con PNET cerebral, ambos fallecidos por progresión tumoral, por lo que se analizan exclusivamente los restantes 32 pacientes diagnosticados de meduloblastoma. Distribución por sexo: 16 varones y 16 niñas (50%). Edad media al diagnóstico de 7,58 años (límites, 9 meses –14,9 años), de los cuales 5 pacientes eran menores de 3 años (15,6%), y 12 pacientes eran menores de 5 años (37,5%). Se detectó metástasis en el SNC en 8 casos (25%). Fueron intervenidos todos los pacientes, y en 20 de ellos se consiguió una resección macroscópicamente total (62,5%), en 12 pacientes existió un resto tumoral > 1,5 cm³ (37,5%). Tres pacientes fallecieron después de la cirugía (mortalidad quirúrgica 9,4%). De estos 29 pacientes que superaron la intervención, 25 se trataron con radioterapia (86,2%), pero 4 pacientes sólo recibieron quimioterapia como tratamiento complementario (13,8%). Todos estos pacientes eran lactantes < 36 meses, y todos, menos dos han fallecido. Seis pacientes, de todos los irradiados, no han recibido tratamiento con quimioterapia (24%). Se identifican secuelas en el 82% pacientes supervivientes (14/17), principalmente de tipo motor, cognitivo y endocrinológico.

La supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de los pacientes con meduloblastoma es $0,47 \pm 0,34$ meses, tanto para SG como SLE, después de un seguimiento medio de 25 meses para la SG, y de 21 meses para la SLE. La SG media es de 42 meses y la SLE media de 21 meses.

Conclusiones: El pronóstico vital y funcional de nuestros pacientes diagnosticados de meduloblastoma y PNET cerebral, continúa siendo grave.