

El tratamiento con G-CSF recombinante es esencial en los niños que presentan neutropenia cíclica^{5,6}. Su aplicación durante períodos de neutropenia grave y ante la aparición de los síntomas, mejora sustancialmente la calidad de vida de los sujetos y reduce la duración de los episodios, la intensidad de los síntomas y el riesgo de complicaciones bacterianas^{13,14}.

Bibliografía

1. The severe chronic neutropenia international registry. Physician Newsletter Updates 2000-2002. Disponible en: <http://depts.washington.edu/registry/>.
2. Dale D, Person R, Bolyard A, Aprikyan A, Bos C, Bonilla MA, et al. Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. *Blood*. 2000;96:2317-22.
3. Duan Z, Li F, Wechsler J, Meade-White K, Williams K, Benson K, et al. A novel notch protein, N2N, targeted by neutrophil elastase and implicated in hereditary neutropenia. *Mol Cell Biol*. 2004;24:58-70.
4. Dale D, Bolyard A, Aprikyan A. Cyclic neutropenia. *Semin Hematol*. 2002;2:89-94.
5. Barrachina Barberá L, Pérez Martínez A, León García S, Pronzato Cuello F, Martín Arenós JM, Toornador E. Neutropenia cíclica con anticuerpos antigranulocitarios NA2 y tratamiento con factor estimulante de colonias granulocíticas recombinante. *An Pediatr (Barc)*. 2005;63:175-84.
6. Klaudel-Dreszler M, Pietrucha B, Skopczynska H, Pac M, Kurenko-Deptuch M, Heropolitanska-Pliszka E, et al. Chronic neutropenia—experience from the Department of Immunology, Children's Memorial Health Institute. *Med Wieku Rozwoj*. 2007;11:145-52.
7. Palmer SE, Stephens K, Dale DC. Genetics, phenotype, and natural history of autosomal dominant cyclic hematopoiesis. *Am J Med Genet*. 1996;66:413-22.
8. Horwitz M, Benson KF, Person RE, Aprikyan AG, Dale DC. Mutation in ELA2, encoding neutrophil elastase, define a 21-day biological clock in cyclic haematopoiesis. *Nat Genet*. 1999;23:433-6.
9. Dale D, Person R, Bolyard A. Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. *Blood*. 2000;96:2317-22.
10. Dinauer MC, Lekstrom-Himes JA, Dale DC. Inherited neutrophil disorders: molecular basis and therapies. *Hematology. Am Soc Hematol Educ Program*. 2000:303-18.
11. Núñez Quintana A, Nordet Carrera I, Menéndez Veitia A, González Otero A. Neutropenias congénitas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2004;20 (1).
12. Haurie C, Dale DC, Mackey MC. Cyclical neutropenia and other periodic hematological disorders: a review of mechanisms and mathematical models. *Blood*. 1998;92:2629-40.
13. Jayabose S, Tugal O, Sandoval C, Li K. Recombinant human granulocyte colony stimulating factor in cyclic neutropenia use in new 3-day-a-week regimen. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1994;16:338-40.
14. Schmitz S, Franke H, Wichmann HE, Diehl V. The effect of continuous G-CSF application in human cyclic neutropenia: a model analysis. *Br J Haematol*. 1995;90:41-7.

C. Iglesias Blázquez, D. Mata Zubillaga*, I. Ledesma Benítez, J.P. Martínez Badás y J.M. Marugán de Miguelsanz

*Servicios de Pediatría y Neonatología,
Complejo Asistencial de León, León, España*

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: usisus@yahoo.es (D. Mata Zubillaga).

doi:10.1016/j.anpedi.2008.11.020

Esplenomegalia gigante por leucemia mielomonocítica juvenil

Giant splenomegaly due to juvenile myelomonocytic leukaemia

Sr. Editor:

Se presenta el caso de una lactante de 8 meses ingresada para estudio de esplenomegalia masiva de 5 meses de evolución. No presentó incidencias durante el período perinatal. La niña nació en nuestro país, sus padres eran de origen sudamericano y estaban sanos. A los 3 meses de vida se detectó esplenomegalia.

Se realizó:

- Analítica: hemoglobina (Hb) 9,54 g/dl; volumen corpuscular medio 81 fl; reticulocitos 10%; monocitosis (20% del total de leucocitos de $12,6 \times 10^9/l$) y plaquetas $134 \times 10^9/l$. El estudio de anemia e inmunoglobulinas (Ig) resultó normal. Las serologías para el virus de la inmunodeficiencia humana, el virus de la hepatitis B, el

virus de Epstein-Barr y de Leishmania fueron negativas; la IgM fue negativa a citomegalovirus con IgG positiva. La reacción en cadena de la polimerasa de Leishmania resultó negativa.

- Ecografía abdominal: esplenomegalia homogénea de 84 mm.

Durante los siguientes 4 meses, la lactante se mantuvo sin clínica aguda a pesar del empeoramiento progresivo de la esplenomegalia, la anemia (Hb 8,3 g/dl), la disminución de plaquetas ($39,3 \times 10^9/l$ a los 7 meses) y el incremento progresivo de monocitos (desde $0,4 \times 10^9/l$ a los 4 meses hasta $4,1 \times 10^9/l$ a los 7 meses).

A los 8 meses reingresó por estancamiento ponderal de un mes de evolución, asociado los días previos a su ingreso a tos, diarrea y fiebre. Destacaba esplenomegalia gigante, palpable hasta la cresta ilíaca izquierda.

Se realizó:

- Ecografía: bazo de 130 mm, sistema suprahepático permeable y hepatomegalia homogénea.
- Analítica: Hb 7,8 g/dl; plaquetas $20 \times 10^9/l$, y leucocitos de $17,7 \times 10^9/l$: 16% neutrófilos, 3% neutrófilos bandas, 49% linfocitos, 23% monocitos, 3% metamielocitos, 6%

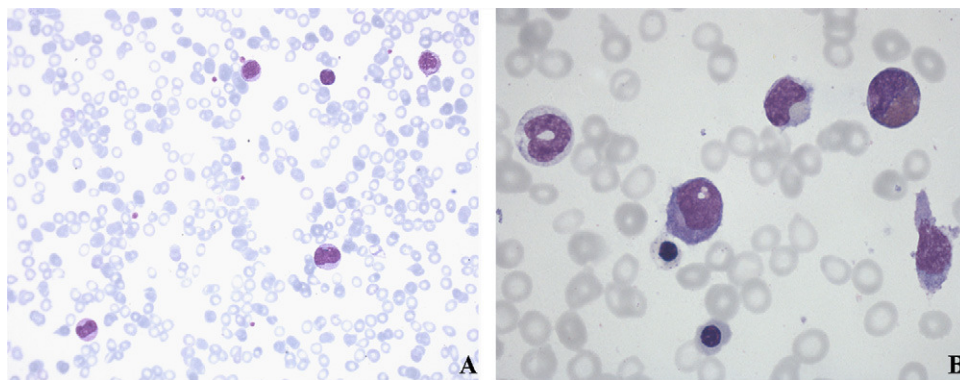


Figura 1 A) Extensión de sangre periférica que muestra displasia en serie eritroide y monocitosis discreta (10%) con el 1% de blastos en serie blanca. B) Aspirado de médula ósea, en el que el 10% corresponde a la serie eritroblástica con rasgos displásicos leves como punteado basófilo; el 41% corresponde a la serie granulopoyética con desgranulación y cuerpos de Dölhe; el 41% corresponde a la serie linfoide, con linfocitos de aspecto maduro; el 3,2% corresponde a la serie monocítica, y el 4,6% corresponde a la serie de blastos; los macrófagos son escasos, de aspecto normal y con ausencia de parásitos.

mielocitos y 6 eritroblastos por cada 100 leucocitos. La morfología de sangre periférica mostraba displasia en serie eritroide y monocitosis (fig. 1).

La electroforesis de hemoglobina mostró HbF de 13% (rango de normalidad del 2,3 al 12%); el estudio de hemólisis y fosfatasa ácida fueron normales.

- Aspirado de la médula ósea (AMO) y biopsia en cresta ilíaca posterior, en el que la celularidad y la citogenética fueron normales. Se solicitó cultivo de progenitores, en el que se apreció hipersensibilidad de progenitores mieloides a las unidades formadoras de colonias de granulocitos macrófagos (CFU-GM).

La presencia de esplenomegalia con leucocitosis, monocitosis importante, AMO compatible, el aumento de valores de HbF y la hipersensibilidad a las CFU-GM in vitro permitieron establecer el diagnóstico definitivo de leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ). Este caso cumple todos los criterios diagnósticos, a excepción de la monosomía 7 (tabla 1).

Se derivó el caso a un hospital de tercer nivel donde se practicó trasplante de precursores hematopoyéticos de cordón umbilical no emparentado, previo acondicionamiento. Presentó fallo de implante con reconstitución autóloga en la lactante, por lo que se realizó un nuevo trasplante de cordón no emparentado, tras esplenectomía y acondicionamiento presentando también fallo de implante.

La LMMJ es una enfermedad medular clonal que representa el 2% de las leucemias infantiles¹ y se clasifica en el grupo de los síndromes mielodisplásicos y neoplasias mieloproliferativas. Presentó alrededor de los 21 meses con síntomas constitucionales, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías e infiltración de otros órganos^{2,3}. Su incidencia está incrementada en pacientes afectados de neurofibromatosis tipo 1, síndrome de Noonan y mosaicismo de trisomía 8^{2,4,5}. A diferencia de la mayoría de leucemias, el AMO apoya el diagnóstico pero no es específico.

Tabla 1 Criterios diagnósticos de la leucemia mielomonocítica juvenil

Criterios principales (obligados los tres):

- Ausencia de cromosoma Filadelfia o del gen de fusión *bcr/abl*
- Monocitosis en sangre periférica superior a $1 \times 10^9/l$
- Porcentaje de blastos en sangre periférica y médula ósea inferior al 20%

Criterios menores (son necesarios dos o más):

- Aumento de HbF según edad
- Granulocitos inmaduros en sangre periférica
- Recuento de leucocitos superior a $1 \times 10^9/l$
- Anomalía cromosómica clonal (p. ej.: monosomía 7)
- Hipersensibilidad al CFU-GM de los progenitores mieloides in vitro.

CFU-GM: unidades formadoras de colonias de granulocitos macrófagos; HbF: hemoglobina F.

Una característica distintiva de las células de la LMMJ es la hipersensibilidad de las células leucémicas in vitro a las CFU-GM². En la patogénesis de esta hipersensibilidad interviene la pérdida de regulación de la señal de transducción de la vía de la proteína ras^{4,6}.

Son signos de mal pronóstico la edad superior a 2 años, el recuento plaquetario bajo y la concentración de HbF alta². La supervivencia promedio sin tratamiento se sitúa en menos de 12 meses⁷. El trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos es el único tratamiento curativo disponible (curación del 50% a los 5 años⁸), pero se han descrito casos de curación espontánea en un subgrupo de pacientes, fundamentalmente entre aquellos afectados de síndrome de Noonan.

En nuestra paciente se planteó el diagnóstico diferencial de esplenomegalia progresiva. Descartados los procesos más prevalentes de etiología infecciosa, hemolítica, autoinmu-

nitaria y estructural, se debían considerar procesos menos habituales, como los de origen hematológico o las enfermedades de depósito. La principal enfermedad de depósito compatible clínicamente con este caso era la esfingolipidosis de Gaucher. Esta enfermedad, difícil de diagnosticar en ocasiones (ya que no siempre se visualizan las células de Gaucher en los AMO), suele cursar con fosfatasa ácida elevada y no hay hipersensibilidad a las CFU-GM en el cultivo de progenitores.

Dado el contexto de anemia y la procedencia de los padres, debían descartarse las anemias congénitas que cursan con esplenomegalia y fue necesario realizar frotis de sangre periférica, resistencia globular osmótica y electroforesis de hemoglobinas.

La aparición de monocitosis importante en la sangre periférica durante la evolución permitió orientar el cuadro hacia el diagnóstico de LMMJ.

Bibliografía

- Orazi A, Germing U. The myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms: Myeloproliferative diseases with dysplastic features. *Leukemia*. 2008;22:1308–19.
- Aricò M, Biondi A, Pui CH. Juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood*. 1997;90:479–88.
- Pinkel D. Differentiating myelomonocytic leukemia from infectious disease. *Blood*. 1998;91:365–7.
- Hasle H. Myelodysplastic and mieloproliferative disorders in children. *Curr Opin Pediatr*. 2007;19:1–8.
- Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer*. 2005;103:1457–67.
- Luna-Fineman S, Shannon KM, Atwater SK, Davis J, Masterson M, Ortega J, et al. Myelodysplastic and myeloproliferative disorders of childhood: A study of 167 patients. *Blood*. 1999;93:459–66.
- Locatelli F, Nöllke P, Zecca M, Korthof E, Lanino E, Peters Ch, et al. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children with juvenile myelomonocytic leukemia (JMML): Results of the EWOG-MDS/EBMT trial. *Blood*. 2005;105:410–9.
- Tanoshima R, Hiroaki G, Yanagimachi M, Kajiwara R, Kuroki F, Yokota S. Graft versus leukaemia effect against Juvenile Myelomonocytic. *Leukemia after unrelated cord blood transplantation*. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50:665–7.

C. Bras Boqueras^{a,*}, E. Parada Ricart^a, M.R. Aguinaco Culebras^a, J. Batlle Caravaca^a, S. Rives Solà^b y C. Díaz Heredia^c

^aHospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, Tarragona, España

^bHospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

^cHospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: clarabras1@gmail.com
(C. Bras Boqueras).

doi:10.1016/j.anpedi.2008.12.013

Disnea severa como motivo de consulta: ¿es sólo un problema pulmonar?

Severe dyspnoea as a reason for a medical visit. Is it just a lung problem?

Sr. Editor:

A continuación se presenta un caso que resalta la importancia del enfoque global en urgencias del paciente grave afectado de disnea severa con el objetivo de recordar diagnósticos menos frecuentes pero que ocasionan una importante morbimortalidad.

Se trata de un varón de 10 años que se remite a urgencias por dificultad respiratoria. Presenta dificultad respiratoria y astenia progresiva de 2 semanas de evolución con empeoramiento en los últimos 2 días, sin clínica catarral ni fiebre. Niega haber estado en contacto con tóxicos, plantas o animales, así como haber realizado viajes recientes. Durante el traslado al hospital se le administra salbutamol inhalado y adrenalina nebulizada y subcutánea, sin apreciarse respuesta favorable. De sus antecedentes destaca una distocia social importante, prematuridad con bajo peso, falta de seguimiento del calendario vacunal, un ingreso por bronquiolitis y una faringoamigdalitis (tratada con amoxicilina durante 2 semanas) 2 meses antes del proceso actual. En la exploración realizada al ingreso se observa peso de 28 kg, talla de 133 cm, frecuencia respiratoria de

60 rpm, frecuencia cardíaca de 84 lpm, presión arterial de 167/105 mmHg, saturación de oxígeno del 86% (fracción inspiratoria de oxígeno [FiO₂] del 21%), mal estado general, distrés respiratorio intenso, leve edema en tobillos y pies, e hipoventilación en ambas bases pulmonares. De los exámenes complementarios, destaca: analítica de sangre con leucocitos de $13,9 \times 10^9/l$ (neutrófilos 75,9%), urea 37 mg/dl, creatinina 0,64 mg/dl (filtrado glomerular estimado por talla 114,3 ml/min/1,73 m²), colesterol y triglicéridos normales, proteínas totales y albúmina en plasma de 68,2/34 gr/l, iones y proteína C reactiva normales; la microhematuria y la proteinuria en orina de micción son de 4,4 mg/mg (rango nefrótico). En la radiografía de tórax se observa condensación hiliofugal algodonosa bilateral y derrame pleural bilateral (fig. 1); la ecocardiografía muestra dilatación de ventrículo izquierdo pero función conservada. El paciente ingresa con el diagnóstico de infección respiratoria, edema pulmonar y síndrome nefrótico. Se inicia tratamiento con oxigenoterapia (FiO₂ 50%), macrólid, nifedipino y furosemida, y el paciente presenta mejoría clínica sobre todo con el tratamiento deplector. En estudios posteriores, destaca: analítica sanguínea completa inespecífica con creatinina de 0,82 mg/dl (control a las 24 h), orina con extracción fraccionada de sodio (EF_{Na}) del 0,9%, superior a 100 hematíes con el 35% de dismórficos; proteínas y creatinina de 0,9 en la orina de la micción a las 24 h y proteinuria de 7,6 mgs/m²/h con aclaramiento de creatinina de 125 ml/min/1,73 m² en la orina minutada a las 48 h; líquido pleural compatible con trasudado, pruebas funcio-