

de edad. Pueden ser asintomáticos o presentarse con disminución de la agudeza visual<sup>1</sup>.

La L2OHG tiene una herencia autosómica recesiva, describiéndose múltiples mutaciones en el gen localizado en el brazo largo del cromosoma 14 (14q22.1)<sup>6</sup>. Cursa de forma lentamente progresiva, con deterioro cognitivo, ataxia cerebelosa y hallazgos bioquímicos y de neuroimagen característicos. Durante los primeros años, el desarrollo psicomotor parece normal o ligeramente retrasado<sup>2</sup>, evolutivamente desarrollan alteraciones en la marcha, del habla y cognitivas. Steenweg et al. publican una serie amplia de pacientes donde se refiere que a lo largo de su evolución un 93% tendrá retraso mental, un 82% ataxia, un 72% epilepsia, un 48% macrocefalia, un 38% síntomas extrapiramidales y un 20% espasticidad<sup>6</sup>.

Presentan una excreción aumentada de ácido L2-hidroxi-glutárico en orina, así como un incremento de la concentración en LCR y en menor cantidad en plasma<sup>2,6</sup>. En la neuroimagen, muestran un patrón característico con leucodistrofia subcortical bilateral, con cambios de intensidad en ganglios basales, núcleos dentados y atrofia cerebelosa<sup>2,7</sup>. Actualmente, no existe tratamiento específico, aunque Kutluhan describe un caso con mejoría tanto a nivel cognitivo como motor tras la administración de riboflavina a 200 mg/día<sup>8</sup>. En nuestro caso no se ha observado dicha mejoría tras un año de tratamiento.

En un paciente con una enfermedad metabólica con clínica neurológica, realizar el diagnóstico de otra enfermedad neurológica multisistémica siempre entraña mayor dificultad; sin embargo, ante una clínica no explicada debemos proceder como en cualquier otro niño, sospechando y realizando las pruebas diagnósticas necesarias. A pesar de conocerse la mayor presencia de tumores cerebrales<sup>6,7,9</sup> en la L2OHG no hemos encontrado ningún caso en la literatura asociado a EVHL.

## Bibliografía

1. Jarrell T, Oldfield E, Lonser R. Von Hippel-Lindau disease. En: Ruggieri M, Pascual Castroviejo I, Di Rocco C, editores.

Neurocutaneous disorders. Nueva York: Springer Press; 2008. p. 229-44.

2. Ogier H, Hanefeld F, Aicardi J. Metabolic diseases. En: Aicardi J, editor. Diseases of the nervous system in childhood. 3.<sup>a</sup> ed. Londres: Mac Keith Press; 2009. p. 273-4.
3. Maher ER, Neumann HPH, Richard S. Von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet.* 2011;19: 617-23.
4. Aicardi J. Neurocutaneous diseases and syndromes. Diseases of the nervous system in childhood. 3.<sup>a</sup> ed. Londres: Mac Keith Press; 2009. p. 120.
5. Navas-García M, Pedrosa-Sánchez M, Carrasco-Moro R, Pascual-Garvi JM, Sola RG. Hemangioblastoma quístico de la unión bulbomedular asociado a enfermedad de Von Hippel-Lindau. Presentación de dos casos y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol.* 2009;48:463-8.
6. Steenweg ME, Jakobs C, Errami A, Van Dooren SJ, Adeva Bartolomé MT, Aerssens P, et al. An overview of L-2-hydroxyglutarate dehydrogenase gene (L2HGDH) variants: a genotype-phenotype study. *Hum Mutat.* 2010;31:380-90.
7. Steenweg ME, Salomons GS, Yapici Z, Uziel G, Scalais E, Zafeiriou DI, et al. L-2-Hydroxyglutaric Aciduria: Pattern of MR Imaging Abnormalities in 56 Patients. *Radiology.* 2009;251:856-65.
8. Kutluhan Y. Riboflavin treatment in a case with L-2-hydroxyglutaric aciduria. *Eur J Paediatr Neurol.* 2009;13:57-60.
9. Moroni I, Bugiani M, D'Incerti L, Maccagnano C, Rimoldi M, Bissola L, et al. L-2-hydroxyglutaric aciduria and brain malignant tumors: a predisposing condition. *Neurology.* 2004;62: 1882-4.

A. Duat Rodríguez<sup>a,\*</sup>, M.L. Ruiz-Falcó Rojas<sup>a</sup>,  
L. González Gutiérrez-Solana<sup>a</sup>, V. Cantarín Extremera<sup>a</sup>  
y C. Pedrón Giner<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Sección Neurología, Hospital Niño Jesús, Madrid, España

<sup>b</sup> Sección de Nutrición, Hospital Niño Jesús, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [anna.duat@salud.madrid.org](mailto:anna.duat@salud.madrid.org)

(A. Duat Rodríguez).

doi:10.1016/j.anpedi.2012.02.006

## Micofenolato mofetilo como alternativa de tratamiento de la anemia hemolítica autoinmunitaria crónica corticodependiente

### Mycophenolate mofetil: An alternative treatment for refractory autoimmune hemolytic anemia in children

Sr. Editor:

La anemia hemolítica autoinmunitaria (AHAI) se define como un trastorno autoinmunitario debido a la formación de autoanticuerpos que atacan a la superficie eritrocitaria. El tratamiento estándar de la AHAI se basa en el empleo

de corticoides y el soporte transfusional. No obstante, en un 20-35% de los casos se observa corticorresistencia o corticodependencia<sup>1,2</sup>. Debido a la toxicidad de los corticoides en tratamientos de larga evolución, incluso a dosis bajas, es preciso recurrir a tratamientos de segunda línea como la esplenectomía o fármacos inmunomoduladores, como los anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab) y anti-CD52 o el micofenolato mofetilo (MMF).

Presentamos el caso de un niño afectado de AHAI crónica corticodependiente de larga evolución en el que la introducción del tratamiento con MMF permitió la retirada de los corticoides, sin toxicidad asociada.

Paciente varón de 7 años y 4 meses de edad, de origen boliviano, residente en España desde los 2 años. Sin antecedentes familiares de interés. Entre los antecedentes personales destaca un diagnóstico de parasitación por

*Entamoeba coli*, tratada con metronidazol en su país de origen, eosinofilia e hiperinmunoglobulinemia E persistente y toxocariasis tratada con albendazol.

En mayo de 2006 presentó un primer episodio hemolítico con Hb 6,2 g/dl, VCM 107 fL, reticulocitos 24%, bilirrubina 3,8 mg/dl, haptoglobina <7 mg/dl, test de Coombs directo positivo (++++) con detección de pan-aglutinina eritrocitaria IgG activa a 37° (anti-A y anti-B). En el estudio inicial se detectaron anticuerpos IgM+anti *Mycoplasma* sin seroconversión posterior. Recibió tratamiento con azitromicina. Se descartó la presencia de inmunodeficiencia primaria o secundaria, así como otros fenómenos de autoinmunidad (anticuerpos antinucleares, anti-LKM, antimitocondriales, antimúsculo liso, antirreticulina y anticélulas parietales G). Igualmente, se descartaron otras posibles causas infecciosas de anemia (virus de las hepatitis A, B y C, virus de la inmunodeficiencia humana, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, rubéola, parvovirus, *Legionella*, *Coxiella*, *Chlamydia*, *Plasmodium*, *Leishmania*, *Toxoplasma*, *Trypanosoma*). Fue diagnosticado de AHAI secundaria a infección por *Mycoplasma* y recibió tratamiento con prednisona (2 mg/kg/día) durante 3 semanas, con buena respuesta, desarrollando un nuevo episodio hemolítico tras la supresión del tratamiento. Se reanudó un nuevo ciclo de corticoterapia durante 5 semanas, reapareciendo de nuevo los parámetros de hemólisis tras su retirada, por lo que se decidió asociar al tratamiento gammaglobulina hiperinmunitaria (1 g/kg/día durante 5 días). De nuevo se documentó la evidencia de hemólisis durante la reducción de la dosis de esteroides. En octubre de 2008 se administró un primer ciclo de tratamiento con rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>/semana durante 4 semanas), asociado a gammaglobulinas y corticoides. En diciembre de 2009 recibió un segundo curso de tratamiento con rituximab, precisando corticoterapia a dosis baja (0,3 mg/kg/día) de forma mantenida y desarrollando varios episodios de hemólisis grave ante los intentos de retirada de corticoides. En enero de 2010 se decidió iniciar tratamiento con MMF (1.200 mg/m<sup>2</sup>/día), lo que permitió la retirada progresiva de la corticoterapia hasta su supresión en agosto de 2010, permaneciendo asintomático y sin evidencia de hemólisis hasta la actualidad. El paciente no presentó efecto adverso alguno.

El MMF es un fármaco inmunosupresor que inhibe la proliferación linfocitaria. Su uso en el ámbito de las enfermedades autoinmunitarias se encuentra en plena expansión. Hasta la fecha se han publicado escasas experiencias del uso de MMF para el tratamiento de AHAI en pacientes pediátricos. Rao et al.<sup>3</sup> realizaron un estudio en el que se trató a 13 pacientes pediátricos con citopenia autoinmunitaria (AHAI; púrpura trombocitopénica autoinmunitaria y neutropenia autoinmunitaria) secundaria a síndrome autoinmunitario linfoproliferativo, demostrando buena respuesta

en 12 de ellos. Se han descrito otros casos aislados pediátricos con buena respuesta<sup>4</sup>. La mayoría de las experiencias en adultos con AHAI tratada con MMF muestra buenos resultados<sup>5-9</sup>. Destaca el estudio realizado por Howard, en el que la introducción de MMF permitió la reducción de la dosis de corticoides en los 4 pacientes con AHAI estudiados<sup>5</sup>.

El MMF puede considerarse una alternativa útil y segura para el tratamiento de la AHAI crónica corticodependiente en niños, incluso antes que la esplenectomía.

## Bibliografía

- Hoffman PC. Immune hemolytic anemia –selected topics. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009:80–6.
- Bader-Meunier B, Leverger G. Chronic autoimmune hemolytic anemia: toward new treatments? Arch Pediatr. 2006;13:517–9.
- Rao VK, Dugan F, Dale JK, Davis J, Tretler J, Hurley JK, et al. Use of mycophenolate mofetil for chronic, refractory immune cytopenias in children with autoimmune lymphoproliferative syndrome. Br J Haematol. 2005;129:534–8.
- Jubinsky PT, Moulton T, Tewari P, Short MK. Severe Evans syndrome with multi-system involvement is a distinct immunodeficiency disorder. Pediatr Blood Cancer. 2009;52:659–61.
- Howard J, Hoffbrand AV, Prentice HG, Mehta A. Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory auto-immune haemolytic anaemia and auto-immune thrombocytopenia purpura. Br J Haematol. 2002;117:712–5.
- Norton A, Roberts I. Management of Evans syndrome. Br J Haematol. 2006;132:125–37.
- Zimmer-Molsberger B, Knauf W, Thiel E. Mycophenolate mofetil for severe autoimmune haemolytic anemia. Lancet. 1997;350:1003–4.
- Lin JT, Wang WS, Yen CC, Chiou TJ, Liu JH, Hsiao LT, et al. Myelodysplastic syndrome complicated by autoimmune hemolytic anemia: remission of refractory anemia following mycophenolate mofetil. Ann Hematol. 2002;81:723–6.
- Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, Picat MQ, Michel G, Bertrand Y, et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. Haematologica. 2011;96:655–63.

A. Navarro Mingorance\*, I. Jimenez García,  
A.M. Galera Miñarro y J.L. Fuster Soler

*Unidad de Oncohematología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España*

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [anavarromingo@gmail.com](mailto:anavarromingo@gmail.com)  
(A. Navarro Mingorance).

doi:10.1016/j.anpedi.2012.02.014