

^a Servicio de Urgencias Pediátricas, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^b Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid, España

^c Servicio de Urgencias Pediátricas, Hospital Universitario La Paz, Madrid

^d Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

^e Unidad de Endocrinología y Diabetes Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: malacatin@hotmail.com

(M.Á. Molina Gutiérrez).

◇ Los miembros del Grupo de Investigación en Patología Endocrinológica Infantil Urgente se presentan en el Anexo 1.

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2022.05.005>

1695-4033/ © 2022 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Tratamiento de la aplasia adquirida y la citopenia refractaria. Revisión de una cohorte histórica[☆]



Treatment for acquired aplasia and refractory cytopenia. Review of a historical cohort

Sra. Editora:

Recientemente hemos revisado en nuestro centro la experiencia en el tratamiento de las aplasias medulares adquiridas (AMA) y la citopenia refractaria de la infancia (CRI), siguiendo las recomendaciones y trabajos asociados a la *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT)^{1,2}. La AMA es la forma más común de insuficiencia medular adquirida, con una incidencia estimada de 1,5-2 millones de personas/año en Europa¹. La CRI es el tipo más común de síndrome mielodisplásico en niños. En este grupo de pacientes se recomienda seguir la misma pauta de tratamiento establecido que en la AMA, basada en el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) o en la terapia de inmunosupresión (TIS)³. El objetivo de nuestro estudio fue

evaluar de forma retrospectiva la tasa de respuesta, la supervivencia libre de evento y la supervivencia global de los pacientes con AMA y CRI sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos o terapia inmunosupresora.

En este estudio se han incluido 48 pacientes tratados en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, que han sido diagnosticados con AMA o CRI, entre los años 2001 y 2020. Dos pacientes (4,08%) no recibieron tratamiento, por recuperación espontánea el primero de ellos y por evolución como hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) con expansión del clon el segundo, sin precisar tratamiento hasta el momento de su traslado a otro centro. Definimos remisión completa (RC) alcanzar recuentos de $\geq 1,5 \times 10^9/L$ neutrófilos, $\geq 150 \times 10^9/L$ plaquetas y hemoglobina entre 10,5 y 13 g/dL¹. Se considera remisión parcial (RP) cuando el paciente alcanza independencia transfusional. Los eventos considerados para la supervivencia libre de enfermedad (SLE) son la recaída y el fallecimiento. Las curvas de incidencia acumulada se elaboraron con el estimador de supervivencia Kaplan-Meier, comparando sus resultados mediante log-rank.

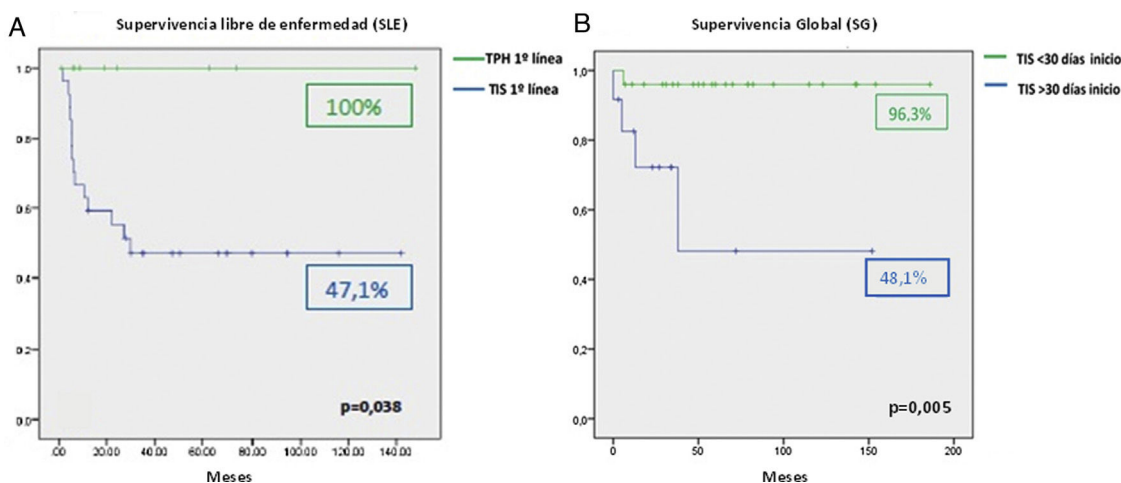


Figura 1 A. Supervivencia libre de enfermedad de la cohorte tras primer tratamiento. B. Supervivencia global tras tratamiento inmunosupresor dependiendo del periodo entre diagnóstico y tratamiento.

[☆] Presentación previa en reuniones LXIII Congreso Nacional SEHH - XXXVII Congreso Nacional SETH. Pamplona 2021.

Tabla 1 Características de la cohorte total de pacientes y su tratamiento

Número total de pacientes	48
Edad al diagnóstico (años)	11 (8-14)
Mediana tiempo de seguimiento (meses)	36 (13-79)
Género	
Masculino (%)	33 (69%)
Femenino (%)	15 (31%)
Diagnóstico	
Aplasia adquirida (%)	33 (68,8%)
CRI (%)	15 (31,3%)
TIS 1.ª línea total (%)	
ATGAM (%)	21 (43,75%)
Timoglobulina (%)	16 (33,33%)
Neutropenia grave	21 (56,7%)
Dependencia transfusional	24 (68,8%)
Remisión espontánea	1 (2,08%)
Evolución a HPN	
TPH total (%)	20 (41,6%)
TPH 1.ª línea (familiar HLA idéntico) (%)	9 (18,75%)
TPH > 1.ª línea (%)	11 (22,91%)
Acondicionamiento	
Mieloablatoivo	5 (25%)
Toxicidad reducida	15 (75%)
Evolución de pacientes con TPH	
Sin EICR	14 (70%)
EICR agudo	5 (25%)
EICR crónico	1 (5%)
En remisión completa (%)	16 (80%)
Exitus (%)	4 (20%)
Evolución de pacientes con TIS	
En remisión completa (%)	17 (35,4%)
Tratamiento activo con CSA (%)	7 (18,9%)
Posterior TPH (%)	11 (29,7%)
Exitus durante inmunosupresión (%)	1 (2,7%)
Pérdida de seguimiento (%)	1 (2,7%)

Rangos expresados en cuartiles 25-75.

ATGAM: inmunoglobulina antilinfocitos T de origen equino; CMV: citomegalovirus humano; CRI: citopenia refractaria de la infancia; EICR: enfermedad injerto contra receptor; HLA: *human leukocyte antigen*; HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna; TIS: tratamiento inmunosupresor; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

La supervivencia global (SG) de la serie ha sido del 90,6%. Los 9 pacientes (18,75%) que se han sometido a TPH de familiar idéntico han alcanzado RC sin necesitar otra línea de tratamiento. En los 37 pacientes restantes (77,08%) se realizó TIS en primera línea con una tasa de respuesta del 73% (18/37 RC y 9/37 RP). Al comparar los resultados de la primera línea de tratamiento, la SG del TPH es del 100% frente al 85% para el TIS en primera línea ($p=0,321$). Sí resulta significativa la diferencia entre ambas modalidades de tratamiento al analizar la SLE: 100% para el TPH en primera línea frente al 47,1% para los sujetos tratados con TIS ($p=0,038$) (fig. 1A). La tasa de respuesta de los 13 pacientes que necesitaron un segundo TIS fue del 61,5% (4/13 RC y 4/13 RP). La SLE del TPH en segunda línea fue del 62,5% mientras que el TIS sólo alcanzó el 50%. De los 5 casos no respondedores al segundo ciclo TIS, 3 recibieron trasplante de donantes alter-

nativos, permitiendo que la SG del TIS como segunda línea de tratamiento llegase al 83,9%. La mediana del intervalo de tiempo entre el diagnóstico hasta el inicio del TIS en primera línea ha sido de 23 días (0-180). Del estudio de los factores relacionados con la SG de estos pacientes se concluye que el tiempo que se tarda en comenzar el primer TIS influye negativamente en la SG de los pacientes. El retraso en el inicio del tratamiento más allá de 30 días desde el diagnóstico impacta de manera significativa en los resultados del tratamiento (96,3% vs. 48,1%) ($p=0,005$) (fig. 1B).

Los resultados obtenidos muestran que la SG de la primera línea de tratamiento se puede considerar óptima, siendo algo peores para la SLE. Estos resultados coinciden con los descritos en otras series⁴⁻⁶. Un tercio de los pacientes en nuestra serie no precisaron un trasplante alogénico y pudieron ser rescatados con TIS en ausencia de un donante familiar HLA idéntico. También se puede observar en nuestra serie que el TPH en segunda línea ofrece una buena opción de rescate tras un ciclo TIS con una supervivencia superior al 60%. Cabe destacar que los resultados entre grupos y líneas de tratamiento no deben ser interpretados para una mejor elección del tratamiento a realizar, ya que el carácter retrospectivo de nuestra serie solamente permite hacer una descripción de lo ocurrido con cada línea de tratamiento y no una comparación entre ellos (tabla 1).

En la actualidad se está estudiando la conveniencia de realizar el TPH a todos los pacientes en primera línea independientemente del tipo de donante debido a los excelentes resultados que se obtienen en este grupo de pacientes, como ocurre en nuestra serie cuando se recurre a donantes familiares idénticos. No obstante, nos parece de especial importancia resaltar que hasta un tercio de los pacientes pueden curarse exclusivamente con tratamiento inmunosupresor. Sin embargo, consideramos aún de mayor importancia destacar que, en caso de realizar TIS, el tratamiento debería iniciarse antes de los 30 días desde el diagnóstico para no perjudicar los resultados del mismo.

Bibliografía

- Solano Vercet C, Vázquez López L, Sanz Caballer J, García Cadenas I, Sánchez-Ortega Sánchez I, Salamero García O, et al., Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (GETH). Guía para el diagnóstico y el tratamiento de las insuficiencias medulares. Madrid: SEHH, SEHOP; 2019.
- Bacigalupo A, Brand R, Oneto R, Bruno B, Socié G, Passweg J, et al. Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy-The European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Semin Hematol*. 2000;37:69–80.
- Locatelli F, Strahm B. How I treat myelodysplastic syndromes of childhood. *Blood*. 2018;131:1406–14.
- Dufour C, Pillon M, Passweg J, Socié G, Bacigalupo A, Franceschetto G, et al. Outcome of aplastic anemia in adolescence: a survey of the Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2014;99:1574–81.
- Pulsipher MA, Lehmann LE, Bertuch AA, Sasa G, Olson T, Nakano T, et al. A study assessing the feasibility of randomization of pediatric and young adult patients between matched unrelated donor bone marrow transplantation and immune-suppressive therapy for newly diagnosed severe aplastic anemia: A joint pilot trial of the North American Pediatric Aplastic Anemia Consortium and

the Pediatric Transplantation and Cellular Therapy Consortium. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67:e28444.

6. Forester CM, Sartain SE, Guo D, Harris MH, Weinberg OK, Fleming MD, et al. Pediatric aplastic anemia and refractory cytopenia: A retrospective analysis assessing outcomes and histomorphologic predictors. *Am J Hematol*. 2015;90:320–6.

Jesús González de Pablo, Cristina Jiménez Cobo, Daniel Azorín Cuadrillero, Marta González-Vicent y Julián Sevilla*

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: julian.sevilla@salud.madrid.org (J. Sevilla).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2022.04.016>
1695-4033/ © 2022 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Síndrome de plaquetas grises, algo más que un trastorno hemorrágico



Gray platelet syndrome, more than just a bleeding disorder

Sra. Editora:

El síndrome de plaquetas grises (SPG) es un trastorno hemorrágico hereditario poco frecuente que se caracteriza por macrotrombocitopenia y reducción de los gránulos α en plaquetas y megacariocitos, que se traduce en presencia de plaquetas grises e hipogranulares en el frotis sanguíneo. Los pacientes presentan diátesis hemorrágica, mielofibrosis progresiva y esplenomegalia. Se desconoce la prevalencia exacta de SPG, existen reportados 60 casos en todo el mundo¹.

Está causado por una mutación homocigota o heterocigota compuesta en el gen *NBEAL2* (3p21) que codifica la proteína similar a neurobeachina 2 (*NBEAL2*), miembro de la familia de proteínas que contienen dominios BEACH (BEige y Chediak-Higashi), que se cree participa en el tráfico vesicular y es crítica para el desarrollo de gránulos α ².

Describimos el caso de un varón de 22 meses derivado por trombocitopenia leve detectada en una analítica sanguínea rutinaria. Está en seguimiento por ORL por hipertrofia adenoidea y amigdalar que produce roncopatía y apneas/hipopneas del sueño. Nacido a término, fruto de FIV (ovodonación).

En la exploración física destaca facies adenoidea y respiración bucal, ronquido y trabajo respiratorio en vigilia; hipertrofia amigdalar obstructiva; hepatomegalia de 3 cm, esplenomegalia de 4 cm y adenopatías cervicales bilaterales.

Dada la importante afectación derivada de la obstrucción de la vía aérea superior ingresa para monitorizar apneas y optimizar tratamiento, incluyendo empleo de CPAP durante el sueño hasta la adenoamigdalectomía.

En los estudios analíticos presenta trombocitopenia (90.000/mm³, VPM 12 fl), con leucocitos y hemoglobina, estudio de coagulación y agregación plaquetaria normales, y en el frotis sanguíneo se describe anisotrombia y plaquetas hipogranulares. La determinación de inmunoglobulinas muestra mínima elevación de IgG a expensas de IgG1 y elevación persistente de la vitamina B12 (máximo 2763 pg/ml). Se estudian las subpoblaciones linfocitarias, con cuantificación de CD3+TCR α β CD4⁻CD8⁻ 1,6% (N<2%), inversión del

cociente CD4/CD8, cociente CD325+/CD3DR+ 0,9 (N>1) y linfocitos B memoria 10% (descendidos). Se amplía el estudio con aspirado de médula por la presencia de citopenia, adenopatías y organomegalias, y el medulograma no demuestra infiltración, hemofagocitosis, mielofibrosis ni enfermedad de depósito.

Se realiza además un panel NGS que incluye genes relacionados con citopenias hereditarias e inmunodeficiencias y se detecta una mutación heterocigota compuesta en el gen *NBEAL2* (NM_010575.2:c.5497G>A, p.(E1833K) y NM_010575.2:c.3592C>T, p.(Q1198*)), compatible con SPG. Posteriormente se confirma el estado de portador del padre.

Evolutivamente, el paciente ha desarrollado nuevamente hipertrofia amigdalar y ha presentado episodios de parotiditis recurrente que requirieron antiinflamatorios y, en alguna ocasión, antibioterapia. Por el momento no ha manifestado diátesis hemorrágica. La esplenomegalia se ha mantenido estable y actualmente no presenta hepatomegalia. En cuanto a este último hallazgo presente al ingreso, no parece tener relación directa con el diagnóstico de SPG, y fue asociado a un síndrome mononucleósido.

El SPG es una trombocitopatía hereditaria rara caracterizada por la ausencia o deficiencia marcada de gránulos α , que contienen compuestos esenciales para la coagulación, inflamación, cicatrización de heridas y otros procesos. Clínicamente, los pacientes tienen trombocitopenia moderada y diátesis hemorrágica de gravedad variable. El frotis sanguíneo revela plaquetas agranulares agrandadas con apariencia gris. En nuestro paciente se describieron de forma ocasional plaquetas hipogranulares, aunque sin definirse claramente como agranulares o con apariencia gris. La rareza de esta entidad dificulta su diagnóstico mediante frotis y requiere un alto índice de sospecha; sin embargo, estos hallazgos junto con un volumen plaquetar elevado deben sugerir el diagnóstico. También son de utilidad los estudios de agregación plaquetaria a los inductores habituales para perfilar la trombocitopatía, aunque en nuestro paciente las agregaciones plaquetarias resultaron normales. Hasta hace unos años el *gold standard* era la microscopía electrónica de plaquetas, pero esta técnica no está disponible en muchos centros. En este contexto cobran especial importancia las nuevas técnicas genómicas como la secuenciación masiva de genes³, que se han incorporado a los algoritmos diagnósticos de los pacientes con sospecha de trombocitopenias o trombocitopatías hereditarias. El diagnóstico molecular facilita el diagnóstico definitivo, pero además es útil en el estudio de portadores y el consejo genético.