

200 mg dos veces al día y ketotifeno a una dosis de 1 mg dos veces al día y con adición de esteroides y antihistamínicos orales durante las crisis.

Durante los cuatro años de seguimiento, la respuesta al imatinib ha sido satisfactoria, con buena tolerancia, atenuación de la infiltración en las lesiones cutáneas (fig. 2B) y mejoría de los síntomas sistémicos. Los episodios ocasionales de mareo se han resuelto con dexclorfeniramina maleato oral. El crecimiento de la paciente ha sido normal, no se han detectado efectos adversos y las analíticas y los niveles de triptasa se han mantenido en la normalidad.

Se han descrito mutaciones activantes del receptor con actividad tirosina cinasa KIT en contexto de distintas neoplasias y en la mastocitosis cutánea difusa. El imatinib es un ITC oral autorizado para el tratamiento de la mastocitosis sistémica en pacientes con mutaciones en el gen *KIT* fuera del exón 17, pero no suele ser efectivo en enfermedades asociadas al polimorfismo D816V². El polimorfismo M541L encontrado en nuestra paciente se ha asociado a la mastocitosis infantil y a una sensibilidad mayor al tratamiento con imatinib³.

Entre los efectos adversos asociados al uso de imatinib se encuentran las náuseas, los vómitos, la diarrea, la elevación de transaminasas hepáticas, la cardiomiopatía, la anemia, la trombocitopenia, la granulocitopenia, el edema, el exantema y una velocidad de crecimiento disminuida en niños^{4,5}.

Si bien la experiencia con el uso de imatinib en niños con mastocitosis es limitada, este fármaco podría ser una alternativa en pacientes con mastocitosis cutánea difusa y síntomas graves refractarios a las terapias convencionales.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Agradecimientos

A la familia y a la paciente, que colaboraron en la publicación de este caso y, por lo tanto, contribuyeron a avanzar en el conocimiento sobre esta enfermedad.

A los doctores Victor J. Asensio y María Carmen Vidal, del Servicio de Genética, por sus comentarios acerca del manuscrito. A la doctora Ana Bauzá por contribuir con las fotografías de la paciente en los primeros meses de vida.

Bibliografía

1. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*. 2017;129:1420–7.
2. Schaffer JV. Pediatric mastocytosis: Recognition and management. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22:205–20.
3. Foster R, Byrnes E, Meldrum C, Griffith R, Ross G, Upjohn E, et al. Association of paediatric mastocytosis with a polymorphism resulting in an amino acid substitution (M541L) in the transmembrane domain of c-KIT. *Br J Dermatol*. 2008;159:1160–9.
4. Morren MA, Hoppe A, Renard M, Rychter MD, Uyttebroeck A, Dubreuil P, et al. Imatinib mesylate in the treatment of diffuse cutaneous mastocytosis. *J Pediatr*. 2013;162:205–7.
5. Azana JM, Torrelo A, Matito A. Update on mastocytosis (Part 2): Categories, prognosis, and treatment. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107:15–22.

Aniza Giacaman^{a,*}, José Antonio Salinas Sanz^b, Mercedes Guibelalde^b, Iván Álvarez-Twose^c y Ana Martín-Santiago^a

^a Servicio de Dermatología, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, España

^b Servicio de Hemato-Oncología Infantil, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, España

^c Instituto de Estudios de Mastocitosis de Castilla-La Mancha, Hospital Virgen del Valle, Toledo, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anizagiacaman@gmail.com (A. Giacaman).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2023.07.009>
1695-4033/ © 2023 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Prácticas transfusionales de hemoderivados en recién nacidos prematuros: encuesta nacional



Transfusion practices of blood products in preterm infants: National survey

Sra. Editora,

Se estima que el 90% de los recién nacidos prematuros (RNPT) < 1000 g recibirá al menos una transfusión de concentrado de hematíes y en menor medida, infusión de plaquetas y/o plasma fresco congelado (PFC). Sin embargo, existe una clara falta de evidencia científica en cuanto a las indicaciones y los beneficios de las prácticas transfusionales en este grupo de pacientes.

Los recientes ensayos clínicos ETTNO¹ y TOP² han demostrado que la aplicación de estrategias restrictivas de transfusión de concentrado de hematíes no es inferior en términos de neurodesarrollo y mortalidad a las prácticas liberales con umbrales más altos de hemoglobina. En relación a las plaquetas, el ensayo clínico PlaNeT-2/MATISSE³, comparó un umbral liberal (50.000/dL) para la indicación de una transfusión con uno restrictivo (25.000/dL), observando una mayor incidencia de muerte y hemorragia grave en el primero. Estos estudios ponen de manifiesto la falta de conocimiento de los procesos fisiopatológicos que subyacen en la patología hematológica del RNPT.

Bajo esta premisa, se realizó una encuesta europea liderada por la «Neonatal Transfusion Network», en la que participaron 343 centros de 18 países⁴. En su seno, se llevó a cabo un subestudio entre diciembre de 2020 y abril de 2021 en las unidades neonatales de tercer nivel en España para valorar la práctica clínica habitual referente al uso

Tabla 1 Datos de la encuesta nacional sobre políticas transfusionales

Umbral de trasfusión de CH en diferentes escenarios clínicos (mediana (RIQ) expresados en g/dL)

	< 1 semana	1-2 semana	> 2 semanas
Sin O2	10 (10-10)	9,5 (8-10)	8 (7-8,5)
O2 bajo flujo	10 (10-11)	10 (9-10)	8,5 (8-9)
O2 FiO2 < 30	12 (11-12)	10 (10-12)	9,5 (8-10)
O2 FiO2 > 30	12 (12-12)	11 (10-12)	10 (9,5-10)
Ventilación mecánica	12 (12-12)	12 (10-12)	10 (10-11)
Volumen: 15ml/Kg (RIQ: 15-20ml/Kg)			
Tiempo de transfusión: 3 h (RIQ: 2-4h)			

Umbral de trasfusión de plaquetas en diferentes escenarios clínicos (mediana (RIQ) expresados en unidades/dL)

	< 28 semanas	28-32 semanas
Sin sangrado	30.000 (20-50x10 ³)	25.000 (25-30x10 ³)
Con sangrado	50.000 (50-100x10 ³)	50.000 (50-90x10 ³)
Volumen: 15ml/Kg (RIQ: 10-15ml/Kg)		
Tiempo de transfusión: 2 h (RIQ: 2-3h)		

Indicaciones de transfusión de plasma fresco congelado (PFC)

Coagulopatía con hemorragia	100%
Coagulopatía sin hemorragia	43,9%
Hemorragia sin coagulopatía	39%
Hipotensión	4,9%
Volumen: 15ml/Kg (RIQ: 12,5-15ml/Kg)	
Tiempo de transfusión: 3 h (RIQ: 3-4h)	

Incluye umbrales de transfusión de CH y plaquetas, expresados como mediana y rango intercuartílico, para diferentes escenarios clínicos y edades gestacionales. Se incluyen también datos sobre el volumen y tiempo mediano, así como las indicaciones de uso de PFC.

de hemoderivados en RNPT ≤ 32 semanas y analizar cómo se correlaciona con los resultados de los últimos ensayos clínicos y con la situación actual en el marco europeo.

Para ello se utilizó un formulario online que se envió a las principales Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales de hospitales de toda la nación. De un total de 58 unidades contactadas, se recibió contestación de 41 (70%). En la [tabla 1](#) se detallan los resultados de las prácticas de transfusión. En general, se observa poca variabilidad entre los centros encuestados en cuanto a las cifras de hemoglobina para las que indica soporte transfusional. El volumen mediano de CH utilizado en los centros españoles fue de 15 mL/kg (rango intercuartílico [RIQ]: 15-20 mL/kg), de plaquetas 15 mL/kg (RIQ: 10-15 mL/kg) y de PFC 15 mL/kg (RIQ: 12,5-15 mL/kg). En cuanto a las indicaciones de administración de PFC, hubo consenso en su uso por coagulopatía con hemorragia asociada. Sin embargo, otras indicaciones como la coagulopatía sin hemorragia y la hemorragia sin coagulopatía presentaron discrepancias significativas entre los centros encuestados.

En la [figura 1](#) se comparan los umbrales de hemoglobina con respecto a los límites establecidos en los ensayos clínicos mencionados^{1,2}. Se observa cómo de media, el 13,3% de las unidades españolas siguen umbrales restrictivos, el 83% intermedios y el 3,5% aplican umbrales liberales. En la encuesta europea, hasta el 30% de las unidades aplicaban umbrales restrictivos, suponiendo más del doble que en nuestro país, y un 68% rango intermedio. Recientemente el

Comité de Estándares de la SENEo ha publicado una guía de recomendaciones para unificar la práctica transfusional neonatal a nivel nacional⁵. En la [figura 1](#) se incluye esta misma comparación con los umbrales establecidos por la SENEo, encontrándose una buena concordancia con las recomendaciones en las dos primeras semanas de vida, pero una tendencia marcadamente más liberal a partir de la segunda.

En cuanto a los límites para transfundir plaquetas, en RNPT < 28 semanas el 37% de los centros aplican un umbral restrictivo, aumentando hasta el 57% para RNPT entre 28 y 32 semanas. Estos datos son similares a los publicados en la encuesta europea, en consonancia con las recomendaciones que se extraen de los resultados del ensayo clínico «PlaNéT2/MATISSE».

Según estos resultados, cabe destacar que las unidades de neonatología españolas adoptan políticas más restrictivas en cuanto a la transfusión de plaquetas en comparación con las cifras utilizadas para el tratamiento de la anemia, sugiriendo una transferencia variable desde la evidencia científica. Las políticas transfusionales más liberales más allá de la segunda semana de vida, sugieren una tendencia a mantener los mismos límites de transfusión a los establecidos en las primeras semanas. Asimismo, se muestra una importante variabilidad en cuanto a las indicaciones de PFC.

En conclusión, el presente estudio pone de manifiesto las diferencias existentes en las políticas transfusionales con respecto a las recomendaciones. El hecho de que la

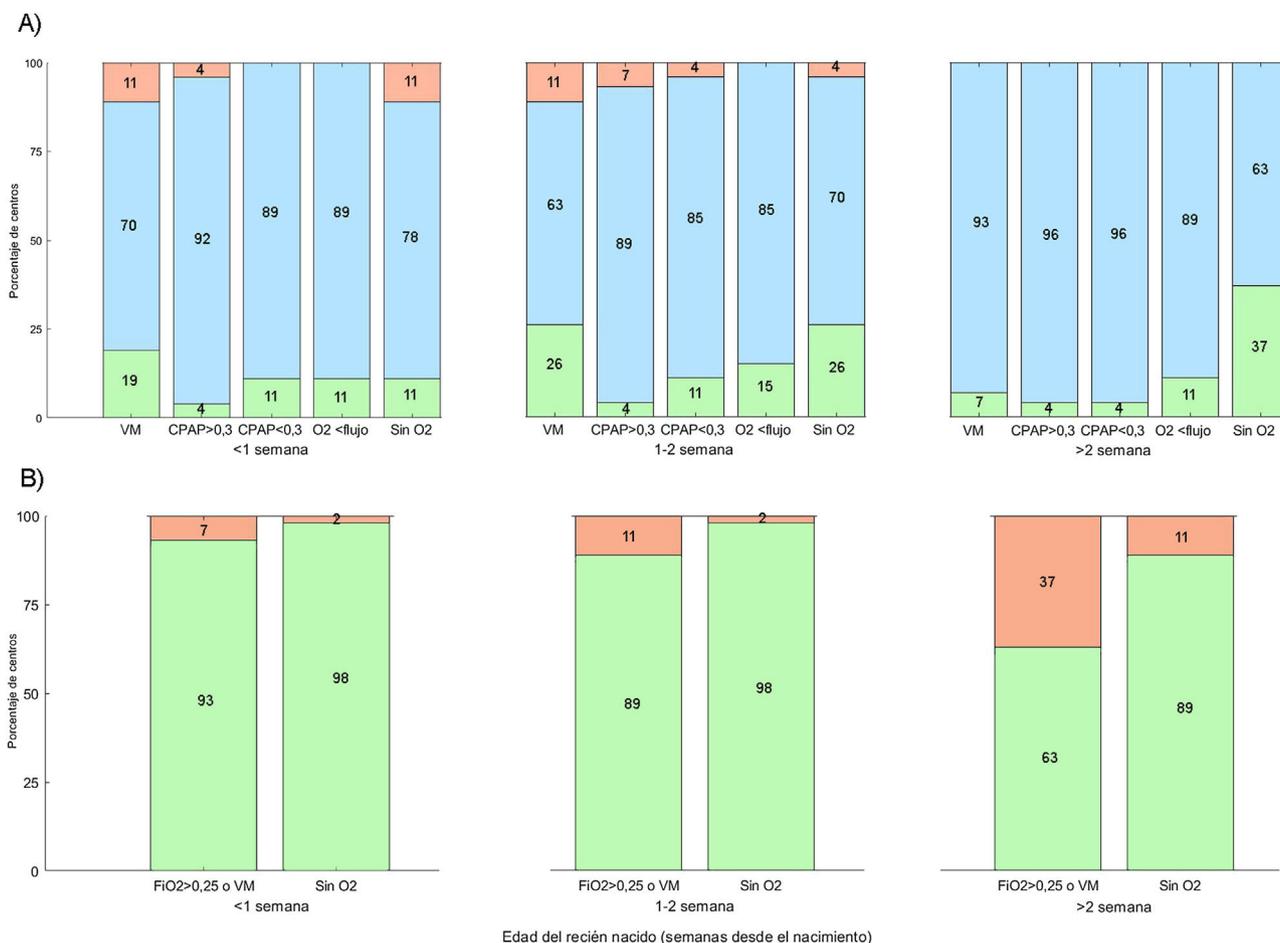


Figura 1 Estado actual de las transfusiones de CH en relación a los umbrales de los ensayos clínicos ETTNO y TOP A) y las recomendaciones de la SENeO B). Los datos se expresan mediante diagramas de barras apiladas que muestran el porcentaje de unidades de neonatología que utilizan diferentes umbrales para la transfusión de CH en diferentes escenarios clínicos y semanas de vida. En la parte superior, los umbrales de referencia son los publicados en los ensayos clínicos ETTNO y TOP A): igual o menor al umbral restrictivo (verde), entre el restrictivo y el liberal (azul) y por encima del liberal (rojo); en la parte inferior los umbrales corresponden a las recomendaciones de la SENeO (B): igual o inferior al umbral (verde) y por encima del umbral (rojo). Los colores de la figura solo pueden apreciarse en la versión electrónica.

gran mayoría de los hospitales participantes usan protocolos locales puede ser uno de los factores que expliquen la heterogeneidad encontrada y que dificulten la implantación de la nueva evidencia disponible. Estos resultados subrayan la necesidad de seguir impulsando la investigación en el ámbito de las transfusiones, lo cual contribuirá a brindar una atención de mayor calidad y segura a los RNPT.

Bibliografía

1. Franz AR, Engel C, Bassler D, Rüdiger M, Thome UH, Maier RF, et al., ETTNO Investigators. Effects of Liberal vs Restrictive Transfusion Thresholds on Survival and Neurocognitive Outcomes in Extremely Low-Birth-Weight Infants: The ETTNO Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324:560–70, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.10690>.
2. Kirpalani H, Bell EF, Hintz SR, Tan S, Schmidt B, Chaudhary AS, et al., Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Higher or Lower Hemoglobin Transfusion Thresholds for Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2020;383:2639–51, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2020248>.
3. Curley A, Stanworth SJ, Willoughby K, Fustolo-Gunnink SF, Venkatesh V, Hudson C, et al. PlaNet2 MATISSE Collaborators. Randomized Trial of Platelet-Transfusion Thresholds in Neonates. *N Engl J Med*. 2019;380:242–51, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1807320>.
4. Scrivens A, Reibel NJ, Heeger L, Stanworth S, Lopriore E, New HV, et al., Neonatal Transfusion Network. Survey of transfusion practices in preterm infants in Europe. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2023, <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2022-324619>, fetalneonatal-2022-324619.
5. Boix H, Sánchez-Redondo MD, Cernada M, Fernández MGE, González-Pacheco N, Martín A, et al., en representación del Comité de Estándares. Sociedad Española de Neonatología. Recommendations for transfusion of blood products in neonatology. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2022;97:60.e1–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpede.2022.05.003>. Epub 2022 Jun 18. PMID: 35725819.

Laura Torrejón-Rodríguez^a, Alejandro Pinilla-González^a, Inmaculada Lara-Cantón^a, María Cernada^a, Alexandra Scrivens^b, Lisanne Heeger^b y Marta Aguar^{a,*}

^a Grupo Investigación en Perinatología, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^b Newborn Care Unit, Oxford University Hospitals NHS, Oxford, UK

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aguar_mar@gva.es (M. Aguar).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2023.07.003>
1695-4033/ © 2023 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/>).

Linfohistiocitosis familiar, la importancia de reconocer lo infrecuente



Familial lymphohistiocytosis, the importance of recognizing the infrequent

Sra. Editora,

Varón, dos años, fiebre (40°C) de seis días (octubre 2020), sin cuadro catarral o vómitos. Orinas oscuras y deposiciones normales. No contacto con SARS-CoV-2, no convive con animales, no asiste a guardería, no hay antecedente de viajes recientes (originarios de Pakistán, en España desde marzo de 2020). Hijo único de pareja sana consanguínea, sin otros antecedentes. Embarazo, parto y perinatal sin incidencias. Correctamente vacunado según calendario de país de origen, este era su primer proceso febril.

Triángulo de evaluación pediátrica estable. Temperatura 39,7°C. Palidez de piel, mucosas secas, ictericia conjuntival, soplo I/VI en mesocardio, pulsos normales, hepatomegalia no dolorosa y polo de bazo palpable. Exudado amigdalarescaso y adenopatías cervicales de pequeño tamaño.

Se solicitó además de prueba de detección de antígenos (Ag) COVID-19, hemograma y bioquímica destacando afectación de serie roja con anemia (8 g/dL) microcítica e hipocrómica, neutropenia leve con leucocitos normales y trombopenia (75.000/mm³) sin alteraciones morfológicas. Test de Coombs negativo. Bilirrubina de 10 mg/dL, aumento de GPT (413 UI/L; n =1-55) y LDH (1.176 UI/L; n =125-243) y Na bajo (128 mEq/l; n =136-145). Orina normal. Se cursó estudio para virus de Epstein-Barr (VEB)/citomegalovirus (CMV); estudio para *Leishmania* (por endemidad) y de gota gruesa. La prueba de Mantoux resultó de 0 mm y las pruebas de imagen mostraron hepatoesplenomegalia sin otras alteraciones.

Tras exploraciones complementarias y dada la clínica de anorexia, esplenomegalia, citopenias e hipoalbuminemia en zona endémica de *Leishmania*, se inició tratamiento con anfotericina B liposomal. El estudio de médula ósea (MO) resultó normal sin fenómenos de hemofagocitosis ni formas sugestivas de *Leishmania*. Se informó resultado positivo para VEB mediante técnica PCR con resultados serológicos para *Leishmania* negativos, diagnosticándose de primoinfección por VEB. Quedó apirético en las primeras 24 h y descartada leishmaniasis se suspendió anfotericina B. A nivel hematológico, signos de regeneración en MO

y estabilización de hemoglobina a partir de las 48 h, sin precisar transfusión.

Además de las citopenias y afectación hepática, los estudios arrojaron hiperferritinemia (7.251 ng/mL; n = 15-120) y aumento de receptor soluble de IL-2 (> 7.500 UI/L).

Por afectación hepática e hipertrigliceridemia, se descartó deficiencia de lipasa ácida lisosomal y el estudio de apolipoproteínas fue normal.

La asociación de fiebre con citopenias, aumento de ferritina, LDH, receptor soluble de IL-2, hipofibrinogemia junto a hipertrigliceridemia, hipertransaminasemia e hiperbilirrubinemia, a pesar de una MO normal, sugirió el diagnóstico de síndrome hemofagocítico secundario a infección aguda por VEB.

Por la edad y lo excepcional de estos casos y ante consanguinidad de los padres se decidió realizar un estudio genético de síndromes hemofagocíticos primarios, confirmando dos variantes patogénicas en heterocigosis (c.1284G>A p.(Trp428Ter) tipo *nosense* y c.1349C>T p.(Thr450Met) tipo *missense*) en el gen *PRF1* (gen que codifica la perforina, proteína involucrada en la citotoxicidad de las células NK y LT citotóxicas y está relacionado con la linfohistiocitosis familiar tipo 2), y una mutación en heterocigosis de significado incierto en el gen *UNC13D* (c.3220C>T p.(Arg1074Trp) (gen que afecta la degranulación y produce la deficiencia de Munc 13-4 correlacionándose con el inicio de la enfermedad a los dos años o más). La citometría de flujo confirmó una expresión de perforina de 3%, citotoxicidad disminuida y degranulación normal. Se confirmó en ambos padres la presencia de una variante patogénica, aportando cada uno de ellos una mutación a su hijo. (c.1349C>T p. (Thr450Met) la madre, c.1284G>A p.(Trp428Ter) el padre).

El diagnóstico final fue de linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) familiar tipo 2, y tras revisión de literatura, se remitió a centro de referencia para búsqueda de donante y realización de trasplante de progenitores hematopoyéticos, estando el paciente actualmente estable.

Los hallazgos clínicos y de laboratorio se relacionan con la fisiopatología de la HLH¹. La fiebre es resultado de niveles altos de IL-6. La esplenomegalia, de la infiltración de linfocitos y macrófagos y las citopenias por concentraciones elevadas de factor de necrosis tumoral (TNF) - α e interferón (IFN) - γ , así como por hemofagocitosis directa. La hipertrigliceridemia se atribuye a la disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa iniciada por el aumento de los niveles de TNF- α y los linfocitos activados producen altas concentraciones de receptor de IL-2 soluble^{2,3}.

Los signos clínicos iniciales recuerdan cualquier proceso infeccioso grave. Fiebre alta prolongada, y de forma progre-