



**UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPTO. DE PEDIATRIA Y C.INFANTIL  
CAMPUS OCCIDENTE**



**HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS  
SERVICIO DE PEDIATRIA**

**PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA  
UNIVERSIDAD DE CHILE FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA CAMPUS OCCIDENTE  
SERVICIO DE PEDIATRÍA HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS**

**CUADERNOS DE HEMATOLOGIA-ONCOLOGIA  
PEDIATRICA 2015**

**EDITOR**

**DR. LAUTARO VARGAS PEREZ**

*Edición Electrónica*

## **AUTORES**

### **DRA. DANIELA ALVAREZ H.**

HEMATO-ONCÓLOGO SERVICIO.PEDIATRÍA HSJD

### **DR. DIEGO OSSANDÓN H.**

OFTALMÓLOGO PEDIATRA HSJD

ESPECIALISTA EN RETINA Y EN RETINOBLASTOMA

### **DRA VERÓNICA PÉREZ M.**

HEMATO-ONCÓLOGO JEFE UNIDAD HOSPITALARIA DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

SERVICIO PEDIATRÍA HSJD

### **DRA GEORGETTE POSE L.**

RADIÓLOGA CLÍNICA ALEMANA

EX RADIÓLOGA HSJD

### **DRA PAULINA QUIJARRO S.**

HEMATO-ONCÓLOGO

SERVICIO DE PEDIATRÍA HSJD

### **DRA. MÓNICA VARAS P.**

HEMATO-ONCÓLOGO SERVICIO PEDIATRÍA

PROFESOR ASOCIADO FACULTAD MEDICINA U.DE CHILE

REPRESENTANTE DEL HSJD EN EL PINDA

### **DR. LAUTARO VARGAS P.**

PROFESOR TITULAR DE PEDIATRÍA FACULTAD MEDICINA U.DE CHILE

EX COORDINADOR DEL PINDA

EX JEFE DE SERVICIO DE PEDIATRÍA HSJD

EX JEFE de la UNIDAD DE HEMATO-ONCOLOGÍA CLÍNICA ALEMANA

## **PALABRAS INICIALES**

El propósito principal de estos Cuadernos es ser un documento de apoyo al Curso Modular de Hematología-Oncología que forma parte del Programa de Especialización en Pediatría del Departamento de Pediatría Occidente del H. San Juan de Dios.

Las clases se realizan con diapositivas en *power-point* y el editor se encargó de transcribir la mayoría de ellas a un texto. Reflejan la experiencia acumulada de nuestro Departamento y Servicio así como la participación del equipo en las actividades del PINDA.

En estos Cuadernos se complementa el módulo con el desarrollo de numerosos temas que no alcanzan a ser tratados o solo son señalados muy someramente por la limitación del tiempo del curso.

Está enfocado en el diagnóstico precoz de la patología hémato-oncológica y la derivación oportuna de los casos. Las características especiales que tiene la mayoría de las enfermedades que se revisan hace que la confirmación diagnóstica así como el tratamiento requieran de la participación de un equipo de especialistas.

Al poner este material a disposición de los becarios de Pediatría es posible diseñar más seminarios y talleres de discusión de casos clínicos tanto en el módulo como en las pasantías que realizan en la Unidad de Hémato-Oncología. En los últimos cursos efectuados los becarios han valorado muy positivamente esta modalidad docente.

El material desarrollado excede en muchas secciones a lo que los becarios deben manejar y dominar. Es en muchos sub capítulos un material de consulta y de información.

Quiero destacar la importante colaboración de médicos del Servicio de Pediatría en las labores docentes. Se mantiene esta muy loable cooperación que en esta ocasión merece todo nuestro reconocimiento.

Por último hay que hacer notar que estos Cuadernos no son un texto para especialistas en la materia y que los temas no están desarrollados completamente, de tal modo que ante una situación más compleja los becarios deben, y es muy conveniente hacerlo, recurrir a bibliografía más especializada y actualizada; textos y revistas médicas de la especialidad.

Los tres cuadernos se complementan y forman una unidad, esto se refleja en la numeración de las páginas, pero al mismo tiempo tienen su individualidad propia lo que se refleja que la numeración de las figuras es propia de cada cuaderno así como la bibliografía que dista de ser exhaustiva por el carácter de los Cuadernos como ya se explicó. El editor desea que estos Cuadernos persistan en el tiempo y se vayan actualizando y modificando de acuerdo al avance de las dos especialidades, de ahí que se destaque la fecha 2014

Dr. Lautaro Vargas Pérez.

## **Presentación**

Tengo el agrado y honor de presentar este valioso texto para la Educación Médica en el área de la Hematología y que corresponde al 6ª libro del Dr. Lautaro Vargas Pérez, entre muchos otros escritos y numerosas publicaciones del autor.

El Dr. Vargas es Profesor Titular de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile y para comprender el valor e importancia del conocimiento y experiencia vertida en esta obra, debo recordar algunos antecedentes de su biografía académica.

El Dr. Vargas es Pediatra Hemato-Oncólogo con una muy fructífera y respetada trayectoria. Formador de muchas generaciones de Pediatras y de Hemato-Oncólogos Pediátricos en Chile, destaca en su trayectoria haber estudiado Medicina en la Universidad de Chile y luego formarse como Pediatra en la Cátedra del Dr. Adalberto Steeger en el Hospital San Juan de Dios. Viajó a Francia para completar su formación en Hematología con el Dr. Jean Bernard en el Hospital Saint Louis de París. A su regreso a Chile, formó parte de varios directorios de la Sociedad de Hematología, junto a los Dres. Alberto Daiber, Hernan Corvalán y Mireya Bravo, siendo pionero para el reconocimiento de la especialidad por la Comisión Nacional de Certificación de Especialidades Médicas, CONACEM. En este mismo contexto, también reactivó la Rama de Hémato-Oncología Infantil de la Sociedad Chilena de Pediatría que había estado en receso más de 7 años. En 1978 participó en la formación del primer grupo colaborativo para el tratamiento del cáncer infantil, GOPECH, desarrollando equipos de trabajo para un abordaje de mejor calidad y más humano en los niños con patología oncológica. Fue Jefe del Servicio de Pediatría I del Hospital San Juan de Dios, entre los años 1994 a 2002 y Jefe de la Unidad de Hémato-Oncología del mismo hospital, por varias décadas.

La Sociedad Chilena de Pediatría en el año 2000, lo distinguió con el **premio Dr. Julio Schwarzenberg Löbeck**, otorgado desde 1981 a Pediatras Chilenos de excepción, por su dedicación y contribuciones en el desarrollo y la atención de los niños enfermos. En el año 2014, la Sociedad Chilena de Hematología, lo distinguió con el **premio Dr. Eduardo Bunster Montero**, otorgado a miembros de esa Sociedad que han sobrepasado por sus contribuciones la Hematología Chilena. Fue Coordinador Nacional del PINDA (Programa Infantil de Drogas Antineoplásicas) desde sus inicios en 1988 hasta 1999, contribuyendo a que se transformara en un Programa Nacional de Cáncer Infantil. En 1998, las autoridades del Ministerio de Salud, lo nombran Miembro honorario del Servicio Nacional de Salud, por sus valiosas contribuciones en el PINDA. Los aportes y experiencia del Dr. Vargas son ampliamente reconocidos y valorados. No puedo dejar de resaltar su gran modestia y bondad, tanto con los pacientes como con los discípulos y el gran amor por su esposa, la Dra. Eva Rona y a su familia, que han sido su gran apoyo en toda su trayectoria.

Estos son solo algunos de los antecedentes más relevantes para entender el aporte de este texto, en el que ha participado además del Dr. Vargas, el grupo de Hémato-Oncología del Hospital San Juan de Dios. El contenido de la obra, está orientado a un nivel de Pediatras generales, por lo que será de gran utilidad como texto guía en la formación de los alumnos de Post Grado del Programa formador de Pediatras, además de servir como libro de consulta para los Pediatras ya formados. La temática está presentada en forma de cuadernos, con un énfasis marcado en el diagnóstico de la patología hémato-oncológica y con un sentido eminentemente práctico.

Dr. Renzo Tassara Oliveri

Director Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Occidente

**INDICE****CUADERNO Nº 1****SÍNDROME ANÉMICO EN PEDIATRÍA**

DEFINICIÓN DE ANEMIA. Dr. L. Vargas P.	11
EL HEMOGRAMA EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS ANEMIAS Dra. P. Quijarro S., Dr.L Vargas P.	12
CLASIFICACIÓN DE LAS ANEMIAS . Dr. L. Vargas P.	21
CUADRO CLÍNICO DE LA ANEMIA. Dr. L. Vargas P.	24
ANEMIA EN EL RECIÉN NACIDO. Dr. L. Vargas P.	26
ANEMIA FISIOLÓGICA DEL LACTANTE. Dr. L.Vargas P.	34
ANEMIA FERROPRIVA. Dr.L.Vargas P.	36
ANEMIA MEGALOBLÁSTICA .	47
ANEMIAS POR FALLA MEDULAR. Dr. L.Vargas P.	51
ANEMIAS HEMOLÍTICAS . Dr.L.Vargas P.	58
ANEMIAS SECUNDARIAS. Dr. Lautaro Vargas P.	78
REPERCUSIÓN HEMATOLÓGICA DE ENFERMEDADES NO HEMATOLÓGICAS Dr.L.Vargas P.	78
ROL DEL PEDIATRA GENERAL EN EL SÍNDROME ANÉMICO	84

## CUADERNO Nº 2

### TRASTORNOS DE LA HEMOSTASIA, ALTERACIONES NO MALIGNAS DE LOS LEUCOCITOS.

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA DEL NIÑO QUE SANGRA. Dr.L.Vargas P.	87
FISIOLÓGÍA DE LA HEMOSTASIA. Dra. D. Álvarez H.,Dra. P.Quijarro S.;Dr. L.Vargas P.	92
FIBRINOLISIS. Dr.L.Vargas P.	100
INHIBIDORES NATURALES DE LA COAGULACIÓN. Dr. L. Vargas P.	101
HEMOFILIAS AY B. Dr. L Vargas P. ,Dra. D. Álvarez H.,Dra.P,Quijarro S.	102
ENFERMEDAD DE von WILLEBRAND. Dr. L Vargas P., Dra. D. Álvarez H., Dra. P.Quijarro S.	114
OTRAS ALTERACIONES CONGÉNITAS DE LA COAGULACIÓN. COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA Dr. L. Vargas P.	119
FALLA HEPÁTICA Y OTRAS CAUSAS ADQUIRIDAS DE ALTERACIONES COAGULACIÓN. DR.L.Vargas P.	124
PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICO INMUNE (PTI). TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA (PTI) Dra.P.Quijaro S., Dr.L.Vargas P.; Dra. D.Alvarez H	128
OTRAS TROMBOCITOPATÍAS CONGÉNITAS Y ADQUIRIDAS TROMBOCITOPATÍAS TROMBOFILIA. Dr. L. Vargas P.	135

MEDICINA TRANSFUSIONAL . Dra.V.Pérez M. Dr.. L.Vargas P.	139
EL HEMOGRAMA EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS ALTERACIONES DE LOS LEUCOCITOS Y PLAQUETAS. Dra. P.Quijarro S.;Dr. L.Vargas P	144
NEUTROPENIAS CONGÉNITAS Y ADQUIRIDAS. Dra. D. Álvarez H.; Dr. L.Vargas P.	155
ALTERACIONES FUNCIONALES DE LOS NEUTROFILOS	160
ROL DEL PEDIATRA EN LOS TRASTORNOS DE LA HEMOSTASIA Y DE LOS LEUCOCITOS	161
BIBLIOGRAFÍA	162

## CUADERNO Nº 3 CÁNCER EN EL NIÑO

GENERALIDADES, EPIDEMIOLOGÍA	163
Dr. L. Vargas P	
GENERALIDADES DEL TRATAMIENTO	
Dr. L. Vargas P.	170
ALGUNAS CONSIDERACIONES Y DEFINICIONES EN CÁNCER	
Dr. L. Vargas P.	175
PINDA. PROGRAMA NACIONAL DE CÁNCER INFANTIL	177
CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DEL CÁNCER INFANTIL	185
Dr. L. Vargas P.	
LEUCEMIAS AGUDAS .	186
Dra. M. Varas P., Dr. L. Vargas P.	
OTRAS LEUCEMIAS	210
GRUPO II : LINFOMAS	211
LINFOMA DE HODGKIN.	211
Dr. L. Vargas P., Dra. D. Álvarez H.	
LINFOMA NO HODGKIN.	
Dra. D. Álvarez, Dr. L. Vargas P.	220
ADENOPATÍAS GENERALIZADAS Y ADENOPATÍAS CERVICALES	
Dr. L. Vargas P.	232
ADENOPATÍAS LOCALES NO CERVICALES	
Dra. D. Álvarez H., Dr. L. Vargas P.	242
ESPLENOMEGALIA DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	
Dr. L. Vargas P.	246
TUMORES SÓLIDOS EN EL NIÑO	
Dr. L. Vargas P., Dra. G. Pose L.	251

GRUPO III :TUMORES DEL SNC Dr. L.Vargas P.,Dra. V. Pérez M,	251
GRUPO IV: NEUROBLASTOMA Dr.L Varga P. ,Dra.G. Pose	263
GRUPO V : RETINOBLASTOMA Dr. L.Vargas P.,Dra. V.Pérez,Dr. D. Ossandon	273
GRUPO VI : TUMOR DE WILMS Dr.L.Vargas P.,Dra G. Pose	286
GRUPO VII:TUMORES HEPÁTICOS Dr L, Vargas P.,Dra.G.Pose	297
TUMORES ÓSEOS Dr.L. Vargas ,Dra. G. Pose	304
TUMORES DE TEJIDOS BLANDOS Dr. L. Vargas P.,Dra. G.Pose	315
TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES Dr., L.Varga P. ,Dra.. G. Pose	325
HISTIOCITOSIS CÉLULAS DE LANGERHANS Dr. L. Vargas P.	334
SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO Dra. M.Varas P., Dr. L. Vargas P.	341
MASAS ABDOMINALES DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	345
MASAS MEDIASTINALES	350
EMERGENCIAS ONCOLÓGICAS	351
SEGUIMIENTO ONCOLÓGICO Y SECUELAS	357
CASOS CLÍNICOS ONCOLÓGICOS Dr.L. Vargas P.	360
BIBLIOGRAFÍA	368
ROL DEL PEDIATRA EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA	371
PALABRAS FINALES	372
RESPUESTAS DIAGNÓSTICO CASOS CLÍNICOS	371

# **CUADERNOS HEMATOLOGÍA-ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA 2015**

## **CUADERNO Nº1**

### **SÍNDROME ANÉMICO EN PEDIATRÍA**

**Dr. Lautaro Vargas Pérez.**

## DEFINICIÓN DE ANEMIA

Anemia es un trastorno producido por múltiples causas. Consiste en una disminución de la hemoglobina (Hb) y del Hematocrito (Hto) a un valor menor a dos desviaciones estándares de la curva de Gauss de poblaciones normales para distintas edades. Se han construido numerosas tablas (Blanc 1968, Dallmann 1977, OMS y numerosas otras). En la Tabla 1 que se usa en el Hospital San Juan de Dios (HSJD) aparecen los valores promedio y menores a dos desviación estándar con mediciones realizadas por contadores electrónicos.

Como regla nemotécnica recomendamos tener la cifra límite de 11,5 g/dL de Hemoglobina (Hb) indicadora de anemia en niños mayores de 2 años

*Entre 6 meses y dos años bajo 11 g/dL de Hb se estaría seguro de la presencia de anemia.*

*Como se verá en este Cuaderno la anemia se produce por múltiples y diversas causas y además es un síntoma secundario que acompaña a muchas patologías de diversa índole. Hay cuadros en que la anemia es el síntoma principal y en algunas ocasiones adquiere gran gravedad que pone riesgo a la vida.*

**Tabla1 Valores Hematimétricos del Glóbulo Rojo (0-18a;18-49a)**

Edad	Hemoglobina (g/dL)		Hematocrito (%)		Rcto. Eritrocitos ( $10^{12}/L$ )		VCM		HCM		CHCM	
	Promedio-2 DE	Promedio-2 DE	Promedio-2 DE	Promedio-2 DE	Promedio -2DE	Promedio -2DE	Promedio -2DE	Promedio -2DE	Promedio -2DE	Promedio -2DE	Promedio -2DE	
RN (sangre Cordón)	16.5	13.5	51	42	4.7	3.9	108	98	34	31	33	30
1-3 d (capilar)	18.5	14.5	56	45	5.3	4.0	108	95	34	31	33	29
1 s	17.5	13.5	54	42	5.1	3.9	107	88	34	28	33	28
2 s	16.5	12.5	51	39	4.9	3.6	105	86	34	28	33	28
1 m	14.0	10.0	43	31	4.2	3.0	104	85	34	28	33	29
2 m	11.5	9.0	35	28	3.8	2.7	96	77	30	26	33	29
3-6 m	11.5	9.5	35	29	3.8	3.1	91	74	30	25	33	30
0.5-2 a	12.0	11.0	36	33	4.5	3.7	78	70	27	23	33	30
2-6 a	12.5	11.5	37	34	4.6	3.9	81	75	27	24	34	31
6-12 a	13.5	11.5	40	35	4.6	4.0	86	77	29	25	34	31
12-18 a												
M	14.5	13.0	43	37	4.9	4.5	88	78	30	25	34	31
F	14.0	12.0	41	36	4.6	4.1	90	78	30	25	34	31
18-49 a												
M	15.5	13.5	47	41	5.2	4.5	90	80	30	26	34	31
F	14.0	12.0	41	36	4.6	4.0	90	80	30	26	34	31

VCM=Volumen Corpuscular Medio, HCM=Hemoglobina Corpuscular Media, CHCM=Concentración Hemoglobina Corpuscular Media

## EL HEMOGRAMA COMO HERRAMIENTA ESENCIAL EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS ANEMIAS

Dra. Paulina Quijarro, Dr. Lautaro Vargas

El hemograma es un examen que con una mínima muestra de sangre permite averiguar datos cuantitativos y cualitativos de los elementos celulares de la sangre: Glóbulos Rojos (GR), Leucocitos y Plaquetas.

Es un examen de bajo costo, amplia disponibilidad tanto en el sistema público como privado y de rápida realización. Las limitaciones son la toma de la muestra, si la extracción de sangre fue dificultosa se pueden falsear los resultados al producirse pequeños coágulos. Esto influye especialmente en el recuento de plaquetas. Este problema acontece raras veces. El tiempo máximo recomendado entre la toma de la muestra y la realización del análisis es 8 horas. Más de este tiempo puede haber alteración de la lectura del contador electrónico.

La muestra de sangre se mezcla con un anticoagulante EDTA (ácido etilendiaminotetracético sal dipotásica) 1 a 1,5 mg por cada mL de sangre. Se mezcla sin agitar.

El estudio cualitativo de los elementos celulares depende de la experiencia del tecnólogo médico que lo informa. En general los errores son poco frecuentes.

### ANÁLISIS CUANTITATIVO DE LOS GR

Con los contadores electrónicos en uso actualmente tipo Coulter, que están disponibles en la mayoría de los laboratorios se logra el recuento de GR con la mayor exactitud por impedancia electrónica, al pasar la sangre por una apertura, el contador emite un pulso por cada GR que pasa. (figura 1)

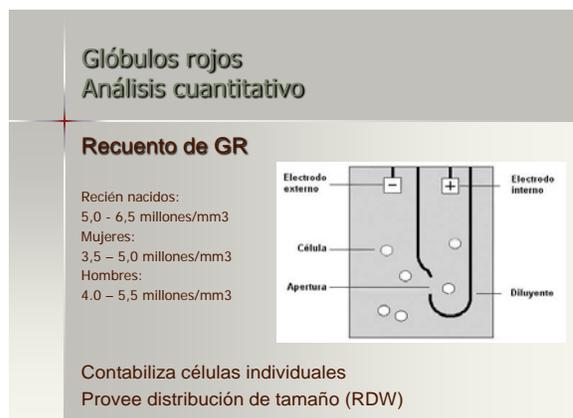
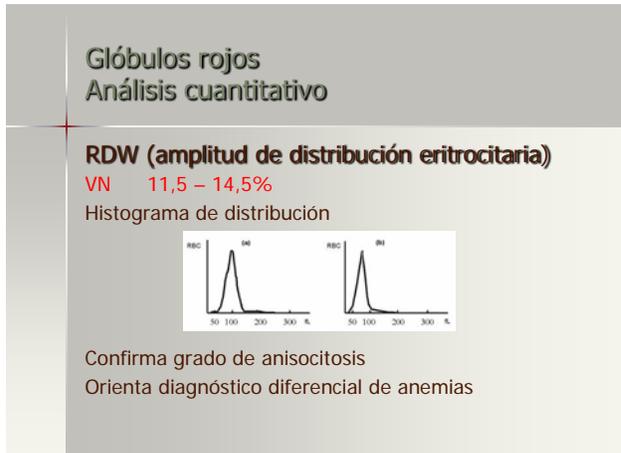
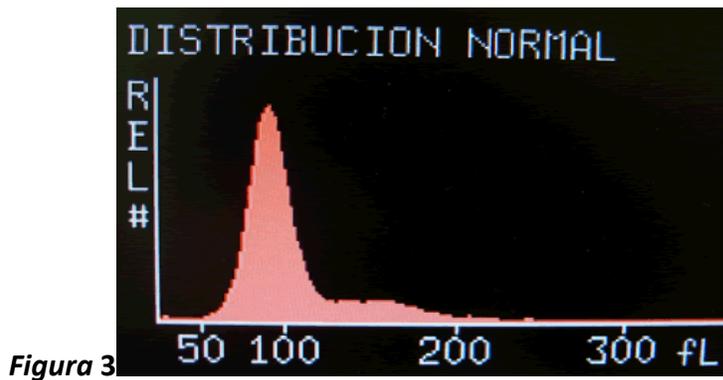


Figura 1

En la figura 2 y 3 se ve la distribución de los GR de acuerdo al tamaño. Con ello el contador puede calcular con gran exactitud el volumen corpuscular medio (VCM). Lo expresa en fL ( femto litros  $10^{-15}$ ) y además puede calcular la amplitud de la distribución de los GR (RDW, sigla en inglés: red cell distribution width). La RDW se informa en porcentaje( ver figura 2) variando entre 11,5 a 14,5%.



**Figura 2**



Los equipos tipo Coulter miden la Hemoglobina( Hb) por el método de la cianmetahemoglobina.

Los contadores no miden directamente el Hematocrito( Hto), que es el volumen de GR respecto al volumen de sangre y se expresa en % , sino por cálculo ya que mide directamente el N° de GR y el VCM. ( $Hto \times 10 / VCM = N^{\circ} GR$ ).  $Hto = GR \times VCM / 10$

La CHCM (concentración de hemoglobina corpuscular media) se expresa en g/dL y el equipo la calcula :  $Hb \text{ g/dL} \times 100 / Hto\%$ . Varía entre 32 a 36g/dL.

La HCM( hemoglobina corpuscular media) se mide en pg (pikogramos  $10 \text{ elevado } -12$ ).

El HSJD posee un equipo CELLAVISION DM 96 (figura 4) .

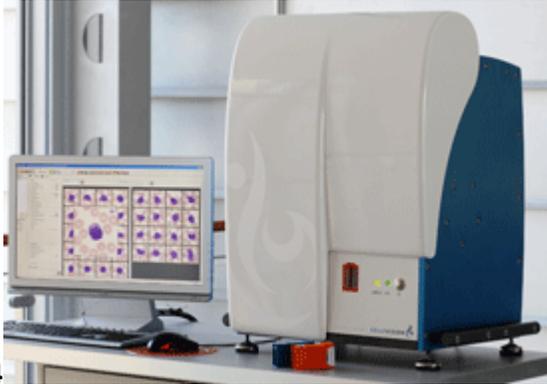


Figura 4

En la figura 5 aparece el formato en que se informan los hemogramas en el HSJD.

Aparece destacado la sección de valores hematimétricos de acuerdo a la tabla que se usa en nuestro HSJD

VCM : en el RN hay macrocitosis y el VCM es de 108 fL hasta los 7 días. El lactante y preescolar presenta ligera microcitosis con un promedio de 78-81 f/L hasta los 6 años . En el escolar y adulto el promedio es de 88-90.

CHCM . Normal 32-36g/dL. Hipocromía <31-30g /dL%. Este valor está alto únicamente en la esferocitosis hereditaria. + de 36g/dL.

HCM. Normal entre 30 y 21 pg .Variable según la edad. En adulto entre 32 y 27 pg.

RDW: se mide en %. Normal entre 11,5 y 14,5%. Sirve para diferenciar anemias hipocromas ferroprivas en que está aumentado, de los síndromes talasémicos en que está normal.

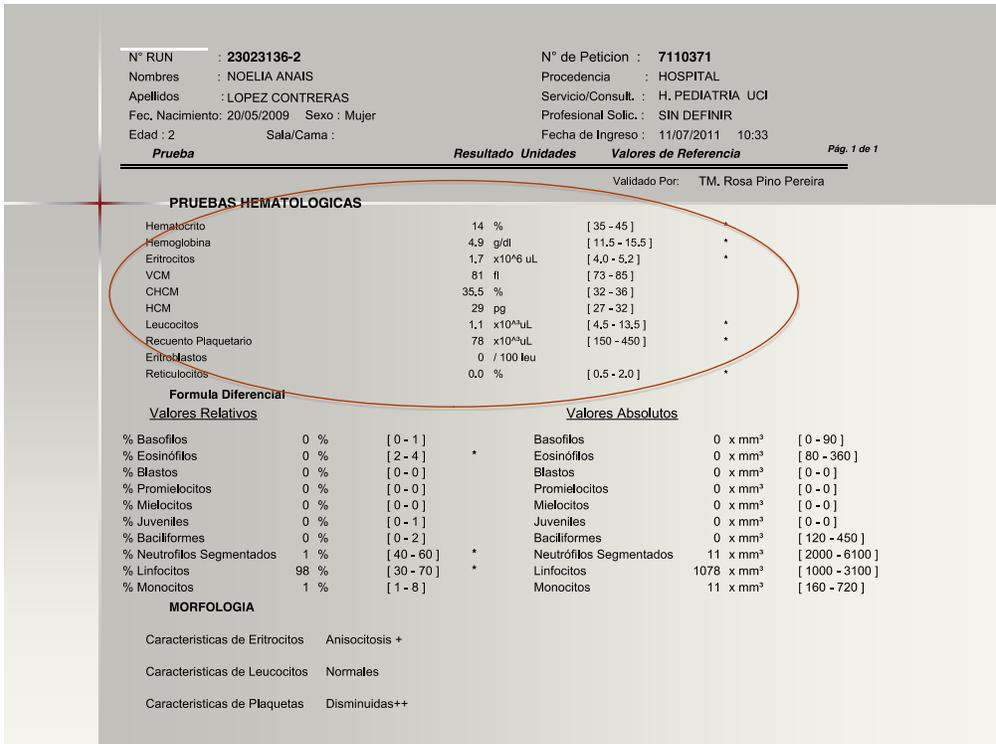


Figura 5

Con estos valores se pueden clasificar las anemias en **NORMOCÍTICAS,MACROCÍTICAS y MICROCÍTICAS** ( ver sección clasificaciones de las anemias páginas 11-14 ). Además se puede correlacionar el VCM con el valor de RDW.

Otro elemento muy valioso que entrega el hemograma es el recuento de reticulocitos que debe realizarse siempre cuando hay disminución de Hb y de Hto que indiquen la existencia de anemia.

Los reticulocitos se forman en la médula ósea ( M O ) después que el eritroblasto ortocromático expulsa el núcleo. Quedan en el citoplasma restos de ribonucleoproteínas, partículas ribosomales, mitocondrias. Todo este conjunto de estructuras forman una especie de retículo que le da el nombre a este particular GR. Además posee sitios en la membrana que son receptores de la transferrina . Permanece en la M O alrededor de dos días y luego sale a la circulación donde continúa el proceso de maduración que se cumple eficientemente en el bazo, donde los macrófagos pesquisan irregularidades de la membrana del GR producidas por la persistencia de organelos citoplasmáticos y de los receptores de transferrina . Todos ellos son removidos con pequeños trozos de la membrana lo que hace disminuir su VCM. Todo este proceso dura alrededor de dos días al cabo de los cuales se transforma en GR maduro. Tiene una sobrevivencia real de aproximadamente de 100 a 120 días.

Los reticulocitos se tiñen con un colorante vital (azul cresil brillante) que permite realizar un recuento en relación por cada 100 GR. Por lo tanto se expresan en un porcentaje. Normalmente varían entre 0,5 a 2%, pero en la mayoría de los casos es 1% (figura 6 que muestra un caso de anemia hemolítica con aumento de reticulocitos)

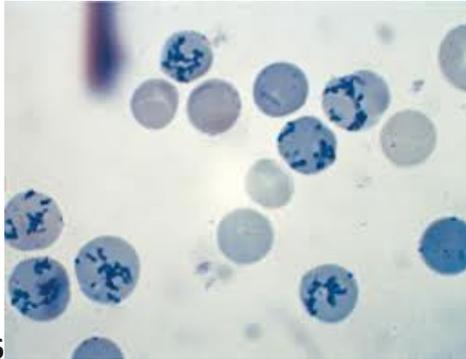


Figura 6

El índice reticulocitario ( I R) se asemeja al índice de producción eritrocitaria. En la situación normal con hematocrito normal y nivel de eritropoyetina también normal, el Nº de reticulocitos es equivalente al 1% del total de GR y como el reticulocito permanece como tal en la sangre periférica por un período de 24 a 27 horas (aproximadamente 1 día) el porcentaje de reticulocitos puede ser considerado como índice de producción eritrocitario.

Pero cuando se produce una anemia importante el porcentaje de reticulocitos debe corregirse según el Hto normal según la edad , ya que siendo un porcentaje y habiendo menos GR es necesario corregirlo. Con la estimulación de la eritropoyesis se induce la salida prematura de los reticulocitos, prolongándose el tiempo de maduración en la sangre periférica( período en que pierde el retículo). Por ello es necesario realizar una nueva corrección dividiendo nuevamente por un factor de corrección: Hto 45%= 1, Hto 35%=1.5, Hto 25%=2,Hto15% =2,5.

La fórmula es IR =  $\frac{\%Reticulocitos \times Hto \text{ real}}{Hto \text{ normal para la edad}}$

---

Factor de corrección por maduración

Según el I R se pueden dividir las anemias en REGENERATIVAS cuando el IR es >3 y ARREGENERATIVAS cuando es < 2 ( ver clasificación de anemias, páginas 11-14).

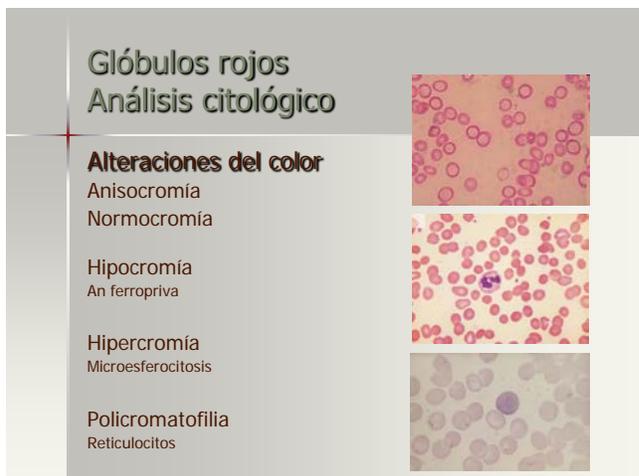
Otro elemento que entrega el hemograma es :

## ANÁLISIS CUALITATIVO DE LA MORFOLOGÍA DE LOS GR.

Este análisis lo obtiene el tecnólogo médico o hematólogo observando el frotis sanguíneo a través de un microscopio:

**Alteraciones del tamaño** ( que el contador objetivamente informa con el VCM promedio) : **MACROCITOS**, **MEGALOCITOS** ( son macrocitos ovalados), **MICROCITOS** que pueden ser **HIPOCROMOS** o no. **LEPTOCITOS** que son microcitos hipocromos muy delgados con la forma de bastones.

**Alteraciones del color** .Este dato no lo entrega el contador



**Figura 7**

En la figura 7 se observa la **HIPOCROMÍA** ( a ferroprivas ,talasemias y otras),la **HIPERCROMÍA** que tienen los esferocitos y la **POLICROMATOFILIA** cuando hay aumento de los reticulocitos. Estas alteraciones se informan en cruces + (leve),++( moderado) y +++ ( intenso).

**Alteraciones de la forma del GR.** Son muy numerosas y generalmente se observan en las anemias hemolíticas por alteraciones de la membrana ya sea congénitas o adquiridas (ver figura 8)



Figura 8

La **POIQUILOCITOSIS** se refiere a distintas formas de GR que coexisten en un frotis. Los **ESFEROCITOS** son GR totalmente redondos e hiper Cromáticos y de menor diámetro( también se denominan **MICROESFEROCITOS** aunque el VCM es normal).

Los **OVALOCITOS** o **ELIPTOCITOS** son GR ovalados.

Los **ACANTOCITOS** o **EQUINOCITOS** ( "spurr cells") son GR con deformaciones tipo espículas que pueden aparecer en la acantocitosis congénita , en hepatopatías y en pacientes esplenectomizados..

En la figura 9 se observan **CODOCITOS**, antes llamados **DIANOCITOS** que se ven en los síndromes talasémicos, **ESQUISTOCITOS** ( GR fragmentados ) que se observan en las anemias microangiopáticas ( SHU por ej.) y **DACRIOCITOS** ( GR en lágrima) que se observan en varios tipos de anemia: talasemia mayor, reacción leuco eritroblástica, síndromes mieloproliferativos, mielofibrosis

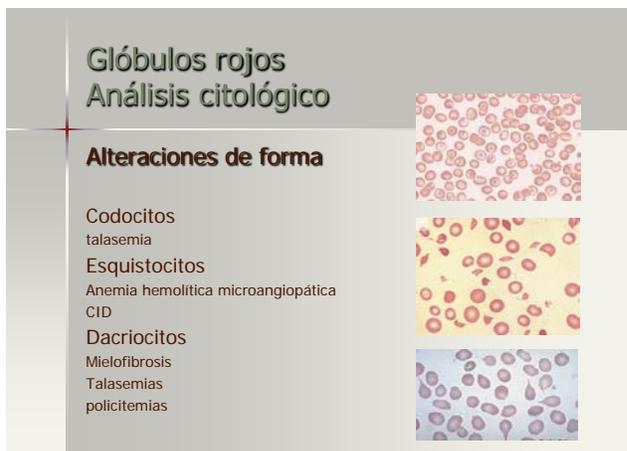


Figura 9

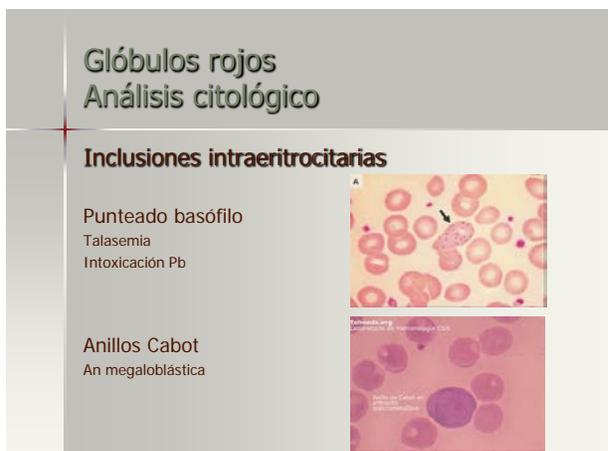


Figura 10

Los CRENOCITOS pueden aparecer en cuadro de deshidratación y uremia. pero también puede ser producto de un artefacto al hacer el frotis sanguíneo.

Los DREPANOCITOS o CÉLULAS FALCIFORMES o en hoz se ven en la Hb S o drepanocitosis ("sickle cell"). La ESTOMATOSIS es una rara anemia hemolítica hereditaria por un defecto de la membrana en que el centro de los GR es más claro y tiene forma oval o rectangular.

**Inclusiones en los GR.** En algunas anemias se pueden observar inclusiones como PUNTEADO BASÓFILO , granulaciones pequeñas, puntiformes que son remanentes del núcleo del eritroblasto. Se ve en algunas anemias hemolíticas y en la intoxicación por plomo. Los ANILLOS DE CABOT son remanentes cromáticos que se ven como anillos circulares o en forma de un 8. Los cuerpos de HOWELL JOLLY son pequeñas formaciones que se tiñen de color rojo violeta, son restos de núcleo. Se ven al igual que los ANILLOS DE CABOT en las anemias megaloblásticas (ver figuras 11y 12).



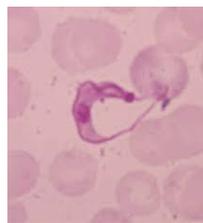
Figuras 11 y 12

Los cuerpos de HOWELL JOLLY también se pueden ver en la ausencia congénita del bazo: síndrome de Ivemark.

**Inclusiones por parásitos** . El plasmodio en su fase hemolítica febril es posible verlo al interior del GR (ver figura 13). Para verlo hay que hacer el examen de "gota gruesa".



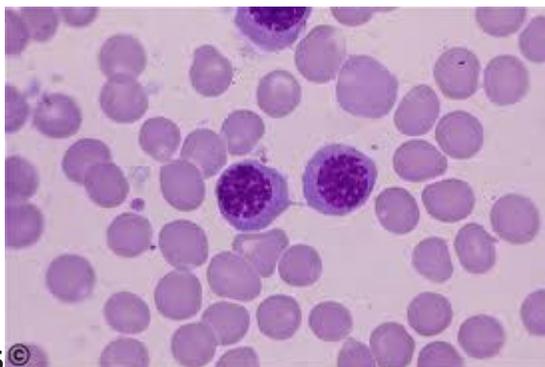
**Figura 13**



**Figura 14**

En la figura 14 se ve un *trypanosoma cruzi* en su forma tripomastigota que circula en la sangre fuera del GR. También se debe buscar con el método de la gota gruesa.

**Presencia de eritroblastos**. Solo se ven en condiciones normales en el RN hasta los 5 a 6 días. Se cuentan por cada 100 leucocitos. Se pueden observar en intensa estimulación eritrocitaria por hipoxia neonatal o paro cardíaco, en hemorragia masiva o en crisis hemolítica grave. Se veía en la eritroblastosis fetal por incompatibilidad Rh. También se pueden observar en infecciones congénitas (sífilis, CMV,VIH) ,en pacientes esplenectomizados o en ausencia congénita de bazo (Síndrome de Ivemark) o en reacción leucoeritroblástica ( cuando hay eritropoyesis extramedular y/o anemia mieloptísica por infiltración de la M O por metástasis)( figura 15)



**Figura 15** ©

El hemograma entrega además valiosa información sobre los leucocitos y plaquetas. En la mayoría de las anemias por falla medular se produce PANCITOPENIA que es la disminución de las tres series la cual también se presenta con mucha frecuencia en la leucemia aguda. Pueden presentarse también BICITOPENIAS: anemia+neutropenia (algunos casos de leucemia aguda), o anemia+trombocitopenia (síndrome de Evans, y también en la leucemia aguda). Para mayores detalles sobre alteraciones cuantitativas y cualitativas de leucocitos y plaquetas ver CUADERNO N°2 :páginas 143-153.

## CLASIFICACIÓN DE LAS ANEMIAS

**Dr. Lautaro Vargas P.**

Existen varias clasificaciones de las anemias. Una de ellas es la que toma en cuenta el volumen del GR. Es importante asociar el Volumen corpuscular medio( VCM) que se expresa en femto L: fLx (10 elevado a -15) con la amplitud de la distribución del tamaño de los GR (RDW, sigla en inglés Red cells distribution width) que se expresa en %, y también a la existencia de hipocromía

**ANEMIAS MICROCÍTICAS VCM <70-78f/L\* :**

- Anemia Ferropriva : asociada a hipocromía con RDW aumentado
- Talasemia  $\alpha$  y  $\beta$  asociada a hipocromía y a RDW normal
- Anemia sideroblástica
- Anemia crónica secundaria
- Atransferrinemia
- Otros errores del metabolismo del Fe
- Anemia por déficit de Cu
- Anemia por intoxicación por Pb

**ANEMIAS MACROCÍTICAS VCM >90-98f/L\*:**

- Anemias megaloblásticas con RDW aumentado
- Anemia de Fanconi con RDW normal
- Anemia de Blackfan Diamond con RDW normal
- Anemia aplástica con RDW normal
- Disqueratosis congénita
- Hepatopatías
- Fármacos ( methotrexato, purinetol, hidantoína )
- Hemoglobinuria paroxística nocturna
- Hipotiroidismo
- Anemia hemolítica autoinmune asociado a RDW aumentado

**ANEMIA NORMOCÍTICA VCM 70-78 fL- 90-98 fL\***

- Hemorragia aguda
- Infección aguda
- Infección crónica ( algunos casos)
- Déficit de Fe inicial se asocia a RDW aumentado

- Anemia aplástica
- Insuficiencia renal
- Hepatopatías
- Hemolisis : alteraciones enzimáticas o defectos en la membrana

\*El VCM también varía según la edad ( ver tabla 1).

( Lanzkowsky Ph. 2005, con algunas modificaciones)

La clasificación de acuerdo al VCM tiene el inconveniente que algunos tipos de anemia especialmente las de tipo secundario pueden ser normocítica o macrocítica como también normocrómicas o hipocromas.

El IR normalmente varía entre 1 a 2. Si es menor a 2 indica una disminución de producción de GR y este tipo de anemias se las denomina ANEMIAS ARREGENERATIVAS. Por el contrario si el IR es mayor de 3 se está en presencia de una ANEMIA REGENERATIVA con aumento de la producción de GR como fenómeno compensatorio ya sea de pérdida de sangre o de una disminución de la supervivencia del GR por distintas razones. La médula ósea a través de la eritropoyetina puede elevar la producción de GR hasta 6 a 8 veces. El IR refleja con bastante exactitud el nivel de eritropoyesis.

#### ANEMIAS ARREGENERATIVAS O POR ALTERACIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE GR

- **DÉFICIT DE ELEMENTOS NECESARIOS PARA LA ERITROPOYESIS:**

Fe	Anemia Ferropriva
Folatos y/o vit B12	Anemia Megaloblástica
vit B6	Anemia Sideroblástica (algunos casos)
Tiroxina	Anemia del Hipotiroidismo
Cu	Anemia hipocroma
- **FALLA PRODUCCIÓN MEDULAR DE GR:**
  1. Precursores GR

Congénita	Anemia de Blackfan-Diamond
	Diseritropoyesis congénita
Adquirida	Eritroblastopenia transitoria
  2. Falla de todos los precursores células hematopoyéticas : pancitopenia y M.O hipocelular

<b>Constitucional</b>	<b>Anemia de Fanconi</b> <b>Disqueratosis congénita</b>
<b>Adquirida</b>	<b>Idiopática</b> <b>Secundaria : drogas,virus,etc</b> <b>Autoinmune</b>
<b>Infiltración</b>	<b>Leucemias</b> <b>Linfomas, Neuroblastoma</b>
<b>Dishematopoyesis</b> <b>(disminución utilización Fe )</b>	<b>Anemias secundarias</b>

- **ANEMIAS POR HEMORRAGIAS CRÓNICA**  
**(anemia ferropriva).**

**ANEMIAS REGENERATIVAS:**

- **ANEMIAS POR HEMORRAGIAS AGUDAS** (siempre que tengan depósitos de Fe normales)
- **ANEMIAS HEMOLÍTICAS (A H)**

<b>Intracorporales</b>	<b><i>Defecto congénito membrana GR</i></b> <b>(esferocitosis hereditaria y otras)</b> <b><i>Alteración enzimática GR</i></b> <b>(déficit Glucosa 6 Fosfato</b> <b>Dehidrogenasa y otras)</b> <b><i>Alteración de la hemoglobina</i></b> <b>(diversas hemoglobinopatías)</b>
<b>Extracorporales</b>	<b><i>Inmunes</i></b> <b>Isoinmune del RN,</b> <b>Autoinmunes idiopáticas</b> <b>secundarias( lupus y otras patologías)</b>

( según Lanzkowsky,Ph 2005 con algunas modificaciones)

## CUADRO CLÍNICO DE LA ANEMIA

La sangre y específicamente la Hb de los GR transporta el O<sub>2</sub> suficiente menor masa de GR y Hb y por lo tanto un menor aporte de O<sub>2</sub>. Hay tejidos y órganos que requieren más O<sub>2</sub>: SNC, músculos, miocardio. Clínicamente es muy variable la intensidad de los síntomas lo que se explica por el tiempo de instalación de la anemia y por los mecanismos adaptativos .para los requerimientos de los tejidos.

La PALIDEZ es uno de los síntomas frecuentes y precoces que se explica además de la baja de la Hb por mecanismo adaptativo de vasoconstricción de la circulación de la piel y del tejido subcutáneo. Muchas personas confunden la palidez con la ictericia, llegan diciendo que al niño lo encuentran muy amarillo.



**Figura 16** HSJD

Donde mejor se observa la palidez es en las palmas, plantas de los pies, pabellones auriculares.( figura 16)

Una Hb <8g/dL también se evidencia POR PALIDEZ EN EL LECHO UNGUEAL Y EN LAS MUCOSAS COMO LAS CONJUNTIVAS.

También es muy frecuente LA ASTENIA , FATIGA, ANOREXIA en los niños.

Los síntomas cardiovasculares son consecuencia a mecanismos compensatorios para aumentar el débito sanguíneo: TAQUICARDIA. Esto se traduce EN PALPITACIONES Y

**DISNEA DE ESFUERZO** en el preescolar que ya camina y practica mayor actividad física que el lactante.

Otro mecanismo de compensación, si la instalación de la anemia es lenta ,es la mayor síntesis de 2 3 difosfoglicerato en el GR que desvía la curva de disociación de la Hb lo que produce mayor entrega de O<sub>2</sub> a los tejidos. Esto explica que muchos niños con <de 6g/Hb puedan caminar e incluso subir escaleras sin mayores dificultades. Otros mecanismos de compensación son el aumento del gasto cardíaco por la taquicardia ya mencionada y por disminución de la post carga( por disminución de la viscosidad y de la resistencia periférica) y también una redistribución selectiva del flujo sanguíneo hacia los órganos vitales. Por último la volemia se conserva por aumento del volumen plasmático.

Se describe también en niños mayores por la hipoxemia: **CEFALEA , DISMINUCIÓN DE LA CONCENTRACIÓN .**

En el examen físico se encuentra **TAQUICARDIA, SOPLO SISTÓLICO FUNCIONAL** y en casos de una anemia muy intensa y prolongada se puede manifestar una insuficiencia cardíaca lo que ocurre con menos frecuencia en la actualidad por mayor precocidad en el diagnóstico.

Hay muchos otros síntomas y signos que derivan de la etiología de la anemia y /o de otras patologías que la produce en forma secundaria: **ICTERICIA, HEMOGLOBINURIA, ESPLENOMEGALIA EN A H, PICA ( A ferropriva), PETEQUIAS, HEMORRAGIAS, FIEBRE( A aplásticas, mieloptísicas, ),etc.**

En el niño la anemia, sobretodo en lactantes que no hacen actividad física y más si es de instalación lenta, no es sospechada precozmente por los padres. Distinta es la actitud de los padres que acuden prontamente si el comienzo es súbito ,por ejemplo las crisis hemolíticas o si aparecen fiebre y/ o hemorragias y/o compromiso del estado general.

En la anemia ferropriva (ver sección correspondiente) se han descrito **ALTERACIONES COGNITIVAS.**

En la evaluación de la anemia hay que tener en cuenta que en ciertas situaciones se produce hemodilución por aumento del plasma: embarazo,nefritis aguda y en otras por disminución de la fracción plasmática se produce hemoconcentración :deshidratación,síndrome nefrótico.

Ambas situaciones pueden dar falsa anemia( hemodilución) o ocultar o disminuir una anemia(hemoconcentración).

## **ANEMIAS EN EL RECIÉN NACIDO (RN)**

El RN nace con una poliglobulia fisiológica que se explica por la "relativa hipoxia fetal" ya que la oxigenación es transplacentaria.

Al nacer gracias a la respiración pulmonar la saturación sube de 60% a 95%, y como se explica más adelante en la sección anemia fisiológica los valores de Hemoglobina(Hb) y Hematocrito( Hto) descienden al disminuir la eritropoyetina entre otras causas. La vida media del Glóbulo Rojo(GR) fetal es de 70 días, menor que la del lactante que aumenta y se mantiene en 120 días.

*Para considerar anemia en un RN el valor límite inferior -2DS de la Hb es 13,5 g/dL en sangre de cordón y de 14,5 g/dl en los primeros 3 días. A la semana baja nuevamente a 13,5g/dL. El valor de -2DS de Hto 42% al nacer, entre 1a-3 días por hemoconcentración transitoria sube a 45 y luego baja a 42% a la semana.*

Las principales causas de anemia en el RN son tres:

*Anemia por hemorragia : aguda o crónica*

*Anemias hemolíticas : isoimmune, congénitas, sepsis*

*Anemias por falla medular: Blackfan-Diamond ( muy rara)*

## **ANEMIAS POR HEMORRAGIA.**

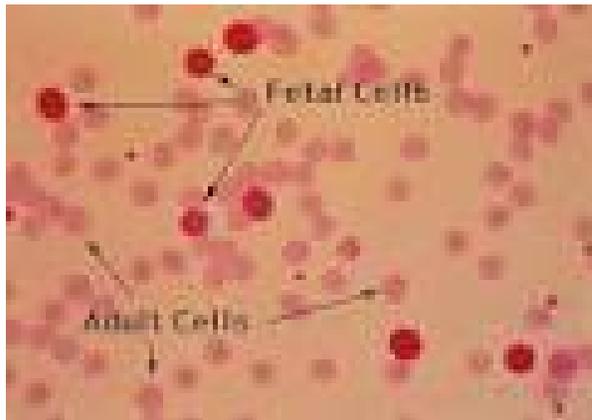
**HEMORRAGIA PERINATAL.**

### **TRANSFUSIÓN FETO-MATERNA**

Normalmente existe paso de GR fetales a través de la placenta en un 50%, pero en una cantidad mínima. Este paso de GR explica la isoimmunización por incompatibilidad de grupo A,B,O , Rh y de otro subgrupos mucho menos frecuentes.

Normalmente el pasaje de GR fetales a la sangre de la madre se produce en el 50% de los embarazos ,pero solo en < 1% es importante > 30 ml produciendo anemia en el RN. La "transfusión feto materna" puede ser aguda o crónica. A veces es provocada por

amniocentesis. El RN nace pálido, con un hematocrito  $<$  de 45-40% y la Hb  $<$ 12g/dL. El diagnóstico se hace demostrando GR fetales en la sangre materna ( procedimiento de Kleihauer-Betke) (ver figura 17) que debe realizarse dentro de las primeras dos horas del parto . Dependiendo si la hemorragia fue aguda y poco antes del parto( hemorragia intra o retroplacentaria) el RN además de pálido puede presentar disnea, rara vez signos de shock hipovolémico ( para ello debería haber perdido 1/5 de su volemia) . Si esto ocurre hay que realizar una transfusión(Tr) de GR de urgencia. Se puede evidenciar objetivamente la anemia a las tres horas de nacido cuando finaliza el pasaje de líquidos al espacio intravascular ( hemodilución, como mecanismo de compensación), y los valores hematimétricos reflejan con objetividad la realidad de la anemia. Se deberá corregirla con Tr de GR . Pero si el RN nace muy pálido y con signos de compromiso hemodinámico se debe proceder a una Tr de GR sin esperar resultados del Hto del cordón. En este tipo de anemia no se produce ictericia.



**Figura 17** (bajada de Internet)

El test de Kleihauer -Betke se realiza en un frotis de sangre materna y consiste en eluir la Hb adulta(HB A) con un tampón ácido ya que la Hb fetal(Hb F) es resistente al ácido por lo cual no se eluye. Los GR fetales quedan teñidos, mientras que los GR maternos no se tiñen(GR fantasmas) (figura 17)

Si la Tr fue crónica el RN nace pálido y habitualmente sin alteraciones hemodinámicas, pero en el hemograma se puede demostrar hipocromía . Estas situaciones son sumamente poco frecuentes.

**TRANSFUSIÓN FETO-FETAL(Tr FF).** Se presenta en gemelos monocigotos con placenta monocoriónica. Se estima una frecuencia de un 15% . Para afirmar que hubo Tr FF la diferencia de nivel de Hb entre uno y otro RN debe ser  $>$ de 5g/dL y el Hto  $>$ 15%. El RN "donante" es más pequeño, más pálido y a veces presenta alteraciones hemodinámicas. y si no se interviene puede fallecer *in utero*. El RN "receptor" por el contrario es poliglobúlico puede tener falla cardíaca que también es grave y a veces letal. Esta

patología se explica por anastomosis arterio-venosas en la placenta monocoriónica. Gracias a la ecografía fetal es posible en primer lugar pesquisar si el embarazo gemelar es monocoriónico y la presencia de anastomosis. El feto donante tiene oligoamnios y una vejiga sin orina. El feto receptor en cambio habitualmente tiene mayor tamaño y un polihidroamnios. Al comprobar estos hallazgos es posible intervenir en la actualidad por procedimiento endoscópico y eliminar las anastomosis mediante láser con lo cual la mortalidad del RN donante ha disminuido significativamente. También se ha intentado disminuir el polihidroamnios con vaciamientos repetidos a través de punción de la bolsa amniótica. Este procedimiento tiene menos eficacia que la aplicación de láser.



En la Figura 18 se nota claramente la diferencia de color entre los gemelos. Cuando la Tr FF es masiva y muy precoz el feto donante fallece *in utero*. En algunos casos hay que realizar Tr de GR de urgencia.

El RN receptor también puede presentar problemas: poliglobulia importante.

En el siglo XVII un pintor holandés anónimo pintó un cuadro que se llama los "niños fajados" ( De wikkellkinderen) que sin duda presentaban esta condición ,ya que se ve claramente que uno de los gemelos está rubicundo y el otro muy pálido. (figura 19)



**Figura 19. Pintura anónima holandesa. Der Wikkellkinderen Siglo XVII**

**HEMORRAGIA INTRA PARTO.** Puede ocurrir hemorragia en el parto por malformaciones del cordón( velamentoso o *vasa previa*) que lo hacen más frágil para una ruptura o por procedimientos obstétricos desafortunados o accidentales que pueden desgarrar el cordón.

#### **HEMORRAGIAS POSTNATALES**

**HEMORRAGIA INTRACRANEANA.** Por diversas causas( asfixia neonatal, parto traumático, membrana hialina, etc) que afectan especialmente al prematuro: hemorragia intraventricular y periventricular. Para que se produzca anemia debe ser una hemorragia importante, masiva lo cual es infrecuente y de producirse el problema neurológico tiene mayor relevancia.

**HEMORRAGIA ABDOMINAL.** Son raras ya que se ha producido una importante disminución de los partos traumáticos.( maniobras obstétricas , como la versión, se han reemplazado por cesárea). Antes se observaban hemorragias suprarrenales , del bazo o hepáticas.

### ***PÉRDIDA DE SANGRE YATROGÉNICA.***

Especialmente en el RN de pretérmino, por las patologías graves asociadas, se realizan frecuentes extracciones de sangre venosa que hay que tener en cuenta como causa de anemia o agravación de una anemia previa. Hay que contabilizarlas.

### ***HEMORRAGIA POR TRASTORNOS DE LA HEMOSTASIA CONGÉNITOS O ADQUIRIDOS (CID) DEL RN .***

*Son también muy infrecuentes. Al realizarse la profilaxis con vitamina K, 1 mg intramuscular al nacer, ha desaparecido lo que se denominaba enfermedad hemorrágica del RN o melena neonatorum, ya que el RN no tiene flora intestinal que es la principal fuente de vit K que interviene en la síntesis de los factores II,VII,IX y X ).*

Se puede ver en madres que toman anticoagulantes u otros medicamentos que interfieren en la función de la vit K como anticonvulsivantes . Si no se hace profilaxis con vit.K se observa enfermedad hemorrágica en el 2 al 6% de los RN.

Los RN con hemofilia grave < 1% de factor VIII rara vez producen problemas: persistencia de sangramiento del cordón, hematoma en el sitio de punción de la vit K o del BCG o céfalo hematomas grandes. Excepcionalmente hemorragia intracraneana a menos que el parto haya sido distócico.

Algo parecido se produce en la enfermedad de von Willebrand, pero en las formas graves de tipo von Willebrand tipo 3.

Actualmente la mayoría de los cuadros hemorrágicos son adquiridos: hemorragia de mucosas o digestivas o de los sitios de punción. Son secundarios a coagulación intravascular diseminada(CID) por infecciones graves. Se debe hacer un estudio de hemostasia .Hay que comparar los resultados con tablas de los valores de factores de coagulación del RN que tiene normalmente valores más disminuidos. Se deberán usar Tr de GR, plasma fresco. Tr de crioprecipitado cuando el fibrinógeno está muy disminuido y / u otros factores que estén francamente disminuidos. Tr de plaquetas.

También se puede producir trombocitopenia por mecanismos diversos: pasaje de AC antiplaquetarias de la madre portadora de un Púrpura Trombocitopénico Inmune. En el 90% de los casos la trombocitopenia es leve o moderada. En los casos más graves se debe usar Gamaglobulina iv 1g/kg por 1 a dos días.

También se puede producir trombocitopenia secundaria a anomalías hereditarias como el síndrome de TAR ( trombocitopenia asociada a ausencia de radios) que es fácil de diagnosticar por la alteración de los antebrazos y la mala posición de las manos. El TAR se caracteriza por un púrpura amegacariocítico. La RX del antebrazo revela ausencia de radios. Hay que controlar estos niños especialmente en los primeros meses porque la trombocitopenia puede producir hemorragias graves. El mielograma demuestra ausencia de megacariocitos.

*En estos casos es importante una interconsulta al hematólogo.*

*En todas las anemias del RN producidas por hemorragia, independiente si han sido tratadas con transfusión de GR, debe tenerse en cuenta realizar suplemento con Fe oral.*

## **ANEMIAS HEMOLÍTICAS (A H)**

### **Por isoimmunización**

La frecuencia del grupo Rh negativo(Rh-) es de 30 a 36% en los vascos,15% en la población caucásica, y en Chile se estima en un 10%.

Cuando la madre es Rh- y el feto es Rh+, los GR fetales que normalmente atraviesan la placenta materna sensibilizan a la madre la que produce anticuerpos(AC) antiRh D. Estos AC a su vez se traspasan al feto destruyendo los GR Rh+D produciéndose una A H por isoimmunización.

Actualmente el problema de la incompatibilidad por Rh se ha solucionado con la profilaxis en las madres Rh- con el anti-RhD (RhoGAMA\*) y es así que la sensibilización de las madres Rh- se ha reducido a <0,1%. Por esta razón es excepcional el hidrops fetal que se producía por una intensa anemia fetal que llevaba a la insuficiencia cardíaca congestiva y tenía una altísima mortalidad. Para evitarlo, si se evidencia que la madre Rh- es portadora de AC anti Rh se realizaron Tr intrauterina al feto ( guiadas por ecografía) de GR O Rh-.

En los casos de incompatibilidad por Rh en que AC maternos no son muy altos( primer parto) el problema mayor era, más que la anemia, la hiperbilirrubinemia que era muy precoz y aumentaba rápidamente a límites peligrosos > 20 mg% produciéndose kernicterus( impregnación del tallo cerebral por bilirrubina indirecta tóxica para las neuronas).Muchos de estos RN necesitaban recambio sanguíneo con GR Rh - . El riesgo de kernicterus dura hasta el 6-7 días de modo que a veces había que hacer más de un

recambio de sangre. El diagnóstico se confirma al comprobar que el RN es Rh+ y la madre Rh- y el test de Coombs tanto directo como indirecto son +. Actualmente por la profilaxis con Rhogam son pocas las madres Rh- sensibilizadas. Por ello es poco frecuente tener que practicar una exsanguíneo Tr, que se realiza por el catéter umbilical con doble volemia (160 mL/kg) de GR O Rh-. Se indica cuando la bilirrubina sube más de 1 mg/dL hora, a pesar de la fototerapia. La mortalidad de la exsanguíneo Tr es <0,3% pero las complicaciones asociadas al cateterismo son mayores hasta 24%. Para evitar la ExsanguíneoTr se puede usar Inmunoglobulina intravenosa (iv) asociada a la fototerapia. La albúmina transporta la bilirrubina y al haber hiperbilirrubinemia la albúmina no alcanza a transportar toda la bilirrubina y queda bilirrubina libre que puede pasar la barrera hémato encefálica produciendo la encefalopatía . Por esta razón se podría usar también albúmina iv si la albúmina en el RN está por debajo de 3g/dL.

La incompatibilidad por grupo clásico se da en el 15% pero solo un 3% tienen anemia hemolítica importante. La hiperbilirrubinemia ,comienza más tardíamente y es menor que en la incompatibilidad por Rh la cual se trata y se controla con fototerapia. Pero algunos niños necesitan además recambio sanguíneo. Estos RN hacen después una anemia "fisiológica" más precoz y más acentuada.

### ***Anemias hemolíticas congénitas***

Se verán con más detalle en la sección de anemias hemolíticas infantiles.

En el RN se expresan como causas de hiperbilirrubinemia más que por anemia importante . La hiperbilirrubinemia es controlable con la fototerapia. El diagnóstico se realiza por la anamnesis que da el dato de anemia hemolítica en uno de los padres: esferocitosis hereditaria, ovalocitosis,etc. y se confirma con el hemograma del RN. Más del 50% de los niños en que se diagnostica esferocitosis hereditaria tienen el antecedente de ictericia neonatal intensa que requirió fototerapia. Otra manera de confirmar la sospecha diagnóstica es realizar un hemograma a ambos padres e interrogarlos sobre antecedentes médicos, entre ellos esplenectomía. Actualmente al encontrarse anemia en un RN sin incompatibilidad ni hemorragia perinatal se debería descartarse la A H por esferocitosis hereditaria.Hay que tener en cuenta que la esferocitosis hereditaria puede presentarse *de novo*.

Las anemias hemolíticas de causa enzimática en el RN generalmente son asintomáticas a menos que el RN presente una infección grave como una sepsis en la cual se producen agentes oxidantes que el GR con déficit enzimático no logra controlar. *Todo RN con*

*sepsis y anemia hemolítica intensa que requiera transfusiones debe ser investigado para descartar un defecto enzimático( déficit de 6 fosfato dehidrogenasa, o déficit de piruvato kinasa).* En estos casos además de la anemia se produce también hiperbilirrubinemia por la inmadurez hepática que no alcanza a metabolizar el exceso de bilirrubina.

Los casos de hemoglobinopatías como la hemoglobina H, una variante de la  $\alpha$  talasemia en que hay delección de 3 genes de  $\alpha$ -globina, son muy infrecuentes en nuestro país. El editor ha visto un solo caso. Se ve en el sudeste asiático donde produce una anemia hemolítica intensa e hiperbilirrubinemia que muchas veces requiere exsanguinotransfusión y si la mutación es de los 4 genes los RN fallecen in útero o nacen con hidrops fetal que es una condición letal. La  $\beta$  talasemia no se expresa en el RN ya que en éste predomina la HbF ( $\alpha_2,\gamma_2$ ) que no tiene cadena  $\beta$  cuya síntesis está alterada en esta tipo de talasemia.

## **ANEMIAS POR FALLA DE LA PRODUCCIÓN MEDULAR**

La anemia de Blackfan Diamond se expresa más tardíamente aproximadamente a los tres a seis meses de edad o incluso más tarde.

Sólo un porcentaje muy bajo puede presentar anemia en el RN. La anemia es arregenerativa y no da hiperbilirrubinemia patológica.

La anemia de Fanconi presenta alteraciones fenotípicas típicas ( aplasia de pulgares entre otras) desde el período neonatal. Sin embargo la anemia propiamente tal aparece mucho más tarde alrededor de los 7 años.

Las infecciones por virus CM ,VIH, lúes pueden producir anemia por falla de producción y/ o hemólisis la cual puede producir hiperbilirrubinemias patológicas. Otra causa de anemia en este período es el trastorno mieloproliferativo transitorio del RN con síndrome de Down que antes se denominaba leucemia transitoria del Down.

## **Tabla 2**

### **NORMAS DE Tr GR EN RN DE PRETÉRMINO SERVICIO NEONATOLOGÍA 2014**

Hto <40%,Hb<13g/dL

si ha habido sangrado 15 mL/kg

cardiopatía congénita cianótica 10mL/kg

<b>Hto&lt;35%,Hb&lt;11g/dL &lt;72 h de vida</b>	
<b>RN ventilación Fi O2 &gt;40%</b>	<b>15 mL/kg</b>
<b>Ductus, displasia, sepsis grave,</b>	
<b>Hto &lt;30% Hb &lt;10g/dL</b>	<b>15mL/kg</b>
<b>aporte O2 1 / 4 l/min o &gt;40% O2 halo</b>	
<b>CPAP con PEEP &gt; 6 cm H2O2</b>	
<b>Hto &lt;25%,Hb &lt;8g/dL</b>	<b>20 mL/kg</b>
<b>ventilación mecánica,O2 suplementario</b>	
<b>intervención quirúrgica</b>	
<b>ganancia de peso inferior a 10g/día</b>	
<b>recibiendo 100Kcal/kg/día</b>	
<b>Hto&lt;20%,Hb7g/dL</b>	<b>20mL/kg</b>
<b>RN asintomático o con problemas</b>	

En la tabla anterior aparecen los criterios de Tr GR en pretérminos.( gentileza del Dr. Jaime Salinas)

Como se desprende de la tabla no sólo se consideran los niveles de Hto y Hb sino también las condiciones que signifiquen hipoxia en el RN o en los muy pequeños falla en la ganancia de peso.

## **ANEMIA FISIOLÓGICA DEL LACTANTE**

El RN hasta el mes de edad y principalmente en la primera semana tiene valores muy altos de Hb . Nace con una poliglobulia fisiológica que presenta el feto como una adaptación al nivel de oxígeno que recibe de la placenta.

Al nacer comienza la oxigenación pulmonar y se eleva significativamente la saturación de O2 de 65% que tenía el feto a 95% por lo cual la poliglobulia es innecesaria.

En las primeras horas de vida los valores de Hb y Hto suben transitoriamente por movilización del plasma hacia el extravascular y también por la Tr placentaria que se produce en el parto si se liga tardíamente el cordón. Durante la primera semana de vida la Hb y el Hto comienzan a descender y esta caída se intensifica notablemente en las semanas siguientes. Esto se explica por la gran baja de secreción de eritropoyetina por el riñón , que en el feto está elevada por encima de los valores del adulto, y además porque el GR fetal tiene una menor sobrevivencia 60-80 días en vez de los 120 días del niño y del adulto. Otro factor es que la afinidad de la Hb por el O<sub>2</sub> disminuye en la medida que la Hb fetal( HbF) es reemplazada por síntesis de Hb A y por la síntesis de 2 3 difosfoglicerato en el GR lo que se traduce en una desviación a la derecha de la curva de disociación de la Hb.

Consecuencia de todos estos mecanismos la Hb desciende a 11,4g/dL+/-0,9 entre la 8ª y 10ª semana. Al llegar a este nivel vuelve a aumentar la eritropoyetina con lo cual la Hb aumenta hasta llegar a un promedio de 12g/dL que se estabiliza alrededor de las 12 semanas con un mínimo de 11,5g/dL. En el RN de pretérmino la anemia "fisiológica" es más intensa y más precoz. Se relaciona con el peso: entre 1200 2350 g la Hb cae a 9.6 y con pesos inferiores a 1200g la Hb disminuye a 7,8g/dL +/- 1,4. La recuperación de la Hb a 11g +/- 0,9 se produce a la vigésima segunda semana. En ausencia de síntomas y signos adversos se puede aceptar un nivel de 9 g/dL. El aumento de reticulocitos comienza alrededor de las 4 a 6 semanas. *En todo lactante menor de tres meses y en especial si ha sido de pretérmino hay que evaluar rigurosamente la anemia fisiológica. Hay que tomar en cuenta las extracciones de sangre para realizar exámenes que a veces son significativas, el antecedente de pérdidas de sangre en el período perinatal, incompatibilidad de grupo y la existencia de otras patologías frecuente concomitantes. La evaluación cuidadosa evitará realizar transfusiones innecesarias. La anemia fisiológica no se mejora con ácido fólico, Fe ni vitamina E.*

En las siguientes secciones se analizan los diferentes tipos de anemia en Pediatría ( 3 meses a 15 años)

## **ANEMIA FERROPRIVA(A Fe) EN EL NIÑO**

Todavía es la anemia más frecuente en el mundo(30 a 40%), especialmente en los países en desarrollo lo que se explica por déficit en la ingesta de alimentos ricos en hierro de mayor biodisponibilidad ( Fe HEM) y por hemorragia intestinal o vesical por parasitosis (*Anquilostom, Schistoma mansonii, schistoma hematobium, trichuris trichura*) que afortunadamente no existen en Chile..

En Chile se ha logrado disminuir notoriamente este tipo de anemia por prevención primaria a través de la fortificación de la leche con hierro y por la profilaxis con suplemento de Fe en el lactante mayor de 4 meses o desde los 15 a 30 días en el pretérmino y además con el fomento de la lactancia natural.

Antes de estas medidas hasta el 60% de los lactantes presentaba A Fe.

La fortificación de la leche se había comenzado a realizar en las grandes empresas de alimentos lácteos desde los años 80 . En Chile después de un largo proceso se logró en el año 1999 fortificar la leche con Fe, Zn, Vit C, que se reparte a nivel nacional por el Programa Nacional de Alimentación Complementaria( PNAC) . La llamada Leche Purita Fortificada (LPF).

Anteriormente en Chile se había fortificado la harina de trigo con , tiamina, riboflavina y Fe ( 1952) y décadas después comenzó la promoción de la lactancia materna. Con estas medidas la prevalencia de A Fe en los lactantes ha disminuído a cifras menores de 10% semejante a lo que se encuentra en países desarrollados( 5 a 6%). Se produce un aumento de la A Fe en adolescentes mujeres por la pérdida de sangre menstrual y por malos hábitos alimenticios a esta edad. En Chile la A Fe en preescolares ha sido siempre baja :5% lo que se explica por la fortificación de la harina de trigo y el alto consumo de pan que tiene la familia chilena.

(Últimamente se agregó ácido fólico para prevenir problemas del desarrollo neural como espina bífida).

### **FACTORES CAUSALES DE ANEMIA FERROPRIVA EN PEDIATRÍA.**

**CARENCIA DE FE EN LA DIETA.** Hasta hace pocos años en nuestro país era la principal causa de A Fe y sigue siéndolo en países en desarrollo y sobretodo en la población de bajo nivel socioeconómico .

La absorción de Fe de los alimentos de origen vegetal es sólo de 2 a 20%( promedio <de 10%), y es inhibida por los polifenoles ( infusión de té, café), fitatos y oxalatos(algunos

vegetales), también por la caseína el Ca y el P de la leche de vaca no fortificada( en ésta la absorción es solo de 10%). La absorción del Fe no hemínico es favorecida por la vit C. El Fe hemínico (carnes, aves, pescado) se absorbe en un 25% o más y no es afectado por la composición de la dieta, además el contenido de Fe es mayor. Todo esto explica la alta prevalencia de A Fe carencial en el mundo subdesarrollado y en la gente de bajos recursos .

Como se explicó más arriba esto no sucede en la actualidad en nuestro país por el programa de alimentación complementaria del SSNS( PNAC) y la fortificación de la LPF.

*Son muy pocos los casos de A Fe por carencia de Fe en la alimentación. Lactantes hijos de familia disfuncional o familias de extrema pobreza que no los llevan a control y que tienen una dieta carenciada especialmente en carnes, pescados, pollo y que no reciben la LPF.*

Algunos casos se puede encontrar A Fe carencial en familias que siguen régimen vegetariano o vegano. Es necesario en esta situación suplementar con Fe medicamentoso y convencer a la familia de este problema.

Actualmente también se puede ver en niños alimentados exclusivamente con lactancia materna más allá de los 6 meses y que no reciben suplemento de Fe medicamentoso. El contenido de Fe de la leche materna es bajo (0,5-1.5 mg/L) pero tiene una excelente biodisponibilidad (50% de absorción) lo que asegura los requerimientos de Fe 1mg/kg/día hasta aproximadamente los 6 meses. Después es necesario introducir alimentación sólida y Fe oral si se sigue con lactancia materna.

En la tabla 2 se describen las recomendaciones de Fe según FAO/OMS(mg diarios)

### Tabla 3

#### Recomendaciones diarias de Fe de la FAO/OMS en mg/diarios.

Biodisponibilidad de Fe en la dieta

Grupo	Edad	Baja(5%)	Intermedia(10%)	Alta(15%)
Ambos sexos	0.5-1	18,6	9,3	6,2
	1-3	11,6	5,8	3,9
	4-6	12,6	6,3	4,2
	7-10	17,8	8,9	5,9
Hombres	11-14	29.2	14,6	9,7

	15-17	37,6	18,8	12,5
Mujeres	11-14*	28,0	14.0	9,3
	11-14	65.4	32.7	21.8
	15-17	62.0	31.0	20,7

\*Premenarquia

Se entiende dieta de baja biodisponibilidad cuando tiene un contenido bajo de carnes rojas y blancas. Intermedia es aquella pobre en carnes y alto contenido de vit C. Alta cuando es rica en carnes y vit C.

Los requerimientos de Fe son de 1mg xkg de Fe elemental en los lactantes y de 2 mgxKg en los RN pretérminos.(máximo 15 mgxkg/día).

### ***POR DEFICIT DE FE AL NACER***

La cantidad de Fe en el RN de término es 75mg/kg y está fundamentalmente en la Hb. Los RN presentan poliglobulia que en dos a tres meses se convierte en la anemia fisiológica. El Fe de la disminución de la Hb se deposita en los depósitos, especialmente en la médula ósea.

Si el Fe no está en cantidades suficientes en la dieta la reserva de Fe se agota a los 6 meses .

Los RN de pretérmino tienen requerimientos más altos: 2mg/kg/ día, ya que la transferencia de Fe de la madre al feto es más importante en los últimos tres meses del embarazo ,por lo cual tienen un déficit de Fe al nacer.

Esto explica que A F carencial se puede *observar en prematuros que no reciben suplemento de Fe medicamentoso.*

Otro factor que influye en los prematuros es el crecimiento: cada kg de aumento de peso requiere un aumento de 35-45 mg de Fe.

*En los prematuros de <1500g se debe dar 3 mg /kg/día de Fe medicamentoso desde los 15 días a 1 mes. Los RN con > 1500 g deben recibir 2 mg/kg/día*

También tienen menos depósitos de Fe al nacer y *deben recibir aporte de Fe:*

*Los gemelos o los niños nacidos de partos múltiples*

*Todos los RN que presentaron hemorragia perinatal( ver párrafo de anemias del RN)*

*Los que necesitaron exsanguíneotransfusión.*

*RN que necesitaron una ligadura muy precoz del cordón.*

### **POR MALABSORCIÓN.**

Si no hay carencia de Fe en la dieta hay que descartar una malabsorción.

*La causa más frecuente es la enfermedad celíaca que se caracteriza por intolerancia al gluten por lo cual se comienza a manifestar a los 8 meses a 1 año cuando se introduce el pan o alimentos con base de harina de trigo. A veces la primera manifestación de una enfermedad celíaca es la A Fe.*

Otras causas son el *intestino corto*, ya sea congénito o por resecciones amplias (por enterocolitis necrotizante del RN ,vólvulo, enfermedad de Crohn). En esta patología hay carencia de otros nutrientes y vitaminas y otros síntomas y signos. El Fe se absorbe principalmente en el duodeno.

### **POR HEMORRAGIAS**

Si no hay antecedentes de carencia dietética de Fe, prematuridad, antecedentes de hemorragia en el período perinatal( ver párrafo de anemias en el RN) ni malabsorción es necesario buscar antecedentes de hemorragias la mayoría de índole digestiva que puede ser oculta o manifiesta. La propia A Fe produce hemorragia digestiva oculta.

*Várices esofágicas, hernia hiatal, reflujo esofágico con esofagitis, úlcera gastroduodenal, divertículo de Meckel, duplicación intestinal, pólipos, telangiectasia hereditaria.*

*Gastritis por aspirina, esteroides, aines, helycobacter pilori.*

*Alergia a la leche de vaca con enteropatía exudativa*

***Hemosiderosis pulmonar ,Síndrome de Goodpasture***

***Púrpura de Schönlein- Henoch***

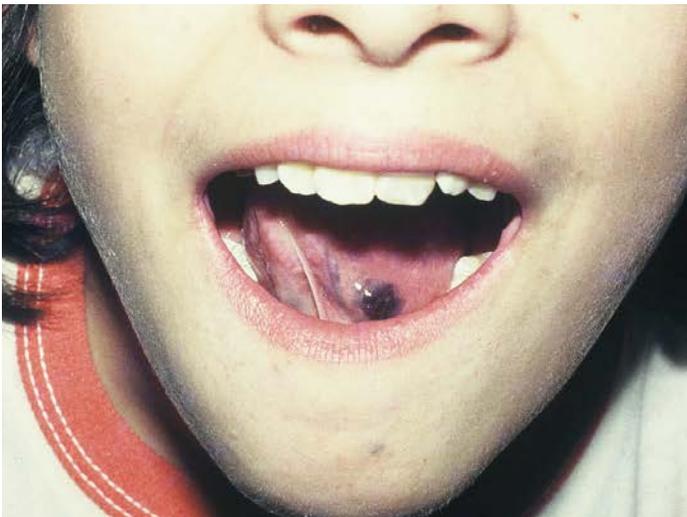
***Epistaxis recurrentes por causa local o von Willebrand***

***Meno y metrorragias por von Willebrand o causas ginecológicas***

***Diarreas frecuentes o diarrea crónica***



***Figura19 HSJD***



***Figura20 HSJD***

**En la mayoría la causa es fácilmente reconocible( antecedente de melena), en otros se necesita test de hemorragia oculta, endoscopías, otros exámenes e interconsultas a**

especialistas. En las figuras 19 y 20 aparecen las fotos de una niña que presentaba telangiectasias múltiples en la piel, mucosa oral y también en intestino delgado. Presentaba hemorragias digestivas, frecuentes melenas. Se le hizo un estudio con Cr51 que demostró la salida de los GR en varias zonas del intestino . Con Fe oral permanente se pudo disminuir el requerimiento de transfusiones.

### ***POR AUMENTO DE REQUIRIMIENTOS POR CRECIMIENTO***

En la pubertad se produce una aceleración del crecimiento y un aumento de los requerimientos de Fe elemental que suben a 1,8 mg en los hombres y 2 mg diarios en las mujeres.( ver Tabla 2) Además en las adolescentes mujeres se agregan las pérdidas por la menstruación. También por los cambios del estilo de vida de los adolescentes especialmente urbanos aumenta la incidencia de A Fe. En algunas ADOLESCENTES mujeres se preocupan exageradamente de no aumentar de peso por motivos estéticos.

### ***CUADRO CLÍNICO***

La A Fe se caracteriza por los síntomas propios de síndrome anémico: PALIDEZ DE PIEL Y MUCOSAS, FATIGA , a veces taquicardia y disnea los que dependen de la duración de la instalación de la anemia y del grado de ésta. Si la instalación ha sido lenta, que es lo que ocurre frecuentemente, los síntomas hemodinámicos no son tan intensos por la adaptación bioquímica de la Hb con la síntesis de 2 3 difosfoglicerato que desplaza la curva de disociación de la Hb haciendo que ésta desprenda con mayor facilidad el O<sub>2</sub> hacia los tejidos.

En general la A Fe nutricional presenta una sintomatología leve, en los niños es frecuente observar INAPETENCIA E IRRITABILIDAD.

Un síntoma que ocasionalmente, y que hay que preguntar porque es un buen indicador, se observa es lo que se denomina PICA. Es la apetencia o el deseo de chupar substancias no alimenticias como tierra o arena (geofagia), papel (papirofagia), hielo(pagofagia), pintura, yeso, lana, etc. La pica también se observa en cuadro neuropsiquiátricos que

tienen otros síntomas acompañantes que no se presentan en la A Fe. Normalmente el lactante chupa juguetes y otras cosas que no son alimentos lo que no debe llamarse pica. La pica es un trastorno en que el niño busca con ansiedad las sustancias que se han hecho mención más arriba

También se ha descrito un retraso del DESARROLLO COGNITIVO Y MOTOR cuando la anemia generalmente de tipo carencial lleva un tiempo largo ( para algunos no se corrige a pesar de tratar la anemia) : se produce una DISMINUCIÓN DEL COEFICIENTE INTELECTUAL EN ALGUNOS PUNTOS especialmente si la A Fe se produjo en período de lactante o preescolar pequeño. De ahí la importancia de reconocerla oportunamente y tratarla adecuadamente. Esto se explicaría porque el Fe es componente de los citocromos que desempeñan un papel primordial en el metabolismo en general y en especial del SNC.

El Fe de los citocromos y otras enzimas es solo un1% del Fe total. La mayor parte del se encuentra en la Hb 75%,un25% en los depósitos y un4% en la mioglobina..

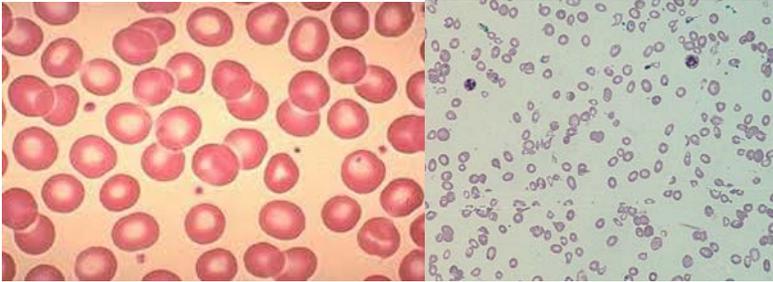
Mayor propensión a enfermedades infecciosas respiratorias lo que es controversial. Los niños con anemia intensa crónica pueden tener alteraciones esqueléticas como disminución de las tablas óseas y aumento del díploe. Otros signos que se ven en A Fe arrastradas son muy poco frecuentes en niños como la koiloniquia ( uñas frágiles y hundidas),glositis y queilitis. Se ven más bien en adultos con ferropenia de larga data.

## **DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico se confirma con el hemograma que demuestra disminución de los niveles en -2DS de Hb < de 11,5g/dL, DISMINUCIÓN DEL VCM(volumen corpuscular medio) <70-77fl), DISMINUCIÓN DE LA CHCM (concentración de Hb corpuscular media)<30g/dL, DISMINUCIÓN DE LA HCM (hemoglobina corpuscular media)<27pg.RDW AUMENTADO (ancho de la distribución de glóbulos rojos(GR) )>14,5%

La disminución del VCM y el aumento del RDW es uno de los mejores *screening*. Actualmente se usan en los laboratorios aparatos digitales electrónicas de gran confiabilidad que dan estos valores. En el frotis de sangre se pueden ver los GR HIPOCROMOS Y DE MENOR TAMAÑO.

En la figura 21 que es una microfotografía de GR normales con un centro más pálido y en la 22 los GR son microcitos y totalmente hipocromos con solo un reborde teñido.



**Figura 22 HSJD**

**Figura 21 HSJD.**

La A Fe es UNA ANEMIA ARREGENERATIVA CON ÍNDICE RETICULOCITARIO(IR) < 1.

En el niño mayor de un año que ya tiene depósitos la anemia se presenta cuando los depósitos se depletan. En un comienzo sólo se alteran el perfil de Fe que se analiza a continuación sin que aparezca anemia.

La bioquímica del Fe en la A Fe: FERREMIA DISMINUÍDA <50µg/dL, SATURACIÓN DE LA TRANSFERRINA DISMINUÍDA<16%, TRANSFERRINA DISMINUÍDA<250µg/dL, FERRITINA PLASMÁTICA: <23-12 ng/mL. ( la ferritina es una proteína de fase activa y por lo tanto si hay alguna patología concomitante puede haber valores normales bajos).

En la mayoría de los casos es suficiente el hemograma y una buena anamnesis. Si hay dudas se puede confirmar con estudio de perfil de Fe, siendo LA FERRITINA SÉRICA EL MEJOR ÍNDICE.

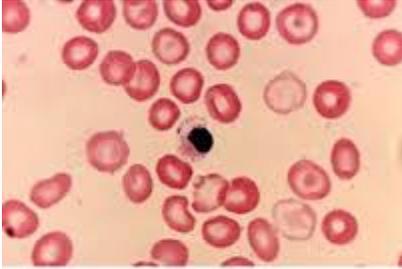
Los otros parámetros del hemograma no se alteran salvo las plaquetas que en la A Fe muy intensa pueden estar disminuidas o aumentadas si hay hemorragia digestiva.

También es útil a veces la prueba terapéutica. Al 5º día de tratamiento ya se puede observar un aumento de los reticulocitos y ya a la 3 a 4ª semana se llega a una normalización de la Hb a menos que se haya partido de una cifra de Hb muy baja.

### **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.**

Hay muchas condiciones que dan hipocromía. Entre las principales están las hemoglobinopatías, especialmente en nuestro país la BTALASEMIA que NO TIENE ALTERADOS LOS ÍNDICES BIOQUÍMICOS DEL FE Y TIENE UNA RDW NORMAL. También ayudan los antecedentes étnicos de origen mediterráneo y es definitorio la ELETROFORESIS DE HB QUE DEMUESTRA UN ALZA DE LA HB F Y TAMBIÉN DE LA HB A2. Puede ser útil el índice de Mentzer: VCM/NºGR que en A Fe es <13 y en talasemia >13.

En el frotis se ve además de la HIPOCROMÍA , LOS GR EN DIANA o sombrero mejicano o codocitos en la nueva nomenclatura. (figura23)



Source: Lichtman MA, Shafer MS, Felgar RE, Wang N: Lichtman's Atlas of Hematology; <http://www.accessmedicine.com> Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

**Figura 23**

LA ANEMIA DE LA INFECCIÓN CRÓNICA también da hipocromía y el RDW está normal, la ferritina está normal o aumentada, la ferremia disminuida.

LA ANEMIA SIDEROBLÁSTICA es otra causa de de hipocromía, es poco frecuente en los niños y presenta normalidad o aumento de la ferritina y de la ferremia. En estos casos en el mielograma se encuentran sideroblastos en anillo ( macrófagos con aumento de contenidos de Fe) que es necesario teñir con tinciones especiales.

Muy infrecuente es la ATRANSFERRENINEMIA CONGÉNITA, alteración congénita recesiva, que se acompaña de anemia hipocroma intensa con Fe sérico y saturación de transferrina muy bajos, pero con sobrecarga de Fe tisular (hemosiderosis hepática y cardíaca).

### **PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO**

Se reiteran las medidas de prevención ya señaladas:

1. Promoción de lactancia materna hasta los 6 meses como mínimo
2. Suplemento de Fe oral en los prematuros y en RN que presentaron hemorragias en el período neonatal, en RN de parto múltiple. En las familias vegetarianas o veganas. En el lactante después de los 4 meses.
3. Emplear leche fortificada al término de la lactancia materna.

4. Recomendar dieta rica en alimentos hemínicos (carne, pollo, pescado) y evitar inhibidores de la absorción de Fe ( por ej. el té que es muy común que las madres se lo den incluso a los lactantes en nuestro país). Recomendar alimentos ricos en vit C que mejoran la absorción del Fe no hemínico: tomates, cítricos, papas.

Ante una A Fe confirmada en primer lugar hay que buscar la causa primaria y corregirla: hemorragia, malabsorción, dieta carenciada.

### ***TRATAMIENTO CON FE ORAL.***

Hay muchos preparados, los más usados son el sulfato y/o gluconato de Fe o sales solubles de Fe(fumarato). Se deben administrar 3 a 5 mg/kg de Fe elemental diario en 2 a 3 tomas, alejados de las comidas. El tratamiento debe durar 3 meses una vez normalizada la Hb, lo que comúnmente se alcanza en 1 a 2 meses, para restablecer los depósitos de Fe. En algunos niños hay mala tolerancia digestiva. En estos casos se pueden administrar otros preparados con liberación gradual del Fe o complejo de Fe con quelantes ,o hierro polimemaltosado y Fe proteinsuccinilato.

Solo mencionaremos algunos medicamentos que generalmente disponen las farmacias del SSNS.

Sulfato ferroso \*Lab Chile comprimidos de 200mg, 40mg de Fe elemental

Ferrigot\*Lab.Pasteur. Sulfato ferroso heptahidratado 1 mL=25 gotas=25mg Fe elemental.

Maltofer\*Lab.Andrómaco. Complejo de Fe polimaltosado 1ml= 20 gotas comprimidos de 100 mg y jarabe de 50mg en 5 mL.

### ***FALTA DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON Fe ORAL.***

Puede deberse

1. Incumplimiento del tratamiento. Mala tolerancia o por negligencia
2. Ingesta del medicamento con las comidas, uso de antiácidos.
3. Dosis inadecuada
4. Hemorragia con pérdidas de Fe mayores al suministro farmacológico

**5. Coexistencia de enfermedades que interfieren la absorción del Fe:**

**infecciones, enfermedades inflamatorias del intestino**

**6. Diagnóstico incorrecto. Anemia hipocroma no ferropriva.**

### ***Fe PARENTERAL.***

**Su uso es poco frecuente. Resorte del especialista**

**1. Intolerancia oral muy acentuada**

**2. Síndrome de malabsorción no respondedor tratamiento oral**

**3. Pérdidas de Fe muy altas que exceden al Fe oral suministrado**

**4. Tratamiento con insuficiencia renal crónica de pacientes con hemodiálisis tratados con eritropoyetina o prematuros extremos tratados con eritropoyetina.**

### ***TRANSFUSIÓN DE GR***

**Excepcional, sólo aquellos casos con compromiso hemodinámico.**

**(ver guía medicina transfusional, CUADERNO 2 , página 138)**

## ANEMIAS MEGALOBLÁSTICAS EN PEDIATRÍA

### CARENCIA DE VIT B12

#### CAUSAS.

*Por dieta carenciada en B12.* El requerimiento de B12 en el niño es de 2,5µg/día. *Si hay carencia en la madre podría repercutir en el niño.* Esto ocurre si la madre es vegana y no recibe suplemento vitamínico o si tiene una anemia perniciosa no reconocida( muy raro) o que tenga una cirugía bariátrica gástrica( bypass, gastrectomía parcial).

Actualmente no se ve el kwashiorkor o malnutriciones extremas en los cuales es frecuente la anemia megaloblástica.

#### CUADRO CLÍNICO.

Sintomatología propia de la anemia. Generalmente se ve en lactantes que presentan una anemia megaloblástica en sangre periférica que es una anemia arregenerativa con I R bajo 1, con notoria MACROCITOSIS VCM 110 a 140fL (megalocitos) ( figura25) asociada a LEUCOPENIA y a veces TROMBOCITOPENIA, marcada poiquilocitosis e HIPERSEGMENTACIÓN DE LOS NEUTRÓFILOS. Pueden haber megaloblastos circulantes y en la M O hay una hematopoyesis megaloblástica con médula hiperclular con gran hiperplasia de la serie eritroide . Los eritroblastos tienen características de MEGALOBLASTOS: gran tamaño, aspecto ovalado, núcleo muy grande y de aspecto joven. Hay una asincronía de la maduración núcleo citoplasmática . Los GR tienen inclusiones en su interior : cuerpos de Howell Joly(figura 26) que se tiñen de azul como puntos y los anillos de Cabot (figura 27) que corresponden a restos nucleares del GR. La anemia megaloblástica se caracteriza por una importante eritropoyesis ineficaz con muerte de muchos megaloblastos que no alcanzan a salir a la circulación por apoptosis.

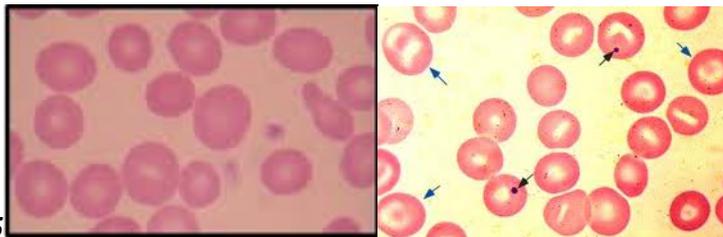


Figura25

Figura 26

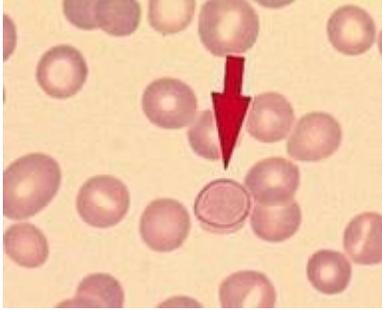


figura 27 (bajadas de Internet)

Estas alteraciones se ven tanto en los déficit de vit B12 como en los déficit de ácido fólico. El diagnóstico se hace con la determinación de niveles de COBALAMINA O VIT B12 (<200-300 pg/mL) Y ÁCIDO FÓLICO (<5-30 ng/mL), pero en defectos congénitos como se verá más adelante se requieren tests específicos muy especializados para precisar el déficit enzimático.

En los déficit de cobalamina que no son detectados a tiempo se pueden agregar síntomas neurológicos, pero esto es muy infrecuente

### ***POR MALABSORCIÓN.***

***DEFICIENCIA FACTOR INTRÍNSECA CONGÉNITA.*** Extremadamente rara. Herencia autosómica recesiva(AR). Aparece al comienzo del segundo año, pero a veces se retrasa hasta la adolescencia o adultez. El gen que determina esta anomalía está en el cromosoma 11. Se trata dando vit B12 con factor intrínseco o vit B12 inyectable.

### ***POR ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DEL ÍLEON***

***SINDROME DE IMMERSLUND-GRÄSBECK. FALLA EN EL TRANSPORTE DE LA COBALAMINA***

Herencia Autosómica Recesiva(AR). Muy rara. Los niños tienen anemia importante con anorexia, falla de crecimiento, palidez, fatiga, infecciones recurrentes, y síntomas gastrointestinales en los 2 primeros años de vida. En muchos de ellos se encuentra una proteinuria de origen tubular. Se encuentra en poblaciones nórdicas, árabes, judíos sefaraditas. Tienen un nivel bajo de B12 por un defecto selectivo de la absorción de la cobalamina. Se tratan con cobalamina inyectable.

### ***POR TRANSPORTE ALTERADO***

Anomalías de la transcobalamina II que es la principal proteína transportadora de cobalamina. Se presenta a las 3 a 5 semanas. Tiene herencia AR. Mal incremento ponderal, vómitos y diarrea, megaloblastosis en médula ósea, pancitopenia, alteraciones inmunológicas, alteraciones neurológicas( años después del diagnóstico), cobalamina sérica normal ya que la mayor parte de la cobalamina sérica está ligada a la transcobalamina I.

El tratamiento de esta rara anomalía metabólica es vit b12 inyectable : 1 a dos veces a la semana.

### ***POR AUTO INMUNIDAD :***

Por presencia de autoanticuerpos contra el factor intrínseco al igual que la anemia perniciosa del adulto. Excepcionalmente se ve en niños.

### ***TRASTORNOS CONGÉNITOS DEL METABOLISMO DE LA ACTIVACIÓN DE LA COBALAMINA***

Existen múltiples alteraciones congénitas del metabolismo de la cobalamina, que no se detallarán ya que son muy raros y son del resorte del especialista y requieren de tests de laboratorios muy especializados.

NOTA: A veces, lo que era muy común anteriormente cuando existía desnutrición carencial, las anemias megaloblásticas carenciales coexistían con déficit de Fe que no se expresaba en el momento del diagnóstico. Aparecía la anemia ferropriva después del tratamiento con vit B12 o folatos.

### ***CARENCIA DE FOLATOS.***

#### ***DIETA CARENCIADA***

Sumamente rara en la actualidad : pobreza extrema ,niños sin control médico, alimentados exclusivamente con leche de cabra, dietas especiales para errores del metabolismo ( fenilketonuria, jarabe de arce) que no se complementan con folatos.

### ***MALABSORCIÓN***

Enfermedad celíaca, gastrectomías parciales, diverticulosis, resecciones intestinales, ileítis, medicamentos que impiden absorción de folatos y que se usan por largo tiempo (primidona, difenilhidantoína, metformina, quimioterápicos antifólicos, etc)

En todas estas condiciones se evita la carencia de folatos con suplementos orales o inyectables( leucovorin)

### ***AUMENTO DE REQUERIMIENTOS***

Anemias hemolíticas crónicas, anemias diseritropoyéticas,

### ***ALTERACIONES METABÓLICAS CONGÉNITAS .***

Son muy raras y la lista es larga y no corresponde analizarlas en este texto.

Requieren para su diagnóstico exámenes muy especializados que solo están disponibles en laboratorios de investigación.

## **ANEMIAS POR FALLA MEDULAR O ANEMIAS APLÁSTICAS (A A).**

La A A es un heterogéneo conjunto de patologías en que la médula ósea presenta disminución de la producción de UNA SERIE MEDULAR

( eritroblastopenias ,neutropenias o trombocitopenias) o DE LAS TRES SERIES hematopoyéticas( pancitopenia) por diversas causas hereditarias o adquiridas.

### **A A HEREDITARIAS O A A CONSTITUCIONALES (CON PANCITOPENIA)**

#### ***ANEMIA DE FANCONI(A F)***

Es una rara A A CON FRAGILIDAD CROMÓSOMICA, Autosómica recesiva que presenta diversas malformaciones congénitas. Hay una variante muy rara de herencia ligada al sexo. Es la A A hereditaria más frecuente. A pesar de que algunas malformaciones están presentes desde el nacimiento la ANEMIA SE MANIFIESTA TARDÍAMENTE ENTRE LOS 3 A 14 AÑOS. El promedio del diagnóstico es a los 6,5 años en el hombre y 8 años en la mujer. La mayoría de los casos aparecen antes de los 20 años. Se han descrito muy pocos casos en que la anemia aparece mucho más tarde.

La patogenia es muy compleja, existen 13 genes implicados que generan otras tantas proteínas que activan una vía común. Cualquiera mutación de estos genes producen alteraciones en los mecanismos de la reparación del DNA. No entraremos en detalle de la etiopatogenia que todavía no está totalmente dilucidada.

#### ***CUADRO CLÍNICO.***

**ALTERACIONES FENOTÍPICAS:** peso de nacimiento disminuído, crecimiento disminuído, alteración de las extremidades: AUSENCIA DE PULGAR Y A VECES DEL RADIO,, ALTERACIONES DIVERSAS DE LOS PULGARES( ver Figura 28 ), clinodactilia, hipoplasia eminencia tenar, a veces luxación congénita de la cadera, pie bot, ortijos alterados. anomalías de los pabellones auriculares, sordera conductiva, alteraciones cardiovasculares , urinarias, gonadales( azospermia), manchas café con leche en la piel ( 80%). Hay que hacer notar que en el 50% de los casos el fenotipo es normal.



*Figura 28 (bajada de Internet)*

Las alteraciones hematopoyéticas comienzan con TROMBOCITOPENIA y luego aparece una anemia que se intensifica gradualmente convirtiéndose en PANCITOPENIA poco tiempo después.

**AUMENTO DEL RIESGO DE NEOPLASIAS:** signos de mielodisplasia 30% que luego se transforma en leucemia mieloide 10%( al estudiar el genotipo en muchos se encuentra monosomía 7), tumores sólidos. carcinomas escamosos en cabeza, cuello, región anorectal y ginecológica.

### ***DIAGNÓSTICO.***

La AF se comienza a sospechar si existen las alteraciones fenotípicas y existen alteraciones hematológicas de falla medular especialmente si llevan tiempo largo, más de algunos meses.

El test de FRAGILIDAD CROMOSÓMICA es muy importante : Se cultivan linfocitos y se estudian las metafases donde se pueden observar roturas de cromosomas, reorganizaciones, y endorreduplicaciones las que son más evidentes al usar agentes clastógenos como mitomicina o diepoxibutan. Son estudios genéticos muy especializados por lo que no se entrará a detallar.(ver figura 29)

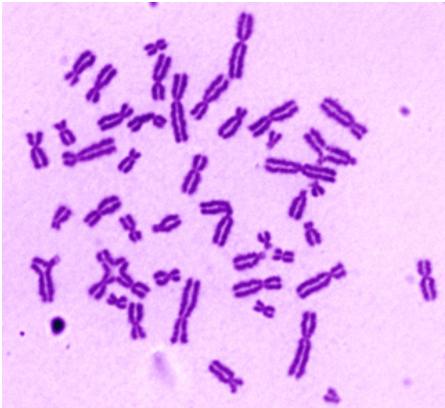


Figura 29

**PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO.** El pronóstico es malo. El tratamiento sintomático consiste en transfusiones, estimulantes de colonias, andrógenos. La mayoría fallece de las complicaciones de la aplasia o por aparición de malignidad. El trasplante de células madres hematopoyéticas de donante compatible es el tratamiento curativo: resulta en el 66% con donante totalmente compatible. El trasplante de donante no relacionado resulta en un 30% pero con alta incidencia de enfermedad grave de injerto versus huésped.

### **DISQUERATOSIS CONGÉNITA.**

Es una enfermedad muy rara que se caracteriza por displasia dérmica: hiperpigmentación reticulada de cara, cuello y hombros, distrofia de las uñas y leucoplaquia de las mucosas. Algunos casos tienen herencia ligada al sexo ( $\pm$  30%), pero en otros la herencia es A R. En el niño predominan la sintomatología dermatológica y otras varias alteraciones ( oculares, dentales, esqueléticas y del tracto urinario). Un 20 % desarrolla un compromiso vascular y fibroso pulmonar muy grave. El 80% desarrolla una falla medular, con una mediana de presentación de 10 años la que es más tardía en los que tienen herencia ligada al sexo.

El pronóstico es malo y solo sería curativo el trasplante de médula ósea que se ve limitado por la falla pulmonar.

Otros síndromes congénitos que presentan pancitopenia son todavía más raros:

**TROMBOCITOPENIA CONGÉNITA AMEGACARIOCÍTICA .** Muy raro, con herencia ligada al sexo. En el RN y/o lactante evoluciona con trombocitopenia que luego se transforma en AA en un período de meses a años. También presenta riesgo de transformarse en un síndrome mielodisplástico y/o leucemia mieloide aguda. El

tratamiento es de soporte: andrógenos, transfusiones. El TPH es el único procedimiento curativo.

***SINDROME DE SCHWACHMAN-DIAMOND.*** Muy raro. Herencia AR. Predomina la neutropenia congénita con la consecuente tendencia a las infecciones, especialmente pulmonares y luego tiempo después aparece trombocitopenia y anemia refractaria. Además se asocia a insuficiencia pancreática exocrina con síndrome de malabsorción, malnutrición y falla de crecimiento.

### ***ANEMIA DE BLACKFAN- DIAMOND.***

La mayoría de los casos son esporádicos y solo un 20% son familiares. Se presenta desde el RN, aunque en la mayoría de los casos desde los 3 a 4 meses, como anemia exclusiva por eritroblastopenia aislada, pero en el preescolar se agrega neutropenia y trombocitopenia y ocasionalmente progresa a una verdadera A A. Se asocia a baja talla, dismorfia facial en el 40% y se ha encontrado en ellos varias mutaciones en el cromosoma 19. Se trata con corticoides y transfusiones. El tratamiento curativo es el TPH.

### ***ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA.***

#### ***ETIOLOGÍA***

\* Idiopática en el 70%

\* idiosincrática a drogas: cloramfenicol, aines ,cimetidina, fenitoína, etc.

Es poco frecuente en niños.

\* Hepatitis 5% Generalmente es seronegativa A,B,C,E. Suele ser grave y aparece a las 2 a 3 semanas de la hepatitis. En un 28-33% aparece en niños con hepatitis fulminante seronegativa que se tratan con trasplante hepático.

\*Otros virus: El virus de Epstein Barr(E B) puede producir pancitopenia en < 1%, pero con alta mortalidad 50%. El CMV, el virus herpes, parvovirus B19 y otros se han implicado en un número escaso de pacientes, pero es difícil atribuirles una causalidad precisa.

**\*Hemoglobinuria Paroxística Nocturna.** Es muy poco frecuente en el niño, la mayoría de los casos aparece en adolescentes. Es una enfermedad clinal que puede transformarse en un síndrome mielodisplástico o en una AA.

### ***PATOGENIA DE LA AA***

Se plantea la hipótesis que un factor desencadenante como una infección o un medicamento u otro factor desconocido provoca una reacción inmune aberrante con una expansión oligoclonal de linfocitos T citotóxicos. Las citoquinas aberrantes producidas por estos linfocitos suprimirían las células hematopoyéticas y estimularían la apoptosis de las células progenitoras portadores de CD34 (stem cells). Esto explica el éxito que se tuvo con el tratamiento inmunosupresor en la mayoría de los pacientes. En algunos casos es probable que las células troncales ,stem cells, presenten alteraciones lo que explicaría el éxito del Trasplante de Precursores Hematopoyéticos( TPH) en la curación de AA ya que después del TPH permanece el estroma original del huésped. Las alteraciones del estroma y/o microambiente medular serían poco frecuentes y poco relevantes.

### ***CUADRO CLÍNICO***

***TODA PANCITOPENIA DEBE HACER SOSPECHAR UNA AA O LEUCEMIA Y SE DEBE DERIVAR EL PACIENTE A HEMATOLOGÍA***

***Anemia:*** palidez, fatigabilidad, disnea de esfuerzo, etc

***Trombocitopenia:*** petequias, equimosis, sangramientos de mucosas

***Neutropenia:*** mayor frecuencia y gravedad de infecciones especialmente bacterianas y fúngicas

Clásicamente la presentación es subaguda y la duración de los síntomas es algunas semanas a pocos meses, pero en otros casos el comienzo puede ser agudo con fiebre y hemorragias. El antecedente de fármacos o infecciones es de alrededor de 6 a 8

semanas. El examen físico puede variar de un niño que se ve relativamente bien a otro con grave compromiso del estado general con fiebre y hemorragias.

Hay consenso en clasificar las AA en tres tipos:

1. A A muy grave Neutropenia de  $<200$  por  $\text{mm}^3$ ; Plaquetas  $<10000$   $\text{xmm}^3$
2. A A grave con al menos dos criterios: Neutropenia  $<500$   $\text{xmm}^3$ , Plaquetas  $<10000$   $\text{xmm}^3$ , I reticulocitario  $<1\%$ , celularidad debe ser  $<25\%$
3. A A moderada o A hipoplástica presenta citopenias más moderadas.

El diagnóstico se sospecha con un hemograma que demuestra una PANCITOPENIA y se confirma con el mielograma y obligatoriamente con una BIOPSIA MEDULAR que muestra una celularidad muy disminuída de las tres series y ausencia de células neoplásicas, ausencia de megacariocitos, presencia de tejido graso, aumento relativo de linfocitos y plasmazellen,

El análisis citogenético es normal, a veces trisomía 6 u 8.

La figura 30 muestra un trozo de M.O de un paciente con A A a la izquierda en el cual hay solo tejido de sostén y tejido graso. La foto de la derecha muestra una médula normal repleta de células y con tejido graso aislado.

Se debe realizar estudio viral: CMV, EB,

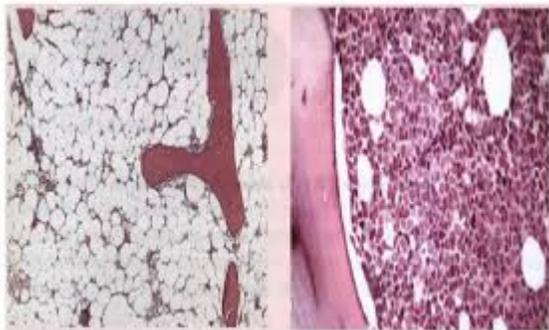


Figura 30 (bajada de Internet)

### ***Diagnóstico diferencial y descarte***

Leucemia aguda : hemograma, mielograma, estudios especiales

Síndrome mielodisplásico: hemograma, mielograma, estudios especiales

Hemoglobinuria paroxística nocturna :Test de HAM,citometría de flujo.

**Mieloptisis por metástasis de diversos cánceres en médula ósea: mielograma y biopsia de médula ósea. Otros estudios**

**A.A Fanconi. Test de fragilidad cromosómica. Signos del fenotipo**

**Síndrome hemofagocítico por linfohistiocitosis o secundario: mielograma, biopsia M.O, otros estudios**

### ***PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO***

**Tratamiento de soporte: Tr de GR,Plaquetas,antibióticos si aparece fiebre y el paciente tiene un recuento absoluto de neutrófilos(RAN) menor de 500,Profilaxis con cotrimoxazol para el *pneumocitys jirovece*. Estar atento a sobreinfecciones fúngicas.**

**El pronóstico ha mejorado notablemente con el TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH) con donante de un hermano y con completa compatibilidad: 80% de sobrevida. que puede subir a 90% en aquellos niños que no han tenido infecciones y no han sido transfundidos.**

**Estas cifras bajan ostensiblemente al usar un donante no relacionado .**

**Por estas razones se prefiere realizar tratamiento inmunosupresor si no hay donante compatible.**

**Primera línea. Globulina Antitimocito(GAT) más ciclosporina A.**

**Segunda línea o AA refractarias: 2º curso de GAT o Globulina Antilinfocito, ciclosporina A, TPH no relacionado.**

**Anticuerpos monoclonales: Alemtuzumab específico contra CD52.**

**Con el tratamiento inmunosupresor se logra una sobrevida cercana al 80%**

## **ANEMIAS HEMOLÍTICAS(A H) EN PEDIATRÍA**

Solo nos referiremos a las más frecuentes. Son A REGENERATIVAS CON I R> 3

Los síntomas y signos dependen si la A H es aguda o crónica.

### ***HEMÓLISIS AGUDA O CRISIS HEMOLÍTICA***

La crisis hemolítica aparece en forma brusca en un niño previamente sano con un cuadro alarmante : fiebre, palidez importante, compromiso estado general, dolor abdominal, ictericia ( que puede o no acompañarse de orinas hemoglobinúricas que tiñen la orina como coca cola), cansancio, disnea, palpitaciones. Puede haber shock hipovolémico o establecerse una insuficiencia renal aguda.

La A H aguda corresponde a AH EXTRACORPUSCULARES, vale decir por noxas ajenas al GR. Son anemias de tipo adquirido, salvo excepciones en que el defecto enzimático es hereditario pero que se expresa si hay un desencadenante externo.

Este tipo de paciente necesita hospitalización en una UCC y la consulta de un hematólogo. Las principales causas:

***ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE POR ANTICUERPOS(AC) CALIENTES O A FRÍGORE (AHAI).***

#### ***AHAI POR AC CALIENTES***

Los AC son de tipo Ig G y en 70% de los casos es un AC anti Rh. Su máxima actividad se ejerce a los 37º de ahí que se les denomine AC calientes.

El cuadro clínico se caracteriza por un comienzo súbito de palidez importante, ictericia, orinas oscuras, esplenomegalia leve a moderada. Compromiso del estado general, si no se tratan oportunamente tienen riesgo vital. En la mayoría de los casos no se encuentra la causa.

Pueden aparecer ,rara vez, en linfomas, leucemia aguda y lupus eritematoso generalizado. En estas condiciones el comienzo es menos dramático.

Hallazgos en laboratorio:

1. Nivel de Hb y Hto muy bajos <7g/dL y < 20% respectivamente
2. Reticulocitosis importante
3. Esferocitosis en el frotis sanguíneo, policromatofilia, autoaglutinación
4. TEST DE COOMBS DIRECTO POSITIVO LO QUE CONFIRMA EL DIAGNÓSTICO.
5. Otros hallazgos: haptoglobina marcadamente disminuida, hiperbilirrubinemia indirecta, aumento del urobilinógeno urinario, a veces hemoglobinuria.

Tratamiento. El paciente debe derivarse a un centro con UCC y con asesoría de hematólogo y que cuente con acceso expedito a banco de sangre:

- a) Transfusión de GR lavados y totalmente compatibles.
- b) Uso de Corticoides: hidrocortisona, prednisona
- c) Algunos casos requieren Gama globulina IV, plasmaféresis, agentes citotóxicos, ciclosporina A e incluso esplenectomía si fracasan los otros tratamientos.

Se ha descrito una asociación de AHAI con Púrpura Trombocitopénico Inmune (PTI) que se denomina *Síndrome de Evans*. Es muy infrecuente, a veces la trombocitopenia precede a la anemia.

También se ha descrito asociación con otras enfermedades autoinmunes como Lupus, Artritis Juvenil e inmunodeficiencias. Pero en la mayoría de los casos no se descubre una causa.

### **AHAI POR ANTICUERPOS A FRÍGORE**

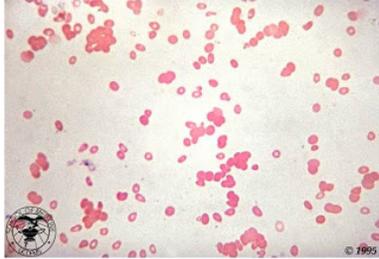
El cuadro clínico y hematológico es muy semejante a las AHAI por AC calientes.

Se diferencian en que en este tipo de anemias los AC son de tipo Ig M y actúan a bajas temperatura y generalmente atacan al antígeno del sistema de grupo sanguíneo I/i. Un ejemplo de ello es la AHAI causada por el *Mycoplasma pneumoniae*. o de otras infecciones como mononucleosis infecciosa por VEB o CMV y parotiditis como también aparece en casos de enfermedades linfoproliferativas.

Algunas AHAI a *frigore* no responden a los corticoides. Se puede intentar con ciclofosfamida y/o clorambucil. A veces hay que recurrir a plasmaféresis para reducir el

nivel de crioaglutininas con la precaución de hacerlo a 37°. La Tr de Gr debe hacerse también a 37° con muchas precaución , ya que el calor produce destrucción de los GR de la Tr.

En el frotis de sangre periférica se puede observa aglutinación de los GR por las



crioaglutininas

*Figura 32 (BAJADA de Internet)*

### **ANEMIA HEMOLÍTICA POR DÉFICIT DE GLUCOSA FOSFATO DEHIDROGENASA(G6PD):**

Existe el antecedente de favismo (ingesta de habas) ,enfermedad infecciosa concomitante o algún medicamento. Se asocia a hemoglobinuria.

Es una A H INTRAVASCULAR E INTRACORPUSCULAR de tipo congénito,pero que en la mayoría de las veces se expresa por una noxa externa. Los primeros casos se describieron en la guerra de Corea al recibir soldados negros medicamentos antimaláricos. Hay una variante,que no se da en Chile, que afecta a etnia afroamericana.

Existe una larga lista de medicamentos oxidantes que pueden desencadenar este tipo de anemia: antimaláricos (primaquina,pentaquina y otros),dapsone, nitrofurantoina, ácido nalidíxico, sulfas, cotrimoxasol. aspirina, cloramfenicol. Contacto con naftalina.

Otra causal desencadenante son las infecciones de distinto tipo.

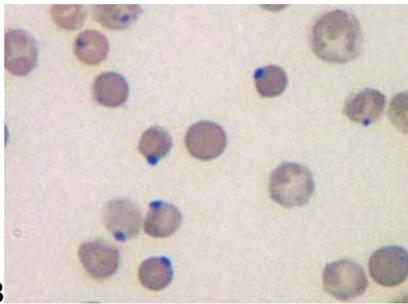
En Chile en que predomina la variante mediterránea del déficit enzimático es muy frecuente que sea secundario a la INGESTA DE HABAS(FAVISMO).

Es una A H DE HERENCIA LIGADA AL SEXO. Se han descrito más de 400 variedades del déficit de G6PD. La forma más común en Chile es la variante mediterránea tipo clase II en la clasificación de la OMS en que la actividad de la enzima es solo de 3%. En la gran mayoría presentan una leve anemia por hemólisis por los oxidantes naturales que se producen en el organismo. La G6PD es una enzima del ciclo de las pentosas fosfato que sirve para neutralizar los agentes oxidantes. Hay muy pocos casos que tienen una A H

crónica ( con sólo 2% de actividad enzimática) que se puede exacerbar con algún agente oxidante o infecciones.

La crisis hemolítica aguda puede ser grave con intensa palidez, ictericia leve, esplenomegalia leve y hemoglobinuria. Muy ocasionalmente se puede producir falla renal. Es necesario realizar transfusión de GR en muchos casos. El hemograma demuestra esferocitos y marcada policromatofilia y poiquilocitosis con esquistocitosis. Los reticulocitos están muy aumentados. Con una tinción especial se pueden demostrar la aparición de cuerpos de Heinz en el GR que corresponde a acúmulos de HB denaturada(ver figura 33), que sirven para confirmar el diagnóstico. Los reticulocitos son más ricos en G6PD por lo cual la hemólisis se comienza atenuar a medida que aumenta la reticulocitosis.

*Estos pacientes requieren derivación a unidades de cuidados críticos e interconsulta al hematólogo, para estudios especiales ( determinación enzimática).*

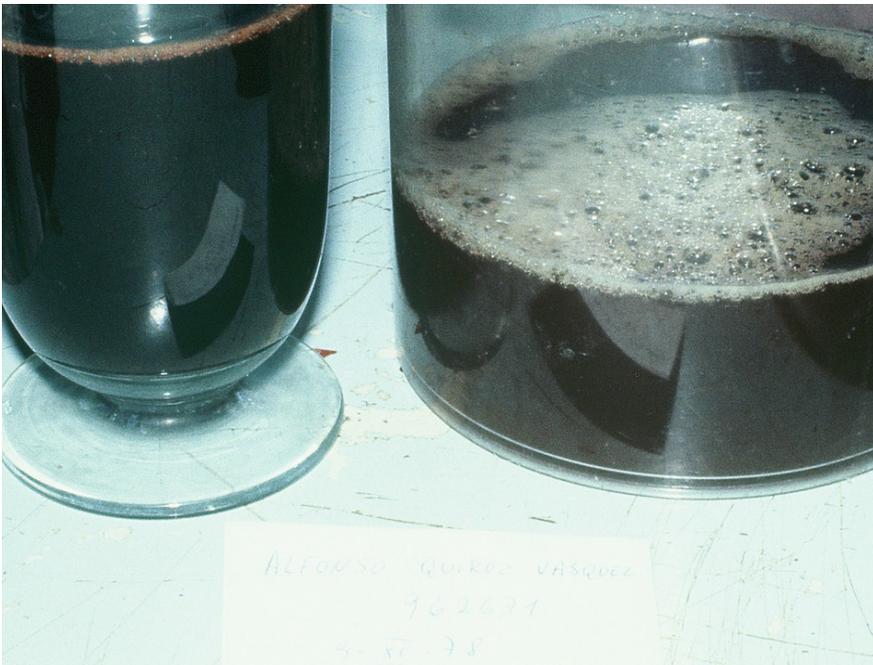


**Figura 33** HSJD

Los RN de madres portadoras sufren de ictericia patológica en el 50% que deben ser tratados con fototerapia. Las orinas hemoglobinúricas en un RN deben hacer sospechar el diagnóstico de déficit por G6PDH.



**Figura 34 HSJD**



**Figura 35HSJD**

Las figuras 34 muestra un niño que presentó una grave hemólisis con marcada hemoglobinuria ( figura 35) después de ingesta de habas

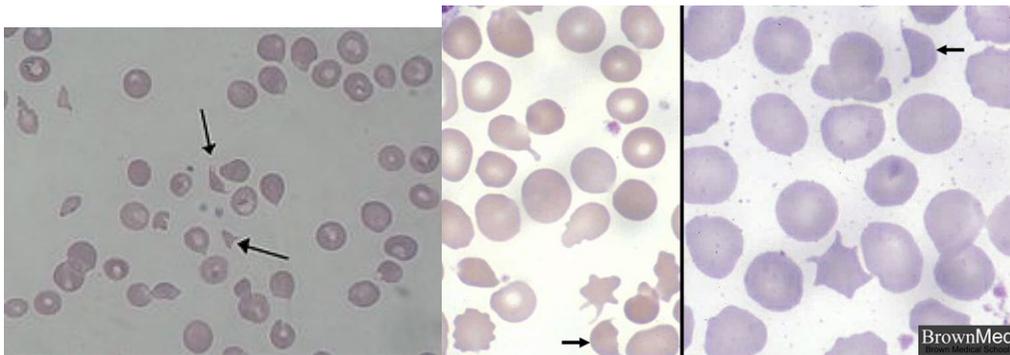
## **ANEMIA MICROANGIOPÁTICA :**

### ***SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO (SHU)***

### ***PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICO TROMBÓTICO (PTT )***

***SÍNDROME DE COAGULACIÓN DISEMINADA (CID)*** por diversas causas siendo la sepsis la más frecuente.

En este tipo de anemias se produce un traumatismo del GR por alteraciones de la microvasculatura en la que se deposita fibrina que fragmenta los GR. Adoptan formas triangulares o de casco ( helmet cells), algunos son verdaderos fragmentos. Reciben el nombre de ESQUISTOCITOS. SON A H INTRAVASCULARES Y EXTRACORPUSCULARES.



**Figuras 36**

**37**

**38**

(tomadas de Internet)

En la figura 36 se ven apuntados por las flechas fragmentos de GR esquistocitos o células en casco(helmet cells).

También se producen microesferocitos como se ve en las figuras 36y37 en las tres figuras se observan GR fragmentados ,algunos con espículas. (acantocitos )(figura 38)

En el SHU se produce una injuria del endotelio vascular del glomérulo renal producido por una toxina tipo Shiga o verotoxina de la *E.Coli enterohemorrágica 0157:H7* u otras cepas más raras como la *0104:H4* que produjo la última epidemia en Alemania en 2011 con numerosos fallecidos.

En el cuadro CLÍNICO PREDOMINA LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA SOBRE LA A H aunque en algunos casos la anemia puede ser intensa < 6gde Hb/dL y por lo tanto requieren transfusiones de GR y/o plaquetas ya que se produce también TROMBOCITOPENIA por exceso de consumo y microtrombosis en los capilares renales. *Por todo lo anterior estos pacientes deben internarse en UCC con apoyo de especialistas: nefrólogos y hematólogos. Muchos necesitan peritoneodiálisis.*

Otra causa de A H microangiopática, pero mucho menos frecuente es el Púrpura Trombocitopénico Trombótico (PTT) Idiopático o Secundario en el que hay también trombocitopenia, anemia, ictericia, fiebre, hemoglobinuria, LDH muy alta, insuficiencia renal aguda y que puede transformarse en crónica síntomas neurológicos(convulsiones) los que son propios de esta patología y no se presentan en el SHU. Las microtrombosis son más generalizadas. El PTT rara veces es familiar , y muchas veces es gatillado por infecciones, en cual hay DEFICIENCIA IMPORTANTE DE UNA ENZIMA LA ADAMS 13(<5%de actividad) que normalmente impide la activación y polimerización patológica del factor von Willebrand (síndrome de Upshaw Schulman). Algunos pacientes tendrían inhibidores de esta enzima. En otros es secundario a lupus, neoplasias, o se presenta postrasplante.

En otros casos, la PTT idiopática. que generalmente tiene una presentación aguda, es por un proceso autoinmune. La plasmaféresis es el procedimiento más valioso y debe realizarse diariamente y si hay fracaso se deben usar inmunosupresores y un anticuerpo anti linfocítico el *rituximab*.

*También el PTT tienen alto riesgo vital y deben internarse con la intervención de intensivistas, nefrólogos, neurólogos y hematólogos.*

### **AH CAUSADAS POR VENENOS .**

En nuestro país la *loxoceles laeta* ,araña de los rincones, produce un potente veneno que origina una placa livedoide en el lugar de la mordedura, pero en el 25% de los casos puede desencadenar UNA A H INTRAVASCULAR CON HEMOGLOBINURIA, generalmente muy intensa que requiere de transfusión de GR y medidas especiales porque también se puede originar una insuficiencia renal aguda.

La figuras 39 muestra la necrosis dérmica y en la 40 se demuestra la hemoglobinuria y su disminución en 2 a 3 días.



Figura 39HSJD



Figura40HSJD

Es lo que se denomina *loxocelismo visceral* .Generalmente aparece dentro de las primeras 24 horas de la mordedura y requiere de la atención de intensivistas, nefrólogos y hematólogos. Tiene riesgo vital

El uso de suero antiloxoceles, preparado en el Instituto Butantan de Brasil, es controversial y solo sería efectivo si se usa muy precozmente.



Figura 41

***AH adquiridas con crisis hemolítica aguda;***

**MEDICAMENTOS:** Uso actual poco frecuente :fenilhidrazina,dapsone.

**INTOXICACIONES:** nitrobencono, plomo.

**INFECCIONES:** *Clostridium perfringens* y *Clostridium welchi*, muy infrecuentes en Pediatría así como algunos parásitos como el género *Plasmodium* que produce la malaria que afortunadamente se erradicó en Chile, pero puede aparecer en pacientes que concurren a lugares con malaria y que no recibieron quimioprevención. En las figuras 42 y43 se ven GR con el plasmodio intraglobular. La figura 43 corresponde a un niño chileno que contrajo la malaria en un país centroamericano. Se deben buscar con el procedimiento de "gota gruesa". Se puede producir una crisis hemolítica en que los GR con el plasmodio son destruidos en el bazo o en otros casos se produce una A H autoinmune por AC antimaláricos. En el 50% de los casos el test de Coombs es +.



**Figura 42 HSJD**



**Figura 43 ( Internet)**

## **CRISIS HEMOLÍTICA ASOCIADA A ERITROBLASTOPENIA POR PARVOVIRUS EN AH CONGÉNITAS COMO ESFEROCITOSIS, TALASEMIAS Y OTRAS.**

### **CRISIS ERITROBLASTOPÉNICAS POR PARVOVIRUS B19 EN ANEMIAS HEMOLÍTICAS .**

El parvovirus produce frecuentemente eritroblastopenia que generalmente pasa desapercibida en una persona normal ,pero en un paciente portador de una A H congénita origina una considerable baja de la Hb a cifras inferiores a 7-6 g/dL lo que obliga a internar estos pacientes para realizar transfusión de GR y derivación a un especialista. La mayoría ya está diagnosticado, pero suele suceder que la crisis aplásica o eritroblastopénica sea la primera manifestación de una A H ( esferocitosis u otras) compensada.

## **ANEMIAS HEMOLÍTICAS CRÓNICAS**

Las AH crónicas constituyen la mayoría de las AH : congénitas ( por alteraciones de la membrana del GR, por alteraciones de las enzimas intraeritrocitarias, por alteraciones de la hemoglobina(hemoglobinopatías).

Estas anemias A H son INTRACORPUSCULARES, por factores intrínsecos al GR. Son hereditarias de distinto tipo.

Generalmente el diagnóstico es más tardío. Aún en A H congénitas en que la alteración está presente en el RN es raro diagnosticarlas en este período. En el RN se produce una ictericia patológica que se puede controlar con fototerapia y puede pasar desapercibida la anemia. Estos niños hacen una anemia fisiológica más precoz y más intensa.( ver anemias del RN).

La sintomatología de la hemólisis crónica es solapada : cansancio, palidez, irritabilidad, Los signos que son propios de la hemólisis por la destrucción de los GR son: ictericia de tipo indirecta, esplenomegalia. Muchos casos se confunden con hepatitis, especialmente

al comienzo , que no siempre se estudian con exámenes de laboratorio. Hay que tener ojo con pacientes en que las hepatitis se repiten. Si esto sucede hay que buscar una A H congénita.

En muchos de los casos existen antecedentes hereditarios, a veces es un caso *de novo* .

**LAS A H SON REGENERATIVAS CON UN ÍNDICE RETICULOCITARIO (IR) > DE 3 a 4.**

Las A H crónicas pueden tener descompensaciones por factores intercurrentes infecciosos la mayoría de las veces en que se disminuye la sobrevida del GR. La médula ósea puede compensar una hemolisis y aumentar la producción eritrocitaria hasta 6 a 8 veces sobre lo normal siempre que no haya déficit de Fe ,ácido fólico, vit B12 que son elementos indispensables en la hematopoyesis. Si la sobrevida es menor de 20 días se intensifican los síntomas y se puede producir una crisis hemolítica con síntomas que se describieron más arriba. También estas crisis sobrevienen a infección por parvovirus en que a la menor sobrevida se agrega la falta de producción como se mencionó anteriormente.

## ***A H POR DEFECTO CONGÉNITO DE LA MEMBRANA DEL GR.***

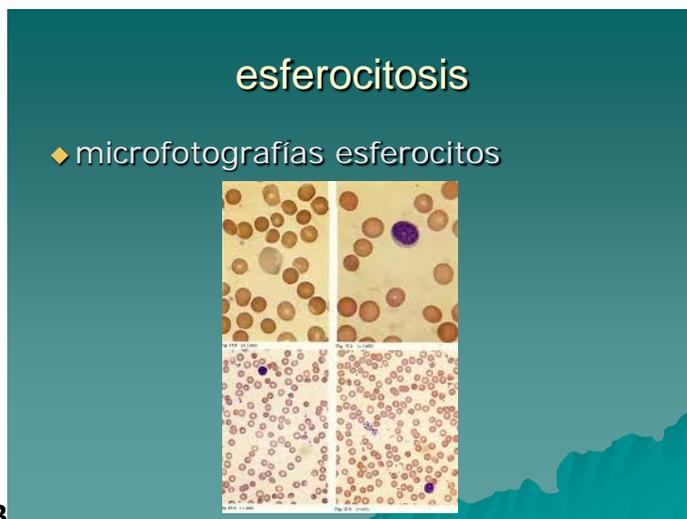
### ***ESFEROCITOSIS HEREDITARIA.(E H)***

Es la AH intracorpúscular congénita más frecuente en Chile. Se debe a una alteración de la estructura proteica de la membrana del GR ( especialmente ankirina y espectrina) por la cual el eritrocito adopta una forma esférica: esferocito. Los esferocitos pierden la elasticidad que tienen los GR normales, que son bicóncavos. Los esferocitos son más frágiles y se destruyen al no poder atravesar los poros esplénicos que son muy estrechos <3 a 4 $\mu$ . El diámetro normal de un GR es 7 $\mu$ . Los macrófagos del bazo los destruyen. Es una A H INTRACORPUSCULAR Y EXTRAVASCULAR HEREDITARIA AUTOSÓMICA DOMINANTE(AD), aunque el 25% de los casos es producto de una mutación *de novo* .

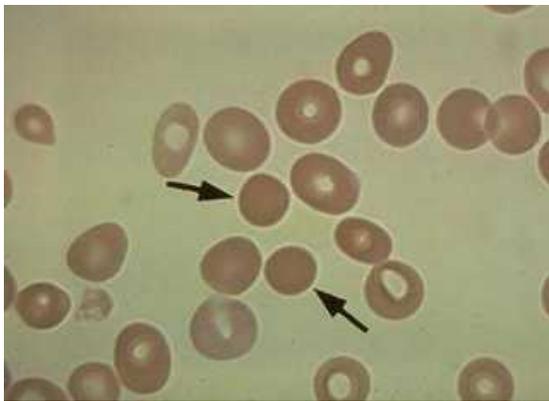
**ANAMNESIS Y EXAMEN FÍSICO.** Palidez, fatigabilidad, ictericia. Historia familiar de A H o de familiar esplenectomizado, antecedente de ictericia neonatal que requirió fototerapia(50%). Esplenomegalia leve a moderada que aumenta en las crisis hemolíticas. Hay casos con leve anemia que pueden pasar desapercibidos y

diagnosticados casualmente por un hemograma o por la presencia de una esplenomegalia. A veces se diagnostica en el niño y al pedir hemograma a los padres se encuentra la E H no diagnosticada en uno de ellos.

**LABORATORIO:** Hemograma demuestra esferocitosis, policromatofilia, reticulocitos > 6%. CHCM y RDW aumentados. Los esferocitos se ven de diámetro menor y sin el centro pálido del GR normal ( ver figura 43 y 44 ) El test de fragilidad osmótica de los GR está muy aumentado y es el más útil aunque en algunos pacientes puede resultar normal. Hay exámenes más especializados pero que solo están disponibles en laboratorios de investigación que determinan las proteínas estructurales de la membrana.(EMA test con citometría de flujo).



**Figura 43**



**Figura 44**

## COMPLICACIONES

Crisis hemolíticas por infecciones intercurrentes, crisis por infección por parvo virus que producen eritroblastopenia . Déficit de folatos

En estas condiciones es necesario realizar transfusiones de GR y dar ácido fólico suplementario

Colelitiasis. Es frecuente que se produzcan por la mayor oferta de bilirrubina. Es necesario realizar ecotomografía buscando litiasis y bazos supernumerarios sobre todo si se ha decidido una esplenectomía para realizar al mismo tiempo la colecistectomía.

### **TRATAMIENTO.**

Esplenectomía en los casos con anemia moderada o intensa que requiera transfusiones, disminución del crecimiento, disminución de la capacidad física. Si se indica debe ser después de los 6 años. Vacunación previa contra *neumococo*, *hemophilus*, *meningococo*. En aquellos casos leves con anemia compensada y sin crisis hemolítica se puede tener una conducta expectante por los riesgos que conlleva la esplenectomía.

Raras veces la esplenectomía fracasa debido a la existencia de bazos supernumerarios. Es importante antes de indicar una esplenectomía en un EH realizar estudios con cintigrafía con Cr51 que revela bazo supernumerario. También en raras ocasiones la esplenectomía no es muy efectiva ya que la hemolisis aumentada puede llevarse a cabo en el hígado o en la médula ósea.

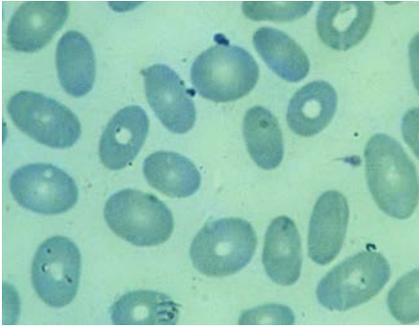
Ácido fólico suplementario por toda la vida ,a menos que se haya esplenectomizado.

No dar Fe.

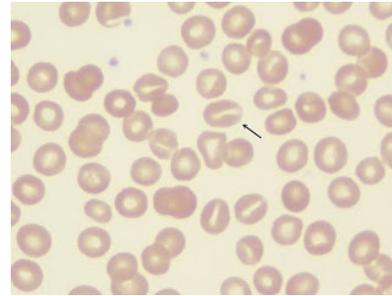
### **OTRAS ALTERACIONES DE LA MEMBRANA DEL GR.**

Son menos frecuentes .Tienen cuadro clínico muy parecido a la EH, por lo cual no se detallarán en este CUADERNO. Sólo se mencionarán algunas. Se deben estudiar y tratar por un hematólogo. También se deben a fallas estructurales de las proteínas que forman parte de la membrana.

**ELIPTOCITOSIS (GR ovalados)**( Figura 45,de un caso familiar estudiado en HSJD)), **ESTOMATOCITOSIS**(Figura 46) ( GR que tienen un área lineal hendida central en vez del área pálida circular ),**PIROPOIQUILOCITOSIS (Gr microcitos que adquieren formas bizarras a tº 45º).**



**Figura 45 HSJD**



**Figura 46**

### ***ANEMIAS POR ALTERACIONES ENZIMÁTICAS***

Los GR no tienen núcleo ni organelos. Pero tienen enzimas que actúan en dos ciclos metabólicos: ciclo de Embden Meyerhof que da la energía al GR (ganancia de ATP) para mantener su forma (bomba de Na y K) y el ciclo de las pentosas que tampona los oxidantes y así mantiene la integridad de la Hb gracias a la formación de glutatión reducido. Sólo mencionaremos un ejemplo de cada ciclo metabólico. Hay muchos otros más pero no es del propósito de este CUADERNO, ya que es materia del especialista.

#### ***DÉFICIT DE PIRUVATOKINASA.***

Es la principal A H del ciclo anaeróbico, pero es bastante infrecuente. Autosómica recesiva (AR) En los homocigotos puede producir una anemia muy intensa. Es una anemia no esferocítica y Coombs - Hay que derivar ya que con los exámenes corrientes no se puede llegar a un diagnóstico preciso.

#### ***DÉFICIT DE GLUCOSA 6 FOSFATO DEHIDROGENASA (G6PD).***

Es la anemia más frecuente de los déficit enzimáticos. Herencia ligada al sexo recesiva (similar a la hemofilia). Expresión variable: en algunos sólo se advierte anemia por una noxa externa (ver más detalles en crisis hemolítica): favismo y medicamentos, infecciones. En otros el déficit es muy acentuado y produce A H no esferocítica crónica. *Otra anemia que es necesario derivar para su estudio y tratamiento.*

(ver en sección de crisis hemolítica, ver figuras 34 y 35, página 60)

## ***A H POR ALTERACIONES GENÉTICAS DE LA HEMOGLOBINA DEL GR.***

En esta CUADERNO solo nos referimos al síndrome talasémico y una breve mención a la enfermedad de la células falciformes por HB S.

### ***SÍNDROME TALASÉMICO.***

Normalmente la Hb A tiene 2 cadenas  $\alpha$  y 2 cadenas  $\beta$ . ( Hb A:  $\alpha_2\beta_2$ ) La Hb fetal o HbF tiene 2 cadenas  $\alpha$  y 2 cadenas  $\gamma$  Hb F ( $\alpha_2\gamma_2$ ). La Hb A2 tiene 2 cadenas  $\alpha$  y dos cadenas  $\delta$  ( Hb  $\alpha_2\delta_2$ ) . En el feto y en el RN predomina la Hb F que va disminuyendo considerablemente en los primeros 6 meses, El niño mayor de 6 meses adquiere la proporción del adulto: Hb A 97% , HbA2 <2,5% y trazas de Hb F <0,5%.

Es un conjunto de anemias crónicas de origen genético y que se presenta en grupos étnicos asiáticos, africanos y negros americanos las  $\alpha$  talasemias en tanto que las  $\beta$  talasemias se ve en grupos étnicos mediterráneos ( italianos, griegos, judíos, árabes, pero también se observa en algunos asiáticos).

***Las ALFA TALASEMIAS*** corresponden a la ausencia de las cadenas  $\alpha$  de la Hb. Normalmente hay 4 genes para las cadenas de  $\alpha$  globina, 2 en cada cromosoma 16. Para las cadenas  $\beta$  hay 2 genes  $\beta$  .

En estos síndromes se produce hemolisis y una eritropoyesis ineficaz ( una importante proporción de los eritroblastos que son los precursores de los GR mueren antes de salir a la circulación) por falla en la síntesis de las cadenas de globina.

En Chile se observa muy excepcionalmente las  $\alpha$  talasemias, aunque por el aumento de la inmigración probablemente se presentarán más de algún caso. Personalmente solo he visto un caso de Hb H en la que se ve una anemia microcítica, hipocroma. Los antecedentes familiares eran de etnia chilena. Por el exceso de cadenas de cadenas  $\beta$ , éstas se aglutinan y forman acúmulos  $\beta_4$  ( corpúsculos de Bart) llamada Hb H que con tinción vital de cresil brillante se pueden detectar,(ver figura 47 tomada de Cartin Sánchez: Acta Méd. Costarric,52;3,2010)

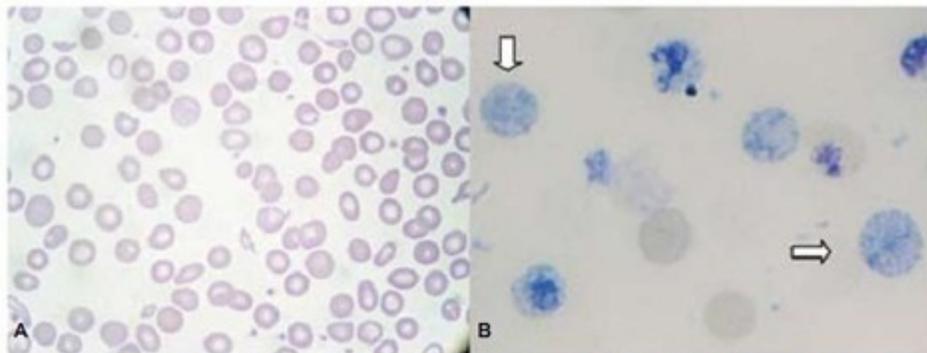


Figura 2. A.- Tinción de Wright: morfología de sangre periférica. B.- Tinción Azul Cresil Brillante. Flechas: Cuerpos de inclusión.

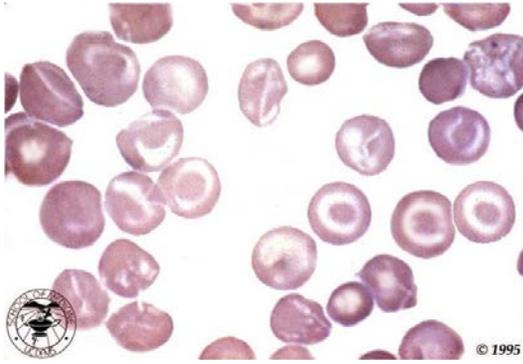
### Figura 47

Sólo nos referiremos a la  $\beta$  talasemia que se ve con cierta frecuencia por la inmigración de italianos, judíos y árabes principalmente.

### **BETA TALASEMIAS**

Generalmente se ve el rasgo  $\beta$  talasémico en el que solo se observa una reducción de la síntesis de la cadena  $\beta$  de la globina.

Existe una leve anemia generalmente asintomática y solo pesquisable en el hemograma ( ver diagnóstico diferencial de la A Fe) con microcitosis importante ( VCM muy baja) e hipocromía pero con índices de Fe normales, HCM disminuído, RDW normal, electroforesis de Hb demuestra Hb F elevada 1-5% y Hb A2 >2,5-7%. En el frotis se ve microcitosis, hipocromía, anisocitosis, poiquilocitosis y es posible ver células en diana, también llamadas *target cells* o codocitos(Figura 46) . Reticulocitos normales o ligeramente aumentados.

© 1995 *Figura 48*

En muchos casos se confunde con una A Fe y se llega al diagnóstico al fracasar con la terapia con Fe oral. Los antecedentes étnicos ayudan en la sospecha, pero no siempre están presentes. Hay que ser riguroso en ello, ya que a veces las personas cambian su apellido. Nos pasó en un caso: al apellido Simon de origen judío, por Symon que es inglés.

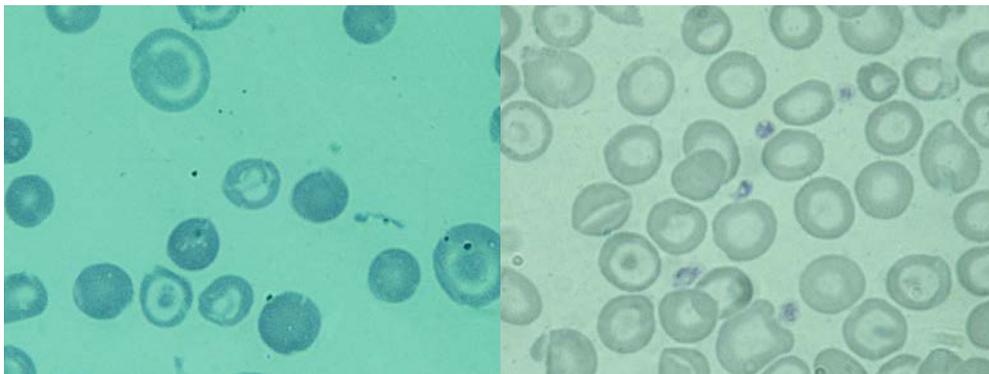


Figura49( corresponden a dos casos del HSJD).

Es raro encontrar en Chile la  $\beta$  talasemia homocigota o talasemia mayor que produce una anemia intensa, dependiente de transfusiones. Produce menor crecimiento, anemia, ictericia, hepatoesplenomegalia, a veces la esplenomegalia es masiva y produce hiperesplenismo, tienen una facies especial con eminencias malares, frente prominente y depresión del puente nasal, pubertad retrasada, amenorrea, bronceado de la piel ( por la hemosiderosis que se produce por las transfusiones repetidas). Si no se tratan fallecen antes de los 10 años. La necesidad de transfusiones produce hemosiderosis que daña numerosos órganos como corazón( Insuficiencia cardíaca),hígado(cirrosis hepática). El tratamiento con hipertransfusión manteniendo un nivel de 10,5-11gde Hb que se consigue con una transfusión c/3 a 4 semanas rinde resultados y debe acompañarse del uso de quelantes de Fe para aminorar la hemosiderosis. La ferritina está muy elevada.

En los casos con hiperesplenismo grave se requiere esplenectomía. Se deben tomar las precauciones mencionadas anteriormente.

En la talasemia intermedia los síntomas son menores y no es necesario el uso tan frecuente de transfusiones. La Hb se mantiene entre 7 a 10 g/dL. Solo se deben transfundir en las crisis eritroblastopénicas o en otros procesos infecciosos, algunos casos requieren esplenectomía. Suplemento con ácido fólico

Se podría considerar el TPH con donante no relacionado o de cordón lo que sería potencialmente curable.



**Figura 50HSJD**

- En algunos casos hay mezclas de hemoglobinopatías como es el caso de esta familia de origen palestino en que el niño presentaba un rasgo talasémico heredado del padre y un rasgo falciforme de la madre (  $S/\beta$  talasemia)El niño tenía una anemia leve a moderada Hb 9,5-10,5 g/dL con microcitosis e hipocromía y aumento de HbF y A2 ,Target cells.( (ver figura 49 y 50)

### **DREPANOCITOSIS O A DE CÉLULAS FALCIFORMES.**

Es un grupo de alteraciones hereditarias de la Hb siendo la principal la causada por la Hb S. La Hb S se produce por una mutación que produce un reemplazo de la valina por ácido glutámico en la cadena  $\beta$ . Fue el primer caso en que se demostró e identificó que la alteración de una proteína era capaz de producir una enfermedad en 1949 dando el primer paso de la genética molecular, lo que le valió a Linus Pauling el premio Nobel de Química. No se sintetiza Hb A ( $\alpha_2, \beta_2$ ) ni Hb F ( $\alpha_2, \gamma_2$ ) ni tampoco A2 ( $\alpha_2, \delta_2$ ) como en las talasemias.

En los heterocigotos o rasgo de drepanocitosis habitualmente como en el rasgo talasémico la anemia es muy leve y subclínica.

En los homocigotos el 95% de la Hb es HbS.

Se caracteriza por A H muy importante que produce oclusión vascular, y predisposición a infecciones bacterianas.

Es AR. Se presenta especialmente en afroamericanos, afrocaribeños, grupos del medio oriente.

Se produce una A H crónica con crisis oclusivas vasculares por la transformación de la Hb S en un ambiente pobre en O<sub>2</sub> en una forma cristalóide tatóide que rompe la membrana del GR deformándolo en células falciformes que no tienen la elasticidad de un GR normal lo que produce obstrucción de pequeños vasos con producción de infarto en la zona irrigada. Las crisis vaso oclusivas se producen por diversas causas: infecciones, deshidratación, stress.

Los principales síntomas además de la A H son los infartos que producen intenso dolor: infartos esplénicos( que al final producen una asplenia), óseos(dactilitis), infartos mesentéricos, pulmonares,( síndrome pulmonar agudo), secuestación esplénica, que se produce antes de la asplenia: se produce bruscamente un atrapamiento importante de sangre en el bazo que puede producir shock hipovolémico con el aumento de la esplenomegalia ( la transfusión salva la vida), SNC, priapismo, etc.

Por la hipo o asplenia se deben tomar precauciones para prevenir infecciones por gérmenes capsulados: *neumococo, haemophylus, meningococo*. Vacunación y tratamiento antibiótico precoz.

En el frotis sanguíneo se pueden observar GR en forma de hoz, también llamados células falciformes o drepanocitos. Esto es más notorio al sobrevenir una crisis. También se puede provocar en el laboratorio sellando el cubre objeto lo que produce una

disminución de O<sub>2</sub> transformándose la mayoría de los GR en células falciformes ("sickling").

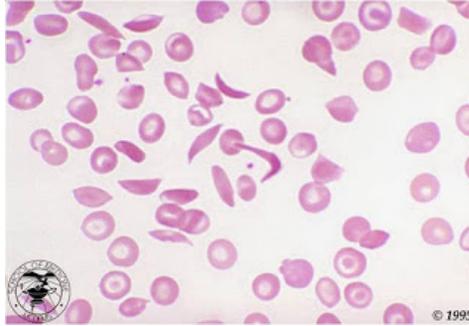


Figura 51 (bajada de internet)

Por ser una AH muy poco frecuente en Chile y porque su diagnóstico y manejo debe hacerlo un hematólogo no se dan más detalles en esta guía.





**Figura 52 y 53 HSJD**

De vez en cuando se ven niños con drepanocitosis de padres que eran portadores heterocigotos de la HbS (Figuras 52 y 53), por lo tanto tenían la forma subclínica. Actualmente por el aumento de la inmigración es probable que se vean más casos, así recientemente nos llegó una niña diagnosticada en Colombia

## **ANEMIA SECUNDARIA**

Es la más frecuente de todas las anemias y acompaña a las enfermedades crónicas: colágeno, nefropatías, hepatopatías, infecciones crónicas, infecciones agudas prolongadas.

Se caracteriza por ser una anemia ARREGENERATIVA, NORMOCÍTICA, NORMOCRÓMICA. A veces puede ser macrocítica hipocroma.

Se debe al bloqueo de la entrega del Fe depositado en los macrófagos o siderocitos al eritroblasto que está en maduración y sintetizando Hb.

En los casos de ANEMIA SECUNDARIA HIPOCROMA, LA FERREMIA ESTÁ DISMINUÍDA, PERO LA FERRITINA SÉRICA ESTÁ NORMAL O AUMENTADA.

## REPERCUSIÓN DE PATOLOGÍA NO PROPIAMENTE HEMATOLÓGICAS EN EL SISTEMA HEMATOPOYÉTICO

### **CARDIOPATÍAS**

*Hemolisis.* Se puede producir una anemia microangiopática en prótesis valvulares o después de cirugía cardíaca con implantes. Esta anemia es intravascular y produce hemoglobinuria y ésta si es crónica puede dar anemia ferropriva. En otros casos se produce anemia hemolítica autoinmune. Es rara de ver actualmente por el avance tecnológico de las prótesis.

*Trombocitopenia.* Por adhesión plaquetaria en las prótesis o implantes

*Policitemia.* Mecanismo compensatorio en las cardiopatías congénitas cianóticas.. Por la hiperviscosidad que se produce hay más riesgo de accidentes vasculares encefálicos.

*Alteraciones coagulación.* Durante la cirugía cardíaca con circulación extracórporea se puede producir coagulación intravascular diseminada.

### **NEFROPATÍAS**

#### *Insuficiencia renal crónica*

Se produce una anemia secundaria: arregenerativa, normocrómica, reticulocitos bajos, médula hipoplástica.

La causa principal es la disminución de la eritropoyetina, que es sintetizada en el riñón. También se produce un componente hemolítico por acumulación de toxinas urémicas

En los pacientes sometidos a hemodiálisis se puede producir hipocromía y déficit de ácido fólico.

Estos pacientes se pueden tratar con eritropoyetina para disminuir la dependencia de transfusiones y suplemento de Fe y ácido fólico en los pacientes dializados.

*Insuficiencia renal aguda (IRA) en el Síndrome hemolítico urémico( SHU) o en el Púrpura Trombocitopénico Trombótico (PTT).*

Es la causa más frecuente de IRA en el lactante. Lo característico es una anemia hemolítica intravascular con fragmentación de los GR (esquistocitos) y trombocitopenia.

En el PTT hay además de la IRA y anemia microangiopática fenómenos trombóticos cerebrales, fiebre, compromiso del estado general (CEG), dolor abdominal, fallo renal, hemorragias.

Puede ser esporádico o hereditarios. Falla la metal proteasa llamada ADAMS 13 que lisa los complejos de factor von Willebrand propendiendo a la trombosis consecuente.

## ***INFECCIONES***

Son causa de anemias, neutropenia, leucocitosis, trombocitopenia y/o trombocitosis.

### ***Anemias***

Las infecciones crónicas producen anemia secundaria: cuyas características se describieron en el párrafo correspondiente. Hay disminución de los sideroblastos, hay aumento de la ferritina y disminución de la ferremia. Cada vez se ven más raramente las infecciones crónicas como la TBC. Pero estas manifestaciones también se producen en infecciones agudas que se prolongan algunos días.

Las infecciones agudas son más frecuentes y pueden producir anemias hemolíticas inmunes ( Coombs + ) , generalmente secundarias al VEB o CMV . Hay casos de anemia aplásica secundarios a hepatitis sero negativas.

### ***Alteraciones de los leucocitos***

Las infecciones virales producen leucopenia y neutropenia. También pueden producir leucocitosis con linfocitosis.

Las parasitosis tisulares (triquinosis, larva migrans, distomatosis) producen eosinofilia relativa y absoluta a veces muy importante con más de 50000 eosinófilos por mm<sup>3</sup>.

Las infecciones bacterianas producen leucocitosis con neutrofilia y muchas veces con desviación a izquierda (aumento de los baciliformes).

Algunas infecciones bacterianas graves, sepsis por ejemplo pueden presentar neutropenia.

En el RN y en los prematuros generalmente no reaccionan con leucocitosis aunque en las sepsis se puede ver leucocitosis con gran desviación a izquierda ,otras veces neutropenias importantes.

#### *Alteraciones de las plaquetas*

Las infecciones bacterianas o virales pueden producir trombocitopenia leve, moderada o importante por varios mecanismos: disminución producción, destrucción inmune o consumo en la coagulación intravascular diseminada (CID).

### **INFECCIONES ESPECÍFICAS**

***Parvovirus B19*** : provoca eritroblastopenia y a veces también trombocitopenia. Anemia que puede ser muy importante si el paciente es portador de anemia hemolítica congénita o portador de una inmunosupresión congénita o adquirida.

***Virus Epstein Barr(VEB)***: Mononucleosis infecciosa (presencia de linfocitosis por linfocitos Downey o linfocitos virales). Se acompaña de esplenomegalia y adenopatías Anemia hemolítica y/o trombocitopenia inmune

Se asocia también a ***Síndrome Hemofagocítico***: aumento de la ferritina y triglicéridos, alteración pruebas hepáticas, pancitopenia, hemofagocitosis en medula ósea, hígado y bazo.

En el ***síndrome linfoproliferativo ligado al sexo*** (muy infrecuente), la infección por VEB produce un síndrome hemofagocítico fulminante que es generalmente fatal.

***Citomegalo virus (CMV)***. Puede producir un síndrome mononucleósico.

***Virus Inmunodeficiencia Humana (VIH)***. Trombocitopenia muy parecida al PTI asociada a esplenomegala. A veces se asocia a PTT en las formas avanzadas. Anemia y neutropenia. Las citopenias son frecuentes y obedecen a disminución de la producción o fenómenos inmunes. Además se agregan las alteraciones hematológicas de las complicaciones del VIH: infecciones sobreagregadas, neoplasias secundarias (linfoma no Hodgkin), medicamentos para el VIH, alteraciones nutritivas

***Pertussis.*** La coqueluche produce leucocitosis con linfocitosis relativa >de 60-70%.

***TORCH (toxoplasma, rubéola, CMV, herpes simple, lúes ) : RN y lactante menor.*** Anemia y trombocitopenia. Se acompaña de ictericia, hepato y esplenomegalia,

La anemia puede ser de tipo secundaria o hemolítica.

***Infección por Virus Cocksakie.*** Linfocitosis aguda infecciosa( rara). Leucocitosis con linfocitosis > 70 %.

### ***ENFERMEDADES DEL MESÉNQUIMA***

***Lupus eritematoso sistémico.*** Anemia secundaria, anemia hemolítica inmune, síndrome de activación macrofágica (similar al síndrome hemofagocítico), trombocitopenia. A veces trombocitosis y anticuerpo antifosfolípido circulante lo que produce trombofilia.

***Artritis idiopática juvenil.*** Anemia secundaria, anemia hemolítica, síndrome de activación macrofágica, trombocitopenia, hiperesplenia por esplenomegalia (síndrome de Felty) que produce pancitopenia por secuestación esplénica.

### ***OTRAS PATOLOGÍAS***

***Kawasaki:*** anemia tipo secundaria, leucocitosis, neutrofilia, reacción tóxica neutrófilos, trombocitosis importante > de 700000 plaquetas x  $\mu$ /L.

***Endocrinopatías Hipotiroidismo:*** Anemia tipo secundaria: normocrómica, normocítica, arregenerativa.

A veces ( raro) anemia megaloblástica tipo anemia perniciosa juvenil asociada a ***Poliendocrinopatías.***

***Enfermedades Hepáticas Crónicas:*** Anemia tipo secundaria. A veces macrocitosis con acantocitos (spurr cells), Si hay esplenomegalia importante se configura ***Hiperesplenia*** con pancitopenia por secuestro esplénico. También puede producirse anemia hipocroma por hemorragia por várices esofágicas.

En la ***enfermedad de Wilson*** puede aparecer anemia hemolítica

***Las hepatitis A o B o sero negativas*** pueden producir Anemia aplástica

***Intoxicación por plomo:*** Las principales alteraciones en el hemograma son el punteado basófilo, anemia macrocítica hipocroma con aumento de la protoporfirina eritrocitaria.

(FEP). Hay aumento de los sideroblastos en la médula ósea

Anorexia nervosa: anemia macrocítica, neutropenia, trombocitopenia. Presencia de acantocitos. En etapas avanzadas anemia hipoplástica.

### ***INFILTRACIÓN MEDULAR NO NEOPLÁSICA:***

*Enfermedades de depósito lisosomales, mucopolisacaridosis : Nieman Pick , Gaucher, Cistinosis.* Las alteraciones hematológicas se deben a la hiperesplenía por importante esplenomegalia y por la infiltración de la médula ósea por las células de depósito: células espumosas cargadas de esfingomielina, cerebrósidos o cistina. Pancitopenia por la hiperesplenía.

*Osteopetrosis. ( enfermedad marmórea o Albers Schönberg).* Enfermedad hereditaria por proliferación ósea de la cavidad medular. Se produce una anemia mieloptísica por la ocupación medular. Anemia con presencia de dacriocitos, pancitopenia y reacción leucoeritroblástica por hematopoyesis extramedular en hígado y bazo.

*Tumores:* Anemia secundaria, Anemia mieloptísica (por infiltración medular en neuroblastoma) con reacción leucoeritroblástica, anemia, neutropenia y/ o trombocitopenia por acción de la quimioterapia El neuroblastoma a veces produce trombocitosis al igual que algunos hepatoblastomas.

## **ROL DEL PEDIATRA GENERAL EN EL SÍNDROME ANÉMICO**

### ***COMPETENCIAS DEL PEDIATRA FRENTE A UN SÍNDROME ANÉMICO QUE DEBE ADQUIRIR AL FINALIZAR EL MÓDULO Y DESPUÉS DE LA PASANTÍA DE HEMATOLOGÍA-ONCOLOGÍA-***

**1. DIAGNOSTICAR UNA ANEMIA.** Buena anamnesis: edad, etnia, antecedentes hereditarios, descartar hemodilución, descartar pseudo anemia: A. Fisiológica. Antecedentes de infecciones, medicamentos.

Realizar un buen examen físico: ictericia, alteraciones fenotipo, esplenomegalia, otros hallazgos: púrpura, adenopatías, dolores óseos

**2. CORROBORAR CON HEMOGRAMA:** realizar una buena interpretación de los valores hematimétricos ( consultar tablas ), de las alteraciones morfológicas de los GR, calcular el I R, interpretar la fórmula de los leucocitos, el recuento de plaquetas, interpretar y correlacionar todos los datos del hemograma y de los datos que aporta la historia clínica.

**3. PLANTEAR UNA HIPÓTESIS DIAGNÓSTICA:** clasificar la anemia ( regenerativa, arregenerativa, microcítica, macrocítica, hipocroma, normocómica ).

No dar apresuradamente Fe u otro tratamiento hasta estar seguro del diagnóstico.

**4. PREVENIR CUANDO ES POSIBLE, DIAGNOSTICAR DERIVAR SI ES NECESARIO Y TRATAR UNA ANEMIA FERROPRIVA.** El pediatra debería tener la competencia de diagnosticar la causa y derivar el caso si hay que hacer investigación dirigida en un centro especializado si no logra identificar carencia nutricional: hemorragia digestiva evidente u oculta, malabsorción.

Debe tener la competencia de indicar tratamiento y control del paciente

**5. PLANTEAR LA SOSPECHA DIAGNÓSTICA DE OTRAS ANEMIAS.**

El pediatra general debe tener la competencia de diagnosticar una anemia secundaria.

**6.SOSPECHAR EL DIAGNÓSTICO DE ANEMIAS GRAVES O CRISIS HEMOLÍTICAS O ERITROBLASTOPÉNICAS DERIVAR Y HOSPITALIZAR.** El pediatra debe tener la competencia de realizar un diagnóstico y derivar en forma urgente para solucionar una condición con un posible riesgo vital a un centro calificado.

**7.DERIVAR OTRAS ANEMIAS DIFÍCILES DE CLASIFICAR .**El pediatra general debe derivar al paciente a un centro calificado ya que la mayoría de las anemias necesitan para su confirmación diagnóstica exámenes especializados.

**8.REALIZAR PROFILAXIS DE ANEMIA FERROPRIVA.** El pediatra general debe tener la competencia de indicar las medidas profilácticas para que no se produzca ferropenia en los grupos de riesgo. O indicar ácido fólico y Fe en dializados o en síndrome de malabsorción

**9. CONOCER LAS INDICACIONES DE TRANSFUSIÓN DE GR Y/ DERIVADOS DE LA SANGRE.** El pediatra residente debe manejar las indicaciones de transfusión de derivados de la sangre : GR, Plaquetas, Factores de coagulación de acuerdo a las normas del Servicio de Pediatría. Sólo indicar un transfusión con sólidos fundamentos.

**Créditos fotográficos:** la mayoría de las fotos son del archivo fotográfico del Dr.L.Vargas con el consentimiento de los padres. Otras han sido tomadas de internet, las que están señaladas y no tienen restricciones de utilización. Se agradece a Dr. Jaime Salinas que nos proporcionó las indicaciones de transfusiones en RN.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- 1.Arceci R.,Hann I.,Owen S Pediatric Hematology Blackwell Publishing,London 2008**
- 2.Bailey S.,Skinner R. Paediatric Haematology and Oncology, Oxford University Press, 2010**
- 3.Becker A.Interpretación del hemograma.Rev.Chil.Pediatr. 2001,72(5):445**
- 4.Fasano R.,Luban N. Blood component therapy. Pediatr.Clin.N.Am,2008,55:421**
- 5.Lanzkowsky Ph. Manual of Pediatric Hematology Elsevier, 2005**
- 6.Meneghello , Paris E.,Sánchez I.,Beltramino D.,Copto A.  
Pediatría Panamericana Buenos Aires,2013**
- 7.Mezzano D.,Pereira J. Fisiopatología de la Sangre. Santiago Editorial PUC 1993**
- 8. Natha , Oski's Hematology of infancy and Childhood Saunders,2010**
- 9.Osorio G. Hematología. Principios generales Santiago, Mediterráneo 2007**
- 8.Osorio G. Hematología, diagnóstico y terapéutica, Santiago,Mediterráneo 2008**
- 12, Palomo I,Pereira J.,Palma J. Hematología:fisiopatología y diagnóstico,Talca  
Editorial Universidad de Talca. e-book.**
- 13 SillsR.H. Practical Algorithms in Pediatrics Hematology,Karger 2003**
- 10. Vargas L. Nomenclatura Hematológica Documento Docente 2012  
Dpto. Pediatría Medicina U.Chile Occidente.**

# **CUADERNOS DE HEMATOLOGÍA-ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA 2014**

## **CUADERNO Nº 2**

### **TRASTORNOS DE LA HEMOSTASIA EN PEDIATRÍA**

### **TRASTORNOS NO MALIGNOS DE LOS LEUCOCITOS**

## **APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA EN EL NIÑO QUE SANGRA.**

**Dr. Lautaro Vargas Pérez**

Cualquier hemorragia de cierta importancia en un niño alarma a la familia y lo lleva a consultar ya sea a un Consultorio o a un Servicio de Urgencia.

Es un cuadro clínico bastante frecuente y que el pediatra debe conocer y manejar como también derivar si los antecedentes clínicos indican que se trata de un sangrado producto de una alteración de la hemostasia.

Antes de proceder a tomar exámenes es obligatorio realizar una buena anamnesis.

1. Preguntar si hubo un accidente: traumatismo, herida punzante o cortante, extracción dentaria, etc. y si la hemorragia guarda o no proporción con el traumatismo.

2. Es necesario preguntar por antecedentes personales : si es primera vez que ocurre el sangrado

3. Preguntar antecedentes familiares. La mayoría de los problemas de hemostasia en el niño son congénitos: averiguar por antecedente de hemorragia en los hermanos, padres, abuelos, tíos, primos, etc. La enfermedad de von Willebrand (E vW) tiene herencia autosómica dominante (H AD). Hay raras formas de E vW con Herencia Autosómica Recessiva(HAR). La mayoría de las anomalías de la hemostasia exceptuando vW y Hemofilia (Hf) tienen H AR . Preguntar por consanguinidad.

Las Hf tienen H ligada al sexo (HLS): hay que preguntar por hermanos, tíos, abuelos paternos, etc. Como está ligada al sexo sólo se presenta en hombres

Aproximadamente un tercio de los casos no tienen antecedentes familiares ( casos "*de novo*").

#### 4. Preguntar por antecedentes de fármacos:

Aspirina ( gastritis y/o úlcera gástrica → hematemesis) ,naproxeno, indometacina, dipiridamol : alteran la función plaquetaria

Anticumarínicos: producen hipoprotrombinemia → diferentes hemorragias(epistaxis, gingivorragias, hematuria,etc)

Quimioterapia: produce trombocitopenia→púrpura (equimosis, petequias, epistaxis, gingivorragias)

#### 5.El tipo de la hemorragia a veces da el diagnóstico:

- *Hemartrosis* son casi patognomónicas de Hf, especialmente si hay desproporción con el trauma. En casos de EvW grave también pueden presentarse. Se presentan después que el niño camina y/o corre y sufre caídas u otro traumatismo.

-*Hemorragia importante post extracción dentaria* exige descartar problema de hemostasia congénita. En Hf puede ser algo más tardía. Hay que descartar E vW, que es la más frecuente causa de alteraciones congénitas de la hemostasia. Si existe antecedente de extracciones dentarias sin hemorragia se podría descartar una afección congénita de la coagulación

-*Hematomas*. Si son desproporcionados con antecedente de traumatismo; descartar E vW o Hf . Si hay además petequias y/o gingivorragias, o epistaxis descartar PTI o trombocitopenia secundaria( leucemia o anemia aplástica). Descartar maltrato infantil si no hay alteraciones de la hemostasia ni antecedentes evidentes de traumatismo.

-*Hemorragias post operatorias*: Descartar vW y/ o Hf. Hemos visto casos después de circuncisión por fimosis o post amigdalectomías. A veces los exámenes corrientes de hemostasia pueden estar normales o levemente alterados especialmente en Hf leves o vW leves.

-*Menorragias o metrorragias* en adolescentes al presentar la menarquia o después de ella: descartar E vW. Si la menstruación dura más de 8 días y/o si sale con coágulos Otras causa sin relación con alteraciones de la hemostasia: Trastornos ginecológicos (lo más frecuente), Sarcoma Botroide del útero o vagina (niñas pre púberes).

*Epistaxis* :Descartar rascado nasal que es muy frecuente en preescolares. Si la epistaxis no cede después de 10 minutos o más y se repite y habiendo descartado una causa local por ORL ( preguntar si la epistaxis es del mismo lado) y no hay púrpura asociado sospechar E vW u otra alteración de la hemostasia . Más aun si se asocia a

gingivorragias después de descartar una causa local (gingivitis por ejemplo). Si hay púrpura concomitante puede ser Púrpura Trombocitopénico Inmune (PTI) o si no hay trombocitopenia : alteración cualitativa de la plaquetas o hipoprotrombinemia. Si se acompaña de otros signos generales (anemia, fiebre,etc) es necesario averiguar otras causas de trombocitopenia: leucemias agudas u otras afecciones hematológicas, o infecciones que pueden dar trombocitopenia..

**-Sangrado en sitios de punción o en napa durante Cirugía.** Descartar Coagulación Intravascular Diseminada(CID)

Otros tipo de sangrados sugieren causa local y no coagulopatía:

**-Hemoptisis:** causa local como TBC, bronquiectasias, hemosiderosis pulmonar idiopática, aspergillosis pulmonar, etc

**-Otorragia:** descartar Sarcoma partes blandas, Histiocitosis células de Langerhans, causas locales ORL, excepcional en EvW.

**-Hemorragia digestiva:** Diversas causas digestivas y /o hepáticas, epistaxis deglutida. Muy infrecuente en trombocitopenia o CID o Hf. Várices esofágicas.

**-Hematuria:** Diversas causas renales no tumorales y no por alteración congénita de la hemostasia, T. de Wilms, sarcoma partes blandas vejiga. A veces en Hf. Trombocitopenias (raro).

6. Si el niño es portador de algunas condiciones patológicas , que en general son evidentes y ya se tiene diagnóstico, pueden dar por diferentes mecanismos alteraciones de la hemostasia:

**-enfermedades hepáticas ( cirrosis, hepatitis fulminante) :** por hipoprotrombinemia, trombocitopenia, fibrinolisis

**-síndrome de malabsorción:** hipoprotrombinemia

**-ictericia obstructiva:** hipoprotrombinemia

**-enfermedades renales:** Insuficiencia renal crónica, SHU, síndrome nefrótico: Trombocitopenia y/o disfunción plaquetaria, alteraciones de diversos factores IX,X

**- enfermedades que pueden producir CID:** sepsis, politraumatismos graves y otras( ver CID)

**- leucemias:** trombocitopenia, *leucemia promielocítica:* además de la trombocitopenia, puede agregarse fibrinolisis y CID.

### **7. La edad también ayuda en la aproximación diagnóstica**

**Recién nacido: ónfalorragia** : Hf ( raro ), hipoprotrobinemia ( rara por profilaxis con vit K).Hemorragia intracerebral : anoxia,shock séptico,traumatismo del parto (Hf grave ).

**púrpura:** Madre con PTI crónico, Leucemia congénita (raro), TORCH

**sitios de punción:** CID anoxia, sepsis

**Lactante;**            **hematomas faciales (frente), boca:** Hf .Golpes en el corral por ej.

**púrpura:** PTI, TORCH, sepsis, leucemia(raro)

**Preescolar:**        **púrpura:** PTI, leucemia aguda, meningococemia

**y Escolar**            **hemartrosis:** Hf, EvW tipo 3 grave

**epistaxis y/o gingivorragias:** causas locales,E vW, PTI, leucemia

También el EXAMEN FÍSICO es importante : presencia de hemartrosis ( dolor y aumento de volumen de grandes articulaciones: rodillas, tobillos) ,existencia de púrpura: petequias en la piel y en las mucosas ( bucal, conjuntivas) acompañada de epistaxis y/o gingivorragias, equimosis.

El albinismo muco cutáneo y ocular orientan a enfermedades como "Hermansky-Pudlack" ( muy rara) que se acompaña de hemorragias tipo hemostasia primaria por trastorno funcional de las plaquetas o en el síndrome de Chediak-Higashi, también muy infrecuente y se caracteriza por albinismo y cabello gris y tendencia a los hematomas y epistaxis. Las telangiectasia hemorrágica congénita ( ver Cuaderno de Anemias, sección Anemia Ferropriva),defectos de las extremidades superiores por síndrome de TAR: aplasia radial congénita asociada a ausencia de radios y trombocitopenia y al encontrar hiperlaxitud de articulaciones al síndrome de Ehlers-Danlos en la cual hay tendencia a los hematomas y equimosis.

**SI HAY SOSPECHA FUNDADA SOLICITAR: HEMOGRAMA CON R. DE PLAQUETAS,TTPA y T. DE PROTROMBINA Y/O ENVIAR EN INTERCONSULTA A HEMATOLOGÍA O A UN CENTRO DE HEMOFILA** Actualmente hay un Programa de Hemofilia Nacional en el SSNS. Se dan más detalles en el capítulo de Hemofilias.

# **FISIOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA.**

**Dra. Daniela Álvarez, Dra. Paulina Quijarro, Dr. Lautaro Vargas**

La hemostasia es un proceso muy complejo que permite la coagulación de la sangre en un sitio determinado en que se produce una injuria tisular con rotura de un vaso sanguíneo sin que el coágulo que se produce se extienda y generalice. Es un delicado equilibrio entre los factores procoagulantes y factores anticoagulantes. Los protagonistas de este proceso son el vaso sanguíneo ( vaso constricción) el factor tisular que es procoagulante y, que es el iniciador del proceso de hemostasia secundaria, y los factores procoagulantes existentes en el plasma que al iniciarse el proceso se activan. Las plaquetas también juegan un rol importante (hemostasia primaria) que inician un proceso de agregación y liberan factores procoagulantes y además en su superficie, que sufre cambios se exponen fosfolípidos, interviniendo además el factor von Willebrand (FvW).

La anticoagulación comienza al mismo tiempo para contener el coágulo y evitar que se propague . También es un proceso complejo en que intervienen varios factores iniciales y que finaliza con la actuación del sistema fibrinolítico.

## ***COMPONENTES DE LA HEMOSTASIA.***

***VASO SANGUÍNEO. .***

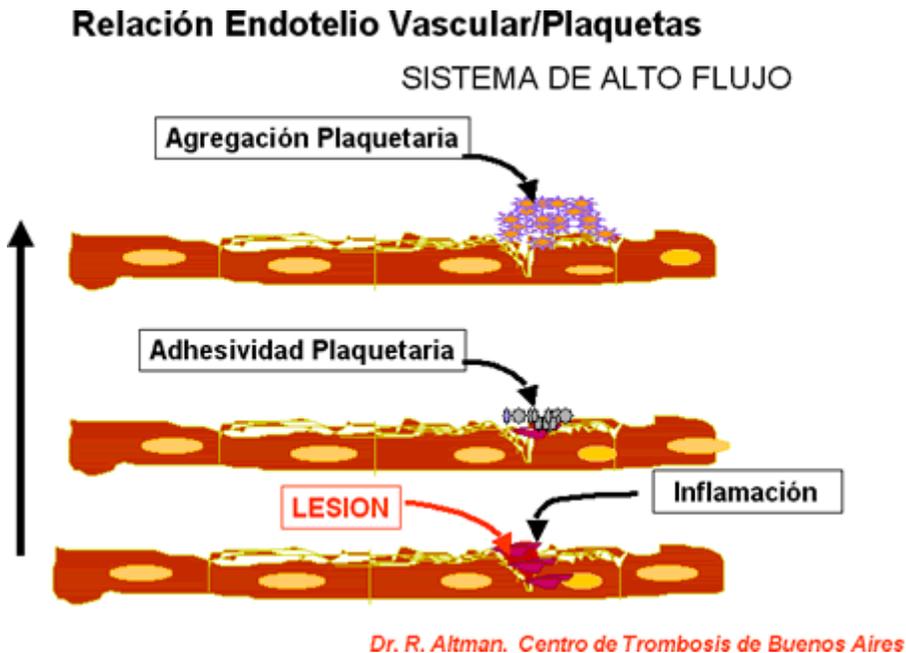
***PLAQUETAS***

***FACTORES DE COAGULACIÓN***

## ***HEMOSTASIA PRIMARIA.***

También se le denomina fase plaquetaria de la hemostasia. Este proceso lleva a la formación de un trombo plaquetario que es contenedor de una hemorragia de vasos pequeños . Cuando el vaso es de mayor calibre además del proceso plaquetario primario se echan a andar los factores plasmáticos de la coagulación que actúan en conjunto con las plaquetas como se analiza en la sección siguiente.

Cualquier injuria o ruptura del endotelio de un vaso provoca una vasoconstricción refleja y expone al factor von Willebrand que está depositado en el endotelio (FvW), así como también al colágeno de la matriz subendotelial. El FvW plasmático circulante se une al colágeno e interactúa con el receptor GPI b de las plaquetas haciendo un puente entre la plaqueta y el colágeno. Este primer paso de la hemostasia primaria se llama **ADHESIÓN PLAQUETARIA**. Todavía es un proceso reversible. Pero, poco después las plaquetas liberan de sus gránulos  $\alpha$  y gránulos densos una serie de sustancias: tromboxano, adenosin difosfato, serotonina, y de esta manera se refuerza la unión con el FvW, con los receptores GPbII y III de las plaquetas con lo cual la adhesión plaquetaria que es lábil y reversible se transforma en **AGREGACIÓN PLAQUETARIA**: las plaquetas se funden entre sí, pierden su forma y su membrana. Esta fusión plaquetaria es irreversible y finalmente se produce el trombo plaquetario, sobre el cual en la mayoría de las veces se implantará el coágulo de fibrina, proceso más complejo que se analiza a continuación. (ver figura 1)



**Figura 1**

Como resumen:

INJURIA VASCULAR→ VASOCONSTRICCIÓN→DISRUPCIÓN DEL ENDOTELIO VASCULAR→EXPOSICIÓN DEL COLÁGENO→INTERACCIÓN CON FvW→ADHESIÓN PLAQUETARIA( reversible)→ FASE DE LIBERACIÓN FACTORES DE LA PLAQUETA→AGREGACIÓN PLAQUETARIA (estado irreversible)→TROMBO PLAQUETARIO.

## COAGULACIÓN y FORMACIÓN COÁGULO DE FIBRINA

### *TEORÍAS SOBRE LA HEMOSTASIA*

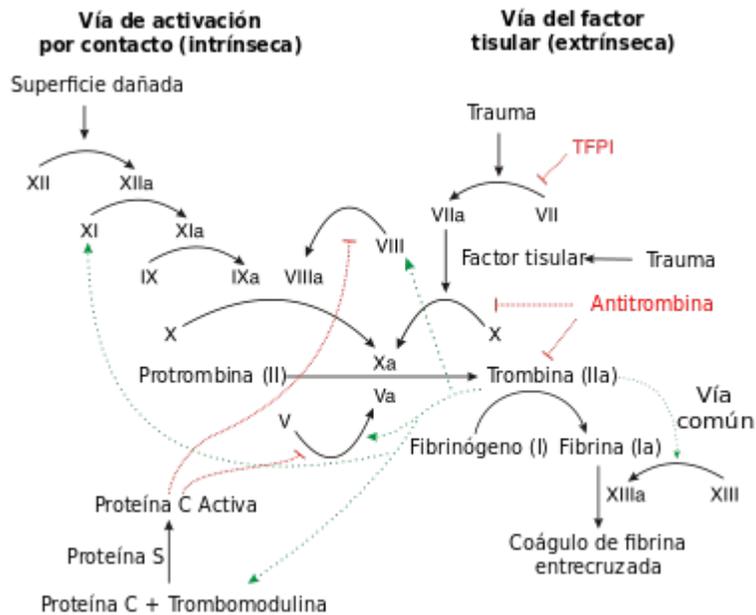
Como este Cuaderno es para pediatras generales no se entrará en detalles muy profundos y que son del manejo de un especialista en hemostasia.

Hasta los años 70 del siglo pasado se explicaba la hemostasia con EL MODELO DE LA CASCADA, que era muy didáctico y fácil de comprender. El fondo de esta hipótesis era que al producirse la brecha de un vaso actuaba el factor tisular que activaba el factor XII (FXIIa) y éste al activarse actúa sobre el factor IX( F IXa) que se activa y así seguía hasta que el F X en conjunto con el F V se activan y actúan como una protrombinasa que transformaba la protrombina en trombina y ésta transforma el fibrinógeno en fibrina

Esta cascada de acontecimiento se llamaba vía intrínseca.

Se describía también la vía extrínseca que es más corta en la cual el F VII ( factor estable) era activado por el factor tisular. El F VIIa actúa sobre el factor X transformándolo en F X a y como se ve en la figura 2 iniciaban lo que se denomina vía común en la que confluyen ambas vías que al final conduce a la formación de trombina que transforma el fibrinógeno en fibrina que es una proteína insoluble de alto peso molecular y multimérica .

## ESQUEMA DEL MODELO DE LA CASCADA Y VÍAS ÍNTRINSECA Y EXTRÍNSECA



**Figura 2**

Este modelo no explicaba que los pacientes que carecían de factor XII (Hageman) no sangran habitualmente. La teoría de la cascada tampoco explicaba por qué existiendo la vía extrínseca que estaba indemne en la hemofilia no era capaz de suplir y hacer un bypass como ahora resulta con los preparados de F VII activado que a veces se pueden usar en hemofilia A con alta tasa de anticuerpos inhibidores adquiridos contra el F VIII.

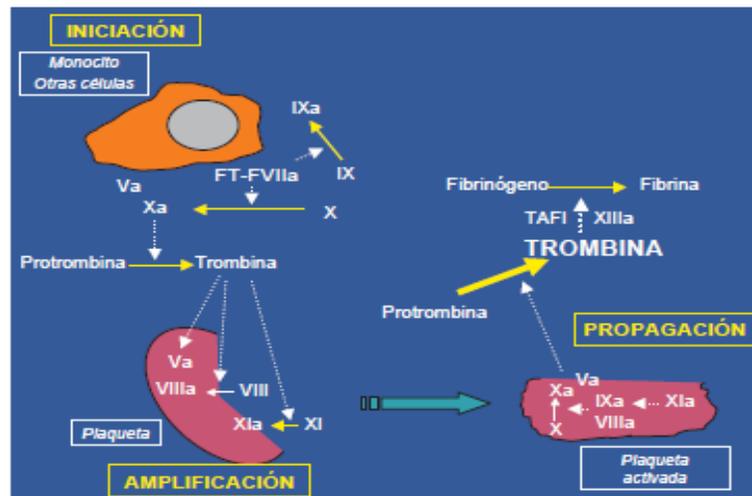
Si bien el modelo de la cascada no explica todos los fenómenos de la hemostasia, es útil para interpretar las dos pruebas más útiles y básicas para explorar la coagulación: el tiempo de protrombina que mide la vía extrínseca (detecta falla del F VII, V, X de la Trombina) y el tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPA) que mide la vía intrínseca y la vía común: detecta fallas de los factores XI, VIII, X, IX, V, II y fibrinógeno (F I).

El TP sirve para detectar falla de la coagulación por falla hepática y/ o de los factores dependientes de la vitamina K: varía entre 11 a 13 segundos, aunque ahora se informa con el sistema INR.

El TTPA sirve además para las fallas de los factores VIII, IX y XI que son los que faltan en las hemofilias A, B y C ( enfermedad de Christmas ) respectivamente. Además detecta fallas de la producción de trombina y también de los déficit de fibrinógeno. Varía según el laboratorio entre 20 a 40 segundos. (ver más adelante párrafo de Laboratorio Básico y figura 4),

Actualmente se POSTULA EL MODELO CELULAR DE LA HEMOSTASIA que es mucho más complejo y en el que intervienen los mismos factores pero no uno sobre otro sino formando complejos de factores y contemplando además la intervención de otros factores derivados de las células endoteliales y de las plaquetas que se exponen en su superficie. También considera el factor vW. ( ver figura 3)

En el esquema 3 se muestra como el factor tisular proveniente del endotelio, de los fibroblastos, miocitos y de los macrófagos que acuden a la herida activan el FVII



circulante.

Figura 3

(adaptado de Hoffman MH, Monroe Dm Thromb Haemostat 2001;85:859-65).

Es lo que se llama fase de INICIACIÓN en que es decisivo el F T ( tisular del endotelio) activándose el FVII que actúa en la superficie celular formándose una pequeña cantidad de trombina, al actuar en conjunto con el F V complejo que convierte la protrombina(F II) en trombina.

Después se pasa a la fase de AMPLIFICACIÓN en que la producción de trombina aumenta considerablemente por el complejo Va,VIIIa,XI a en la superficie plaquetaria y esta trombina conduce a la tercera etapa de PROPAGACIÓN en que el fibrinógeno se convierte en una proteína insoluble denominada fibrina que es estabilizada por el F XIII activado.

La fibrina está compuesta por numerosos monómeros que por el F XIII se unen entre sí formando una malla de polímeros que es sólida e insoluble y ocluye la brecha vascular.

Si necesitan más detalles sobre este complejo proceso consultar textos especializados:  
*Nathan, Oski: Hematology of Infancy and Childhood, 2010.*

#### **EVALUACIÓN DEL LABORATORIO DE LA HEMOSTASIA.**

1. Hemograma con recuento de *plaquetas* Valor Normal(VN): 150-400.000xmm<sup>3</sup>
2. *Tiempo de sangría* de Ivy VN : hasta 7 min. No hacer en <4 años, o sospecha de Hemofilia (Hf). Mide hemostasia primaria.
2. *Tiempo de protrombina*.(T P) 11 a 12 segundos. Actualmente se expresa en escala INR
3. *Tiempo de tromplastina parcial activada*(TTPA) VN: 25-35 segundos
4. Si la historia es sugerente de Hf ( hemartrosis, antecedentes familiares, alveolorragia post extracción dentaria, etc) ( ver aproximación diagnóstica del niño que sangra )  
 y el TP es normal y el TTPA prolongado se debe solicitar determinación de FVIII y F IX .

**LO MÁS RECOMENDABLE ES DERIVAR EL PACIENTE A UNA UNIDAD DE HEMATOLOGÍA DESDE DONDE LO DERIVARÁN SI CORRESPONDE A UN CENTRO DE HEMOFILIA DEL SSNS SI EL PACIENTE SE QUIERE ACOGER AL PLAN GES (FONASA) ( VER SECCIÓN HEMOFILIA).**

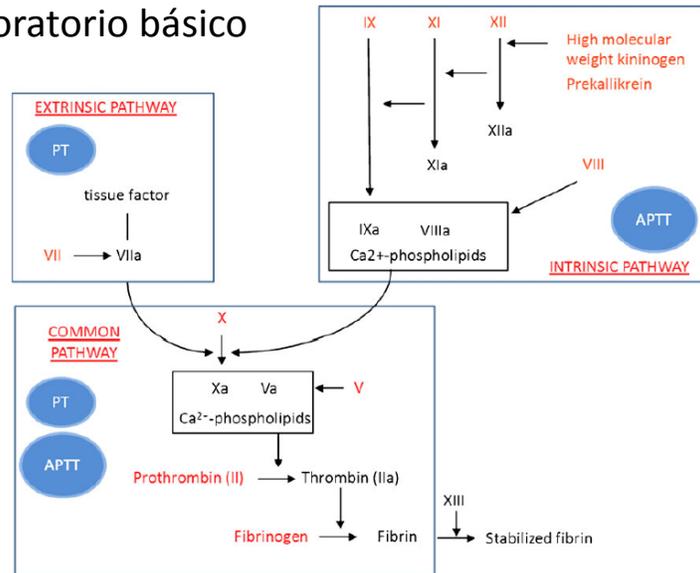
5. Si la historia proporciona antecedentes de hemorragias cutáneo-mucosas: hematomas, equimosis, gingivorragias y sobretodo epistaxis ,y las plaquetas están normales habría que pedir *F vW*. AL IGUAL QUE EN EL PUNTO 4 LO MEJOR SERÍA DERIVAR EL PACIENTE A HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA DESDE DONDE LO DERIVARÁN A UN CENTRO DE HEMOFILIA

6. Si todo lo anterior resulta normal habrá que solicitar la determinación de otros factores de coagulación o un estudio de función plaquetaria, lo cual es tarea de los hematólogos.

**RECORDAR QUE HEMOFILIA A y B están en el GES.**

En la figura 4 aprovechando el modelo de la cascada se explican el T P y el TTPA.

## Laboratorio básico

**Figura4**

El T de P mide la vía extrínseca: detecta déficit de F VII como también de la vía común: F X(Stuart),V(lábil),II (protrombina) es poco sensible, F I (fibrinógeno) solo se altera con déficit importante

El TTPA mide la vía intrínseca y la vía común: detecta déficit de F VIII (Hf A),FIX( Hf B), F XI (Hf C o Christmas), FvW( von Willebrand), F V,X,II,I ( disfibrinogenemia o déficit de fibrinógeno).

En el algoritmo mostrado en la figura 5 demuestra los pasos a seguir para llegar a un diagnóstico preciso en las alteraciones de la hemostasia

Algoritmo diagnóstico de trastornos de coagulación según laboratorio básico

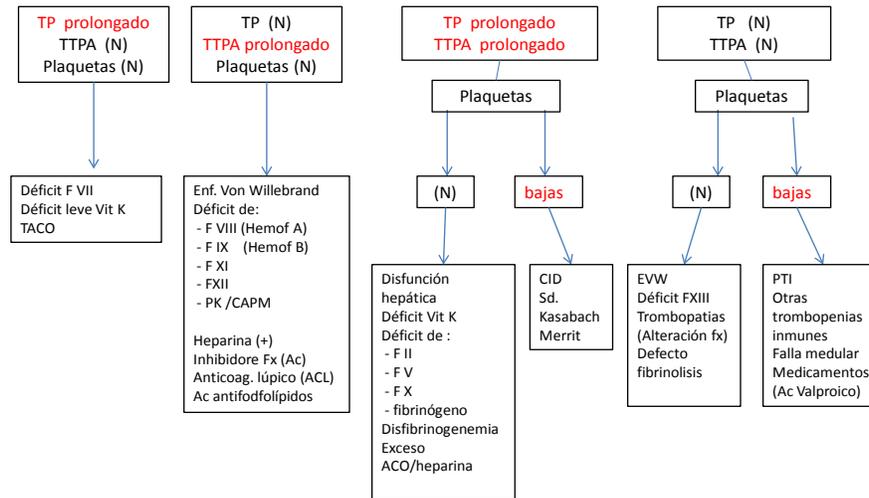


Figura 5

El algoritmo analiza las posibilidades diagnósticas con los exámenes basales( Figura 4):

*Si el TP está prolongado y el TTPA y plaquetas normales hay que enfocar el diagnóstico a déficit de FVII y o déficits de factores dependientes de la vit K.*

*Si el TP es normal y el TTPA prolongado y el recuento de plaquetas es normal puede indicar déficit de F VIII (Hf A), F IX (Hf B), F XI (Hf C), F XII (cuyo déficit no da problemas de hemorragias). También se prolonga si hay anticoagulantes patológicos: Anticuerpo lúpico, AC antifosoflípidos y/o heparina y si hay disfibrinogenemia o déficit de fibrinógeno. También EvW en los casos con FvW muy bajos o levemente alterado o normal cuando el nivel del FvW no está muy alterado.*

*Si el TP y el TTPA están prolongados, pero las plaquetas son normales puede indicar disfunción hepática con déficit de F dependientes de la vit K, disfibrinogenemia o déficit de fibrinógeno, F anticoagulantes circulantes y/o heparina.*

*Si el TP y TTPA están prolongados y las plaquetas disminuidas hay que pensar en una Coagulación diseminada o en hemangioma gigante tipo Kassabach-Merrit el cual es muy evidente en el examen físico. Se debe complementar con estudio de fibrinolisis: productos de degradación de la fibrina(PDF) y estudio del dímero D.*

*Si el TP, TTPA y las plaquetas están normales y hay hemorragias tipo hemostasia primaria hay que pensar en E de vW (von Willebrand), o trombocitopatías, o déficit de F.XIII( estabilizador de la fibrina), o un problema de fibrinolisis.*

*Si el TP, TTPA son normales y el recuento de plaquetas está disminuido hay que pensar en PTI ( púrpura trombocitopénico inmune) o en Trombocitopenias secundarias a patologías hematológicas o a drogas.*

## **FIBRINOLISIS**

La fibrinólisis es un mecanismo fisiológico que remueve y convierte la fibrina, insoluble y depositada en los vasos sanguíneos a consecuencia de la coagulación detallada en la sección anterior, en productos solubles que se denominan productos de degradación de la fibrina(PDF ).

El sistema fibrinolítico está constituido por plasminógeno(PL) que sintetiza el hígado y circula en el plasma. Este sistema está regulado por varios factores inhibitorios que no detallaremos ya que es materia del especialista.

La fibrina una vez cumplida la misión de ocluir la brecha vascular es por sí misma un cofactor para su propia destrucción y estimula la secreción por parte del endotelio vascular del factor tisular de activación del plasminógeno (FTaPL) . Se forma un complejo entre la fibrina con el PL que llevan a la formación de plasmina que es una proteasa.

La plasmina actúa lisando la fibrina segmentándola en pequeños fragmentos: fragmentos X,Y ,D y E. En el laboratorio se pueden detectar y se los denomina productos de degradación del fibrinógeno: PDF. El dímero D es una fracción de estos monómeros de fibrina .

A su vez hay numerosos factores que regulan este proceso tanto plasmáticos como de leucocitos circulantes( neutrófilos y monocitos) que no se detallarán ya que no es el propósito de este Cuaderno.

En forma patológica la fibrinólisis se observa en el síndrome de coagulación intravascular diseminada( CID). ( ver más adelante).

## INHIBIDORES NATURALES DE LA COAGULACIÓN

Además del sistema fibrinolítico existen inhibidores fisiológicos o naturales del proceso de la coagulación que permiten el control de la hemostasia.

**Tabla 1**

<b>Factores inhibidores</b>	<b>Proteasas inhibidas</b>
F.Antitrombina (co factor de la heparina)	XIIa, XIa, Xa, Trombina, Kalecreína Plasmina
F.inhibidor de la plasmina	XIIa, XIa, Kalecreína, Plasmina, Trombina
F.inhibidor tisular	VIIa/ F.tisular
Proteína C	Va, VIIIa, inhibidor de la activación plasminógeno
Proteína S	Va, VIIIa
Inhibidor de Proteína C	Proteína Ca

No se darán mayores detalles. El propósito de mostrar esta tabla es la demostración de que la hemostasia es un proceso muy complejo en que intervienen factores procoagulantes, sistema fibrinolítico y factores anticoagulantes fisiológicos que interactúan entre sí regulando la coagulación y la eliminación del coágulo de fibrina.

Cualquiera falla del equilibrio ya sea por fallas congénitas o factores exógenos adquiridos de cualquiera de estos mecanismos lleva a las hemorragias o a las trombosis.

# TRASTORNOS CONGÉNITOS DE LA COAGULACIÓN

## HEMOFILIA A y B

Dr. Lautaro Vargas P., Dra. Daniela Álvarez H., Dra. Paulina Quijarro S.

La hemofilia(Hf) es una enfermedad de herencia ligada al sexo. La más frecuente es la hemofilia A descrita por primera vez en 1803 por Otto, aunque ya en el siglo II se mencionaba en el Talmud babilónico *Yemamoth* que describe la decisión del rabino Judah que el hijo de una madre cuyos tres hijos previos habían fallecido de hemorragia por circuncisión podría ser excluido de este rito religioso.

El nombre de hemofilia deriva del griego ( *haima*= sangre) y *philein*= amar) un poco inapropiado en esa época y fue utilizado por primera vez en 1828 por Hopff.

En el año 2004 la Hemofilia se incorporó al GES y en el año 2006 el MINSAL editó una guía clínica que se volvió a editar en 2013 y que está disponible en el sitio web del MINSAL( ver figura 6). Se creó una red de 32 centros para niños y adultos y 2 centros de referencia nacional en Santiago. Hay 1700 personas registradas( niños y adultos) y el MINSAL importa 2,9 U I de liofilizados por paciente.

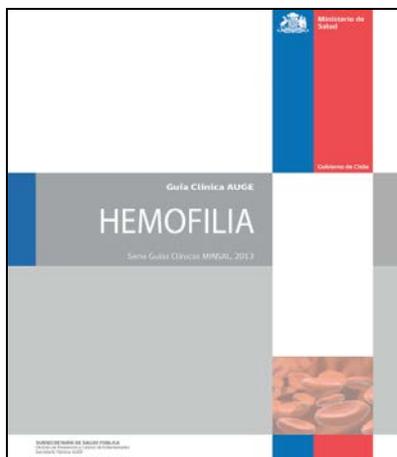


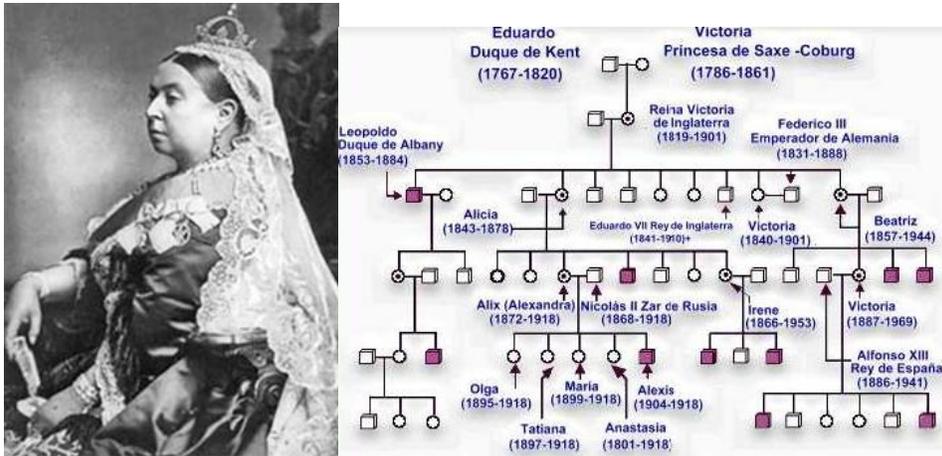
Figura 6

Con la realización de este programa ha cambiado radicalmente la sobrevida y sobre todo la calidad de vida de los hemofílicos en Chile. Como es un programa GES se debe aplicar tanto en los afiliados de FONASA (SSNS) como en los afiliados a ISAPRES. Este programa

cuenta con el apoyo de la Fundación Internacional de la Hemofilia. También se realizan periódicamente actividades de capacitación para los médicos y enfermeras involucrados.

La hemofilia (H) A es causada por un déficit cuantitativo del F VIII ( factor antihemofílico) y la H B por déficit de F IX. La incidencia es de 1 caso x 10000 RN varones (H A) y 1 caso por 30000 RN varones para la H B. Ambos factores se ubican en el cromosoma X, por lo que la(s) Hf tiene una herencia ligada al sexo. Alrededor de un 30% no tiene antecedentes familiares debido a una mutación *de novo* . Hay que hacer notar que un porcentaje de mujeres portadoras tienen < de 40% de actividad del FVIII y/IX y pueden padecer de síntomas como Hf leve ( ver más adelante).

Es clásico referirse a la Hf de las casas reales del siglo XIX en que la reina Victoria (figura 7) de Inglaterra era portadora de hemofilia A. El enfermo más famoso fue el hijo Alexei del zar Nicolás de Rusia que se había casado con Alexandra, portadora de Hf y nieta de la reina Victoria . (ver figura 8)



**Figura 7** Reina Victoria **Figura 8** Genealogía de la Reina Victoria y las casas reales europeas

Rasputín un monje ruso influenció mucho a los zares ya que pretendía tener la solución terapéutica para el niño Alexei. Otro caso real famoso fue el príncipe de Asturias Alfonso hijo del rey Alfonso XIII que se había casado con una nieta de la reina Victoria (ver figuras 8) y que murió a los 33 años por hemorragia interna debida a un accidente automovilístico.

*Después de estos casos nadie se atrevió a casarse con el resto de las nietas de la Reina Victoria.*

## ¿CÓMO SOSPECHAR UNA HEMOFILIA?

Como se detalló en la primera sección "aproximación al niño que sangra":

- Preguntar si hay antecedentes de Hf en la familia, sobre todo en las personas de sexo masculino: hermanos, tíos, primos, abuelos de la línea materna. Como ya se mencionó casi un tercio no tiene estos antecedentes y constituyen *casos de novo*.
- Preguntar por las características de las hemorragias en los pacientes sospechosos de tener Hf : *hemorragias espontáneas y/o desproporcionadas en relación a traumatismos. Hemartrosis espontáneas o por traumatismos leves.*

En el RN : Los RN con Hf tienen una alta frecuencia de hemorragia intracraneana (83,5-10%) que por lo tanto es un 40 a 80% mayor que la de la población general. Se debe realizar TC/Ecografía en todos los RN con sospecha de hemofilia que hayan tenido parto laborioso y prolongado o cuando se haya usado fórceps o *vacuum, que por lo tanto no deberían usarse si se conoce que la madre es portadora de Hf y preferir una cesárea si hay problemas en el proceso del parto.*

Para el diagnóstico y certificación se debe tomar una muestra de cordón con citrato, centrifugar y congelar el plasma a -70°. Enviar el estudio inicial a centro de referencia nacional ( H Roberto del Río para los niños). Hay que recordar que el F IX es vitamina K dependiente y por ello sus valores están debajo de lo normal hasta el 6º o 9º mes de vida. En el RN con alta sospecha de Hf se deben evitar punciones intramusculares o venosas. La vitamina K debe administrarse por vía oral y las inmunizaciones por vía subcutánea. Si se debe realizar circuncisión( por motivos religiosos) debe postergarse hasta que el diagnóstico esté confirmado para la preparación del caso por un hematólogo. Si se debe practicar por motivos médicos tomar las precauciones correspondientes con la ayuda de un hematólogo.

- Son hemorragias características en el período de lactante: *los hematomas de la frente o cara, hemorragias de la boca causadas por traumatismos en el corral(ver figura 9).*
- En el preescolar que ya camina y corre aparecen: *equimosis ,hematomas y hemartrosis de las grandes articulaciones( rodillas ,tobillos, codos)* llamando la atención que todas estas hemorragias son *desproporcionadas al traumatismo*. En los niños con Hf grave la *gran mayoría no tienen antecedentes de traumatismo, se producen espontáneamente o por traumatismos leves que pasan desapercibidos.*
- En el preescolar o escolar con Hf moderada o leve puede aparecer como primer signo de sospecha o alarma: *alveolorragia por cambio dental o extracción dentarias o después*

*de operaciones menores :circuncisión por fimosis, por ejemplo ( lo que sucedía hasta hace algunos años en que el cirujano y/o anestesista no hacían una buena anamnesis o no solicitaban exámenes preoperatorios).*

- A cualquier edad los episodios de *hemorragia exagerada, hematosis, hematomas y equimosis desproporcionadas al traumatismo o ausencia de éste.*

- Algunos casos presentan *hematuria silenciosa*. Los exámenes corrientes ( Rx o ecografía abdominal) resultan normales y el caso se califica de hematuria sin causa aparente.

-Finalmente hay que tener presente que algunas "niñas portadoras de hemofilia" no diagnosticadas pueden presentar niveles de F VIII bajo lo normal y pueden comportarse como H leves y en la adolescencia pueden tener menstruaciones abundantes, metrorragias y sangrados post parto.

### ***¿COMO CONFIRMAR UNA HEMOFILIA?***

Se debe derivar el caso al Centro de Referencia Nacional que para los niños es el Laboratorio de Hemostasia del H.Roberto del Río. Antes de ello si el Hospital cuenta con un laboratorio certificado se deben realizar los siguientes exámenes:

-Hemograma y recuento de plaquetas

-TTPA ( tiempo de tromboplastina activado)

-Tiempo de Protrombina

-Determinación de la actividad de F VIII y/o F IX. Este examen debe ser refrendado en el centro de referencia.

### ***LO QUE NO SE DEBE HACER SI HAY SOSPECHA FUNDADA DE Hf.***

- Tiempo de Sangría de Ivy, Duke

- No prescribir antifibrinolíticos en caso de hematuria

- La extracción de sangre debe realizarse de una vena que se pueda comprimir fácilmente, ***NUNCA DE UNA VENA YUGULAR***

Actualmente se clasifican clínicamente las Hf, según la gravedad, en tres grupos y tienen una directa relación con el nivel de Factor VIII o F IX el cual no varía con la edad y es igual en todas las generaciones.

### ***HEMOFILIA LEVE.***

Cuando el nivel del F VIII o F IX es > de 5% de actividad. Estos pacientes pueden ser asintomáticos. En muchas ocasiones al no haber antecedentes se los descubre por exámenes preoperatorios o por sangrado después de una intervención o accidente. Algunos presentan equimosis y a veces epistaxis. También presentan alveolorragias post extracción dentaria. Se diagnostica con el TTPA que está siempre alterado y se prolonga de acuerdo con la dosificación de la actividad del F VIII que puede variar entre 5 a 40%.

Algunas portadoras mujeres pueden tener un FVIII algo menor de 40%

### ***HEMOFILIA MODERADA.***

Presentan un nivel de F VIII o F IX entre 1 a 5%. Los síntomas se inician en edad preescolar o escolar en que presentan hematomas intensos después de traumatismos no tan importantes o pueden presentar hemartrosis de rodillas, tobillos, codos. Al igual que en Hf leve si no tienen un diagnóstico pueden tener importantes hemorragias después de extracciones dentarias y/o intervenciones quirúrgicas.

### ***HEMOFILIA GRAVE.***

Son pacientes con un nivel < de 1% de F VIII o F IX. En ellos las hemorragias pueden producirse espontáneamente o por traumatismos muy leves. La enfermedad se hace evidente ya desde el RN: grandes céfalo hematomas, onfalorragia, hematomas en sitios de punción (profilaxis con vit.K o BCG) y a veces hemorragias intracerebrales si el parto fue dificultoso. En el lactante son típicas los hematomas importantes de la frente, cara, encías por golpes en el corral.(ver figura 9) Cuando el niño empieza a gatear y más aun al caminar comienzan los hematomas y las hemartrosis que corresponden entre el 60% a 80% de todos los tipos de hemorragias que sufren estos pacientes. También se les produce hematomas después de las vacunaciones.



**Figura 9**

Las HEMATROSIS ocurren espontáneamente o después de un traumatismo menor. Los niños sienten importante dolor con impotencia funcional y poco tiempo después aumento de volumen caliente y el niño busca una posición "viciosa" antiálgica que le produzca menor dolor. Si la hemartrosis no se trata a tiempo se produce una inflamación de la membrana sinovial y neoformación de vasos sanguíneos lo que hace a la articulación afectada más proclive a que la hemartrosis se repita. Con ello se produce un círculo vicioso que antes de los tratamientos actuales llevaba a una artropatía con deformación de la articulación, atrofia muscular por desuso y a veces la articulación anquilosada quedaba en una posición que impedía el buen uso de la articulación lo que a la larga producía una invalidez importante. ( ver figuras 10 y 11).

*En la actualidad esto no debería ocurrir ya que el GES proporciona protección segura a todos los pacientes con Hemofilia A o B lo largo del país( ver Guía Clínica del Minsal).*



***Figuras 10 y 11***

Los HEMATOMAS mal tratados también pueden producir COMPRESIÓN NERVIOSA ,por ejemplo del nervio cubital que puede conducir a la deformación de Volkmann :mano en garra. La compresión del nervio tibial puede dejar como secuela un pie equino.

Otra complicación que se veía antes era el SEUDOTUMOR HEMOFÍLICO en que al encapsularse el hematoma sigue el aumento de volumen por sangrado continuo y se puede producir erosión de un hueso vecino a tal punto que a veces era necesaria la amputación de la extremidad. **SE VUELVE A REPETIR ESTA COMPLICACIÓN NO DEBE PRODUCIRSE EN NUESTRO PAÍS**

Otras hemorragias que constituyen una emergencia:

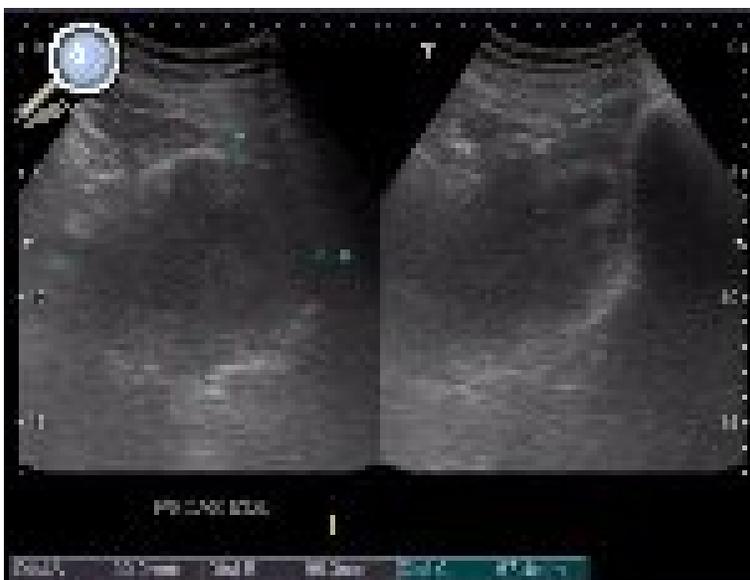
***Hemorragia cerebral***

Es de la mayor gravedad y constituía anteriormente la principal causa de muerte. A veces no guarda proporción con la intensidad del traumatismo. Hay que sospecharla si aparece algún síntoma de hipertensión endocraneana: cefalea persistente, náuseas, vómitos, alteración de la conciencia. *Frente a la sospecha se debe realizar tratamiento y después exámenes de imágenes.*

***Hemorragia del psoas***

Se caracteriza por dolor abdominal importante en la fosa ilíaca que puede confundirse con apendicitis aguda,( en casos de hemorragia del psoas derecho) ya que puede presentar Blumberg positivo, vómitos. Teniendo presente el antecedente de hemofilia diagnosticada se puede confirmar con una ecografía. Es frecuente la flexión antiálgica de la extremidad homolateral. Otro diagnóstico diferencial es la artritis de cadera pero en esta hemorragia no se presenta dolor a la rotación de la extremidad. *El hematoma del psoas puede ser de gran magnitud y comprometer la volemia.*

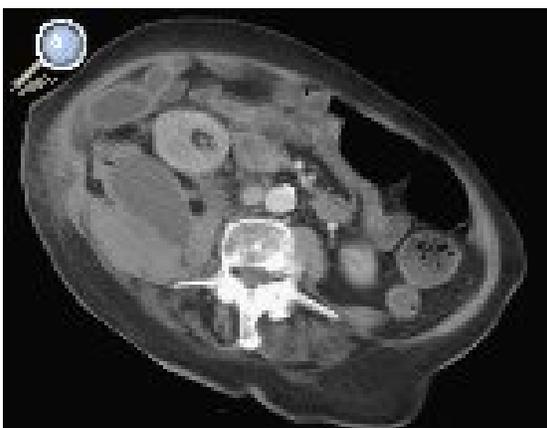
*( ver figuras12 y 13 )*



**Figura 12**

**Ecografía que demuestra hematoma psoas ilíaco izquierdo**

**tomado de Canelles et al Rev. Española de Traumatología 2010**



**TC Figura13 hematoma psoas y cuadrado derecho Canelles ya citado**

### ***Hemorragia orofaríngea***

Cualquier traumatismo en esta zona *provoca* una importante hemorragia del piso de la boca o de las amígdalas además de la hemorragia intensa el peligro es la obstrucción de la vía aérea( ver figura 14).



Figura 14

### **TRATAMIENTO**

Hasta la década del 50 se usaba plasma fresco congelado. El inconveniente de esta terapia era que se necesitaban grandes cantidades que a veces provocaban problemas de hipervolemia, ya que un mL solo posee 1 U I de F VIII. En la mitad de los 60 Judith Pool descubrió accidentalmente el crioprecipitado del plasma fresco congelado que se guarda a - 18º y al descongelarlo a 1-4º notó un precipitado blanco que al examinarlo demostró que era muy rico en F VIII. Este hallazgo constituyó un importante avance porque desapareció el problema de la cantidad a transfundir (1 crioprecipitado contiene 80 z 120 U I de F VIII en 15 ml de plasma).

Con las investigaciones del DNA recombinante en la década del 80 se logró producir liofilizados del F VIII y F IX que se fueron perfeccionando. Actualmente son seguros ,no tienen virus (VIH, hepatitis, HTVL) y son de fácil uso. (Los primeros provocaron VIH en varios países: París y también en el H R Río en Chile.)

Afortunadamente en el 2004 se instituyó a las Hf como enfermedad GES. ***ESTO HA CONSTITUÍDO UN GRAN AVANCE EN EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON HEMOFILIA DE NUESTRO PAÍS Y SIN DUDA UNA MEJORÍA DE LA SOBREVIDA Y DE LA CALIDAD DE VIDA DE LOS 1500 PACIENTES ADULTOS Y NIÑOS REGISTRADOS.***

El próximo paso en las décadas siguientes probablemente será la terapia génica.

Como ya se mencionó existen 2 laboratorios de referencia y 52 centros a lo largo del país a cargo de hematólogos y/ o médicos capacitados en el tema de la hemofilia así como enfermeras y tecnólogos médicos que forman el equipo de estos centros.

Pocos años después se extendió el programa introduciendo el tratamiento profiláctico primario y secundario lo que también es un gran avance para impedir las sinovitis y artropatía hemofílica por la repetición de las hemartrosis en la misma articulación (*locus minore resistentiae*).

La profilaxis primaria continua se indica antes que aparezca el daño articular y comienza antes o después de la primera hemartrosis en el < de 2 años : hay evidencia nivel 1 que el tratamiento profiláctico evita además el desarrollo de inhibidores y ayuda a prevenir hemorragias de riesgo vital.

Se parte con una dosis a la semana y según necesidad se puede llegar a la frecuencia *full* de tres veces a la semana.

La discontinuación de la profilaxis es a los 15 años.

La inclusión de este programa es:

- 1) H grave. niño < de 2 años
- 2) H grave en un niño muy inquieto que presente múltiples hematomas en la cabeza
- 3)H grave posterior a una hemorragia cerebral en el período de RN

Los criterios de exclusión:

- 1) Negativa de los padres
- 2) Incumplimiento del programa, irresponsabilidad, falta de adhesividad. Curiosamente los pacientes con Hf tienen este problema que no ocurre en los pacientes con cáncer.

**NOTA:**

**LA Hf A Y Hf B TIENEN SIMILARES CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO.**

A modo de información se discuten las dosis de Factores VIII y IX

**DOSIS DE F VIII Y FIX** .La dosis se calcula con la fórmula nivel de FVIII deseable - FVIII del paciente por kg de peso / 2 y para el F IX lo mismo sin división .

	Nivel Plasmático deseado		duración
Hemorragia digestiva grave	80-100%	F VIII y IX	c/8-12 h ( 1 a 3días) y C/24h
Hemorragia cerebral o TEC	80-100%	F VIII y IX	idem
Hemorragia boca,fauces	60-80%	F VIII y F IX	c/8-12h y luego C/24h
Hemorragia iliopsoas	60-80%	F VIII y F IX	c/8-12 y luego c/24 h
Hemorragia dental	30-40%	F VIII y F IX	c/12-24h hasta resolución
Hematomas superficiales	30-40%	F VIII y F IX	idem
Hemartrosis	30-40%	F VIII y F IX	idem objetivada x eco

La duración y las dosis de ataque dependen del tipo de hemorragia. Al comienzo con mayor frecuencia y luego c/24 h hasta la resolución completa de la hemorragia.

**OTROS DETALLES** : consultar guía clínica MINSAL : drogas adyuvantes: DDAVP, ácido Tranexámico, que es un antifibrinolítico,que no debe usarse en las hematurias

**Inhibidores de la coagulación** : anti F VIII o F IX. En un porcentaje bajo aparecen AC contra los FVIII y/o FIX lo que constituye un serio problema.

**Uso de *bypass* de la coagulación** : F VII a recombinante y / o CPA ( complejo protrombina activado) recombinante. Uso excepcional, ya que paradójicamente la profilaxis disminuye la aparición de AC anti F VIII o IX.

#### **RECOMENDACIONES A LOS PADRES Y PACIENTES**

1. Ante cualquier traumatismo acudir a un centro hemofílico y si es festivo a un SUI haciendo ver la condición de portar una Hf , el tipo y la gravedad de ella

2. Seguir al pie de la letra el plan de profilaxis

**3. Explicar a la familia la condición de portador y no culpabilizar de ninguna forma a la madre o abuela portadora. Si hay nuevos hijos varones descartar que presenten Hf haciendo los exámenes TTPA desde el período de lactante menor. Advertir al obstetra que el niño puede nacer con Hf.**

**4. Si el paciente requiere cirugía o de procedimiento dental : exodoncia por ejemplo, llevarlo al centro de H para planificar el plan profiláctico preoperatorio**

**5. Enseñar el lavado dental desde preescolar. Llevar al niño al dentista por lo menos c/6 meses para tratar caries incipientes incluso de dientes de leche y así evitar exodoncia.**

**6. Se pueden recomendar los siguientes deportes: caminata, excursionismo( con supervisión), natación ( sin piqueros), pesca, taichi.**

**No recomendables: acrobacia, alpinismo, boxeo, buceo, clavados, fisicoculturismo, lucha libre , motociclismo, rugby, yoga.**

**Es importante no ser tan aprehensivo si el niño cumple con la profilaxis. Tener actitud de supervisión y preventiva no exagerada.**

**Evitar el sobrepeso y la obesidad**

**7. Otro deportes podrían permitirse con supervisión y profilaxis por ejemplo ciclismo, fútbol aficionado, basketball. Establecer en cada niño riesgo versus beneficios sociales y de autoestima. ( ver GUÍA)**

**8. Avisar el diagnóstico de Hf en la escuela Si el niño está con programa de profilaxis no debería tener problemas.**

**9. Los niños hemofílicos deben recibir todas las vacunas las que deben colocarse subcutáneas.**

## ENFERMEDAD de von WILLEBRAND

Dr. Lautaro Vargas P., Dra. Daniela Álvarez H., Dra. Paulina Quijarro S.

Es la enfermedad congénita de la coagulación más frecuente y a diferencia de la Hf es generalmente autosómica dominante. Fue descrita Erik von Willebrand en 1926 cuando cumplía su labor como médico rural en las islas finesas Aaland en el golfo de Bostnia en donde había un *cluster* de enfermos que sangraban de epistaxis y especialmente adolescentes mujeres cuando les venía la menarquía y luego seguían con metrorragias o menorragias muy intensas con riesgo vital. Por muchos años se le llamó pseudoemofilia porque algunos enfermos se parecían a la Hf pero eran muy diferentes en la herencia.

Las investigaciones de esta enfermedad especialmente desde los 60 han hecho un gran aporte en entender mejor la hemostasia en general y la hemostasia primaria en particular ( ver más adelante).

Cifras internacionales estiman que un 1% de la población presenta esta enfermedad y otras encuestas en 125 casos por millón <15 años, una cifra parecida a todos los cánceres infantiles.

El F von Willebrand( FvW) es una gran proteína plasmática multimérica que hace de puente en la adhesión de la plaqueta a la brecha vascular producida por un traumatismo. Protege y estabiliza el F VIII y es su transportador. Esta propiedad explica que algunos casos de E F vW ( aquellos con una gran disminución del F vW) se puedan confundir con la Hf. Es almacenado en los gránulos  $\alpha$  de la plaqueta y en las células endoteliales o endocitos en los cuerpos de Wiebel Palade que también almacenan F VIII. El F vW es una proteína de fase aguda y aumenta con el estrés y con los cuadros infecciosos. Otros factores que influyen en el nivel de esta proteína son la raza, el grupo ABO de los GR( el grupo O tienen valores basales menores que el resto de los grupos). El gen que lo codifica está en el cromosoma 12. Existe normalmente una proteasa llamada ADAMST 13 que impide que se formen grandes multímeros del F vW y cuya ausencia explica el Púrpura Trombocitopénico Trombótico(PTT) que es muy raro en los niños.

El FvW participa en la HEMOSTASIA PRIMARIA al interactuar con las plaquetas uniéndose a ellas y además también se une al colágeno de la matriz subendotelial. Es un factor clave en las primeras fases de este proceso.

El FvW interactúa con:

- la glicoproteínas Ib de las plaquetas permitiendo la ADHESIÓN PLAQUETARIA

-la glicoproteína IIb/IIIa de las plaquetas produciendo estabilidad de la adhesión plaquetaria y dando paso a la AGREGACIÓN PLAQUETARIA

-con el f VIII estabilizándolo e inhibiendo la proteólisis por la proteína C

- con la matriz subendotelial, se une al colágeno lo que da ESTABILIDAD A LA ADHESIÓN Y AGREGACIÓN PLAQUETARIA

### **CLÍNICA DE LA EvW**

La mayoría de estos pacientes presentan hemorragias mucocutáneas, generalmente leves a moderadas. *Los pacientes presentan epistaxis, gingivorragias y mayor propensión a las equimosis y a veces hematomas En las adolescentes son frecuentes las menorragias..* Son pocos los pacientes con hemorragias graves de riesgo vital como la hemorragia cerebral o la digestiva. Las hemartrosis ocurre infrecuentemente y se agrupa en un tipo de pacientes que también hacen hemorragias graves. Los pacientes pueden aumentar sus síntomas siendo la epistaxis el más frecuente, cuando toman analgésicos tipo aspirina o antiinflamatorios no esteroideos. También sangran cuando se les realiza un procedimiento quirúrgico : amigdalectomía, circuncisión o después de una extracción dental. Esto se produce porque a veces los exámenes preoperatorios corrientes están normales. Esto valida nuevamente el valor de la anamnesis: historia familiar y personal de hemorragias (epistaxis),hemorragias genitales en las mujeres : menorragias entre el 5 a20%. En el examen físico buscar equimosis en el tronco.

### **LABORATORIO**

Solicitar laboratorio básico: recuento de plaquetas, T P, TTPA, no siempre orienta ya que el TTPA puede estar normal o ligeramente alterado dependiendo del nivel de F vW. Sirven para descartar otros trastornos de la hemostasia.

El T de sangría de Ivy generalmente está prolongado.

Para confirmar esta coagulopatía es necesario realizar estudios más específicos que solo se realizan en algunos laboratorios especializados: centro de referencia HRR en Santiago. También en el laboratorio de la U Católica. A modo de información:

1.Cuantificación del F vW antigénico( F vW:Ag)

2. Evaluar la función del F vW con el cofactor ristocetina(FvW:RCo)

3. Evaluar la función del F vW con la unión con el colágeno(FvW: C)
4. Determinación de F VIII
5. Estudio de los multímeros del FvW. Si está alterada se clasifica como E vW tipo 2
6. Prueba de la agregación plaquetaria por ristocetina (RIPA)
7. Prueba de la unión del F VIII a FvW.

### ***CLASIFICACIÓN DE LA E vW.***

Actualmente se describen tres grupos principales:

**GRUPO 1.** En este grupo el FvW está levemente disminuido. Tienen síntomas leves. Responden a la desmopresina intranasal (DDAVP) .También las menorragias pueden controlarse. Los niveles de actividad del FvW son variables. Un nivel <de 20 UI probablemente será causal de síntomas. Es la forma más frecuente.

**GRUPO 2.** En este grupo existen defectos cualitativos del FvW. Los síntomas son más graves que en el grupo 1. Hay varios tipos que solo nombraremos sin detallar:

**2 A:** ausencia de polímeros de alto peso molecular : menos frecuente

**2B:** aumento de la interacción del FvW con las plaquetas. *Se asocian con trombocitopenia.* El RIPA está aumentado.

**2 M:** tienen un pattern de multímeros normal, pero hay disminución de la adhesión del F vW a las plaquetas y al colágeno

**2 N:** tienen disminuida la unión con el F VIII. Esta variante se puede confundir con una Hf leve y *requiere una prueba de ELISA de unión de ambas proteínas*

Este grupo a veces responde al DDVAP. Si hay respuesta pobre se debe recurrir a transfusión de plasma o crioprecipitado.

**GRUPO 3.** Hay un déficit importante del F vW < 1%. No responden al DDVAP. Sólo a transfusión de plasma o factores con F vW . Es bastante rara. Se comporta casi como una Hf grave.

**TABLA 2****DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE HEMOFILIA A y E vW**

	Hf	E vW
Principal hemorragia	Hemartrosis	Equimosis y Epistaxis
Distribución sexual	Hombres	Hombre= mujeres
Factor deficiente	F VIII	F vW
Cromosoma	X	12
Función	F coagulación	adhesividad plaquetaria
AC inhibidores	14-25%	raro
T sangría	normal	prolongado
TTPA	prolongado	Normal o prolongado
F VIII	disminuido o <1%	en el límite o disminuido
F vW Ag	N o A	Disminuido o ausente
F vW :CoR	N o A	Disminuido o ausente
F vW multímeros	N o A	N o anormal

N: normal, A: aumentado

De Nathan , Oski Hematology 1998.

**TRATAMIENTO.**

La desmopresina o DDAVP y los concentrados en F vW son los indicados.

El DDAVP ,al igual que en la Hf leve, produce aumento del F VIII y F vW en 2 a 5 veces por liberación desde las células endoteliales. 0,3-0,4 mg/kg vía intranasal, subcutánea, intravenosa. Tiene efecto de taquifilaxis ( por agotamiento de los depósitos) y solo actúa por 2 a 4 días. No debe administrarse en < 2 años por efecto antidiurético. Cuando se

usa repetidas veces se debe restringir uso de líquidos. Su utilidad es en la E vW tipo 1, variable en la de tipo 2 ( debe probarse) y ninguna utilidad en el tipo 3.

Cuando no hay efecto con el DDAVP se deben usar preparados con F VIII /FvW. Antes se usaba el crioprecipitado.

Los medicamentos antifibrinolíticos son muy útiles en sangrado de mucosas ( ácido tranexámico y/o epsilon aminocaproico)

### ***E VW ADQUIRIDA.***

Raras veces se puede observar en el tumor de Wilms, enfermedades autoinmunes como lupus, y en enfermedades linfó o mieloproliferativas

## **OTRAS ALTERACIONES CONGÉNITAS DE FACTORES DE LA COAGULACIÓN.**

Son bastante raras y materia del hematólogo. Por ello no se tratan en estos Cuadernos.

( déficit de F I (fibrinógeno), F II ( protrombina), F V ( lábil), FVII( estable), F X (Stuart ), F XI( antihemofílico C), F XIII ( estabilizador fibrina).

*Es aconsejable que ante una sospecha de un factor congénito de la coagulación el pediatra general realice una interconsulta a Hematología Infantil.*

## ALTERACIONES ADQUIRIDAS DE LA COAGULACIÓN

### COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA (CID)

Dr. Lautaro Vargas Pérez

El síndrome de la CID en el niño es siempre secundario a múltiples causas de instalación aguda. En el CID existe una activación intravascular de la coagulación produciéndose una activación de la procoagulación y poco después de la fibrinólisis. Consecuencia de ambos procesos se producen fenómenos hemorrágicos y trombóticos de la microcirculación que causan daño orgánico en numerosos órganos.

Las principales causas aparecen en la tabla 3

#### TABLA 3

##### Causas del Síndrome CID

- **Infecciones** : meningococemia, sepsis bacterianas Gram- - (*haemophilus, salmonella*), Gram +( *streptococcus* grupo B), virus ( CMV, varicela, hepatitis), protozoos(malaria)
- **Neoplasias**: raro en el niño a excepción de la leucemia promielocítica(M3), leucemia mieloide M4 y M5, neuroblastomas diseminados.
- **Traumatismos(injuria tisular)**: quemaduras extensas, politraumatismos graves con embolías grasas, TEC masivo.
- **Necrosis tisular**: pancreatitis aguda, hepatitis con falla hepática fulminante
- **Hemolisis masiva**: transfusión incompatible ABO
- **Hemangiomas gigantes**: Kassabach -Merrit\*  
\*CID crónica y localizada el diagnóstico es evidentes a menos que el hemangioma esté oculto.
- **Micoangiopatías graves**: SHU severos
- **Alteraciones trombóticas hereditarias**: déficit homocigoto Proteína C

- **Miscelánea:** rechazo severo injerto vs huésped, Kawasaki, enfermedades colágeno vasculares, infusión de complejo protrombínico activado.

Adaptado de Nathan, Oski Hematology of Infancy and Childhood, 2010.

En Pediatría prácticamente el 95% de las CID se produce a consecuencia de sepsis graves. Afortunadamente una escasa proporción de sepsis presenta esta complicación. Se observa también en el RN .

### ***Fisiopatología.***

En la CID se combinan 4 procesos fisiopatológicos simultáneos: a) aumento de la generación de la trombina, b) supresión de los procesos de anticoagulación fisiológicos, c) activación y posteriormente alteración de los mecanismos de fibrinólisis y d) activación de los procesos inflamatorios. Todo este conjunto de fenómenos produce un depósito generalizado de fibrina en la microcirculación y consumo de plaquetas y factores de la coagulación. Consecuencia de ello se produce un síndrome hemorrágico importante. Se agrega el daño de la microcirculación producido por el depósito de fibrina lo que puede llevar a una falla o disfunción orgánica y shock.

### ***Clínica.***

Se produce una combinación de signos y síntomas propios del proceso de coagulación ( trombosis) y del consumo de factores de la hemostasia (hemorragias). Claramente predominan las hemorragias

#### **Hemorragias:**

Son típicas las hemorragias de los sitios de punciones venosas o sangrado en napa en las heridas operatorias. Pueden aparecer equimosis, petequias y hemorragias de las mucosas propias de la trombocitopenia. Hemorragias internas pueden comprometer el tracto gastrointestinal, SNC y otros órganos. Todo ello produce un cuadro muy grave potencialmente fatal.

El *púrpura fulminans* puede ser una complicación de la sepsis meningocócica o en otras infecciones : estreptococias y varicela. Se debe a un déficit *acentuado* de proteína S.

Se caracteriza por extensas lesiones hemorrágicas de la piel que tienden a hacerse bulosas ,confluentes y luego necróticas por las microtrombosis secundarias (ver figura 15).



Figura 15 ( tomada de Internet).

En la sepsis por meningococemia a veces se produce hemorragia suprarrenal por CID lo que provoca una insuficiencia suprarrenal aguda ( síndrome de Waterhouse-Friedericksen) lo que ensombrece aun más el pronóstico.

Rara vez puede presentarse *purpura fulminans* en el período de RN. Se trata de niños homocigotos con déficit de proteína C, y con menos frecuencia por déficit de proteína S. El déficit congénito de antitrombina III es incompatible con la vida y produce muerte *in utero*. Aparece a horas del nacimiento Presentan también frecuentemente trombosis renales. Este cuadro tiene una alta mortalidad.

Fenómenos trombóticos.

En la mayoría de los casos no son muy aparentes, sino que se pueden detectar por el daño de las trombosis en la microcirculación: insuficiencia renal, *distress* respiratorio agudo, insuficiencia hepática, disfunción cerebral. Es difícil distinguir lo que se debe al CID o al shock séptico, acidosis, hipoxia concomitantes. Rara vez se produce trombosis de vasos medianos: puede verse acrocianosis que puede llegar a necrosis y pérdida de falanges.

EL ESPECTRO SINTOMÁTICO DEL CID ES MUY AMPLIO: en algunos casos es muy manifiesto por la aparición de hemorragias y compromiso del estado general y se comprueba con el laboratorio. En otros casos las condiciones causales inducen a buscarlo y es posible comprobar alteraciones del laboratorio sin que existan síntomas o signos de hemorragia o trombosis. Es lo que se denomina CID encubierto. Existe una disfunción de la hemostasia que se alcanza a compensar.

En la CID manifiesta el laboratorio está alterado al igual que la clínica: hemorragias y disfunción orgánica pudiéndose controlar y compensar si la causa QUE LA ORIGINA SE PUEDE TRATAR EXITOSAMENTE.

### ***Laboratorio.***

No hay un test específico. El diagnóstico se funda al encontrar alteraciones de la hemostasia y signos de fibrinólisis que se manifiesta por la aparición de productos de degradación de la fibrina (PDF) en niños con patologías susceptibles a presentar CID. Es necesario repetir los exámenes ya que la CID es un proceso evolutivo. Y evaluar la clínica en conjunto con el laboratorio.

- **Tiempo de Protrombina(TP).** Entre el 50 a 75% está prolongado. Si hay falla hepática la proporción es mayor y la prolongación del TP es mayor.
- **TTPA.** Se encuentra prolongado en el 50%. En algunos pacientes está normal o incluso acortado por la presencia de factores de coagulación activados ( F X a)
- **Recuento de plaquetas.** La trombocitopenia siempre está presente y es bastante precoz, sin embargo en muchas infecciones sin CID también puede aparecer.
- **Fibrinógeno.** Como en la CID hay un consumo exagerado generalmente se encuentra hipofibrinogenemia. El fibrinógeno está elevado en sepsis y traumatismos importantes ya que es una proteína de fase aguda
- **PDF.** Su sensibilidad es de >de 80%. Indican fibrinólisis, pero pueden presentarse en el postoperatorio, en hematomas importantes, en pacientes con enfermedad hepática o renal. Los PDF pueden estar presentes en la fibrinólisis primaria ya que ésta ataca el fibrinógeno y también a la fibrina.
- **Dímero D.** Es un buen indicador ya que es aun más sensible que los PDF e indica que proviene de la fibrina.
- **Búsqueda de esquizocitos en el frotis sanguíneo,** pero en menor cantidad que en el SHU y en el PTT.

Hay otros exámenes más específicos ,pero que no todos los laboratorios realizan de rutina: Factor 1 + 2 de la protrombina, fibrinopéptidos A y B, medición de fibrina soluble que todavía no ha sufrido la acción del F XIII, disminución de FV,FVIII,FXIII.

El diagnóstico de CID se plantea en forma pragmática al encontrar una combinación de alteraciones de la coagulación medibles a través de los exámenes enunciados más arriba en algún caso que presenta una patología predisponente ( como ya se ha mencionado especialmente en casos de sepsis bacteriana grave).

Se ha recomendado realizar una puntuación (International Society on Thrombosis and Haemostasis) de los exámenes alterados: recuento plaquetario, prolongación de TP y TTPA, elevación de los PDF y/o Dímero D, nivel de fibrinógeno. Si la puntuación es > de 5 el diagnóstico es seguro y si es < sería sugerente y la medición debería repetirse

## **TRATAMIENTO**

**LO MÁS IMPORTANTE Y DECISIVO ES EL TRATAMIENTO DE LA PATOLOGÍA DE BASE.** En muchos casos la CID se resuelve en horas cuando hay una respuesta favorable a los antibióticos empleados. El uso de ATRA (ácido transretinoico) ha resuelto el problema de la CID de la leucemia promielocítica. En la CID encubierta no es necesario realizar ninguna intervención.

En los casos de CID no controlados es necesario **TRATAMIENTO DE APOYO:**

**REEMPLAZO DE FACTORES DE COAGULACIÓN.** No se ha confirmado que esta política sea perjudicial ("añadir leña a la hoguera"). Plaquetas( mantener un nivel de 50000 xmm<sup>3</sup>),Plasma fresco congelado, Crioprecipitado es útil si hay hipofibrinogenemia.

Sin embargo la indicación debe ser cuidadosa y se justifica cuando además del laboratorio alterado existen signos y síntomas clínicos. Lo razonable es mantener las plaquetas en  $50 \times 10^9/L$ ,fibrinógeno > 1 g, TP < que el doble de lo normal.

**ANTICOAGULACIÓN.** Como la CID es el resultado de la activación de la trombina se han ensayado tratamientos antitrombina como la heparina. Sin embargo no existe evidencia de la conveniencia de su uso en la sepsis. Sólo estaría indicada en dosis menores si hay fenómenos tromboembólicos evidentes como en el *pupura fulminans* o en isquemia de extremidades.

**REEMPLAZO DE FACTORES ANTICOAGULANTES FISIOLÓGICOS.** El plasma fresco congelado tiene estos componentes. En la actualidad existen preparados de Proteína C y es así que un protocolo fase III (PROWESS) ha demostrado una menor mortalidad en sepsis al usar este producto. Todavía faltan más estudios para lograr una evidencia concluyente. Hay consenso en que se debe mantener un nivel de plaquetas adecuado para que no aumenten las hemorragias.

## **OTRAS ALTERACIONES ADQUIRIDAS DE LA HEMOSTASIA**

### **Falla hepática.**

El hígado es el órgano que sintetiza numerosas proteínas que intervienen en la coagulación así como también factores que intervienen en el sistema fibrinolítico. Además interviene en la eliminación de factores de coagulación activados.

La falla hepática produce disminución de todos los factores de la coagulación con excepción del FVIII que es producido por las células endoteliales al igual que el FvW.

Es muy conocido la menor síntesis de los factores dependientes de la vit. K ( FII,VII,IX,X y proteína C,S,Z.) que además de estar disminuidos son disfuncionales por fallas en su biosíntesis. Lo mismo ocurre con el fibrinógeno ( disfibrinogenemias).

Las hemorragias en la falla hepática son diversas : equimosis ,gingivorragias, hemorragia digestiva( hematemesis y melena) por várices esofágicas. También se producen hemorragias después de procedimientos invasivos, como biopsia hepática.

A veces también se produce CID ( ver sección correspondiente). El F VIII está normal o aumentado lo que sirve para descartar la CID. Sin embargo ambas condiciones pueden coincidir.

El examen más importante para medir las alteraciones de la hemostasia es el TP. También es importante la comprobación de disfibrinogenemia lo que es frecuente en la patología hepática y se debe a una disfunción de la síntesis del fibrinógeno.

El tratamiento debe enfocarse a tratar los episodios hemorrágicos ya que mantener una hemostasia normal con terapia de reemplazo es imposible por problemas de volumen.

Lo más común es usar PFC, a veces desmopresina que aumenta el FvW y FVIII, Vit K si la falla es por atresia biliar.

El trasplante hepático es la solución ,pero requiere una preparación y tratamiento de apoyo importante. Se puede usar el FVII recombinante como rescate en hemorragias muy intensas o en testigos de Jehová que no aceptan transfusiones.

## **Déficit de vit. K**

Ya se discutió esta condición en el RN. Puede ocurrir en el niño que presenta síndrome de malabsorción: enfermedad celíaca, fibrosis quística, enfermedad colostática, enfermos con malnutrición que necesitan tratamientos antibióticos prolongados., o aquellos que necesitan tomar fenitoína o warfarin por problemas de trombosis. También se ha descrito en pacientes que necesitan trasplante de médula ósea en los que se combinan otros factores.

Las hemorragias son epistaxis, hemorragia digestiva, hemorragias después de procedimientos.

El tratamiento consiste en administración de vit K preferentemente subcutánea, ya que la intramuscular produce hematoma y la oral tiene el problema de la absorción.

La profilaxis es el tratamiento más eficaz.

## **Coagulopatía por transfusión masiva**

Se denomina transfusión masiva cuando se transfunde una volemia en 24 h. Puede ocurrir en traumatismos severos, en CID graves, hemorragias digestivas o grandes cirugías. Son situaciones excepcionales. Este problema ha ido disminuyendo al existir el FVII recombinante y también con el progreso de los procedimientos quirúrgicos. En estos pacientes es la única condición en que se usa Tr de sangre fresca completa.

Los productos derivados de la sangre vienen con anticoagulantes que son los que producen este trastorno.

## **Síndrome nefrótico.**

Se conocen los problemas de hemostasia y de tromboembolismo de los pacientes con síndrome nefrótico. que en algunas series alcanzan hasta 35%.

Lo más frecuente son trombosis venas renales, trombosis venas profundas y embolías pulmonares. Las causas son multifactoriales: hay mayor adhesión y agregación plaquetaria, hiperfibrinogenemia, aumento de la antitrombina y disminución de la

Proteína C. El tratamiento debe consistir en heparina y warfarina cuando la trombosis se ha producido. En casos graves se puede indicar anticoagulantes profilácticos.

### **Insuficiencia renal crónica(IRCr)**

Son relativamente frecuentes las hemorragias en pacientes con IRCr por diversos mecanismos: alteraciones de la función plaquetaria, y alteración de la interacción plaquetaria-endotelio vascular causada por las toxinas urémicas.

En el laboratorio las pruebas de coagulación son normales, el T de sangría está prolongado, el recuento plaquetario es normal o levemente disminuído.

Por otro lado puede existir trombofilia que es multifactorial: hiperfibrinogenemia, altos niveles de FvW, disminución de F anticoagulantes fisiológicos. La hemodiálisis aumenta la activación plaquetaria.

Ambos procesos se contrapondrían: el defecto plaquetario compensaría la trombofilia.

### **Síndrome hemolítico urémico( SHU ).**

Coexisten en el SHU: anemia microangiopática( ver Cuaderno Nº 1 anemias hemolíticas),trombocitopenia e Insuficiencia renal aguda(IRA). Es la primera causa de IRA en el niño. Causado por una verotoxina de la *Escherichia Coli* 0157:H7 y por *Shigella dysenterae*. que daña el endotelio de los vasos glomerulares activando la formación de depósitos de fibrina y consumo de plaquetas. Las mallas de fibrina y agregados de plaquetas dañan los GR produciéndose la anemia microangiopática que se caracteriza por la presencia de esquistocitos. Rara vez hay hemorragias. Lo predominante es la IRA que debe tratarse rápida y enérgicamente con diálisis peritoneal. A veces se requiere Tr de GR, en lo posible se debe evitar Tr de plaquetas.

## Condiciones que se asocian a inhibidores de la coagulación.

### *Inhibidores de F VIII y F IX*

Algunos pacientes con Hf A y/ o B pueden presentar anticuerpos contra los factores VIII y/o IX que se emplean como terapia de reemplazo.

Afortunadamente no es muy frecuente y requieren medidas especiales que son propias del especialista y están detalladas en la Guía del MINSAL de Hemofilias.

### *Inhibidores del F vW*

Se ven muy raramente especialmente en algunos tumores de Wilms y producen síntomas y signos propios de la E vW. Desaparecen al tratar el Wilms

### *Síndrome Antifosfolípido.*

Anticoagulante lúpico. El TPTA está prolongado

Anticuerpos anticardiolipina. Hay varios tipos que se diagnostican por técnicas de inmunoensayo.

Los AC antifosfolípidos se detectan entre el 1 a 5% de adolescentes sanos, incidencia que aumenta con la edad.

En aquellos con clínica positiva lo que predomina es una tendencia a las trombosis y no a hemorragias ( ver trombofilia).

En los portadores de Lupus la incidencia varía entre 12-35%.

La mayoría presentan solo alteraciones de laboratorio. Pero en algunos casos se producen problemas de tromboembolismo: trombosis venosa o arterial, embolías pulmonares, stroke, etc.

Lo más común son las trombosis venosas profundas que pueden dar embolías pulmonares. Las trombosis arteriales son más raras y pueden producir accidentes vasculares encefálicos transitorios o infartos.

Otras manifestaciones incluyen trombocitopenia, anemia hemolítica, *livedo reticularis*.

No todos los pacientes con este síndrome tienen lupus .

El anticoagulante lúpico conserva su nombre a pesar que no es un anticoagulante y no siempre el paciente que lo porta padece de lupus.

Afortunadamente no es una patología frecuente. Debe investigarse en los niños con lupus sistémico y/o en niños con trombosis venosas o arteriales inexplicadas.

Algunos pacientes presentan lo que se ha denominado "síndrome anticoagulante lúpico hemorrágico" que es transitorio y se ve después de algunas infecciones virales siendo las hemorragias explicadas por hipoprotrobinemia.

No se darán mayores detalles por lo infrecuente de este síndrome y porque debe derivarse a un especialista para el diagnóstico y manejo.

## **TRASTORNOS PLAQUETARIOS.**

### **TROMBOCITOPENIAS ADQUIRIDAS.**

#### **PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICO INMUNE (PTI) .**

#### **TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA.(TPI)**

**Dra. Paulina Quijarro S., Dr. Lautaro Vargas P., Dra. Daniela Álvarez H.**

El púrpura trombocitopénico inmune es la enfermedad hematológica inmune más frecuente en Pediatría. Actualmente se la denomina púrpura trombocitopénico inmune (PTI) o trombocitopenia inmune primaria. En inglés las mismas letras ,pero en distinto orden: ITP. Antes se lo denominaba con la misma sigla PTI ,pero la I final correspondía a idiopático, actualmente trombocitopenia inmune primaria . Lo describió por primera vez Werlhof en 1735, sólo en 1890 Hayem encontró que estos pacientes tenían un recuento plaquetario bajo lo normal. Desde los 50 se comenzó a sospechar que era debido a un fenómeno inmune, lo que actualmente es aceptado y numerosas investigaciones lo han demostrado de ahí su actual denominación. En 2011 la Rama de Hematología-Oncología de la Sociedad Chilena de Pediatría publicó unas Guías Clínicas para el manejo del PTI en el niño. Gran parte de esta sección está basada en dicha publicación que tomó en cuenta consensos internacionales.

Las nuevas definiciones internacionales y chilenas incluye como PTI a 1) PTI de reciente diagnóstico sin utilizar el adjetivo agudo ya que es una definición retrospectiva. No se

puede afirmar la evolución aguda al comienzo; 2)PTI persistente se refiere a pacientes en que la trombocitopenia, se mantiene por debajo de 100000 plaquetas por mm<sup>3</sup>, entre 3 y 12 meses; 3)PTI crónico con más de 12 meses de evolución;4) PTI grave se aplica sólo a pacientes con sangrado importante que requieren aumento del tratamiento transfusiones de GR por hemorragias intensas y recurrentes;5) PTI con respuesta completa cuando el recuento plaquetario se normaliza;6)Respuesta parcial cuando las plaquetas se mantienen entre 30000 a 100000 sin sangramiento y 7) Si el paciente mantiene <de 30000 plaquetas xmm<sup>3</sup> se lo define como PTI no respondedor.

Uno de los editores de estos cuadernos (LVP) agregaría además la forma recurrente: remisión y recaída, especialmente en los primeros 6 meses lo que algunos autores llamaban púrpura bifásico.

Según la etiología se denomina A)PTI primario cuando no se encuentre otra causa y hematológicamente sólo existe trombocitopenia o anemia pero explicada por sangrado; b)PTI secundario cuando la causa inmune es diferente al PTI primario(ver fisiopatología).

### ***FISIOPATOLOGÍA***

Los estudios recientes demuestran una "pérdida de la autotolerancia"que lleva a la producción de autoanticuerpos de tipo Ig específicos contra las glicoproteínas IIb/IIIa y Ib propias de la membrana plaquetaria.Su acción destruye la membrana plaquetaria y por ende se destruye la plaqueta.Estudios con plaquetas autólogas u homólogas marcadas con Cr51 o In-oxina demuestran un acortamiento importante de la sobrevivencia plaquetaria, que normalmente es de 8-10 días. La destrucción plaquetaria ocurre principalmente en el bazo, pero también se produce en el hígado, médula ósea e incluso pulmón. En otros pacientes hay destrucción intramedular de plaquetas y megacariocitos. El nivel de trombopoyetina está ligeramente aumentado o es normal.

Intervienen en este proceso las células presentadoras de antígenos, los linfocitos T CD4 y clones de linfocitos B pantígeno plaquetarios específicos. Además de la estimulación antigénica los linfocitos helper(Th1 y Th2) los que producen una gran variedad de citoquinas.

La disminución de las plaquetas se produce por la destrucción por anticuerpos o por la acción de linfocitos T citotóxicos que inhiben la producción de plaquetas.

Si el lector quiere mayores datos de este complejo proceso:

*Verdugo P, Kabalan P et al Guías clínicas para el manejo del paciente con trombocitopenia inmune primaria Rev. Chi. Ped. 2011;82(4);351-357.*

*Mac Millan R. The pathogenesis of Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura. Sem Hematol 44(supl 5) 2007*

*Blanchette V., Bolton-Maggs P. Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura: Diagnosis and management. Hematol Oncol Clin N Am 2010;24:249-73.*

### **CUADRO CLÍNICO.**

La mayoría de los casos se presenta después de una infección de tipo viral respiratoria alta en un período de 1 a 3 semanas . También ocurre tras una infección viral específica: rubéola, varicela, sarampión, mononucleosis por VEB. Las manifestaciones dependen del grado de la trombocitopenia, aunque esto no ocurre siempre y varían mucho de uno a otro paciente. El comienzo generalmente es súbito:

-Púrpura: petequias diseminadas en la piel de todo el cuerpo como también en mucosas (orofaríngea, conjuntivas), equimosis . Las petequias no desaparecen a la vítreopresión. Si se hace un fondo de ojo es posible encontrar también petequias retinales.

- Hemorragias de mucosas: gingivorragias , epistaxis, en adolescentes menorragias, menstruaciones prolongadas y más intensas.

- No se encuentran en el examen físico otros hallazgos.

-Las hemorragias en general no son de gran cuantía , que obliguen a transfusión de GR.

-Muy rara la hemorragia digestiva ( puede existir falsamente por epistaxis deglutida de sangrado nasal posterior), muy infrecuente la hemorragia intracraneana. 0,5 %. Al editor le ha tocado ver un solo caso en más de 45 años de experiencia.

¡Error! Referencia de hipervínculo no válida. ¡Error! Referencia de hipervínculo no válida.

**Figura 16**

**Figura 17**

## **LABORATORIO**

El hemograma solo muestra trombocitopenia < de 10000 plaquetas por mm<sup>3</sup> las plaquetas que se ven el frotis son de mayor tamaño(plaquetas jóvenes) ,pero sin ser gigantes como ocurre en el síndrome de Bernard-Soulier. La morfología de los leucocitos y GR son normales.

El tiempo de sangría ( Duke o Ivy). cuando se solía practicar está prolongado evidenciando el problema de hemostasia primaria ( ver sección correspondiente). Actualmente no se indica.

En el mielograma, que actualmente no se indica de rutina, demuestra una hiperplasia megacariocítica y presencia de megacariocitos jóvenes de menor tamaño y menor número de núcleos. El PTI es un púrpura megacariocítico en contraposición al púrpura amegacariocítico ( leucemia aguda, aplasia medular, anemia de Fanconi )

Los exámenes de hemostasia son normales y no es necesario solicitarlos.

En el PTI persistente se debe incluir mielograma, serología para VIH, Virus hepatitis C, pesquisa de *helicobacter pylori* en deposiciones ( test de Elisa),anticuerpos antinucleares (ANA),anticuerpos antifosfolípidos(APLA),anticardiolipinas(ACA),y anticoagulante lúpico(LAC), cuantificación de inmunoglobulinas(IgG,IgA,Ig M), estudio de von Willebrand y revisión de medicación utilizada.

## **TRATAMIENTO**

### ***Generalidades***

El tratamiento debe indicarse según intensidad del sangrado y no en base al recuento plaquetario. Es muy importante calmar a los padres y para ello se requiere una muy buena relación médico-paciente.

Se deben hospitalizar pacientes que al diagnóstico tengan <de 20000 plaquetas y/o presenten sangrado, paciente con hemorragia incoercible y aquel paciente que esté cursando con alguna emergencia.

Se debe tomar en cuenta también pacientes con hiperactividad, aquellos que deban someterse a intervención que pueda provocar sangramiento y aquellos con dificultades de acceso a los servicios de salud.

Aquellos pacientes con recuento > de 20000 xmm<sup>3</sup>, sin compromiso de las otras series, sin factores de riesgo se deben derivar a consultorio de hematología. No usar fármacos por vía intramuscular, no usar aspirina ni AINES que alteran la agregación plaquetaria, restringir actividad física, utilizar protección gástrica si se van a usar corticoides.

#### *Tratamiento de primera línea*

a) Esteroides . Es el pilar del tratamiento. Un 70-80% responden. Disminuye el sangrado incluso antes que suban las plaquetas. Prednisona : 0,5 a 2 mg/kg/día por 2 a 4 semanas, o 4 mg/kg/día por 3 a 4 días.( con un máximo de 60 mg). La prednisona se debe discontinuar disminuyendo la dosis progresivamente cuando se usa el primer esquema.

b) Inmunoglobulina endovenosa. También se logra una respuesta positiva en el 80% . 50% alcanza recuentos normales. La dosis son de 0,8-1 g /kg/ día iv ,pudiéndose repetir la dosis a las 24 h en ausencia de respuesta. El costo económico es mucho mayor

c) Inmunoglobulina antiD. No está disponible en Chile. Los efectos adversos son más importantes.

#### *Tratamiento de las emergencias*

##### *a) SNC*

Ante la sospecha de hemorragia intracraneana (HIC) se debe actuar de inmediato con Transfusión de Plaquetas una U c/5kg asociado a Inmunoglobulina EV( INMG EV) 1 g y/o metilprednisolona( MPRED) 30 mg/kg( máximo 1g). Se debe repetir INMG EV o MPRED a las 24h si el recuento es <de 50000 y si se confirma diagnóstico de HIC por imágenes. Además se puede utilizar ácido tranexámico( ACTNX) 10 mg/kg c/6-8 h.

##### *b) Hemorragia gastroenterológica/ginecológica*

Si el sangrado es de riesgo vital. se procede al mismo manejo de la HIC. Si no hay riesgo vital se puede prescribir INMG EV y/o MPRED en iguales dosis.

En metrorragia, adicionar un anovulatorio en microdosis(etinilestradiol 30ug con levonorgestral ) 1 comprimido c/8 h por 3 días y continuar con 1 comprimido al día hasta evaluación por Ginecología. Se debe adicionar protector gástrico.

c) *Epistaxis incoercible* a pesar de taponamiento nasal realizado por ORL. Si hay riesgo vital utilizar manejo ya analizado. Usar ACTNX y MPRED en iguales dosis y luego continuar con esteroides orales.

d) *Trauma grave*. Igual manejo de hemorragia con riesgo vital

e) *Urgencias quirúrgicas*. Se recomienda uso de MPRED o INMGEV y ACTNX y continuar tratamiento según evaluación.

f) *Procedimiento dental*. Si no ha recibido tratamiento esteroideal, se debe realizar prueba terapéutica y asociar con ACTNX c/8 h x 7 días.

**NOTA:** La transfusión de plaquetas es una medida excepcional y se justifica su uso en HIC o cuando hay una hemorragia con riesgo vital. **NO SE DEBE INDICAR TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS** en un PTI común y aun con hemorragias no masivas. Las plaquetas transfundidas se destruyen rápidamente por los anticuerpos circulantes y pueden contribuir a estimular el sistema inmune alterado en aumentar la producción de anticuerpos.

## **TRATAMIENTO DEL PTI PERSISTENTE O CRÓNICO.**

Estas dos condiciones deben ser manejados por un hematólogo y por lo tanto no se tratará en este texto.

## **OTRAS TROMBOCITOPENIAS CONGÉNITAS Y/O ADQUIRIDAS.**

Sólo las nombraremos ya que han sido comentadas en los otros cuadernos.

*Por déficit de producción* **Aplasia medular congénita: anemia de Fanconi**

*Aplasia medular inmune*

*TAR: trombocitopenia congénita asociada a aplasia radial*

*Síndrome de Wiskott Aldrich*

*Osteopetrosis*

*Hay otras muy infrecuentes y son materia de un especialista.*

*Por secuestro: Hiperesplenía congestiva( trombosis porta, cirrosis hepática,etc)*

*Enfermedades de depósito o lisosomales*

*Por destrucción periférica: Anemia microangiopática: SHU,PTT*

*Infecciones diversas y sobretodo SEPSIS*

*Coagulación intravascular diseminada y/o consumo*

*Kassabach Merrit*

## **TRASTORNOS DEL FUNCIONAMIENTO PLAQUETARIO (TROMBOCITOPATÍAS)**

Existen numerosos trastornos congénitos o adquiridos en que el N° de las plaquetas es normal (150000-350000 por mm<sup>3</sup>) y sin embargo los pacientes tienen sangrados propios de un problema de la Hemostasia Primaria: sangrados mucocutáneos, epistaxis, gingivorragias, equimosis, menorragias semejante a los que se encuentra en la EvW tipo1, PTI.

Existen también numerosas condiciones adquiridas en que se pueden presentar alteraciones cualitativas del funcionamiento plaquetario: principalmente secundarias a fármacos

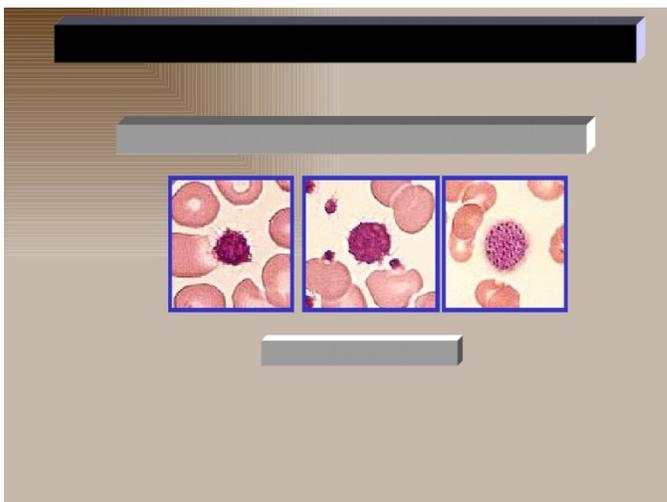
Es necesario averiguar por antecedentes de fármacos: Aspirina, AINES, algunos antibióticos ( raro):penicilina, cefalosporinas, nitrofurantoína), algunas drogas de uso cardiológico (propranolol, nitroglicerina, quinidina, furosemida), psicotrópicos o anestésicos (clorpromazina, imipramina, amitriptilina, etc), quimioterápicos ( mitomicina, daunorubicina, BCNU), antiepilépticos ( ácido valproico) Miscelánea ( antihistamínicos, etanol, dextran, agentes de contraste radiológico, algunos alimentos o suplementos ( vit E, cebollas, ajo, jengibre, etc ).

También se pueden ver en la insuficiencia renal, en las enfermedades hepáticas, en leucemia aguda mieloide y en mielodisplasias entre otras. En todas ellas el defecto plaquetario es un síntoma más

Si no hay antecedentes de estas patologías o de fármacos. SE DEBE ENVIAR A UN ESPECIALISTA para que descarte una trombocitopatía: Solo señalaremos dos ejemplos de defectos hereditarios.

-La enfermedad de Glanzmann, también llamada tromboastenia en que hay un problema de la agregación plaquetaria. Herencia autosómica recesiva.

-Síndrome de Bernard-Soulier en el que existe moderada trombocitopenia, pero las plaquetas tienen un gran volumen y se las describe como plaquetas gigantes casi del tamaño de un GR y tienen problemas en la adhesividad plaquetaria ( herencia autosómica recesiva, muy rara).



**Figura 18**

No corresponde tratar in extenso estas alteraciones congénitas hereditarias que deben ser estudiadas por el hematólogo.

## **TROMBOSIS Y TROMBOFILIA EN EL NIÑO**

**Dr. Lautaro Vargas P.**

La enfermedad tromboembólica es poco frecuente en Pediatría, muchísimo menos que en adultos. En las últimas décadas han aumentado los episodios de trombosis venosa por el uso de catéteres, especialmente de tipo central como también algunos tratamientos usados en cáncer infantil.

Hay causas adquiridas ,la mayoría, y causas congénitas .

### ***TROMBOSIS VENOSA***

Es relativamente frecuente en el período de RN y el factor de riesgo o causal es el uso de catéteres .Se manifiesta por aumento de volumen y a veces dolor. El estudio de imágenes especialmente ecografía con Doppler es de gran ayuda.

En la mayoría de los casos de cáncer infantil que se someten a QT se usan catéteres centrales tipo Hickman que tienen un trayecto subcutáneo con uno de los extremos con salida a la periferie o los tipo *Port a cath* que tienen un dispositivo o reservorio tipo cápsula que se instala en el tejido subcutáneo. En la mayoría de los casos la trombosis es local y se diagnostica por el no funcionamiento del catéter. Si es imposible de destapar a pesar del flushing se debe retirar. La trombosis venosa se diagnostica por edema, aumento de calor local .Se debe retirar y comprobar la magnitud de la trombosis con Eco-Doppler. Si se comprueba hay que tratar con heparina de bajo peso molecular y luego con anticumarínicos.

La trombosis de la vena renal puede ocurrir en el trasplante renal y se expresa por hematuria, proteinuria ,masa abdominal. La eco Doppler muestra la trombosis. A veces es necesaria la RM o TC. Puede usarse profilaxis con heparina de bajo peso molecular.

La trombosis de la porta generalmente pasa inadvertida y se debe a catéteres umbilicales usados en el período de RN. Deja como secuela una hipertensión portal.

El tromboembolismo pulmonar en un niño cateterizado se debe sospechar si un paciente se descompensa del punto de vista cardiopulmonar. Si se comprueba hay que retirar el catéter y hacer anticoagulación con heparina y luego anticumarínicos..

### ***TROMBOSIS ARTERIALES.(TA)***

El uso de catéteres arteriales es muy infrecuente en Pediatría y debe prevenirse las trombosis con heparina. La TA no asociada a catéter puede verse en Kawasaki, en la que se producen aneurismas de las coronarias que se pueden presentar trombosis y producir infartos. El diagnóstico precoz y el uso de Inmunoglobulina endovenosa y aspirina han reducido notablemente esta complicación. En los niños mayores se relacionan con enfermedades autoinmunes como lupus, síndrome antifosfolípido primario que es bastante raro.

### ***TROMBOFILIA***

El sistema de anticoagulación natural así como el de hemostasia que se analizó al comienzo es bastante complejo. Solo se hará una breve reseña para información y consulta.

Intervienen los siguientes factores que inhiben directamente la trombina: Antitrombina III( A TIII)  $\alpha_2$ macroglobulina( $\alpha_2$ -M), cofactor II de la heparina(HCII).La ATIII y el HCII tienen valores en el RN de un 50% y llegan a los valores del adulto a los 3 a 6 meses. Por el contrario la  $\alpha_2$ -M está aumentada y sigue aumentando hasta los 6 meses en que su valor duplica al del adulto.

Los factores indirectos de anticoagulación son la proteína C y S que son vitamina K dependientes y en el RN alcanzan sólo al 50% de los valores del adulto al igual que los otros factores procoagulantes dependientes de la vit.K. La proteína C alcanza los valores del adulto en la adolescencia. Se han descrito también el F. V de Leyden que intervienen indirectamente en la inhibición de la trombina.

La trombofilia se refiere a la predisposición de un paciente a presentar fenómenos trombóticos espontáneos. El niño tiene menos patología trombótica que el adulto que numerosos autores lo atribuyen a:

- Capacidad menor de producción de trombina

- Aumento de la capacidad para generar  $\alpha_2$  macroglobulina que inhibe la trombina
- Aumento de la capacidad anticoagulante del endotelio vascular

Para catalogar que un niño padece de trombofilia debería presentar:

- Historia familiar de enfermedad tromboembólica
- Edad del inicio de los problemas en período de lactante
- Trombosis en varios sitios y en forma recurrente

Todo lo anterior ya que la trombofilia obedece a causas genéticas que son muy raras y generalmente de herencia autosómica recesiva : déficit de ATIII ,Proteínas C y S Las mutaciones del F.V de Leyden como las mutaciones de la protrombina (mutación 2021A) influyen menos.

La mayoría de los autores no recomienda hacer estudio de trombofilia en los pacientes que requieren uso de catéteres o niños con cáncer.

El púrpura fulminante del RN se debe a una condición homocigota de carencia de Proteína C y a veces de la S. Ya en el feto se produce daño cerebral y oftálmico y generalmente ocurre la muerte *in utero*. La condición homocigota de antitrombina 3 es incompatible con la vida.

Inmediatamente de nacido aparece púrpura en diversas zonas del cuerpo que luego se necrosan. Se produce un proceso de CID . Además del púrpura se produce trombosis renales. El tratamiento es suministrar el factor de proteína C o si no se dispone de él plasma congelado

## MEDICINA TRANSFUSIONAL

Dra. Verónica Pérez y Dr. Lautaro Vargas

La transfusión de los componentes de la sangre ha tenido un importante desarrollo en las últimas décadas y ha significado un gran apoyo en el tratamiento de numerosas patologías hematológicas como también en otros ámbitos de la Medicina y Cirugía. Han habido gran avance en la recolección, procesamiento de la sangre con la separación de

sus componentes: GR, Factores de Coagulación, Plaquetas. Se ha logrado también una mucho mayor seguridad en relación a la selección del donante a quien se le hace una encuesta especial, preguntando por antecedentes de hepatitis,VIH,enfermedades infecciosas. Si existe alguna duda debe desecharse como donante. Si la encuesta no demostró factores negativos de todos modos se hacen pruebas de tamizaje a la sangre del donante para descartar Sífilis, Hepatitis B y C (1996),VIH(1987), Chagas, HTVL I y II. La transfusión de componentes de la sangre tiene un alto costo especialmente si es necesario realizar irradiación gamma de los componentes para evitar la enfermedad injerto vs huésped en los pacientes trasplantados, técnicas de leucodepleción, o procedimiento de aféresis de donante que permite transfundir concentrado de plaquetas de un solo donante, etc.

Un donante adulto sano dona aproximadamente 450 ml de sangre total en una bolsa estéril con 63 mL de solución anticoagulante y un preservante. Una vez recolectada se almacena a 2 a 6 ° Celsius. Se etiqueta con los datos del donante ( grupo sanguíneo,Rh), fecha y hora de la obtención . Actualmente en todos los Bancos de Sangre esta unidad se procesa con el objeto de separar por centrifugación los componentes sanguíneos: GR, Plasma, Plaquetas.

Prácticamente en la actualidad no se usa la transfusión de sangre total, salvo contadas excepciones; Exsanguíneo transfusión en RN con hiperbilirrubinemia, ECMO,By pass pulmonar, Transfusión (Tr) masiva.

### **CONCENTRADO DE GLÓBULOS ROJOS**

En una primera etapa con una centrifugación suave se separa el concentrado de GR. De la unidad recolectada se obtienen 200 mL de GR suspendidos en 50 a 70 mL de su propio plasma. El hematocrito (Hcto) de este preparado es de 65 a80%. Se almacena en sistema cerrado con un preservante lo que hace aumentar el volumen a 350 mL. y bajar el Hcto a 50-60% Se almacena a 4º y puede utilizarse hasta 42 días.

Si se trasfunde en un niño un concentrado de GR con CPDA (citrato,fosfato, dextrosa, adenina). El concentrado no debe entibiarse. Antes de transfundir se debe realizar un *cross match* para asegurarse de la absoluta compatibilidad de los GR. En lo posible usar

GR del mismo grupo del paciente. La transfusión(Tr) debe ser lenta ,pero no más de 4 h y se debe monitorizar al paciente.

Este mismo concentrado se pueden irradiar y colocarle un filtro para depletarlo de leucocitos. Estas precauciones se deben tomar en niños que deben transfundirse repetidas veces ( pacientes hemato-oncológicos que reciben QT).

En cuanto al volumen a transfundir se puede usar la fórmula:

$$\text{Hb deseada(g/dL)} = \text{Hb actual} \times \text{peso (kg)} \times 3 \text{ en mL de GR.}$$

Habitualmente se usa 10 mLxkg lo cual hace subir el Hcto en 6 a 10 % y la Hb en 2-3g/dL.

La Tr debe ser bien indicada, en general con cifras inferiores a 7g/dL. Aunque pueden existir circunstancias especiales como hipoxia tisular por neumopatía o distress respiratorio o descompensación cardíaca que obligan a transfundir con cifras mayores. Un paciente con anemia hemolítica crónica por los mecanismos bioquímicos (23DPG) puede tolerar muy bien cifras menores de Hb. En una crisis hemolítica o en una hemorragia que persiste puede indicarse con mayores valores. En el preoperatorio de un paciente con anemia sólo indicar si hay una situación de urgencia.

#### ***PLASMA FRESCO CONGELADO(PFC)***

El PCF se separa por centrifugación a lo menos 8 h después de la donación. El volumen aproximado por bolsa es de 200 mL. Se almacena a menos 18º C y expira al año, Si se congela entre 2-6º C se debe usar en las primeras 24h. El PFC contiene todos los factores de la coagulación, anticoagulantes naturales además de albúmina, electrolitos, inmunoglobulinas, proteínas del complemento.

Se considera que 1 mL contiene una unidad(U) de factor de coagulación. Cuando existe déficit de varios factores como en el déficit F dependientes de la vit K ( insuficiencia hepática), o en pacientes con tratamiento anticoagulante, pacientes con Coagulación intravascular diseminada, o con urgente y que están con hemorragia la dosis debe ser 15 mL/kg.

#### ***CRIOPRECIPITADO***

Se obtiene descongelando el plasma congelado a -18°C después de lo cual se produce un botón blanquecino. Se elimina el plasma excedente y se lo vuelve a congelar. El volumen de este precipitado es aproximadamente de 15 mL y contiene F VIII, fibrinógeno, FvW, F XIII. Expira al año si se congela a -18°C. Su uso actual ha disminuido mucho al disponerse de FVIII recombinante y por el uso de DDAVP en la E vW. Se podría usar al no tener los F disponibles en una situación de emergencia, en cuadros de disminución del fibrinógeno.

### ***CONCENTRADO DE PLAQUETAS***

Se pueden obtener por procedimiento de aféresis de un donante. Es necesario disponer de una máquina especial que separa las plaquetas y devuelve al donante los GR y el plasma. Contiene  $5 \times 10^{10}$  plaquetas el equivalente a 6 o 10 U de donantes de sangre al azar. El volumen del concentrado es de 50-70 mL y expira en 3 a 4 días. Se indica cuando hay hemorragia por trombocitopenia por QT o en anemia aplásica o en procedimientos invasivos, en cirugía cardíaca, pacientes sometidos a ECMO, etc

Si el paciente va a requerir más transfusiones de plaquetas es preferible el procedimiento de aféresis. Desgraciadamente son pocos los bancos de sangre en Chile que cuentan con este recurso. Además el costo es mucho mayor.

### ***COMPONENTES DEPLETADOS DE LEUCOCITOS***

Los leucocitos son los que provocan reacciones adversas de las Tr, especialmente fiebre y sensibilizan a los pacientes potenciales de trasplantes que pueden adquirir AC contra los antígenos del sistema HLA. La leucodepleción se puede obtener con filtración de los GR que es la más eficiente: disminuyen de  $1 \times 10^9$  a  $1 \times 10^6$  por Unidad.

### ***GR y PLAQUETAS GAMMA IRRADIADOS***

Para evitar reacción injerto vs huésped a pacientes a trasplantar o en trasplantados de MO se irradian con 25 Gy (Gray) lo que inactiva los linfocitos T y se preservan las funciones de los GR y plaquetas. Es una técnica que debiera usarse más, pero tiene la limitante que sólo algunas instituciones disponen de este procedimiento( H. Militar). También se logra eliminar el CMV.

### ***ELECCIÓN DEL DONANTE***

Como lo establecimos más arriba lo ideal es que el grupo sea el mismo del receptor , cuando no es posible la segunda posibilidad es:

Receptor	Donante:		
	GR	Plaquetas	PFC
grupo O	A	A	A,B,AB
" " A	O*	O*	A,AB
" " B	O*	A	B,AB
" " AB	A,B	A	A

\* grupo O que no tenga altos títulos de anti A o anti B.

### ***TRANSFUSIÓN EN LACTANTES < 4 MESES***

#### **Nivel de Hb**

Tr GR 12 g/dL , anemia tardía 7g/dL, RN con pérdidas acumulativas de 10%

11g/dL oxígeno dependientes

Plaquetas pretérminos con hemorragias : < 50000 µ/L

" compromiso EG: sin sangrado: <30000µ/L

" estable, sin sangrado: <20000µ/L

(ver indicaciones de TR en el RN ,Cuaderno 1)

### **OTRAS RECOMENDACIONES PARA EL USO DE GR**

#### **EN LACTANTES MAYORES DE 4 MESES QUE NECESITAN CIRUGÍA**

- Cirugía de urgencia en paciente con significativa anemia preoperatoria

- Anemia preoperatoria si no hay otra terapia disponible y eficaz
- Pérdida intraoperatoria mayor del 15% de la volemia
- Hcto <24% con signos y síntomas de anemia
- Paciente que está recibiendo QTy/radioterapia
- Paciente con anemia crónica o adquirida sintomática

### ***REACCIÓN FEBRIL NO HEMOLÍTICA***

**Fiebre > 38° en < 1 h de la Tr. Acompañada de vómitos y calofríos**

**Causas: interacción de Ac con Ag presentes en linfocitos, granulocitos y/o plaquetas del donante**

**Liberación de interleukinas**

**Se produce en el 5% de las Tr. Debe interrumpirse la Tr, descartar hemolisis, tratamiento sintomático. Volver a chequear el crossmatch.**

**Prevención: uso de filtros, uso de corticoides preventivos si esta complicación es importante y/o recurrente. Especialmente en pacientes que necesitan múltiples Tr.**

## **TRASTORNOS DE LOS LEUCOCITOS**

# EL HEMOGRAMA HERRAMIENTA PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA PATOLOGÍA DEL LEUCOCITO Y DE LAS PLAQUETAS.

Dra. Paulina Quijarro S., Dr. Lautaro Vargas P.

En la sección del Cuaderno 1 dedicado a las ANEMIAS se analizó la utilidad del hemograma en la aproximación del diagnóstico diferencial de las anemias.

El hemograma proporciona datos muy valiosos también en la evaluación de las alteraciones de la serie blanca y plaquetaria. En el cuaderno de las Anemias se desarrolló el tema de que algunas anemias presentan alteraciones de estas dos series: anemias aplásicas, anemias mieloptísicas por ejemplo.

En este anexo complementaremos este tema

En el informe que se utiliza en el HSJD aparecen los valores cuantitativos de los

Nº RUN : 23023136-2	Nº de Petición : 7110371
Nombres : NOELIA ANAIS	Procedencia : HOSPITAL
Apellidos : LOPEZ CONTRERAS	Servicio/Consult. : H. PEDIATRIA UCI
Fec. Nacimiento: 20/05/2009 Sexo : Mujer	Profesional Solic.: SIN DEFINIR
Edad : 2 Sala/Cama :	Fecha de Ingreso : 11/07/2011 10:33

Pág. 1 de 1

Prueba	Resultado	Unidades	Valores de Referencia
<b>PRUEBAS HEMATOLÓGICAS</b>			
Hematocrito	14	%	[35 - 45]
Hemoglobina	4.9	g/dl	[11.5 - 15.5]
Eritrocitos	1.7	x10 <sup>6</sup> uL	[4.0 - 5.2]
VCM	81	fl	[73 - 85]
CHCM	35.5	%	[32 - 36]
HCM	29	pg	[27 - 32]
Leucocitos	1.1	x10 <sup>9</sup> uL	[4.5 - 13.5]
Recuento Plaquetario	78	x10 <sup>9</sup> uL	[150 - 450]
Eritroblastos	0	/100 leu	
Reticulocitos	0.0	%	[0.5 - 2.0]

<b>Formula Diferencial</b>		<b>Valores Absolutos</b>	
<b>Valores Relativos</b>			
% Basófilos	0 % [0 - 1]	Basófilos	0 x mm <sup>3</sup> [0 - 90]
% Eosinófilos	0 % [2 - 4]	Eosinófilos	0 x mm <sup>3</sup> [80 - 360]
% Blastos	0 % [0 - 0]	Blastos	0 x mm <sup>3</sup> [0 - 0]
% Promielocitos	0 % [0 - 0]	Promielocitos	0 x mm <sup>3</sup> [0 - 0]
% Mielocitos	0 % [0 - 0]	Mielocitos	
% Juveniles	0 % [0 - 1]	Juveniles	
% Baciliformes	0 % [0 - 2]	Baciliformes	
% Neutrófilos Segmentados	1 % [40 - 60]	Neutrófilos Segmentad	
% Linfocitos	98 % [30 - 70]	Linfocitos	
% Monocitos	1 % [1 - 8]	Monocitos	

**MORFOLOGÍA**

Características de Eritrocitos Anisocitosis +

Características de Leucocitos Normales

Características de Plaquetas Disminuidas++

**Análisis cuantitativo-Leucocitos**

Tamaño Complejidad celular

Eritroblastos > 10 / 100 leucocitos

Rec leucocitos corregido

recuento lc x 100 / (eritrobl/100 lc) + 100

leucocitos como

también de las plaquetas como aparece en la figura 19. También se informa la fórmula

leucocitaria que por convención se ordenan de izquierda a derecha desde los basófilos hasta los monocitos. Lo que tiempo atrás se llamaba la fórmula de Schilling, y de ahí viene la expresión de DESVIACIÓN A LA IZQUIERDA( ver figura 26) que aparece en infecciones,principalmente bacterianas, en que aumentan los baciliformes y aparecen también juveniles y a veces mielocitos por salida de neutrófilos de la reserva medular y

por mayor producción. Cuando esto es muy marcado llegando a aparecer mieloblastos no más allá de un 2/3% se habla de REACCIÓN LEUCEMOIDE.

En el formato del informe del hemograma aparecen los valores porcentuales y los valores absolutos por mm<sup>3</sup> o μ/L. El resultado del hemograma (figura19) demuestra en la serie roja una profunda anemia, una leucopenia importante ( 1100 xmm<sup>3</sup>) con una neutropenia intensa 1% lo que equivale a un RAN ( RECUENTO ABSOLUTO DE NEUTRÓFILOS) de 11 xmm<sup>3</sup>, 11μ/L y un recuento de plaquetas de 79000 x mm<sup>3</sup>, 79000μ/L. Este paciente tenía un déficit de las tres series lo que se denomina PANCITOPENIA. En los hallazgos morfológicos se describen anisocitosis para los GR y se describen ( no alcanza a salir en la figura) los linfocitos como pequeños y con muy escaso citoplasma y un porcentaje menor de linfocitos medianos también con escaso citoplasma. El tecnólogo médico no se matriculó a considerarlos como blastos. El mielograma de este paciente demostró una infiltración de más de 90% de linfoblastos. Conclusión: anemia arregenerativa ,neutropenia muy severa, moderada trombocitopenia: pancitopenia causada por una leucemia linfoblástica aguda(LLA).

En el HSJD existe un contador electrónico ( ver cuaderno 1 sobre anemias) que también es capaz de realizar la fórmula de los leucocitos y cuando advierte alguna anomalía en la morfología informa una señal de alarma. Sin embargo, por norma del laboratorio, todos los frotis de sangre de los hemogramas son examinados por un tecnólogo médico(el laboratorio no cuenta con hematólogo.)quien examina el frotis sanguíneo con un microscopio con un objetivo 100x y además el equipo cuenta con una pantalla en que se puede visualizar muchos campos del frotis como si estuviera viendo en el microscopio.

Al igual que en la serie roja los leucocitos tanto en los valores cuantitativos como en la distribución de los diversos tipos de leucocitos se van modificando según la edad del niño Tabla 4

## Glóbulos blancos Análisis cuantitativo

	VN	%N	%L
	promedio (rango)		
RN	18.000 (10-30.000)	60	30
1 año	12.000 (6-18.000)	30	60
2 a 5 años	10.000 (6-15.000)	40	50
6 a 12 años	8.000 (5-13.000)	50	40
Subpoblaciones leucocitarias			
		%	recuento
<b>PMN</b>	Basófilos	0-1	0-0,1
	Eosinófilos	0-4	0-0,3
	Neutrófilos	46-73	1,3-6,7
<b>MN</b>	Linfocitos	18-44	0,9-3,2
	Monocitos	3-9	0,12-0,6

**Tabla 4**

En el RN existe una "leucocitosis fisiológica" y en la fórmula diferencial hay predominio de polinucleares segmentado sobre los linfocitos, relación que se invierte ya al mes de edad y persiste hasta la edad escolar.

El Nº de leucocitos puede aumentar con el estrés y con el ejercicio por efecto de secreción de adrenalina y cortisol que produce una rápida salida de neutrófilos que están estacionados en las márgenes de los vasos sanguíneos (demarginación) y/o almacenados en la médula ósea(MO).

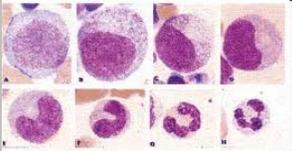
Las infecciones bacterianas producen el mismo efecto, pero además se produce un aumento de la producción de neutrófilos por la médula ósea. En la hemorragia aguda también hay aumento de los leucocitos por el estrés y luego por hiperproducción de la MO. En neoplasias malignas de los leucocitos como la leucemia aguda hay leucocitosis por salida a la sangre de células leucémicas (linfoblastos o mieloblastos según el tipo). En algunos casos el volumen es muy alto llegando a cifras > de 100000 blastos por mm<sup>3</sup> lo que es una emergencia oncológica (ver Cuaderno 3, sección anexo de T. sólidos).

En el informe del hemograma aparecen los distintos tipos de leucocitos que por convención se informan en el siguiente orden: basófilos, eosinófilos, mielocitos, juveniles, baciliformes, segmentados, linfocitos y monocitos. Normalmente no aparecen en el hemograma los mielocitos ni los juveniles. Estos junto a los baciliformes y

polinucleares segmentados son parte de la serie granulocítica y se los denominan neutrófilos por las granulaciones que tienen en el citoplasma.

A continuación haremos el análisis cuantitativo de los diferentes tipos de leucocitos.

**Glóbulos blancos**  
**Análisis cuantitativo**



Aumento de subpoblaciones leucocitarias  
Neutrofilia VN 46-73% (> 6700/ $\mu$ L)

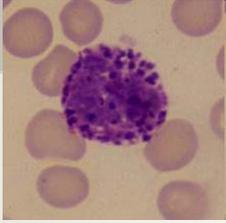
demarginación:  
ejercicio, hipoxia, stress  
uremia, acidosis, corticoides, Pb, Hg

↑ granulopoyesis:  
infecciones bacterianas

**Figura 20**

En el extremo superior derecho aparecen las diversas formas de neutrófilos en sus distintos grados de maduración: mieloblasto, promielocito, mielocito, baciliforme, segmentado ( para mayor información ver documento docente: Nomenclatura Hematológica).

## Glóbulos blancos Análisis cuantitativo



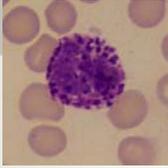
Basofilia      menor proporción

alergia  
post irradiación  
síndromes mieloproliferativos crónicos  
(LMC, PV)

**Figura 21**

La basofilia es muy infrecuente. En un hemograma normal muchas veces no se encuentran al hacer recuento de 100 leucocitos en la fórmula diferencial. Se encuentran aumentados en la leucemia mieloide crónica y también en la policitemia vera. Ambos cuadros son muy infrecuentes en Pediatría.

**Glóbulos blancos  
Análisis cuantitativo**

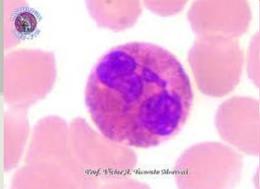


Basofilia      menor proporción

alergia  
post irradiación  
síndromes mieloproliferativos crónicos  
(LMC, PV)

Figura 22

**Glóbulos blancos  
Análisis cuantitativo**



Eosinofilia      leve > 500/  $\mu$ L  
mod 1500 – 5000  
severa > 5000

Alergia      asma, alergia fco, atopia, urticaria  
Parasitosis      toxocariasis, hidatidosis, triquinosis,  
cisticercosis  
Fármacos      DRESS, AINE, b lact, quinolona, antiH2,  
inh bomba, IECA, allopurinol, TB, etc  
Enfermedades de la piel, eczema, pénfigo, psoriasis,  
herpes

Figura 23

Los eosinófilos circulantes constituyen entre 1 a 5% de los leucocitos en una fórmula diferencial normal. Cuando suben de este porcentaje se habla de eosinofilia. Es mejor usar términos cuantitativos y expresarlos por  $\mu$ L . Se habla de eosinofilia intensa cuando la cifra es > de 5000  $\mu$ L. Un ejemplo de esta situación es la hipereosinofilia que se encuentra en la larva migrans (*toxocara canis*) en que se pueden encontrar >de 100.000 eosinófilos por mm<sup>3</sup>. También la distomatosis produce hipereosinofilia( actualmente hay poquísimos casos) y la leucemia eosinofílica que es sumamente rara.

La figura 24 muestra los monocitos que pueden aumentar en infecciones bacterianas. Los monocitos al igual que los segmentados neutrófilos tienen capacidad fagocitaria.

### Glóbulos blancos Análisis cuantitativo

Monocitosis rec > 1000/ $\mu$ L



recuperación enf's agudas  
infecciones bacterianas  
gérmenes intracel (brucelosis, listeriosis)  
enfermedades reumáticas y autoinmunes  
enfermedades hemato-oncológicas  
destrucción tejidos (cirugía, accidentes)

recuperación medular (primer signo de generación mielóide) post QT, post TPH  
signo gravedad en sepsis del lactante

Figura 24

N° RUN : 2302313662      N° de Petición : 12150304  
 Nombre : NICOLIA RAMOS      Procedencia : HOSPITAL  
 Apellidos : LOPEZ CONTRERAS      Servicio/Consult.: H. PEDIATRIA LACTANTE  
 Fec. Nacimiento: 20050209      Sexo: Mujer      Profesional Solic.: SIN DEFINIR  
 Edad : 2      Sala/Cama :      Fecha de Ingreso : 19/12/2011      B:17

**Prueba**      **Resultado**      **Unidad**      **Comentarios**

**QUIMICA SANGUINEA**

Proteina C Reactiva      9      mg/L

**PRUEBAS HEMATOLOGICAS**

Hematócrito	25	%
Hemoglobina	8.9	g/dl
Eritrocitos	3.2	$\times 10^9/\mu$ L
VCM	78	fL
CHCM	35.1	%
HCM	29	pg
Leucocitos	5.2	$\times 10^4/\mu$ L
Recuento Plaquetario	104	$\times 10^3/\mu$ L
Eritrómatos	0	/100 leu
VHS		Mostró Escasa

**Formulas Diferencial**

Valores Relativos	Valores Absolutos		
% Basófilos	0 % [0-1]	Basófilos	0 $\times$ mm <sup>3</sup> [0-90]
% Eosinófilos	0 % [2-4]	Eosinófilos	0 $\times$ mm <sup>3</sup> [80-360]
% Neutrófilos	0 % [50-70]	Neutrófilos	0 $\times$ mm <sup>3</sup> [2000-6100]
% Promielocitos	0 % [0-0]	Promielocitos	0 $\times$ mm <sup>3</sup> [0-0]
% Miélocitos	1 % [0-0]	Miélocitos	52 $\times$ mm <sup>3</sup> [0-0]
% Juveniles	3 % [0-1]	Juveniles	156 $\times$ mm <sup>3</sup> [0-0]
% Baciliformes	2 % [0-2]	Baciliformes	104 $\times$ mm <sup>3</sup> [120-450]
% Neutrófilos Segmentados	7 % [40-60]	Neutrófilos Segmentados	364 $\times$ mm <sup>3</sup> [2000-6100]
% Linfocitos	86 % [20-40]	Linfocitos	4472 $\times$ mm <sup>3</sup> [4000-3400]
% Monocitos	1 % [1-8]	Monocitos	52 $\times$ mm <sup>3</sup> [100-720]

**MORFOLOGIA**

Características de Eritrocitos      Anisocitosis +

Características de Leucocitos

LINFOCITOS PEQUEÑOS CON ESCASO CITOPLASMA

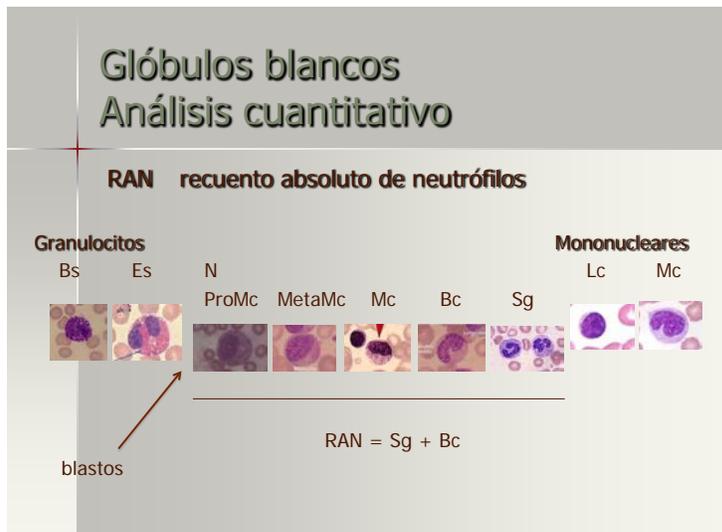
**Comentarios:** Linfocitosis relativa > 50%  
 exantemáticas infecciones virales respiratorias, digestivas,  
 10% lc atípicos  
 Linfocitosis absoluta > 10.000/mm<sup>3</sup>  
 coqueluche  
 ADV  
 mononucleosis infecciosa (20% atípicos)  
 toxoplasmosis, CMV, hepatitis  
 Síndrome (Heterophile)

Figura 25

La linfocitosis relativa es frecuente en las infecciones virales de distinto tipo. Las linfocitosis absolutas > de 10000  $\times$ mm<sup>3</sup> y cifras incluso > de 50000 se presentan en coqueluche con linfocitos de aspecto normal. Hay otras linfocitosis con linfocitos atípicos con citoplasma abundante e hiperbasófilo que son típicas de la mononucleosis infecciosa ( por VEB o CMV) que se muestran en el rectángulo cruzado.( ver también en nomenclatura hematológica).

Otro dato que entrega el hemograma es el recuento absoluto de neutrófilos o RAN. Un RAN < 500 es una cifra alarmante ya que predispone a infecciones bacterianas o fúngicas

graves. Esta situación se puede ver en los tratamientos intensos de Quimioterapia o en



**Figura 26**

cuadros de neutropenias congénitas. Como lo explica la figura el RAN es la suma de baciliformes y polinucleares segmentados.

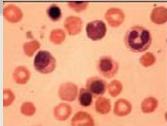
Glóbulos blancos Análisis cuantitativo	
Neutropenia	
Origen central	<ul style="list-style-type: none"> <li>defecto producción</li> <li>hipoplasia congénita o adquirida (fcos)</li> <li>granulopoyesis ineficaz</li> <li>déficit Vit B12 y/o ácido fólico</li> <li>liberación disminuida desde MO</li> </ul>
Origen periférico	<ul style="list-style-type: none"> <li>destrucción o salida a tejidos inmunológica, idiopática, fármacos</li> <li>pseudoneutropenia</li> <li>aumento compartimiento marginal</li> </ul>

**Figura 27**

Se define como neutropenia una cifra inferior a 1500 leucocitos por mm<sup>3</sup> .

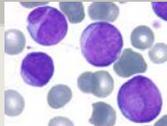
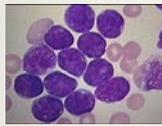
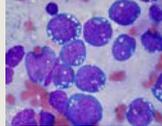
Se entra en más detalles en el capítulo de neutropenias febriles( emergencias oncológicas Cuaderno 3)

En el hemograma pueden aparecer otra células que en condiciones normales no se observan: células inmaduras como eritroblastos o blastos leucémicos. Los eritroblastos se contabilizan y se informan en el hemograma por 100 leucocitos. Se observan en crisis

Presencia de células inmaduras	
Siempre patológica	
<b>Eritroblastosis (serie eritroide)</b>	
estímulo extramedular origen medular	
	eritroblastosis fetal sd hemolíticos diseritropoyesis cong/adq eritroleucemia otras infiltraciones MO

**Figura 27**

hemolíticas, se veía en eritroblastosis fetal por incompatibilidad Rh .También en las anemias mieloptísicas ( por invasión metastásica neoplásica o por estrechamiento de la MO por proliferación ósea : enfermedad de Albers Schonberg u osteopetrosis).

Presencia de células inmaduras	
<b>Blastos (serie leucocitaria)</b>	
Leucemias	
Mieloides	
Linfoides	
morfología inmunofenotipificación (citoquímica)	
	

**Figura 28**

Presencia de Blastos Leucémicos ( ver cuaderno nº 3 capítulo de Leucemias).

Otro dato que entrega el hemograma son alteraciones cualitativas morfológicas de los

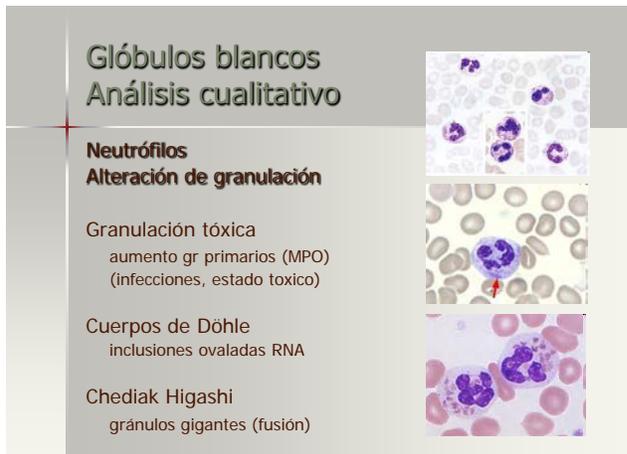


Figura 29

leucocitos como granulación tóxica en el citoplasma o gránulos de distinto tipo

como se ilustran en la figura 29 . Pueden aparecer también alteración de la segmentación del núcleo de los polinucleares segmentados por alteraciones congénitas: Pelger Huet en que el núcleo no se segmenta y aparecen como baciliformes, pero se los distingue ya que el núcleo es más grueso y corto. A veces se pueden confundir ,la alteración de Pelger Huet es asintomática.

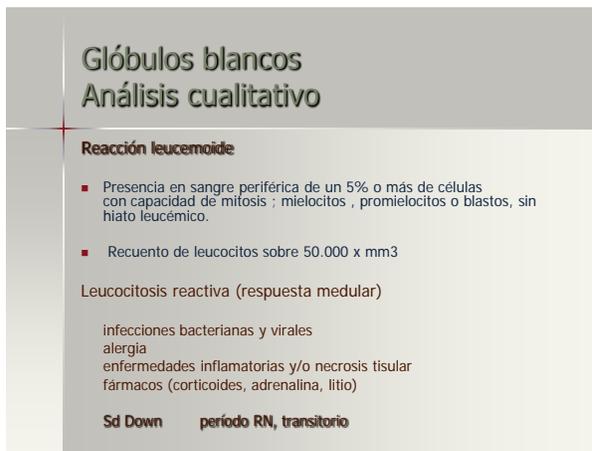
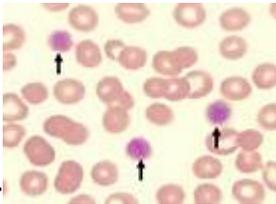


Figura 30

Se habla de reacción leucemoide cuando aparecen elementos inmaduros de tipo mieloide: mieloblastos, promielocitos, mielocitos, juveniles. Los blastos no deben ser mayor de un 5%. En las leucemias existe el HIATO LEUCÉMICO: células inmaduras y células maduras ( mieloblastos y segmentados) sin aparecer células de transformación madurativa a excepción de la leucemia mieloide crónica.

El hemograma da por último información sobre las plaquetas: N° absoluto por mm<sup>3</sup>, siendo lo normal entre 150000 a 400000 por mm<sup>3</sup>. El citólogo al observar las plaquetas en el microscopio puede encontrar alteraciones en el tamaño. Las plaquetas jóvenes recién salidas de la MO son más grandes. En la enfermedad de Bernard-Soulier las plaquetas son gigante alcanzando casi el tamaño de un GR (



ver *Figura 31*) ( ver sección Trombocitopenias).

## NEUTROPENIAS CONGÉNITAS Y ADQUIRIDAS

Dra. Daniela Álvarez H., Dr. Lautaro Vargas P.

Como se estableció en el capítulo anterior el valor normal de neutrófilos en el niño > de 1 año varía entre 1500 a 8000  $\mu$ /L en cifras cuantitativas totales

La neutropenia se define en términos de recuentos totales de neutrófilos maduros con capacidad fagocítica que se denomina RAN ( recuento absoluto de neutrófilos): baciliformes+polinucleares segmentados.

*Leve si el RAN es de 1000 a 1500  $\mu$ /L.*

*Moderada si el RAN oscila entre 500 a 1000  $\mu$ /L*

*Severa o grave si el RAN es menor de 500  $\mu$ /l*

***Muy severa si el RAN es menor de 200 $\mu$ /L***

Los neutrófilos están distribuidos en cuatro compartimentos en el organismo: un compartimento de producción, un compartimento de almacenamiento en la MO (llamado reserva medular), un compartimento adheridos al endotelio vascular, que se denomina compartimento marginal y finalmente un compartimento circulante en la sangre.

En la MO los progenitores de los neutrófilos son las células primitivas (stem cells) que al recibir el estímulo de los Factores Estimulantes de Colonias derivan a mieloblastos los que dan lugar a los promielocitos y éstos al madurar se transforman en mielocitos los que pierden la capacidad de dividirse y luego maduran a la forma de juveniles los que a su vez se transforman en baciliformes y luego en neutrófilos segmentados . Este proceso de maduración dura aproximadamente 5 a 7 días.( ver figura 8, pág 64) Normalmente salen de la MO los baciliformes y segmentados. Los neutrófilos segmentados circulantes permanecen circulando 7 a 8 horas y luego traspasan el endotelio por diapedesis y se introducen a los tejidos.

El compartimento circulante sólo constituye un 5% y el marginal entre 5 a 10%. El resto son neutrófilos que están proliferando y madurando en la MO.

En situaciones de estrés los neutrófilos marginados salen a la circulación y en situaciones de infecciones bacterianas al comienzo salen los neutrófilos almacenados de la reserva medular y luego se produce un aumento de la producción inducidos por los factores estimulantes de colonias .

Los neutrófilos forman parte del sistema de defensa contra las infecciones con su rol de quimotaxis, fagocitosis, formación del fagosoma, degranulación y el proceso oxidativo destructor de microorganismos.

Todo este proceso está inactivo en el neutrófilo normal y se gatilla con la quimiotaxis, un proceso complejo activado por quimiotaxinas de las bacterias. El neutrófilo normal es una célula esférica e inmóvil mientras está circulando. Al detectar las quimiotaxinas con los receptores de membrana inicia los movimientos que lo llevan a los microorganismos y emite pseudopodios que le permiten avanzar y luego englobar a las bacterias: los pseudopodios se cierran y con ello se forma una vacuola llamada fagosoma donde se vierte el contenido de los gránulos.

En las granulaciones típicas de los neutrófilos se encuentran numerosas proteínas y enzimas : lisosima, mieloperoxidasa, catepsinas y muchas otras. Al producirse la degranulación se inicia lo que se llama "estallido oxidativo o respiratorio" en el fagosoma. Se libera superóxido que se convierte en peróxido( H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) el cual a su vez con el Cl se convierte en hipoclorito , un halógeno oxidado que es un potente agente microbicida y es precursor de las cloraminas, otro grupo de halógenos microbicidas que se forman con la interacción del hipoclorito con el amonio.

Estos productos oxidantes son también tóxicos para las células normales y para el propio neutrófilo que al final de este proceso muere y se elimina formando si se colecciona la pus de los abscesos.

Las neutropenias pueden ser agudas ( <de 3 meses de duración) o crónicas ( > de 3 meses). Pueden ser cíclicas. Pueden ser aisladas o combinadas con anemia y/o trombocitopenia( bicitopenias o pancitopenias). Pueden ser centrales si la producción está disminuida ( anemia aplásica, leucemia aguda ) o periféricas si la destrucción está aumentada y la producción es normal.( neutropenias inmunes y/o autoinmunes) o consecuencia de produce secuestro y almacenamiento en el bazo ( en la hiperesplenia) o desplazamiento de los neutrófilos al compartimento marginal ( pseudoneutropenia).

Como ya se ha explicado este texto no es un tratado para especialistas por lo cual sólo reseñaremos brevemente las principales neutropenias del niño.

### ***NEUTROPENIA FEBRIL POR QT.***

Actualmente, y en un Servicio que atiende niños con cáncer, es la causa más frecuente de neutropenia. *(ver Cuaderno 3 emergencias oncológicas)*

***NEUTROPENIAS POR INFECCIÓN VIRAL : BASTANTE FRECUENTE Y GENERALMENTE ES LEVE. La mayoría de las veces es una neutropenia relativa , AUNQUE ES UNO DE LOS FACTORES QUE EXPLICA QUE ALGUNAS INFECCIONES VIRALES SE COMPLIQUEN CON INFECCIONES BACTERIANAS.*** Ejemplos: VEB, herpes, varicela, rubéola, sarampión, hepatitis, parvovirus, VRS, influenza y otros virus respiratorios.

***NEUTROPENIAS POR INFECCIÓN BACTERIANA :*** sepsis a Gram -,neumococo,

Son raras, lo más frecuente es que produzcan hiperleucocitosis, pero cuando se produce neutropenia por mayor consumo se constituye en un factor de gravedad.

***NEUTROPENIAS POR FÁRMACOS:*** idiosincrasia a numerosos fármacos.

**NEUTROPENIA CÍCLICAS.** Hereditaria autosómica dominante. Muy infrecuente, como dice su nombre la neutropenia aparece cada cierto tiempo, la mayoría cicla c/21 días. Las infecciones son leves y afectan especialmente a las mucosas (mucositis) y a la piel.

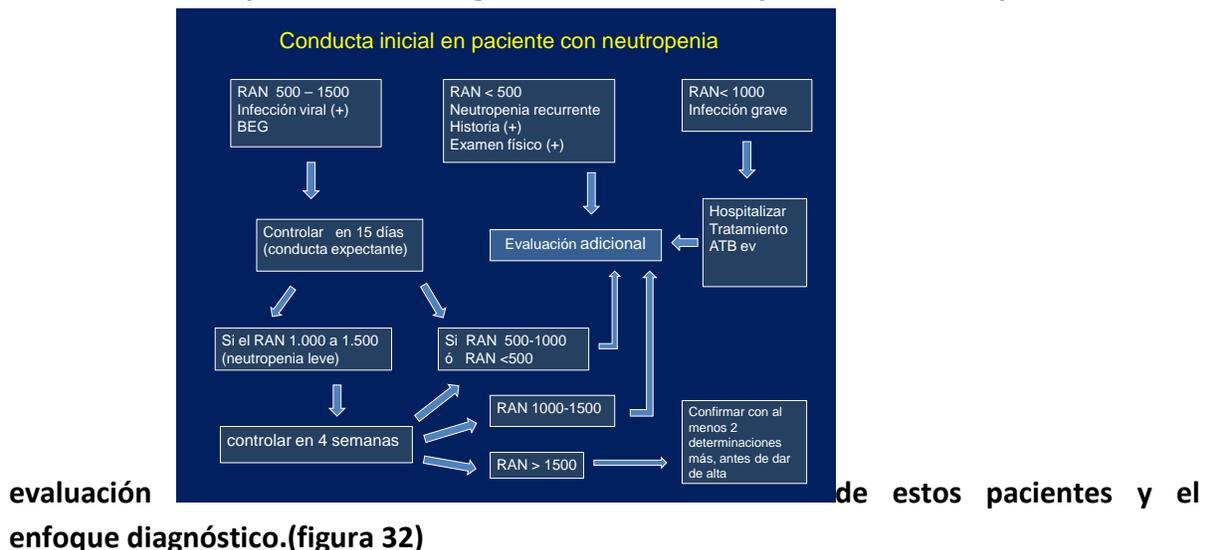
**NEUTROPENIA AUTOINMUNE PRIMARIA.** Son poco frecuentes y generalmente leves, no se encuentra causa y por lo general tienen una evolución a la regresión espontánea en un plazo de 18 meses a 5 años. Las infecciones son tratables con AB (otitis, infecciones respiratorias).

**NEUTROPENIA AUTOINMUNE SECUNDARIA.** Son poco frecuentes y se asocian a patología autoinmune como lupus sistémico, artritis juvenil. O secundarias a infecciones como parvovirus, VIH.

**NEUTROPENIA CONGÉNITA SEVERA DE KOSTMANN Y NO KOSTMANN.(NCS)** Muy infrecuentes. Herencia recesiva autosómica. Existen otras neutropenias congénitas son con herencia autosómica dominante con una genética distinta del Kostmann. La neutropenia es severa: con RAN <200 y hay monocitosis y eosinofilia.

El mielograma es característico ya que hay una detención madurativa de la serie mieloide desde el promielocito y/o mielocito Se presentan infecciones graves con riesgo vital desde período de lactante menor (sepsis, meningitis, neumonia). Con factores estimulantes de colonia, antibióticos se pueden tratar, pero la solución definitiva es el TPH de donante autólogo.

Finalmente se presentan dos algoritmos elaborados por Dra. Álvarez que resumen la



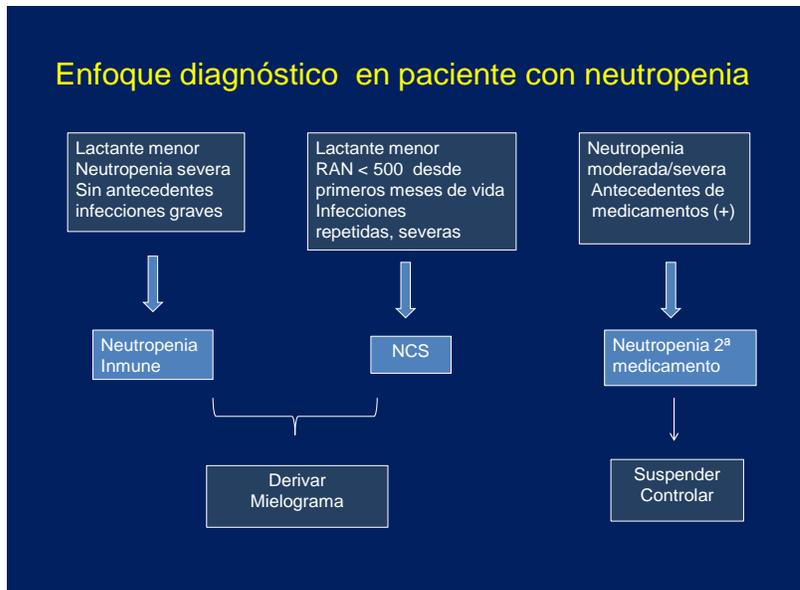


Figura 33

Toda neutropenia importante debe ser estudiada por un especialista ya que si alcanzan una cifra < de 500 tienen un alto riesgo de complicarse de una infección grave.

Las neutropenias congénitas son bastante infrecuentes y deben estudiarse en Hematología.

## ALTERACIONES FUNCIONALES DE LOS NEUTRÓFILOS.

Se han descrito numerosas, pero muy poco frecuentes, enfermedades congénitas que se caracterizan por problemas del funcionamiento de los neutrófilos.

Son niños que presentan infecciones recurrentes sin presentar neutropenia y no presentan fallas de las inmunoglobulinas.

Sólo las nombraremos, ya que son muy raras y deben ser analizadas por hematólogos e inmunólogos:

***Alteraciones de la adhesión leucocitaria en que fallan la quimiotaxis y la adhesión.*** Hay varios tipos.

***Alteración de la quimiotaxis:*** síndrome del leucocito flojo, síndrome de Job (eczema, aumento Ig E,).

***Alteración de la destrucción de microorganismos:*** enfermedad granulomatosa crónica (ausencia del mecanismo oxidativo: no se produce el estallido respiratorio)

**Síndrome de Chédiak-Higashi** (falla de la degranulación de los neutrófilos por déficit del sistema microtubular).

## **ROL DEL PEDIATRA-BECARIO RESIDENTE EN LOS CUADROS PATOLÓGICOS NO MALIGNOS DE LA HEMOSTASIA Y LOS LEUCOCITOS.**

***COMPETENCIAS QUE EL BECARIO O PEDIATRA GENERAL DEBIERA ADQUIRIR DESPUÉS DE RENDIR EL CURSO Y/O LA PASANTÍA EN HEMATOLOGÍA-ONCOLOGÍA.***

- 1. PLANTEAR LA SOSPECHA DIAGNÓSTICA DE LOS PRINCIPALES TRASTORNOS DE LA HEMOSTASIA CONGÉNITOS Y ADQUIRIDOS.**
- 2. PLANTEAR LA SOSPECHA DIAGNÓSTICA DE LOS PRINCIPALES TRASTORNOS DE LOS LEUCOCITOS CONGÉNITOS Y ADQUIRIDOS**
- 3. CONOCER LAS BASES FISIOPATOLÓGICAS DE LOS PRINCIPALES TESTS DE ESTUDIO DE LA HEMOSTASIA PARA SOLICITARLOS CON FUNDAMENTO**
- 4. TENER LA COMPETENCIA DE INTERPRETAR LOS DATOS QUE ENTREGA EL HEMOGRAMA RESPECTO A LEUCOCITOS Y PLAQUETAS.**
- 5. SABER DERIVAR LOS PACIENTES CON TRASTORNOS NO MALIGNOS DE LA HEMOSTASIA O DE LOS LEUCOCITOS.**
- 6. CONOCER EL PROGRAMA NACIONAL DE HEMOFILIA COMO ENFERMEDAD AUGE.**
- 7. CONOCER EL CONSENSO NACIONAL SOBRE DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA TROMBOCITOPENIA INMUNE PROIMARIA:PTI**
- 8. CONOCER LAS INDICACIONES DE LOS PRINCIPALES COMPONENTES DE LA SANGRE.**  
**TENER LA COMPETENCIA DE INDICAR UNA TRANSFUSIÓN DE CONCENTRADO DE GLÓBULOS ROJOS.**
- 9. MANEJAR UNA NEUTROPENIA FEBRIL EN LOS PRIMEROS MOMENTOS.**

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Arceci R., Hann I., Owen S Pediatric Hematology Blackwell Publishing, London 2008
- 4 .Bailey S., Skinner R. Paediatric Haematology and Oncology, Oxford University Press, 2010
5. Fassano B., Luban N. Blood component therapy. *Pediatr. Clin. Am.*, 2008, 55:421
6. Lanzkowsky Ph. Manual of Pediatric Hematology and Oncology Elsevier, 2005
7. Meneghello J. , Paris E., Sánchez I., Beltramino D., Copto A. *Pediatría*, Buenos Aires, Panamericana, 2013
5. Mezzano D., Pereira J. *Fisiopatología de la Sangre*. Editorial PUC 1993
6. Nathan, Oski 's Hematology of infancy and Childhood Saunders, 2010
7. Osorio G. *Hematología. Principios generales* Santiago , Mediterráneo, 2007
7. Osorio G. *Hematología, diagnóstico y terapéutica*, Santiago, Mediterráneo 2008
9. Serie Guías Clínicas Auge Minsal 2013. Hemofilias
10. Palomo I, Pereira J., Palma J. *Hematología: fisiopatología y diagnóstico*. Editorial Universidad de Talca. Series libros e-books,
11. Protocolo Minsal Auge 2012 Neutropenia Febril
12. Sills R.H. *Practical Algorithms in Pediatrics Hematology*, Karger 2003
13. Vargas L. *Nomenclatura Hematológica Documento Docente* 2012
14. Verdugo P., Kaban P et al. Guías Clínicas para el manejo del paciente con trombocitopenia inmune primaria. *Rev. Chil. Ped.* 2011; 82(4); 351-357

**CUADERNOS DE HEMATOLOGÍA-ONCOLOGÍA  
PEDIÁTRICA**

**2014**

**CUADERNO Nº 3**

**CÁNCER EN EL NIÑO**

**Dr. Lautaro Vargas Pérez.**

## **GENERALIDADES.EPIDEMIOLOGÍA**

La mayoría de los tumores(T) infantiles son de tipo embrionario de células embrionarias y/o restos de distintos tejidos del embrión mismo o de tejidos de apoyo al embrión( como saco vitelino por ejemplo) cuyas células experimentan mutaciones, amplificaciones, fusiones y/o traslocaciones genéticas convirtiéndose en un clon cancerígeno. Normalmente toda célula en que se altera el ADN es destruida o muere por apoptosis. Por razones que se desconocen esto no sucede con el clon cancerígeno. Se denomina clon cancerígeno aquél en que las células que lo componen se multiplican en forma autónoma y no se someten a las regulaciones normales ni maduran para cumplir las funciones que normalmente tienen.

Los T. infantiles tienen un crecimiento rápido y un índice mitótico alto que explica la sensibilidad a la quimioterapia(QT) y a la Radioterapia(RT).

Hasta ahora no se conoce la etiología precisa del cáncer infantil.

Muchos T se asocian a alteraciones genéticas y/ o síndromes con alteraciones cromosómicas. Todos ellos constituyen factores predisponentes. Esto se detalla para cada T.

El clon cancerígeno es producto de una a dos o más mutaciones *de novo* somáticas por causas que se desconocen en la mayoría de los casos. En muchos es probable que son más numerosas como se ha demostrado en T del adulto.

En el Retinoblastoma bilateral que es uno de los pocos T hereditarios hay primero una mutación en la célula germinal y luego otra mutación somática en alguna(s) célula retinal(es). Esto, que había sido enunciado teóricamente por método estadístico por Dr. Knudson, se ha demostrado experimentalmente.

No más del 1 a 3% de los T tiene un componente hereditario: el gemelo de un niño con leucemia tiene mayor predisposición a tener leucemia que la población general ( hasta 20%), al igual que los niños con síndrome de Down( trisomía 21) tienen 20 veces más probabilidades de que les aparezca una leucemia en el curso de su vida que a la población general.

Numerosas condiciones congénitas con o sin alteraciones cromosómicas también tienen mayor susceptibilidad a presentar cáncer en algún momento de su vida.

Se presentan también excepcionalmente algunas leucemias congénitas desde el período de RN hasta los 2 a 4 meses. Esto ha llevado a postular a algunos autores de que el origen de algunos T., especialmente de los primeros años de la vida, comenzaría un tiempo antes del nacimiento. Es en este período cuando se produce la mayor parte de la replicación del ADN. Se han realizado por ello muchas investigaciones si algún agente externo podría alterar el genoma en el período

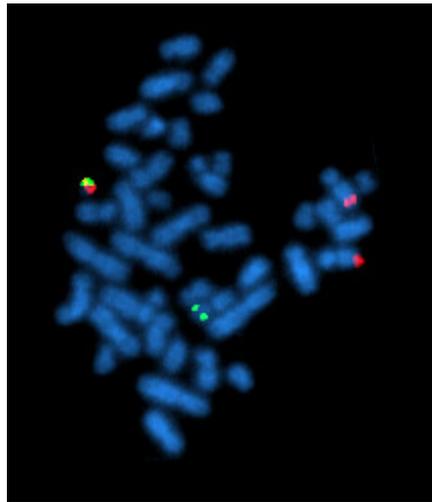
preconcepcional o durante el embarazo pero hasta ahora no se ha encontrado evidencia de ello.

**Por todo lo anterior hasta en el momento no existen medidas de prevención del cáncer en el niño.**

En el adulto se ha demostrado que el tabaco induce numerosos cánceres siendo el principal el cáncer del pulmón y/o de la laringe, también hay evidencia que el virus papiloma humano induce el cáncer de cuello uterino, el asbesto produce mesotelioma un tipo de cáncer de la pleura y muchos otros ejemplos. El primer T. en que se demostró influencia directa de un agente cancerígeno fue descrito por Pott en el siglo XVIII. Observó que los niños deshollinadores de las chimeneas presentaban una incidencia desproporcionada de cáncer del escroto y propuso un tiempo de vida que tiene el niño (<15 años) en relación al adulto (desde 15 a más de 80 años).vínculo entre el hollín y este tipo de cáncer. En el niño no se ha encontrado todavía una relación directa con otros agentes cancerígenos externos, tal vez por el poco tiempo que dura la infancia en relación al adulto.

Se han descubierto numerosos genes que promueven la aparición de un cáncer: los llamados protooncogenes que existen en todas las células y que si se alteran de alguna forma promueven actividad cancerígena y se convierten en oncogenes por diversos mecanismos:

**AMPLIFICACIÓN : NMYC amplificado constituye un factor de alto riesgo en el Neuroblastoma**



**TRASLOCACIÓN: BCR/ABL o traslocación 9/22**

**Figura 1**

**Esta traslocación es propia de la leucemia mieloide crónica, que se da más en el adulto, aunque también se ve en niños. También se ve en algunos casos de leucemia linfoblástica del niño :2 a 10%, siendo un factor de alto riesgo.(ver figura 1,método Fish).**

**ACTIVANDO MUTACIONES:** Se han descubierto > de 100 oncogenes que codifican oncoproteínas.

A su vez se **HAN DESCUBIERTO VARIOS GENES SUPRESORES DE T.:** el gen recesivo *p53 Rb* que necesita dos mutaciones delectivas (los dos alelos) para que aparezca el Retinoblastoma. Solo nombraremos otro más (este no es un texto para especialistas en Oncología): *WT1*(Tumor de WILMS 1)(11p13) que es un factor de transcripción que reprime factores de crecimiento celular.

En muchos tumores se han descubierto translocaciones cromosómicas que las mencionamos para cada tumor y que favorecen la formación de clones cancerígenos al fusionarse dos tipos de genes que intervienen en el complejo proceso mitótico .

En resumen el cáncer infantil se produce por mutaciones diversas y de varios protooncogenes ya sea promotores de la multiplicación celular, traslocaciones deleciones de oncogenes inhibidores o reguladores de las mitosis y/ o amplificación por causas la mayoría de las veces desconocidas. Existirían para cada T una secuencia de mutaciones tal vez en menor número de las que se necesitan en adultos para producir un clon cancerígeno que comienza a multiplicarse autónomamente sin regulación infiltrando los órganos en que se originan, desplazando a las células normales y a veces alterando la funcionalidad propia del órgano y propagándose por contigüidad, vía linfática o sanguínea produciendo metástasis.

El único factor ambiental probado es la radiación ionizante y atómica en que hay evidencia de ser factor de aparición de cáncer: las bombas atómicas en Hiroshima y Nagasaki produjeron muchos casos de leucemia en niños como en adultos, que sobrevivieron a la explosión ( el *peak* se produjo a los 6-7 años de la irradiación) , y muchos otros cánceres hasta varios años después de la exposición a la radiación . Después del accidente de Chernobyl se produjo un aumento significativo de cáncer de tiroides en los niños por consumo de leche contaminada con yodo radiactivo (I131).

Estudios de los años 50 demostraron una mayor incidencia de cáncer en los hijos de madres que fueron sometidos a exámenes radiológicos, por lo cual actualmente está prohibido realizar Rx en embarazadas. La ecografía que la ha reemplazado no ha demostrado ningún efecto deletéreo. Anteriormente también se usaba la radiación para la hiperplasia tímica y para la *tinea capitis* y en adultos para la espondilitis anquilosante. En todas estas aplicaciones de RT se demostró evidencia de aparición de diversos cánceres muchos años después. Por estos hallazgos solo se aplica la RT únicamente para tratar T.malignos o enfermedades linfoproliferativas malignas.

También la radiación ionizante de Rx y actualmente de la TC son acumulativas. Hay que tomar en cuenta esta condición y no abusar de estos exámenes ya que la radiación se acumula.

Una simple Rx de Tx significa la absorción de 0,02 mSv (micro unidades Sievert de radiación absorbida) en tanto que un TC de tórax significan 8 mSv (400 veces más que la Rx Tx) y un TC de abdomen 10 mSv (500 veces más). Una u Sv equivale a una unidad Gray(Gy) de Radioterapia (RT).

La RT terapéutica produce segundos cánceres años después de utilizada: cáncer de tiroides, cáncer de mama y otros. 1 Gy equivale a 100 rads.

De ahí la tendencia en la Oncología Pediátrica de disminuir su uso o de bajar las dosis como ha ocurrido por ejemplo en las leucemias (se la ha reemplazado por methotrexato intratecal en los casos de bajo riesgo) y en altas dosis( 1 a 5g/m<sup>2</sup>) con lo que se vence la barrera hémato-encefálica. En el Linfoma de Hodgkin se han reducido las dosis al emplear la RT asociada a la poliquimioterapia. En el T.de Wilms se ha eliminado la RT en los casos de bajo riesgo.

No hay evidencia que la polución atmosférica, el tabaquismo de los padres, las ondas electromagnéticas de las torres de alta tensión o de los teléfonos móviles sean factores de riesgo de cáncer en los niños.

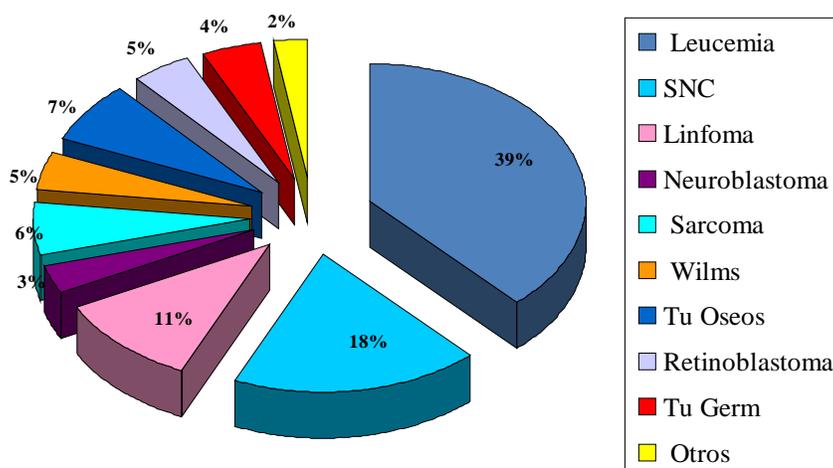
Sin embargo la IARC (International Agency for Research on Cancer) recomienda que no se usen una larga lista de cancerígenos (tabaco, agentes de polución atmosférica,pesticidas,etc) por su potencial efecto inductor de cáncer en el adulto

**EL CÁNCER INFANTIL ES UNA ENFERMEDAD RARA.** Se presenta (incluyendo leucemias y linfomas) en aproximadamente 1 caso por 600 niños antes de los 15 años. Esto contrasta dramáticamente con el adulto en que el riesgo de que aparezca un cáncer de distinto tipo a través de toda la vida es de 1 por cada 2 hombres y 1 por cada 3 mujeres. El cáncer infantil constituye sólo el 1% de los cánceres del adulto.

Sin embargo es **LA SEGUNDA CAUSA DE MUERTE ENTRE LOS 5 A 15 AÑOS.** La primera son los accidentes. Chile tenía en 1988 una mortalidad por cáncer infantil de 5,8 x100.000 y actualmente después de 25 años del PINDA (ver más adelante) ha bajado a 3x100.000 niños <de 15 años. ( Ver gráfico 4 ,pág. 19). En los países desarrollados se ha logrado disminuir a cifras cercanas a 2 x 100.000.

**EL ANÁLISIS DEL RENCÍ (REGISTRO NACIONAL DE CÁNCER INFANTIL DE CHILE) DEL QUINQUENIO 2007 A 2011 DEMOSTRÓ UNA INCIDENCIA DE 119 CASOS NUEVOS POR MILLÓN < 15 AÑOS (DATOS TODAVÍA NO PUBLICADOS).**

## Distribución según tipos de cáncer



Los tumores sólidos constituyen el 40 a 50% de la patología neoplásica infantil (*Figura 2*)

El RENCI está elaborando un informe sobre el quinquenio 2007-2011 en que se registraron 2243 casos de tumores y leucemias en < de 15 años, lo que da una tasa de 119 casos por un millón considerando los casos del PINDA-FONASA(87,3%) y de 6 Hospitales Privados-ISAPRES (12,7%). De acuerdo a la clasificación ICCC-3. el grupo I : leucemias corresponden al 41,5%; el grupo II: linfomas a 10,1%; el grupo III: T.SNC a 13,8%; grupo IV : neuroblastoma 4,1%,grupo V: 3,5%,grupo VI. Wilms y T.renales: 3,8%;grupo VII: T.hepáticos: 2,0%;grupo VIII : T.óseos: 5,4%;grupo IX :T. partes blandas 7,5%;grupo X: T. células germinales:5,3%;grupo XI :Carcinomas y otros T. epiteliales 2,8%;grupo XII: tumores malignos no especificados 0,1% .( datos extraoficiales hasta que se realice la publicación correspondiente). Según este registro los T.sólidos corresponden al 48,4%. Los datos que manejaba el MINSAL daban un empate entre T. sólidos y Leucemias y Linfomas :50% cada grupo.

En todo el mundo, y también en nuestro país hay un predominio del sexo masculino. Según datos del RENCI los niños tienen una tasa de incidencia de 132 x un millón y las niñas 107 x un millón < 15 años.

La sintomatología es muy variada siendo el aumento de volumen, de acuerdo al origen del T. el signo y síntoma más común. TODO AUMENTO DE VOLUMEN NO

**INFLAMATORIO DEBE HACER SOSPECHAR UN CÁNCER . DEBE DERIVARSE A UN CENTRO PINDA EN EL CUAL SE ABRE EL CASO COMO SOSPECHA. SI NO SE CONFIRMA SE CIERRA EL CASO Y SE DERIVA AL ESPECIALISTA CORRESPONDIENTE O SE DEVUELVE AL CENTRO DE ATENCIÓN PRIMARIA SEGÚN CORRESPONDA.**

**Sintomatología de tipo compresiva de órganos vecinos. A veces dolor por compresión vías nerviosas o por expansión de la cápsula del órgano comprometido (tumores hepáticos, por ej. ). Los T. óseos y las metástasis en los huesos presentan mucho dolor y producen impotencia funcional.**

**Otros síntomas son propios de la naturaleza de cada T. y a veces son las metástasis, especialmente óseas, que constituyen el primer síntoma como sucede con el neuroblastoma.**

**La variación de la edad de presentación depende de cada T. y es un indicador muy valioso para el diagnóstico.**

**TABLA 1**

	<b>promedio edad</b>	<b>rango de edad</b>	<b>edades +frecuentes</b>
<b>RB</b>	<b>1,3 a</b>	<b>RN- 8a</b>	<b>6m- 4a</b>
<b>Wilms</b>	<b>2,9 a</b>	<b>1a - 13a</b>	<b>1a - 4a</b>
<b>NB</b>	<b>3,1 a</b>	<b>1 a - 15a</b>	<b>1a- 4 a</b>
<b>SPB</b>	<b>5 a</b>	<b>2 a - 19 a</b>	<b>2a- 6a y 15-19</b>
<b>L H</b>	<b>7,2 a</b>	<b>2,5a - 15 a</b>	<b>5 a - 12 a y 15-19a</b>
<b>LNH</b>	<b>5,8</b>	<b>1,6 - 15 a</b>	<b>3 - 11a</b>
<b>LAL</b>		<b>RN - 15a</b>	<b>4 - 7a</b>
<b>LNL</b>		<b>2a - 15a</b>	<b>7 - 10 a</b>
<b>Oste</b>		<b>10 -25 a</b>	<b>10 - 19a</b>
<b>Ewing</b>	<b>15a</b>		<b>14 - 18a</b>

RB : retinoblastoma; NB: neuroblastoma; SPB: sarcoma partes blandas; LH: linfoma de Hodgkin; LNH: linfoma no Hodgkin; LAL: leucemia linfoblástica aguda; LNL: leucemia no linfoblástica; Oste: osteosarcoma; T.SNC: T. sistema nervioso central.

## TRATAMIENTO DEL CÁNCER.GENERALIDADES

*EL TRATAMIENTO DEBE SER COMBINADO Y ES PROPIO DE CADA T: CIRUGÍA, QT Y RT.*

La Cirugía fue la primera herramienta terapéutica que se tenía en Oncología con la cual se lograron curaciones en algunos T. diagnosticados precozmente: el Retinoblastoma a través de enucleación y en T. de Wilms a través de la nefrectomía total en los primeros años del siglo XX. Pero en la gran mayoría de los casos se producían recaídas a distancia por metástasis ya que el diagnóstico era tardío.

La RT logró ser curativa con altas dosis de radiación en el linfoma de Hodgkin. Kaplan en Standford logró determinar en la década del 60 que 40 Gy con acelerador lineal eran curativos siempre que el linfoma estuviese en una etapa precoz y la radiación se aplicase regionalmente. El mayor inconveniente en los niños eran los efectos secundarios sobre el crecimiento y muchos otros que hacían casi impracticable la RT hasta que se combinó con QT específica para el Hodgkin diseñada por de Vita también en los años 60( la combinación de 4 drogas llamada MOPP que después se cambió a COPP) lo que permitió bajar las dosis de RT ( experiencia de Donaldson en Stanford y de Jenkins en Toronto). MOPP: mostaza nitrogenada, oncovin (vincristina), prednisona, procarbazona. COPP en que se reemplaza la mostaza nitrogenada por un derivado la ciclofosfamida menos tóxica y menos emetizante.

La QT se inició con la experiencia de Goodman y Gilman al estudiar los fallecidos al explotar una carga de gas mostaza en un buque de guerra norteamericano en la segunda guerra mundial. Ocurrió en forma accidental en Bari, Italia. Encontraron en las autopsias que el gas mostaza producía una ablación del tejido linfático lo que les indujo a probarlo en T.linfáticos como el LH en los años 45-50. El problema era la toxicidad asociada y la hiperemesis. Años después se modificó la mostaza nitrogenada (M) sintetizándose la ciclofosfamida(C) que todavía se usa en el esquema COPP o COP ( ver Linfoma de Hodgkin).

Sidney Farber en el Hospital de niños de Boston en 1945-6 comprobó que el ácido fólico, que recién se había descubierto, aceleraba el curso de la leucemia. Por ello se le ocurrió la idea de usar antifolatos y se asoció con Subbarao, un farmacólogo, quien sintetizó la aminopterina en el laboratorio Lederle ( precursor del methotrexato que todavía se utiliza). Con este antifólico logró obtener las primeras remisiones en la leucemia aguda del niño en 1948. Pero la duración de la remisión era muy breve. Décadas más tarde (1961) Frei y Freireich en el NCI (National Cancer Institute de Bethesda) asociaron varias drogas y diseñaron la combinación de 4 drogas bastante tóxicas: el VAMP( Vinblastina, Doxorubicina, Methotrexato, Prednisona) ,la primera combinación exitosa en el tratamiento de la leucemia, pero sin llegar a la curación definitiva y con mucha toxicidad. La línea de combinar diferentes drogas se impuso . A fines de la década del 60 muchos grupos obtenían un 30% de SLE a 5 años y muchos de estos casos se curaba.También se logró descubrir que algunas combinaciones resultaban mejor que otras y que las combinaciones debían tener un cierto orden lo que se denomina fases o etapas del tratamiento. Pinkel, Simone y Auer en 1972 en el Hospital St Jude introdujeron la radioterapia profiláctica del SNC lo que constituyó un importante avance en el tratamiento de la leucemia ya que usando solo QT se observaba un 50% de recaídas en el SNS debido que las drogas antineoplásicas no atraviesan la barrera hémato-encefálica. También estandarizaron la combinación de fármacos; llamaron a su esquema "Tratamiento Total de la leucemia aguda". El SNC se le llamó santuario por tener esta característica.

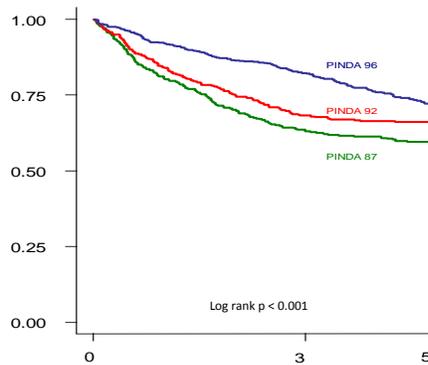
La QT combinada múltiple se fue modificando para tener menos toxicidad secuenciando las drogas y realizando la QT intensiva en los primeros meses para pasar después a una terapia de menor intensidad que se llamó terapia de mantención con dos drogas: methotrexato ( antifólico) y purinethol (antipurina) y durante al menos dos años H.Riehm en Berlín, con la experiencia adquirida en el Sloan Kettering de N.York, en el grupo cooperativo del BFM (Berlin, Frankfurt, Münster) diseñó desde 1981 varios protocolos complejos de varias etapas hasta llegar a combinar alrededor de 10 drogas y agregando RT profiláctica del SNC con lo que logró la remisión completa mantenida o sobrevivida libre de eventos(SLE) a 5 años, léase curación, en un alto porcentaje de casos lográndose superar con creces el mítico 50%. Es así que el protocolo BFM 81 logró una SLE de 65% con una toxicidad aceptable. En nuestro país hicimos un estudio piloto realizado por el primer grupo cooperativo chileno: GOPECH que se concluyó en 1987 con el protocolo BFM 83 obteniendo un 51% de SLE a 4 años.( ver sección de leucemias y linfomas) lo que demostró la factibilidad de realizar protocolos complejos en nuestro país y se logró romper el 50% de SLE lo que significaba una posible curación. Además con solo 1,8% de mortalidad precoz (antes del primer mes de tratamiento) cifra aceptable y comparable a los estudios internacionales.

Actualmente en el tratamiento del cáncer hematológico: leucemias y linfomas se realiza poliquimioterapia combinada con RT del SNC en algunos casos con lo cual se logra en nuestro país SLE superiores al 75% como se muestra en el gráfico 1 que corresponde a tres estudios del PINDA (Programa Nacional de Drogas Antineoplásicas), que después de algunos años se transformó en el Promaga Nacional de Tratamiento del Cáncer Infantil .

## LLA PINDA 87, 92, 96

pSLE 5 años

n = 1550



LLA PINDA 87 = 0.60, ES = .02 (n = 425, 167 eventos)

LLA PINDA 92 = 0.67, ES = .02 (n = 407, 136 eventos)

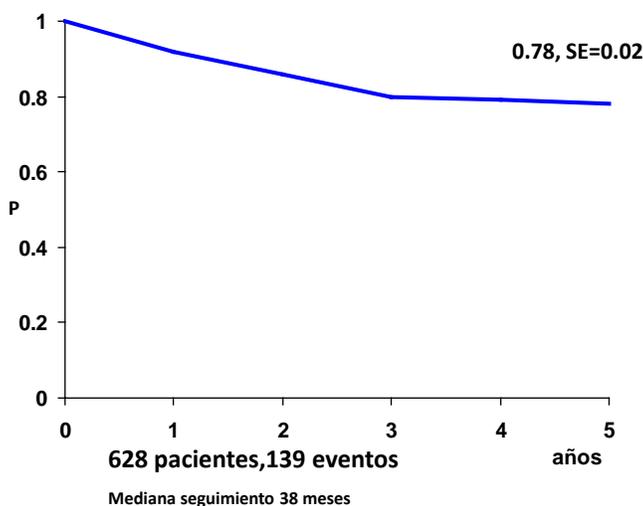
LLA PINDA 96 = 0.73, ES = .02 (n = 723, 197 eventos)

Med Ped Oncol, 1999; 33:88-94

Pediatric Blood Cancer 2004; 43:17-22

Lancet 2007; 369:123-31

## LLA-IC-BFM- PINDA 2002



JCO 32:174-184,2014

El gráfico 2 corresponde al último estudio del PINDA en que se logró una SLE de 78% a 5 años en 628 pacientes con LLA. ( Ver PINDA pág. 13). Ambos gráficos son gentileza de Dra. Myriam Campbell, actual coordinadora del PINDA

El estudio del RENCI del quinquenio 2007-2011 también demostró la misma cifra a 5 años:78%, que es similar a lo obtenido en estudios internacionales.

En los T. sólidos se utiliza la cirugía para extirpar el tumor seguida por poli QT específica para cada T .Finalmente se realiza en algunos casos RT, la cual en algunos esquemas puede aplicarse después de algunos ciclos de QT o al final de ésta dependiendo del tipo de T.

Hay otros esquemas (según la etapa del T.) en que se emplea la QT previa a la cirugía para reducir el tamaño del T y transformarlo en resecable.

La QT es imprescindible para eliminar micrometástasis especialmente en etapas avanzadas de los T.

Resumiendo en la mayoría de los casos es necesario realizar terapias combinadas(C-QT-RT).Esta estrategia ha permitido que la cirugía sea lo menos mutilante posible y / o realizarla en T. que por su tamaño eran inoperables , como también ha permitido disminuir las dosis de RT o eliminarla en algunas etapas iniciales de los T.

Otro punto importante es la etapificación de los T para determinar su extensión a través de exámenes imageonológicos (Ecografía, TC y/o RM) y de esta manera dosificar el tratamiento según la extensión del T.

En leucemias se debe establecer grupos de riesgo y una rigurosa etapificación en los linfomas para diferenciar la intensidad de la QT y la RT según la gravedad y extensión de estas neoplasias.

En los últimos años se está introduciendo la terapia con anticuerpos monoclonales que atacan las oncoproteínas que producen los oncogenes. Estos anticuerpos monoclonales que están siendo usados desde varios años en numerosos T. de adultos, también se están usando en algunos linfomas en niños (que atacan algunos antígenos de los linfocitos neoplásicos) y otras neoplasias (rituximab, imatinib, etc.).

Por último se puede, como última alternativa, realizar en algunos casos en que se ha fracasado con los tratamientos convencionales, un trasplante de progenitores hematopoyéticos de tipo autólogo TPH- A. Condición para ello es que la médula ósea esté libre de tumor.

Todos estos principios están presentes y se aplican en los protocolos que están activos en el PINDA.

Los T. se propagan por contigüidad, vía linfática y/o hematógena. Un gran número de ellos puede presentar metástasis en el momento del diagnóstico. DE AHÍ LA IMPORTANCIA DE REALIZAR UN DIAGNÓSTICO PRECOZ Y LA ETAPIFICACIÓN.

En todos los T. es obligatorio obtener la confirmación DIAGNÓSTICA CON EL ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO a través de una biopsia quirúrgica. Hacen excepción a esta regla algunos T: tumores del tronco cerebral ( la mayoría son gliomas), retinoblastoma, T de la vía óptica ( generalmente son gliomas) en los cuales la biopsia produciría más daño que beneficio.

A la histopatología clásica se agregan estudios de inmunofenotipo a través de citometría de flujo e inmunohistoquímica y de biología molecular.

En varios T se deben realizar además estudios genéticos para detectar traslocaciones o deleciones, amplificación de algún oncogen.

En todos los T se debe realizar la etapificación o estratificación a través de imágenes (TC, RNM) u otros métodos (cintigrafía) buscando metástasis.

En general si el T. está in situ, en el órgano de origen se lo clasifica en etapa I

Si ha invadido tejidos o ganglios adyacentes: etapa II

Si se ha extendido a ganglios o tejidos regionales: etapa III

Si las metástasis se ubican en otras regiones distantes, generalmente por vía hematológica : etapa IV.

Esta clasificación varía según el tipo de T. y solo se mencionará en cada uno de ellos sin entrar en mayores detalles.

En nuestro país todos los T. se registran centralmente en el MINSAL: Registro Nacional Cáncer Infantil (RENCI) tanto los atendidos por el sistema público de salud ( PINDA) como por clínicas privadas

**TODOS LOS T. MALIGNOS INFANTILES ESTÁN INCLUIDOS EN EL PLAN AUGE-GES** por lo cual si algún médico de la atención primaria tiene algún paciente con sospecha de tumor debe enviarlo a un centro PINDA el cual deberá realizar los estudios correspondientes para confirmar la sospecha y comenzar el tratamiento en un plazo máximo de un mes.

A todos se les estudia y trata según protocolos nacionales que están basados en protocolos probados y de primera línea de grupos internacionales. Se siguen al pie de la letra a excepción de adaptaciones menores.

Por esta razón, y así fue contemplado inicialmente, los resultados del PINDA pueden compararse con los protocolos originales.

## **ALGUNAS CONSIDERACIONES Y DEFINICIONES EN CÁNCER:**

***SOBREVIDA LIBRE DE EVENTOS (SLE).*** Cuando no se produce ningún evento adverso: recaída, fallecimiento por la enfermedad y/o el tratamiento como toxicidad o infección grave u otras causales.

***SOBREVIDA TOTAL (ST)*** Si el paciente sobrevive a las recaídas a través de un nuevo tratamiento, sea QT,RT y/o Trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Los estudios de sobrevida se realizan aplicando el método de Kaplan Meier. En general se supone curación cuando la SLE llega a más de 5 años y con toda seguridad a los 10 años.

**GRUPO COOPERATIVO.** Como la patología neoplásica es poco frecuente en los niños (119 casos nuevos por 1 millón de niños <15 años en Chile) para sacar resultados más rápidos y significativos se han formado grupos de estudio que como lo dice el nombre reúnen a la mayoría de los especialistas involucrados (pediatras oncólogos, cirujanos, patólogos, radioterapeutas, bioestadísticos, etc.) de un país para tratar con un protocolo común las diferentes neoplasias. Para probar el efecto de alguna nueva droga o procedimiento los protocolos randomizan a los pacientes. Se dividen por azar los pacientes en dos grupos: uno de ellos con alguna modificación, un nuevo fármaco por ejemplo, para compararlo con el grupo control que recibe el tratamiento estándar ya probado, para lo cual se necesita el consentimiento informado de los padres de los pacientes.

En USA se formaron los primeros grupos cooperativos. Hasta hace algunos años existían dos grandes grupos el POG y el CCG que ahora se unieron y formaron un solo grupo el COG ( Cancer Oncology Group) .

En el Reino Unido se formó el UKCLA, en Alemania se formó el BFM (Berlín, Frankfurt, Münster) para el tratamiento de las leucemias y linfomas que ahora es internacional con participación de numerosos países entre ellos Chile: I-BFM-SG( International BFM Study Group). En Europa existen algunos grupos patrocinados por la SIOP (Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica). En Italia el AEIOP, en Francia la SFOP, y en América Latina está activo el GALOP (Grupo de América Latina de Oncología Pediátrica).

En Chile el año 1978 se formó el primer grupo cooperativo que se denominó GOPECH (grupo oncológico pediátrico chileno) en el que participaron un buen número de pediatras hémató-oncólogos. En 1988 al implementarse el Programa Nacional de Drogas Antineoplásicas (PNDA) se conforma el PINDA (programa infantil de drogas antineoplásicas (ver más adelante ) que es un programa y a la vez un grupo cooperativo nacional.

**PROTOCOLOS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS.** Los protocolos oncológicos nacieron a fines de los años 50 producto de la introducción de la QT y del tratamiento combinado de Cirugía y RT. Para probar la eficacia como también la toxicidad de nuevas drogas como también de la RT y Cirugía se comenzaron a realizar ensayos clínicos aplicando métodos estadísticos. Con este objetivo se diseñan protocolos

de investigación: fase I en que las drogas se emplean en pacientes sin respuesta a los tratamientos establecidos con el consentimiento de ellos. En estos ensayos se estudia la farmacodinamia y toxicidad de las drogas antineoplásicas. También se busca determinar la dosis máxima tolerable lo cual en algunos estudios se realiza también con voluntarios sanos (muchas veces personas condenadas por delitos) En fase II se determina la eficacia de drogas, ya estudiadas en la fase I, en una variedad de tumores. Por ejemplo la Actinomicina D fue probada por Farber en leucemias sin ningún resultado en cambio obtuvo una respuesta favorable en T. de Wilms. Los protocolos fase III pretenden determinar la eficacia de las distintas drogas combinadas o no, la duración del tratamiento y otras muchas variables, para lo cual se randomizan los pacientes ( un grupo con una nueva droga y el otro con las drogas ya ensayadas). La randomización debe ser aleatoria y también con el consentimiento de los padres del niño. Los protocolos fase IV son protocolos clínicos que ya están establecidos y comprobados en que también se pueden randomizar algunos grupos de pacientes. Solo en países desarrollados se hacen estudios fase I y II. En Chile la mayoría de los protocolos que se usan son de fase IV y algunos de fase III ya que no tenemos los laboratorios ni personal calificado para realizar estudios de farmacodinamia por ejemplo.

## **PINDA, PROGRAMA NACIONAL DE CÁNCER INFANTIL DE CHILE.**

**PINDA** :originalmente *Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas*. Se inició en 1988,pero los propios oncólogos pediatras convencieron a las autoridades del MINSAL que para que las drogas antineoplásicas se usaran con mayor eficacia se debían seguir protocolos probados en países desarrollados con gran experiencia en Oncología Pediátrica. La sigla quedó y se sigue usando. **ACTUALMENTE ES UN GRUPO COOPERATIVO NACIONAL QUE DIAGNOSTICA Y TRATA TODOS LOS CÁNCERES DEL NIÑO(0-15 AÑOS) DEL PAÍS CON PREVISIÓN FONASA ( 87,3% SEGÚN RENC 2014). FUE PILOTO CUANDO SE INICIÓ EL PLAN AUGE-GES EN EL 2002.**

Funcionan 12 centros de atención integral( 6 en Santiago y 6 en provincias) y 4 centros parciales y 4 centros de apoyo en provincias habilitados para realizar tratamientos de mantención y / o QT simples.( ver figura 4) Todos las neoplasias se tratan con protocolos establecidos de origen internacional: Alemania, USA, Canadá y de otros grupos

cooperativos. Los resultados son evaluados anualmente. Se siguen en todos los detalles aplicando las mismas drogas con las mismas dosis. Sólo mínimas adaptaciones y en la



*Figura 3 a*

gran mayoría se aplican al pie de la letra.

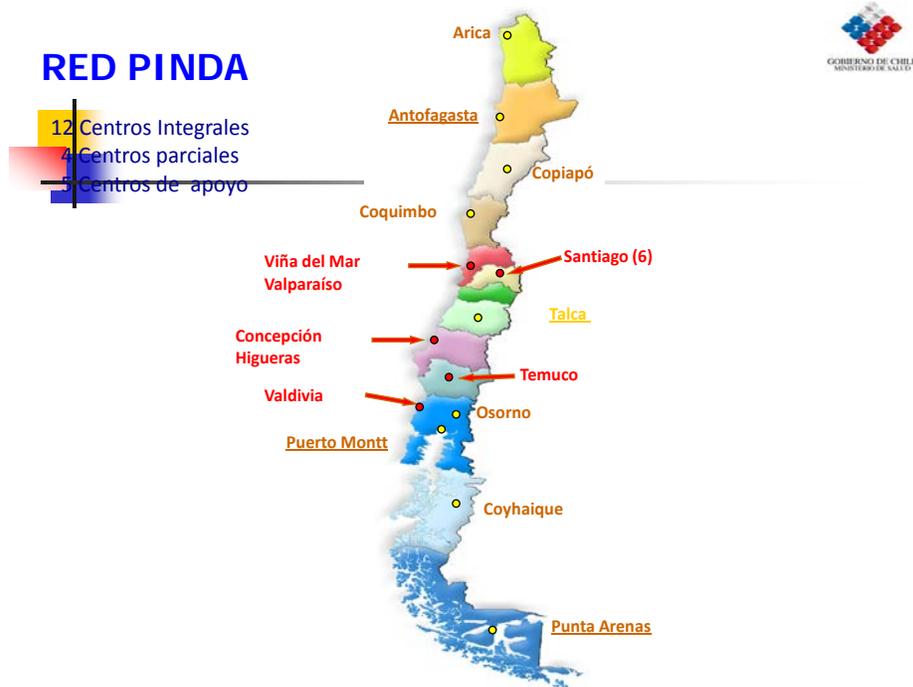
**EL PINDA SE FUNDÓ EN 1988 Y GRADUAL Y PROGRESIVAMENTE SE HA TRANSFORMADO EN UN PROGRAMA NACIONAL DE CÁNCER INFANTIL.**

Cuenta con el financiamiento del MINSAL a través de FONASA: drogas antineoplásicas, drogas de apoyo( antieméticas, analgésicos, etc), exámenes corrientes y especializados (inmunofenotipos, biología molecular), exámenes radiológicos corrientes y especializados(TC,RM,PET) ,cintigrafía, histopatología( corriente e inmunohistoquímica), trasplante de progenitores hematopoyéticos. En algunos casos se deben comprar servicios a centros privados. Los sueldos del personal médico, enfermeras, psicólogos y otros profesionales, personal paramédico dependen de cada centro

El PINDA es dirigido por un coordinador nacional y un comité directivo. Cada protocolo tiene un encargado con la colaboración de otros 2 a 3 oncólogos. Algunos aspectos transversales son estudiados por comités con participación de numerosos miembros que elaboran normas y documentos complementarios: Enfermería, Infectología, Farmacia, Patología, Trasplantes, Psicosocial,. Cuidados Paliativos, Seguimiento y Estudios de secuelas a largo plazo, etc. ( ver figura 5)

El PINDA cuenta con la colaboración de varias fundaciones que se encargan de apoyar necesidades no cubiertas por el MINSAL.(casas de acogida para padres y los niños, ayuda en exámenes especiales, actividades recreativas, ayuda para los funerales en caso de fallecimiento del niño, becas universitarias etc.)

El PINDA realiza reuniones anuales( a veces bianuales). En el 2014 se realizó la XXVIII Jornada. En ellas se evalúan los resultados de los protocolos los que se renuevan cada 4 a 6 años. Actualmente se están aplicando 30 protocolos de diagnóstico y tratamiento de las diferentes neoplasias: leucemias, linfomas y tumores sólidos. (ver figura 4,5).



**Figura 3b Red PINDA 2014 en rojo: centros integrales; subrayados: centros parciales (gentileza de Dra. Myriam Campbell)**

**Centros integrales PINDA:**

**Santiago:** H. Calvo Mackenna, H. González Cortés, H. Roberto del Río, H. San Borja Arriarán, H. San Juan de Dios, H. Sótero del Río.

**Valparaíso, Viña del Mar:** H. Gustavo Fricke, H. van Buren

**Concepción, Talcahuano:** H. Regional de Concepción, H. Las Higueras

**Valdivia:** Hospital Regional de Valdivia

Estos centros están acreditados para confirmar el diagnóstico y realizar tratamiento integral de todas las leucemias, linfomas y tumores a excepción de osteosarcoma (H. Calvo Mackenna) y retinoblastoma (H. Calvo Mackenna y H. San Juan de Dios) Trasplantes médula ósea (H. Calvo Mackenna).

Los+ T del SNC se tratan en los Servicio de Neurocirugía en Santiago (Instituto de Neurocirugía, H. Sótero y Roberto del Río) y en Valparaíso (H. van Buren), Concepción y Valdivia. La RT se realiza en Santiago en el Instituto del Cáncer Caupolicán Pardo como también en Valparaíso, Concepción y Valdivia.



**Figura 4 Organigrama del PINDA( cortesía Dra. Myriam Campbell)**

El PINDA se ha incorporado al I-BFM-SG para la realización de protocolos BFM de investigación de leucemias y linfomas no Hodgkin, y está realizando el protocolo de Retinoblastoma intraocular con el grupo de Toronto y el protocolo de Retinoblastoma unilateral y Sarcoma de Ewing con el grupo GALOP( Grupo de América Latina de Oncología Pediátrica). También está adscrito al grupo de la SIOP ( Societé Internationale Oncologie Pédiatrique) con el protocolo SIOPEL V para el tratamiento del hapatoblastoma .

Como norma en el PINDA se emplean protocolos de fase IV, aunque últimamente en leucemias el PINDA al pertenecer al I-BFM-SG ha participado en protocolos fase III (experimentación clínica) en que se pretende alcanzar mejores resultados al usar nuevas combinaciones o modalidades diferentes por ejemplo mayores dosis o en distintas secuencias.

LA GRAN MAYORÍA DE LOS HÉMATO-ONCÓLOGOS CHILENOS PERTENECEN AL PINDA. TODOS SE HAN CERTIFICADO EN CONACEM Y MUCHOS DE ELLOS SE HAN FORMADO ESTUDIANDO LA ESPECIALIDAD DERIVADA EN LA U. DE CHILE (H.R DEL RÍO Y H.CALVO

MACKENNA) Y/ O EN CENTROS DEL EXTRANJERO. LA U. AUSTRAL ALCANZÓ TAMBIÉN A FORMAR UNOS POCOS ESPECIALISTAS HACE VARIOS AÑOS ATRÁS .TAMBIÉN LA PUC HA FORMADO ALGUNOS ESPECIALISTAS.

LAS ENFERMERAS TAMBIÉN SE ESTÁN ESPECIALIZANDO EN ENFERMERÍA ONCOLÓGICA EN LA PUC QUE FUNCIONA EN EL H.SÓTERO DEL RÍO.

El Registro Nacional de Cáncer Pediátrico (RENCI) se inició en 2006 y en las Jornadas del PINDA 2014 se presentaron los resultados preliminares de los registros del quinquenio 2007-2011 Con esta base de datos próximamente se incorporará a la IARC ( International Agency for Research on Cancer) que es el organismo de la OMS encargado de los registros de cáncer.

Los resultados que se han obtenido desde el inicio del PINDA han ido mejorando progresivamente como se demuestra en los siguientes tablas y gráficos. Consecuencia de ello es la considerable baja de la mortalidad por cáncer infantil.( ver Tablas 2,3),Gráficos 1,2 ( página 9,),3,4,5,y,6 ( página 19)

## RESULTADOS PINDA

n = 4279

SLE 5 años (%)

Protocolo	88	92	96
Linfoma Hodgkin	83	95	96
Retinoblastoma	77	91	93
Tumor Wilms	81	85	89
Linfoma linfoblástico	52	67	86
Linfoma Burkitt	68	71	76
Leucemia linfoblástica	60	67	73
Sarcomas PB	45	52	73
Leucemia Mieloide	30	36	50
Recaídas LLA	-	16	32

Tabla 2

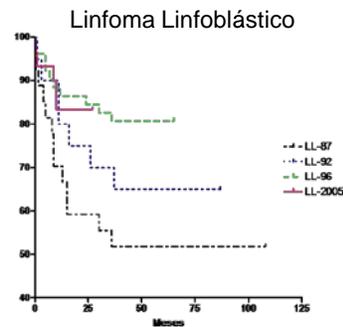
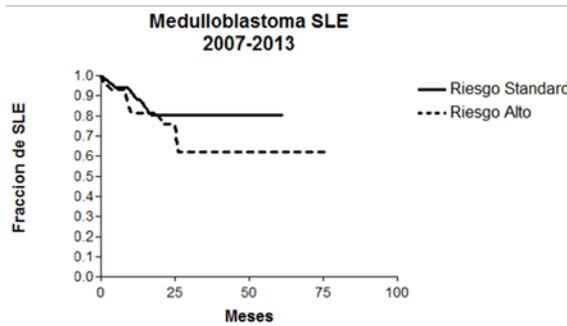
## Protocolos activos

n = 3000  
 ± 78% SLE/ST

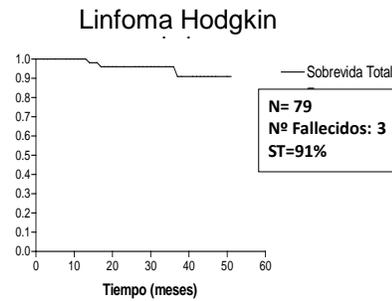
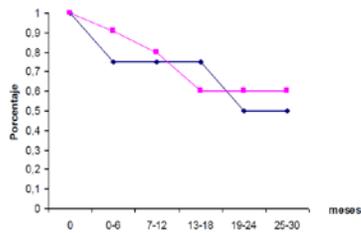
Tu Germinal no SNC	95
Linfoma Hodgkin	92
Tumor Wilms	89
Linfoma linfoblástico	87
Retinoblastoma	87
Osteosarcomas	78
Sarcomas	73
Meduloblastoma	67
Leucemia Mieloide	50

Tabla3

Gráficos 3,4 , 5 y 6:



SLE y ST en Hepatoblastoma de Alto riesgo 2005 n=15, mediana de observación 34m, rango 2-39



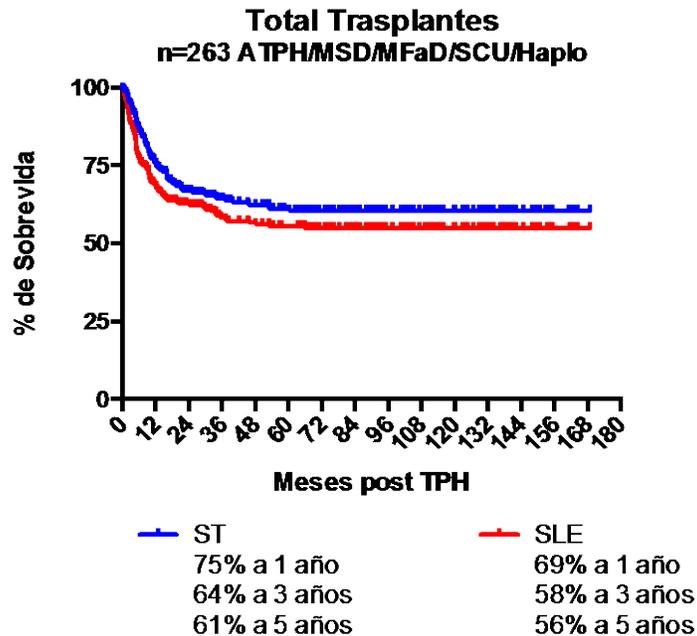


Gráfico 7

Este avance se ha obtenido también en los trasplantes de precursores hematopoyéticos (TPH) como lo muestra el gráfico 7. Estos resultados se lograron desde el inicio del programa de trasplante y se han mantenido hasta ahora y son similares a los resultados internacionales. El Programa de TPH es financiado en su totalidad por el MINSAL a través de FONASA. Ha recibido ayuda del Hospital Saint Jude de Memphis, USA en la formación de los médicos especialistas (se han formado en el H. Valle del Hebrón en Barcelona, España) y de las enfermeras especialistas en trasplantes (que se formaron en el Centro de Trasplantes de Curitiba, Brasil)

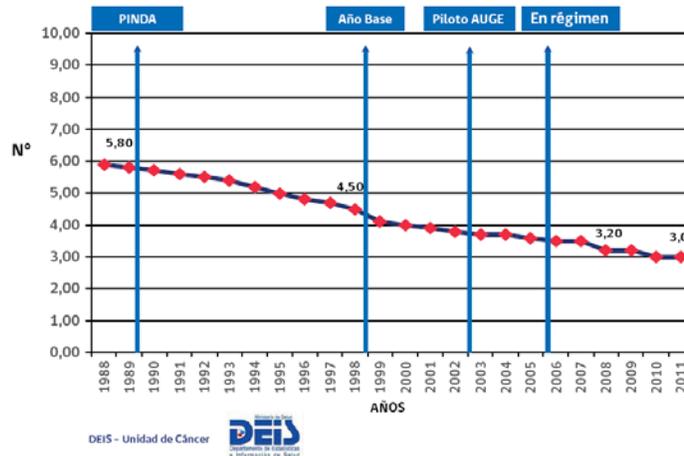
El PINDA ha demostrado que en nuestro país se pueden obtener resultados comparables a los que se obtienen en países desarrollados.

El gráfico 8 muestra el descenso progresivo de la mortalidad por cáncer infantil en Chile desde 5,8 a 3 x100000 <15 años desde 1988 a 2011. En países desarrollados es alrededor de 2 x100000 menores de 15 años.

Las tareas de la Oncología Pediátrica en el futuro serán disminuir las secuelas a medianos y largo plazo especialmente por la RT y TPH( que incluye QT muy intensa y RT). Se discutirá al final del Cuaderno. Extender la red nacional con más centros autónomos (Antofagasta, Talca) y reforzar los centros de apoyo. Establecer más casas de

acogida ya que la migración de los pacientes y sus familias es importante en número y requiere en las zonas extremas una movilidad de varios miles de kilómetros.

## Tasa de Mortalidad por Cáncer Infantil



Tasa por 100.000 < de 15 años

gráfico 8

Los gráficos y tablas pertenecen a la presentación de Dra. Myriam Campbell en el último Congreso de la SLAOP (Sociedad Latinoamericana de Oncología Pediátrica abril 2014).

# **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DEL CÁNCER INFANTIL (ICCC-3)**

IARC : Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaalsch P.(1)

**Grupo I LEUCEMIAS**

**Grupo II LINFOMAS**

**Grupo III TUMORES SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

**Grupo IV NEUROBLASTOMA**

**Grupo V RETINOBLASTOMA**

**Grupo VI TUMORES RENALES**

**Grupo VII TUMORES HEPÁTICOS**

**Grupo VIII TUMORES ÓSEOS**

**Grupo IX TUMORES TEJIDOS BLANDOS**

**Grupo X TUMORES CÉLULAS GERMINALES**

**Grupo XI TUMORES DE ORIGEN EPITELIAL( CARCINOMAS)**

**Grupo XII OTROS TUMORES**

(1) CANCER,103:1457-1467,2005 (Tabla 3)

Esta clasificación se está usando en el RENCi y como lo dice su nombre es una clasificación internacional avalada por la OMS.

La clasificación que se presenta solo están los 12 grupos. La original contempla estos 12 grupos y 47 subgrupos. Hay también una clasificación ampliada en la que se han agregado otros 82 subgrupos lo que totalizan 129 tipos de neoplasias. Se incluyen los tumores del SNC de tipo benigno como el cráneofaringioma y/o el astrocitoma pilocítico.

En este Cuaderno solo se analizarán los principales tumores sólidos, incluyendo leucemias y linfomas.

Esta clasificación, que lleva ya la 3ª versión, está basada en la histopatología a diferencia de las clasificaciones del adulto que se basan en la topografía.

## **GRUPO 1 LEUCEMIAS, ENFERMEDADES MIELOPROLIFERATIVAS, y ENFERMEDADES MIELODISPLÁSTICAS EN EL NIÑO**

### **LEUCEMIAS EN EL NIÑO**

**Dra. Mónica Varas Palma, Dr. Lautaro Vargas Pérez**

#### ***GENERALIDADES Y EPIDEMIOLOGÍA***

Las leucemias en el niño constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades malignas de la médula ósea. Aparece por causas todavía desconocidas un clon cancerígeno de leucocitos inmaduros, denominados blastos, incontrolables en su proliferación y que no maduran y por lo tanto no ejercen su función fisiológica y por el contrario tienden a invadir la sangre y otros órganos: ganglios, hígado, bazo y otros. Se originan en la médula ósea.

Se han descrito múltiples variedades, pero en este Cuaderno sólo nos referiremos a las siguientes leucemias:

**LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA )**

**LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA )**

**LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMCr)**

## **INCIDENCIA DE LA LEUCEMIA EN LA INFANCIA**

**TODAS ELLAS EN SU CONJUNTO CONSTITUYEN LA PRIMERA CAUSA DE CÁNCER EN EL NIÑO EN TODO EL MUNDO Y REPRESENTAN EL 41,5% DE TODOS LOS CÁNCERES DEL NIÑO EN CHILE ( según datos del quinquenio 2007-2011 RENC 2014,todavía no publicados). La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la más frecuente:78,7%. Le sigue la leucemia mieloide aguda (LMA) con una incidencia de 17,3%.Los otros tipos de forma crónica y / mielodisplástica sólo constituyen un 4% del total de todas las leucemias.**

La tasa de incidencia de las leucemias es de 50 por millón de niños <de 15 años. En Chile la tasa de cánceres infantiles es de 120 por millón de niños <de 15 años.( datos del RENC 2014). *Aparecen aproximadamente un promedio de 182 casos por año.* (incluidos el PINDA y clínicas privadas).

Se presenta en todas las edades desde el RN (leucemias congénitas que son muy raras) hasta la adolescencia. El *peak* de la incidencia por edad es entre los 3 a 5 años.

## **ETIOLOGÍA Y PATOGENIA**

A pesar del gran avance y las múltiples investigaciones epidemiológicas, genéticas y de biología molecular de las últimas décadas todavía no hay una evidencia clara de la etiología de la leucemia. Se estima que sea multifactorial con influencia de factores genéticos, ambientales, inmunológicos que en un proceso complejo interactúan produciéndose más de una mutación, traslocación y/u otras alteraciones genómicas.

*Los factores genéticos predisponentes son bien conocidos, pero se asocian a un número pequeño de casos de leucemia: en el síndrome de Down la aparición de leucemia aguda es 20 veces que en la población general( 1 de cada 95 niños con trisomía 21).El riesgo es también mayor en los síndromes de inestabilidad cromosómica como la anemia de Fanconi ( 1 de cada 12),ataxia telangectásica, síndrome de Bloom ( 1 de cada 8) al igual que en síndromes de falla medular) como la enfermedad de Kostmann( neutropenia congénita severa)*

Hay múltiples publicaciones que sugieren que *la leucemia infantil podría originarse in útero*. Se han encontrado que existirían típicas fusiones de genes que se ven en leucemias están presentes en 1 de cada 100-1000 células nucleadas de la sangre del cordón umbilical en recién nacidos sanos. Esto indicaría que sería necesario otro evento postnatal para originar la leucemia.

Otro hecho conocido es *la mayor prevalencia de leucemia en los raros casos en el gemelo sano hermano del que presenta leucemia*. Un estudio ha comprobado que los gemelos ya tenían una fusión *MLL/AMF 4* positiva en sangre de cordón y la leucemia apareció 5-24 meses más tarde. En el caso de un gemelo diagnosticado con LLA entre los 3 y 5 años en que ambos tenían traslocación 12.21 y fusión *TEL/AML1*, aparece la leucemia en el 5% en el otro niño lo que significa un riesgo 100 veces mayor que en un niño no gemelar.

Otros agentes en que hay absoluta evidencia de que son cancerígenos son las *radiaciones ionizantes*: bombas atómicas en Hiroshima y Nagasaki. La radiación terapéutica unida a agentes alquilantes favorece la aparición de un segundo cáncer que a veces es una leucemia (ver generalidades del cáncer en este cuaderno).

También se ha demostrado que la exposición a benceno favorece la aparición de leucemia especialmente en trabajadores en gasolineras o industrias químicas. También forma parte del alquitrán del tabaco. Favorece la LMA.

*Las infecciones virales* podrían jugar un papel en la activación de algunos protooncogenes. A comienzos del siglo XX Peyton Rous descubrió en las aves un agente que producía una especie de sarcoma o leucemia aviar. Años más tarde se demostró que era un virus. Muchos cuadros de leucemia en animales son de causa viral. A pesar de innumerables investigaciones no se ha podido encontrar una asociación firme de virus y leucemia, salvo el virus HTVL I y II que son retrovirus parientes del VIH y que en adultos pueden producir Leucemia-Linfoma tipo T y un tipo de parálisis espástica.

**A PESAR DE TODA ESTA EVIDENCIA ( QUE EXPLICA SÓLO APROXIMADAMENTE MENOS DEL 5% DE LAS LEUCEMIAS) LA GRAN MAYORÍA DE LOS NIÑOS EN QUE APARECE UNA LEUCEMIA ERAN SANOS PREVIAMENTE.**

No hay evidencias de otros factores ambientales: polución, cercanía de postes de alto voltaje, móviles celulares, industrias etc.

## ***CLASIFICACIÓN DE LAS LEUCEMIAS***

En la clasificación internacional ICC- las leucemias se clasifican:

**Grupo I a: LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA I a 1. LAL de células precursoras ; I a2: LAL de células B maduras FAB L3; I a 3 : LAL de células T y NK; I a 4: leucemias sin datos para clasificar.**

**Grupo I b: LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA**

**Grupo I c : LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA**

**Grupo I d: LEUCEMIA CRÓNICA MIELO MONOCÍTICA JUVENIL**

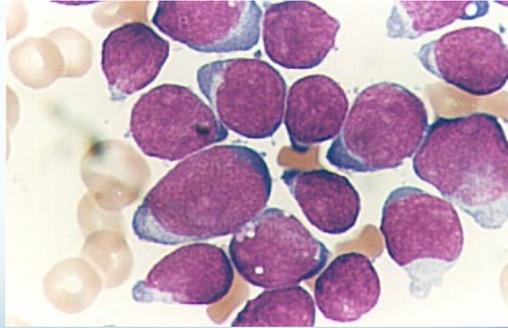
**SÍNDROME MIELODISPLÁSTICO**

**Grupo I e: LEUCEMIAS SIN DATOS PARA CLASIFICAR; LEUCEMIA BIFENOTÍPICA, SARCOMA MIELOIDE.**

***CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA FAB (grupo franco-americano-británico) 1976. La LLA se clasifica en tres grupos: L1, L2 y L3 (ver figuras 1,2,3)***

## Diagnóstico: Mielograma

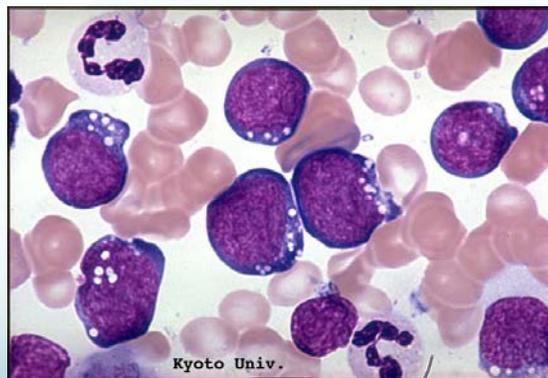
- Morfología  
FAB: LLA L2



**Figura2 FAB L2**

## Diagnóstico: Mielograma

- Morfología  
FAB: LLA L3



**Figura 3 FAB L3**

Como se observa en las fotos la morfología es bien distinta, pero en este Cuaderno no corresponde entrar en detalles de la morfología ya que es materia de los hematólogos.

En la figura 4 aparecen las variedades FAB de la LMA y están resumidas algunas de las características de las 8 variedades FAB M0 a M7.

Los blastos tienen diferentes características morfológicas que los citólogos, especialmente el grupo internacional FAB, han categorizado en todos estos grupos.

**Clasificación  
Leucemia mieloide aguda**

SUBTIPO	DENOMINACION	MORFOLOGIA
M0	LAM mínimamente diferenciada	Mieloblastos sin gránulos
M1	LAM con escasa maduración.	Blastos tipo I y II + del 90% de CNE
M2	LAM con maduración	Blastos 30-89% de CNE
M3	LA promielocítica	Promielocitos anormales >30%
M4	LA mielomonocítica	Blastos >30<80 monocitos >20%
M5a	LA monocítica indiferenciada	Monoblastos >80% de C monocíticas
M5b	LA monocítica diferenciada	Monoblastos<80%
M6	Eritroleucemia	Eritroblastos >50 mieloblastos >30 CNE
M7	LA megacarioblástica	Megacarioblastos pleomórficos >30%

**Figura 4**

### **¿CÓMO SOSPECHAR EL DIAGNÓSTICO?**

La evolución de los síntomas es de corta duración: días, semanas, a lo más un mes o un poco más. La sintomatología traduce el trastorno de la función de la médula ósea( M.O) cuya capacidad de producir las series sanguíneas normales se encuentra gravemente alterada. En muchas ocasiones se produce pancitopenia (disminución de GR, Leucocitos normales y Plaquetas)

Se pueden presentar numerosos síntomas y signos que se pueden agrupar en 5 síndromes que generalmente se combinan.

**SÍNDROME ANÉMICO.** La leucemia presenta una anemia arregenerativa, con índice reticulocitario <de 2, normocítica y normocrómica . Aparecen los síntomas de la anemia: palidez de piel y mucosas ( notoria en conjuntivas, en las palmas de las manos ,lecho subungueal).La palidez es progresiva, a veces los padres la confunden con ictericia. Suelen hablar " que el niño se puso amarillo". Como la instalación de la anemia es relativamente crónica en muchos pacientes es bien tolerada, a menos que se produzca hemorragia. En el examen físico se puede comprobar los signos de adaptación como taquicardia ( el niño puede quejarse de palpitaciones) y si el diagnóstico no se plantea y la anemia se profundiza y aparece ,fatigabilidad ,disnea de esfuerzo, soplo sistólico de tipo funcional. Rara vez se llega a la insuficiencia cardíaca.

**SÍNDROME HEMORRÁGICO.** Causado por la trombocitopenia, Hemorragias mucocutáneas: epistaxis ,gingivorragias, equimosis ,hematomas, púrpura petequeal. Las hemorragias alarman a los padres y son motivo rápido de consulta. Más raro que aparezcan al inicio otras hemorragias como digestiva( a veces sangre deglutida),génitourinaria y cerebral y otras. En un tipo de leucemia mielóide: la leucemia promielocítica el síndrome hemorrágico es muy característico y frecuente especialmente sangramientos importantes que pueden ocasionarse por un síndrome de coagulación intravascular diseminada con o sin fibrinólisis y /o hipofibrinogenemia y disminución F V. Puede producirse hemorragias intracraneanas.

**SÍNDROME FEBRIL.** La infiltración leucémica de la M.O produce neutropenia periférica que suele ser < de 1000 y/o 500  $\mu$ /L lo que predispone a una infección que en la mayoría de los casos es producto de una infección sobreagregada y muchas veces por flora endógena. A veces se asocia a odinofagia,dolor abdominal lo que motiva a los padres a consultar. SI LA FIEBRE SE ASOCIA HEMORRAGIAS Y EN EL HEMOGRAMA HAY BICITOPENIA O PANCITOPENIA HAY QUE PLANTEAR UNA LEUCEMIA AGUDA. Si la fiebre es < de 38,5º axilar y hay neutropenia con un RAN (recuento absoluto de neutrófilos <de 500) en una leucemia en el momento del diagnóstico hay que plantear el diagnóstico de *neutropenia febril* y tratarla como tal( ver emergencias oncológicas).A veces la fiebre es por el propio proceso neoplásico.



**Figura 5 HSJD**

En la figura 5 aparece una niña con LMA que consultó por fiebre , púrpura y compromiso del estado general ya que cursaba con una neutropenia febril( ver emergencias oncológicas)

**SÍNDROME INFILTRATIVO O TUMORAL.** La causa es la infiltración de los diferentes órganos por los blastos. Se puede encontrar hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatías todos los cuales muestran una consistencia dura, firme y no son dolorosos. La magnitud de la visceromegalia es variable y muchas veces se asocia a una hiperleucocitosis > de 100000 $\mu$ /L. A veces también se puede evidenciar adenopatías mediastinales o aumento del timo que si es muy importante pueden provocar un síndrome de cava superior (ver emergencias oncológicas).En la LLA a veces hay aumento importante amigdaliano con formaciones poliposas con fondo necrótico lo que a veces sucede también en el linfoma no Hodgkin linfoblástico y puede producir problemas de diagnóstico diferencial con patología benigna.

La invasión de otros tejidos puede provocar otros síntomas:

**COMPROMISO OSTEOARTICULAR.** Es importante tenerlo en cuenta. Si se pregunta dirigidamente se lo encuentra en el 30-40% de los casos. Los niños se quejan de dolor especialmente extremidades inferiores, a veces es migrante y muy intenso y puede dar impotencia funcional de la extremidad afectada. El dolor se explica por infiltración del periostio, infarto óseo o simplemente por aumento de la presión intramedular por la infiltración. En la radiografía aparecen varias alteraciones: infiltración periostal, bandas transversales metafisiarias radiolúcidas que son muy características. El dolor ósteoarticular puede hacer confundir con una afección reumatológica o incluso si hay fiebre confundirse con una artritis séptica. Incluso se ven algunos, ahora mucho menos, casos que han sido drenados por ortopedistas. Un buen examen físico que revele la presencia de otros signos y síntomas además del examen cuidadoso de las articulaciones como de la historia del dolor que es generalmente cambiante de sitio debe alertar al médico general y por lo menos solicitar un hemograma. Los reumatólogos infantiles

conocen esta complicación de las leucemias y en muchas ocasiones nos envían pacientes que llegaron primero a reumatología para descartar o confirmar una leucemia.

En la figura 6 se observa la extremidad superior de una niña de 8 años que presentaba un aumento doloroso del codo que simulaba una artritis. La Rx de pelvis de la misma paciente muestra numerosas imágenes osteolíticas de la pelvis y de los fémures.



*Figura 6 HSJD*

### **OTROS COMPROMISOS MENOS FRECUENTES:**

#### **COMPROMISO DEL SNC**

Es más bien raro, sólo el 5% presenta infiltración meníngea al comienzo y es más bien un hallazgo al realizar de rutina el examen citológico del LCR en el momento del diagnóstico. Poquísimos casos pueden tener síntomas de hipertensión endocraneana, tales como cefalea, vómitos, irritabilidad diplopia por compromiso del VI par, edema de papila .Es un signo de mal pronóstico. Otra situación mucho más grave es la hemorragia cerebral por trombocitopenia o por leucostasia por hiperleucocitosis > de 100000  $\mu$ /L lo que lleva a la producción de trombos de blastos seguido de infarto y hemorragia. Antes de la introducción de la profilaxis del SNC en los esquemas terapéuticos de la leucemia el compromiso del SNC alcanzaba a un 50%, puesto que la QT no atraviesa la barrera hémato-encefálica.( ver párrafos de la historia de la QT

### ***COMPROMISO GÉNITO URINARIO***

El compromiso del testículo por infiltración leucémica se manifiesta en aumento de volumen uni o bilateral no doloroso. Es rara su presentación al inicio. A veces es un sitio de recaída. La infiltración del ovario(s) es poco frecuente y se puede pesquisar con ecografía. La infiltración renal es frecuente demostrada por ecografía o TC de abdomen, pero puede deberse a otras causas que habría que descartar si persiste después de alcanzar la remisión completa con el tratamiento.

### ***COMPROMISO CUTÁNEO***

La infiltración del subcutáneo de la piel puede verse en lactantes y se caracteriza por máculo pápulas de color rojo vinoso que desaparecen con la vitropresión. Se las denomina leucemides.

### ***DIFERENCIAS DEL CUADRO CLÍNICO DE LA LLA CON RESPECTO A LA LMA***

En general la sintomatología de la LLA y de la LMA es muy similar salvo algunas características que ya hicimos mención en relación a los sangrados que son más frecuentes e importantes en la LMA FAB M3: leucemia promielocítica que puede complicarse de una coagulación intravascular y fibrinólisis. A veces se produce hemorragia cerebral. Actualmente con ATRA, un derivado de la vit. A: ácido trans retinoico, se logra controlar mejor estas complicaciones.

La leucemia monocítica M5 se caracteriza por presentar marcada hiperplasia gingival que a veces es de tal magnitud que oculta los dientes. También son muy frecuentes las gingivorragias. En este tipo es frecuente el compromiso del SNC.

En la LMA rara vez se presentan tumoraciones que se han denominado cloroma (por el color verde que tienen), también llamado sarcoma granulocítico o mieloblastoma. Se trata de masas sólidas por acumulación de blastos mieloides que se ubican en sitios fuera de la M.O. como huesos del cráneo o de la cara. También se describen en región epidural con compromiso de la médula espinal. Los más frecuentes son los cloromas retroorbitales que pueden producir un exoftalmo o proptosis ocular bilateral. Estos tumores pueden preceder a la aparición de la leucemia por largo tiempo, a veces meses.

En la mayoría de los casos es necesario el diagnóstico citológico del mielograma y el estudio de inmunofenotipo (InmF) para diferenciar la LLA de la LMA.

En la LAM según clasificación FAB se distinguen 8 grupos (ver figura 4) que se señalan a modo información y/o consulta y no para memorizar:

**M0.** Los blastos son indiferenciados y no tienen granulaciones. La mieloperoxidasa (MPO) es negativa.-InmF:CD13,CD33;CD34,Tdt+/-

**M1 .** Los blastos tienen una diferenciación mínima.MPO es +. Se detecta por citometría de flujo o inmunohistoquímica. InmF:CD13, CD33,HLADR

**M2.** Los blastos presentan granulaciones y a veces bastones de Auer.Un 20 a 40% tienen la t(8;21). InmF:CD13, CD33,HLA-DR

**M3 o promielocítica.** Hay una variedad hipergranular. Presentan la t(15;17) con fusión PML-RAR que presenta un receptor del ATRA ( ácido transretinoico) . Esta droga ha logrado mejor respuesta y mejoría de las complicaciones de la hemostasia típicas de este tipo de leucemia InmF: CD13, CD33, HLA-DR

**M4:** leucemia mielomonocítica.Son células grandes monocitoides con granulaciones. Algunas tienen eosinófilos variedad que se asocia con la inversión del cromosoma 16 o 16q InmF. CD13, CD33, CD14

**M5:** leucemia monocítica aguda. Un 30% tienen t(9;11)InmF: CD13,CD33,CD14

**M6:** leucemia eritroide o eritroleucemia. CD13+/-, CD33+/-

**M7:** leucemia megacariocítica Los blastos se confunden con linfoblastos.Es propia del síndrome de Down. CD33,CD41,CD61.

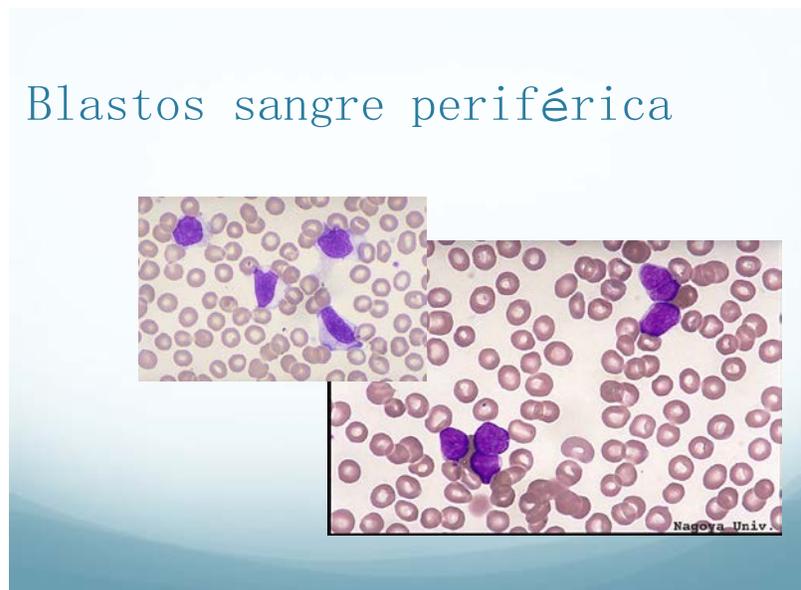
### ***PLANTEAR EL DIAGNÓSTICO***

La combinación de los 5 principales síndromes existentes en la leucemia permite tener una alta sospecha. EN MÁS DE 2/3 DE LOS CASOS SE COMBINAN 3 SÍNDROMES: GENERALMENTE ANEMIA, FIEBRE Y HEMORRAGIAS. CUANDO ESTÁN COMBINADOS 4 DE ELLOS: LOS 3 ANTERIORES MÁS DOLORES ÓSEOS Y /O VISCEROMEGALIA EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO SE TORNA PRÁCTICAMENTE SEGURO.

Las formas incompletas de un solo síndrome son mucho más raras <6%. Algunas leucemias adoptan la forma aplásica y no presentan blastos en la periferia: leucemia aleucémica o muy pocos blastos ( leucemia paucileucémica)

### **CONFIRMACIÓN DEL DIAGNÓSTICO. LABORATORIO.**

Ante la sospecha de una leucemia aguda el pediatra o médico de atención primaria debe solicitar un hemograma que en la gran mayoría de los casos revela presencia de blastos como también anemia arregenerativa y trombocitopenia. ( ver figura 7).En el hemograma pueden aparecer gran número de blastos. Se habla de hiperleucocitosis con cifras superiores a  $100000\mu/L$ . Es característico si se trata de una LMA la existencia del HIATO LEUCÉMICO que se refiere a la ausencia de células intermedias entre los blastos y los baciliformes y polinucleares segmentados: vale decir en la fórmula diferencial hay blastos de tipo mieloides y luego baciliformes y segmentados sin la presencia de mielocitos y juveniles como sucede en la REACCIÓN LEUCEMOIDE.



**Figura 7**

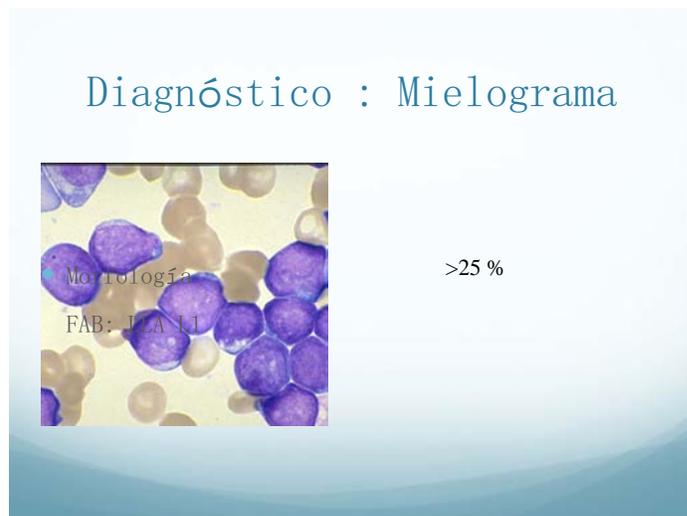
Son raras las leucemias aleucémicas que no tienen blastos en la sangre periférica o las leucemias de tipo aplásico en que sucede algo similar. A veces se requiere de una biopsia de MO para resolver el problema.

Otra situación que puede suceder es que el hemograma es informado por tecnólogos médicos (T M) sin chequeo por hematólogo. La mayoría de las veces los TM solo describen los linfocitos con sus características morfológicas, pero por norma interna no los califican de linfoblastos ( ver CUADERNO 2 ,capítulo de alteraciones de los leucocitos)

El siguiente paso es derivar el paciente lo más rápido posible a un centro PINDA o a una Clínica que cuente con equipo de hematólogos y oncólogos. Incluso sin solicitar el hemograma si éste significa demora es mandatorio derivarlo ya que las leucemias están en el GES.

**LA DEMORA DEL DIAGNÓSTICO EXPONE AL NIÑO A LAS COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS E INFECCIOSAS.**

Además del hemograma la confirmación final se obtiene con el mielograma, que en el caso de la LLA demostrará más de 85-95% de infiltración por blastos. (ver figura 8). En la LMA puede haber un porcentaje menor, pero siempre mayor que 25%, que es el límite de blastos para plantear el diagnóstico de leucemia aguda



**Figura 8**

La muestra para el mielograma se obtiene a través de una punción de la médula ósea : en el niño el sitio más adecuado es la espina ilíaca posterior que posee una importante y gruesa capa de MO y el niño al estar en posición prona( boca abajo) evita que el paciente se dé cuenta del procedimiento ; en adultos se prefiere la punción esternal. Anteriormente este procedimiento producía mucho temor en los niños ya que produce mucho dolor que no se puede controlar con anestesia local. Actualmente con el uso midazolam ,que un derivado de las benzodiazepinas y que además produce amnesia, este problema ya no existe.

La muestra de médula ósea además del estudio citológico (ver párrafo página 26 de clasificación morfológica FAB) sirve para realizar el estudio inmunológico que es muy valioso para plantear el esquema terapéutico.

### ***ESTUDIO INMUNOLÓGICO***

Primero demuestra a través de un examen de citometría de flujo que analiza los diferentes antígenos de los blastos a través de un panel de anticuerpos monovalentes: si la leucemia es LLA de estirpe B o T y/ o si es LMA .La mayoría de las veces con el cuadro clínico no es posible distinguirlas como también en algunos casos es dudoso catalogarlas con el estudio del frotis de sangre periférica. Antes se recurría a tinciones especiales.

Además de este primer paso la citometría de flujo, en que se examinan 100000 células por segundo, permite clasificar los diferentes tipos de leucemia del punto vista inmunológico. Con un agente que induce fluorescencia y que se une a las anticuerpos a través de un rayo de luz pueden visualizarse los diferentes grupos de células marcadas.

En la tabla que aparece en la Tabla 4 se muestra un esquema simplificado de los resultados que da el estudio de los inmunofenotipos a través de la citometría de flujo de las LLA. Los inmunofenotipos son + cuando al menos se marca más del 20% de las células. Además con este procedimiento se puede seguir la evolución de la leucemia y calcular el porcentaje de blastos que quedan después de obtener la remisión completa citológica (al encontrar en el microscopio < de 5% de blastos). La enfermedad residual mínima se detecta al examinar por citometría de flujo más de 10000 células después de alcanzada la remisión completa citológica y es un signo predictor de pronóstico muy importante.

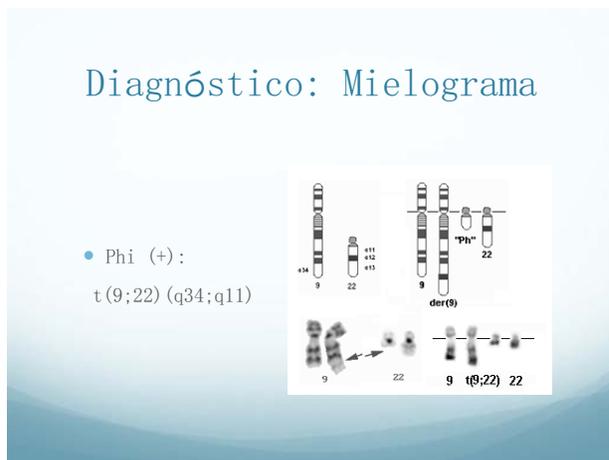
En la tabla 4 ( a modo de información y consulta) se ve que la clasificación morfológica FAB no permite sospechar las características del inmunofenotipo, salvo en la FAB L3 que corresponde a leucemias B maduras, que tienen inmunoglobulina en el citoplasma y cuya característica citológica es característica por la presencia de vacuolas en el citoplasma( ver figura 3)

**Tabla 4****LLA Y HALLAZGOS EN CITOMETRÍA DE FLUJO POR INMUNOFLUORESCENCIA**

Precursor de linfocitos B	Inmunofenotipo	FAB
Pro-B	CD 19+ , CD10-	L1,L2
Común	CD 19+ , CD10+	L1,L2
Pre B	CD 19+, Ig + citoplasmática	L 1,L2
B madura	CD 19* , Ig+ superficie	L3
Células T	CD 19 -,CD3 + citoplasmática,CD7+	L1,L2

Con el estudio de citometría de flujo se puede determinar la inmadurez de los linfoblastos. Los linfoblastos tipo común o CALLA + son los más frecuentes y son muy sensibles a la quimioterapia lo que significa un buen pronóstico.

El estudio de los inmunofenotipos en la LMA es útil en distinguir como mieloides un 10 a 20% de casos de leucemia aguda en que con citología sola no es posible hacerlo. Esto es importante ya que el tratamiento es muy diferente. En más del 90% de las LMA se marca el CD13 y CD33. No corresponde dar más detalles en este punto.

**ESTUDIO GENÉTICO, CARIOTIPO.****Figura 9**

En la figura 9 se muestra la traslocación 9;22 que se denomina cromosoma Philadelphia y que aparece en raros casos de LLA y es un signo de mal pronóstico.

Otras alteraciones que se puede observar es la disminución del número de cromosomas en los blastos que también constituye un signo de mal pronóstico (hipodiploidía). Por el contrario la hiperdiploidía (+de 50 cromosomas) es un signo favorable. Se han descrito numerosas traslocaciones y fusiones de regiones cromosómicas que no corresponde desarrollar en este texto.

### ***OTROS ESTUDIOS Y ACCIONES INICIALES UNA VEZ COMPROBADO EL DIAGNÓSTICO.***

Se debe realizar PL para examinar el compromiso o no del SNC, que es un factor de riesgo.

Exámenes de Hemostasia

Rx Tx: descartar adenopatías mediastínicas que podrían producir síndrome de cava superior.

Exámenes pretransfusionales: grupo y Rh.

Audiometría.

Examen dental. Tratar caries las que se pueden constituir en foco infeccioso.

Examen de testículos para descartar compromiso leucémico

### ***INFORMACIÓN DEL DIAGNÓSTICO A LOS PADRES. APOYO PSICOLÓGICO***

Si bien este tema compete más a los especialistas, se hará una breve reseña al respecto. Estas recomendaciones valen para cualquier diagnóstico de una enfermedad con riesgo vital.

La información del diagnóstico debe ser veraz, prudente y clara. Muchas veces los padres sospechan que la noticia que se les va a dar es mala. El médico tratante y el equipo deben hacerlo en un ambiente tranquilo y privado, no en un pasillo. Debe ser veraz: el pronóstico ha cambiado considerablemente y ahora al contrario de hace unos 20 años atrás la posibilidad de cura es mayor que la posibilidad de fracaso. Pero

tampoco hay que negar que la posibilidad de una recaída es de un 20% en el caso de la LLA. El pronóstico es más malo en la LMA. Se debe ganar la confianza de la familia porque el tratamiento es largo, 2 años, y con necesidad de hospitalizaciones frecuentes y numerosos procedimientos, que afortunadamente en la actualidad son menos traumáticos y dolorosos (catéteres centrales, drogas antieméticas, sedación más eficiente). Debe ser prudente, preparando el terreno, ya que la noticia va a provocar un estado de shock en los padres. Hay que demostrar una actitud de apoyo y contención. En muchas ocasiones es necesario tener nuevas entrevistas, ya que después de anunciar el diagnóstico los padres se obnubilan y no comprenden bien las explicaciones. Hay que ser lo más claro posible y para ello emplear un lenguaje lo más coloquial y entendible para el público general. En lo posible evitar muchos tecnicismos o explicarlos con claridad. Los padres después de conocer el diagnóstico sufren un proceso de duelo anticipado: shock, negación, adaptación o regateo hasta lograr la aceptación y una estabilidad emocional la cual de todos modos estará teñida de momentos de angustia y depresión.

Es conveniente que los padres tengan una evaluación por un psicólogo y en casos de mayor complejidad emocional se necesita una evaluación por psiquiatra ya que algunos necesitarán fármacos para disminuir la angustia y/o la depresión.

Todo esto es muy importante ya que durante todo el proceso del tratamiento la familia, *los padres o tutores son un elemento de apoyo al tratamiento y al niño totalmente indispensable.*

En las siguientes entrevistas es necesario explicar con una reseña breve todo lo concerniente al tratamiento y luego volver a explicar antes de la siguiente etapa. Aclarando las dudas y temores reales o imaginarios. Hay que darse el tiempo necesario, apoyándose con el resto del personal del equipo: médicos, enfermeras, técnicos paramédicos, psicólogos. El tratamiento se realiza con un equipo multiprofesional liderado por el médico tratante.

El niño también necesita apoyo psicológico de parte de todo el equipo. Solo comentaremos el dibujo de una niña de 7 años (ver figura 10). Ella se dibujó pequeñita y con los brazos amputados, solitaria e indefensa, solicitando ayuda, apoyo, cariño.



Figura: Dibujo realizado por una niña afectada de cáncer en que se muestra a sí misma empujueñecida y sin brazos, mientras el médico aparece dominante, con la corbata llena de manchas rojas.

**Figura 10**

### ***TRASTORNO MIELOPROLIFERATIVO TRANSITORIO DEL RN***

Se asocia al Síndrome de Down que a veces es difícil de diferenciar de una leucemia congénita. verdadera. Hay que observarlos cuidadosamente antes de realizar tratamiento, ya que la mayoría de las veces existe remisión espontánea. Puede haber infiltración medular y extramedular, anemia y trombocitopenia e hiperleucocitosis. En estos pacientes en pocos días van disminuyendo los síntomas hasta su desaparición en pocos días o semanas. Solo se debe hacer tratamiento sintomático. Sí deben controlarse porque al cabo de meses o años aparece una leucemia verdadera generalmente tipo mieloides M7 como le sucede a los niños con Down.

### ***DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL***

**ANEMIA APLÁSTICA.** En estos casos falta el síndrome infiltrativo y tanto en el hemograma como en el mielograma no se encuentran blastos.

**PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICO INMUNE.** Hay solo alteración de la serie megacariocítica y trombocitopenia. Hay normalidad de las series roja y blanca tanto en el hemograma como en el mielograma que se realiza solo cuando hay alguna sospecha fundada.

**MONONUCLEOSIS INFECCIOSA.** Hay linfocitos atípicos, pero sin características neoplásicas. Puede haber adenomegalias, esplenomegalias, leucocitosis. El mielograma es normal. Los exámenes virológicos confirman el diagnóstico

**SÍNDROMES MIELODISPLÁSTICOS.** La sintomatología es similar a la de la anemia aplásica ,pero el mielograma revela que habitualmente la celularidad es normal o está disminuida. Lo más característico son las alteraciones madurativas de la serie mieloide y eritroide.(displasia).Pueden aparecer blastos pero en número inferior a 25%.Generalmente el comienzo es más solapado que en una leucemia.

**PATOLOGÍA REUMATOLÓGICA.** Ya lo hemos analizado. A veces se plantea artritis juvenil de forma de Still por el síndrome febril prolongado.

**REACCIÓN LEUCEMOIDE POR ENFERMEDADES INFECCIOSAS.** Se ha analizado. La ausencia de hiato leucémico es muy definitoria.

**NEUROBLASTOMA FASE IV.** Los neuroblastos son muy parecidos a los linfoblastos, pero forman rosetas características. (ver capítulo de neuroblastoma) y es característico de este tumor la presencia de masas tumorales abdominales o mediastino posterior.

### ***PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO.***

**ES IMPORTANTE DESTACAR QUE LAS LEUCEMIAS ESTÁN EN EL GES QUE OBLIGA A LOS CENTROS PINDA A DIAGNOSTICAR CON CERTEZA Y COMENZAR EL TRATAMIENTO ANTES DE LOS 7 DÍAS DEL INGRESO AL SISTEMA. ESTE PLAZO SE CUMPLÍA ANTES DE LA REFORMA DE SALUD Y POR SUPUESTO SE SIGUE CUMPLIENDO**

La leucemia aguda antes de la QT tenía un curso agudo y fallecía el 100% de los pacientes. ( de ahí que todavía en el público se considera a la leucemia como una enfermedad muy grave). Al introducirse la QT (ver primera sección de este Cuaderno) se comenzó a prolongar la sobrevida y al usarse tratamientos más complejos con varios ciclos y diferentes drogas y agregarse RT profiláctica del SNC y luego QT intratecal y/o altas dosis de methotrexato se ha logrado una SLE cercana al 80% en nuestro país y para todos los casos de LLA. (ver página 9 y 10 ) de este CUADERNO).

En el gráfico 6 del grupo IBFMSG en que participa el PINDA que muestra un estudio comparativo de pulsos con Vincristina y Dexametasona en que no se muestra diferencias significativas con SLE de 78,4 y 77,5%. y son similares a los gráficos 1 y2 de la página 9 y 10.

## I- BFM- SG LLA RM 95 : pulsos Vcr/ Dexa

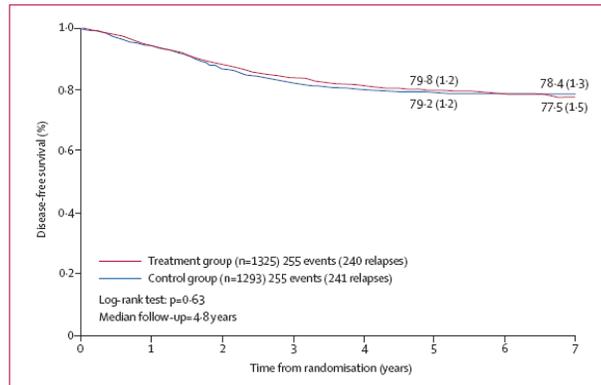


Figure 3: Disease-free survival curves in treatment and control groups

BFM, A, AEIOP, Czech R, Hungary, EORTC, GATLA, PINDA

Lancet 2007; 369:123-31

### Gráfico 6 (cortesía Dra. Myriam Campbell)

El tratamiento comprende varias fases: inducción, consolidación, intensificación, profilaxis SNC, mantención que dura hasta cumplir 2 años desde el inicio. El actual protocolo que está en uso es el PINDA-BFM 2009 en el que se emplean un total de 14 agente quimioterápicos: que se combinan de distinta forma en las diferentes fases del tratamiento y de acuerdo al riesgo. Es el tratamiento más complejo de la Oncología Pediátrica. Los fármacos que se usan son los siguientes:

Prednisona(PRED),Vincristina(VCR),Daunorubicina(DNR),L-Asparaginasa(L`ASP), Methotrexato(MTX) ( se usa ev con dosis clásica y alta dosis, intratecal y oral en la mantención),ciclofosfamida(C), aracytin(ARAC), purinethol(6MP), dexametasona(DXM), doxorubicina(DXR),6thioguanina(6TG), vindesina(VDS) ,ifosfamida( I) y etopósido(VP16).

No se dan más detalles. Al finalizar las fases más complejas se llega a la fase de mantención en que sólo se usan dos drogas antineoplásicas orales: MTX y 6MP hasta cumplir dos años desde el inicio del tratamiento.

Además se usa profilaxis con cotrimoxazol 3 veces a la semana para prevenir la neumonía por *pneumocistis carinii*.

La LLA como se explicó más arriba se trata según los factores de riesgo existiendo por ello tres ramas (también a modo de información):

**RIESGO BAJO:** Edad entre 1-6 años

**Menos de 20000 blastos al inicio**

**Sin compromiso del SNC ( <5 leucocitos, blastos en el LCR)**

**Buena respuesta a la prednisona al día 8 (< de 1000 blastos $\mu$ /L)**

**Ausencia de cromosoma Philadelphia o de traslocación 4;11**

**Remisión completa al día 33 (<5% de blastos en MO)**

**RIESGO INTERMEDIO:**

**Edad < 1 año o > 6 años**

**Con compromiso del SNC**

**Más de 10000 $\mu$ /L iniciales**

**Ausencia de traslocaciones**

**Buena respuesta a la prednisona día 8 <1000blastos $\mu$ /L**

**Remisión completa al día 33 (<5% de blastos)**

**RIESGO ALTO:** *Sin Remisión día 33*

**Mal respondedor Prednisona**

**Con traslocaciones cromosómicas iniciales**

En el último estudio del PINDA se logró una SLE de 78%, que incluso sube más porque los pacientes que recaen algunos reciben TPH o el protocolo de recaída. Muchos obtienen curación después de alguno de estos procedimientos.

En el RENCÍ tomando todas los casos de leucemia de Chile se llegó a la misma cifra de SLE: 78% para la LLA.

Las secuelas a largo plazo son la obesidad (por uso de esteroides y por sobreprotección de la familia), hipotiroidismo ( en aquellos que recibieron RT), en algunos que reciben RT profiláctica del SNC presentan problemas cognitivos abstractos y tienen dificultades con

las matemáticas. Los que reciben RT testicular por recaída quedan infértiles. La QT no influye en la fertilidad especialmente si se aplica antes de la pubertad.

Estudios muy a largo plazo han demostrado que la supervivencia de los niños que sanaron de una leucemia es algo menor que la población general por problemas cardiovasculares especialmente.

### ***TRATAMIENTO LMA.***

Los resultados que se obtienen son inferiores a la LLA y alcanzan en promedio una SLE de 50%. Algunos tipos como la M3, M4eo los resultados son mucho mejores. El PINDA también sigue los protocolos del BFM.

El tratamiento de inducción es diferente al de la LLA debe ser muy intenso y debe lograr una profunda aplasia para lograr la remisión completa. Por la profunda mielosupresión que es necesario alcanzar estos pacientes tienen mayores complicaciones infecciosas. Algunas drogas usadas son similares pero distintas las fases y la dosificación. Otras no tienen eficacia en la LMA ( L asparraginasa) .

Las LMA de riesgo estándar: M1, M2 con bastones de Auer, M3, M4 eo ( con eosinofilia).  
y <de 5% de blastos día 15.

LMA riesgo alto: el resto de los pacientes

El TPH se indica en pacientes de alto riesgo o en aquellos que han recaído.

No se dan mayores detalles por la naturaleza de este CUADERNO.

### ***CALIDAD DE VIDA SOBREVIVIENTES***

En general en nuestra experiencia la mayoría de los niños que se curan de una leucemia pueden integrarse a la sociedad, la mayoría no pierde escolaridad porque asisten a las escuelas hospitalarias, algunos han logrado entrar a la universidad y titularse en algunas profesiones: derecho, ingeniería, enfermería, pedagogía básica, educación parvularia, psicología, kinesiología, etc. La mayoría rinde 4º medio y muchos entran a una carrera técnica. La gran mayoría logran autonomía y muchos forman una familia con hijos normales y sanos. Una buena parte de los sobrevivientes que por diversas razones no entran a la Universidad trabaja en diversos oficios: secretarías, empleados de oficina, auxiliares de párvulos, bomberos de una bencinera, mozos, técnicos paramédicos ( uno de nuestros ex pacientes trabaja en la UCI de adultos del HSJD), promotores, mozos,

empleados de comercio, dueñas de casa después de casarse o tener una pareja, etc., etc.

En general se autocalifican con aceptable calidad de vida. En una encuesta de calidad de vida realizada en el HSJD, que no se ha publicado, la mayoría se calificaba con un 6 a 7 (escala 1 a 7) que se corroboraba en la gran mayoría con una pregunta del mismo índole a los padres. Solo un 8% presentaba problemas. Algunos, aquellos en que la leucemia se declaró después de los 5 a 6 años, recuerdan como malos momentos las hospitalizaciones, la pérdida de los compañeros que tenían en la escuela original, las restricciones que impone el tratamiento. Pero al establecer un balance tanto los niños como la familia estiman que valieron la pena las dificultades que impuso el tratamiento.

En la página siguiente se muestra una galería de ex pacientes: una pareja que se conoció en el Consultorio (fig. 11), años después se separaron, la joven trabaja en una oficina de inspección del trabajo; otra pareja de mamá soltera y su hija muy sobreprotegida y que ahora es parvularia (fig.12). Finalmente aparecen 3 ex pacientes con hijos sanos. La foto 13 la joven no estudió, se casó con un comerciante y es dueña de casa. Tiene dos hijos más. En la figura 13 aparece una pareja que también se conoció en la Unidad de Oncología, él se trató de un Hodgkin, ella de LLA. Tuvieron una niñita con enfermedad de Hirschprung que afortunadamente se corrigió exitosamente con cirugía.( fig. 14)





**Figuras11,12**



**Figuras 13,14 y 15**

Finalmente en la fig. 15 aparece la mamá con su hija que se trató de LLA y en la foto inferior aparece la niña convertida en una mamá soltera sana con un niño sano. Después se casó y tuvo otros dos niños.

## LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMCr) .

La LMCr tiene una incidencia muy baja en el niño: <1% en el RENC. La mayoría de los pacientes tiene más de 6 años. Es una panmielopatía clonal ya que proliferan todas las series hematopoyéticas. Se caracteriza por tener cromosoma Philadelphia positivo (t(9;22) que es un buen marcador : desaparece al curar la LMCr.

Tiene tres fases clínicas: crónica, acelerada y transformación blástica. Se inicia en la fase crónica con un comienzo insidioso que se caracteriza por presentar esplenomegalia ( a veces es lo que induce a consultar por dolor hipocondrio izquierdo), hiperleucocitosis > de 20000µ/L y a veces >de 100000µ/l con algunos mieloblastos( no > de 2%) y el resto de los granulocitos. mielocitos, juveniles, baciliformes y segmentados. Destaca el aumento de basófilos y eosinófilos . No hay hiato leucémico como sucede en las leucemias agudas. El hallazgo de una hiperleucocitosis es a veces el primer indicio en un hemograma tomado por otra causa. Las plaquetas pueden estar aumentadas o normales. Algunos tienen fiebre de tipo neoplásico, anemia moderada, fatigabilidad, dolor óseo, molestias en el hipocondrio izquierdo ocasionado por una importante esplenomegalia. El diagnóstico se plantea por el mielograma que demuestra una gran hiperplasia de la serie mieloide, pero con mieloblastos en porcentajes < de 10%. También se puede recurrir a la biopsia de la MO

El hallazgo de la T(9;22) confirma el diagnóstico y en biología molecular se demuestra un reordenamiento del gen BCR/ABL.

En la fase acelerada, que es un anuncio de la fase blástica, se caracteriza por el empeoramiento de los síntomas y el aumento de la esplenomegalia, aparece trombocitopenia y los mieloblastos aumentan hasta un 10% en el hemograma y aparecen otras anomalías en el mielograma.

En la crisis blástica la LMCr se transforma en LMA el 50 % ,en LLA 25% y mixta en el otro 25%.

*Tratamiento.* El tratamiento de primera línea es la QT con inhibidores de la tirosinokinasa (Imatinib) . Se suspende al obtener ausencia de cromosoma Philadelphia. Si hay fracaso o en casos muy especiales se indica el TPH alogénico. Se obtiene éxito en el 80% al utilizar un donante familiar compatible.

## **LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA JUVENIL.**

Es una leucemia de muy baja frecuencia propia de los niños y afecta a lactantes o preescolares: edad promedio 1,8 años. Presenta como las leucemias agudas síndrome febril y, hígatoesplenomegalia, adenopatías y síndrome hemorrágico. Además erupción cutánea (eczema, manchas café con leche). Hiperleucocitosis > 25000, monocitosis, blastos de tipo mieloide y monocitoide con formas aberrantes. Muchos paciente tienen monosomía del cromosoma 7. En un porcentaje se presenta la crisis blástica. El tratamiento curativo es el TPH alogénico en lo posible de un donante familiar. La QT es poco eficaz.

Algunos la clasifican dentro de los síndromes mielodisplásicos que son poco frecuentes y dado el carácter de este texto no nos referiremos a ellos.

## **GRUPO 2 LINFOMAS**

### **Y ENFERMEDADES LINFOPROLIFERATIVAS.**

#### **LINFOMA DE HODGKIN EN EL NIÑO**

**Dr. Lautaro Vargas P., Dra. Daniela Álvarez H.**

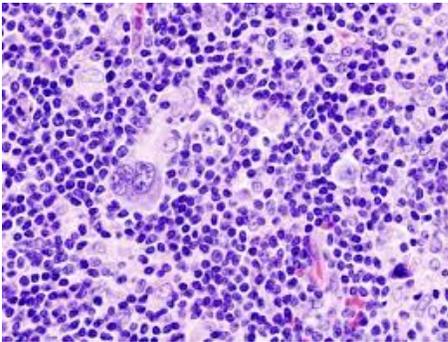
##### ***GENERALIDADES, EPIDEMIOLOGÍA***

El linfoma o enfermedad de Hodgkin (LH) forma parte del grupo de linfomas que ocupan el tercer lugar en la patología neoplásica del niño después de las leucemias y los tumores del SNC. En la casuística del Programa Nacional del Cáncer Infantil (PINDA) representa el 7,5% de los casos.

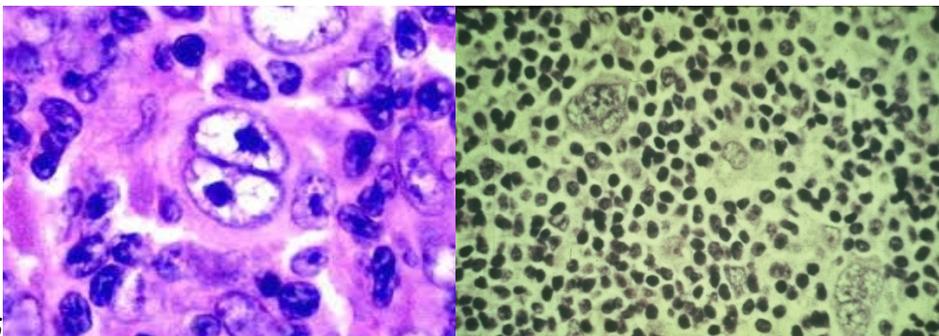
Se estima una incidencia de 8 a 9 casos por 1 millón de menores de 15 años semejante a la de países europeos y población blanca de EEUU.

El LH es raro en el menor de 4 años y es excepcional en el menor de 2 años. En la casuística del PINDA la edad fluctúa entre 2 años 5 meses y 15 años con una mediana de 7 años. Es más frecuente en el sexo masculino ( 2,6 : 1).

Hasta la actualidad la etiología del LH es desconocida. Por la distribución epidemiológica bimodal (alza en el adulto joven y una segunda alza en el mayor de 45-50 años) se ha postulado que sea secundaria a una reacción patológica a una infección viral .Se la ha relacionado al virus Epstein Barr ,en el 50% hay rastros de él ,pero la evidencia no es concluyente. Algunos pocos casos tienen antecedente de Mononucleosis Infecciosa.



*Figura*



16

*Figuras 17,18*

La histopatología muestra más bien un patrón inflamatorio con presencia de polinucleares, linfocitos, eosinófilos, plasmazellen que predominan sobre la célula neoplásica característica del LH llamada célula de Reed-Sternberg (CRS) que es una célula gigante y multinucleada y con nucléolos prominentes ( células con ojos de buho) y que no constituye más del 5% de todas las células.( ver figura16,17 y18) Para el diagnóstico es imprescindible su presencia. A veces se encuentran células con un solo núcleo que se las denomina células de Hodgkin. Su origen son los linfocitos B. Marcan CD15 y CD 30. Se ha descrito una nueva variedad de LH que se la denomina Linfoma de Hodgkin Nodular de Predominio Linfocítico (NLPHL), que es mucho menos frecuente que el LH clásico y que tiene pocas CRS y presenta otras células denominadas L&H (linfocitocíticas) que se caracterizan por un núcleo polilobulado como roseta de maíz (pop corn). Expresan CD 20 y CD45 que no están presentes en el LH clásico del cual se describen 4 variedades: Esclerosis Nodular, Celularidad Mixta, Rico en linfocitos y

Depleción linfocitaria. En la actualidad la variedad más frecuente en Chile es la esclerosis nodular. Hace 20 años o más predominaba la celularidad mixta ( primeros protocolos PINDA y GOPECH).

### ***CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE CÁNCER INFANTIL ICC-3***

El LH se clasifica en el grupo II a. No hay sub grupos en esta clasificación.

### ***SOSPECHA DIAGNÓSTICA. CUADRO CLÍNICO.***

El LH se origina en cualquier ganglio aunque en la mayoría de los casos son los ganglios cervicales( 75%) los afectados al comienzo, generalmente en el espacio retro esternocleidomastoideo o en las fosas supraclaviculares.

En estas últimas, especialmente si es al lado derecho es señal que proviene de un ganglio del mediastino.(20-40%) Los ganglios a izquierda pueden señalar la presencia de ganglios lumboaórticos que drenan a través del conducto torácico saltándose el tórax. El LH se propaga principalmente por vía linfática y en especial si compromete el bazo puede diseminarse por vía hematológica. Otros lugares menos frecuentes en que puede aparecer son los ganglios inguinocrurales (6 al 12%) con diseminación a los ganglios lumboaórticos, y los ganglios axilares.(6 al 20%)

El LH se propaga por contigüidad y afecta a los demás ganglios de la región formando verdaderos paquetes que si no se diagnostican a tiempo adquieren un volumen considerable. La descripción clásica es de un saco de nueces ya que tienen una consistencia muy dura sin características inflamatorias por lo cual nunca duelen y la piel que los cubre no se altera si se diagnostica a tiempo. Generalmente están adheridos a los planos profundos. El crecimiento es lento.

Hay que sospechar un LH si los ganglios son de consistencia dura, sin caracteres inflamatorios y más de 1 a 2 cm de diámetro.

Si el LH lleva ya mucho tiempo de evolución puede encontrarse esplenomegalia de consistencia dura y a veces también hepatomegalia.

Algunos pacientes presentan síntomas generales: fiebre alta, sudoración nocturna profusa( mojan las sábanas),pérdida de peso objetivado de más de 10% .Si el LH tiene estos síntomas generales se clasifica como tipo B, los que no los presentan se lo clasifica como A. Otro síntoma bastante común es el prurito generalizado sin que haya lesiones dermatológicas.

En algunos pacientes que tienen esta sintomatología no presentan ganglios patológicos periféricos. Hay que hacer una exploración semiológica cuidadosa y muchas veces hay que recurrir a exámenes complementarios: TC de tórax (ganglios mediastino medio o anterior),abdominal( ganglios lumboaórtcos), o cintigrafía con gadolinio.

Otros síntomas menos frecuentes son anemia hemolítica o edema de tipo nefrótico. En la tabla 5 se resumen las características clínicas de la casuística del PINDA.

## Tabla 5

### signos y síntomas

Fiebre	26%
Sudoración	20%
Baja de peso	17%
Adenopatías	96%
Cervicales	75%
Mediastínicas	31%
Esplenomegalia	18%

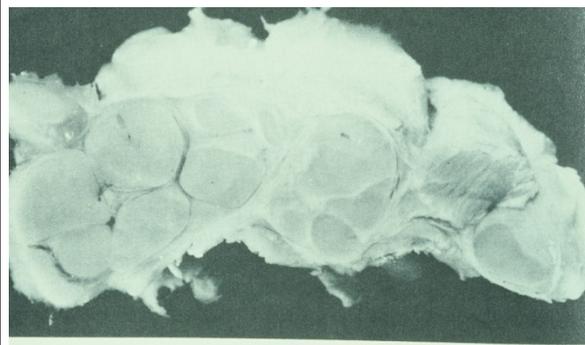
Se presentan fotos de dos niños con adenopatías cervicales y supraclaviculares bastante avanzados por un diagnóstico tardío. En el segundo caso presenta además un abdomen abultado por visceromegalia. Afortunadamente en los últimos años no hemos recibido niños en este estado. Se incluyen porque son muy demostrativos de la semiología descrita más arriba.



**Figuras 19,20,21,22 HSJD**



**Figura 23 HSJD**



**PH NODES FROM CASE 2. (Gordon Museum Catalogue #4768, Guy's Hospital Medical School.)**

**Figura 24**

Actualmente es más raro encontrar adenopatías o esplenomegalia (Figura 19).de gran tamaño como se muestran en las fotos.

Las figuras 20 y 21 muestra como las adenopatías se aglomeran formando paquetes. La fotografía 24 representa muestras conservadas en el museo del Guy's Hospital de Londres de autopsias realizadas por Thomas Hodgkin ( Figura 25) quien describió la enfermedad en 1832. La describió como una entidad distinta a la tuberculosis y sífilis, pocos años después abandonó la medicina y se dedicó a labores filantrópicas (abolición de la esclavitud, defensa de las minorías étnicas como pieles rojas, palestinos, etc). En 1865 Wilks al describir nuevos casos le dio el nombre de "Enfermedad de Hogdkin".

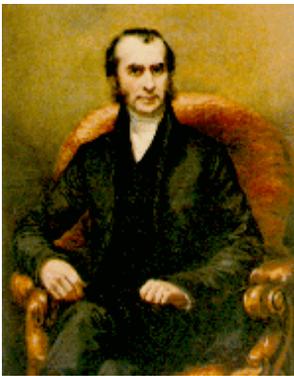


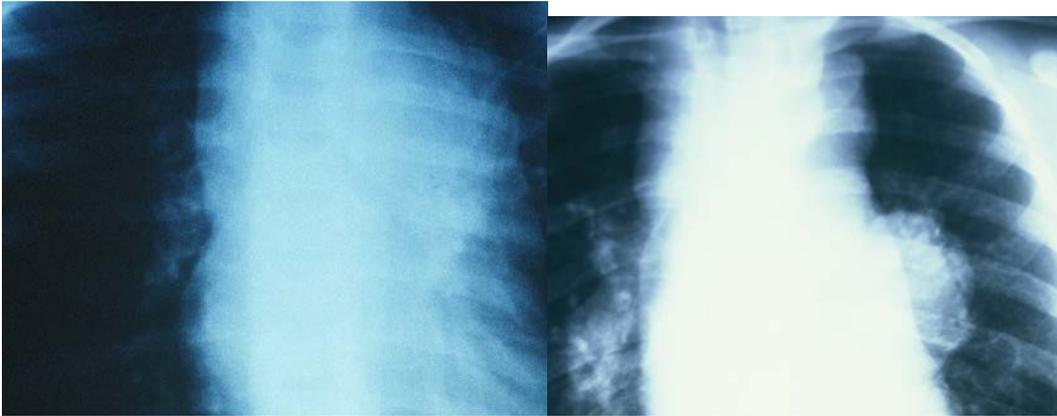
Figura 25 , pintura expuesta en National Portrait Gallery Londres

### ***ADENOPATÍAS MEDIASTÍNICAS Y SÍNDROME CAVA SUPERIOR.***

La presencia de adenopatías mediastínicas se pueden sospechar si se palpan adenopatías supraclaviculares derechas y a veces por tos no productiva, pero la mayoría son asintomáticas. La confirmación de los ganglios mediastínicos se obtiene con Rx Tx ver fotos 26 y27 y/o TC del tórax. Las adenopatías se ubican en el mediastino medio en las regiones hiliares y adoptan contornos cíclicos. Cuando las adenopatías adquieren un gran tamaño pueden producir el síndrome de la cava superior que constituye una emergencia oncológica ya que se puede comprimir la tráquea y la cava superior. Los síntomas detectables son tos, ronquera, disnea, ingurgitación de los vasos del cuello, cianosis de labios y cara. En algunas ocasiones no se palpan adenopatías periféricas lo que ocasiona un grave problema ya que estos pacientes no deben someterse a anestesia general ni a agentes depresores respiratorios por el riesgo de paro cardiorespiratorio. Es

necesario tomar precauciones estrictas y una evaluación conjunta con el médico anestesista, si se decide la biopsia del ganglio mediastínico.

Cuando las adenopatías son masivas (relación entre diámetro de la masa y del tórax  $>0,33$ .) se ensombrece el pronóstico



*Figura26 HSJD*

*Figura27 HSJD*

### ***OTROS SÍNTOMAS Y SIGNOS***

**Anemia** que generalmente es poco relevante y generalmente de tipo secundario arregenerativa. En ocasiones es de tipo hemolítico autoinmune con Coombs positivo. Existe eosinofilia moderada en el 15 al 20% de los pacientes.

**Alteraciones inmunológicas.** El LH presenta disminución de la inmunidad celular que explica la mayor propensión de estos pacientes a tuberculosis, infecciones fúngicas, herpes zóster.

Hay muchos otros compromisos que son del resorte del especialista por lo cual no se detallan en este documento.

### ***ETAPIFICACIÓN***

El LH se extiende por vía linfática y hematógena. Para conocer la extensión se recurre al estudio de imágenes: TC, RM. Cintigrafía con Gadolinio. Para confirmar actividad del linfoma se debe recurrir a la combinación de PET-TC. El PET (tomografía por emisión de

positrones) es un examen de medicina nuclear que mide actividad metabólica( consumo de glucosa) de una masa u órgano que es distinta si hay neoplasia..

La etapificación clásica de Ann Arbor modificada por Costwold es la siguiente:

**Etapas I** Una sola región linfática comprometida u órgano linfático (anillo de Waldayer)

**Etapas II** Dos o más regiones comprometidas de un mismo lado del diafragma

**Etapas III** Compromiso ganglionar a ambos lados del diafragma (compromiso de bazo)

**Etapas IV** Compromiso multifocal de uno o más órganos extralinfáticos ( hueso, médula ósea,hígado,pulmón), o compromiso aislado de un órgano no linfático con compromiso ganglionar a distancia.

### ***DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.***

Ver anexos 1,2 y 3.

### ***¿QUÉ HACER FRENTE A UNA SOSPECHA DE LH?***

El LH está dentro del listado del GES.

Se debe derivar a un centro PINDA o si el paciente es privado a una Clínica que cuente con especialistas calificados para realizar la biopsia y exámenes imageonológicos que confirmen el diagnóstico.

### ***PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO.***

La confirmación diagnóstica se obtiene con el estudio histopatológico a través de una biopsia de algún ganglio de alta sospecha y accesible. El ganglio se debe extirpar completamente. El material biópsico se somete a estudios de inmunofenotipo. Con todos estos datos se clasifica en los diferentes variedades o tipos que se mencionan más arriba.

En el último protocolo de tratamiento del PINDA en el LH se han establecido tres grupos de riesgo:

**Grupo 1** de bajo riesgo. Estadío I A y II A sin enfermedad voluminosa

**Grupo II** . Estadío III A sin enfermedad voluminosa

**Grupo III. Estadío IB,IIB,IIIB con o sin enfermedad voluminosa. Estadío III A con enfermedad voluminosa y Estadíos IV A o B.**

**Se considera enfermedad voluminosa cuando el ganglio o conjunto de ganglios mide más de 6 cm en su diámetro máximo y si los ganglios del mediastino son iguales o mayores a 1/3 del diámetro del tórax.**

**Según el grupo se emplean esquemas de QT que incluye varios ciclos con diferentes drogas combinándose los esquemas COP y ABVD: :ciclofosfamida(C), vincristina(O), prednisona(P),doxorubicina(A),bleomicina(B),vinblastina(V),dacarbazina(D).**

**Actualmente se ha reducido el N° total de ciclos de QT como también la RT.**

**Se aplica RT que solo se emplea en los pacientes con condiciones adversas: enfermedad voluminosa o síntomas generales B o aquellos pacientes que a pesar de no tener estas condiciones no presentan una respuesta rápida a los ciclos de QT.**

**EL PRONÓSTICO DEL LH CON LOS ESQUEMAS COMBINADOS DE QT Y RT HA MEJORADO MUY SIGNIFICATIVAMENTE LOGRÁNDOSE UNA SOBREVIDA LIBRE DE EVENTOS ENTRE 90 A 100% de acuerdo al grupo de riesgo. La mayoría de los enfermos que recaen responden por lo cual las cifras de supervivencia total se acercan al 95%.**

**Los casos que no responden son muy escasos y en ellos se puede recurrir a protocolos de QT de rescate: ICE (Ifosfamida,Carboplatino y Etóposido) y otros y al Trasplante de Médula Autólogo.**

**Hay que considerar que los pacientes con LH presentan secuelas por el tratamiento (RT y QT): crecimiento, función cardíaca y pulmonar, hipotiroidismo, problemas de fertilidad sobretodo en pacientes puberales y pos puberales.**

## LINFOMA NO HODGKIN (LNH) PEDIÁTRICO

Dra. Daniela Álvarez H, Dr. Lautaro Vargas P

### ***EPIDEMIOLOGÍA***

Los LNH constituyen un grupo de linfomas (tumores ganglionares) distintos del LH por diversas consideraciones: histopatología, inmunohistoquímica, biología molecular, cuadro clínico, crecimiento de mayor rapidez en los LNH. En Pediatría comprenden un 7, 5% de todas las neoplasias: alrededor de 25 casos nuevos por año en la casuística del PINDA.

Es un grupo heterogéneo de enfermedades neoplásicas del sistema linfático existiendo en el niño principalmente tres tipos:

LNH linfoblástico 33%

LNH tipo Burkitt 50%

LNH células grandes anaplásico 15%

LNH de otros tipos: 2%.

En el adulto se han descrito muchas más variedades según la clasificación de la OMS( 30 subgrupos además de los 3 grandes grupos infantiles) , algunos de los cuales también aparecen en niños con una incidencia muy baja :2% de todos los LNH.

En la ***CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA ICC-3*** corresponde al grupo II b.

LNH linfoblástico II b1( células precursoras B ) II b2( células B, grandes difuso) II b3( células T y NK) ,LNH Burkitt: II c, LNH linforeticulares misceláneos II d ( incluye la HCL multisistémica).

## **CUADRO CLÍNICO**

Los LNH son bastante heterogéneos en sus manifestaciones clínicas. En general se puede decir que tienen tendencia a diseminarse, a ser difusos en la arquitectura de los ganglios rompiendo el canon normal, generalmente son de células muy inmaduras, con frecuente compromiso extranodal (intestino, piel, médula ósea, sistema nervioso central, etc).

Una característica muy importante que hace muy diferente los LNH del LH es la rapidez de crecimiento tumoral. Uno de los grupos de importante frecuencia es el linfoma de Burkitt (ver más adelante) **QUE ES EL TUMOR DE MAYOR RAPIDEZ DE CRECIMIENTO DE LA ESPECIE HUMANA**. Existe un claro predominio del sexo masculino (2,5 a :1). Tiene un *peak* de incidencia entre los 7 a 10 años, siendo poco frecuente antes de los 2 años. Es la neoplasia más frecuente en los pacientes con VIH apareciendo antes de los 4 años en aquellos casos de transmisión vertical, que en Chile afortunadamente son cada vez menos por el tratamiento profiláctico.

## **ETIOPATOGENIA.**

Se han realizado múltiples investigaciones tratando de relacionar a los LNH con agentes virales u otros factores causales sin haber llegado a conclusiones evidentes. Se ha encontrado el Virus de Epstein Barr (VEB) en el ADN de las células del linfoma de Burkitt. Los investigadores Epstein y Barr descubrieron el virus que lleva su nombre al estudiar las primeras muestras que envió el Dr. Burkitt a Londres en 1964. Este hallazgo se asocia al descubrimiento de altos títulos de anticuerpos (VCA) en el 95% de los casos de Burkitt de las regiones tropicales donde es endémico, en contraste con regiones templadas donde sólo se ha demostrado en el 20 a 25% de los casos. La conocida afinidad del VEB por los Linfocitos B (LB) asociado a infecciones repetidas, sobretodo malaria, y a desnutrición, producirían una inmunosupresión de los linfocitos T e hiperplasia de los LB. Sin embargo el rol preciso del virus VEB aun no está claro.

El virus del VIH produce una profunda depleción de los LT lo que predispone a la aparición de diversos linfomas como Linfoma B, LH, LNH-T y sarcoma de Kaposi.

Varias de las inmunodeficiencias congénitas se asocian con LNH: ataxia-telangiectasia, inmunodeficiencia combinada, déficit de IgA, e inmunodeficiencia asociadas a trasplante de órganos.

## **BIOLOGÍA MOLECULAR**

En el LNH tipo Burkitt es muy frecuente la traslocación del cromosoma 8 portador del gen C-MYC : t(8;14). Otras variantes t(2;8) y t(8;22). Estas traslocaciones producen la

activación del oncogen CMYC que está en el cromosoma 8 que lleva a la producción de la oncoproteína C-MYC que estimula la proliferación clonal celular.

En el LNH anaplásico se produce un traslocación t(2;5) en más del 80% de los casos.

### **CUADRO CLÍNICO.**

EN GENERAL LOS LNH SON DIFUSOS, CRECIMIENTO RÁPIDO ( EN ESPECIAL EL L BURKITT), COMPROMETEN TEJIDOS EXTRALINFÁTICOS : INTESTINO, OVARIO,TESTÍCULO, MO (MÉDULA ÓSEA), SNC ,HUESOS MAXILARES (LBURKITT), PIEL LNH T.

### **LNH de BURKITT.**

Se han descrito dos formas clínicas: la africana, que se caracteriza por compromiso de los maxilares y antes de la descripción de Burkitt se consideraba como un tipo de sarcoma óseo. El crecimiento es muy rápido con intenso dolor y destrucción ósea y ulceración de la piel y tiende a rápido compromiso de MO y SNC. Es poco frecuente en nuestro país. Es endémico en África Central (Figura 28) . Muy raro en nuestro país (Figura 29).

Poco tiempo después se encontraron casos en USA, América del Sur y Europa en que predominaba el compromiso abdominal: de la región íleocecal y se lo denominó tipo americano. Se caracteriza por una masa abdominal de rápido crecimiento y muy sensible a la QT por lo cual es necesario adoptar medidas de prevención de la lisis tumoral ( ver anexo de emergencias oncológicas) y además comenzar los ciclos iniciales de QT con dosis menores. Es el tipo más frecuente en Chile. Muchos casos se complican de invaginación intestinal y en otros se producen sangrado intestinal, y a veces perforación intestinal. Si no es diagnosticado a tiempo invade mesenterio, gónadas (ambos ovarios y/ o testículos).



Figura 28 (Internet)



## LINFOMA NO HODGKIN



*Figura 29 HSJD*



*Figura 30 HSJD*



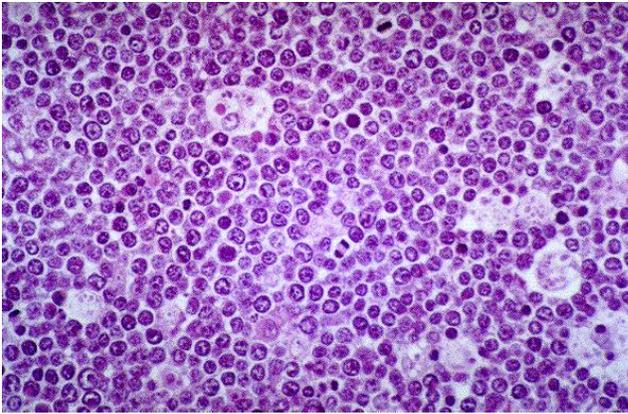
*Figura 31 (Clínica Alemana)*

La edad de presentación es entre 4 a 8 años, predominando el sexo masculino 60,5% y por el crecimiento tan rápido la mayoría llega en etapas avanzadas 87% (datos del PINDA).

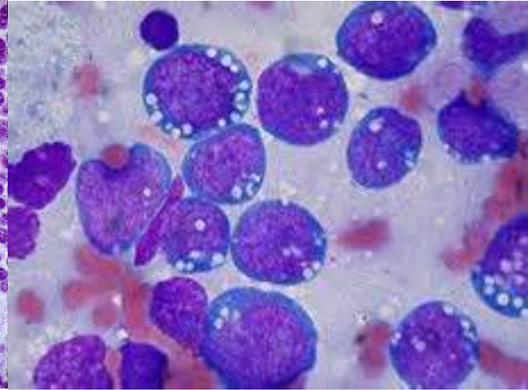
Ocasionalmente el LNH Burkitt se presenta con compromiso inicial de la MO y del SNC (2,7%) lo que obliga a prolongar los ciclos de QT.

La histología se caracteriza por células pequeñas y redondas y azules y con aspecto de cielo estrellado. Las zonas claras son macrófagos, mientras que el cielo azul está constituido por los linfocitos tipo B maduros que poseen Ig citoplasmática. Al examinarlas con aumento mayor se observan células azules con vacuolas claras en el citoplasma características propias de los linfoblastos FAB L3 (clasificación franco-americana-británica). (ver Figura 32 y 33). La figura 38 es de una impronta de un ganglio.

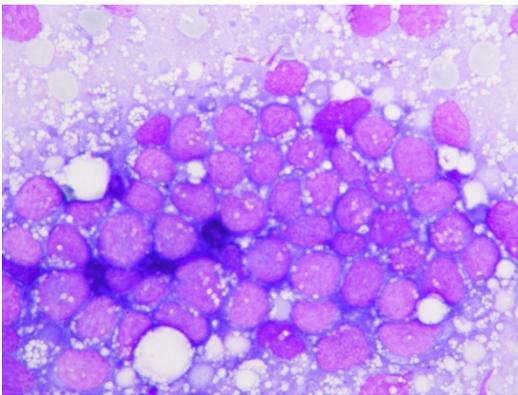
La impronta es la huella que deja una muestra patológica al arrastrarla en una placa de vidrio y puede ser de gran ayuda ya con una simple tinción en 15 min se puede hacer el diagnóstico al mirarlo en el microscopio



**Figura 32 (internet )**



**Figura 33HSJD**



**Figura 38 (Internet)**



**Figura39( Internet)**

La forma americana que es la más frecuente en Chile afecta la zona del íleon terminal y puede producir invaginación intestinal, perforación y hemorragia intestinal(Figura39).El LNH Burkitt es muy invasivo y puede propagarse a los ganglios meséntericos, hígado, bazo, ovarios, riñones, testículos y producir ascitis neoplásica si no se trata a tiempo. Además se puede diseminar al SNC ( es necesario realizar PL para examinar el LCR en búsqueda de células FAB L3), o a la MO: mielograma o biopsia de MO. El crecimiento es muy rápido y son muy sensibles a la quimioterapia, de ahí que es necesario hacer prevención del síndrome de lisis tumoral y planificar los primeros ciclos de QT con menores dosis.

El LNH Burkitt también puede afectar menos frecuentemente cabeza, cuello, especialmente nasofaringe ,ganglios cervicales.

**Figura 40** (Internet)

Figura 4. Tumor de íleon terminal.

**Figura 41** (Internet)

FIGURE 1. A mass composed of bowel and lymph nodes was seen on CT.

Las figuras 39 y 40 muestran un LN Burkitt del íleon terminal. La figura 40 demuestra un Burkitt intestinal y ganglios comprometidos.

### **INMUNOLOGÍA**

El estudio inmunológico de las células demuestra linfocitos maduros con expresión de Ig, la mayoría Ig M, ya sea de cadena liviana o pesada. Son TdT - y como se estableció más arriba tienen la traslocación 8-14 o 2-8 en el 80% y 8-22 en el 15%.

### **CLÍNICA**

La clínica habitual del LNH Burkitt en nuestro país es una masa abdominal de consistencia aumentada que a veces se acompaña de ascitis y que la ecografía demuestra que es intraperitoneal (ver capítulo masas abdominales) el crecimiento es muy rápido, con dolor (a veces se produce invaginación intestinal), hemorragia digestiva. Muchas veces da metástasis ováricas bilaterales, hepáticas, invasión de MO.

Raros casos se ve la forma africana con compromiso maxilar superior muy doloroso y que produce gran destrucción ósea (ver figura 28).

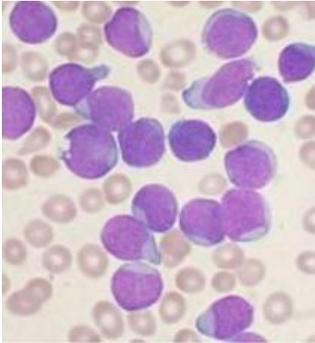
Otras localizaciones son menos frecuentes: adenopatías periféricas de crecimiento mucho más rápido que el LH.

La exploración para etapificar comprende: estudio de imágenes (TC o RM abdomen, tórax) (ver figura 41 TC abdominal), LDH (si son muy altas es factor de riesgo), estudio de biología molecular y/o inmunohistoquímica, mielograma (con estudio de citometría de flujo), LCR y exámenes para monitorizar posible lisis tumoral (ver emergencias oncológicas), RM de cerebro si hay sospecha de compromiso SNC. La biopsia quirúrgica intestinal debe ser lo menos invasiva posible si no se trata de una masa fácilmente resecable.

La DHL mayor de 1000 es un signo pronóstico de gravedad.

### ***LNH LINFOBLÁSTICO***

Corresponden al 24-30% de los LNH. Hay dos subgrupos: precursores de células B y precursores de línea T. Desde el punto de vista morfológico y citológico son indistinguibles de los linfoblastos de Leucemias B o T ( ver figura42). Clínicamente los LNH T se presentan en los ganglios mediastinales (ver figura 43) y por su crecimiento rápido pueden producir un síndrome de cava superior o síndrome mediastínico. también



***Figura 42***



***Figura 43(HSJD)***

pueden comprometerse también ganglios periféricos ,cervical ,supraclaviculares, axilar.

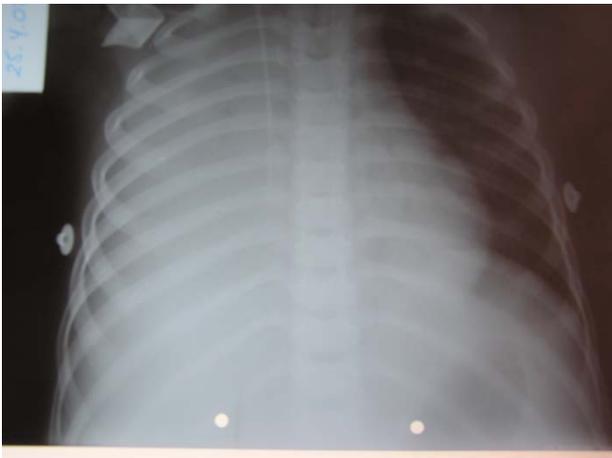
Las adenopatías son de consistencia firme y no presentan síntomas o signos inflamatorios, muy similares a las del LH pero de crecimiento más rápido.



## DERRAME HEMORRAGICO – LINFOMA NO HODGKIN



*Figura 44HSJD*



*Figura 45 HSJD*

Todo derrame pleural hemorrágico debe hacer sospechar una causa maligna, en primer lugar un LNH (ver figura 44,45).

EN GENERAL EL LNH LINFOBLÁSTICO ES COMO LA LEUCEMIA UNA PATOLOGÍA QUE TIENDE A GENERALIZARSE, DE AHÍ QUE INICIALMENTE SE DIAGNOSTICA EN ETAPA III Y IV EN EL 91,3%.

Existe también un predominio en el sexo masculino:64,7% (datos del PINDA)

La clínica puede ser aumento de volumen de una masa ganglionar periférica, fiebre, anemia si hay compromiso MO, si hay compromiso mediastínico: tos, disnea, ingurgitación vasos del cuello( ver emergencias oncológicas) o signos y síntomas de derrame pleural que es hemorrágico y en el cual se pueden observar linfoblastos en el examen citológico.

Rara vez compromete la piel . Se presenta como un nódulo subcutáneo que luego aflora a la piel con eritema de crecimiento rápido y que puede ulcerarse después de unos días. Generalmente se observa en los LNH linfoblástico tipo T y tiende a diseminarse a ganglios regionales o MO

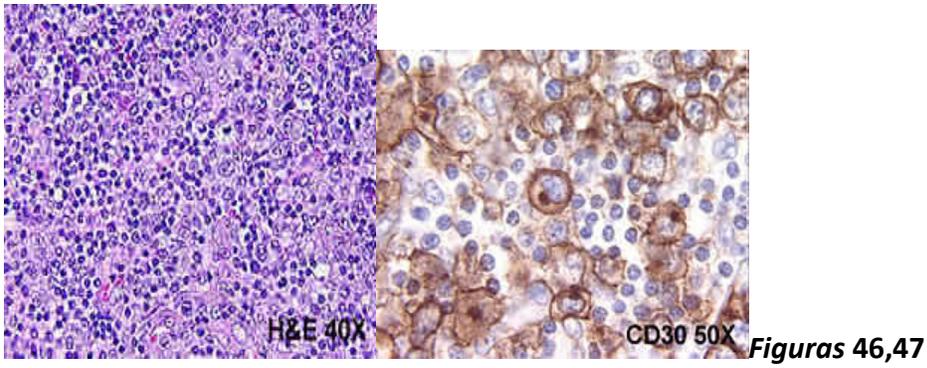
Para el diagnóstico es necesario la biopsia quirúrgica, el estudio de inmunofenotipo por inmunohistoquímica o citometría de flujo. Para la etapificación: estudio de imágenes(TC de tórax y abdomen), mielograma, cintigrafía ósea, citología LCR.

El LHN Linfoblástico no presenta traslocaciones específicas.

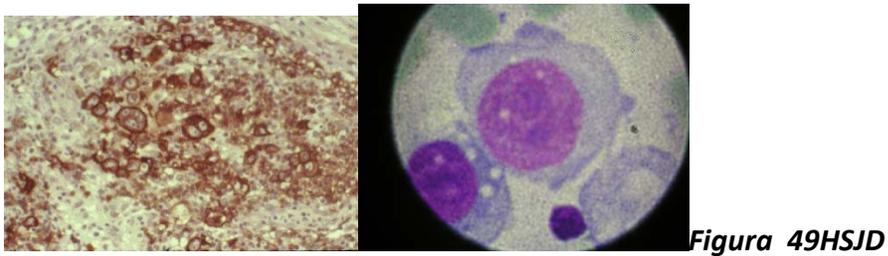
### ***LNH ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES***

Es un grupo heterogéneo y representa el 10 a 15% de los LNH en niños. La edad de presentación es mayor que en los otros tipos de LNH : mediana del inicio es de 10 años 1 mes. También es más frecuente en el sexo masculino:56,6%. El compromiso ganglionar a diferencia de los otros LNH es doloroso y a veces con signos inflamatorios y síntomas generales como fiebre. De ahí que se pueda confundir con adenopatía infecciosa. No hay localizaciones específicas. Son de crecimiento más lento. Pueden comprometer la piel, mediastino.Ver figura

El estudio citológico e histopatológico es característico: las células son grandes pleomórficas con más de un núcleo y varios nucléolos.( figuras 46,47, 48,49) Las células en citometría de flujo expresan CD 30(Ki-1)



*Figuras 46,47*



*Figura 49HSJD*

*Figura48 (Internet)*

Las lesiones de la piel a veces se ulceran y muchas veces se prolongan sin mejorar por lo cual es perentorio realizar un estudio histopatológico porque a veces es el único signo.



*Figuras50,51y 52 ( Clínica Alemana)*

En las figuras 50 a52 se ve la regresión de una lesión ulcerada de una paciente con LNH cutáneo de forma anaplástica .Sólo le quedó una pequeña cicatriz después de la QT.

Son frecuentes las recaídas especialmente si el diagnóstico es en etapas avanzadas.

En la tabla 6 se muestra la etapificación pediátrica de Murphy.

En la Tabla 7 se muestra un resumen de las características de los LNH ( gentileza Dra, Carmen Salgado)

## **Tabla 6**

### **ETAPIFICACIÓN. ( Murphy modificada para Pediatría)**

**Etapa I: Tumor único ganglionar o extranodal, salvo abdomen o mediastino**

**Etapa II: Tumor extra nodal con ganglio regional**

**Tumor abdominal resecable**

**Etapa III: Tumor primario intratorácico**

**Tumor epidural o espinal**

**Dos masas ganglionares a ambos lados del diafragma**

**Etapa IV Cualquiera etapa, pero con compromiso inicial del SNC o MO (>25% blastos).**

**Tabla. 7                    Resumen características LNH**

	<b>Linfoblástico</b>	<b>Burkitt</b>	<b>Anaplástico</b>
Localización típica	Mediastino anterior y medio	Abdomen	Ninguna específica
Morfología	FAB L1-L2	L3	
Histología	Linfoblástica	cél.pequeñas,azules	grandes,anaplásticas
Inmunofenotipo	T(95%)	Ig citoplasm	T o nula
	B (5%)	B, Tdt-	CD30 +
Citogenética	heterogénea	t(8;14)	t(2;5)
		t(8:22),t(2:8)	

### ***PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO***

Con tratamientos que incluyen multi QT y en algunos casos RT la sobrevida ha mejorado considerablemente:

El LNH Linfoblástico se trata con el protocolo de la LLA con una duración de 2 años. La Sobrevida libre de eventos a 5 años es de 85,7% con el protocolo PINDA 96.

El LNH Burkitt tiene un protocolo especial en base a ciclos de QT muy intensivos, pero se ha demostrado que no es necesario una mayor duración de 3 a 6 meses según la etapa.

La SLE es de 77,4% a 5 años. La cirugía solo se debe emplear para biopsia. Si hay invaginación y la lesión es resecable con facilidad se puede realizar la resección.

El LNH anaplástico de células grandes tiene una menor SLE de 56,6% por la tendencia a las recaídas. Se usa un protocolo similar al Burkitt con ciclos de QT intensiva y una duración que depende de la etapa.

## ANEXO 1

# DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS ADENOPATÍAS GENERALIZADAS y CERVICALES.

Dr. Lautaro Vargas P., Dra. Daniela Álvarez H.

Las adenopatías cervicales constituyen una causa frecuente de consultas en atención primaria como también de interconsultas en hematología-oncología, ya que el pediatra de consultorio muchas veces necesita asegurarse de que la adenopatía no sea maligna. Abordaremos el diagnóstico diferencial de esta entidad con la técnica de resolución de preguntas que se pueden responder con una buena anamnesis, examen físico y en algunos casos con exámenes complementarios

*¿El aumento de volumen corresponde realmente a una adenopatía?* No todas las masas cervicales corresponden a adenopatías ya que existen otras estructuras que las pueden originar. Son poco frecuentes y su ubicación es un dato muy valioso para el diagnóstico.( ver Tabla 9). Los quistes branquiales son laterales así como la costilla cervical (extremadamente rara y con consistencia ósea). La tiroides está en la línea media y puede causar un quiste tirogloso o un cáncer tiroideo que en la edad pediátrica es bastante raro y en casos avanzados puede causar adenopatías satélites. La consistencia es otro elemento de ayuda: dura en el cáncer y blanda en los quistes o en los linfangiomas o higromas quísticos en los cuales los límites no son precisos sino difusos y tienen una consistencia blanda. El hematoma del esternocleidomastoideo se produce a veces en los RN que nacen de parto distócico y que al pasar desapercibido puede organizarse y aparecer como una masa dura días o semanas después.

La ecografía es un examen que puede certificar el diagnóstico de estas causas. Si se sospecha un cáncer tiroideo será necesaria una punción con aguja fina y un cintigrama tiroideo.

**TABLA 9****MASAS CERVICALES NO GANGLIONARES****QUISTES BRANQUIALES****REMANENTE CONDUCTO TIROGLOSO****COSTILLA CERVICAL****LINFANGIOMA****HIGROMA QUÍSTICO****CÁNCER DE LA TIROIDES**

La siguiente pregunta *¿Se trata de un ganglio patológico?*

Los ganglios normales en general no son palpables. Sin embargo en el niño preescolar es frecuente palpar ganglios que son pequeños, no más de 1 cm de diámetro, sin características inflamatorias, de consistencia elástica, indoloros y generalmente múltiples. Corresponden a ganglios con hiperplasia inespecífica secundaria a infecciones faringoamigdalinas o a infecciones dérmicas. Comúnmente se les denomina micropoliadenia. También se pueden encontrar en región axilar e inguinal

Pero si el ganglio se aparta de la normalidad por su consistencia, tamaño, número, etc. surge la siguiente pregunta *¿se trata de una adenopatía generalizada, presente en otros territorios?*

El examen debe ser cuidadoso y completo buscando adenopatías en región supraclavicular, axilar, inguinocrural, etc como también hépatoesplenomegalia. Generalmente estos pacientes acuden por otros síntomas: fiebre, púrpura, dolores osteoarticulares, etc. (ver tabla 10 ). En la figura 53 se señalan los diferentes grupos ganglionares

## Tabla 10

### Causas de adenopatías generalizadas

#### *Onco-Hematológicas*

Leucemia aguda, Linfoma No Hodgkin

Linfoma de Hodgkin

#### *Infeciosas*

Síndrome Mononucleósico( E.Barr, CMV)

VIH

Histoplasmosis

Toxoplasmosis

Varicela, Rubéola

Kawasaki

#### *Autoinmunes*

Artritis Idiopática Juvenil

#### *Depósito*

Niemann Pick, Gaucher

#### *Drogas*

Fenilhidantoína

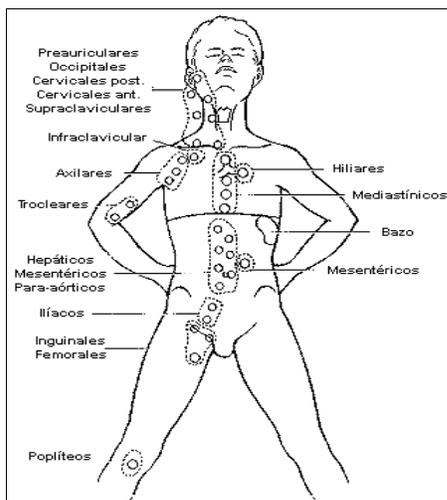
#### *Miscelánea*

Enfermedad granulomatosa crónica

Histiocitosis sinusal masiva

Sarcoidosis

Kikuchi- Fujimoto



**Figura53**

Para confirmar el diagnóstico hay que buscar los otros síntomas que se encuentran en todas estas patologías y que no corresponde detallar aquí ya que han sido tratadas en los módulos de Infeccioso. Tal vez referirse a la histiocitosis sinusal masiva o enfermedad de Rosai-Dorfman que se caracteriza por un cuadro febril prolongado no infeccioso y que compromete principalmente las adenopatías cervicales con intensos signos inflamatorios y periadenitis que dan el aspecto de cuello proconsular. La biopsia es diagnóstica al demostrar hiperplasia linfática con proliferación de histiocitos no neoplásicos que infiltran los senos ganglionares. La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto que se caracteriza por cuadro febril prolongado y dolores osteomusculares, baja de peso, decaimiento, hépatoesplenomegalia. Las adenopatías son preferentemente cervicales aunque pueden presentarse en otros territorios y son indoloras. Es una enfermedad autoinmune que compromete a mujeres jóvenes. El diagnóstico se confirma con la histopatología (necrosis paracortical, histiocitos, linfocitos T, inmunoblastos, ausencia de neutrófilos) y estudio del inmunofenotipo. En el hemograma hay neutropenia, linfocitos atípicos, elevación importante de la VHS. El diagnóstico diferencial es con Linfomas, Lupus, Toxoplasmosis, TBC. Tanto la enfermedad de Rosai-Dorfman como la de Kikuchi-Fujimoto son bastante raras.

La enfermedad granulomatosa crónica pertenece al grupo de las inmunodeficiencias congénitas en que hay una falla en la producción de superóxido que tiene un alto poder bactericida. Además de las adenopatías hay hépatoesplenomegalia importante y antecedente de infecciones supurativas a estafilococo u otras bacteras como también infecciones micóticas. Las adenopatías son piógenas.

Hemos visto toxoplasmosis en escolares cuya familia era aficionada a comer tártaros (carne cruda) .En general las adenopatías en escolares por toxoplasmosis producen pocas molestias: algo de dolor. Distinto en lactantes donde la toxoplasmosis forma parte del TORCH.

En el listado aparecen otras enfermedades en que las adenopatías son hallazgos de importancia secundaria y que hay que evaluar con los demás signos y síntomas. Por ejemplo en leucemia aguda las adenopatías que no son dolorosas y de consistencia dura se acompañan de púrpura, anemia, fiebre, dolores óseos, que toman mayor relevancia etc. y se encuentran desarrollados en relación a la descripción y diagnóstico diferencial de enfermedades malignas del niño: los capítulos 1 y 2(leucemias y linfomas pediátricos), 3(tumores sólidos del niño) de este CUADERNO.

Si el paciente sólo presenta adenopatía(s) cervical(es) debe responderse la pregunta siguiente

***¿Las adenopatías tienen características inflamatorias? ¿Las adenopatías son uni o bilaterales?, ¿Hay foco pesquisable? ¿Qué ubicación tienen en el cuello?***

Como norma general las adenopatías neoplásicas no son dolorosas ni tienen otros signos inflamatorios. *Hacen excepción a esta regla algunos pacientes con linfomas no Hodgkin de células gigantes o anaplásticas.*

De tal manera que si las adenopatías presentan signos inflamatorios debe pensarse en causas infecciosas. Las causas más frecuentes son las infecciones virales y bacterianas. (ver Tabla 11). En la tabla 12 se relacionan el grupo ganglionar con el probable foco y en la figura 54 se ve la relación anatómica de todo el organismo. En la figura 55 se enfoca a cara y cuello .

## **Tabla 11**

### **CAUSAS DE ADENOPATÍAS CERVICALES INFLAMATORIAS INFECCIOSAS**

**BACTERIANAS : PIÓGENAS CON FOCO INFECCIOSO**

**ENFERMEDADPOR RASGUÑO DE GATO**

**ADENITIS TBC Y/O MICOBACTERIAS ATÍPICAS**

**VIRALES : EPSTEIN-BARR,CMV,ADENOVIRUS**

**VIH**

**OTROS VIRUS rubeóla, coxsackie, varicela, herpes, etc**

**PARASITARIAS TOXOPLASMOSIS**

**MICÓTICAS**

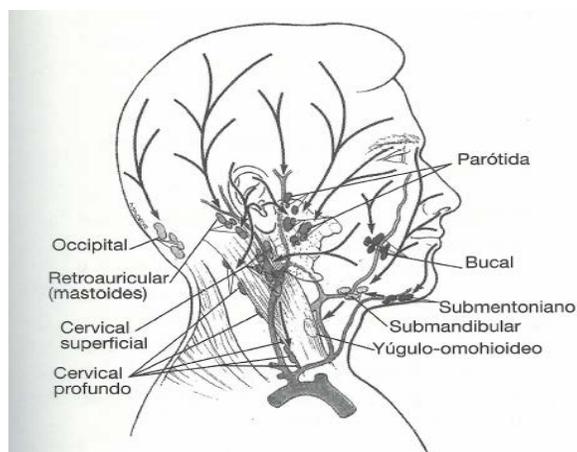


Figura 54

**Tabla 12**  
**Correlación entre grupo ganglionar con región del drenaje y las posibles causas de la adenopatía (s)**

Grupo ganglionar	Región de drenaje	Causas posibles
Cabeza y cuello	Occipital	Cuero cabelludo (parte posterior), nuca.
	Retroauricular	Cuero cabelludo (parte temporal y parietal), pabellón auricular.
	Preauricular, parotídea	Cuero cabelludo (parte anterior y temporal), párpados, conjuntiva, pabellón auricular; conducto auditivo externo, oído medio, glándula parótida.
	Submandibular	Mejilla, nariz, labios, lengua, mucosa oral, glándula submandibular.
	Submentoniana	Labio inferior; suelo de la boca.
	Cervical superficial	Laringe inferior; zona inferior del conducto auditivo, glándula parótida.
	Cervical profunda	Zona posterior del cuero cabelludo y del cuello, amígdalas, adenoides, lengua, paladar; nariz, senos paranasales, laringe, tiroides, esófago.

Las infecciones virales producen adenopatías múltiples, bilaterales. Pueden ser secundarias a infección faringoamigdalina o formar parte de una infección viral generalizada que ya se analizó en la lista de causas de adenopatías generalizadas. Los signos inflamatorios son leves, rara vez periaadenitis. Los adenovirus tipo 3 producen conjuntivitis y se acompañan a veces de adenopatías preauriculares (síndrome de Parinaud) y cervicales. La enfermedad de Chagas, todavía no erradicada de Chile, produce edema palpebral y adenopatía preauricular (síndrome de Parinaud). La rubéola (actualmente muy rara por la vacunación) se acompaña de adenopatías retroauriculares.

Las adenopatías bacterianas pueden ser secundarias a un foco faringo amigdalino (adenopatías cervicales altas), dentario o bucal (submaxilares), ótico (preauriculares). Generalmente son únicas y presentan intensos signos inflamatorios (dolor, rubor) y periaadenitis, se reblandecen y pueden dar lugar a un adenoflegmón o fistulizarse y supurar si no se tratan a tiempo. En los casos dudosos en que el paciente ha recibido antibióticos y la adenopatía puede aumentar de consistencia la ecografía es de gran ayuda ya que demostrará la presencia de líquido. La punción con aguja fina permite comprobar la presencia de pus y sirve además para estudio bacteriológico.

Cuando el foco no está presente porque han pasado ya varios días la ubicación de las adenopatías permite sospechar el foco.

En la adenopatía por rasguño de gato producida por *Bartonella henselae* existe en la mayoría de las veces el antecedente de rasguño en el hombro o el cuello, el que en pocos días da lugar a la formación de una pápula y poco después a una adenopatía regional que es generalmente sensible y que a veces puede fistulizarse y supurar. Esta adenopatía puede persistir varios días hasta algunas semanas. En algunos pacientes no existe el antecedente de rasguño, está en discusión si se puede contraer la enfermedad a través de las pulgas del gato. Estos pacientes pueden presentar síntomas generales como malestar general y fiebre y, a veces exantema de tipo eritema multiforme. En algunos pacientes pueden complicarse de abscesos esplénicos o hepáticos. El estudio serológico confirma el diagnóstico.

La adenitis tuberculosa actualmente es muy rara. Anteriormente era frecuente especialmente en el medio rural en que los niños tomaban leche de vaca sin hervir ni pausterizada. Generalmente la adenopatía se ubica en la región cervical anterior. Es una adenopatía crónica con escasos signos y síntomas al comienzo, pero que más tarde tiende a reblandecerse y a fistulizarse si no se hace el diagnóstico a tiempo. La punción da salida a material caseoso muy típico cuyo examen citológico demuestra la presencia de células gigantes de Langhans y en el cual la tinción de Ziehl-Nielsen puede demostrar la presencia de bacilos ácido resistentes. Lo que antes se llamaba escrofulosis.

Hay otra larga lista de adenopatías de causa inflamatoria no infecciosa que generalmente dan adenopatías generalizadas (ver Tabla 13), en las que se pueden pesquisar otros signos y síntomas que pertenecen a la patología de base que las origina y que permiten el diagnóstico definitivo a través de otros exámenes inmunológicos como en el caso del lupus o artritis idiopática juvenil. A veces las adenopatías son solo cervicales y tienen signos inflamatorios leves y no adquieren gran tamaño. En general las adenopatías son un hallazgo secundario en el contexto de una enfermedad más compleja.

El síndrome de Kawasaki se caracteriza por fiebre alta y persistente más de 5 días, exantema, conjuntivitis, lesiones palmoplantares y trombocitosis  $>10^6$  por  $\text{mm}^3$ .

### TABLA 13

## ADENOPATÍAS CERVICALES DE CAUSA INFLAMATORIA NO INFECCIOSA

ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

LUPUS ERITEMATOSO DISEMINADO

HISTIOCITOSIS SINUSAL MASIVA

ENFERMEDAD DE KAWASAKI

La última pregunta sería, al descartar adenopatías inflamatorias y/o infecciosas o pertenecientes a una miscelánea de enfermedades multisistémicas,

*¿Tiene la adenopatía características neoplásicas?*

Los índices de malignidad de una linfadenopatía cervical son las siguientes:

1) Falta de signos inflamatorios: dolor, eritema

2) Tamaño mayor de 2 a 3 cm de diámetro

3) Ausencia de foco infeccioso evidente

4) Consistencia aumentada: dura y hasta pétreo.

5) Ubicación en el área posterior al esternocleidomastoideo o en la región cervical inferior, hueco supraclavicular. Las adenopatías izquierdas pueden provenir del abdomen (ganglio de Virchow) y las derechas del mediastino ( Hay que explorar tórax y abdomen con RxTx y/o TC de tórax o abdomen).

6) Progresión o ausencia de regresión en un plazo de 4 a 8 semanas

7) Tendencia a que los ganglios a formar paquetes. En el linfoma de Hodgkin la descripción clásica es de un saco de nueces

8) Presencia de otra sintomatología y / o signología lo que se explica más abajo.

Más del 50% de las masas cervicales malignas corresponden a linfomas. Cerca del 75 % de los linfomas de Hodgkin se presentan con adenopatías cervicales, generalmente unilaterales con varios ganglios relacionados entre sí, formando un paquete. La consistencia es muy dura y no duelen a la palpación. Generalmente se adhieren a los planos profundos y alrededor del ganglio más grande se ubican otros satélites de menor tamaño. En esta enfermedad pueden aparecer síntomas generales: fiebre, sudoración intensa, baja de peso. En el linfoma linfoblástico no Hodgkin los ganglios pueden ser numerosos y bilaterales con las características mencionadas de un ganglio neoplásico. El linfoma no Hodgkin de células grandes anaplásico, que constituye no más del 10% de los linfomas, puede presentar ganglios con características inflamatorias pero la consistencia es dura y generalmente se acompaña de otros síntomas que orientan al diagnóstico. *La ecografía es un examen muy útil para dilucidar el diagnóstico. Además no irradia y es más accesible .Puede establecer si es sólido\* o líquido, si es heterogéneo con zonas de necrosis\* .También si existen ganglios satélites\*(\* propio de las neoplasias)*

Las adenopatías también pueden ser metástasis de otros tumores (ver Tabla 14)

## TABLA 14

### ADENOPATÍAS DE CAUSAS MALIGNAS

LINFOMA DE HODGKIN

LINFOMA NO HODGKIN (CÉLULAS B,T, CÉLULAS GRANDES)

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA, MIELOIDE

ADENOPATÍAS METÁSTASICAS:

CÁNCER TIROIDEO

CÁRCINOMA NASO FARÍNGEO

NEUROBLASTOMA

SARCOMA DE PARTES BLANDAS

Además de las características semiológicas detalladas anteriormente es muy importante la anamnesis y el examen físico general completo en busca de hígatoesplenomegalia,

anemia, púrpura, etc. y otros síntomas y signos propios de cada neoplasia lo que se detalla en los otros cuadernos.

Exámenes como hemograma, radiografía de tórax, TC y otros estudios serán necesarios de acuerdo con la sospecha diagnóstica.

La última pregunta

### ***¿Cuándo derivar a un hematólogo-oncólogo?***

Si la sospecha de malignidad es fundada debe derivarse sin demora al paciente a un centro PINDA o a un especialista quien determinará la biopsia del ganglio sospechoso y los exámenes hematológicos, imágenes correspondientes u otros estudios (inmunofenotipo, biología molecular, etc).

Sucede que a pesar de las sospechas no siempre se confirma una neoplasia y la histología muestra hiperplasia reactiva u otras patologías.

En una revisión que realizó Dra. Álvarez de 19 interconsultas de adenopatías sospechosas de neoplasias derivadas al Consultorio de Hémato-Oncología Pediátrica del HSJD en 6 meses (XI 2013 a VI 2014) sólo una correspondió a un Linfoma de Hodgkin (0,52%) Ver figura 57



**Figura 57**

***Pero es preferible ante una sospecha de neoplasia hacer una interconsulta demás que postergarla u omitirla. El diagnóstico precoz de cualquier neoplasia asegura un mejor pronóstico.***

## **Anexo 2**

# **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS ADENOPATÍAS**

## **NO CERVICALES**

**Daniela Álvarez H. Dr. Lautaro Vargas P.**

Ocasionalmente se plantea el diagnóstico diferencial de adenopatías de otras regiones del cuerpo que en general son menos frecuentes que las cervicales.. Al igual que en el anexo 1 el pediatra o médico general frente a una adenopatía no cervical también necesita descartar una causa neoplásica para su tranquilidad y de la familia.

Los criterio o signos de alarma son los mismos (ver anexo 1).

Revisaremos rápidamente las localizaciones relacionando con las posibles causas:

**ADENOPATÍAS AXILARES:** La causa más frecuente es la adenitis por BCG que se puede encontrar en el RN o lactante, también llamada becegeítis que en un comienzo puede producir dolor y a veces se reblandece y fistuliza lo que hay que tratar de evitar porque demora en cicatrizar. La enfermedad por rasguño de gato en un niño mayor hay que tenerla en cuenta.

Los linfomas tanto LH como LNH pueden dar origen a una adenopatía axilar. Hay que aplicar los criterios que se plantearon el anexo 1 para indicar interconsulta y biopsia. Una ecografía es muy útil. Los linfomas especialmente el LNH se diseminan rápidamente lo que obliga a realizar otros exámenes ( RxTx, TC y otros) (ver LH y LNH).

**ADENOPATÍAS EPITROCLEARES:** Son bastante infrecuentes. Estos ganglios drenan mano y brazo. Cualquier infección piógena (estafilococo por ejemplo) de estos territorios puede originar una adenopatía epitroclear. Otras infecciones virales o por mycobacterias atípicas son mucho menos frecuentes de originar adenopatías epitrocleares. Otra etiología posible es la enfermedad por rasguño de gato.

Si no existe el antecedente del foco y no tiene signos inflamatorios y tiene los signos de alarma es necesario realizar biopsia.

**ADENOPATÍAS INGUINALES.** Drenan las extremidades inferiores y región genital. Son bastante frecuentes y generalmente obedecen a focos infecciosos por traumatismos o

heridas que los niños presentan por caídas, juegos bruscos. Es necesario también examinar los genitales. En un adolescente hay que examinar cuidadosamente el área genital ya que varias infecciones de transmisión sexual pueden producirlas:( sífilis, cancroide (*Haemophilus ducreyi* ),linfogranuloma venéreo.

*Si son inguino- crurales y no hay antecedentes de foco es importante descartar un linfoma. El drenaje de los ganglios crurales corresponde a estructuras internas (ganglios lumbo aórticos) o pueden ser metástasis.*

**ADENOPATÍAS MEDIASTINALES** (Pueden ser un hallazgo en una RxTx ( teratomas) o sintomáticos: tos,disnea, el diagnóstico depende de la localización en el mediastino: leucemias,linfomas,neuroblastoma.( Ver anexo Masas Mediastinales )

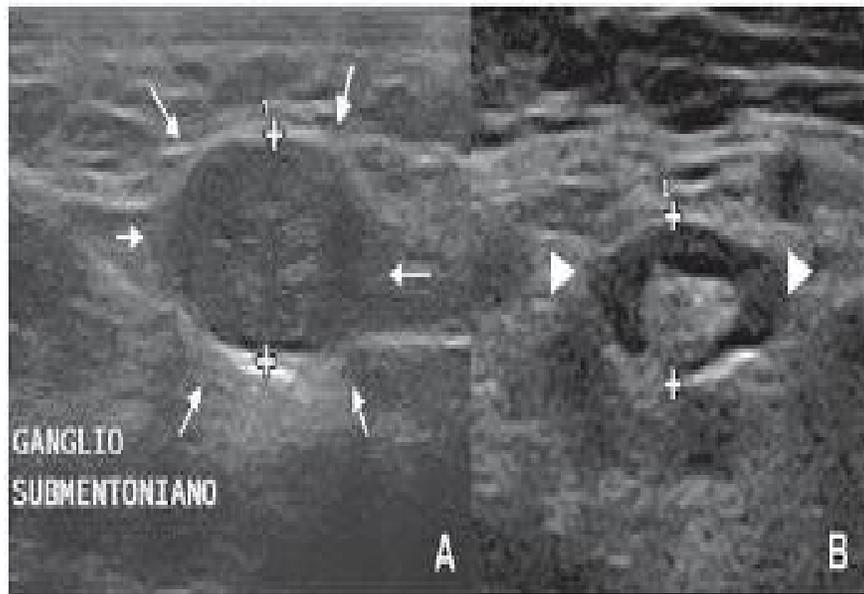
**ADENOPATÍAS ABDOMINALES:** Muchas veces se diagnostican por ecografías que se realiza para investigar dolor abdominal. Son relativamente frecuentes las Linfadenitis Mesentéricas y que antes de la ecografía se confundían a veces con apendicitis aguda. Muy rara la peritonitis TBC

Las adenopatías lumbo aórticas son generalmente malignas y corresponden a linfomas : LH y/o LNH ( ver cuaderno correspondiente), neuroblastoma o sarcoma retroperitoneal

Tal como en el anexo anterior se recalca la importancia de la Ecografía como valiosa ayuda en el diagnóstico diferencial. Ver tabla 15 y16 y figuras 58 y 59.

### **Tabla 15. Aspecto ecográfico de las Adenopatías Inflamatorias**

- **Aumento tamaño ganglionar**
- **Mantención forma ovoide o arriñonada**
- **Periferia muy hipoecogénica**
- **Médula hiperecogénica**
- **Presencia de hilio vascular con alto flujo**
- **Puede existir edema del tejido periganglionar**



**Figura 58**

**Tabla 16 Aspecto Ecográfico Adenopatías Malignas**

- Aumento del tamaño ganglionar
- Forma redondeada u ovoide
- Pérdida de diferenciación córtico-medular
- Alteración o pérdida de morfología vascular del hilio
- Flujo bizarro
- Eventualmente zonas de necrosis



**Figura 59**

## Anexo 3

### ESPLENOMEGALIA EN EL NIÑO

Dr. Lautaro Vargas Pérez

Lo habitual es que el bazo no se palpe. Sin embargo en un 15% de los recién nacidos normales se puede palpar el borde esplénico blando como también en 10% de de niños y en un 5% en adolescentes. No implica ningún proceso patológico.

Raras veces se puede palpar una esplenomegalia de mayor tamaño, pero no mayor de 2 a 3 cm, movable y desplazable. Esta condición corresponde al “bazo errante”

(“wandering spleen”) que puede fácilmente comprobarse con una ecografía. y se debe a una visceroptosis por falla de los ligamentos que sostienen al bazo. El bazo se puede palpar en cualquier zona del abdomen, aunque lo más frecuente es que ocupe el hipocondrio izquierdo o al abdomen superior. En este caso se puede desplazar manualmente hacia el reborde e incluso hacerlo desaparecer por debajo de la parrilla costal lo que confirma que se trata de un bazo errante. Puede confundirse una esplenomegalia con una nefromegalia izquierda. Para diferenciar hay que recordar que el bazo se desplaza con la respiración lo que no sucede con el riñón .Además un riñón aumentado de volumen tiene el signo del peloteo, al hacer la palpación bimanual del flanco. La ecografía abdominal da la clave si persiste la duda.

Palpar una esplenomegalia verdadera de 1 cm o más significa un aumento de volumen de 2 a 3 veces lo normal y por lo tanto debe investigarse.

#### ***APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA:***

Como en todo ejercicio de diagnóstico diferencial es esencial una buena anamnesis y examen físico que contribuirá a sospechar la causa de la gran mayoría de las esplenomegalias.

Historia detallada:

1. Fiebre, calofríos, púrpura, ictericia
2. Antecedentes de anemia hemolítica en la familia
3. Antecedente de onfalitis, cateterización umbilical

Los elementos semiológicos que se deben considerar en la evaluación de una esplenomegalia son:

consistencia: blanda, dura, leñosa

tamaño: leve <2cm, moderada 2-4 cm, grande > 4 cm

asociación con hepatomegalia

asociación con otros hallazgos ; anemia, púrpura, adenopatías, fiebre, ictericia, etc.

Si la consistencia es blanda y se asocia a síndrome febril habrá que pensar en una causa infecciosa. o hematológica no neoplásica :

TORCH en un RN o lactante menor.

Si se asocia a adenopatías: Síndrome mononucleósico ( VEB,CMV ).

Si se asocia a ictericia y anemia: anemias hemolíticas congénitas o adquiridas: inmunes.

El hemograma es esencial para la sospecha. Deberá complementarse con exámenes específicos: serológicos, exámenes específicos de hemólisis, etc.

Si la consistencia es dura habrá que pensar en una infiltración neoplásica o por células de depósito.

Si hay FIEBRE Y ALTERACIONES EN EL HEMOGRAMA (ANEMIA, BICITOPENIA O PANCITOPENIA), BLASTOS HABRÁ QUE SOSPECHAR UNA LEUCEMIA AGUDA

SI HAY ADENOPATÍAS DE CONSISTENCIA DURA HABRÁ QUE DESCARTAR UN LINFOMA ( HODGKIN O NO HODGKIN) O UNA LEUCEMIA AGUDA O CRÓNICA DE FORMA ADULTA O MIELOMONOCÍTICA JUVENIL CON exámenes específicos. En todos estos casos el mielograma es esencial para buscar blastos o células de depósito

Si es una esplenomegalia grande( mayor de 4 a 5 cm) habrá que plantear una causa neoplásica (LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA DE FORMA ADULTA, rara sólo e1 1% a 2% de todas las leucemias), congestiva ( si hay ascitis concomitante ,ictericia directa, y pancitopenia por hiperesplenía sin blastos en el hemograma), hematológica crónica ( anemias hemolíticas congénitas, talasemia, drepanocitosis) , enfermedad lisomales o mucopolisacaridosis( Niemann Pick o Gaucher) que se acompañan de otros síntomas y signos., mielofibrosis(muy rara en el niño).

### ***Hiperesplenía.***

Cuando el bazo se hipertrofia en forma importante se puede producir secuestro de plaquetas, neutrófilos y eritrocitos. En el hemograma se configura un cuadro de pancitopenia, a veces es más marcada la trombocitopenia, o la neutropenia.

Esto ocurre principalmente en talasemia, esplenomegalias congestivas por hipertensión portal y en enfermedades de depósito. Las citopenias son por secuestro y/ o destrucción intraesplénica por los macrófagos del bazo. Por esta razón la médula ósea está hiperactiva y presenta una hiperplasia de las tres series y sin blastos. Las enfermedades de depósito también pueden producir hiperesplenía. En la médula ósea se encuentran células espumosas características.

En la tabla 17 se detallan las causas de esplenomegalia

La presencia de esplenomegalia no es obligatoria y en muchas de estas enfermedades puede faltar: infecciones, anemia ferropriva, síndrome hemofagocítico, leucemias, linfomas, histiocitosis de células de Langerhans, patología autoinmune, quistes o hemangiomas.

En otras es muy frecuente y generalmente está presente: anemias hemolíticas (especialmente de tipo crónico), leucemia mieloide crónica tipo adulto, mieloesclerosis, osteopetrosis, enfermedades de depósito, esplenomegalias congestivas.

De acuerdo a la causa se debe hacer la exploración de laboratorio. El hemograma es un examen que puede dar datos valiosos para el diagnóstico de la mayoría de las causas. No se recomienda hacer todo el estudio sino enfocarlo al grupo de causas sugerido por la historia y el examen físico.

Un estado febril infeccioso además del hemograma requerirá para la precisión diagnóstica los exámenes bacteriológicos y serológicos correspondientes.

Si el hemograma indica la presencia de una anemia regenerativa y hay ictericia el enfoque será el estudio de las anemias hemolíticas.

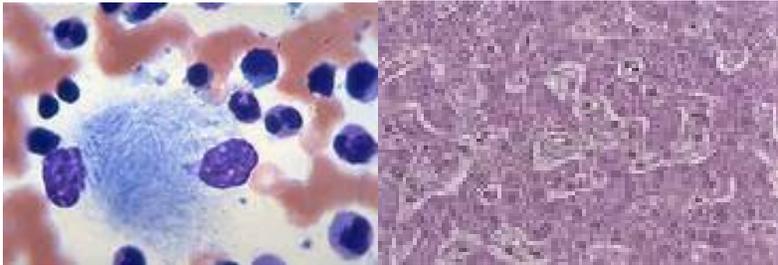
El mielograma es importante y servirá también en caso de exista pancitopenia para descartar o afirmar la presencia de un síndrome hemofagocítico o una leucemia aguda en que se pueden evidenciar blastos en la sangre periférica o una hiperleucocitosis con blastos y reacción leucemoide propia de la leucemia mieloide crónica.

La anemia ferropriva a veces se acompaña de una esplenomegalia leve y de consistencia blanda y se puede sospechar por el hemograma.

Los linfomas dan otros síntomas como adenopatías cervicales, supraclaviculares, mediastínicas, fiebre, anemia, etc. La biopsia ganglionar da el diagnóstico. También serán útiles los exámenes radiológicos (radiografías, TC)

Si se sospecha un bazo congestivo por hipertensión portal el examen más indicado es la ecografía con Doppler

Las mucopolisacaridosis y/o enfermedades lisosomales dan síntomas diversos y en el mielograma se pueden encontrar células especiales tipo espumosas como las de Gaucher o Niemann Pick



*Figura 60 (Gaucher) HSJD*

*Figura 61(Nieman Pick)*

Finalmente en los casos en que se sospeche una enfermedad autoinmune se deben realizar los exámenes inmunológicos pertinentes.

Por último para diagnosticar quistes o hemangiomas será necesario exámenes de imágenes: TC o RM.

No es aconsejable realizar punción esplénica por el riesgo de una hemorragia, ya que el bazo es muy irrigado y friable.

Cuando se sospecha una Mononucleosis infecciosa se debe palpar con cuidado el bazo ya que se han descrito casos de ruptura y hemoperitoneo por una palpación muy firme.

## Tabla 18

### CAUSAS DE ESPLENOMEGALIA

#### Infecciosas

**Bacterianas:** Sepsis, Fiebre tifoidea, Endocarditis, Bartonellosis, Lúes

**Virales:** VEB, CMV, VIH, Hepatitis

**Parasitarias:** Toxoplasmosis, Chagas, Malaria

**Hongos:** Sepsis fúngica (candida, aspergillus)

#### Hematológicas no neoplásicas

**Anemia Ferropriva**

**Anemias hemolíticas:** Esferocitosis, Ovalocitosis, Talasemias, Inmune

**Hematopoyesis extramedular:** Mieloesclerosis, Osteopetrosis

**Síndrome Hemofagocítico post infección viral o por neoplasia o por activación macrofágica, linfocitosis hemofagocítica primaria**

c

#### Neoplásicas

**Leucemia Aguda**

**Linfomas.:** Hodgkin, No Hodgkin

**Leucemia Mieloide Crónica de forma adulta o mielomonocítica juvenil**

**Otras:** Histiocitosis células de Langerhans (HCL)

#### Congestivas

**Hipertensión portal:** hepática o pre hepática Trombosis de la esplénica

**Mucopolisacaridosis, enfermedades lisosomales y otras**

**Gaucher, NiemannPick, Hurler, Amiloidosis, Cistinosis, Enfermedad del histiocito azul**

**Miscelánea:** Quistes, Hemangioma

**Patología autoinmune:** Artritis juvenil idiopática (síndrome de Felty), Lupus eritematoso generalizado.

# TUMORES SÓLIDOS EN PEDIATRÍA

Dr. Lautaro Vargas, Dra. Georgette Pose

## GRUPO III ICC-3: TUMORES DEL SNC

### TUMORES DEL SNC

Dr. Lautaro Vargas P., Dra Verónica Pérez

Los T. del SNC ocupan el 2º lugar de todos los cánceres infantiles: 13,8% según RENC en todo el país.( datos extraoficiales del quinquenio 2007-2011).Tal vez exista un sub registro ya que muchos T. cerebrales que no necesitan QT no se notifican. Es el T.sólido más frecuente en Pediatría

Definición: Son T que se asientan en el SNC: cerebro, cerebelo, puente y tronco y/o médula espinal.

### *¿CÓMO SOSPECHARLOS?*

**ANAMNESIS Y EXAMEN FÍSICO SON ESENCIALES.**

Los niños que presentan T.SNC tienen variados síntomas que son comunes en otras patologías más frecuentes y por ello el diagnóstico se retrasa al plantearse primeramente el diagnóstico de cuadros de mayor incidencia. Esto sucede con la cefalea y los vómitos por ejemplo.

La sintomatología es muy variada y comprende aumento de la presión intracraneana, convulsiones focales, signos neurológicos (parálisis de nervios craneanos, ataxia y otros signos y síntomas), endocrinopatías.

## ***HIPERTENSIÓN INTRACRANEANA (HIC)***

**CEFALEA.** La cefalea puede ser un signo precoz de HIC y puede ser confundida con cefalea tensional o de otro origen: problemas de agudeza visual o migraña por ejemplo.

Se presenta típicamente en la mañana, pero persiste y puede durar todo el día. En otros casos disminuye de intensidad durante el día. La cefalea se incrementa proporcionalmente a la intensidad de la HIC, pudiendo pasar por períodos de remisión dependiendo de la capacidad de adaptación de las suturas craneanas especialmente en lactantes o niños menores.

Una cefalea de carácter progresivo, con períodos de receso, que se hace más intensa al anochecer o al levantarse en la mañana y/ o una cefalea que se exacerba con la tos o con acción de la prensa abdominal (defecación por ejemplo) sugiere que puede haber HIC. Los niños pequeños manifiestan marcada irritabilidad, llanto y constipación. En otras ocasiones la irritabilidad se asocia a otros períodos de somnolencia mayor que lo normal o letargia.

La localización del dolor, si es que el niño es capaz de expresarlo, puede ser frontal u occipital.

La cefalea se da igual en tumores infra o supratentoriales.

### ***CRECIMIENTO DEL PERÍMETRO CRANEANO.***

Los tumores que crecen en la línea media en lactantes dan lugar a hidrocefalias obstructivas indistinguibles de las hidrocefalias de otras etiologías. Si el cierre de suturas no se ha producido, el perímetro craneal crece compensando de esta manera la HIC. Es importante que el pediatra en el control de niño sano mida el perímetro craneano y lo compare con las tablas existentes y con la curva de crecimiento craneano del propio paciente

Si el perímetro excede al promedio o a las dos desviaciones estándar de las curvas DEBE DERIVAR EL CASO por sospecha de T.SNC o Hidrocefalia aunque no tenga otros síntomas.

### ***VÓMITOS.***

Tienen carácter variable pudiendo asociarse con la cefalea. Esta asociación hace más fuerte la presunción de una HIC. Clásicamente se los describe como matinales y explosivos. En los tumores de fosa posterior pueden presentarse sin que todavía exista HIC.

***DIPLOPIA Y ESTRABISMO.***

La diplopia resultante de la parálisis del VI par es un hallazgo inespecífico de HIC y no indica FOCALIDAD. La diplopia puede ser no evidente a pesar de la presencia de un estrabismo paralítico, según la rapidez con que la visión binocular es suprimida mediante mecanismos centrales o periféricos. Por este motivo puede observarse una tendencia del paciente a inclinar la cabeza o a realizar movimientos de lateralización con objeto de centrar el campo visual y compensar de esta manera el estrabismo. Otro mecanismo común es el cierre parcial de los ojos, con una ptosis involuntaria del párpado.

***EDEMA DE PAPILA***

A veces es el único signo presente cuando hay HIC, aunque suele ser más tardío. En todo caso si hay CEFALEA Y VÓMITOS SIN DIAGNÓSTICO PRECISO ES INEXCUSABLE NO HACER O SOLICITAR UN FONDO DE OJO A UN OFTALMÓLOGO. SI SE ENCUENTRA EDEMA DE PAPILA SE DEBE DERIVAR EL ENFERMO A UN CENTRO PINDA.

Igualmente al paciente hay que derivarlo si los síntomas anteriormente descritos son signos de alarma ya que el edema de papila suele ser tardío.

***SIGNOS NEUROLÓGICOS FOCALES***

Los T SNC pueden dar signos neurológicos focales con o sin HIC.

**CONVULSIONES.** Las convulsiones generalizadas, parciales complejas, focal o de cualquier tipo son ocasionalmente el primer signo de T SNC localizados en hemisferios cerebrales. En los tumores de la fosa posterior las convulsiones son poco frecuentes. Aunque a veces los meduloblastomas pueden producir implantes supra- tentoriales del tumor. UNA CONVULSIÓN FOCAL INEXPLICADA MERECE UN EXAMEN DE TC CEREBRAL.

**INCLINACIÓN DE LA CABEZA.** Se pueden observar posturas anormales de la cabeza cuando hay parálisis del oblicuo superior. Las lesiones de las vías cerebello-vestibulares dan lugar a inclinaciones de la cabeza con el occipucio inclinado al lado de la lesión.

**PARÁLISIS DE PARES CRANEANOS.** En el 20% de los T SNC pueden ser el primer signo. Las lesiones nucleares indican T del tronco cerebral. Se produce el compromiso de varios pares craneanos junto a las vías piramidales y / o cerebelosas dando lugar a cuadros de

difícil diagnóstico. Problemas de deglución por compromiso del hipogloso y glososfaríngeo.

**ATAXIA.** Los T cerebelosos del vermix y línea media dan lugar a ataxia axial. Los T de los hemisferios cerebelosos dan una ataxia ipsilateral de extremidades. Es un signo muy valioso que la familia advierte rápidamente. El niño se cae con más frecuencia, tropieza con objetos, la marcha es vacilante y con las piernas más abiertas, ya que aumentan la base de sustentación.. **TODA ATAXIA DEBE HACER SOSPECHAR UN T.SNC Aunque a veces puede deberse a una cerebelitis de tipo viral.**

**DEBILIDAD O PARESIA DE UNA EXTREMIDAD.** Indica una lesión del tracto piramidal

**NISTAGMUS.** La aparición de este signo indica lesión de las vías cerebelo-vestibulares. Puede indicar lesiones del tronco o lesiones de los hemisferios cerebelosos.

**ALTERACIONES DE LA VISIÓN.** La hemianopsia bitemporal es consecuencia de una atrofia del nervio óptico sin carácter neoplásico, pero en la infancia se observan más frecuentemente por compresión del quiasma óptico por un cráneofaringioma, glioma óptico, teratoma u otro tumor del área quiasmática. Defectos homónimos de los campos visuales. se observan con cualquier lesión de las vías detrás del quiasma. Los padres notan que el niño choca con objetos (sillas, mesas).

### ***DISFUNCIÓN HIPOTALÁMICA Y ENDOCRINA.***

La disfunción neuroendocrina es típica de tumores de la silla turca y fosa media.

Son clásicas las asociaciones de infantilismo sexual y obesidad (Síndrome de Froelich) y déficit de hormona de crecimiento en el craneofaringioma y la de precocidad sexual en el glioma óptico.

*Síntomas de diabetes insípida* (poliuria y polidipsia) pueden y deben hacer descartar un tumor de la región hipotalámica e hipófisis (tumores de células germinales intracraneanos). También se observa en la Histiocitosis de células de Langerhans (ver sección correspondiente).

*El síndrome diencefálico* se ve en pacientes entre 6 meses a 3 años a consecuencia de un astrocitoma de la región anterior del tercer ventrículo. Se produce súbitamente

emaciación, detención crecimiento. En otros pacientes hay bulimia y euforia para después caer en emaciación.

### ***ALTERACIONES CONDUCTUALES.***

Cambios en la conducta o personalidad, problemas en la escuela, cambios en el ánimo: somnolencia, irritabilidad.( Tumores supratentoriales).

### ***DIFICULTAD EN LA DEGLUCIÓN.***

Si se asocia a problemas con la dicción y diplopia deben hacer pensar en un tumor cerebral generalmente del tronco.

### ***PROBLEMAS EN LA FUNCIÓN DE LOS ESFÍNTERES***

Generalmente este problema se asocia a dolor de la región sacro lumbar, debilidad en extremidades. Todo ello puede evidenciar un tumor espinal o por siembra en el LCR de numerosos T. SNC ( PNET, Méduloblastoma, T. células germinales, Ependimomas).

### ***COMORBILIDAD PREDISPONENTE***

En el examen físico se debe buscar manchas café con leche que es un signo de la *Neurofibromatosis I* que se asocia con glioma del nervio óptico, meningiomas y con otros tumores. También otros síndromes se asocian a T.cerebrales: *síndrome de Gorlin* ( asociado a méduloblastoma, talla alta y a cáncer de la piel basocelular),*Esclerosis tuberosa* (astrocitomas),*von Hippel Lindau* (hemangioblastoma) *síndrome de Turcot* (glioma y méduloblastoma),*síndrome de Li Fraumeni* ( gliomas) Si algún niño es portador de uno de estos síndromes hay que estar atento a la posibilidad de aparición de un T.SNC.

También algunas inmunodeficiencias congénitas como *Wiscott Aldrich*, *Ataxia Telangiectasia* o inmunodeficiencias adquiridas pueden presentar algún T. SNC

**FRENTE A LOS SÍNTOMAS O SIGNOS DESCRITOS LOS MÉDICOS Y PEDIATRAS DE ATENCIÓN PRIMARIA DEBEN SOSPECHAR UN T SNC Y DEBEN DERIVAR AL PACIENTE A UN CENTRO PINDA. SOLO ALGUNOS HOSPITALES CUENTAN CON NEUROCIRUGÍA.** Del centro PINDA una vez confirmada la sospecha por imágenes se traslada al Servicio de

Neurocirugía correspondiente: en Santiago el Instituto de Neurocirugía, H.Roberto del Río y Sótero del Río.

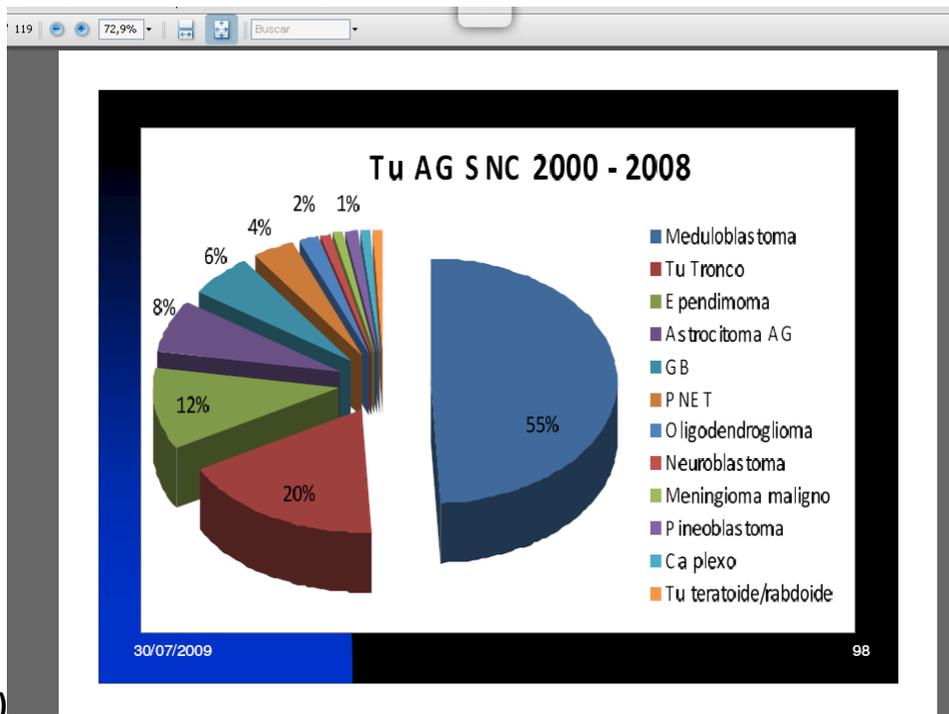
**HAY QUE TENER EN CUENTA QUE CUALQUIER MASA INTRACRANENA MALIGNA O BENIGNA DEBE CONSIDERARSE UNA URGENCIA POR LOS RIESGOS QUE TIENE LA HIC Y PORQUE CUANTO MÁS CREZCA PRODUCE ALTERACIONES EN LAS ESTRUCTURAS NEUROLÓGICAS VECINAS**

### ***EPIDEMIOLOGÍA***

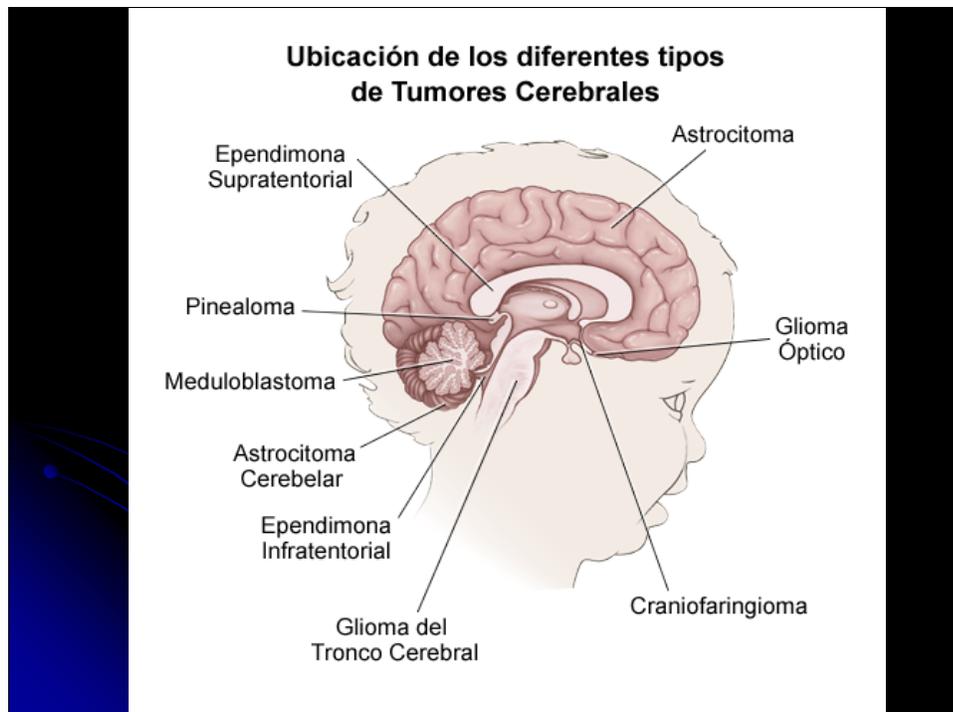
Hay una gran variedad de T.SNC. En el niño predominan los embrionarios: meduloblastoma:55%, PNET 4% (tumor neuroectodérmico primitivo), T de tronco que generalmente son gliomas 20%,Ependimomas:18%,etc.

(ver figura 62)

Los T SNC se pueden clasificar también por la ubicación que en los niños es distinta a la que presenta el adulto (ver 63



**Figura 62**



**Figura 63**

La mayoría de los T SNC del niño son infratentoriales: 50 a 60%. Los supratentoriales 30-50%. Los ubicados en la línea media 10-15%.

En los niños <1 año la mayoría son supratentoriales (gliomas, teratomas, plexo coroideo, PNET)

Entre 1y11 años predominan los infratentoriales: meduloblastoma. Los supratentoriales: ependimoma

En los > 11 años: gliomas y PNET (supratentoriales) , méduloblastomas y células germinales (infratentoriales).

ANTE LA SOSPECHA DE UN T SNC LO ACONSEJABLE ES LA PRONTA DERIVACIÓN A UN CENTRO PINDA YA QUE PARA CONFIRMAR EL DIAGNÓSTICO SE NECESITA DE UNA RESONANCIA MAGNÉTICA QUE ES EL PROCEDIMIENTO IDEAL YA QUE DA MAYOR PRECISIÓN Y NO PRODUCE RADIACIÓN COMO EL TC.

DEL CENTRO PINDA DEBERÁ DERIVARSE A UN CENTRO DE NEUROCIRUGÍA QUE TIENE TANTO LOS NEURORADIÓLOGOS COMO LOS NEUROCIRUJANOS EXPERTOS. SE

NECESITARÁ UNA BIOPSIA QUIRÚRGICA SALVO SI EL TUMOR ES DEL TALLO CEREBRAL O DE LA VÍA ÓPTICA. MUCHOS MÉDICOS SE SALTAN EL CENTRO PINDA Y LO DERIVAN O PIDEN INTERCONSULTA DIRECTAMENTE A NEUROCIRUGÍA. OTRAS VECES LA PROPIA FAMILIA ACUDE AL SERVICIO DE URGENCIA DE NEUROCIRUGÍA.

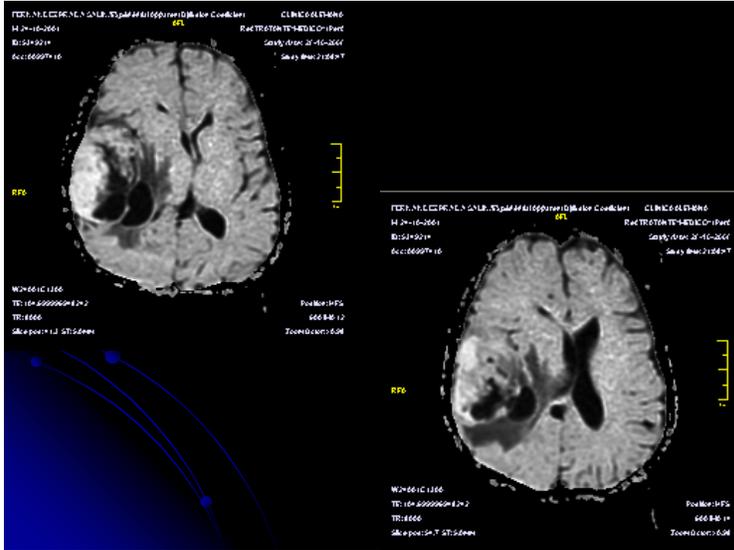


figura 64

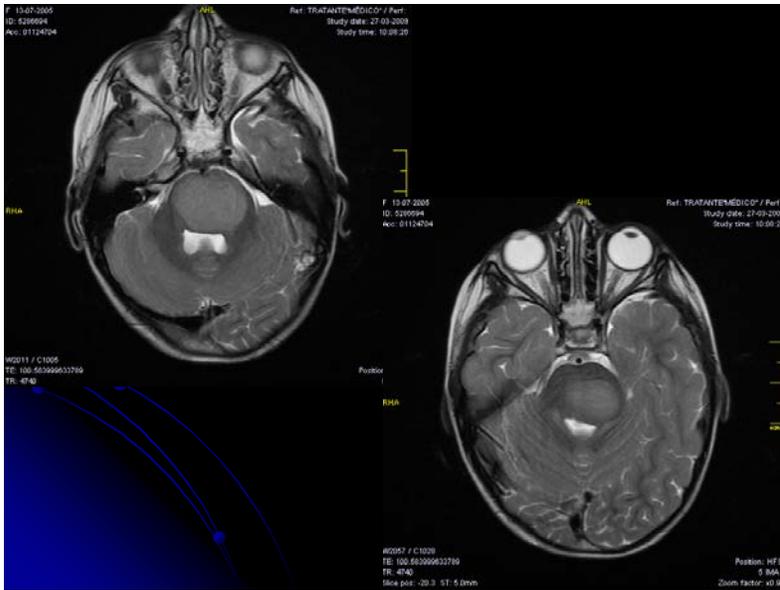


figura65

La figura 64 corresponde a una RM de un niño de 6 años con déficit atencional de 1 año de duración. Se acentuaron estos síntomas 1 mes antes del diagnóstico. Presentó una

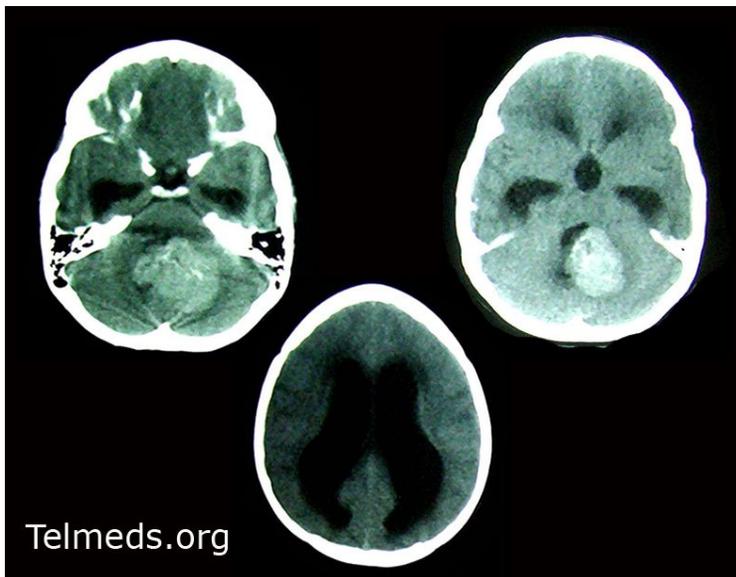
cefalea muy intensa de un día de duración. Lo deben retirar del colegio. Presentaba un PNET que respondió bien al tratamiento.

La figura 65 corresponde a una RM de un niño de 2 años sin antecedentes mórbidos. La nana nota que camina raro. Presentaba un T. de tronco con mala evolución como todos los T. de esta localización.

#### Reseña abreviada de los principales T SNC

Como ya lo establecimos al comienzo no entraremos en detalles especializados ya que es un texto para pediatras generales.

**MÉDULOBLASTOMA (MB) Y PNET (Tumor neuroectodérmico primitivo).** Son tumores embrionarios y representan aproximadamente el 40% de los T.SNC (datos del RENC). El méduloblastoma es el más frecuente y en el 85% se presenta en la fosa posterior afectando el cerebelo. El PNET puede aparecer en cualquier lugar del encéfalo (generalmente supratentorial) o fuera del SNC (tejidos blandos y óseos). Se presenta comúnmente entre los 5 a 7 años de edad. Los síntomas en especial del MB de fosa posterior son HIC, Ataxia, Parálisis del VI par. El PNET puede expresarse por cefalea, convulsiones focales, paresias.



.Figura 66

La figura 66 muestra un méduloblastoma de fosa posterior con antecedentes de ataxia y cefalea de más de un mes de evolución.

Riesgo estándar: niño > 3 años con resección casi total (<1,5 cm<sup>3</sup> de residuo) y sin metástasis.

Riesgo alto: niños < 3 años o aquellos con enfermedad metastásica o con resección subtotal y residuo > 1,5 cm<sup>3</sup>.

### **CRÁNEOFARINGIOMA**

T. poco frecuente (<4%). Origen embrionario. No son malignos, no producen metástasis. Se ubican región silla turca: hipófisis. Se pueden afectar funciones endocrinas y de H. crecimiento. Su ubicación cercana al quiasma óptico explica que pueden provocar problemas visuales. Algunos pacientes pueden presentar HIC por obstrucción 3º ventrículo. En la RM dan una imagen característica: presentan calcificaciones y tienen una zona quística. Tratamiento: cirugía radical. El abordaje depende del tamaño y localización precisa. Algunos pueden abordarse por vía transesfenoidal. Se deben extirpar completos porque pueden recidivar. Requieren además de RM, exámenes endocrinológicos y de campo visual.

### **GLIOMAS.**

Como lo indica el nombre son de origen de la neuroglía, que es el tejido de sostén del encéfalo. La OMS los clasifica en bajo y alto grado según las características invasivas histológicas. También son factores de mal pronóstico la presencia de la mutación p53 o la expresión MIB-1. Los ASTROCITOMAS de bajo grado (I, II) tienen un pronóstico favorable, sobre todo si es posible la resección completa. Pueden ser de fosa posterior (cerebelo) o de otras zonas: quiasma óptico, hipotálamo, tálamo (en general son pilocíticos ,pero pueden ser también fibrilares).

Los ASTROCITOMAS DE ALTO GRADO: Son generalmente supratentoriales y pueden presentarse en cualquier localización. El tipo III es el astrocitoma anaplásico y el IV el glioblastoma multiforme que tiene pésimo pronóstico.

**GLIOMAS DEL TRONCO ENCEFÁLICO.(20%)** Se prescinde de la biopsia que por la zona puede producir complicaciones importantes. En la infancia son difusos y afectan la protuberancia y por contigüidad infiltran otros sitios del tronco. La expresión clínica es

el compromiso de pares craneanos como se explicó más arriba. El pronóstico es muy malo. El tratamiento es la RT.

**GLIOMA DEL NERVIO ÓPTICO** Son generalmente de bajo grado. Se presentan con mayor frecuencia en los niños portadores de neurofibromatosis I. En estos casos se prescinde de la biopsia. En pacientes prepúberes se suele encontrar en zonas anteriores del quiasma, lo que tiene implicancia terapéutica. El tratamiento es controversial. En el PINDA se utiliza la QT basada en el esquema de Parker en los menores de 8 años y RT si hay recurrencia o en mayores de 8 años. Deben ser examinados por un neuro-oftalmólogo y controlados además de la RM con estudios de campo visual.

**EPENDIMOMA** . Son T. derivados de las células ependimarias de los ventrículos. Aproximadamente constituyen el 7-10%. El principal síntoma es la HIC. Pueden presentar diplopia y nistagmus.

Si son supratentoriales pueden presentar convulsiones focales.

Además de la RM del encéfalo hay que hacer RM de la médula espinal ya que el 20% o más presenta en el momento del diagnóstico metástasis a través del LCR.

Son de la línea media e intraventriculares (3º y 4º ventrículo). Se propagan por el foramen magnum o en el ángulo cerebelopontino que los hace diferenciar de los MB.

**TUMORES CÉLULAS GERMINALES.** Se ubican en línea media: glándula pineal, hipotálamo, región selar. Ayuda mucho la búsqueda de alfa fetoproteínas o beta gonadotropinas.

### **PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO GENERAL**

La cirugía es indispensable y en lo posible con la mayor resección posible para disminuir volumen tumoral, pero sin comprometer idealmente áreas muy importantes.

La cirugía por sí sola no es curativa en la mayoría de los casos (solo en 20%). Debe asociarse a radioterapia (RT) en los mayores de 3 años y a quimioterapia (QT). No debe realizarse en los niños < 3 años por efectos deletéreos graves en el desarrollo cognitivo.

El PINDA tiene 4 protocolos activos:

Baby para <3 años; GLIOMAS DE BAJO GRADO; GLIOMAS DE ALTO GRADO Y T. CÉLULAS GERMINALES.

Para los MÉDULOBLASTOMAS que son los T. más frecuentes en el PINDA se logra una SLE para riesgo estandar de 80% a 75 meses que baja a 60% para los de riesgo alto. Todo el grupo 67%.

Muchos de los sobrevivientes quedan con numerosas secuelas tanto por el propio tumor como por la cirugía, RT y QT: deterioro intelectual, baja talla, problemas motores, secuelas de ataxia, problemas del campo visual, alopecia, auditivos(hipoacusia), endocrinos : hipogonadismo, retraso maduración sexual, hipotiroidismo. Algunos se pueden corregir con reemplazo hormonal.

Secuelas a largo plazo: 2º tumor, accidentes vasculares ( stroke, cavernomas que son angioplasias benignas pero que pueden producir epilepsia secundaria por ejemplo).

**CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL PEDIÁTRICA.** La ICC-3 agrupa los TSNC en 5 grandes grupos:

III a) Ependimomas y T. del plexo coroideo,

III b) Astrocitomas ( que también incluye muchos tipos de gliomas),

III c) Tumores embrionarios: méduloblastoma, PNET, méduloepitelioma,tumor atípico rabdoide/teratoide,

III d) Otros gliomas: oligodendroglioma, gliomas mixtos e inespecíficos, tumores neurogliales de origen incierto y

III e) Adenomas y carcinomas pituitarios, craneofaringiomas, pinealomas, meningiomas, tumores neuronales y neurogliales.

No entraremos en mayores detalles que corresponden a los especialistas correspondientes.

## GRUPO IV ICCC-3 . NEUROBLASTOMA

### NEUROBLASTOMA (NB)

Dr. Lautaro Vargas, Dra. Georgette Pose

#### *DEFINICIÓN*

Es un tumor embrionario propio del niño que deriva de las células de la cresta neural que después se convierten en los ganglios simpáticos y en la parte adrenal de la glándula suprarrenal. Este sistema está repartido por todo el organismo especialmente en el plano dorsal.

Es un T. muy peculiar, surge en el período fetal o poco después en el lactante y preescolar, ya que puede tener una regresión espontánea especialmente en etapa IV S (ver más adelante) o en T. pequeños y en lactantes pequeños. Otros pueden madurar y transformarse en ganglioneuroma que tienen carácter benigno y otros responden al tratamiento pero luego recaen y se hacen resistentes a la QT.

En la clasificación ICCC-3 se clasifica como grupo IV a: Neuroblastoma y Ganglioneuroblastoma .El grupo IV b corresponde a otros tumores de nervios periféricos muy infrecuentes: paraganglioma maligno, paraganglioma extrasuprarrenal maligno, feocromocitoma( glándula suprarrenal), carcinoma lobular, carcinoma ductal (pezón de la mama), méduloepitelioma teratoide( cuerpo ciliar),espongioneuroblastoma,

#### *EPIDEMIOLOGÍA*

En los países desarrollados es el T sólido extracraneal más frecuente en la infancia. En nuestro país la incidencia es menor .En el informe provisorio del RENCI del quinquenio 2007-11 se encontró una incidencia de 4,1%.( el rango de casos anuales varió entre 16 a 23)

La mediana de edad es de 2 años. ESEL T MÁS FRECUENTE DE LOS LACTANTES < 1 AÑO. EL 75% TIENE MENOS DE 4 AÑOS. Sólo un 2% se presenta después de los 10 años. Existe un ligero predominio del sexo masculino.

Se asocia a neurofibromatosis tipo I, enfermedad de von Recklinghausen, síndrome fetal alcohólico, antecedente familiar de feocromocitoma

## ¿CÓMO SOSPECHARLO?

Muchas veces es difícil su diagnóstico y se sospechan otras patologías. Esto se explica por la diversidad de síntomas tanto del sitio primario como de las metástasis y de la secreción de catecolaminas y síntomas paraneoplásicos. En el lactante tiene características muy peculiares como ya se mencionó: forma IVS.

**SÍNTOMAS GENERALES;** mal estado general, fiebre, baja de peso. Velocidad de sedimentación muy aumentada.

Los síntomas y signos derivados del sitio primario:

**MASA ABDOMINAL :** Es la ubicación más frecuente y ocurre más en el preescolar que en los lactantes. El sitio original es la médula de la glándula suprarrenal, pero también puede originarse en la cadena simpática paraespinal retroperitoneal. A diferencia del Wilms el NB no tiene cápsula y por lo tanto los límites no son tan precisos y puede sobrepasar la línea media, los bordes son irregulares. Generalmente hay compromiso del estado general, dolor, anorexia y vómitos. En el lactante y o recién nacido puede haber metástasis hepáticas que dan una gran hepatomegalia. La masa tiene una consistencia dura.(figura 69).

**MASA MEDIASTINO POSTERIOR:** Puede manifestarse por disnea, síndrome de Claude Bernard Horner ( ptosis palpebral, miosis, sequedad facial, enoftalmo )especialmente en niños <2 años. Al encontrar una masa mediastínica posterior en un niño pequeño hay que descartar en primer lugar un NB. Se ve más en lactantes.

**MASA CERVICAL.** Generalmente unilateral y de ubicación cervical posterior. También puede originar un síndrome de Bernard Horner. Más frecuente en lactantes

**MASA PÉLVICA.** Generalmente hay síntomas compresivos que originan constipación, retención urinaria, disuria. Se puede encontrar una masa dura palpable. Ayuda el tacto rectal.

**MASA PARAVERTEBRAL.** El NB puede comprimir la médula espinal al introducirse a través del foramen espinal y producir paraparesia flácida y problemas en los esfínteres urinario ( vejiga neurogénica) y ano-rectal. Se describe como tumor en reloj de arena ya que crecen dos masas unidas por un ramillete delgado que atraviesa el foramen.

**\_MASA RETROORBITARIA.** Puede producir equimosis orbitarias

( aspecto de mapache), edema y proptosis.

**SINTOMATOLOGÍA SECUNDARIA A LAS METÁSTASIS:** el NB suele ser muy agresivo y manifestarse inicialmente por una metástasis.

**Hueso y médula ósea** Produce dolor óseo importante, impotencia funcional y/ o cojera. Si la invasión de la médula ósea es muy importante se produce anemia arregenerativa. A veces hay trombocitosis como signo de mieloptisis. En el mielograma o en la biopsia de MO se observan acúmulos de neuroblastos ormando rosetas muy características. Los neuroblastos son muy semejantes a los linfoblastos. Pero en la LAL los linfoblastos invaden la MO en forma difusa sin formar rosetas (ver figura 68 )

La presencia de nódulos subcutáneos es prácticamente exclusiva de los lactantes. Son nódulos indoloros, azulados y móviles.(figura70).

Adenopatías distantes, por ejemplo región supraclavicular

Hepatomegalia por metástasis, también en la etapa 4S.

**SINTOMATOLOGÍA DERIVADA DE LA SECRECIÓN DE CATECOLAMINAS.**

En algunos pacientes se produce diarrea crónica por secreción de un péptido vasoactivo intestinal(VIP) que aumenta la motilidad y las secreciones intestinales.(síndrome de Kerner-Morrison)

Sudoración, taquicardia, palpitaciones, cefalea, rubor de la cara y luego palidez. Todos estos síntomas son intermitentes.

**HIPERTENSIÓN** Por las catecolaminas, estimulación sistema renina-angiotensina.

**SINTOMATOLOGÍA PARANEOPLÁSICA:**

Algunos pacientes presentan el síndrome de *opsoclonus mioclonus*. Se caracteriza por ataxia cerebelosa, mioclonías y movimientos oculares rápidos: ojos danzantes. A veces es el primer síntoma. En el 30% se descubre un NB que a veces está oculto. Es bastante infrecuente.

**SINTOMATOLOGÍA DE LA ETAPA IV S.**

Es propia del lactante < de un año con el tumor primario en etapa I, IIa y IIb, pero que se acompaña de diseminación en hígado de ahí que se califica de IV importante hepatomegalia dura, piel con nódulos subcutáneos, invasión de la médula ósea . Los neuroblastos se parecen a los blastos leucémicos, pero generalmente se agrupan formando rosetas lo que es muy característico del NB( pseudo rosetas de Homer-

Wright). En esta categoría no hay invasión del hueso propiamente tal. Si hay metástasis ósea no se puede catalogar como IVS.

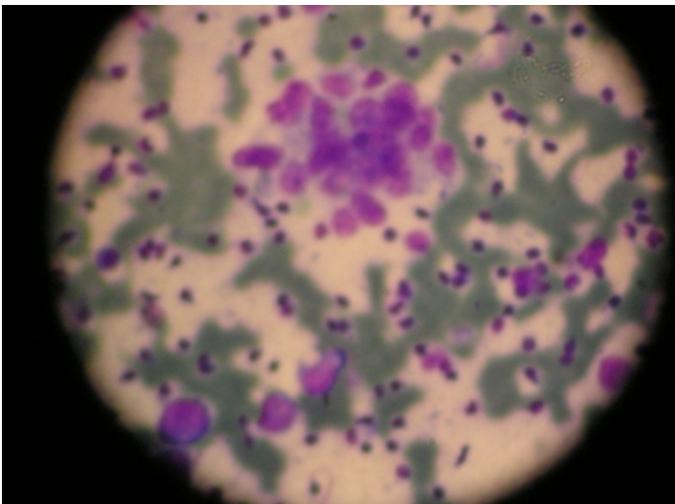
Esta condición clínica tan especial tiene un mejor pronóstico ya que tiende a la regresión espontánea. En ellos se debería hacer únicamente biopsia para estudio histológico y comprobar si hay amplificación del oncogen NMYC. Si el NMYC no está amplificado y no hay progresión clínica sólo se debe observar sin intervenir con cirugía o QT por un período de 6 o más meses (protocolo PINDA 2006).

### **BIOQUÍMICA.**

Aumento de las catecolaminas en orina en >90% de los NB: ácido vanilmandélico, ácido homovanílico, dopamina.

Aumento de la LDH, ferritina, enolasa neurona específica

**MIELOGRAMA Y/O BIOPSIA MEDULAR.** Se busca la presencia de neuroblastos, generalmente forman rosetas (ver figura 69)



**Figura 68 HSJD**

### **BIOLOGÍA MOLECULAR**

**Amplificación NMYC 25%** El NMYC es un protooncogen situado en el cromosoma 2. En el NB se amplifica lo que se asocia a peor pronóstico: <18 meses con enfermedad localizada o con metástasis; niños > 18 meses con enfermedad localizada.

Otras alteraciones; pérdida alélica del 1p: aumento del 17q; pérdida alélica / desbalance del 11q

Hiperdiploidía cromosómica, desbalances y deleciones.

### **IMÁGENES.**

En la foto de la izquierda(figura 69) se observa una masa abdominal que sobrepasa la línea media y corresponde a un NB de origen suprarrenal. La imagen de la derecha (figura 70) muestra los nódulos subcutáneos propios del NB del lactante, La imagen 71 muestra otro niño con NB con una masa abdominal que pasa la línea media

*figura 69*



HSJD

*figura 70*



Clínica Alemana

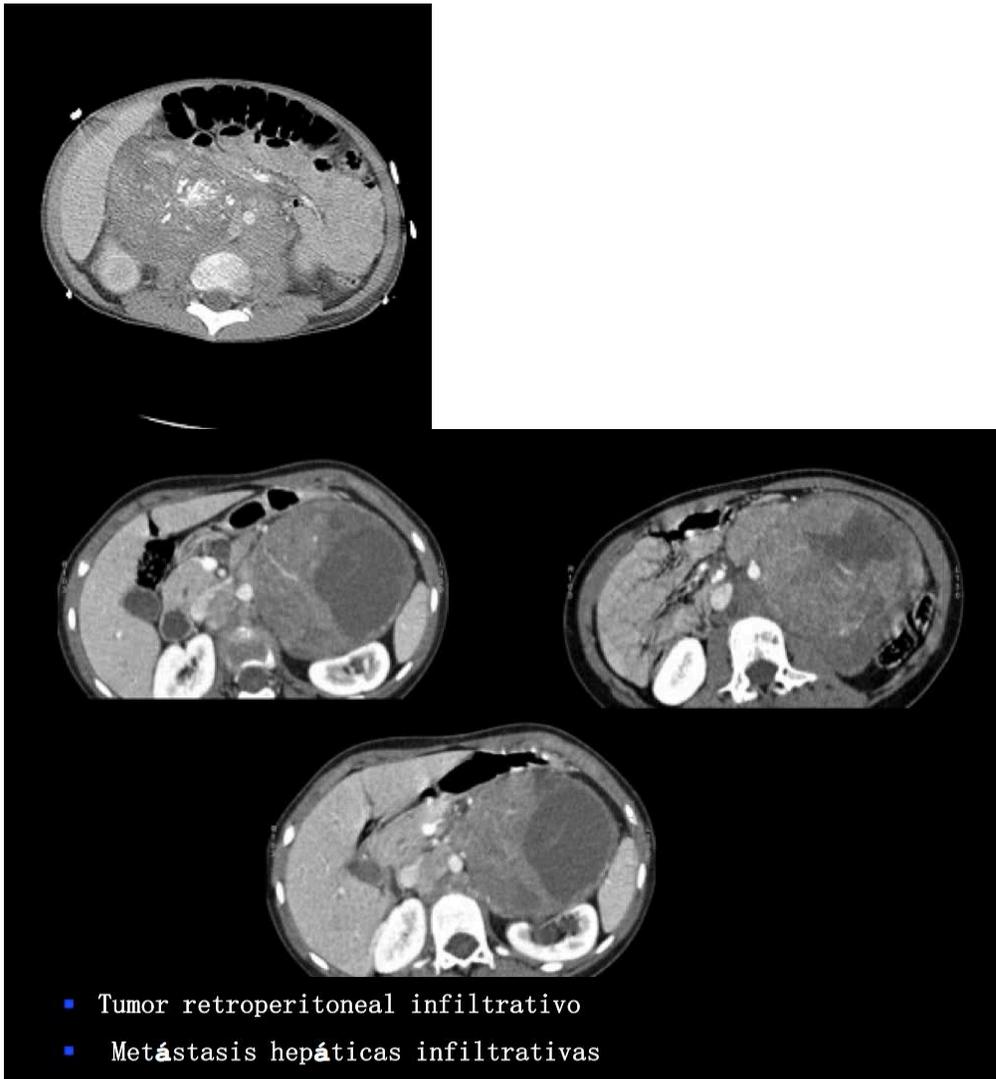


*Figura 71 HSJD*



*Figura 72*

**Figura 72 – La ecografía demuestra masa sólida retroperitoneal de contornos bien definidos.**



**Figura 73,74** TC abdominal con contraste en cortes axiales que demuestra una gran masa retroperitoneal que envuelve la aorta y vena cava inferior, con áreas necróticas en su interior.

La Rx de abdomen puede demostrar la masa sólida como también calcificaciones que son propias del NB.

La ecografía es un examen valioso de aproximación (fig71)

El TC( figura 73) con contraste es el examen más útil ya que muestra con precisión los límites del tumor y su relación con los órganos vecinos lo que es muy importante para

planificar la cirugía. También puede demostrar metástasis pequeñas en el hígado, y en los huesos. La RM es muy útil en los NB paraespinales para demostrar la infiltración peridural cuando hay extensión del NB al canal raquídeo.

La exploración comprende además de las imágenes, la cintigrafía con un marcador especial MIBG (  $^{131}\text{I}$  ) ( metayodo bencil guanidina) que se fija en los sitios con NB. También puede usarse Tc99. Además se deben realizar estudios de biología molecular especialmente buscar la amplificación del oncogen Nmyc, así como otras alteraciones genéticas que son del resorte del especialista por lo cual no se detallan aquí.

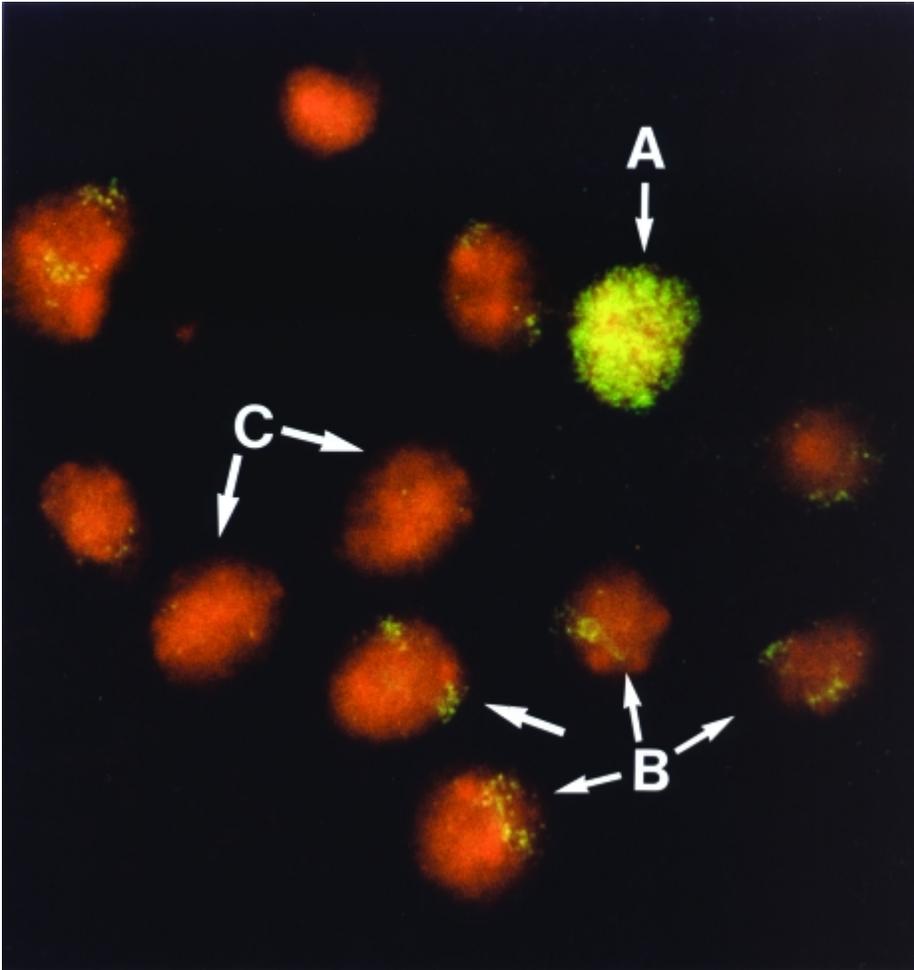


Figura 75(Internet)

Con el método Fish (hibridación in situ por fluorescencia) se demuestra la heterogeneidad de la amplificación del N MYC. amplificación importante, B:amplificación parcial. C: células sin amplificación (figura 75)

En la histología se debe usar la clasificación internacional de Shimada que también sirve de indicador de gravedad. La histología suele ser difícil de interpretar y se le describe en la categoría de los tumores de células pequeñas y redondas azules. Además del NB pueden tener este aspecto algunos linfomas, sarcomas y PNET. La inmunohistoquímica resuelve el diagnóstico diferencial. A veces hay que recurrir a biología molecular y al estudio de las catecolaminas urinarias.

El diagnóstico requiere estudio histopatológico inequívoco y para la etapificación biopsia de médula ósea,

Para la etapificación se utiliza la Clasificación Internacional del Neuroblastoma (INSS) :  
etapa I,: completamente resecado

etapas II : resección incompleta del tumor original con ganglios homolaterales sin tumor(IIa) o resección completa pero ganglios homolaterales comprometidos(IIb)

etapa III tumores que atraviesan línea media y presencia de ganglios contralaterales positivos ,

etapa IV metástasis a distancia y

etapa IV S que hemos mencionado más arriba. No corresponde en esta texto dar mayores detalles.

### ***DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.***

Ver en T.de WILMS. Podría plantearse además de Wilms y RMS también con otras neoplasias que pueden invadir retroperitoneo como Teratocarcinoma y Fibrosarcoma que es un SPB no RMS.

El estudio de imágenes, cintigrafía dilucidan el diagnóstico. A veces es necesario el estudio histopatológico para precisar el diagnóstico.

***CLASIFICACIÓN DE RIESGO*** No corresponde detallar en este cuaderno. Sólo decir que para ello se toma en cuenta la edad < 1 año, la amplificación o no del Nmyc, la etapa clínica, si la histología es favorable o no

## ***PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO***

Los pacientes de bajo riesgo tienen un excelente pronóstico .Con sobrevividas a 5 años entre 95-100%.

Los pacientes de riesgo intermedio o estándar tienen una sobrevivida total entre 85a 95%,pero con gran riesgo de recaída por lo que la sobrevivida libre de eventos cae a 60% o menos.

Los pacientes de alto riesgo sólo un 30 a 40% a 5 años. Aquellos con Nmyc amplificado la sobrevivida total no alcanza más allá del 28%.

El tratamiento incluye Cirugía ( primaria y a veces secundaria).

QT: incluye numerosas drogas según el riesgo : Vincristina(V), Doxorubicina(DXR), Ciclofosfamida(CFM o C),Cisplatino( CDDP), Etopósido (VP16), Vinblastina(VB), DTIC, Ifosfamida(I)

RT y en algunos casos de alto riesgo: Trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo (TPH-A)

En la última revisión del PINDA del 2012 en 107 casos estudiados con protocolos 1997 y 2007( éste está todavía abierto) la SLE de todo el grupo fue de 57% (3 a > de 5 años).

## GRUPO V ICCC-3

### RETINOBLASTOMA (RB)

Dr. L. Vargas, Dra. Verónica Pérez, Dr. Diego Ossandón.

#### **DEFINICIÓN**

Es también un T. embrionario, rara vez se puede ver en el RN (cuando se tiene el antecedente hereditario es posible diagnosticarlo a esta edad) Afecta a los niños menores de 5 años. En la clasificación ICCC-3 corresponde al grupo V. No hay subgrupos.

#### **EPIDEMIOLOGÍA**

El RB es el T del ojo más frecuente en la infancia.

La incidencia en Chile es de 4 casos por 1 millón de <15 años( 1 caso por 18500 RN, aproximadamente 16 a 19 casos por año ). Comprende el 3,5% de todas las neoplasias. El niño con RB bilateral hereda una mutación germinal del gen RB1 localizado en el cromosoma 13q14. Todas las células poseen el gen Rb1 y luego sucede una mutación somática en las células retinales. En los RB unilaterales la primera mutación es *de novo* afectando las células retinales y luego sucede una segunda mutación somática en las aquellas células de la retina que perdieron el gen Rb1.

Todos los RB bilaterales y hasta un 15% de los RB unilaterales son hereditarios. Sólo el 10-15% de todos los RB tiene antecedentes familiares. En los RB bilaterales la primera mutación es germinal y la segunda somática en las células retinales.

El síndrome 13q menos es congénito y tiene una gran susceptibilidad de presentar un RB y se asocia a retraso mental, microcefalia, hipertelorismo ,una facies especial y otras anomalías. Es muy infrecuente y se presenta en <0,05% de los RB.

El gen del RB es un gen supresor de tumor. De ahí que su delección en el síndrome q- y las delecciones mutacionales al producir la inhibición de su función y favorecen la aparición del RB.

Los RB bilaterales se presentan en el menor de 2 años y la mayoría antes del año. En los RB unilaterales la edad media de presentación es 23 meses y es muy raro después de los 4 a 5 años.

También existe el RB trilateral: RB bilateral con compromiso de la glándula pineal con células tipo retinoblastos. Tiene un pronóstico más sombrío por la siembra del LCR con células de RB que se produce en la mayoría de los casos. Es muy infrecuente.

### ***¿CÓMO SOSPECHARLO?***

El signo más frecuente es la LEUCOCORIA o pupila blanquecina, que los familiares describen como "ojo de gato" en todos los idiomas (cat eye, oeil du chat) . A veces los familiares se dan cuenta que al tomar una foto con flash (sin corrector de ojo rojo que en la actualidad casi todas las cámaras tienen) uno de los ojos aparece blanquecino y el otro rojo. Si a un pediatra le consultan por leucocoria debe derivarlo de inmediato a un centro PINDA ya que se debe descartar un RB. En atención primaria se debe hacer el test de rojo pupilar dentro del control de niño sano. La leucocoria no es exclusiva del Rb ya que puede aparecer en otras patologías oculares. **PERO COMO NORMA LEUCOCORIA DIAGNOSTICADA HACE OBLIGATORIA LA DERIVACIÓN A UN CENTRO PINDA.**

Otro signo es el ESTRABISMO. Esto ocurre cuando el RB ocupa la parte de la mácula y como consecuencia se pierde el paralelismo de la mirada .Puede ser divergente(exotropia) o convergente(endotropia)

**MENOR AGUDEZA VISUAL.** Muchas madres se dan cuenta que el niño ve menos por un ojo. El RB también puede producir desprendimiento de retina o hemorragia vítrea ( en este caso se ve la pupila negra).

**BUFTALMUS.** Se presenta al aumentar la presión intraocular por el RB o en el glaucoma congénito y se ve un ojo más grande (ojo de buey)

***DOLOR OCULAR, OJO ROJO.***

***HETEROCROMÍA OCULAR***

***DIAGNÓSTICO TARDÍO. CONSEJO GENÉTICO***

Hasta hace unos 10 o 15 años el diagnóstico del RB era muy tardío con una mediana de 3 a 4 meses y con un rango *de 1 mes a 2 y 3 años* Algunos niños llegaban cuando el RB irrumpía en el humor vítreo y lo traspasaba llegando a la cámara anterior . Generalmente con invasión del nervio óptico y a veces del cerebro; metástasis

regionales ( ganglios preauricular o submentonianos) o a distancia ( pulmón, hueso, médula ósea) .

Para evitar la tardanza en el diagnóstico del RB y de otros tumores desde el MINSAL se han hecho esfuerzos para capacitar a los médicos de atención primaria para la derivación oportuna de los niños con cáncer (buscar Minsal. cl manual cómo sospechar un cáncer en el niño y como derivarlo y/o entrar a [www.minsal.uvirtual.cl](http://www.minsal.uvirtual.cl)). En este sitio se puede tomar un curso certificado) y específicamente para el diagnóstico precoz del RB se confeccionó un afiche poster que se envió a los centros de atención primaria en el cual se ve unas mellizas gemelas con RB bilateral cuyo padre había tenido anteriormente de un matrimonio anterior, una hija con RB unilateral (ver figura 76 )

# Poster diagnóstico Retinoblastoma

GOBIERNO DE CHILE MINISTERIO DE SALUD Contigo mejor salud

¿HAS VISTO UNA LUZ BLANCA EN EL OJO DE TU HIJO(A)?  
(UN BRILLO COMO OJO DE GATO EN UN NIÑO MENOR de 3 a 4 AÑOS)

PUEDE SER CANCER DEI OJO. SI LO ATIENDES A TIEMPO ES POSIBLE SALVAR SU VISTA Y SU VIDA

EN TU CONSULTORIO EL MÉDICO TE ENVIARÁ EN INTERCONSULTA AL CENTRO PINDA MÁS CERCANO Y/O A UN ESPECIALISTA (OPTALMÓLOGO) LO MÁS RÁPIDO POSIBLE PARA DESCARTAR UN RETINOBLASTOMA [www.cancerinfantil.cl](http://www.cancerinfantil.cl)

Programa Cancer Infantil

**Figura 76 (MINSAL)**

Además los oncólogos pediatras y oftalmólogos deben realizar consejo genético especialmente a la familia que ha tenido un hijo con RB bilateral en que la posibilidad que un hermano presente un RB es de un 40%.

En la foto se puede ver un niño con estrabismo y leucocoria. En otra foto se ve un niño con RB bilateral, uno de sus ojos debió enuclearse y su madre es ciega.(figuras 77,78.La madre es profesora de inglés y se gana la vida como traductora en la compañía de teléfonos

Los hijos de padres con RB deben ser controlados desde período de RN para pesquisar un posible RB. Siempre se les advierte a los padres portadores de RB especialmente a los que tuvieron RB bilateral, pero a la mayoría se les olvida (probablemente por negación



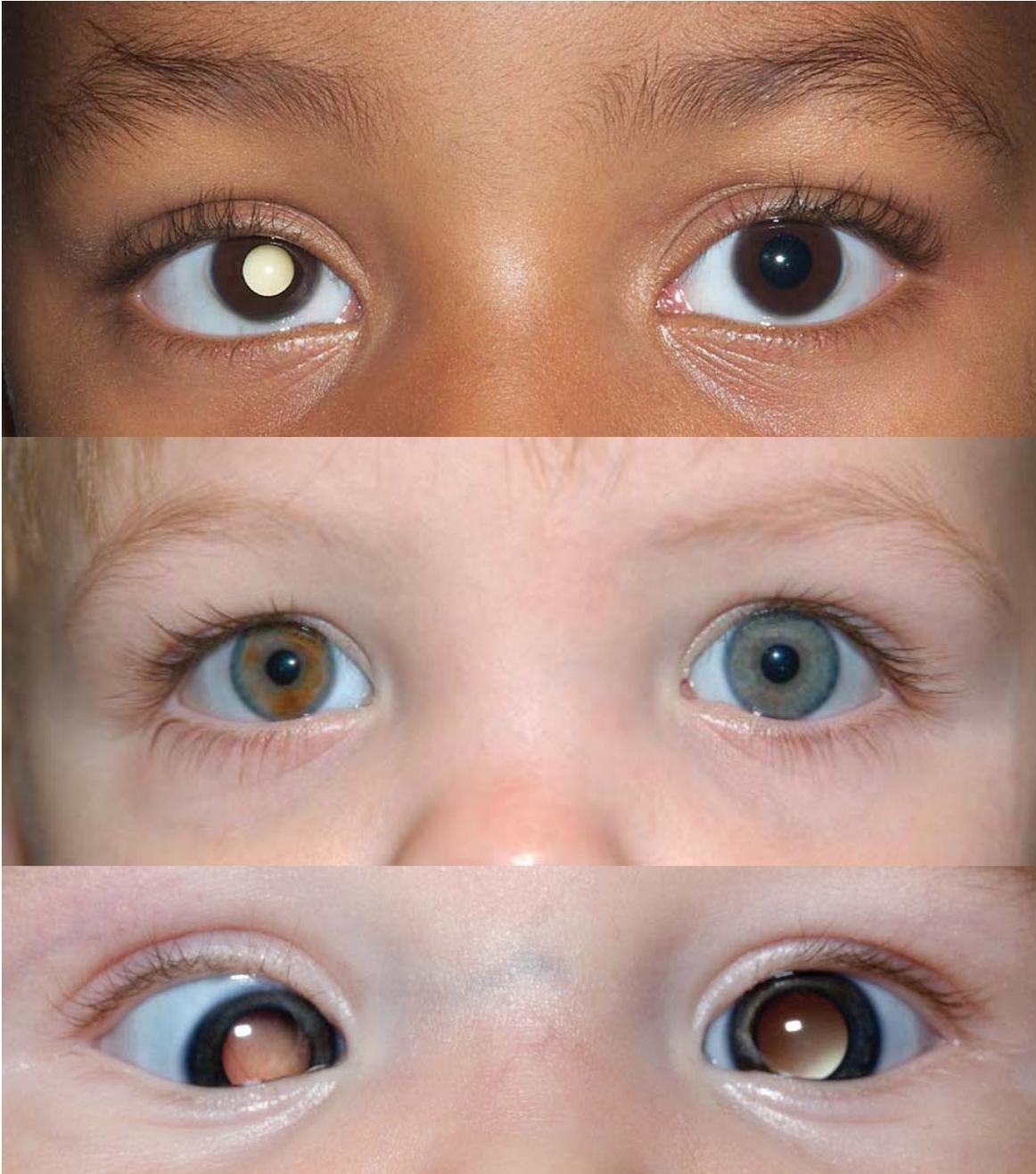
*Figura 77* HSJD



*Figura 78* HSJD

de tipo psicológico).

En las figuras de la página 278 ( subidas de Internet del programa educativo del H, Saint Jude) se observa claramente la leucocoria del OD en la foto superior. En la del medio existe heterocromía del OD sin verse leucocoria. En la foto inferior se nota el estrabismo, lo que también es notorio en la foto de la página103 ( *Figuras79.80,81 y 82* )



***Figuras 79,80,81***

**Figura82**

(procedentes folleto educativo para padres del H Saint Jude)

### ***DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL***

**Causas benignas de leucocoria: catarata congénita, persistencia de vítreo primario, secuela de retinopatía del prematuro, desprendimiento de retina, enfermedad de Coats, larva migrans (toxocariasis), coloboma del fondo.**

**Todas estas causas las debe descartar un oftalmólogo experimentado en retina. Todo paciente con leucocoria debe enviarse a un centro PINDA donde lo examinará un oftalmólogo y dilucidará el problema. También sucede como en los T SNC, que los médicos o la familia interconsulten directamente un oftalmólogo el cual generalmente lo deriva a un retinólogo.**

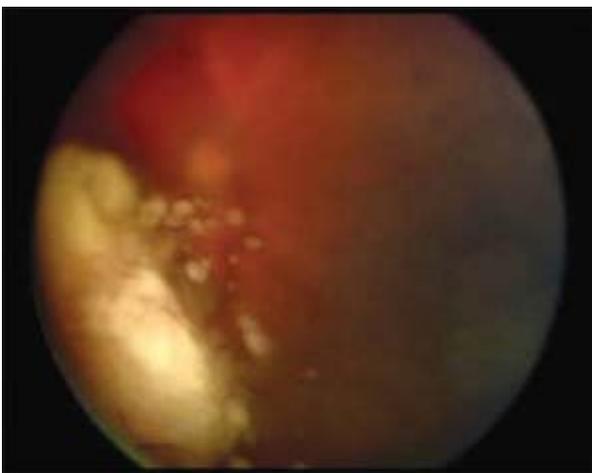
**EL PACIENTE CON SOSPECHA DE RB DEBE DERIVARSE A UN CENTRO PINDA COMO SOSPECHA DE ENFERMEDAD GES PARA SU EVALUACIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.**

### ***PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO***

**Inicialmente el RB lo trataban los oftalmólogos con enucleación si el tumor era intraocular y con exanteración si afectaba la órbita. Si bien muchos casos se curaban con la enucleación un buen número recaía y fallecía por presentar metástasis a distancia (vía hematogena) o a través del nervio óptico se propagaba al SNC.**

Además se utilizaba en RB bilaterales en el ojo menos comprometido y con tumores pequeños tratamientos locales a base de fototerapia con laser y crioterapia.

En los años 70-80 se demostró que la QT adyuvante salvaba algunos casos cuando el tumor era extraocular (experiencia de Prats en el H. St.Jude). Al emplear este tipo de QT en los RB bilaterales se encontró disminución y/o desaparición del tumor en el ojo menos comprometido. Por lo cual se comenzó a aplicar también en el RB intraocular. Este método se le llamó QT de quimiorreducción (Shields en Filadelfia) y se empleó en RB intraoculares evitándose la enucleación en muchos de ellos. También se empleaba la RT en los casos extraoculares con invasión de la órbita y/o del nervio óptico. La RT produce numerosas secuelas cosméticas importantes al alterar el crecimiento óseo. También se puede usar braquiterapia (se explica más adelante) que produce menos secuelas cosméticas al ser una RT más focalizada. Actualmente de acuerdo a la etapificación para lo cual se usan dos clasificaciones, una oftalmológica internacional para los tumores intraoculares ( grupos A,B,C,D,E ) y otra para los RB extraoculares ( etapas I,II,III,IV ) que no se detallarán en esta texto. Para realizar la clasificación oftalmológica se requiere un examen de fondo de ojo con anestesia general y empleando una video cámara digital llamada RETCAM que permite la toma de imágenes pudiéndose monitorizar la evolución más objetiva del tratamiento. El uso de la RETCAM es eficaz para la detección de tumores pequeños y recidivas iniciales que pueden pasar desapercibidas al fondo de ojo clásico.(ver figura 81).

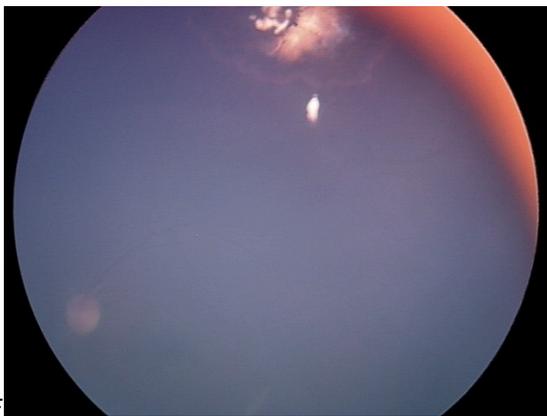


**Figura 83.** Foto tomada con RETCAM que muestra claramente un Retinoblastoma con algo de siembra vítrea.

Los tumores pequeños o medianos al recibir tratamiento local con laser y quimiorreducción clásica VEC (Vincristina, Etopósido, Carboplatino) o Quimio intraarterial selectica con Melfalán y topotecan se calcifican lo que constituye una señal de remisión y de que el tumor se ha eliminado como lo muestra la foto con RETCAM que corresponde a una niña que lleva 15 meses del último ciclo de QT intrarterial que se usó al fracasar la Quimiorreducción. Se observa un tumor papilar totalmente calcificado, inactivo, sin hemorragias ni siembras subretinales



*Figura 84 HSJD*



F

*Figura 85 HSJD*

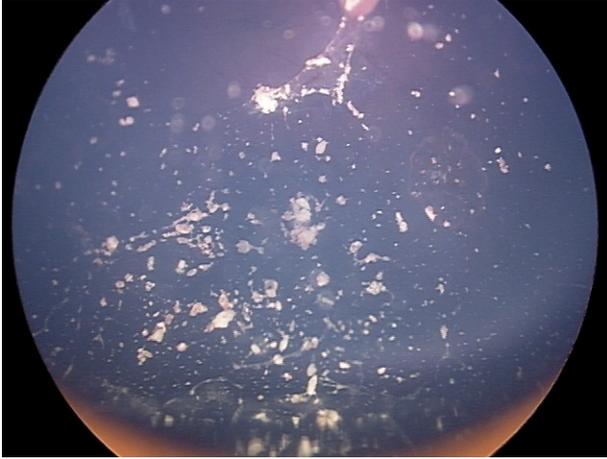


Figura 86 HSJD

En las figuras 83,84, 85 y 86 se ve también tumores calcificados de un niño con RB bilateral hereditario después de QT con VEC e intraarterial. Se ven los tumores y siembra vítrea totalmente calcificados e inactivos. En este paciente se evitó la enucleación.



Figura 87 OD HSJD

De acuerdo a la clasificación oftalmológica A, B, C, D, E se programa el tratamiento: QT de quimiorreducción, aplicación de crioterapia y fotoablación con láser infrarrojo y/o verde, QT subtenoniana, braquiterapia que es RT localizada con implantación transitoria de una placa con un isótopo radiactivo yodo 125 colocado en la órbita frente

al tumor residual), o enucleación en los casos muy avanzados. Antes de plantear la enucleación se puede intentar la quimioterapia intrarterial como sucedió en los dos casos anteriores.

Si el tumor intraocular está muy avanzado etapa E se realiza la enucleación la que también debe realizarse ante el fracaso o recidiva después de realizar la quimiorreducción y/ o quimioterapia intrarterial.

También se han podido rescatar algunos caso de RB extraocular ,incluso con compromiso del SNC con Trasplante de Médula Ósea AutólogoTMO-A siempre que no exista compromiso o invasión de la médula ósea( se deben hacer punciones medulares y/o biopsia de la médula ) con una QT pretrasplante muy agresiva según el protocolo de Dunkel del Sloan Kettering.

Actualmente el protocolo de RB del PINDA sigue el Protocolo de Toronto ( para los RB bilaterales), el Protocolo del GALOP(Grupo de América Latina de Oncología Pediátrica) para los RB unilaterales etapas 1,2,3 y 4.

Últimamente para algunos RB intraoculares se está usando la QT intrarterial ( protocolo de Abramson et al. de Nueva York) que a través de cateterización femoral se llega a la carótida y luego a la cerebral y a su primera colateral que es la oftálmica. Este procedimiento requiere la participación de un neuroradiólogo intervencionista especializado Se usa como QT el melfalán y topotecan. Con esta técnica se evitan los efectos sistémicos de la QT y se logra evitar la enucleación. También la ceguera en los casos de Rb bilateral con compromiso importante de ambos ojos: se enuclea el más comprometido y se intenta salvar el otro con quimiorreducción y/o si cumple las condiciones con QT intrarterial.

Cada protocolo se aplica de acuerdo a la etapificación intra y extraocular.

A todos los pacientes se les debe realizar RM de órbita y encéfalo. En su defecto un TC Estos exámenes permiten descartar invasión del nervio óptico o estructuras cerebrales y RB trilateral.

La etapificación sistémica se realiza en los pacientes con estadio 1 y siguientes: mielograma, estudio citológico o de citometría de flujo del LCR, Rx Tx.

En la Figura 88 se muestra una RM de un RB que ocupa gran parte del vítreo, pero sin comprometer el nervio óptico.En las figuras 89 ,90 y 91 otras imágenes que permiten descartar RB extraocular

La figura 92 muestra presencia de retinoblastos que se parecen a los blastos leucémicos en el LCR.



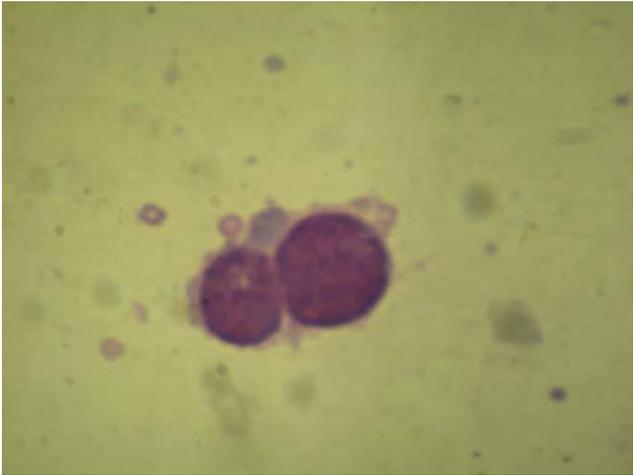
*Figura 89HSJD*



*Figura 90HSJD*



**Figura 91HSJD**



**Figura 92 HSJD**

Los agentes de QT son: Carboplatino (Cp) ,Vincristina(V),Etóposido(VP16) y en el protocolo de Toronto se agrega Ciclosporina A. El protocolo GALOP emplea más drogas.

El tratamiento es muy complejo y como los casos son poco numerosos el PINDA ha dispuesto que el tratamiento de los RB se realice sólo en dos centros, que cuentan con RETCAM, oftalmólogos especializados en RB y pediatras quimioterapeutas y neuro radiólogo intervencionista : H S J de Dios y H. Calvo Mackenna.

Los resultados son excelentes en los RB intraoculares en que la SLE se acerca al 90-100% y en una proporción importante se logra evitar la enucleación y la ceguera en los casos de RB bilaterales y lográndose conservar el ojo también en algunos RB unilaterales. La SLE y /o ST es menor si el RB es extraocular, pero ha mejorado significativamente en estos últimos 10 años. En la última presentación del PINDA de 92 niños tratados con los últimos protocolos se ha obtenido un 92% de ST( sobrevida total)..

## **GRUPO VI ICC-3: TUMORES RENALES**

### **NEFROBLASTOMA O TUMOR DE WILMS**

Dr. Lautaro Vargas, Dra. Georgette Pose

#### ***DEFINICIÓN***

Es una neoplasia embrionaria del tejido renal y el más frecuente de los tumores renales del niño. En la clasificación infantil de tumores ICC-3 se cataloga como VI a : VI a 1 Nefroblastoma, VI a 2: Tumor renal rabdoide, VI a 3: Sarcoma renal de células claras, VI a 4: PNET del riñón . En esta texto solo se describe el Nefroblastoma VI a 1.

## ***INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA***

Aproximadamente corresponde al 3,8% de los tumores en nuestro país (RENCI 2014) . Como es un tumor embrionario afecta en más del 75% a niños entre 1 a 5 años. Es muy raro en RN, lactantes y en mayores de 10 años. La mediana de edad de presentación es de 44 meses (3 a 4 años). No hay diferencias de género. El primer estudio del RENCÍ demostró mayor incidencia en sexo femenino. Hay raros casos bilaterales que se presentan a edades menores (mediana de 32 meses) y pueden aparecer sincrónicamente o tiempo después de la aparición del primer tumor en un riñón.

### ***¿CÓMO SOSPECHARLO?***

En la mayoría de los casos es asintomático en un comienzo. Muchas veces es la mamá quien se da cuenta que hay algo raro en el abdomen especialmente al bañar al niño. Generalmente la MASA se ubica en un flanco, tiene el signo del peloteo y no sobrepasa la línea media. Tienen una consistencia dura. La ecografía puede evidenciar que es una masa sólida de origen renal. Otros síntomas menos frecuentes son HEMATURIA (cuando el Wilms compromete la pelvis renal), HIPERTENSIÓN (25%) por elaboración de renina-angiotensina y menos frecuentemente por comprensión de los vasos renales ( efecto Goldblatt), DOLOR por compromiso de la cápsula(44%), INFECCIÓN URINARIA. Rara vez se presenta con POLICITEMIA (por aumento de la eritropoyetina) y HEMORRAGIAS DE MUCOSAS (infrecuentemente se produce una disminución del nivel del factor von Willebrand). En algunos casos puede haber FIEBRE.

En general LOS NIÑOS CON WILMS TIENEN BUEN ESTADO GENERAL, a menos que el diagnóstico sea muy tardío y existan metástasis.

### ***ASOCIACIÓN CON MALFORMACIONES CONGÉNITAS***

Se asocia a numerosas anomalías congénitas : hemihipertrofia, aniridia congénita, síndrome de Beckwith-Widemann (macroglosia, macrosomía, hipoglicemia neonatal, alteraciones de los pabellones auriculares),síndrome de WAGR ( aniridia, alteraciones genito- urinarias, retardo mental), Síndrome de Denys-Drash ( disgenesia gonadal, nefropatía con albuminuria).Síndrome de Perlman( polihidroamnios, macrosomía, macrocefalia, dismorfia facial, visceromegalia, alta mortalidad neonatal). Todas estas condiciones deben monitorizarse con ecografía abdominal para detectar precozmente un T. de Wilms.

## BIOLOGÍA MOLECULAR.

Por lo menos se han descrito cambios en uno y hasta 10 genes. Los más importantes son la delección de los WT1 y WT2 que también están presentes en las anomalías congénitas descritas más arriba. Estos oncogenes pertenecen a los genes supresores de tumores. Se han descrito anomalías cromosómicas en 16q, 1p, 7p.



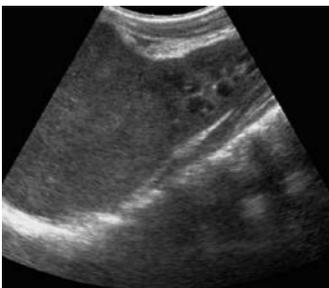
*figura 93*



*figura 94*

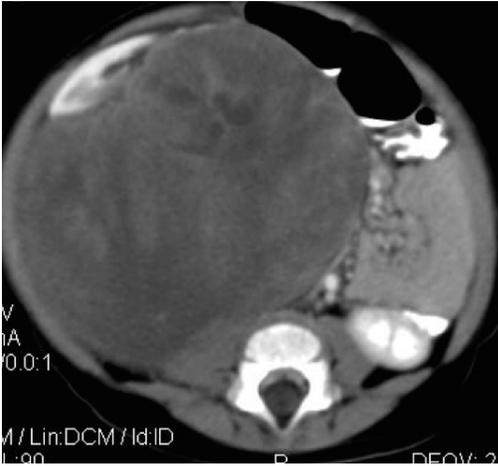
## IMÁGENES DEL TUMOR DE WILMS

La Rx de abdomen simple ayuda en cuanto demuestra la ocupación del hemiabdomen derecho por una masa sólida como lo muestra la figura 93 en que además se ve el desplazamiento las asas intestinales.



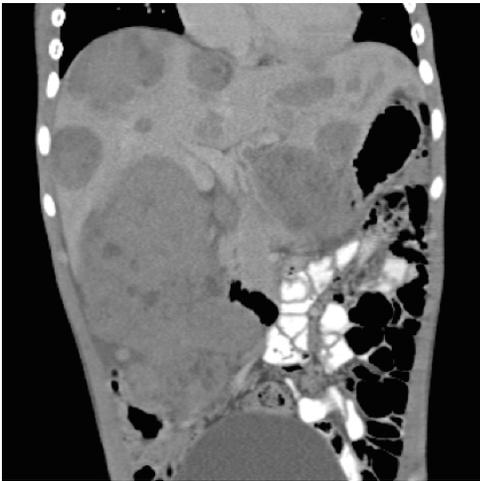
*Figura 95*

La ecografía es más precisa ya que permite demostrar que la masa es renal y además demuestra la densidad y consistencia del tumor así como áreas de necrosis (fig 94 y95). El mejor método es la tomografía computarizada (TC)(fig.96)



**Figura 96**

En la figura 96 se observa un TC de abdomen en la cual se ve una gran masa sólida retroperitoneal dependiente del riñón derecho, el cual se encuentra desplazado hacia anterior. El T tiene una estructura heterogénea encontrándose áreas hipodensas que corresponden a áreas de necrosis



**Figura 97**



**Figura 98**

En la figura 97 corresponde a una reconstrucción coronal que demuestra numerosas metástasis hepáticas. Izquierda. La reconstrucción coronal del tórax (figura 98 ) demuestra múltiples nódulos pulmonares sólidos compatibles con metástasis pulmonares.

figura 99

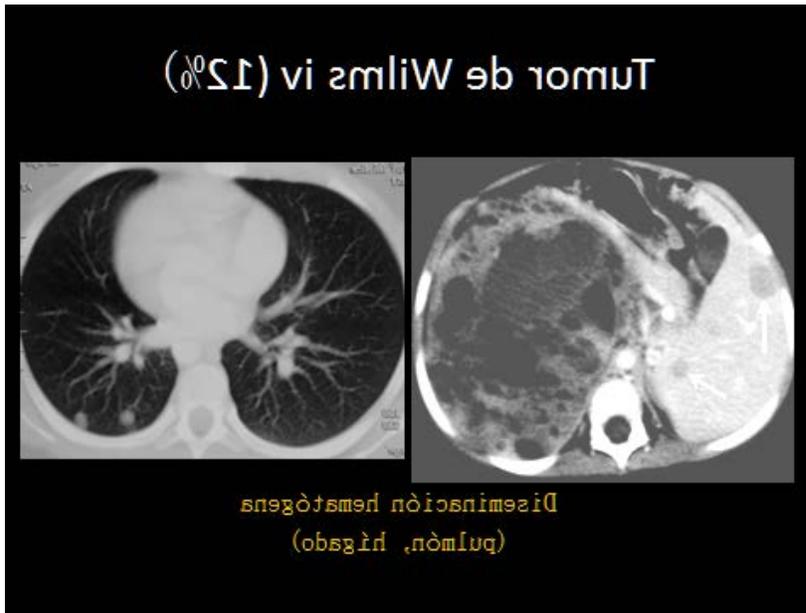
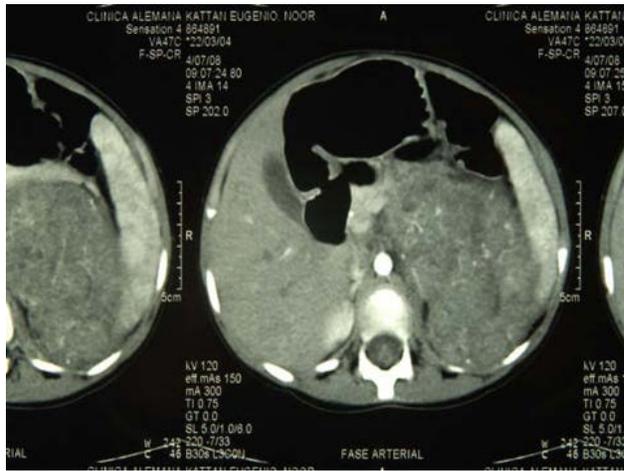


Figura99

En la figura 99 se observan metástasis hepáticas y pulmonares.

En la figura 100 la TC demuestra la



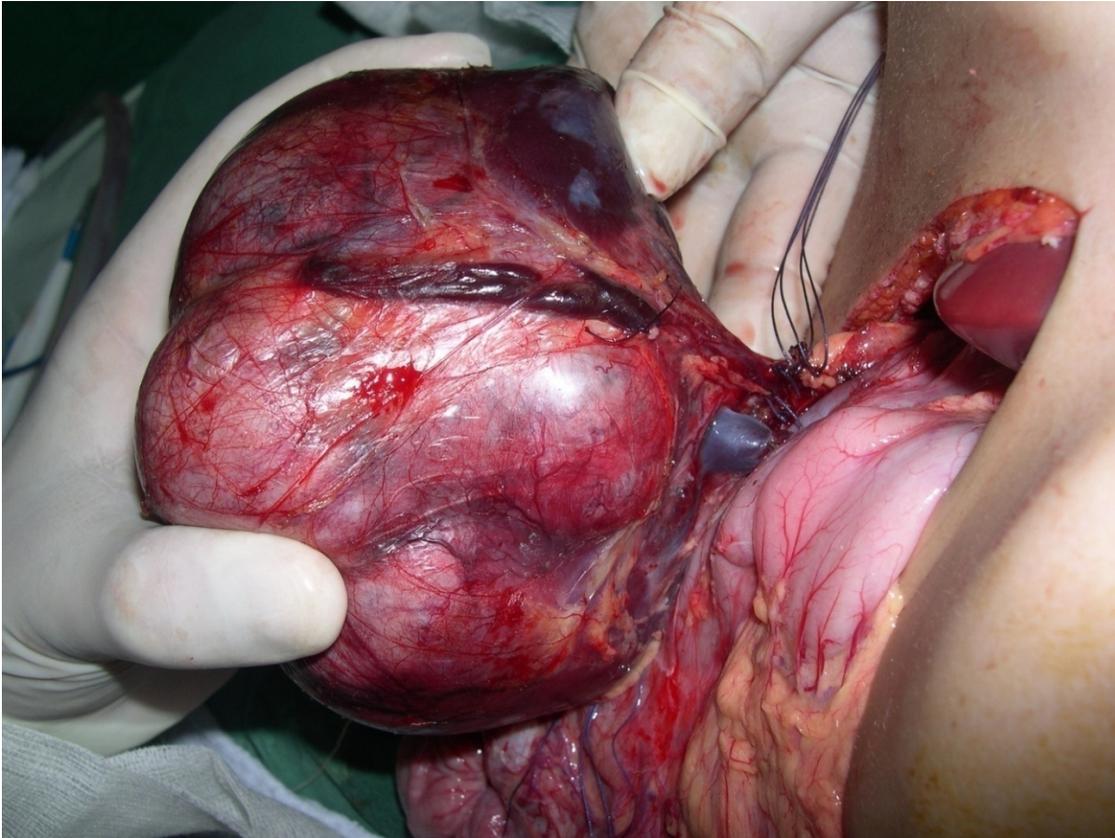
ocupación del riñón por el tumor que tiene una estructura heterogénea y algunas áreas hipodensas que corresponden a áreas de necrosis

En las siguientes figuras se ve la nefrectomía total de un tumor de Wilms. La cirugía debe ser hecha con laparatomía amplia para inspeccionar bien el riñón, el hilio y las estructuras adyacentes y también examinar el hígado y el riñón contralateral.

La nefrectomía parcial se planifica si el tumor invade menos de la mitad del riñón lo que es infrecuente. En el caso de los Wilms bilaterales en que generalmente el Wilms de un lado es casi total y por lo tanto debe realizarse la nefrectomía total y a veces el otro

riñón no está tan comprometido. Puede intentarse la nefrectomía parcial o realizarla después de dos o más ciclos de QT para reducir su volumen.

La figura 101 muestra el momento en que el cirujano está a punto de extraer el riñón

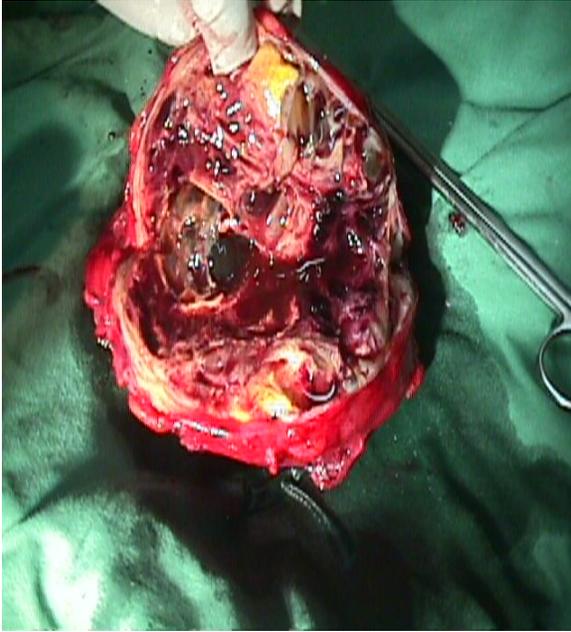


**Figura 101**

ocupado casi totalmente por un T. de Wilms cuya TC aparece en la figura 100.

(cortesía Dr.Renato Acuña Clínica Alemana)

.

*figura102**figura 103*

En la figura 102 se ve la pieza anatómica abierta que demuestra que el tumor había destruido y ocupado todo el riñón y tenía zonas de necrosis como lo señalaba el TC. La figura 103 muestra el riñón ocupado totalmente por el tumor. La cápsula estaba intacta. En este caso tampoco se demostró compromiso tumoral de los ganglios regionales extirpados. la paciente tenía un Wilms en etapa I. Actualmente (2015) está muy bien y lleva más de 5 años de SLE.

*( Fotos 101,102 y103: Cortesía Dr. Renato Acuña Clínica Alemana).*

### **DERIVACIÓN.**

**ANTE LA SOSPECHA DE UNA MASA ABDOMINAL DE CONSISTENCIA DURA (figura 104) EL PACIENTE SE DEBE DERIVAR A UN CENTRO PINDA donde resulta más rápido obtener los exámenes que permiten confirmar o no la sospecha diagnóstica : TC abdomen y Rx o TC de tórax ( para descartar metástasis pulmonares que cuando existen generalmente son asintomáticas). Con todo este estudio se podrá etapificar y con la histología se podrán descartar otras variedades de tumores renales ( sarcoma células claras, tumor rabdoide, carcinoma de células claras) como también analizar el grado de anaplasia del Wilms que es un elemento desfavorable y así planificar el tratamiento. En este cuaderno no se abordan estas variedades ya que son bastante raras y más bien son materia del especialista.**



**Figura 104. T.Wilms izquierdo HSJD**

**La figura 105 muestra un Wilms bilateral tomada de Internet. El tratamiento del T. de Wilms consiste en QT preoperatoria para reducir el tamaño de los tumores y luego nefrectomía parcial del riñón menos comprometido. En el caso de la fig 105 no hubo respuesta y fue necesario realizar la nefrectomía bilateral lo que ocurre pocas veces.**



**Figura 105. Wilms bilateral. Nefrectomía bilateral**

(Internet)

### **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.**

**NEUROBLASTOMA (NB).** Generalmente es un tumor de límites más difusos que el Wilms y que traspasa la línea media. El NB da otros síntomas derivados de la secreción de catecolaminas ( ver NB) y puede aparecer en otras regiones fuera del abdomen. En el abdomen se ubica en el espacio retroperitoneal y comúnmente engloba los grandes vasos. El NB no invade ni infiltra el riñón.

**RABDOMIOSARCOMA (RMS) retroperitoneal.** Es una presentación no muy frecuente del RMS .Los exámenes de imágenes y la biopsia dilucidarán el diagnóstico al demostrarse que los riñones no están comprometidos. Siempre es necesaria la biopsia para precisar

el diagnóstico. Corresponde a veces lo que los patólogos llaman T de células redondas y azules. Actualmente con inmunohistoquímica se resuelve el diagnóstico

En ocasiones las LEUCEMIAS Y LINFOMAS NO HODGKIN pueden infiltrar los riñones, pero es una situación poco frecuente y generalmente existen otros síntomas y signos propios de estas neoplasias que no aparecen en el Wilms.

**MASAS DE ORIGEN BENIGNO:** Hidronefrosis, Riñón multicístico, Nefroma mesoblástico congénito, Trombosis vena renal, ganglioneuroma.

Todas estas patologías tienen características especiales y pueden ser descartadas por imágenes: Ecografía, TAC, AngioTAC.

### ***PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO.***

En nuestro país se aplican los protocolos del NWTS (National Wilms Tumors Study) que es uno de los grupos cooperativos más antiguos de USA.( funciona desde 1979). Actualmente está vigente el protocolo N°5 que en nuestro país corresponde a la versión 2005.

La etapificación sigue la pauta descrita en generalidades, y es un criterio que el protocolo toma en cuenta para agregar una tercera droga y también RT o mayor cantidad de ciclos de QT en aquellos con etapas avanzadas o que tienen anaplasia histológica.

**Etapas I tumor solo en riñón y extirpado totalmente**

**Etapas II tumor totalmente extirpado pero con penetración de la cápsula en el tejido perirrenal**

**Etapas III tumor residual en ganglios del hilio renal, contaminación peritoneal o implantes del tumor en peritoneo, tumor incompletamente resecado.**

**Etapas IV. Metástasis hematógenas: hígado, pulmón, cerebro**

( las metástasis cerebrales se ven especialmente T. rabdoide que ahora se considera como tumor distinto al Wilms).

**Etapas V. Tumor de Wilms bilateral.**

En la histología se debe estudiar el componente anaplástico que es un factor de mayor gravedad.

La QT se basa en el uso de Vincristina (V) y Actinomicina D (AMD). En los casos de mayor riesgo se agrega Adriamicina (DXR). La RT solo se usa en los casos de alto riesgo: etapa 3 y 4 o de histología desfavorable y se aplica a la zona que ocupaba el tumor o a todo el abdomen de acuerdo a la etapa. Se usa una baja dosis de radiación.

El pronóstico es muy favorable en las etapas I y II con tumor totalmente resecado sin residuo tumoral y con histología sin anaplasia. Sobrevida libre de eventos = o > 90%.

Baja en aquellos en etapa III y IV o que tienen mucha anaplasia o componente rabdoide. Requieren RT y más ciclos de QT con tres drogas.

En la última evaluación del PINDA año 2012 del todavía abierto Protocolo 2005 se habían estudiado 105 pacientes que en total tenían una SLE de 89% de 3 a más de 5 años.

En los casos de Wilms bilateral, etapa V, es necesario y en lo posible realizar nefrectomía parcial del riñón menos comprometido después de la QT, de lo contrario habría que planificar peritoneo diálisis hasta encontrar un donante ( ver Figura105)

### ***SEGUIMIENTO.***

En el primer año se deben realizar Rx Tx c/ 2 meses y luego en el 2º año c/3 meses y luego c/6 meses y finalmente en forma anual hasta 4 a 5 años. Se debe controlar la orina ya que a veces el riñón remanente tiene un síndrome de hiperfiltración con albuminuria y se debe controlar la presión arterial.

Si se usaron antraciclinas hay que controlar con ecocardiografía ya que estos fármacos pueden producir alteraciones del miocardio. Si se usó RT puede quedar como secuelas de crecimiento asimétrico de la columna. Si se usó RT pulmonar por metástasis puede haber disminución de la función pulmonar.

## GRUPO VII: TUMORES HEPÁTICOS

Dr. Lautaro Vargas, Dra. Georgette Pose

### HEPATOBLASTOMA

#### *DEFINICIÓN.*

El más frecuente tumor hepático de la infancia es el hepatoblastoma que como dice su nombre es un tumor embrionario. En la ICC-3 corresponde a VII a. El grupo VII b corresponde a hepatocarcinoma del cual solo se dan algunos detalles. El grupo VII c agrupa otros tumores diversos: carcinomas de otros tipos que no corresponde analizar ya que son muy infrecuentes.

#### *EPIDEMIOLOGÍA*

Es poco frecuente, no representa más del 2% de las neoplasias del niño. Es más frecuente en el sexo masculino (1.65:1). La edad media de presentación en el momento del diagnóstico es de 12 meses. El 80% de los casos se presenta en el menor de 3 años. Se ha descrito una asociación con anomalías congénitas como hemihipertrofia congénita, síndrome de Beckwith-Wiedeman, divertículo de Meckel. Todos estos casos deben monitorizarse con ecografías abdominales para detectar precozmente un hepatoblastoma o un T. de Wilms. La hepatitis B predispone a la aparición de hepatocarcinoma que es muy frecuente en Japón, Asia y África y podría prevenirse con la vacuna correspondiente. En Chile la vacuna contra la hepatitis B está en el Programa Nacional de Vacunaciones.

#### *¿CÓMO SOSPECHARLO?*

En la mayoría de los niños, generalmente lactantes, se presenta como una MASA abdominal asintomática que se ubica en el hipocondrio derecho y que presenta una consistencia aumentada.

Es frecuente la **DISTENSIÓN ABDOMINAL** como también **DOLOR ABDOMINAL** especialmente en hipocondrio derecho.

La **PSEUDOPUBERTAD PRECOZ** es muy rara y puede aparecer por la secreción muy aumentada de  $\beta$  gonadotropina coriónica.

Algunos pacientes pueden presentar FIEBRE Y PÉRDIDA DE PESO. LA ICTERICIA ES MUY INFRECLENTE.

Aún en los casos muy voluminosos con gran compromiso anatómico del hígado no se observan alteraciones del funcionamiento hepático.

Algunos casos pueden presentar AUMENTO DEL RECUENTO PLAQUETARIO importante hasta de > de un millón de plaquetas. El NB es otro tumor que se acompaña a veces de hiperplaquetosis.

Muy rara vez se puede pesquisar con ecografía prenatal (FIGURA 106)



Figura 106

### **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.**

Se debe plantear con causas benignas de hepatomegalia como los hemangiomas, hemangioendotelioma, hamartoma, quiste biliar, angiomiolipoma, tumor miofibroplástico, adenoma.

*Toda hepatomegalia de consistencia aumentada y sin ictericia debe investigarse para descartar un hepatoblastoma. Por lo tanto enviarse a un Centro PINDA.*

El estudio ecográfico y de TC, RM es fundamental. El diagnóstico debe confirmarse con el estudio histopatológico a través de una biopsia. Para una buena etapificación también hay que realizar una Rx Tx y mejor aun un TC de tórax ,examen que detecta metástasis más pequeñas.

Ayuda mucho el estudio de la  $\alpha$  *fetoproteína* que está sumamente elevada en el 90% de los casos. Sirve además para monitorear la respuesta al tratamiento. La  $\beta$  gonadotrofina coriónica está aumentada en los rarísimos casos que se asocian con pubertad precoz. Puede encontrarse elevado también el antígeno carcinoma embrionario (CEA). Hay que tener en cuenta que el RN tiene normalmente muy elevadas las  $\alpha$  fetoproteínas (48.404 ng/mL) las que permanecen altas ,aunque disminuyen progresivamente hasta los 6-8 meses de edad en que se estabilizan los valores a  $< 8.5$  ng/mL.

### IMÁGENES

En la Rx de abdomen simple AP y lateral demuestra aumento del tamaño de la silueta hepática con desplazamiento a caudal de las asas intestinales (figura 107). La TC del mismo paciente con contraste endovenoso permite observar una gran masa que compromete el lóbulo derecho y que se refuerza en forma heterogénea con el contraste endovenoso con áreas hipodensas sugerentes de necrosis (Figura108).

La RM con adquisiciones potenciadas en T1 y T2 demuestra gran masa del lóbulo derecho hipo intensa en T1 e hiperidensa en T2. Otra masa de las mismas características se observa en lóbulo izquierdo (figura 109)



**Figura 107**

## TC de Hepatoblastoma

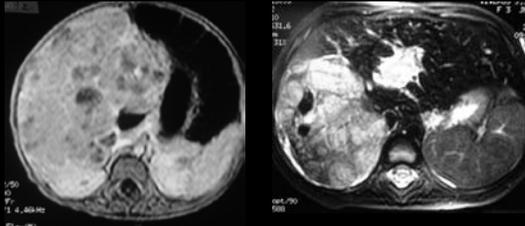
- Hipo o isodensos s/c
- Fase arterial: Hiperdensos / Fase portal: Hipodensos
- Heterogenicidad: necrosis



TC de abdomen con contraste endovenoso, corte axial.

Se observa gran masa que compromete el LHD, que se refuerza en forma heterogénea con el contraste endovenoso, con áreas hipodensas sugerentes de necrosis.

## Resonancia Magnetica



RM del abdomen adquisiciones axiales potenciadas en T1 y T2.

Gran masa que compromete el LHD

T2: moderadamente hiperintenso y heterogeneo

Post Gd: impregnación moderada en fase arterializada

Otra masa de las mismas características a nivel del lóbulo hepático izquierdo.

**Figura 108,109.**

El estudio de angioTAC o angio RM y angiocolangiograma permiten comprobar el compromiso exacto de los segmentos y sectores hepáticos comprometidos lo que es esencial para programar la intervención quirúrgica.

Para la búsqueda de metástasis es imprescindible realizar TC de tórax. La exploración completa de la extensión del tumor prequirúrgica denominada por la sigla en inglés PRETEXT (PRET EXtenTreatment) es fundamental para planificar el tratamiento

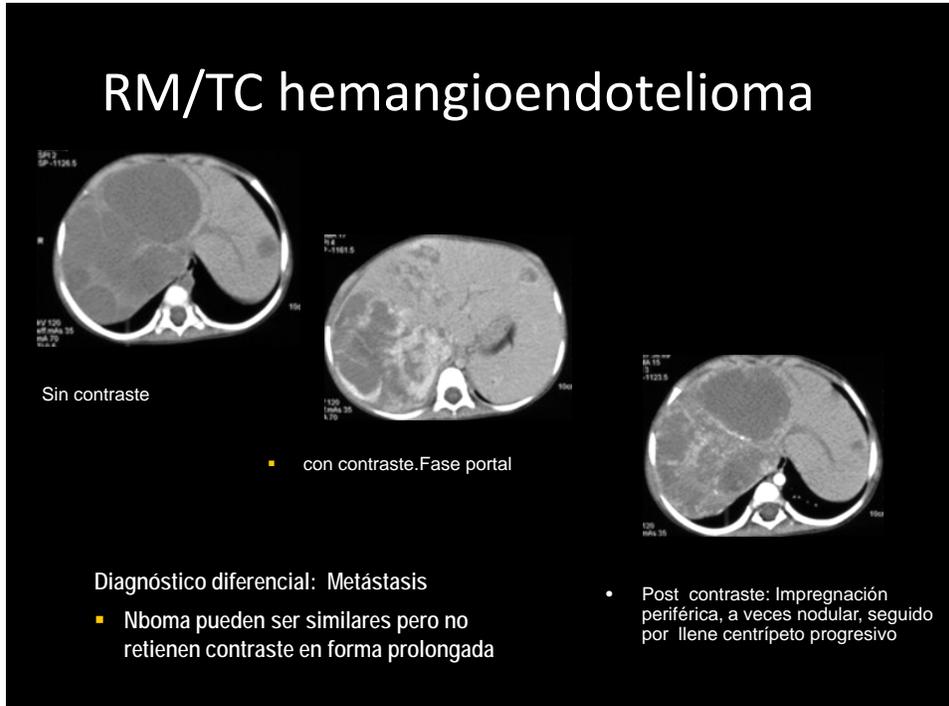
## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

Metástasis de NB. Especialmente en lactante en etapa IV S.

Las imágenes y los marcadores propios del hepatoblastoma y NB dilucidan el diagnóstico.

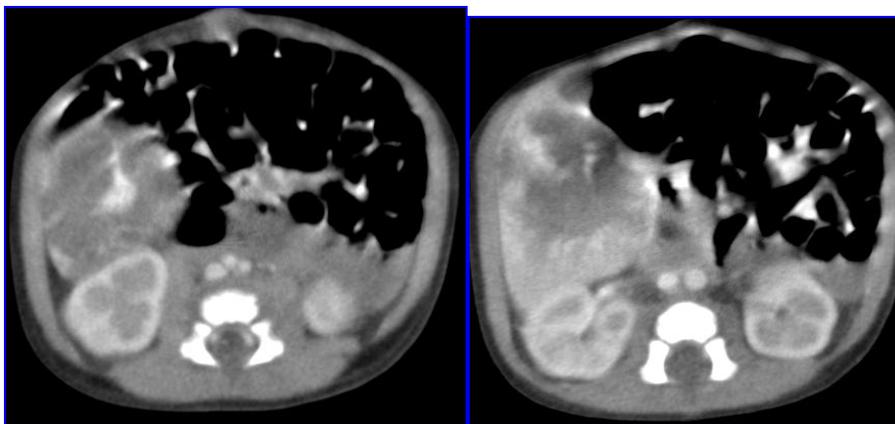
**HEPATOMEGALIAS DE CAUSAS BENIGNAS:** Hepatitis, enfermedades metabólicas y de depósito, glicogenosis, quiste del colédoco, hemangioendotelioma, hamartomas, quistes hepáticos.

La anamnesis, el examen físico y exámenes complementarios dilucidan el diagnóstico.



**Figura 110**

La figura 110 muestra una RM de un hemangioendotelioma hepático. Se ven áreas cavernosas y hemorrágicas, arteria hepática prominente y tortuosa, multifocal. Las AFP están normales y en clínica predomina la Insuficiencia cardíaca, se puede escuchar soplo y hay trombocitopenia.



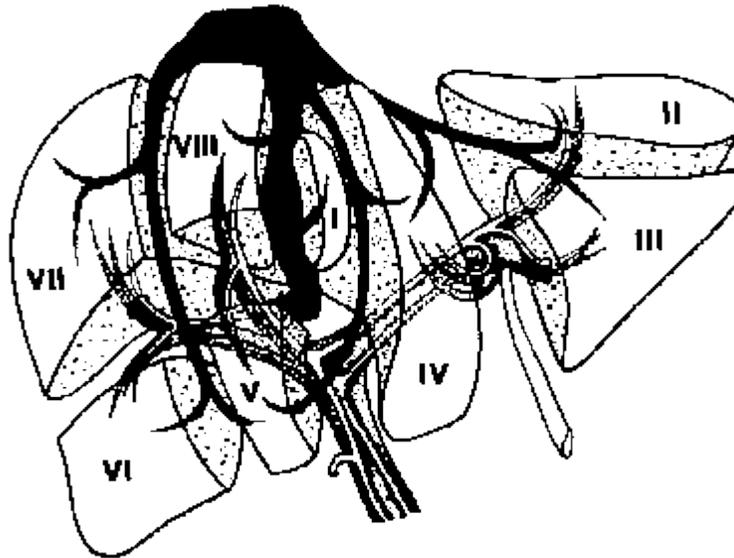
**Figuras 110,111**

Las figuras 110,111 corresponden a Angio TC con cortes axiales en fase arterial (derecha) y venosa (izquierda). En ellas hay un reforzamiento desde la periferia hacia el centro de la masa, comportamiento típico de los hemangiomas. El área central hipodensa puede demorar varios minutos en contrastarse por lo lento del flujo de los capilares centrales ( caso estudiado en el HSJD por Dra.M.Varas y Dra. G.Pose).

### ***PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO.***

El pronóstico del hepatoblastoma mejoró muchísimo al utilizarse protocolos que combinan cirugía con QT: la droga de elección es el Cisplatino (CDDP) que en algunas ramas se asocia a antraciclina. El uso prequirúrgico de la QT (neoadyuvante) ha permitido que tumores inoperables tengan posibilidades de resección completa.

Los hepatoblastomas se dividen en dos grupos: bajo riesgo que son los tumores que comprometen hasta 3 sectores hepáticos, sin metástasis extrahepáticas y con  $\alpha$  feto proteínas mayor a 100ng/dL.La figura 109 muestra los segmentos del hígado.



División funcional del hígado y los segmentos de acuerdo a la nomenclatura de Couinaud (Reproducción de Bismuth H. Surgical Anatomy and Anatomical Surgery of the Liver. World J. Surg. 6: 6, 1982)

### ***Figura 112***

Los de alto riesgo son aquellos tumores que comprometen 4 sectores hepáticos y que presentan metástasis extrahepáticas.

El PINDA está usando el protocolo SIOPEL 3 (riesgo bajo), SIOPEL 4(riesgo alto) y SIOPEL 5 (para el hepatocarcinoma) que fue elaborado por el grupo europeo de la SIOP ( Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica).

Se ha logrado una sobrevida entre el 70 a 80% si se logra una resección completa. En la revisión del PINDA 2012 en 38 casos tratados con protocolo 2005 todavía abierto se logró una SLE 3 a 5 años de 72%.

Los resultados en el hepatocarcinoma (se clasifica en la ICC-3 como VII b) ,que es menos frecuente que el hepatoblastoma, son muy inferiores ya que la QT no es tan efectiva. Se presenta en niños de mayor edad.

Los síntomas son muy similares al hepatoblastoma, pero es más agresivo y tiende a dar metástasis(pulmonares,cerebrales) con mayor frecuencia y precocidad. Hay mayor compromiso del estado general. También las  $\alpha$  fetoproteínas están elevadas( en el 60%) y sirven para monitorizar la evolución del tumor.

El uso de la vacunación contra la hepatitis B ha reducido la incidencia del hepatocarcinoma.

El trasplante hepático es controversial y podría plantearse en casos que sean irresecables a pesar de la QT adyuvante o tratamiento con quimioembolización y/o anti-angiogénicos lo que está en experimentación.

## **GRUPO VIII ICC-3: TUMORES ÓSEOS**

### **OSTEOSARCOMA**

**Dr. Lautaro Vargas, Dra. Georgette Pose**

#### ***DEFINICIÓN***

El osteosarcoma (OS) es el tumor óseo más frecuente en la infancia. La célula neoplásica proviene del estroma del hueso y produce material osteoide.

#### ***CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DEL CÁNCER INFANTIL: ICC-3.***

Se clasifica el OS como un tumor óseo: grupo VIII subgrupo a.

#### ***EPIDEMIOLOGÍA***

Es raro antes de los 10 años. La incidencia mayor ocurre entre los 15 y 19 años. Se asocia con el RB como segundo tumor. El OS tiene numerosas alteraciones citogenéticas (rearrreglos no aleatorios de varios cromosomas, deleciones, mutaciones, rearrreglos o expresión genética alterada del p53, del gen del RB, etc.) Hay un leve predominio del sexo masculino.

Los sobrevivientes de retinoblastoma tratados con QT y/o RT tienen mayor predisposición a presentar un OS como 2º tumor.

Pero no se ha identificado un marcador específico como en el Ewing

## **¿CÓMO SOSPECHARLO?**

La manifestación inicial más frecuente es el DOLOR de intensidad variable y que se sitúa en el SITIO PRIMARIO DEL OS. Como se presenta en adolescentes que generalmente practican deportes el niño y la familia lo atribuyen a traumatismos leves o medianos que son muy comunes a esta edad.

**HAY QUE SOSPECHAR UN TUMOR ÓSEO CUANDO EL DOLOR PERSISTE MÁS ALLÁ DE 2 A 3 SEMANAS Y MÁS TODAVÍA CUANDO PRODUCE IMPOTENCIA FUNCIONAL DEL MIEMBRO AFECTADO COMO POR EJEMPLO COJERA.**

La mayoría de los OS aparece en las metáfisis de los huesos largos de las extremidades especialmente fémur (41%), húmero (16%), tibia proximal (16%). Menos frecuente en huesos axiales como pelvis (11%), cráneo (7%).

Otros síntomas son: EDEMA Y AUMENTO DE VOLUMEN DEL SITIO PRIMARIO. FRACTURA PATOLÓGICA. AUMENTO DE VOLUMEN DE LA ARTICULACIÓN POR LÍQUIDO SINOVIAL PRODUCTO DE LA INVASIÓN DEL TUMOR.

Hay raros casos en que el OS aparece simultáneamente en más de un sitio.

En muchos casos el diagnóstico no se plantea, incluso en países desarrollados, hasta meses a un año de la aparición de los primeros síntomas.

**SI HAY DOLOR PERSISTENTE EN LOS SITIOS DISTALES DE ALGÚN HUESO LARGO SE DEBE PEDIR POR LO MENOS UNA Rx SIMPLE (Figura 113) QUE EN LA GRAN MAYORÍA DE LOS CASOS ORIENTA A NEOPLASIA.**

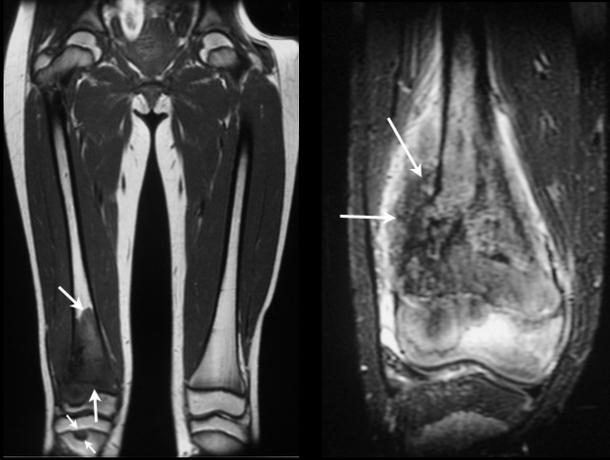
**AUNQUE EL EXAMEN QUE DA MAYOR PRECISIÓN ES LA RM ya que detecta lesiones pequeñas que la Rx no demuestra.(Fig 114)**

**COMO LO HEMOS REPETIDO EN ESTE CUADERNO( QUIZÁS MAJADERAMENTE) ANTE LA SOSPECHA DE CUALQUIER TUMOR SE DEBE DERIVAR A UN CENTRO PINDA. EN EL CASO ESPECÍFICO DEL OS EL CENTRO DE REFERENCIA DESDE QUE SE ESTABLECIÓ EL PINDA ES EL H.CALVO MACKENNA QUE CUENTA CON LOS ESPECIALISTAS TANTO ONCÓLOGOS COMO CIRUJANOS ORTOPEDISTAS.**

**IMÁGENES****Figura 113**

**Lesión ósea de aspecto agresivo, osteolítica, de bordes mal definidos, con patrón permeativo, presencia de triángulo de Codman y calcificaciones radiadas, asociado a masa de partes blandas.(figura 113)**

## Osteosarcoma fémur distal



*Figura 114*

En la figura 114: RM osteosarcoma fémur distal. Secuencias ponderadas en T1 sin y con contraste que demuestra la captación heterogénea de la masa y extensión hacia las partes blandas.

La foto 115 corresponde a un paciente con Osteosarcoma de la tibia proximal derecha y la foto 116 pertenece a un niño con un osteosarcoma distal del fémur en el cual por lo tardío del diagnóstico compromiso de la piel.

Desgraciadamente todavía, aunque cada vez menos, llegan pacientes con varios meses desde la aparición del tumor. Algunos ya presentan metástasis pulmonares.



**Figura 115 HCM Dr. J. Quintana.**

**Figura 116 : OS del fémur distal con aumento de volumen manifiesto y alteraciones de la piel**



**Figura 116 HC.Mackenna(Cortesía DR.J.Quintana)**

**(cortesía Dr. Juan Quintana).**

**PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO.**

Antes de los 70 el único tratamiento era la cirugía que consistía en la amputación de un miembro con lo cual se salvaba un porcentaje bajo ya que muchos OS presentaban recaídas o metástasis a distancia. Además la amputación es un procedimiento muy brutal que afecta emocionalmente al niño y a su familia y disminuye en forma significativa la autoestima del paciente. Sin embargo si no se practica la amputación el PRONÓSTICO ES FATAL CON UNA CALIDAD DE VIDA MUY MALA POR EL INTENSO DOLOR.

Por lo anterior se comenzó a realizar QT neoadyuvante preoperatoria con diferentes drogas que demostraron ser eficaces. Uno de los factores pronósticos más importantes es el grado de necrosis del tumor después de aplicar varios ciclos de QT. El pronóstico es favorable cuando la necrosis obtenida de la pieza resecada es > de 90%.

Esto permitió realizar estudios randomizados en que se practicaba la amputación menos mutilante y en vez de prótesis externa se implantaba endoprótesis de un hueso de banco o del peroné del propio paciente.

EN LOS ÚLTIMOS AÑOS Y TAMBIÉN EN NUESTRO PAÍS LA AMPUTACIÓN SE PRACTICA CADA VEZ MENOS.

En el PINDA se aplica actualmente el protocolo del Hospital Saint Jude de Memphis ,USA denominado OS 99 que fue revisado y modificado en el 2005 que aplica QT intensiva utilizando I( ifosfamida) ,Carboplatino y DXR como QT neoadyuvante preoperatoria durante las primeras 12 semanas. Este protocolo se comenzó a realizar simultáneamente en Chile en el H. Calvo Mackenna y en el Hospital Saint Jude de Memphis en USA.

La cirugía es esencial para obtener la curación la que contempla la *resección* en bloque del tumor y cuidando las estructuras neurovasculares con el fin del salvamiento de la extremidad comprometida. Los límites de la resección quirúrgica deben estar libres de tumor.

El estudio histopatológico permite clasificar en grados la necrosis obtenida según el Sloan Kettering Cancer Center de N.York: grado I <50%.II >50 y <90%,III > 90% de necrosis y IV 100% de necrosis.

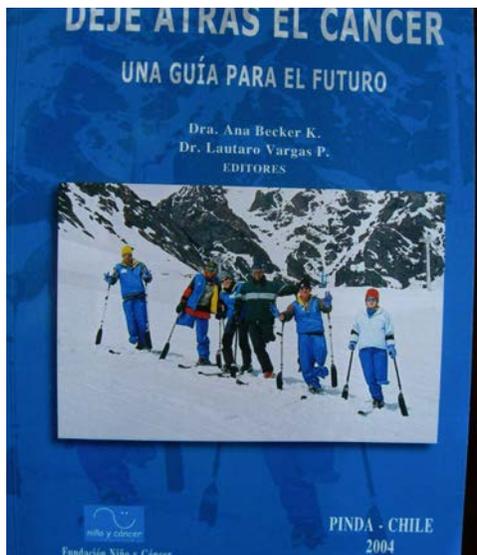
Las endoprótesis han mejorado mucho y se elaboran de acuerdo a mediciones exactas con estudios radiológicos. Se usan huesos de bancos óseos

Se sigue con la QT hasta la semana 38.

Se logra en los tumores localizados una ST de 70% a los 5 años que baja a 60% a los 10 años.

En los tumores con metástasis iniciales la sobrevida es mucho menor: ST a 5 años es sólo de 30% y baja a los 10 años a 20%. Las metástasis son en su gran mayoría pulmonares. Si se está seguro de que la metástasis es única se puede realizar la resección completa de ella.

En la figura 117 sale una foto de niños adolescentes practicando ski que aprovechamos para la portada de un libro para niños que están en seguimiento después de finalizado el tratamiento. El instructor y los demás niños tienen una pierna amputada por OS. La foto demuestra que a pesar de este impedimento se pueden realizar muchas actividades que contribuyen a mejorar la calidad de vida.



**Figura 117**



**FIGURA 118,119** (cortesía Dr.J.Quintana)

Esta actividad la realiza la Fundación Niño y Cáncer llamada "Montaña de la Alegría" para cerca de 80-90 niños de cáncer de diferentes zonas del país se reúnen en un refugio que posee el ejército cerca de Portillo. La mayoría de los niños no conoce la nieve.

Las fotos 118 y 119 muestran dos adolescentes que tuvieron osteosarcoma de una extremidad y recibieron una endoprótesis y han podido practicar tenis y uno de ellos en 2004 salió campeón en un torneo de juveniles. La mayoría de los pacientes tratados actualmente conservan la extremidad.

## **SARCOMA DE EWING Y PNET.**

### ***DEFINICIÓN***

El sarcoma de Ewing y el Tumor Neuroectodérmico Periférico (PNET) son tumores de células pequeñas redondas y azules. Tienen la traslocación  $t(11;22)$  y una fusión del oncogen EWS del cromosoma 22 con el FLII-11 del cromosoma 11. Esta traslocación puede detectarse con PCR (reacción en cadena de la polimerasa).

### ***CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DEL CÁNCER PEDIÁTRICO ICCI-3***

En la clasificación ICCI-3 el T. de Ewing se clasifica como VIII c 1 ,el PNET del hueso se clasifica como VIII c 2.

Son tumores óseos en su gran mayoría, pero pueden aparecer también en tejidos blandos. El tumor de Askin ( es un tumor de la pared torácica aunque también puede ser tumor de partes blandas) también posee esta traslocación y forma parte de la familia

Ewing de tumores. El PNET puede comprometer el hueso y se extiende a partes vecinas al igual que el Ewing, aunque puede ser primariamente un tumor de tejidos blandos.

Derivan de la célula madre mesenquimática de la médula ósea.

### ***EPIDEMIOLOGÍA***

Es el segundo tumor óseo de la infancia después del osteosarcoma. Más del 80% de los casos se presenta en menores de 20 años y la mayoría se presenta después de los 10 años.

### ***¿CÓMO SOSPECHARLO?***

El síntoma más común es el DOLOR ÓSEO en el lugar del sitio primario. Poco después aparece el AUMENTO DE VOLUMEN que generalmente es evidente con excepción del Ewing de la pelvis o de otros huesos internos. Los huesos comprometidos son los de las extremidades (mayormente las inferiores), de la pelvis (ileon, sacro, pubis), columna, escápula, costillas, y cráneo. A diferencia del osteosarcoma el compromiso de los huesos de las extremidades comienza en la diáfisis.

La duración de los síntomas hasta el diagnóstico oscila entre semanas a meses, siendo en general más prolongada en el Ewing de localización ósea central.

Debido a la necrosis y hemorragia de la masa tumoral ésta presenta síntomas que SEMEJAN UN PROCESO INFLAMATORIO( ERITEMA, DOLOR, CALOR ) una de las razones del retraso diagnóstico. Por este motivo un buen porcentaje presenta METÁSTASIS EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO: PULMÓN Y OTROS HUESOS. Si se certifica el diagnóstico es imprescindible realizar la búsqueda de metástasis a través de imágenes: Rx,TC, RM.

Otros síntomas sistémicos tales como PÉRDIDA DE PESO, FIEBRE, COMPROMISO DEL ESTADO GENERAL aparecen cuando la enfermedad está diseminada.

La fiebre puede inducir al error diagnóstico de osteomielitis. El dolor puede ser intermitente.

**ES NECESARIO TENER PRESENTE AL T. EWING EN PROCESOS QUE SIMULAN INFECCIONES ÓSEAS PARA DERIVARLOS LO MÁS PRONTO POSIBLE A UN CENTRO PINDA YA QUE LA**

**PRESENCIA DE METÁTASIS ENSOMBRECE EL DIAGNÓSTICO.** Una Rx, accesible en la atención primaria, puede ser importante para la sospecha de un tumor óseo.

### **IMÁGENES.**



**Figuras  
120,121**

La Rx  
demuestra a  
nivel del  
húmero distal

una lesión ósea de aspecto agresivo, con reacción periosteal periférica y aumento de partes blandas adyacentes (figura 120).

La ecografía demuestra una masa muy vascularizada y disrupción de la cortical con infiltración de los planos musculares.(figura 121).

La RM con contraste (gadolinio) es el estudio de elección en todo tumor óseo, para objetivar su extensión intramedular, compromiso vascular, extensión hacia las partes blandas, y diferenciar el edema óseo de la masa propiamente tal.



*Figura 122,HSJD*

La foto 122 muestra una paciente de provincia que le costó mucho tiempo, casi un año, llegar a Oncología, a pesar que presentaba un gran tumor de Ewing de la escápula. Afortunadamente no tenía metástasis y pudo recuperarse con QT y RT.

### ***PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO***

Antes de 1960 en que el T. de Ewing se trataba sólo con cirugía y RT se lograba una ST de solo 10%. Al introducir QT con protocolos bien diseñados y llevados a cabo por grupos cooperativos el pronóstico ha mejorado significativamente lográndose una SLE de tumores localizados de 60-70%. Los Ewing con metástasis tienen una SLE mucho menor de alrededor de 30%.

*Los factores desfavorables son: gran volumen, mala respuesta precoz al tratamiento, presencia de metástasis, sitio de origen axial, recaída precoz.*

Comprende Cirugía, QT: V, DXR, Actinomicina D, VP16 e Ifosfamida.

Además se realiza RT externa o braquiterapia según el caso.

Este protocolo se aplica también en los Ewing o PNET extraóseos.

Pueden ubicarse en tejidos blandos de múltiples sitios. Se debe realizar en lo posible una resección en bloque del sitio primario. No sería necesario resecar el compartimento muscular completo si los estudios de imágenes demuestran compromiso menor. Si al extirpar el músculo completo no se agrega morbilidad es prudente y razonable hacerlo.

Los PNET del SNC tienen un tratamiento distinto (ver tumores SNC).

La toxicidad es importante y hay efectos adversos a largo plazo de la RT y de la cirugía: amputación que es controversial, pero que tiene indicación en algunos casos.

## **OTROS TUMORES ÓSEOS.**

Existen numerosos T. óseos que por su muy poca frecuencia sólo mencionaremos: condrosarcomas (VIII b), neoplasmas fibrosos del hueso (VIII d1), cordomas malignos (VIII d2), tumores odontogénicos (d3), células gigantes del hueso (VIII d4).

## **GRUPO IX ICC-3: TUMORES DE TEJIDOS BLANDOS**

Dr. Lauatro Vargas, Dra. Georgette Pose

### **SARCOMAS DE PARTES BLANDAS.(SPB)**

#### ***DEFINICIÓN***

Es un grupo heterogéneo y amplio de tumores que se originan en el mesénquima primitivo. Pueden originarse en el músculo, tejido conectivo, tejido de soporte, tejido vascular, sinovial. Dentro de los SPB el rhabdomioma (RMS), que afecta los músculos es el más común aproximadamente corresponde al 48-50% en los niños hasta los 15 años. Los otros tumores no RMS aumentan su incidencia con la edad, algunos de ellos son propios de los niños y otros también se ven en adultos.

## ***EPIDEMIOLOGÍA***

El RMS de tronco y extremidades es más frecuente en adolescentes. Se presentan como una masa firme de localización profunda y crecimiento rápido. No presenta dolor ni signos inflamatorios salvo que invada un nervio periférico.

El RMS de localización retroperitoneal o pélvico tiene un gran volumen al momento del diagnóstico ya que su crecimiento inicial es silencioso.

El RMS es el tumor más frecuente y ocupa el tercer lugar de los tumores extracraneales después del Wilms y el NB. Se observa entre los 0 a 15 años. La mayoría entre los 2 a 6 años y hay otra alza entre los 14 a 19 años. Es más frecuente en sexo masculino. Se asocia a Neurofibromatosis I, síndrome alcohólico fetal, síndrome de Gorlin( el que asocia nevo celular y meduloblastoma cerebral), síndrome de Li Fraumeni.

El fibrosarcoma es el más común de los no RMS y se ve preferentemente en lactantes. Otros tumores no RMS predominan en los preadolescentes o adolescentes. Hay una gran variedad de tumores según el tejido de origen

En la clasificación infantil ICC-3 los RMS se clasifican como IX a, los Fibrosarcomas, T de las vainas nervios periféricos y otras neoplasias fibrosas como IX b, el sarcoma de Kaposi como IXc, el t. de Ewing y el t. de Askin de partes blandas como IXd1, el PNET de partes blandas como IX d2, T.rabdoide extrarrenal como IXd3, los liposarcomas como IXd4, los T.fibrohistiocíticos como IXd5, Los leiomiomas IXd6, los sarcomas sinoviales como IXd7, los sarcomas alveolares de partes blandas IXd10.

No se detallarán los SPB no RMS ya que este Cuaderno es para pediatras generales.

## ***¿CÓMO SOSPECHAR UN RMS?***

La presentación más frecuente es un aumento de volumen. Es de RÁPIDO CRECIMIENTO e invade las estructuras vecinas y por contigüidad se disemina a través de fascias y planos musculares. Suele ser doloroso y produce síntomas de acuerdo al sitio de origen:

**CABEZA Y CUELLO.** El asiento más frecuente son la órbita, cavidades nasales y paranasales y la nasofaringe. También puede originarse en cavidad bucal, lengua, paladar, labios, conducto auditivo. Corresponden al 40% de todos los RMS.

Sólo analizaremos algunas localizaciones:

**RMS DE LA ÓRBITA.( 8%)** Se manifiesta por una masa de crecimiento rápido, al comienzo indolora generalmente del cuadrante súpero interno que origina proptosis con desplazamientos del ojo hacia abajo y hacia afuera con diplopia y visión borrosa. Puede haber invasión al párpado lo que produce marcado edema y ptosis palpebral. El tumor también puede crecer hacia atrás produciendo erosión los senos paranasales y la base del cráneo llegando a las meninges lo que ensombrece el pronóstico. Si el diagnóstico es precoz es una de las localizaciones con mejor pronóstico (ver figuras 123 y 124).



*Figura123HSJD*



*Figura 124HSJD*

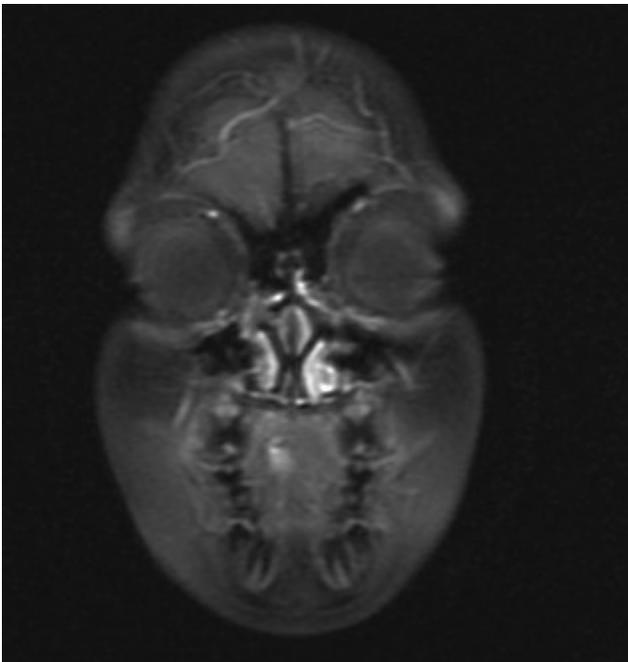
Las imágenes 123 y 124 corresponden a niños con RMS de la órbita que presentaban diplopia, proptosis y desviación del ojo hacia abajo. La niña de la foto 124 era de Linares y llegó a Santiago después de un mes de la iniciación del aumento de volumen El niño de la foto 123 había comenzado con aumento de volumen no doloroso ni inflamatorio encima del párpado que se había interpretado como lipoma inicialmente. Desgraciadamente estos dos niños a pesar de una regresión importante después de la QT fallecieron por expansión del T. al encéfalo que ya estaba presente en el momento

del diagnóstico. EL RMS de la {orbita tiene mejor pronóstico ya que se hace evidente al poco tiempo de aparecer.

**RMS DE LA CAVIDAD NASAL Y NASOFARINGE.** Puede confundirse con hipertrofia adenoidea. Cursan con ronquera, cambios en la voz, dificultad respiratoria, rinorrea sanguinolenta.

Puede haber invasión del paladar o de los senos esfenoidales o maxilares y la base del cráneo.

**RMS DE LA CAVIDAD BUCAL.** Se puede originar en la lengua. Produce problemas para deglutir, para una buena dicción .Es más fácil el diagnóstico ya que es visible y deforma la lengua.(ver foto en manual ¿cómo sospechar un cáncer...)



*Figura125*

En la figura 125 la RM evidencia un RMS de la lengua.

**RMS DEL CONDUCTO AUDITIVO Y MASTOIDES.** Es característica la otorrea sanguinolenta, pérdida de la audición, otalgia. Pueden diagnosticarse como otitis media. Pero la otoscopía revela una masa grisácea y polipoide. Si no se diagnostica a tiempo el RMS invade el nasofarinx, destruye el oído interno y puede penetrar a la cavidad craneal.

También se puede comprometer la parótida, tejidos blandos de la región lateral del cuello que puede invadir el espacio espinal extradural. También se les denomina paraespinales.

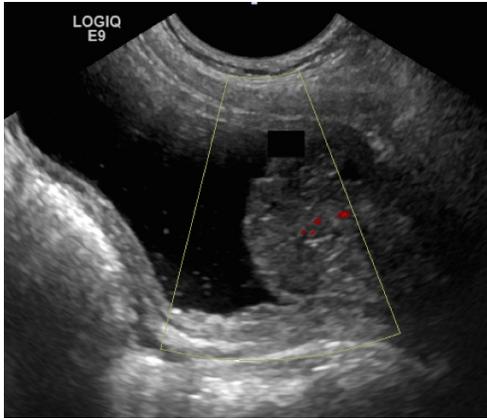
**RMS DEL APARATO GENITOURINARIO.** Es una de las localizaciones más frecuentes. Las principales localizaciones son la vejiga, la próstata, la región paratesticular, útero y vagina.

**RMS DE LA VEJIGA.** Es el tumor más frecuente de la vejiga de la infancia.(29%) Se origina en la submucosa de la pared posterior de la vejiga y de preferencia en el trigono y en el cuello vesical. La mayoría de las veces crece hacia la cavidad vesical. Produce disuria, incontinencia, retención urinaria, polaquiuria, tenesmo, hematuria macroscópica y/o microscópica. El examen físico demuestra una masa de consistencia aumentada en el hipocondrio. En un comienzo se puede confundir con una cistitis. Si el tumor es exofítico puede producir constipación al infiltrar la pelvis y comprimir el recto y sigmoides. Rara vez infiltra ganglios regionales. Puede dar metástasis al pulmón, huesos, médula ósea.



**Figura 126HSJD**

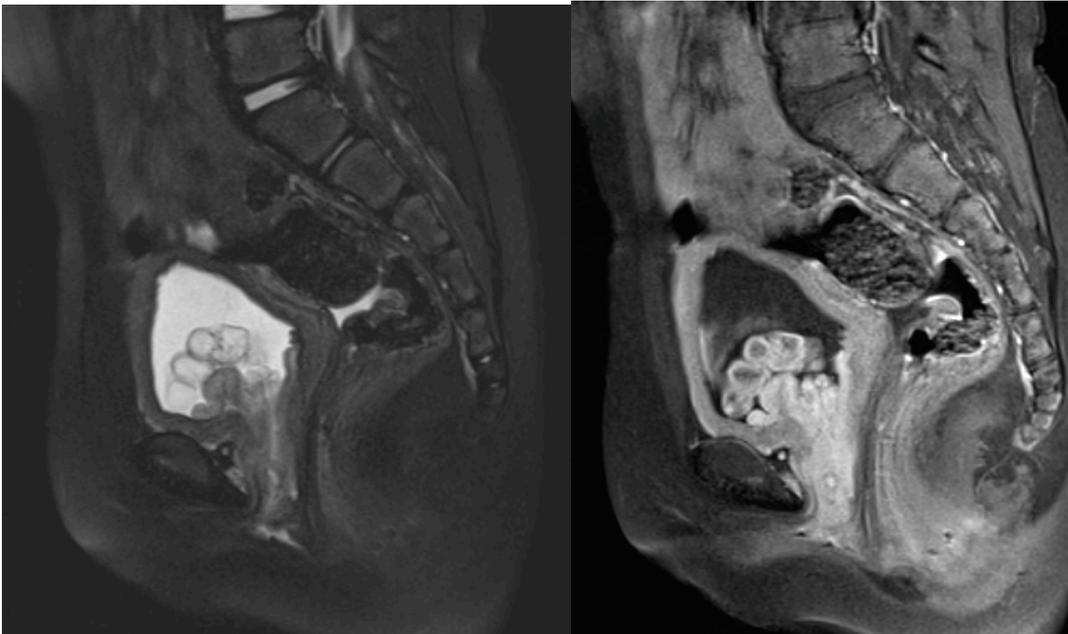
En la foto 126 se observa un lactante con un RMS embrionario de vejiga que era irresecable en primera intención El niño era de una zona rural, consultó tardíamente y en la primera consulta en APS se confundió con fecaloma .Se trató con QT y se pudo reseca completamente en una segunda cirugía. Actualmente lleva más 8 años de remisión.



**Figura 127**

Esta Ecografía muestra un RMS vesical. Tumor sólido en el piso vascularizado a modo Doppler.(figura 127)

El *RMS de la PRÓSTATA* da síntomas similares al infiltrar la vejiga y frecuentemente da metástasis a distancia ya que el diagnóstico no siempre es precoz



**Figuras 128,129 HSJD**

Figura 128,129 : RM pélvica con secuencias ponderadas en T2 (izquierda) y T1 (derecha) con contraste endovenosa ( gadolinio) y supresión grasa en que se demuestra masa sólida polilobulada del piso vesical, la que se refuerza en forma heterogénea y se extiende hacia la uretra.



Figura 130

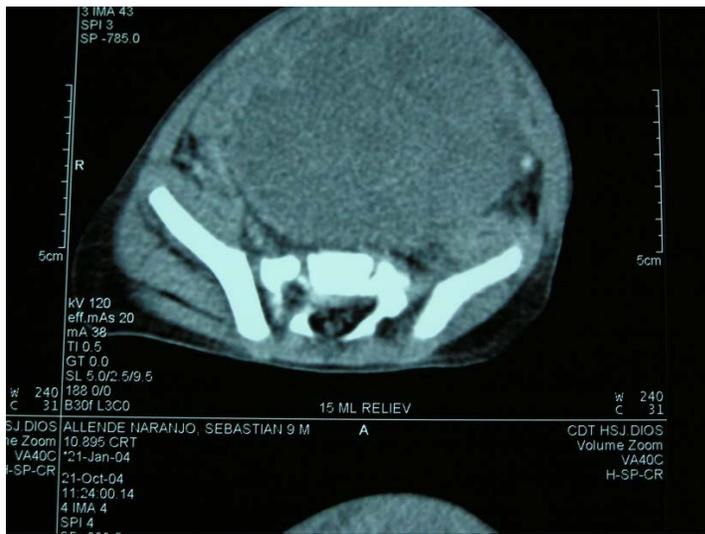


Figura 131

La figura 130 y 131 corresponde a un TC de un niño con un RMS de vejiga cuya foto aparece en la página 319.

#### ***RMS PARATESTICULAR. (14%)***

Es una localización preferente del adolescente. Se manifiesta como una masa de consistencia firme en el polo superior del testículo, con varias semanas de evolución ( el adolescente es renuente a hablar del tema lo que retrasa el diagnóstico). Se infiltra el cordón espermático y el epidídimo. Es frecuente el compromiso linfático retroperitoneal y ganglios paraórticos. El diagnóstico diferencial es con el hidrocele, el espermatocele. La ecografía resuelve este problema. Mejor aun con TC y RM. Es necesario buscar metástasis a distancia.

#### ***RMS ÚTERO, VAGINA.***

Poco frecuente 5%. Generalmente el tipo histológico corresponde al sarcoma botroide. Se debe sospechar frente a una masa dura del hipogastrio y más aun si existe el antecedente de hemorragia genital y expulsión de trozos de tumor que tienen el aspecto de granos de uva, de ahí el nombre.

A veces se extiende a los ganglios retroperitoneales. También es necesario buscar metástasis regionales y a distancia.

#### ***OTRAS LOCALIZACIONES.***

Debe hacerse el diagnóstico diferencial con NB si es un niño pequeño.

El RMS puede originarse en cualquier órgano y estructura: vía biliar, esófago, riñón, hígado corazón, etc. Son mucho menos frecuentes que las localizaciones revisadas.

**SE DEBE SEGUIR EL PRINCIPIO DE QUE CUALQUIER AUMENTO DE VOLUMEN DEBE HACER SOSPECHAR UN CÁNCER** y para ello hay que derivar a un centro PINDA donde se hará el estudio de imágenes y otros y para confirmar y precisar el diagnóstico se debe recurrir a una biopsia quirúrgica.

#### ***DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.***

Solo trataremos algunas localizaciones:

**ÓRBITA.** Causas malignas: NB (ojos de mapache, ver NB), cloroma que se ve en leucemias tipo mieloide, glioma del nervio óptico, RB avanzado, (ver RB)

Causas benignas: celulitis, hematomas, quiste epidermoide, Histiocitosis de células de Langerhans (pueden dar proptosis).

Una buena anamnesis y examen físico y si es necesario estudios generales y de imágenes sirven para un buen diagnóstico.

**RINOFARINX Y SENOS PARANASALES:** causas malignas: Linfomas, Carcinoma nasofaríngeo (XI, 11), Estesioneuroblastoma, Ewing de partes blandas

causas benignas: pólipos, papilomas, angiofibroma juvenil.

En esta situación la participación de un otorrinolaringólogo experimentado es esencial y además para que practique una biopsia que confirmará el diagnóstico.

**MASAS PELVIANAS:** Causas malignas además del RMS: tumores del ovario

(disgerminoma , teratocarcinoma, ver tumores germinales).

Causas benignas: teratomas maduros del ovario, quistes del ovario, leiomioma de la vejiga, papiloma del útero.

### **HISTOPATOLOGÍA.**

El más frecuente es el **RMS EMBRIONARIO (80%)** que se describe como tumor de células redondas y azules, aspecto que también puede dar el NB y otros tumores como el Ewing y PNET. Se asocia a un mejor pronóstico. Habitualmente afecta cabeza y cuello y tracto génito urinario.

**RMS ALVEOLAR (13,6%)** que tiene un pronóstico más desfavorable y es más frecuente en extremidades, tronco y retroperitoneo y afecta principalmente a los adolescentes.

**RMS BOTROIDE (6%)** afecta útero, vagina, vejiga, nasofarinx, vía biliar.

**EL RMS FUSOCELULAR** compromete a los tumores paratesticulares. (3%)

**RMS INDIFERENCIADO** Se presenta en lactantes.

Estudios complementarios de inmunohistoquímica y biología molecular son necesarios.

**CLASIFICACIÓN Y ETAPIFICACIÓN.** Se emplea la clasificación del grupo IRS (Intergroup RMS).

Como en todos los tumores sólidos el estudio de la extensión del tumor se realiza con estudios de imágenes y otros procedimientos y es muy importante para decidir el tipo de tratamiento y el pronóstico. Se establecen 4 grupos: I-IV, que a su vez presentan subgrupos.

En este tipo de tumores también se utiliza la clasificación internacional usada en adultos TNM (T:tumor, N:ganglios y M: metástasis).

Los grupos de riesgo son: Bajo con histología favorable, sitio favorable y estadíos tempranos I, II =65- 80%

Intermedio: I a III RMS alveolar, grupos III-IV (<10 años e RMS embrionario) (50%)

Riesgo alto: histología desfavorable, grupo IV (con metástasis a distancia)(7-30%).

### **TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO.**

El PINDA emplea el protocolo del grupo cooperativo IRS(International RMS) protocolo IV. El tratamiento comprende:

QT: VAC (Vincristina, Actinomicina D, Ciclofosfamida) y en grupos de mayor riesgo se agrega Irinotecán, I (Ifosfamida), VP 16(etóposido)

Clrugía: resección amplia del tumor primario y en ocasiones se realiza segunda operación ("second look") 6 meses después de completada la RT y en plena QT.

RT: Puede usarse braquiterapia ( ver RB) en los pacientes de riesgo bajo y con tumor accesible.

RT externa en todos los demás grupo I estadio 3, Grupo II y Grupo III.

**PRONÓSTICO:** Los resultados han ido mejorando con los nuevos protocolos. En la última evaluación del PINDA la SLE fue de 65% y la ST de 73%. En los grupos de alto riesgo los resultados son muy inferiores: 7 a 30%.

Otro problema son las secuelas y efectos adversos a largo plazo por el uso de cirugía (cosméticos), QT y RT.

Nota: Los otros tumores sólidos de partes blandas no se incluyen en esta guía por la menor frecuencia y la gran heterogeneidad que presentan. Al igual que el RMS se pueden presentar en múltiples sitios y en la mayoría el síntoma y signo principal es el aumento de volumen que debe investigarse y derivarse a un centro PINDA para su diagnóstico con imágenes, otros exámenes y la biopsia que demostrará el tipo histológico.

## **GRUPO X ICC-3: TUMORES CÉLULAS GERMINALES**

Dr.Lautaro Vargas, Dra.Georgette Pose

### **TUMORES CÉLULAS GERMINALES**

#### **EXTRACRANEANOS.**

##### ***DEFINICIÓN***

Los tumores de células germinales constituyen un grupo de tumores embrionarios derivados de células germinales primordiales. Pueden ser tumores malignos o benignos (teratomas maduros). La célula germinal primordial pueden dar origen a las células primitivas germinales que dan origen a las células sexuales: espermatogonias que dan origen a los espermatozoides y las oogonias que dan origen a los óvulos. Al mutarse en malignas las espermatogonias dan origen a los SEMINOMAS del testículo en el hombre y las oogonias a los DISGERMINOMAS del ovario en la mujer. Se desconoce el mecanismo etiológico. El seminoma ocurre en el adolescente y/ o adulto joven; el disgerminoma ovárico se presenta en niñas de 7 a 8 años y en adolescentes hasta los 19 años. Las células germinales totipotenciales pueden dar origen a estructuras embrionarias y extraembrionarias. Estas últimas pueden dar origen al carcinoma embrionario indiferenciado. Estas células pueden derivar hacia una línea somática embrionaria que pueden transformarse en tumores tipo teratomas o hacia una línea extraembrionaria de estructuras de apoyo del embrión (corion y saco vitelino). De la transformación del trofoblasto deriva el CORIOCARCINOMA y EL T. SACO VITELINO

llamado también TUMOR DEL SENO ENDODÉRMICO. Dado su origen común se pueden presentar combinaciones de dos o más formas histológicas: TERATOMA + SACO VITELINO por ejemplo. Como la ubicación natural de las células germinales son las gónadas los tumores que en este párrafo estamos tratando se ubican en el testículo o en el ovario.

En la 5ª semana de gestación hay una migración de las células del saco vitelino hacia la cresta gonadal, pero puede haber una migración aberrante lo que explica la presencia de teratomas( que tienen restos de las tres capas embrionarias) y/o tumores de células germinales en sitios EXTRAGONADALES: SACRO, RETROPERITONEO, MEDIASTINO, CUELLO, CEREBRO.

**CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL ICC-3.** Corresponden al grupo X c subgrupos: X c 1 células germinales, germinoma, Xc2:teratoma maligno, Xc3:carcinoma embrionario, Xc4: sacovitelino, X c5:coriocarcinoma, Xc6:: mixto, Xc7:gonadoblastoma. El X c1 es el disgerminoma que se presenta en el testículo o en el ovario

el grupo Xa corresponde a tumores de células germinales intracraneanos ( ver T.SNC)

y el grupo Xb a los tumores germinales extragonadales y extracraneanos( ver más adelante).

## TUMORES TESTICULARES

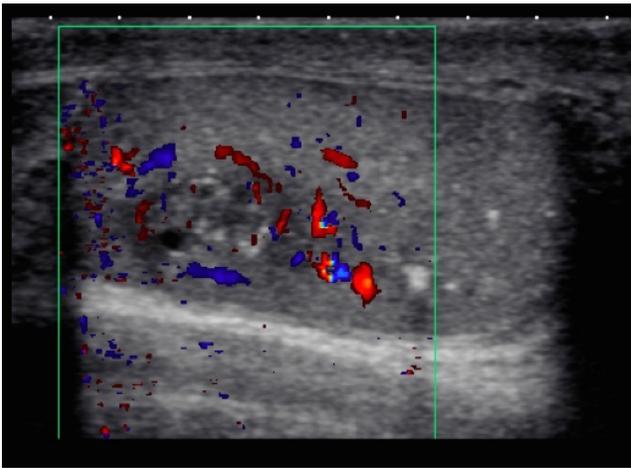
En niños pequeños de < de 2 años predominan los tumores del saco vitelino o seno endodérmico (63%) Son más raros el carcinoma embrionario (generalmente mixto) , coriocarcinoma(1,5%), teratomas inmaduros(13%) o mixtos( teratoma y saco vitelino u otros (10%). La mediana de presentación es de 1 año 7 meses en la casuística del PINDA.

La etapificación se realiza con imágenes (TC abdomen y pelvis, Rx de tórax y si hay algo sospechoso TC . Si hay sospecha de etapa avanzada RM de cerebro y cintigrafía.

### **¿CÓMO SOSPECHARLOS?**

**AUMENTO DE VOLUMEN DEL TESTÍCULO NO DOLOROSO.** Generalmente el diagnóstico es precoz porque la mamá se da cuenta al bañar o mudar al niño. La edad media de

presentación es 1 año 7 meses LA ECOGRAFÍA Y EL EXAMEN DE A FETOPROTEÍNAS (AFP) que están muy elevadas ayudan al diagnóstico. La AFP es una glicoproteína de origen fetal que se produce en el hígado y en el saco vitelino. Como se explicó en el hígatoblastoma las AFP están normalmente elevadas en el RN y en lactante hasta los 6-8 meses (hay que buscar las tablas correspondientes). LOS CORIOCARCINOMAS producen  $\beta$  GONADOTROFINA CORIÓNICA. Los carcinomas embrionarios BHCG pueden producir ambas sustancias. El carcinoma embrionario puro es raro en el niño. Son tumores diploides o tetraploides y con varias alteraciones citogenéticas que son más frecuentes en el adolescente o adulto joven.



*Figura132*

**Figura 132 Ecografía: demuestra Tumor sólido en el espesor del parénquima testicular, hipervascularizado a modo doppler color.**

**Como conclusión UN AUMENTO DE VOLUMEN TESTICULAR SÓLIDO ( LA ECOGRAFÍA LO DEMUESTRA, INCLUSO LA TRANSILUMINACIÓN PUEDE DESCARTAR UN HIDROCELE) ES SOSPECHOSO DE UN TUMOR TESTICULAR DE ORIGEN EMBRIONARIO Y DEBE SER ENVIADO A UN CENTRO PINDA.**

En el adolescente mayor y adulto joven puede aparecer el SEMINOMA que no tiene marcador. Es muy infrecuente en niños menores de 15 años. Es equivalente al disgerminoma del ovario.

### ***PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO***

El pronóstico depende de la etapa.

**Etapa I tumor limitado al testículo, epidídimo, cordón espermático.** La mayoría se diagnostica en esta etapa (70%) El riesgo es bajo. Sólo 1 paciente falleció por recaída en escroto (2%). La ST es de 98% en la casuística del PINDA.

**Etapa II tumor extendido al retroperitoneo y linfonodos.(20%).** Se logran rescatar con QT y segunda cirugía.

El riesgo es bajo si los ganglios son <2cm. Riesgo intermedio si los ganglios miden > 2cm

**Etapa III metástasis pulmonar única**

**Riesgo bajo: sólo ganglios supradiafragmáticos y supraclaviculares**

**Riesgo Alto: metástasis pulmonares múltiples.**

Un 10% (7 pacientes) estaban en esta etapa y de ellos se rescataron 4.

**Etapa IV Metástasis hepáticas, óseas, SNC Riesgo alto**

No hubo pacientes en esta etapa en el PINDA

El Tratamiento se basa en el protocolo alemán MAKEI para el estudio y tratamiento de los tumores de células germinales que adoptó el PINDA desde 1990. El protocolo actual se redactó en el 2005.

**CIRUGÍA.** Orquiectomía inguinal, alta, con ligadura de cordón en el anillo inguinal interno. Exploración ganglios aparentemente comprometidos y se toma muestra para biopsia. Si el tumor es muy grande y está muy adherido al escroto se difiere la cirugía y se realiza QT previa. No se realiza linfadenectomía retroperitoneal como en los adultos.

La indicación de QT depende de la etapa. En etapa I sin compromiso linfático solo se realiza Cirugía y se observa con monitoreo de AFP y Rx Tórax y ecografía.

En las otras etapas se realiza QT con esquema PEB: Cisplatino (P), Etóposido(E), Bleomicina (B) o PEI en que se reemplaza la Bleomicina por Ifofosfamida (I).

Los resultados son excelentes en los tumores de bajo riesgo: 90-100% de SLE. En el PINDA se logró una ST de 98%.

Para todos la ST fue de 94%.

## TUMORES OVÁRICOS.

A diferencia de los tumores testiculares los tumores ováricos son más frecuentes en niñas de más de 7 a 8 años, llegando al máximo a los 18-19 años de edad.

La mayoría de los tumores corresponden a disgerminomas y teratomas inmaduros, tumor de saco vitelino y menos frecuente los teratomas mixtos, coriocarcinomas y carcinomas embrionarios.

En etapificación de los tumores ováricos se utiliza la clasificación FIGO (FEDERACIÓN INTERNACIONAL GINECO-OBSTÉTRICA) que distingue 4 etapas y cada una tiene subgrupos. No se detallará ya que es resorte del especialista.

**CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL ICC-3**, Xc1: disgerminoma, X c2:teratoma maligno, X c3: carcinoma embrionario,Xc4: sacovitelino,Xc5: coriocarcinoma,Xc6: mixto, X c7: gonadoblastoma.

### **¿CÓMO SOSPECHARLOS?**

La sintomatología de un tumor ovárico se caracteriza por aumento de volumen que se ubica al comienzo en el hipocondrio y rápidamente crece hacia polo cefálico. Se asocia frecuentemente con dolor , a veces náuseas, vómitos, y en ocasiones puede producirse una torsión que da origen a un abdomen agudo.

**EN TODA MASA ABDOMINAL BAJA EN UNA NIÑA DEBE DESCARTARSE UN TUMOR OVÁRICO. LA ECOGRAFÍA QUE ES MÁS ASEQUIBLE PUEDE CONFIRMAR LA SOSPECHA.**

**AUNQUE RESULTE MAJADERO EL DEBER DE MÉDICO DE CONSULTORIO ES DERIVAR LA PACIENTE LO MÁS PRONTO POSIBLE.** A veces la familia lo confunde con embarazo

**EN EL CENTRO PINDA CORRESPONDIENTE SE LE HARÁN OTROS PROCEDIMIENTOS DE IMÁGENES: TC DE ABDOMEN Y PELVIS, ESTUDIO DE MARCADORES.**

Estudio de extensión para la buena etapificación: Rx Tórax, a veces TAC de tórax, estudio de AFP, sub unidad  $\beta$  de gonadotropina coriónica, Dehidrogenasa Láctica y otros más.



*Figura 133* HSJD

*Figura 133.* La ecografía demuestra en relación al ovario derecho una masa sólida con calcificación en su interior que proyecta sombra acústica, compatible con tumor ovárico.

### **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**



**Figuras 134,135 :** TC con cortes axial( derecha) y reconstrucción coronal ( izquierda) demuestra masa sólida con contenido líquido, sólido y cálcico compatible con teratoma maduro



**Figura 136**

El estudio patológico confirmó que se trataba de un teratoma maduro, que no necesita tratamiento con QT.

### ***PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO.***

Si la sospecha es fundada se debe hacer una biopsia para determinar la histopatología.

Si las imágenes demuestran que el tumor es resecable se debe realizar Cirugía con criterios oncológicos: debe ser un resección completa que incluya el ovario comprometido y eventualmente trompa de Falopio.

Después de la cirugía se realiza QT con los mismos esquemas que se usan en los tumores del testículo: protocolo MAKEI con ciclos de PEB y PEI los que se indicarán según la etapa FIGO en que se encuentra la paciente. En aquellos casos en que los marcadores tumorales se normalizan después de la cirugía no se usa QT.

Si la histología demuestra un teratoma maduro no se realiza QT y solo se controla con  $\alpha$ fetoproteínas que deben ser normales.

Se controla con imágenes y con los marcadores tumorales. En la casuística del PINDA se logró sobrevida en el 100% a 4 años. Influyó en este tan buen resultado que la mayoría de los pacientes estaban en etapa I y 2.

## TUMORES CÉLULAS GERMINALES EXTRAGONADALES Y EXTRACRANEANOS.

En Pediatría la localización más frecuente de este tipo de tumores es la región sacroxígea (TSCX) y la mayoría corresponden a teratomas maduros (grado 0) e inmaduros( grados 2 a 3) .La etapificación se realiza de acuerdo a la clasificación TNM( ver RMS).



**Figura 1.** Recién nacido con teratoma sacrococcígeo.

*Figura 137 ( bajada de Internet)*

Los TSCX son muy infrecuentes y generalmente congénitos y ya al nacer presentan una gran masa. La mayoría se diagnostican con ecografía fetal. Corresponden a teratomas asociados a tumor de saco vitelino y con menor frecuencia a coriocarcinoma y gonadoblastoma. También pueden tener elementos de neuroglia inmaduros. Una buena parte de ellos son de tipo maduro y solo son malignos en el 10% en el RN

El tratamiento principal es la Cirugía y si hay elementos de malignidad se trata con PEB y PEI según el esquema alemán MAKEI de acuerdo a la etapa.

Mientras mayor el niño mayor la frecuencia de malignidad. Hay que estudiar los marcadores: AFP y estudio de imágenes con RM para buscar compromiso del hueso y de la médula espinal. En estos casos se debe hacer QT preoperatoria. En el RN hay que adecuar las dosis y algunos agentes no deberían usarse (Bleomicina).

Otras localizaciones de los teratomas son el MEDIASTINO ANTERIOR que pueden asociarse a tumor de saco vitelino con AFP elevadas. o Beta Gonadotrofina y LDH elevados. El diagnóstico se plantea más tarde que los TSCX ya que no son visibles muchas veces son asintomáticos. Muchos son maduros. Se diagnostican casualmente al realizar Rx Tórax, o si crecen mucho pueden dar signos respiratorios: disnea, tos.

En la ICC-3 se clasifican como X 2: variedad de teratomas malignos tipo 2

## **XI Carcinomas epiteliales y melanomas malignos :**

Carcinoma adrenocortical ,tiroideo , nasofaríngeo, melanoma maligno,carcinoma de la piel,carcinoma mucoepidermoide,carcinoma glándulas salivales,carcinoma de apéndice,pulmón,timo, mama, cervicouterino, vejiga,ojo,,rinofarinx.

El más frecuente es el carcinoma tiroideo que debe sospecharse sihay aumento del tiroides duro y sin signos inflamatorios.La ecografía cervical da el diagnóstico. Se debe estudiar con TC,RM buscando metástasis.

## **XII. Otros T. misceláneos:**

T.estromal gastrointestinal, pancreatoblastoma, blastoma pulmonar,otras neoplasias mixtas y estromales, mesotelioma, y otros tumores mal definidos.

Tanto el grupo XI como el XII no se detallarán en este CUADERNO, ya que son muy poco frecuentes en la infancia y por lo tanto materia de textos especializados de Oncología Pediátrica.

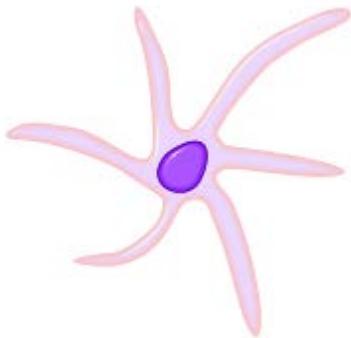
## HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS (HCL).

**Dr. Lautaro Vargas P.**

Es un conjunto de enfermedades en que se produce una proliferación histiocitaria cuya etiopatogenia no está dilucidada todavía. Se ha logrado establecer por estudios de inmuno histoquímica y de microscopía electrónica que la principal célula que prolifera es la célula de Langerhans (CL). La CL pertenece al sistema histiocítico macrofágico.

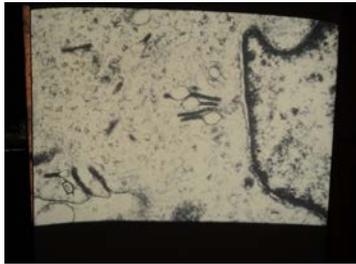
Anteriormente se habían descrito tres enfermedades separadamente: Granuloma Eosinófilo, Enfermedad de Hand Schüller Christian y Enfermedad de Abt Letterer Siwe. En 1953 Lichtenstein sugirió que estas tres entidades eran variedades de una sola patología y propuso el nombre de Histiocitosis X. En 1987 la Histiocytosis Society propone el nombre de HCL.

La CL o también llamada célula dendrítica por las prolongaciones que presenta es una célula que normalmente se encuentra en el estrato espinoso de la piel en un 2 a 3%. Ver figura 13 en la cual se ve un esquema de esta tan especial célula, (tomada de Internet). También se la observa en los epitelios de la mucosa orofaríngea, vaginal y bronquial. Se ha logrado establecer que es una célula que pertenece al sistema inmune de vigilancia de la piel. Fagocita cualquier antígeno desconocido (bacterias, alérgenos por ejemplo), migra por la vía linfática y presenta estos antígenos a linfocitos T de las zonas paracorticales de los ganglios. En microscopía electrónica presenta los corpúsculos de Bierbek que parecen raquetas de tenis (ver figura 138 )



*Figura 138*

HCL cuerpos de Bierbek Microscopía electrónica



*figura139*

En la HCL se produce una proliferación aberrante y exagerada, y en zonas inapropiadas, CLONAL PERO REACTIVA Y NO NEOPLÁSICA PARA LA MAYORÍA DE LOS AUTORES. Se produce liberación de diversas citoquinas lo que explica la formación de granulomas. Afecta e infiltra numerosos órganos.

LA HCL MULTISISTÉMICA EN QUE SE AFECTA LA FUNCIONALIDAD DEL ÓRGANO ENTRA EN LA CLASIFICACIÓN DE LAS NEOPLASIAS INFANTILES (ICCC-3) COMO II D (LINFOMAS LINFORRETICULARES). La HCL multisistémica con alteración funcional tiene riesgo vital y debe tratarse con QT e inmunosupresores. Se debe considerar una neoplasia maligna.

**¿CÓMO SOSPECHAR LA HCL?**

**Compromiso de la piel.**(60% en casuística del PINDA). Es un rash característico pápulo eritematoso descamativo y



seborreico

## Histiocitosis de células de Langerhans



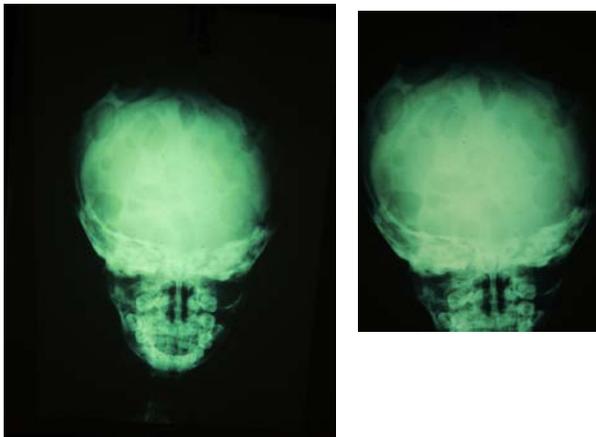
**Figuras 139,140**

**HSJD**

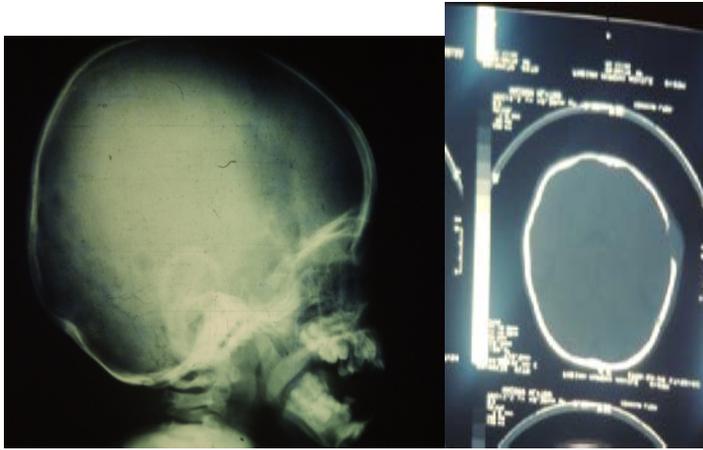
Si hay trombocitopenia aparecen petequias .Raro que aparezca como único síntoma ( ver figura 139,140 ) y se asocia a la forma multisistémica y afecta en especial a lactantes en tronco, cabeza, cuero cabelludo, axilas, detrás de las orejas.

**Compromiso óseo.** Es más frecuente y suele ser único o múltiple.

## HCL compromiso calota



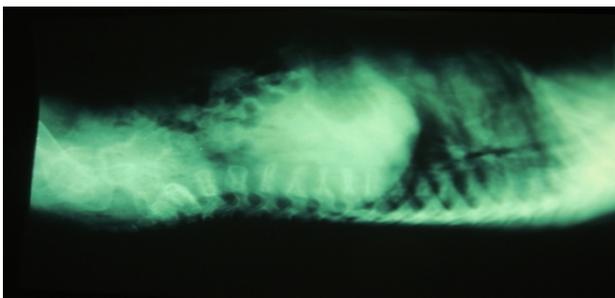
**Figuras 141,142 HSJD**



**Figuras 143, 144 HSJD**

En la figura 143 y en el TC de la 144 se ve claramente la imagen osteolítica. Generalmente si es único afecta preescolares o escolares: lo que antes se llamaba granuloma eosinófilo. Las lesiones son osteolíticas redondas y de margen bien marcado: cráneo, maxilares, costillas, cuerpos vertebrales. La evolución de las lesiones es muchas veces hacia la regresión espontánea y muchas veces es suficiente la inyección in situ de un corticoide para que la lesión se disuelva y el tejido óseo se regenere. La infiltración de la mucosa oral y de los maxilares produce dolor y desprendimiento de las piezas dentales que parecen estar sueltas o flotando en la mucosa. A veces es el odontólogo el primer profesional que ve estos casos. La Rx demuestra lesiones osteolíticas. La biopsia confirma el diagnóstico.

También se pueden afectar las vértebras que adoptan forma de vértebras de pescado y tienen el riesgo de fractura que puede comprometer la médula espinal ( ver figura 145)

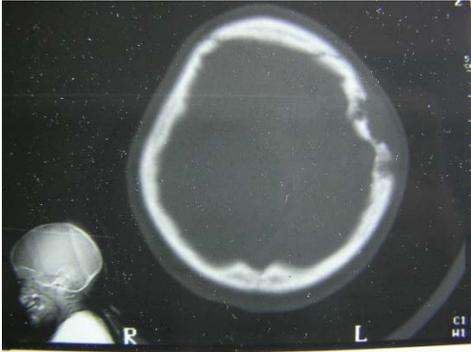


**Figura 145**



**Figura 146**

También puede comprometerse el peñasco, la mastoides. A veces se confunde con proceso inflamatorio infeccioso. La otorragia es un signo muy orientador. Recordar que el RMS también lo da. La biopsia y las imágenes dan el diagnóstico. La HCL erosiona el hueso, el RMS no. ( Figura 146) Casos estudiados en el HSJD.



*Figura 147 HSJD*

La figura 147 muestra claramente la imagen osteolítica en un caso del HSJD que fue tratado con curetaje.

**LESIONES SUBCUTÁNEAS.** Son frecuentes en el cuero cabelludo y a veces coexisten con las lesiones líticas de la calota.(figura 148)

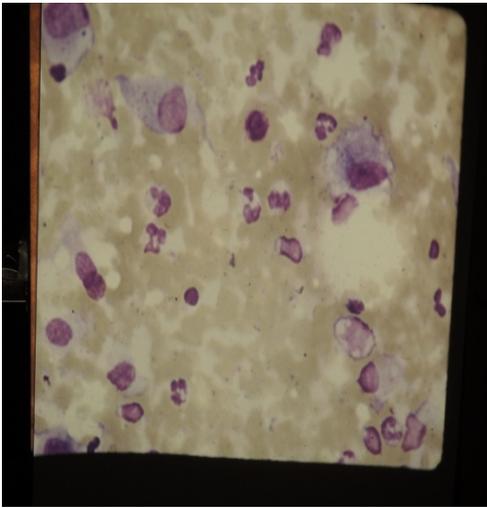


*Figura 148 HSJD*

**COMPROMISO SNC. DIABETES INSÍPIDA.** Es el compromiso extraóseo más frecuente y afecta el hipotálamo e hipófisis. En el PINDA se encontró en el 11%. En otras series hasta un 50%. Puede ser inicial o después de los otros compromisos. Los síntomas son de una

diabetes insípida de origen central. Con RM se puede evidenciar la infiltración pudiéndose confundir con tumores de células germinales. A veces se produce proptosis como sucedió en el niño mostrado en la figura 139. En algunos casos hay compromiso de la talla, signos de hipogonadismo, pubertad retrasada. Constituía lo que antes se denominaba síndrome de Hand Schüller Christian acompañándose de hígato esplenomegalia.

**COMPROMISO MULTISISTÉMICO Y FUNCIONAL** Puede haber FIEBRE, PÉRDIDA DE PESO, COMPROMISO DEL ESTADO GENERAL, usualmente se presenta en lactantes.

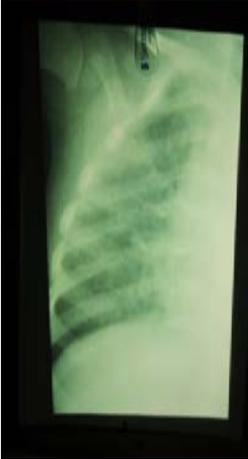


*Figura149HSJD*

En esta microfotografía se observan varias histiocitos tipo células de Langerhans en una biopsia de médula ósea.(figura 149 ). Es un signo de alto riesgo: ANEMIA, LEUCOPENIA Y TROMBOCITOPENIA.

**OTRO SIGNO DE MAL PRONÓSTICO ES EL COMPROMISO FUNCIONAL HEPÁTICO.**

**EL COMPROMISO PULMONAR ES TAMBIÉN GRAVE Y PUEDE PRODUCIR UN INTENSO *DISTRESS* RESPIRATORIO** .Estos lactantes constituían lo que antes se llamaba enfermedad de Abt Letterer Siwe y que tenían alta mortalidad. En el pulmón aparece un infiltrado micronodular tipo miliar o un infiltrado reticular tipo panal de abejas (figura 150)



**Figura 150 HSJD**

### **Pronóstico y Tratamiento.**

La confirmación del diagnóstico se realiza mediante una biopsia de piel, hueso, M.O. ESTUDIO INMUNOHISTOQUÍMICO PARA COMPROBAR EL ANTÍGENO CD 1. Anteriormente era necesario realizar estudio de microscopio electrónico buscando los corpúsculos de Bierbek.

En las variedades con lesión única puede intentarse tratamiento quirúrgico: curetaje o corticoides intralesional.

En aquellos casos con lesiones múltiples y en especial con compromiso funcional ( M.O e hígado) se debe realizar quimioterapia y/ tratamiento inmunosupresor. El PINDA aplica el protocolo de la Sociedad Internacional de la Histiocitosis.

La HCL se clasifica en la ICC-3 si hay compromiso funcional en el grupo II d: Miscelánea de Neoplasia linforeticular. La HCL monosistémica o multisistémica (multiostótica) no se codifica en la ICC-3 por no ser patología neoplásica.

# SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO

Dra. Mónica Varas P, Dr.Lautaro Vargas P

## **DEFINICIÓN**

El síndrome hemofagocítico (SHF) incluye numerosos cuadros de diversa etiología en los que se produce un trastorno inflamatorio cuya base es la proliferación aberrante del sistema macrofágico histiocitario de carácter benigno, pero que puede presentar un curso agudo que puede ser fatal. La actividad macrofágica de los histiocitos maduros se ejerce sobre las tres series hematopoyéticas lo que produce consecuencias y complicaciones graves: anemia, neutropenia, trombocitopenia, infecciones sobreagregadas.

## **LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA PRIMARIA FAMILIAR (LHFF)**

Es un cuadro muy infrecuente (1x50000 a30000 RN) y que la Sociedad de la Histiocitosis la clasifica como Histiocitosis de clase II. Existe en estos casos una historia familiar, antecedentes de consanguinidad. Es de herencia autosómica recesiva y se presenta antes de los dos años de edad. Hay un nivel bajo o ausente de los linfocitos "*natural killer*" y de los linfocitos citotóxicos de tipo T. Existe mutaciones de tres genes, uno de ellos es el *PRF1* que produce la proteína llamada *perforina*, que es esencial para la función de los linfocitos "*natural killer*". Al no existir la regulación que ejercen en la apoptosis se desata la proliferación del sistema macrofágico histiocítico con liberación de múltiples citoquinas. El tratamiento se basa en QT (etopósido), ciclosporina y/ o Ig ev que disminuya la respuesta inflamatoria descontrolada. La solución definitiva es el TPH alogénico. El cuadro clínico se caracteriza por hépatoesplenomegalia, fiebre, citopenias, hemofagocitosis en médula ósea, hígado, ganglios y ausencia de blastos. Alteraciones bioquímicas diversas que se describen más adelante. La mortalidad es alta.

## **SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO SECUNDARIO**

El cuadro clínico es muy similar al de la LHHF y desencadenada por infecciones, asociadas o no a patología hematológica maligna y/o enfermedades autoinmunes. (ver figura 151).

Las infecciones desencadenantes son varias: Virus de EB, virus herpes HHV8-V6, CMV, HIV y muchos más.

También se asocia a enfermedades malignas: LLA, Timomas, T.células germinales, Linfomas anaplásicos y otros. Enfermedades autoinmunes como la artritis idiopática juvenil (AIJ), ALGUNOS AUTORES LA DESCRIBEN APARTE COMO SÍNDROME DE ACTIVACIÓN MACROFÁGICA COMO COMPLICACIÓN DE LA AIJ.



**Figura 152**

## **FISIOPATOLOGÍA**

Los factores desencadenantes mencionados gatillan una reacción aberrante de proliferación de histiocitos que aumentan también su capacidad fagocítica así como también linfocitos tipo TH1. Producto de ello se producen citopenias por la

hemofagocitosis y junto con ello la liberación de citoquinas a través de la activación de la cascada de las citoquinas y liberación de radicales libres que dañan las células normales.

### **CUADRO CLÍNICO.**

La instalación de la sintomatología es abrupta y brusca. Se caracteriza por fiebre importante, compromiso del estado general, palidez, síntomas neurológicos, que no siempre están presentes,; irritabilidad, rigidez de nuca, hipo o hipertonia, convulsiones, parálisis de nervios craneales, ataxia, coma; hepatoesplenomegalia, adenopatías. Si no se trata la evolución puede ser fatal.

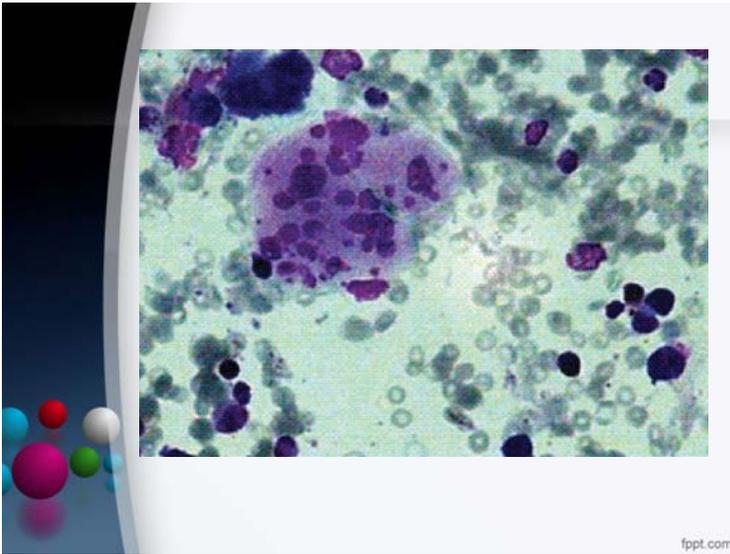
Los criterios diagnósticos son según la Histiocyte Society:

1. Fiebre >7 días
2. Hepatoesplenomegalia
3. Citopenias: a lo menos dos series. <9gHb, <1000 neutrófilos xmm<sup>3</sup>, trombocitopenia <100000.
4. Hemofagocitosis en MO, bazo, hígado
5. Hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia <1,5 g/L
6. Ferritina > 500 mcg/L
7. Ausencia actividad de los linfocitos "natural killer"
8. Aumento de CD25 soluble en el suero >2400 u/mL

Para el diagnóstico del SHF se requieren a lo menos 5 de los criterios y para realizar el diagnóstico de la LHistiocitosis hemofagocítica familiar el estudio de biología molecular.

También se observa aumento de la LDH, transaminasas, hiperbilirrubinemia. Si hay síntomas neurológicos existe pleocitosis moderada en base a linfocitos y niveles moderados de aumento de las proteínas.

En la MO puede encontrarse hemofagocitosis, ver figura 79 en el cual se ve un histiocito



fppt.com **Figura 153**

En la MO puede encontrarse hemofagocitosis, ver figura 153 en el cual se ve un histiocito con abundantes restos celulares fagocitados.

Estudios virales: Medición de la carga viral de VEB que es mayor que en la mononucleosis infecciosa.

Investigación de CMV y / VHH 8 Si lo hay se puede usar Foscarnet y/ o Ganciclovir asociado a etopósido.

Tratamiento. No se detallará ya que es una patología rara y que maneja el especialista.

Incluye suspender QT si se trata de una neoplasia. Uso de etopósido, Ig iv, ciclosporina, Ig antitimocito para controlar el fenómeno inflamatorio y la hiperreactividad de los histiocitos.

Hay otros raros síndromes que también se pueden asociar a un síndrome hemofagocítico: Chédiak -Higashi, Griscelli, síndrome linfoproliferativo ligado al sexo.

La activación macrofágica que se presenta a veces en la AJI es muy similar a lo descrito y generalmente es precedida por una infección viral o algún cambio mayor en el tratamiento. Se trata con corticoides y ciclosporina

# **ANEXOS AL CAPÍTULO DE TUMORES SÓLIDOS INFANTILES**

**Dr. Lautaro Vargas**

## **MASAS ABDOMINALES**

Una masa abdominal plantea siempre el problema de que se puede tratar de un tumor maligno. Sin embargo hay muchas causas benignas que también producen masas. De ahí la importancia del diagnóstico diferencial. Este tema está desarrollado en [www.minsal.cancerinfantil.cl](http://www.minsal.cancerinfantil.cl) y allí se busca manual ¿cómo sospechar un cáncer en un niño y como derivar? como también en [www.minsal.uvirtual.cl](http://www.minsal.uvirtual.cl) que está desarrollado como un curso de autoaprendizaje on line el que puede certificarse después de una evaluación.

Sin embargo delinaremos en esta guía algunos puntos esenciales por la importancia del tema, aun cuando pueda ser redundante.

Un punto importante es la ubicación de la masa: **RETROPERITONEAL O INTRAPERITONEAL, PÉLVICA.**

**SI LA MASA HACE CUERPO CON ALGÚN ÓRGANO: HÍGADO, RIÑÓN, BAZO.**

Un buen examen físico puede ayudar: signo del peloteo de una masa que este ubicada preferentemente en el flanco hace sospechar que se trata de una masa renal.

En una masa que aparentemente se origina en hipogastrio el tacto rectal es muy valioso para ubicar si es vesical o prostática u ovárica. También puede servir en el diagnóstico de un fecaloma.

Los exámenes radiológicos son muy valiosos no solo para la ubicación sino a veces para la determinación etiológica.

Así por ejemplo la RX SIMPLE DE ABDOMEN puede demostrar calcificaciones dentro de la masa. El neuroblastoma, el hepatoblastoma y los teratomas pueden tenerlas. También sirve para descartar una obstrucción intestinal, o diagnosticar un fecaloma.

La ECOTOMOGRAFÍA es un examen que tiene un gran impacto en el diagnóstico diferencial de una masa abdominal. Es sencillo de usar, es de bajo costo y está disponible en la mayoría de los servicios de urgencia y por supuesto en los hospitales del sistema público y es inocuo ya que no funciona con radiaciones. Sí, es operador dependiente.

Identifica el órgano (bazo, riñón, hígado),

Si es intraperitoneal: el tumor de Burkitt (T.Btt) es intraperitoneal y se origina, la mayoría de las veces en la zona íleocecal. El hepatoblastoma (Hp) es intraperitoneal, pero hace cuerpo con el hígado.

Si es retroperitoneal puede ser neuroblastoma, T.de Wilms (TW o un rabdomiosarcoma (RMS)

El TW hace cuerpo con el riñón. Muchos NB se originan en la glándula suprarrenal, pero no invaden el riñón.

También la ecotomografía indica la vascularidad de la masa. Sirve también para las masas pélvicas: vejiga, próstata, ovario.

El TC logra mayor precisión respecto del origen de la masa, de la extensión del tumor y sirve para la etapificación y muchas veces para determinar la resecabilidad de parte del cirujano. El NB abdominal tiene un signo característico: engloba los grandes vasos (cava y aorta). Cuando se ubica en mediastino siempre da aumento de volumen en el plano posterior. El NB puede presentar calcificaciones.

A continuación se insertan algunas tablas que clarifican el diagnóstico diferencial (tomadas del Manual Cómo sospechar un cáncer en el niño y como derivar)

## TABLA 18

### MASAS INTRAPERITONEALES

Benignas	Malignas
Fecaloma	Linfoma de Burkitt
Ovillo de ascaris	Linfoma no Hodgkin no Burkitt
Bezoares	Adenocarcinoma del colon
Duplicación intestinal	Carcinoide apendicular maligno
Leiomioma intestinal	
Invaginación intestinal	
Quistes mesentéricos	

La mayoría de las masas intraperitoneales de tipo maligno en el niño, corresponden a LINFOMA DE BURKITT y un considerable porcentaje consultan por dolor abdominal y síntomas de suboclusión e incluso invaginación intestinal. Otros pacientes presentan como primer síntoma una hemorragia intestinal. El adenocarcinoma del colon y el carcinoide apendicular maligno son muy raros en el niño.

EL ADENOCARCINOMA DEL COLON se expresa como una masa abdominal de consistencia firme. Se ve en niños mayores de 10-12 años y en adolescentes. Es asintomático en un comienzo de tal manera que el diagnóstico se realiza tardíamente y generalmente es una gran masa irresecable. La mayoría se origina en ciego y colon ascendente. Hay antecedente de HEMATOQUEZIA QUE ES UN SIGNO DE ALARMA. La ubicación más frecuente es la colorectal. Las metástasis son al peritoneo, ganglios mesentéricos, hígado, pulmón y cerebro. El pronóstico es malo por la tardanza en el diagnóstico.

Se clasifica en la ICC-3 como XI f 2.

EL CARCINOIDE APENDICULAR generalmente es benigno pero puede transformarse en maligno. Es bastante infrecuente. Se origina en las células argentínófilas células Kulchitsky que se encuentran en esófago, bronquios, intestino delgado y grueso, páncreas y ovario, pero la localización más frecuente es el apéndice y la mayoría de los tumores son benignos. A veces los primeros síntomas son producto de la secreción de serotonina que produce rubor y calor en la cara, diarrea, broncoespasmo, síntomas

vasomotores periféricos y cianosis, taquicardia. Es frecuente que se manifieste como un cuadro de apendicitis: dolor FID y síntomas de abdomen agudo. El diagnóstico se realiza al realizar la apendicetomía. Si la histopatología demuestra malignidad y el tumor es mayor de 2 cm debe realizarse hemicolectomía derecha y búsqueda de metástasis (hígado,pulmón) En la clasificación ICC-3 corresponde a XI f 3.

**TABLA 19**

**MASAS ABDOMINALES RETROPERITONEALES**

Órgano comprometido	BENIGNAS	MALIGNAS
<b>RIÑÓN</b>	Hidronefrosis	Wilms
	Riñón multicístico	otros tumores renales:
	Nefroma mesoblástico	rabdoide, sarcoma células claras
	Trombosis vena renal	carcinoma de células claras
<b>SUPRARRENAL</b>	Ganglioneuroma	Neuroblastoma
<b>OTROS</b>	Quistes pancreáticos	Fibrosarcoma
	Teratomas maduros	RMS y noRMS

La mayoría de las masas retroperitoneales se originan en el riñón, glándulas suprarrenales, ganglios simpáticos paravertebrales y tejidos blandos y músculos para vertebrales.

Las características semiológicas que permiten sospechar que una masa es retroperitoneal:

- La ubicación es más profunda
- No son movilizables ni por los movimientos respiratorios ni por el examinador con la palpación corriente
- Con la palpación bimanual se puede demostrar desplazamiento tipo peloteo lo que es propio de las masas renales

- Los tumores malignos tienen una consistencia firme muy distinta a otras masas benignas como la hidronefrosis o un riñón poliquístico por ejemplo.
- Los tumores no renales son de difícil diagnóstico y cuando se palpa una masa profunda ya están muy avanzados.

La imageneología es fundamental para precisar el diagnóstico: Ecotomografía que puede precisar una hidronefrosis, riñón poliquístico o quistes pancreáticos. La TC y/o la RM son exámenes fundamentales para el T. de Wilms y el NB. También el RMS retroperitoneal. Es necesario la biopsia quirúrgica para precisar el diagnóstico. Hay muchas variedades de SPB no RMS que también pueden originarse en el retroperitoneo: T. tritón, fibrosarcomas, T. de células pequeñas desmoplástico, etc.

### MASAS PELVIANAS

La evaluación clínica de una masa abdominal comprende también el tacto rectal y la palpación bimanual con el dedo índice en el recto del paciente. De esta manera se pueden evaluar mejor los tumores pelvianos. Los tumores ováricos se acompañan de dolor abdominal, náuseas y vómitos como también de fenómenos de pubertad precoz, hemorragia vaginal y son niñas mayores de 8 a 9 años. Los RMS se presentan a edades menores. Los RMS de vejiga y próstata dan disuria, polaquiuria y a veces constipación cuando son exofíticos y comprimen el recto. También se presenta hematuria macro o microscópica. Los teratocarcinomas tienen un marcador:  $\beta$  gonadotrofina. Los tumores testiculares abdominales tienen  $\alpha$  fetoproteínas elevadas.

### TABLA 19 MASA PÉLVICAS

ORIGEN	BENIGNO	MALIGNO
Ovario	Teratoma maduro	Teratocarcinoma Disgerminoma
Útero, vagina	Papiloma	Rabdomiosarcoma botroide
Vejiga	Leiomioma embrionario	Rabdomiosarcoma
Próstata		Rabdomiosarcoma

Tesículo abdominal (criptorquídea)		T. saco vitelino Carcinoma embrionario
Sacroccócix	Teratoma	Teratocarcinoma

Al igual que las otras masas abdominales son los exámenes de Ecotomografía, TC y RM los que precisarán el origen del tumor y la biopsia quirúrgica precisará edl diagnóstico histopatológico.

## MASAS MEDIASTINALES

Ocasionalmente en los Consultorios APS se solicita un Rx Tx que demuestra una masa mediastínica.

La presencia de una masa mediastínica en un niño plantea serios problemas. Alrededor de un 40% son de origen maligno Tanto por las dificultades diagnósticas y puesto que estas masas al crecer pueden ocasionar un síndrome de cava superior o síndrome mediastínico que constituye una emergencia. Al comprimirse la tráquea se puede producir tos, dificultad respiratoria, ingurgitación vasos venosos del cuello.

*Por todo lo anterior es mandatorio que el médico de consultorio envíe al paciente a un centro de la red PINDA.*

Las masas anteriores pueden corresponder a TERATOMAS ( maduros o inmaduros) o TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES EXTRAGONADALES ( la mayoría son malignos).

Pueden corresponder también a LEUCEMIA T o LINFOMA NO HODGKIN TIPO T, TIMOMAS (que también pueden ser malignos).

En el mediastino medio la mayoría de las masas corresponden a LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA TIPO T O LINFOMA NO HODGKIN LINFOBLÁSTICO TIPO T O LINFOMA DE HODGKIN. Las causas benignas más frecuentes son adenopatías secundarias a Bronconeumonias o a tuberculosis (complejo primario) o quistes broncogénicos.

En el mediastino posterior la principal causa maligna es el NEUROBLASTOMA, cuyo diagnóstico precoz es muy importante ya que el NB puede propagarse a la médula espinal a través del los agujeros de conjunción produciendo una complicación neurológica grave. Las causa benignas de masas posteriores son los quistes neuroentéricos, neurofibromas y la duplicación esofágica



Neuroblastoma mediastino posterior Figura 154

HSJD

## EMERGENCIAS EN ONCOLOGÍA

### SÍNDROME DE LISIS TUMORAL E HIPERLEUCOCITOSIS

La destrucción o necrosis tumoral por apoptosis espontánea o inducida por la QT en algunos tumores de crecimiento rápido puede producir alteraciones metabólicas muy graves. Se produce liberación de ácido úrico, potasio, fosfatos en cantidades que exceden la capacidad excretoria renal.

A consecuencia de lo anterior se puede producir:

**INSUFICIENCIA RENAL AGUDA**

**HIPERKALEMIA**

## **HIPERURICEMIA**

## **HIPERFOSFATEMIA**

## **HIPOCALCEMIA (secundaria a la hiperfosfatemia)**

### **¿EN QUÉ CONDICIONES SE PUEDE PRESENTAR?**

**LINFOMA DE BURKITT (LINFOMA NO HODGKIN DE CÉLULAS B MADURAS) con DHL muy alta.**

**LINFOMAS NO HODGKIN NO BURKITT CON ENFERMEDAD VOLUMINOSA Y DHL muy alta**

**LEUCEMIAS CON HIPERLEUCOCITOSIS > DE 100.000 BLASTOS POR MM3 : Leucemia linfoblástica aguda( LLA) con visceromegalia, masa mediastínica; Leucemia mieloide aguda (LMA) con hiperleucocitosis.**

**En cualquiera de estas condiciones hay que hacer prevención de este síndrome que puede presentarse antes del inicio del tratamiento y hasta 5 días después.**

**Todos estos pacientes deben ser internados en una UCC donde deben ser evaluados:**

**Uricemia, electrolitos plasmáticos (Na, K, Ca, Fosfatemia), creatinina, balance metabólico, diuresis, presión arterial. El chequeo de estos parámetros debe hacerse cada 6 horas.**

### **¿CÓMO PREVENIR?**

**Se debe instalar un catéter venoso central e iniciar:**

**Hiperhidratación con 3 L/m<sup>2</sup> día (máximo 4L). Suero glucosalino sin K.**

**Inhibidores de la xantinoxidasa, que impide la síntesis de ácido úrico, como allopurinol 100 mg/m<sup>2</sup> oral y si se puede conseguir rasburicasa para uso iv 100U/kg/día que es más efectiva y convierte el ácido úrico en alantoína que es más soluble.**

## **OTRAS MEDIDAS PARA TRATAR LAS COMPLICACIONES**

**Con estas medidas en la mayoría de los casos se pueden prevenir las complicaciones mencionadas. El chequeo bioquímico indicará si es necesario realizar otras acciones y la necesidad de intervención de un nefrólogo infantil. En raros casos hay que recurrir a la**

hemodiálisis. Los hematólogos son también necesarios para indicar la QT correspondiente y si la hiperleucocitosis no cede estar preparados para otras medidas: leucoferesis o exsanguíneotransusión especialmente en la LMA con > de 300 000 leucocitos x mm<sup>3</sup>, que no responde tan rápido como la LLA. La hiperleucocitosis puede complicarse de distress respiratorio por ectasia de los leucocitos en los capilares pulmonares y la liberación del contenido intracelular puede dañar los alveólos. Clínicamente se manifiesta como un distress respiratorio grave que produce hipoxemia e hipercapnia.

Las complicaciones hemorrágicas se presentan en LMA tipo M3 (leucemia promielocítica). Se pueden usar Tr de plaquetas que no aumentan la viscosidad y evitar en lo posible la Tr de GR que sí, la aumentan. Las hemorragias del SNC son las graves y temibles. Afortunadamente con el ATRA se puede controlar esta complicación que puede ser fatal: hemorragia cerebral.

## **SÍNDROME DE LA CAVA SUPERIOR**

Se denomina síndrome de la cava superior a un conjunto de signos y síntomas derivados de la compresión de las paredes de la cava superior por alguna masa mediastínica anterior o media ( ver masas mediastinales) las que si siguen creciendo pueden producir obstrucción de la tráquea.

Los síntomas incluyen tos, disnea, dolor torácico, ortopnea. Ansiedad, confusión, alteraciones visuales y a veces síncope. La posición supina agrava los síntomas lo que progresan rápidamente.

Los signos al examen físico son: edema facial, quemosis, pletora y luego cianosis de la cara, cuello, ingurgitación de las venas del cuello, diaforesis, sibilancias, estridor, disnea

Todo ello hace sospechar una dificultad del retorno venoso de la cava superior y/o una obstrucción traqueal.

Ante la evidencia de la presencia de este síndrome es perentorio realizar Rx Tx o TC del tórax y una derivación a un centro PINDA

Las causas están descritas en la sección masas mediastínicas.

Además de los exámenes radiológicos ayudan el hemograma y el mielograma que permiten el diagnóstico de leucemias. Si se trata de linfomas es necesario certificar el diagnóstico que muchas veces se obtiene encontrando una adenopatía cervical o

supraclavicular. La anestesia general o sedación profunda es muy riesgosa y hay que planificarla con un equipamiento y especialistas adecuados en una UCC.

Algunas masas mediastínicas asociadas a tumores pueden producir

## **TAMPONAMIENTO PERICÁRDICO**

En este síndrome hay dolor precordial, hipotensión, disminución ruidos cardíacos, disnea, pulso paradojal. La Rx Tx realiza el diagnóstico. El paciente debe internarse en una UCC para realizar aspiración del líquido pericárdico y establecer el diagnóstico para aplicar un tratamiento etiológico.

## **DERRAME PLEURAL**

Cuando se produce un derrame intenso también puede constituir una emergencia oncológica. Ocasionalmente un Linfoma No Hodgkin, sarcoma de partes blandas, neuroblastoma pueden ocasionarlo. La presencia de un líquido hemorrágico plantea una causa maligna y descarta un derrame de tipo infeccioso

## **COMPRESIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL**

Puede presentarse por 1) compresión tumoral: neuroblastoma a través de invasión de un tumor paraespinal a través de los forámenes intervertebrales; tumor de la propia médula espinal

2) Aplastamiento vertebral por alguna metástasis de un cuerpo vertebral( diversos tumores( tumores células germinales, Wilms, T. de Ewing, Osteosarcoma, Sarcoma de partes blandas, etc., raros casos de HCL

3) Siembra tumoral del LCR de T.SNC (plexo coroideo, meduloblastomas, ependimomas, etc).

El cuadro clínico destaca por aparición brusca de paresias o paraparesia de extremidades inferiores, dolor radicular o de columna lumbar, alteraciones sensoriales, síntomas de vejiga neurogénica.

Frente a la sospecha de esta condición hay que derivar, realizar estudios de imágenes: RM, interconsulta con neurólogos Y/ o neurocirujanos y por supuesto oncólogos para averiguar la etiología y planificar conducta terapéutica.

Hay muchas otras emergencias que son materia de los especialistas y no se detallarán:

## COMPLICACIONES DE LA QT:

L asparaginasa (pancreatitis, hemorragia cerebral), corticoides (psicosis, diabetes), neutropenia febril, tiflitis, enterocolitis necrotizante , etc.

## NEUTROPENIA FEBRIL.

Las complicaciones infecciosas del cáncer *per se* y/o inducidas por el tratamiento , especialmente la QT son bastante frecuentes y una buena parte de ellas constituyen una emergencia oncológica que hay que enfrentar con prontitud.

Esta breve reseña está basada en el consenso que se alcanzó en la Soc. Chilena de Infectología, Sociedad Chilena de Hematología, los programa PINDA y PANDA del Minsal.

Ver: Santolaya M.E., Rabagliati R et al. Rev, Chi. Infect. 2009; 22(supl2) 79. y del

PROTOCOLO del MINSAL 2009 PARA EL MANEJO DE PACIENTES ONCOLÓGICOS CON NEUTROPENIA Y FIEBRE editado por Dras Carmen Salgado y Marcela Zubieta.

Periódicamente se actualizan y modifican los esquemas que se comunican oportunamente a los diferentes centros que a su vez deben adecuarlos a la realidad microbiológica del Hospital.

En la década del 60 ya se hizo evidente que la intensidad y la duración de la neutropenia eran factores de alto riesgo para la emergencia de una complicación infecciosa grave en los pacientes de cáncer.

Bodey en 1966 fijó con mucho acierto la cifra de alarma del Recuento Absoluto de Neutrófilos en 500 xmm<sup>3</sup>, la cual todavía sigue vigente ( RAN = BACILIFORMES +NEUTRÓFILOS SEGMENTADOS). La cifra baja normal de neutrófilos está entre 1600 y 1800. Cifras menores a 1500 indican neutropenia.

La mortalidad por sepsis a Gram negativos alcanzaba al 80% en la década de los 70.

Pizzo y col en 1986 y otro autores simultáneamente demostraron la eficacia del tratamiento antibiótico empírico (antes de tener resultados microbiológicos) en pacientes con fiebre alta y un RAN <de 500.

En un comienzo predominaban los gérmenes Gram negativos. Los estudios de los años 90 y posteriores han demostrado el predominio de los gram positivos y las enterobacterias. El *staphylococcus coagulasa negativa* registra un aumento de la incidencia coincidiendo con el mayor uso de catéteres venosos centrales. También últimamente han aparecido las infecciones fúngicas que aparecen en los pacientes de neutropenia profunda y prolongada. Inicialmente el riesgo de infección fúngica es solo de un 5% En un estudio de 445 episodio en 247 pacientes con neutropenia prolongada se encontraron 41 episodios de infección micótica profunda:9%(0.9% demostrada,5,2% probable y 3,1% posible). Los principales hongos fueron *candida spp*, *Aspergillus spp*, y otros menos frecuentes.

En estos pacientes no se logra demostrar foco ni etiología en 1/3 de los casos (fiebre de origen desconocido), en otro tercio se encuentra el foco pero no se logra identificar el germen y finalmente en otro tercio es posible identificar el agente responsable de la infección.

También es necesario tener en cuenta las infecciones virales sobre todo estacionales. Se conoce además que algunas infecciones virales se reactivan como el virus de *herpes simple* y *varicela zóster*. El *citomegalo virus* juega un rol menor con QT tradicionales.

El grupo del PINDA liderado por Dra. Santolaya ha realizado numerosos y valiosos estudios y ha podido establecer y categorizar los riesgos de las neutropenias:

**Alta riesgo de infección bacteriana invasora:**

- Paciente en recaída de leucemia
- Leucemia mieloide aguda
- Leucemia linfoblástica de alto riesgo
- Neuroblastoma etapa IV
- Linfoma de Burkitt y células grandes
- Recaída de tumor sólido
- PCR de ingreso igual o mayor de 90mg/L
- Ascenso de la PCR a más de 90 mg/L en <de 24h
- Hipotensión al ingreso ( < al percentil 5 para la edad)
- Recuento de plaquetas <5000xmm<sup>3</sup>
- 7 o menos días del último ciclo de QT

Se debe instruir a todo paciente nuevo que debe acudir sin demora al centro PINDA en el que se controla por un cáncer:

**SI EL PACIENTE ESTÁ CON FIEBRE MAYOR DE 38,5 ° AXILAR EN UNA TOMA O 38° EN DOS TOMAS SEPARADAS POR UNA HORA DEBE**

**ACUDIR DE INMEDIATO AL CENTRO EN QUE SE LE TRATA PARA SER EVALUADO Y HOSPITALIZADO SI SE DEMUESTRA QUE TIENE UN RAN <DE 500 NEUTRÓFILOS X MM3.**

**LA EVALUACIÓN CONSISTE EN UN EXAMEN FÍSICO COMPLETO: CAVIDAD ORAL, ZONA PERIANAL Y GENITAL, ZONA DE IMPLANTE Y TRAYECTO SUBCUTÁNEO DEL CATÉTER**

No entraremos en detalle del manejo hospitalario y de los esquemas terapéuticos de antibióticos ya que es un tema del oncólogo y/o residente del Centro PINDA.

La GUÍA CLÍNICA-PROTOCOLO TIENE TODOS LOS DETALLES: medidas de enfermería, exámenes a tomar, controles a realizar y esquemas de antibióticos según riesgo y algoritmo a seguir de acuerdo a la evolución clínica, hallazgos bacteriológicos, y ajustes que es necesario realizar

Solo reseñaremos que si la neutropenia febril es de riesgo alto hay que combinar una cefalosporina que tenga efecto antipseudomona más un antibiótico anti gram- como amikacina. Si hay sospecha de una infección del catéter se debe agregar vancomicina.

En las neutropenia de bajo riesgo ceftriaxona + amikacina .Si hay respuesta favorable la tendencia es dar el alta hospitalaria y se sigue con tratamiento oral: amoxicilina+ ácido clavulánico o cefuroxima o ciprofloxacino.

## **SEGUIMIENTO ONCOLÓGICO Y SECUELAS**

Una vez finalizado el tratamiento los niños entran a un protocolo de seguimiento para pesquisar secuelas (retraso crecimiento, hipotiroidismo, etc.) y también para pesquisar precozmente la aparición de una recaída. Además se debe apoyar psicológicamente al

niño y su familia que se sienten desprotegidos al haber interrumpido el tratamiento. Los controles son más seguidos los dos primeros años y luego se van distanciando.

Hay que calmar a las familias que tienen mucho miedo a la recaída, lo que algunos autores han denominado "síndrome de Damocles" un cortesano que halagaba mucho al rey Dionisio II de Siracusa quien en una ocasión le propuso sentarse en el trono. Con sorpresa Damocles se dió cuenta que sobre el trono pendía una poderosa espada que estaba sujeta por un pelo de la cola de un caballo.

El control dura por lo menos cuando se cumplan 10 años de remisión completa y /o cuando cumplan 18-20 años de edad. Cuando entran a seguimiento a los niños y familia se les entrega un libro de apoyo que titulamos "Dejé atrás el cáncer", de carácter multiautorial editado por Dra. Anette Becker y Dr. Lautaro Vargas.

Actualmente aproximadamente el 70 a 75% de los niños logran sobrevivir al cáncer con una calidad de vida aceptable en un gran porcentaje. Se calcula que 1 de 700 adultos jóvenes es un sobreviviente de cáncer.

Hay estudios a largo plazo que demuestran efectos tardíos de los tratamientos especialmente en aquellos que recibieron RT y QT intensiva: cardiopatías, accidentes vasculares SNC ( antecedente de RT SNC), segundo cáncer por lo cual la curva de sobrevida total resulta inferior a la de la población general.

En nuestra experiencia a mediano plazo, la secuela de mayor frecuencia es la obesidad por uso de corticoides inicial y la sobreprotección familiar en niños prepúberes.

Los T. que quedan con mayor número de secuelas son los T.SNC : esfera cognitiva, marcha atáxica, alopecia, retraso crecimiento( se puede corregir con hormona de crecimiento), alteraciones motoras, problemas auditivos, problemas endocrinológicos: hipotiroidismo, hipogonadismo, maduración sexual retardada.( se pueden corregir con reemplazo hormonal en algunos casos) Algunos Retinoblastomas bilaterales quedan ciegos por la enucleación bilateral ( ahora con la QT por la oftálmica se están salvando de la ceguera la gran mayoría de estos casos) y otros con disminución de la agudeza visual.

Otros pacientes que reciben Cisplatino o similares quedan con hipoacusia.

También por efectos de la RT presentan alteraciones cosméticas, hipotiroidismo, fibrosis pulmonar, retraso de crecimiento. Se debe realizar estudio tiroideo a todos los niños que recibieron RT del cuello y/o fosas supraclaviculares lo que se realiza en el linfoma de Hodgkin ( RT en manto).

También a todos los niños que recibieron QT con antraciclinas: Adriamicina (Doxorubicina) o Daunoblastina deben ser chequeados desde el punto de vista cardiológico( ecocardiograma y electrocardiograma). Aunque los nuevos protocolos utilizan estas drogas por debajo del umbral reconocido como riesgo de alteraciones cardíacas( dosis acumulativa de 300 mg/m<sup>2</sup>).

Algunos casos de Ewing u Osteosarcoma necesitan amputaciones.

Las bridas peritoneales son otra complicación o secuela de la cirugía.

Después de la RT terapéutica o profiláctica algunos niños hacen un 2º tumor. En los pacientes mujeres con LH pueden hacer cáncer de mama.

Los pacientes con RB que reciben RT pueden hacer osteosarcoma.

Algunos presentan stress post traumático y síntomas de ansiedad y/o depresión, temor a la recaída (síndrome de Damocles). La mayoría resuelve estos problemas con ayuda o por sí solos. De acuerdo al mayor o menor grado de resiliencia que presentan los niños.

Si los problemas subsisten deben recibir apoyo psicológico y/o de psiquiatra infantil.

La educación en general no se interrumpe en la mayoría por la existencia de escuelas intrahospitalarias y en muchos casos tampoco pierden años lectivos y pueden reintegrarse a la escuela original con sus mismos compañeros. Son escasísimos los casos que presentan pánico escolar. Numerosos sobrevivientes han obtenido títulos profesionales o técnicos y han logrado una autonomía completa. La fertilidad, si la QT y la RT se realizan antes de la pubertad, no se ve comprometida. Tenemos muchos sobrevivientes (mujeres y hombres) que han tenido hijos normales .Hemos tenido muchos embarazos en adolescentes, problema que por lo demás es nacional así como la obesidad.

En todos los casos se les recomienda una vida saludable, evitar riesgos, tabaco, VIH y otras infecciones por vía sexual, comida con exceso de grasas, ejercicio, exposición al sol y/ o uso de protectores solares, disminuir obesidad, control médico preventivo, mamografías y Papanicolau en las mujeres. Vacunación contra el virus del papiloma humano.

En aquellos casos en que la sospecha de recaída es alta o tienen algún problema médico especial se transfieren a médico oncólogo de adultos. La mayoría se transfieren a médico general, pero advirtiéndoles que deben mostrar la epicrisis oncológica que se les da cuando finaliza el seguimiento oncológico pediátrico.

Con el objeto de que no sigan con el temor del cáncer se les repite con mucho énfasis que se curaron del cáncer y que deben considerarse como personas normales, pero que cumplan con las recomendaciones.

## **CASOS CLÍNICOS REALES ESTUDIADOS Y RESUELTOS EN ONCOLOGÍA PINDA HSJD.**

Si Ud. ha leído los cuadernos y ha asistido al módulo guía y más aun si ha realizado una pasada por la Unidad de Hémato-Oncología debe haber adquirido la competencia para resolver los casos que se presentan a continuación. Deseable un comentario clínico de cada caso. Si tiene dudas consulte la bibliografía recomendada.

**CASO 1º** Escolar de 14 años con fiebre intermitente de 1 mes de evolución. Presenta además dolor fosa lumbar izquierda. Relata además la aparición de un aumento de volumen en la región inguinocrural izquierda no dolorosa que ha aumentado lentamente de tamaño de alrededor de 2 semanas de evolución. No tiene antecedentes de rasguños o heridas en las extremidades.

A la palpación la masa tiene aproximadamente 4 x 3 x 2 cm sin signos inflamatorios de consistencia firme y poco movable. Se le solicita en primer lugar un hemograma que da los siguientes datos:

**GR 3,3 x 10<sup>9</sup>/L**

**Hto 28%**

**Hb 9,2g/dL**

**CHCM 34**

**VCM 85 fL**

**Reticulocitos 1%**

**Anisocitosis ++**

**Leucocitos 8x10x2uL**

**Eo7,Bac7, Seg 60, Linf 28, Mon 3**

**Plaquetas 250x10x3/L**

**VHS 95 mm/h**

**¿Qué tipo de anemia presenta el paciente?**

**¿Qué diagnósticos sospecharía? ¿Qué otros exámenes solicita?**

**CASO 2. Preescolar sexo femenino de 5 años 11 meses. No presenta antecedentes familiares ni mórbidos de importancia.**

**Consultó en varias ocasiones en Consultorio de Peñaflores por dolores en articulaciones diversas sin signos inflamatorios. Se interpreta que eran motivadas por pequeños traumatismos.**

**Afectaron rodillas, codos y tobillos en forma migratoria. Se le indicó paracetamol. Después de 1 mes y dos semanas comienza a presentar fiebre objetivada hasta de 38,5°. El médico de APS decide enviarla a Reumatología del H S J D con diagnóstico de probable Artritis Reumatoidea.**

**La reumatóloga la encuentra pálida sin otros signos semiológicos patológicos y le solicita un hemograma.**

**Después de seguir el Módulo de Hémato-Oncología**

**¿Qué piensa que se encontró en el hemograma?**

**¿Qué diagnósticos formularía?**

**Caso N° 3.**

- **Escolar de 9 años que había presentado episodio de dolor abdominal y vómitos de dos días que pasa espontáneamente en tercera semana de abril del 2005. Nuevamente presenta el mismo cuadro el 05/05/2005 por lo cual se hospitaliza en HFB. En el examen físico se le encuentra una masa que ocupa hipocondrio derecho y se prolonga al epigastrio. Se le practica una ecografía que demuestra una masa de 5x5x3 cm. Se realiza al día siguiente un TAC que demuestra una masa que nace de la región íleocecal y llega al colón transversal. Esta masa provoca una invaginación intestinal.**

**Con estos antecedentes ¿Qué hipótesis plantea?**

**¿Qué conducta tomaría?**

- **Caso N° 4. Escolar de 15 años en control durante 9 años en Poli de Seguimiento de Oncología Había sido tratado por una leucemia aguda mieloide M3 Acude antes de su citación anual por presentar fiebre 5 días, equimosis, petequias, CEG**

**¿Qué diagnóstico sospecha?**

- **Caso N° 5**

**Escolar de 13 años sin antecedentes mórbidos de importancia. El 15/12/2009 se cae desde una altura de 80cm.No perdió la conciencia ni sufrió ningún daño ni se golpeó la cabeza, pero después presentó cefalea leve de 1 día de duración que cede con paracetamol. 7 días después presenta cefalea occipital intensa que cede parcialmente al paracetamol. Evoluciona días después vómitos y diplopía por estrabismo posteriormente con persistencia de la cefalea que se torna holocránea que no se calma con el paracetamol. Presentaba además algunos vómitos**

- Consulta en reiteradas ocasiones en atención primaria y servicios de urgencia, siendo finalmente, tras dos meses de evolución es derivado al Policlínico de Oftalmología del HSJD para descartar un vicio de refracción.
- ¿Qué cree Ud. que le encontró el oftalmólogo?
- ¿Cómo seguiría la exploración clínica?

#### Caso Nº 6

N.K.J sexo femenino. 3 años. Paciente sin antecedentes mórbidos de importancia. Había sido controlada por pediatra hacía un mes. Al bañarla la mamá le nota un bulto en el abdomen no doloroso. Su marido, que es pediatra, comprueba una masa en flanco izquierdo. Se contacta con cirujano infantil quien le solicita exámenes e interconsulta a equipo oncológico.

¿Qué exámenes le pidieron los oncólogos?, ¿Pensando en qué?

#### Caso Nº 7

Escolar de 8 años que estaba decaído hacía varios días y estaba pálido y con dificultad para respirar y desde dos días antes fiebre y el día en que consulta se había agregado tos.

- Consultan en una Clínica. El pediatra le solicita un hemograma ya que comprueba una importante palidez y también le solicita una Rx de Tórax y otros exámenes.
- Hto 25%
- Hb 8g/dL
- L 28000, Plaquetas 35000

## Posibilidades diagnósticas

### Caso N° 8

- Lactante de 1 año 7 meses sin antecedentes mórbidos de importancia. comienza con deposiciones líquidas durante dos días. Consulta en H Peñaflores donde se le indica Rehsal 60 y furoxona por 5 días. Las deposiciones no tenían mucosidades ni sangre y con una frecuencia de 4 a 5 veces. Se agregan vómitos profusos al 4º día. Se ensucia entero y la madre lo baña y le nota una “pelota” en la región baja del abdomen.
- Lo lleva nuevamente el 18 /10/2004 al SUI de Peñaflores y es derivado al SUI del HFB. En este Servicio se realiza un fleet enema que da salida a deposiciones disgregadas en moderada cantidad. El médico había interpretado la masa como fecaloma.

Según la mamá se le iba a repetir el enema a lo que se niega e insiste que se investigue la masa por exámenes radiológicos.

- Realizan una Ecografía que demuestra una masa pelviana sólida. ¿Neuroblastoma?
- Se deriva al HSJD. El residente encuentra al lactante bien hidratado y perfundido, con abdomen blando, depresible, no distendido, sin hepatomegalia ni esplenomegalia. Palpa una masa en FID e hipocondrio. Adenopatías inguinales pequeñas y bilaterales.
- En el HSJD se realiza una nueva ECO abdominal y un TC.
- 
- ¿Qué diagnóstico permitieron fundamentar los exámenes?

**CASO 9****VGS. SEXO FEMENINO, 5 AÑOS**

- Paciente de 5 años, previamente sana que en noviembre del 2000 comienza con cefalea holocránea. Consulta en varias oportunidades. Por insistencia de la madre se la envía a neurólogo quien califica la cefalea de funcional. Semanas después aparecen vómitos e hipersomnia y decaimiento. Consultó en varias ocasiones en atención primaria y en SUI donde le dan tratamientos sintomáticos paracetamol
- A fines de diciembre la cefalea y los vómitos se acentúan
- Apareciendo alteración de la marcha, en ocasiones se caía al suelo. Acude por iniciativa propia al Instituto de Neurocirugía el 5 de enero 2001.
- Se hospitaliza.

¿Cuál sería su diagnóstico?

**CASO 10.**

- Escolar de 14 años que presentó sensación febril no cuantificada de 1 mes de evolución. Se acompañaba de mareos y palidez. Consulta en APS donde le dan Fe oral. Siguió igual y un día presenta dolor precordial, fiebre alta y una lipotimia. Lo llevan al SUI del H. FB donde le objetivan 38,9º y comprueban palidez importante. Le practican un perfil hematológico:
- Hto 24%
- Hb 8,1g/dL
- Leucocitos 2700
- Plaquetas 323000
- Lo trasladan al HSHD el 16/04/2004

¿Cuales son las hipótesis diagnósticas?

**CASO Nº 11**

- **E.C.S 2 años 7 meses sexo masculino. Isla de Maipo.**
- **Preescolar quien a la edad de un año la mamá le nota una mancha rara como luz en la pupila derecha. La lleva en tres ocasiones al médico de atención primaria quien no le da importancia ni lo refiere a especialista.**
- **A los 2 años 5 meses la mamá le nota que se le desvía el ojo derecho en el cual seguía presentando una mancha de color variable café y verde. Esta vez es derivado a Oftalmología del HSJD.**

**¿Cuál es el diagnóstico probable?**

**CASO 12**

**CCC, sexo fem. Ingres a Onco a la edad de 7 años 7 mesesel 04/06/1998.**

**Dio el antecedente de haber presentado hematuria desde hace varios meses. La mamá se había dado en cuenta en marzo que tenía algo raro en el abdomen. Acude al Consultorio donde le solicitan una ecografía y otros exámenes que por motivos económicos no pudieron realizar. Desde mayo la niña notaba tener algo pesado en el hemiabdomen superior que le hacía difícil las clases de gimnasia. La profesora llama a la mamá porque ella le encontró una masa en el abdomen. La vuelven a llevar al Poli de Curacaví desde donde la envían de urgencia con diagnóstico de tumor abdominal al HSJD. En Onco se comprueba una gran masa que ocupaba todo el hipocondrio derecho y hemibadomen derecho pero cruzaba la línea media. Medía desde el apéndice xifoides hasta por debajo del ombligo 15 cm.La consistencia estaba muy aumentada.**

**¿Cuál es su diagnóstico?**

**CASO N13.**

Escolar de 11 años sexo femenino que comenzó con dolor en la espalda que fue aumentando progresivamente. Vivía en 6<sup>o</sup> región en el campo. Consultó varias veces y se atribuyó a un traumatismo. Como el aumento de volumen seguía la llevan a Rancagua donde la refieren a traumatólogo con hora par un mes después. Después de la consulta el traumatólogo la deriva al H.Traumatológico desde donde la derivan al HSJD. Habían pasado 5 meses. La masa era voluminosa + de 6 cm ,dolía y tenía algo de eritema y calor local.

¿Cuál es su diagnóstico?

**CASO 14**

Niña de 9 años con dolor región lumbar y con debilidad muscular de ambas extremidades inferiores, incontinencia urinaria de 1 mes de evolución. Tenía además constipación. Necesitaba enemas

Se le palpaba la vejiga llena. Presentaba un importante compromiso del estado general. Al vaciar la vejiga por sondeo se logra palpar una masa dura profunda.

Se practica una TC

¿Qué diagnóstico plantea para fundamentar el TC?

**CASO 15**

- **R.G.D 12 años edad sexo M. 3 meses de aumento de volumen testicular izquierdo. No presentaba dolor, ni signos inflamatorios. Sin problemas anteriores. Fue visto por médico del colegio quien le pidió una Eco testicular. Lo derivó a Urología del HFB el 15 /11/ 2005 siendo evaluado el 29/12/2005 derivándolo a Onco Infantil del HSJD**

**¿Qué diagnóstico se plantearon ?**

## **BIBLIOGRAFÍA**

***PARA SABER MÁS se recomiendan los siguientes textos. Si se quiere investigar con mayor profundidad tendría que buscar revistas especializadas:***

- 1. Altman & Schwartz. Malignancy in infants, childhood, adolescence. Saunders, 1983**
- 2. Altman A. Supportive Care of Children with Cancer. The John Hopkins University Press, 2004**
- 3. Bailey S., Skinner R. Pediatric Haematology and Oncology, Oxford University Press. 2010 John Hopkins University Press. Baltimore, 2004.**
- 4. Becker A., Vargas L. Deje atrás el cáncer. Una guía para el futuro. Fundación Niño y Cáncer, 2004.**
- 5. Fisher M., Brain Tumor 120-121, en Schwatz The 5 minute Pediatric Consult Lippincot, 2006.**
- 6. Lanzkowski Ph. Manual of Pediatric Hematology ad Oncology Elsevier, 4º edición, 2005**

7. Meneghello J., Paris E., Sánchez I., Beltramino D., Copto A. . **Pediatría. 6ª edición** Editorial Panamericana, Buenos Aires, 2013
8. MINSAL. **Protocolos de estudio y tratamiento de los diferentes tumores infantiles 7.** Nathan and Oski's Pediatric Hematology
9. MINSAL. **Informe del RENC I sobre el quiquenio 2007-2011. Por publicar**
10. Osorio G. **Hematología. Diagnóstico y terapéutica. Mediterráneo, Santiago, 2008**
11. Paganini H., Santolaya M.E. et al **Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Rev. Chil. Infect. 2011(1):10-38**
12. Palomo. I., Pereira J., Palma J. **Hematología: fisiopatología, diagnóstico Serie Libros e-books .Universidad de Talca. 2009**
13. Pinkerton R., Plowman P., Peters R. **Pediatric Oncology Arnold,, 2004.**
14. Pizzo Ph., Poplack D., **Principles and Practice of Pediatric Oncology. Lippincott Co. 4ª edición, 2002**
15. Salgado C., Zubieta M., et **Protocolo de Neutropenia Febril 2012**
16. Santolaya M.E., Rabagliatti R. et al. **Consenso: Manejo racional del paciente con cáncer y neutropenia febril. Rev. Chil. Infect. 2005:22(2); 79**
17. Sierrasumaga L. et al. **Oncología Pediátrica. Interamericana-Mc Grow-Hill**
18. Steliarova-Foucher F., Stiller C., Lacour B., Kaalsh P. **International Classification of Infant Cancer, Cancer 103:1457-1467, 2005**
19. Varas M. **Curso on line autogestionado MINSAL Cuándo sospechar un cáncer [www.minsal.uvirtual.cl](http://www.minsal.uvirtual.cl),**
20. Vargas L. (editor). **MINSAL Cuándo sospechar un cáncer en el niño y como derivar 4ª edición, 2010 [www.minsal.cancerinfantil.cl](http://www.minsal.cancerinfantil.cl)**
21. Vargas L. (editor) **MINSAL Cáncer en el Niño 2000 [www.minsal.cl](http://www.minsal.cl)**
22. Vargas L., Rona E. **Cáncer en el niño. Un desafío y una esperanza. Caminosan 1998**

## **Créditos fotográficos.**

Las diferentes fotos de pacientes pertenecen al archivo personal del Dr. Lautaro Vargas y cuentan con el consentimiento de los padres. La mayoría de las fotos de imágenes radiológicas son del archivo de la Dra. Georgette Pose ( HSJD y Clínica Alemana). Las fotos de la intervención de Wilms así como de los pacientes con osteosarcoma fueron cedidas gentilmente por Dr. Renato Acuña y Dr. Juan Quintana respectivamente. Los esquemas sobre el PINDA y sus resultados fueron cedidos gentilmente por Dra. Myriam Campbell. Una tabla del capítulo de LNH es cortesía de Dra. Carmen Salgado.

Otras fotos fueron subidas de Internet que no tienen restricción.

Este cuaderno-guía es material docente con información básica para pediatras generales en formación. Se describen las principales características epidemiológicas y clínicas de los T. más frecuentes.

El propósito principal de la guía es dar a conocer las bases del diagnóstico de los tumores malignos del niño más frecuentes así como del pronóstico que tienen en nuestro país. Se pretende que los pediatras deriven los casos sospechosos de cáncer en forma oportuna a un Centro PINDA o algún centro privado acreditado.

## **ROL DEL PEDIATRA GENERAL, RESIDENTE BECARIO EN LOS TRASTORNOS NO MALIGNOS DE LA HEMOSTASIA Y DE LOS LEUCOCITOS.**

### ***COMPETENCIAS QUE UN BECARIO- RESIDENTE DEBE ADQUIRIR AL FINAL DEL MÓDULO Y DE LA PASANTÍA POR HEMATOLOGÍA-ONCOLOGÍA.***

**1 PLANTEAR LA SOSPECHA DE LOS PRINCIPALES TUMORES DE LOS NIÑOS A PARTIR DE LOS DATOS ANAMNÉSTICOS Y DEL EXAMEN FÍSICO.**

**2. PLANTEAR DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ACUERDO A LA LOCALIZACIÓN DEL TUMOR PRIMARIO**

**3. MANEJAR EL MODUS OPERANDI DE LA DERIVACIÓN DE UNA NEOPLASIA EN EL SISTEMA PÚBLICO DE SALUD**

**4. TENER CLARO EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS ADENOPATÍAS**

**5. DOMINAR LOS SÍNTOMAS Y SIGNOS DE LA HIPERTENSIÓN ENDOCRANEANA QUE PERMITEN LA SOSPECHA DIAGNÓSTICO DE TUMOR DEL SNC. CONOCER DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

**6. CONOCER EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE UNA MASA ABDOMINAL, MEDIASTÍNICA, PÉLVICA.**

**7. COMO BECARIO RESIDENTE CONOCER LAS COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO DEL CÁNCER INFANTIL. EN ESPECIAL LA NEUTROPENIA FEBRIL.**

**8. CONOCER EL PROGRAMA NACIONAL DE CÁNCER INFANTIL (PINDA) Y SUS RESULTADOS**

**9. CONOCER LOS DATOS BÁSICOS DE EPIDEMIOLOGÍA, CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS DIFERENTES NEOPLASIAS INFANTILES**

**10. SOSPECHAR Y PLANTEAR EL DIAGNÓSTICO DE UNA LEUCEMIA AGUDA**

**11. CONOCER LAS DIFERENTES EMERGENCIAS ONCOLÓGICAS**

**12.SOSPECHAR UN SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO**





## **PALABRAS FINALES.**

La Medicina, y en particular la Hematología y Oncología, ha progresado significativamente en los últimos años y con toda probabilidad seguirá con un avance mucho mayor en los años que vienen. Tal vez los tratamientos serán menos complejos y con menor toxicidad apuntando más a las etiologías precisas del cáncer lo que también sucederá en otras enfermedades que hemos revisado.

Al finalizar estos cuadernos hemos colocado estas tres fotos que dimensionan el espíritu de estos cuadernos y subrayan los deberes éticos de nuestra profesión.

El médico debe estudiar toda la vida y su quehacer debe estar puesto como partida y final en el bienestar del paciente. Para ello debe saber escuchar, tener empatía: saber ponerse en el lugar del paciente y su familia, ser acogedor, tolerante y ser un educador: informar con prudencia y paciencia y siempre con la verdad. Ser honesto y responsable. Recordar que el médico practica una profesión ( palabra que deriva de profesar después de un juramento ) Reconocer sus límites y errores: comunicarlos a la familia con el tacto debido; saber derivar o preguntar a aquel que tiene más experiencia y expertise en el tema, puesto que es imposible conocer todos los detalles que por pequeños que sean son muy importantes. Por último, y esto no es menor, preocuparse de prevenir situaciones y tener siempre un compromiso social. Con todo ello, y no es todo, se ganará la confianza del paciente y su familia Así se podrá cumplir el antiguo aforismo

que resume el quehacer médico: curar si es posible, aliviar la mayoría de las veces, consolar siempre.

Las fotos corresponden a una adolescente que presentaba un Linfoma No Hodgkin cutáneo de tipo anaplástico que necesitó un trasplante autólogo para curarse definitivamente y que luego se titulará de terapeuta ocupacional. La segunda es de un ex paciente del HSJD que presentaba leucemia mieloide crónica, que fue la primera paciente Fonasa que recibió un trasplante de un hermano compatible con la ayuda del Programa de Extensión de la Clínica Alemana (esto en 1987, antes de que se implementara en el PINDA los TPH), y que logró titularse de profesora secundaria en la Universidad Metropolitana de la Educación. Por último la mamá con su hija Down que fue tratada exitosamente de una leucemia mieloide.

Dr. Lautaro Vargas P.

**RESPUESTAS CASOS CLÍNICOS :** Se dan los diagnósticos de acuerdo a la clasificación ICC-3. El resto de las respuestas refrendarlas en el texto.

1: IIa, 2: Ia; 3: IIc, 4: Ib (recaída); 5: III c, 6: VI a; 7: Ia; 8: IX a; 9: III c; 10: I a; 11: V; 12: VI a; 13: IX b; 14 IV a; 15: X c