



HEMOPATÍAS EN PEDIATRÍA

José Manuel Vagace Valero.

Médico Adjunto Hematología del HMI De Badajoz.
Responsable de la Unidad de Hematología Infantil del HMI de Badajoz.

INTRODUCCIÓN:

Las hemopatías infantiles pueden ser sospechadas por el Pediatra, por los síntomas clínicos o por las alteraciones del hemograma o estudio de coagulación, cuya interpretación en el niño es distinta a la del adulto. Es necesario disponer de unos criterios de derivación claros para las distintas patologías y de un contacto fluido entre pediatra y hematólogo para evitar retrasos diagnósticos. En la charla intentaremos fijar estos criterios para la patología más prevalente.

El hemograma en la infancia:

El hemograma es el análisis más prescrito en la práctica clínica y en un 75% de los casos forma parte de la evaluación inicial de cualquier paciente. La precisión de los modernos contadores automáticos permite hoy en día determinar con total fiabilidad parámetros como los reticulocitos cuya variabilidad era muy alta por contaje manual. Sin embargo, aún así, el examen del frotis es necesario en las siguientes situaciones: trombopenia confirmada en dos extracciones, como parte del estudio de cualquier anemia no microcítica, en caso de bicitopenia o pancitopenia o cuando se sospeche una neoplasia hematológica.

- Parámetros normales en la infancia: tablas 1 y 2

- Los valores de los principales parámetros hematológicos varían en función de la edad en el niño, del sexo en la edad adulta, de las condiciones ambientales y de los hábitos alimentarios, por lo que es necesario establecer valores de referencia para cada grupo poblacional.
- Hemos de disponer de una tabla de normalidad para interpretar el hemograma en la infancia. Las desviaciones mínimas de la normalidad no deben estudiarse.

- Principales alteraciones del hemograma:

1. Anemia

Se considera anemia la disminución de la concentración de hemoglobina (Hb) en sangre con respecto a la cifra normal para la edad y situación del paciente.

El volumen corpuscular medio (VCM) el grado de anisocitosis (ADE) y la cifra de reticulocitos nos ayudarán a clasificar esta anemia.

Tabla 1: Valores normales de la serie eritroide.

Edad	Hb (g/dl)	Hto (%)	VCM (fl)	HCM (pg)	ADE (%)
Recién nacido	14,0-19,0	42-60	98-118		
1 mes	10,2-18,2	29-41	86-124	29-36	
6 meses	10,1-12,9	34-40	74-108	25-35	10,8-14,2
1 año	10,7-13,1	35-42	74-86	25-31	11,6-15,6
5 años	10,7-14,7	35-42	75-87	25-33	11,6-14,0
6-11 años	11,8-14,6	35-47	77-91	25-33	11,6-14,0
12-15 años	11,7-16,0	35-48	77-95	25-33	11,6-14,0

ADE: amplitud de distribución eritrocitaria; Hb: hemoglobina; HCM: hemoglobina corpuscular media; Hto: hematocrito; VCM: volumen corpuscular medio.



Tabla 2: Valores normales de la serie leucocitaria.

Edad	Total ^a		Neutrófilos ^b			Linfocitos			Monocitos		Eosinófilos	
	Media	Rango	Media	Rango	%	Media	Rango	%	Media	%	Media	%
Recién nacido	– ^c	–	4,0	2,0-6,0	–	4,2	2,0-7,3	–	0,6	–	0,1	–
12 h	–	–	11,0	7,8-14,5	–	4,2	2,0-7,3	–	0,6	–	0,1	–
24 h	–	–	9,0	7,0-12,0	–	4,2	2,0-7,3	–	0,6	–	0,1	–
1-4 semanas	–	–	3,6	1,8-5,4	–	5,6	2,9-9,1	–	0,7	–	0,2	–
6 meses	11,9	6,0-17,5	3,8	1,0-8,5	32	7,3	4,0-13,5	61	0,6	5	0,3	3
1 año	11,4	6,0-17,5	3,5	1,5-8,5	31	7,0	4,0-10,5	61	0,6	5	0,3	3
2 años	10,6	6,0-17,0	3,5	1,5-8,5	33	6,3	3,0-9,5	59	0,5	5	0,3	3
4 años	9,1	5,5-15,5	3,8	1,5-8,5	42	4,5	2,0-8,0	50	0,5	5	0,3	3
6 años	8,5	5,0-14,5	4,3	1,5-8,0	51	3,5	1,5-7,0	42	0,4	5	0,2	3
8 años	8,3	4,5-13,5	4,4	1,5-8,0	53	3,3	1,5-6,8	39	0,4	4	0,2	2
10 años	8,1	4,5-13,5	4,4	1,8-8,0	54	3,1	1,5-6,5	38	0,4	4	0,2	2
11 años	7,8	4,5-13,0	4,4	1,8-8,0	57	2,8	1,2-5,2	35	0,4	5	0,2	3
21 años	7,4	4,5-11,0	4,4	1,8-7,7	59	2,5	1,0-4,8	34	0,3	4	0,2	3

a) Número de leucocitos expresado en $\times 10^9/l$ o en $\times 1.000/\mu l$.

b) El número de neutrófilos incluye cayados y segmentados. En los primeros días de vida, también mielocitos y metamielocitos.

c) Datos insuficientes para la estimación real.

En general en el neonato la causa más importante de anemia es la hemorragia fetomaterna, hemos de sospecharla cuando existe una desproporción entre la cifra de Hb y el estado clínico del feto. En el niño la principal causa de anemia es la ferropenia que debemos saber diferenciar de la talasemia. Las anemias macrocíticas son muy raras en la infancia y deben ser siempre derivadas para estudio en hematología. En las anemias regenerativas, el patrón bioquímico (LDH y bilirrubina) nos permitirá diferenciar las hemólisis de las anemias posthemorrágicas. Toda anemia hemolítica debe ser estudiada en hematología. El estudio incluye siempre un test de Coombs y un examen del frotis de sangre periférica (SP). La presencia de hemoglobinuria en el niño debe hacernos sospechar bien un déficit de G6PDH o una hemoglobinuria paroxística a frígore.

2. Poliglobulia:

La poliglobulia se define por el aumento en el hematocrito, pues este parámetro define mejor el riesgo de hiperviscosidad.

La poliglobulia puede ser primaria (policitemia vera) o secundaria. En el niño la poliglobulia es casi siempre secundaria, debida a un exceso de eritropoyetina, por disminución de la oxigenación

tisular o como consecuencia de un tumor hipersecretor.

Si hay otros casos en la familia hay que pensar en causas más raras como enzimopatías o hemoglobinopatías y derivar al paciente a hematología.

3. Alteraciones leucocitarias:

La denominada fórmula leucocitaria varía con la edad y es imprescindible disponer de tablas de normalidad en la edad pediátrica para una correcta valoración de los datos.

Hemos de considerar siempre las distintas poblaciones leucocitarias (linfocitos, neutrófilos, monocitos, eosinófilos y basófilos) en cifras absolutas.

La inmensa mayoría de las alteraciones leucocitarias (leucocitosis o leucopenia) en la infancia son reactivas y no se deben a una enfermedad medular.

Las causas más importantes de neutrofilia son las infecciones bacterianas y las causas más frecuentes de linfocitosis son las infecciones víricas.

La causa más frecuente de neutropenia transitoria en el niño es la infección vírica. Mientras que la neutropenia autoinmune es la causa más común de neutropenia crónica.



Los síndromes mieloproliferativos crónicos (LMC, LMMC, PV o TE) son muy raros en la infancia y debutan con frecuencia con las complicaciones derivadas de la proliferación mioelode (leucocitosis, trombocitosis o poliglobulia).

Las leucemias agudas se definen por la presencia de blastos en (SP) y pueden originar tanto leucoci-

tosis como leucopenia (generalmente pancitopenia).

El examen de frotis es necesario cuando no exista una causa clínica para la leucocitosis reactiva o cuando se sospeche una neoplasia hematológica (hepatoesplenomegalia, adenomegalias, aumento de la LDH.. etc) **-tabla 8-**

Tabla 8: Alteraciones leucocitarias.

Alteración	Causas
Neutrofilia (y aparición en sangre periférica de formas jóvenes: cayados y metamielocitos)	Infecciones Quemaduras Intervención quirúrgica, estrés Fármacos (corticoides, betaestimulantes, catecolaminas, factores de crecimiento hematopoyético) Hemorragia aguda Síndromes mieloproliferativos Enfermedades autoinmunitarias (fase aguda)
Neutropenia (disminución del recuento absoluto de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/l$; leve: $1-1,5 \times 10^9/l$, moderada: $0,5-1 \times 10^9/l$ y grave: $< 0,5 \times 10^9/l$)	Secundaria Infecciones Medicamentos Inmunitaria Déficit nutricionales Infiltración de la médula ósea Hiperesplenismo Alteraciones intrínsecas de las células mioeloides Congénita severa (Kostmann) Cídica Asociada a enfermedades metabólicas Asociada a inmunodeficiencias primarias Síndromes de insuficiencia medular
Linfocitosis	Infecciones virales Síndromes mononucleósicos Leucemias y síndromes linfoproliferativos Infecciones bacterianas subagudas/crónicas (tuberculosis, brucelosis) Otras infecciones (tos ferina, rickettsiosis)
Linfocitopenia	Congénita Inmunodeficiencias Adquirida Sida y otros síndromes de inmunodeficiencia adquirida Medicamentos Radiación Infecciones (tifoidea, tuberculosis miliar)
Eosinofilia	Enfermedades alérgicas (asma, urticaria, reacción a drogas, edema angioneurótico) Infecciones parasitarias (toxocariasis, triquinosis y ascariidiasis. Muy poco frecuente: oxiuros) Vasculitis (Wegener, Churg-Strauss) Síndromes linfoproliferativos Síndromes eosinofílicos (gastroenteritis eosinófila, neumonía eosinófila)
Basofilia	Leucemia mioelode crónica Mastocitosis
Monocitosis	Síndromes mononucleósicos Infecciones virales Síndromes mieloproliferativos Síndromes mielodisplásicos Infecciones bacterianas subagudas/crónicas (tuberculosis, brucelosis) Enfermedades inflamatorias crónicas



4. Alteraciones plaquetarias:

Su principal función la realiza en la hemostasia primaria, ayudando a la formación del tapón hemostático plaquetario. La cifra normal de plaquetas en sangre oscila entre $150-450 \times 10^9/l$ tanto en el niño como en el adulto.

Trombocitopenia:

Las plaquetas aglutinan rápidamente en caso de una extracción dificultosa o en caso de aglutinación dependiente de EDTA, ambas son causas muy frecuentes de pseudotrombocitopenia, por lo tanto, antes de estudiar una trombocitopenia, hemos de confirmarla en el frotis de SP.

En el niño la causa más frecuente de trombocitopenia es la púrpura trombopénica autoinmune.

La vida media de las plaquetas es de solo 7 días por eso las enfermedades medulares a menudo debutan con una trombocitopenia aislada.

Las trombopenias centrales más frecuentes en el niño son debidas a leucemia aguda (pueden aparecer o no blastos en SP) seguidas de las aplasias medulares (congénitas o adquiridas) y mucho más raros son los síndromes mielodisplásicos.

Trombocitosis:

Se define como la elevación del recuento plaquetario por encima de $450 \times 10^9/l$. Si esta cifra excede las $600 \times 10^9/l$, es conveniente iniciar un estudio diagnóstico, básicamente preguntar por sangrado, intervención quirúrgica, ferropenia, inflamación o más rara vez asplenia quirúrgica o funcional.

La trombocitosis primaria es una enfermedad de la edad adulta muy rara en niños. Su diagnóstico

requiere una cifra de plaquetas superior a $1.000 \times 10^9/l$ y la exclusión de cualquier causa de trombocitosis reactiva.

5. Pancitopenia en la infancia:

Si aparece la afección simultánea de 2 ó 3 series hematopoyéticas (bicitopenia o pancitopenia), hay que considerar siempre la posibilidad de una enfermedad medular y solicitar un examen especial de frotis y en caso de que este no aclare la causa hay que considerar la realización de un aspirado medular.

Las pancitopenias pueden dividirse en función de su origen central o periférico y de su carácter congénito o adquirido:

- Centrales: leucemias agudas, aplasias medulares, mielodisplasias, fibrosis medulares o mieloptosis.
- Periféricas:
 - o De origen inmune: Síndrome de Evans (cursan con Coombs D +)
 - o Microangiopatías trombóticas (SHU o PTT): Cursan con esquistocitos.
 - o Hiperesplenismo: Sospecharla en caso de pancitopenia moderada con esplenomegalia y fórmula leucocitaria normal

El estudio de coagulación en la infancia:

A diferencia del hemograma, la interpretación del estudio de coagulación en la infancia no difiere significativamente de la del adulto, la notable excepción es el RN, en el que la inmadurez hepática y la frecuente deficiencia en vitamina K hace que los tiempos de coagulación estén con frecuencia alargados (**tablas 3 y 4**).

Tabla 3. Cambios en el Ratio del TP, TTPA y TT en el RN a término y RN prematuro.

	TP	TTPA	TT
Control normal:	1	1	1
RN a término:	1.15-1.3	1.2-1.5	1.16-1.4
RN prematuro:	1.3	1.4-2.4	1.3-1.5

Ratio = (tiempo del paciente/tiempo del control normal)



Tabla 4. Valores de referencia en los test de coagulación en RN comparados con adultos.

	R. Nacido	Adulto	P <
PT (sec)	13.1 ± 0.9	11.9 ± 0.6	.0001
aPTT (sec)	35 ± 4.5	28.8 ± 2.7	.0001
Platelets (×10 ⁹ /L)	214 ± 55	258 ± 66	.0001
Fibrinogen (mg/dL)	251 ± 51	262 ± 44	NS
Factor II (%)	73 ± 7	100 ± 15	.0001
Factor V (%)	93 ± 13	98 ± 19	NS
Factor VII (%)	88 ± 12	95 ± 18	.005
Factor VIII (%)	113 ± 38	92 ± 21	.0001
Factor IX (%)	86 ± 18	94 ± 16	.003
Factor X (%)	72 ± 10	97 ± 15	.0001
Hematocrit (%)	59 ± 3.0	44 ± 2.5	.0001

A partir del año de vida los tiempos de coagulación (tiempo de protrombina TP-, Tiempo de Tromboplastina Parcialmente Activada TTPA-, Tiempo de Trombina TT-) y concentración de factores de coagulación no difieren significativamente respecto a los del adulto.

1. Enfermedades hemorrágicas:

Se considera que hay riesgo hemorrágico si existe clínica de sangrado patológico y/o los tiempos de coagulación están significativamente alargados (ratio > 1,5).

La mayoría de los trastornos congénitos de la coagulación debutan en la infancia con síntomas hemorrágicos que hemos de aprender a diferenciar de otras manifestaciones como los hematomas en zonas de extensión que son frecuentes en el niño y no tienen significado patológico.

- Uno de los síntomas más frecuentes son las epistaxis que, cuando son bilaterales, recidivantes y no se asocian a un proceso agudo (ej. rinitis) sugieren una enfermedad de Von Willebrand que es la coagulopatía más frecuente en la población (1%)
- Los hemartros se ven casi exclusivamente en las hemofilias A y B severas (< 1% de factor)

Recordar:

Los antecedentes familiares son muy importantes pero hasta un tercio de las hemofilias se presentan de novo.

Una intervención quirúrgica mayor sin problemas descarta casi por completo un trastorno grave de coagulación, sin embargo puede haber trastornos de coagulación graves con estudios de coagulación normales.

En la **tabla 5** se muestra como interpretar las alteraciones en los tiempos de coagulación.

2. Enfermedad tromboembólica en la infancia:

La incidencia de procesos trombóticos en la infancia se desconoce y en general se subestima ya que muchos casos no llegan a diagnosticarse.

La mayor incidencia se observa en la primera infancia (neonato, lactante) y en la pubertad (probablemente relacionado con los cambios hormonales).

Durante el primer mes de vida el riesgo es 40 veces superior al de cualquier otra edad y es especialmente alto en neonatos con catéteres (el mayor factor de riesgo adquirido), infección o hipoxia.

A diferencia del adulto, en el niño la trombosis espontánea es rara y suele presentarse como complicación de una importante enfermedad de



Tabla 5: Interpretación de los tiempos de coagulación

TP alargado: Deficiencia de FVII, estados iniciales del déficit de vitamina K

TTPA alargado: Deficiencia de FVIII, FIX ó FXI, déficit de FXII o anticoagulante lúpico

TP y TTPA alargados con TT normal: Deficiencia de FX, FV, FII o déficit multifactorial

TP, TTPA y TT alargados: Hipo o dísfibrinogénemia, CID, hiperfibrinólisis o tratamiento con Heparina*

Tiempos normales: Déficit de FXIII ó Enfermedad de Von Willebrand**

Notas: En negrita los trastornos con riesgo hemorrágico. Cualquier tiempo de coagulación que no corrija con la prueba de mezclas debe hacer sospechar la presencia de un anticoagulante.

** Tiempo de reptilase normal. ** Puede presentar alargamiento del TTPA según los niveles de FVIIIc y los test de función plaquetaria son patológicos*

base. Con frecuencia aparecen en localizaciones inusuales como los senos venosos cerebrales o con formas clínicas infrecuentes como la púrpura fulminans (que debe hacernos pensar en un déficit severo de proteína C o proteína S).

En caso de trombosis está indicado hacer un estudio de trombofilia en los siguientes casos:

trombosis espontáneas, trombosis de severidad desproporcionada al factor presuntamente desencadenante, trombosis recurrentes o de localización inusual o si existe historia de tromboembolismo familiar

En la **tabla 6** se resumen los principales factores de riesgo trombótico y en la **tabla 7** se indica cuando se debe solicitar un estudio de trombofilia.

Tabla 6: Principales factores de riesgo trombótico

Trombofilia primaria (se incluyen en el estudio de trombofilia):

Déficit de Antitrombina TIII

Déficit de PC

Déficit de PS

Resistencia a la Proteína C activada (Factor V Leiden)

Mutación del gen de la protrombina (G2010A)

Síndrome Antifosfolípido

Factores de riesgo trombótico adquirido:

Cateter endovascular, infecciones, neoplasias, cardiopatías, Shok hipovolemia, deshidratación, Enf. Vascular, traumatismos, cirugía ortopédica, obesidad, enfermedad inflamatoria intestinal, PTT, inmovilización, trombocitosis, hiperlipidemia, S. Nefrótico..



Tabla 7: Cuando se debe solicitar un estudio familiar de trombofilia en un niño.

<p><u>En la infancia en todos los casos:</u></p> <p>Trombosis familiar en la infancia (Púrpura Fulminans)</p> <p>Déficit de Antitrombina III</p> <p>Déficit de Proteína S*</p> <p>Déficit de Proteína C*</p> <p><u>En la adolescencia en todos los casos:</u></p> <p>Portadores homocigotos de FV Leyden</p> <p>Portadores homocigotos de la mutación (G20210A) de la protrombina</p> <p>Dobles heterocigotos</p> <p><u>En la adolescencia solo si concurren otros factores de riesgo:</u></p> <p>Portadores heterocigotos de FV Leyden</p> <p>Portadores heterocigotos de la mutación (G20210A) de la protrombina</p> <p><u>En ningún caso en la mutación de la MTHFR</u></p>
--

**Puede prescribirse vitamina K en situaciones de riesgo y hacer el estudio en la adolescencia*

Formas de presentación clínica de las neoplasias hematológicas:

- Neoplasias hematológicas en la infancia:

- o Las principales neoplasias hematológicas en el niño son las leucemias agudas y los linfomas.
- o La leucemia aguda linfoblástica es el tumor más frecuente en la infancia.
- o Entre los linfomas 2/3 de los casos son linfomas no Hodgkin y 1/3 enfermedad de Hodgkin.
- o La mayoría de los LNH en el niño son de alto grado (esto significa rápida proliferación y por lo general buena respuesta al tratamiento)

- Formas de presentación clínica de las hemopatías malignas: Las hemopatías pueden originar clínica por ocupación medular, por infiltración de órganos o por complicaciones metabólicas

- Clínica por ocupación medular:

- Sintomatología anémica
- Hemorragias
 - o Proporcionales al grado de trombopenia más graves si hay CID

- Infecciones
 - o Proporcionales al grado de neutropenia.
 - o Suelen ser una complicación del tratamiento

- Clínica por infiltración de órganos:

- o Dolor óseo La cojera es muy frecuente
- o Adenomegalias
- o Hepato-esplenomegalia
- o Masa mediastínica (LLA-T)
- o Otras más raras:
 - § Infiltración del SNC
 - § Infiltración testicular

- Complicaciones metabólicas:

- Fiebre tumoral
- Síndrome constitucional
- Otras:
 - § Síndrome de Lisis tumoral
 - § S. Hiperleucocitario.
 - § C.I.D