

Resúmenes de trabajos libres

XXI Jornadas de Investigación y IX Reunión de la Academia del Hospital de Pediatría del Instituto Mexicano del Seguro Social

Estudio de mutaciones en el gen INSL3 en pacientes con criptorquidia

Escudero I, Canto P, Söderlund D, Nishimura E, Méndez J.P.

170

Introducción: En la criptorquidia uno o ambos testículos no descienden hasta su localización anatómica posnatal normal en el escroto. Esta alteración representa uno de los trastornos más comunes de la infancia. Los mecanismos particulares de esta alteración no se encuentran bien dilucidados, siendo la mayor parte de los casos aislados. En mamíferos el proceso de descenso testicular ha sido dividido en 2 fases funcionales. Durante la primera fase el desarrollo del gubernaculum y la regresión del ligamento craneal suspensorio condicionan el movimiento transabdominal de los testículos hacia la región inguinal. Durante la fase inguinofrénica, los testículos descienden de la región inguinal al escroto. Un miembro de la superfamilia de hormonas similares a insulina (IN SL3), el cual se expresa específicamente en las células de Leydig ha sido caracterizado recientemente. La delección del gen INSL3 en ratones transgénicos da lugar a criptorquidia bilateral y se demostró que ésta, era secundaria a la falta de desarrollo del gubernaculum durante la embriogénesis y que dicho gen es el encargado del descenso testicular. Recien-

temente se reportó la presencia de dos mutaciones puntuales en el exon 2 del gen INSL3 en pacientes con criptorquidia. **Objetivo:** Investigar la presencia de mutaciones en sangre periférica en el gen INSL3, en pacientes con criptorquidia unilateral y bilateral. **Sujetos y métodos:** Se estudiaron 16 sujetos con criptorquidia: (9 con criptorquidia bilateral y 7 con criptorquidia unilateral), así como a 10 controles. Se amplificaron los 2 exones del gen INSL3 con la técnica de la PCR, utilizándose 4 oligonucleótidos derivados de la secuencia del gen. Posteriormente, los productos de la PCR se purificaron y fueron secuenciados en ambas direcciones. **Resultados:** Se observó la amplificación por la PCR de los 2 exones del gen INSL3, descartándose inserciones o delecciones en el gen. La secuencia automática demostró 3 polimorfismos del exon 1, dos de ellos (GCG-GCA y CTG-CTA) son silenciosos ya que no alteran el aminoácido codificado (Ala9 y Leu42); el tercero (GCC-ACC) da lugar al cambio de aminoácido alanina por treonina en la posición 60 de la proteína (A60T), este polimorfismo (A60T) se observó tanto en los pacientes con criptorquidia bilateral (cuatro fueron homocigotos para la forma silvestre, cuatro para la mutada y un heterocigoto) como unilateral (tres fueron homocigotos para la base silvestre, dos para la mutada y dos heterocigotos). Con respecto a los controles, tres de ellos fueron homocigotos para la forma silvestre, tres para la mutada y cuatro

heterocigotos. En el exon 2 no se detectaron alteraciones moleculares. **Conclusiones:** Nuestros resultados indican que las mutaciones en el gen INSL3, no son una causa común de criotorquidia.

Comportamiento de diferentes estándares de calibración de las gonadotropinas hipofisiarias en el sistema de inmunoensayo enzimático (EIA) de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Olivares A,* Cárdenas M,*** Timossi C,** Díaz Sánchez V,*** Zariñan T,** Ulloa-Aguirre A**

* UIM en Biol. del Des. Hosp. Pediat. CMN, ** UIM

en Med. Rep., Hosp. Ginec. y Obs. No. 4, IMSS y

*** Depto. de Biol. de la Rep., INCIMNSZ.

Introducción: El radioinmunoensayo (RIA) proporcionado por la OMS para cuantificar gonadotropinas hipofisiarias en suero, fue reemplazado hace 5 años por un inmunoensayo enzimático (EIA). Esto provocó diferencias numéricas en los resultados del mismo, debido a anticuerpos policlonales y monoclonales en el RIA y en el EIA respectivamente, así como el uso de diferentes preparaciones para la curva estándar. **Objetivo:** Analizar las curvas dosis-respuesta de preparaciones recombinantes e hipofisiarias de las gonadotropinas en el sistema EIA provisto por la OMS, establecer su potencia relativa en dicho sistema y correlacionar el comportamiento de cada preparación en el sistema de EIA con su composición molecular. **Métodos:** Se incluyeron en el ensayo inmunoenzimático tres estándares de LH (WHO-INEN, 80/552C y 68/40C) y 2 de FSH (WHO-INEN y WHO 78/549C) suministrada con el estuche de reactivos para el RIA o EIA, la preparación LER-907, LH y FSH recombinantes (hLHrec y hFSHrec respectivamente). En todas se determinó el perfil de distribución de sus isoformas mediante cromatofoco preparativo. **Resultados:** El perfil de las curvas dosis-respuesta mostrado por los 3 estándares de LH de la OMS analizados en el EIA fue-

ron casi idénticos; el ajuste simultáneo de sus curvas dosis respuesta no reveló diferencia entre las pendientes generadas por los estándares de LH de la OMS y el LER-907. No se encontró paralelismo entre las curvas generadas por hLHrec y los estándares de LH hipofisiarios. No se encontraron diferencias entre las pendientes de las curvas generadas por ninguna de las preparaciones de FSH. El patrón de distribución de las diversas isoformas de LH y FSH contenidas en las preparaciones reveló que cada una de ellas contiene 2 o más isoformas por carga dentro de un intervalo de pH de 9.0 a < 3.50 para LH y 6.50 a < 3.50 para FSH. Las isoformas de LH presente en LER-907, hLHrec y WHO INEN fueron más ácidas que las presentadas por las otras 2 preparaciones de LH. Todas las preparaciones de FSH exhibieron un perfil de distribución por carga muy similar. **Conclusiones:** Aunque las variaciones en pureza y unidades de concentración de las diferentes preparaciones de gonadotropinas, no permiten establecer con precisión su grado exacto de reactividad cruzada con los anticuerpos monoclonales del EIA, todas las preparaciones empleadas, con excepción de la hLHrec, parecerían ser adecuadas para su utilización como estándares de calibración en el EIA.

171

Importancia de los agentes virales como causa de hospitalización por diarrea grave en niños menores de 5 años de edad

Velázquez FR, Castellanos A, Bustamante ME, Cedillo R, Torres J, Muñoz O.

Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, Hospital de Pediatría, CMN SXXI, IMSS.

Objetivo: Determinar la proporción de diarrea viral (DV) debida a rotavirus (RV), adenovirus (ADV) y astrovirus (AV), comparada con la proporción de diarrea debida a bacterias enteropatógenas y

172

parásitos intestinales (DBP), como causa de hospitalización durante la temporada de primavera-verano (PV) y de otoño-invierno (OI), en niños menores de 5 años de edad. **Métodos:** Estudio transversal, prolectivo, descriptivo y multicéntrico, realizado en niños menores de 5 años de edad, hospitalizados por diarrea aguda en la Cd. de México, de marzo de 1998 a febrero de 2000. Las muestras de materia fecal se colectaron al ingreso y 3 semanas después del egreso se evaluó la resolución del episodio diarreico y su gravedad se calificó con un sistema de 20 puntos. En las muestras de heces se buscó la presencia de virus, bacterias y parásitos, empleando métodos con una sensibilidad y especificidad semejantes para evitar sesgos de detección. **Resultados:** Se reclutaron 795 pacientes, 57% durante la temporada de OI, en la cual la DV fue más frecuente (85%), debida principalmente a RV, y 43% durante la temporada de PV, en la cual la DBP fue más común (55%), con predominio de *Shigella sp.* ($P < .001$). Durante todo el periodo de estudio RV fue el agente más común (41%), seguido por *Shigella sp.* (12%), *Salmonella sp.* (5%), ADV (4%), *Campylobacter sp.* (3%), AV (1%) y *Cryptosporidium sp.* (1%). La DV fue más común durante los primeros 24 meses de edad y la DBP a edades posteriores ($P < .001$). La gravedad de la DV fue mayor que la de DBP ($P < .001$). La DV se asoció además a una temperatura y humedad ambiental bajas ($P < .001$). **Conclusiones:** Un cambio en el patrón estacional de las enfermedades diarreicas ha ocurrido, con una disminución de las mismas durante la temporada de PV, que son debidas principalmente a bacterias y parásitos, y un incremento durante la temporada de OI, con predominio de los agentes virales. RV es la principal causa de DV grave con menor participación de otros virus (ADV y AV). Estos resultados describen la epidemiología actual de las enfermedades diarreicas en México y pueden ser útiles para definir y desarrollar medidas de prevención más específicas.

Estudio comparativo de los factores de riesgo para diarrea grave de etiología viral versus bacteriana-parasitaria en niños menores de 5 años de edad

Velázquez FR, Castellanos A, Luna G, Bustamante E, Cedillo R, Torres J, Muñoz O.

Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, Hospital de Pediatría CMN SXXI, IMSS.

Objetivo: Determinar los factores de riesgo asociados a diarrea de etiología viral (DV), y compararlos con los factores de riesgo para diarrea de etiología bacteriana y parasitaria (DBP). **Métodos:** Estudio transversal, prolectivo y analítico. Se estudiaron niños menores de 5 años de edad hospitalizados por diarrea aguda, de marzo de 1998 a febrero de 2000, en tres hospitales de segundo nivel de atención médica de la Cd. de México. Se colectaron muestras fecales a su ingreso para buscar la presencia de virus, bacterias y parásitos, con métodos con sensibilidad y especificidad semejantes, para evitar sesgo de detección. Se colectó además información de variables que pudieran asociarse como potenciales factores de riesgo, como la temporada del año, el nivel socioeconómico, los hábitos de higiene y de alimentación. Mediante análisis de regresión logística se determinaron los riesgos para DV y DBP, ajustados para la edad. **Resultados:** Se reclutaron al estudio 795 niños, incluyendo en el análisis comparativo los casos en los que se detectó la presencia de algún agente viral (DV, 43%) y de un enteropatógeno bacteriano o parasitario (DBP, 18%), excluyendo los casos con infección mixta y sin aislamiento (39%). Los factores de riesgo significativos para DV fueron la temporada de otoño-invierno ($RM = 7$), y una temperatura y humedad ambiental baja ($RM = 1.5$ y 1.1 , respectivamente). En contraste, la DBP se asoció a un mayor riesgo en familias con bajo índice socioeconómico ($RM = 2$),

que habitaban viviendas construidas con materiales de baja calidad ($RM = 2.2$), que convivían con animales ($RM = 1.2$), cuyo jefe de familia tenía bajo ingreso económico ($RM = 1.1$), en niños que asistían a guardería ($RM = 2.4$), no recibían alimentación al pecho materno ($RM = 3.8$), consumían alimentos fuera de casa ($RM = 3.8$), no se les hervía el biberón ($RM = 1.7$) y eran bañados con menor frecuencia ($RM = 1.4$). **Conclusiones:** El mejoramiento del nivel socioeconómico, de los hábitos de higiene y la alimentación al pecho materno son medidas preventivas que podrían tener mayor impacto para disminuir el riesgo de DBP. Estas mismas medidas parecen ser insuficientes para la prevención de DV, por lo que se debe considerar la posibilidad de otras medidas preventivas más específicas, como el desarrollo de vacunas eficaces.

Frecuencia de infección por *Borrelia burgdorferi* en pacientes con parálisis facial, en población derechohabiente del IMSS. Zona Sur del D.F.

García Juárez I,* Gordillo Pérez G,** Solórzano Santos F,* Torres López J,** Corrales Zúñiga L.***
* Servicio de Infectología Hospital de Pediatría, CMN SXXI.** Unidad de Investigación de Enfermedades Infecciosas y Parasitarias. Hospital de Pediatría CMN SXXI.*** UMFR Siglo XXI.

La Borreliosis de Lyme es una enfermedad emergente, causada por *Borrelia burgdorferi*. En los últimos años se ha incrementado el número de casos y se ha diseminado a zonas urbanas. En México se han reportado casos desde 1990, sin lograrse su confirmación. En 1999 Gordillo y cols., encuentran una seroprevalencia de 0.3% de infección por *B. burgdorferi*. En este mismo año se documentan casos con manifestaciones neurológicas en el DF. La parálisis facial es la forma de presentación más frecuente de neuroborreliosis presentándose en más de 11% de pacientes con Borreliosis de Lyme. **Objetivo:** Determinar la fre-

cuencia de infección por *B. burgdorferi* en pacientes con parálisis facial, su caracterización clínica y epidemiológica en pacientes con parálisis facial. **Material y métodos:** Estudio transversal comparativo. Los pacientes se estudiaron en el Hospital de Medicina Física y Rehabilitación de Villa Coapa Siglo XXI. Zona Sur del D.F. Se incluyeron pacientes con parálisis facial aguda idiopática de un día a ocho semanas de evolución, diabéticos e hipertensos controlados. Se eliminaron pacientes a los que no se realizó una segunda serología y cuando se encontró etiología no infecciosa de la parálisis. Se interrogaron antecedentes de exposición y manifestaciones clínicas de Borreliosis de Lyme. Se determinaron anticuerpos IgG para *B. burgdorferi* mediante ELISA, se confirmó el resultado con Western-Blot. Se realizó ELISA IgM para descartar otra etiología infecciosa como HSV-1, HSV-2, CMV, y EBV. A las 4 semanas se hizo nueva serología para buscar seroconversión. **Resultados:** Se incluyeron 191 pacientes, con una edad promedio de 50 ± 20 años. En 188 pacientes la parálisis fue unilateral, en 3 casos fue bilateral. En 12 (6.2%) se identificaron anticuerpos IgG vs *B. burgdorferi*, tiempo de evolución con una mediana de 29 días. 75% de los pacientes infectados por *B. burgdorferi* cursaron con datos clínicos sugestivos de Borreliosis de Lyme éstos fueron: parálisis facial recurrente, artritis, artralgias, síndrome del túnel del carpo, y bloqueo AV. En 37/191 (19.8%) se presentó parálisis facial recurrente. En 5/37 (13.5%) fueron positivos para *B. burgdorferi* y 9/37 (24.3%) para virus del grupo herpes. La frecuencia de infección por virus del grupo herpes fue de 24%. Con 8% de infectados por HSV-1, 9% de HSV-2, CMV en 4%, y EBV en 3%. La seroconversión a las 4 semanas fue de 33%. El porcentaje de recuperación fue de 83%, con una mediana de tiempo de evolución de 8 semanas. **Conclusiones:** En 24% de los pacientes se encontró etiología infecciosa. Se confirma la infección por *B. burgdorferi* asociado a parálisis facial. En la mayoría de los casos 75% se encon-

traron manifestaciones de la fase temprana de la enfermedad. El riesgo de recurrencia es cuatro veces mayor en pacientes infectados por *B. burgdorferi* que en no infectados. La frecuencia de VHS-2 es mayor a lo reportado en otros estudios, lo que sugiere un cambio epidemiológico. La frecuencia de infección por HSV-1, y EBV es baja y de CMV es igual a la reportada en otros estudios.

Reactividad cruzada entre el virus de la artritis encefalitis caprina (VAEC) y el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1)

*Tesoro CE, *** Soler Claudin C, *** Kretschmer Schmid R, * Barquet Fuentes A, *** Espinosa Larios E, * López León Y, * Hernández González R, ** De la Concha Bermejillo A**** y Aguilar Setién A**

* Unidad de Investigación en Inmunología Médica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. ** Departamento de Investigación Experimental y Bioterio del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

*** Unidad de Investigación en Retrovirus Humanos del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM/INDRE. **** Texas University A&M.

174

Objetivo: Estudiar la existencia de reacciones cruzadas entre el VAEC y el VIH-1 e identificar las proteínas que las causan. **Material y métodos:** Se utilizaron por una parte 30 sueros humano positivos (ELISA) al VIH-1, 10 sueros negativos (ELISA), y 10 sueros de reactores indeterminados (Prueba Confirmatoria Western blot, PCWB), y por otra 40 sueros de cabra positivos al VAEC y 10 sueros negativos (ELISA competitiva). El antígeno VAEC de la cepa CO se obtuvo a partir de cultivos primarios de células de membrana sinovial de cabra, y el antígeno VIH-IIIB a partir de células Molt. El sobrenadante de los cultivos fue sometido a ultracentrifugación (51,000 g 120 min) en un colchón de sacarosa al 20% a fin de semi-purificar ambos virus. El virus fue posteriormente fraccionado por elec-

troforesis en un gel de poliacrilamida (SDS PAGE) y transferido a una hoja de papel de nitrocelulosa. Las afinidades de los sueros hacia las diferentes proteínas de los lentivirus fueron establecidas mediante un sistema de ensayo inmunoenzimático. **Resultados:** Las reacciones obtenidas contra las proteínas de cápside de ambos lentivirus (p24 del VIH y la p25 del VAEC), codificadas ambas por el gen gag, no fueron específicas ya que cuatro sueros humano negativos al VIH-1 y dos sueros de cabra negativos al VAEC, reaccionaron contra dichas proteínas. Por otra parte, las glicoproteínas de alto peso molecular gp 120 y gp 135, del VIH-1 y del VAEC, presentaron reactividad cruzada. Para fundamentar esta reacción se alinearon las secuencias de aminoácidos de las glicoproteínas de superficie utilizando el software LASERGENE para localizar motivos similares, los cuales fueron analizados en el contexto de la gp 120 del VIH-1. Las regiones homólogas están comprendidas, una en el dominio interno de gp 120, en una de las hebras (*loop*) b(b3) y otra con una mayor homología en una secuencia corta en la región próxima del dominio externo de gp120, entre las hebras b4 y b8 de la secuencia. **Conclusiones:** Las glicoproteínas de superficie del VIH-1 y del VAEC comparten dominios esenciales para la adsorción viral y para la formación de anticuerpos neutralizantes. Esto sugiere que el VAEC puede infectar a humanos. Además se encontró que cuatro sueros humano negativos al VIH-1 y dos sueros caprinos negativos al VAEC reaccionan a p24 y p25, respectivamente, lo que coincide con otros estudios en los que se señala igualmente la inespecificidad de esta reacción. Estos datos podrían contribuir al desarrollo de vacunas experimentales para SIDA y para el síndrome de AEC, basados en estas glicoproteínas de superficie.

Niveles de citoquinas en el líquido cefalorraquídeo de niños con neuro-cisticercosis

Aguilar Rebolledo F, Cedillo Rivera R, Torres López J, Muñoz O, Enciso Moreno JA.

Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica y Neurología, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, Departamento de Parasitología IPN. México, D.F.

Introducción: No existe información acerca de las interleucinas pro-inflamatorias en los niños con neurocisticercosis (NCC) y si éstas tienen relación con la actividad clínica de la enfermedad. **Objetivo:** Describir los niveles de interleucinas en el LCR de niños con NCC. **Material y métodos:** Doce niños con NCC con un rango de edad de 5 a 13 años (media de 7 años). El diagnóstico de NCC se basó en los síntomas neurológicos y la neuroimagen. De éstos, seis fueron clasificados a través de TAC y RM como activa y seis como inactiva (de acuerdo a la clasificación de Sotelo, modificada por Aguilar). En el LCR se midieron a través de ELISA con anticuerpos humanos específicos los niveles de TNF α , interleucina-5, interleucina-6 e interleucina-12. Se realizó una curva de regresión lineal estándar para cada citoquina y las concentraciones para cada citoquina proinflamatoria (TNF α , interleucina-5, interleucina-6 e interleucina-12) fueron expresados en picogramos/mililitro. En seis pacientes pediátricos con enfermedades neurológicas no inflamatorias en los cuales se obtuvo LCR sirvieron como controles. En el análisis estadístico para estudiar las diferencias de todas las interleucinas determinadas en el LCR se usó la prueba U de Mann-Whitney. **Resultados:** Los niveles de TNF α se encontraron altos (media de 22.1 pg/mL; $p = 0.008$) en todos los niños con NCC activa. En 5 niños TNF α no se detectó al igual que en los controles. Los niveles de interleucina 6 estuvieron bajos y fueron similares tanto en los pacientes con NCC activa como inactiva. Únicamente a 2 pacientes con NCC activa de localización subaracnoidea se encontraron moderadamente elevados. Los niveles de interleucina-5 y 12 no se detectaron tanto en los casos como en los controles. **Conclusiones:** Este estu-

dio muestra que los niveles elevados de TNF α se encuentran elevados en los niños con NCC activa; asimismo, los niveles de interleucina-6 están altos cuando la infección ocurre en el espacio subaracnoideo. Estas interleucinas pro-inflamatorias pudieran tener relación además de la actividad de la enfermedad con el pronóstico.

Análisis por inmunofluorescencia indirecta del músculo de pacientes con distrofias musculares

Mendoza-Camarillo I,* Barraza A,* Rosas-Vargas H,* Navarrete C,* Valdés-Flores M,** Leyva N,*** Escobar RE,*** Remba D,**** Alonso E,**** Ramón G, ** Salamanca E* y Coral Vázquez R*

* Unid. Inv. Med. Gen. Humana y ** Depto. de Patología, CMN SXXI-IMSS; *** Instituto Nacional de Ortopedia; **** Instituto Nacional de Neurología.

Distintas distrofias musculares son causadas por la ausencia o deficiencia de los sarcoglicanos (α -, β -, γ - y δ), sarcoglicano, merosina (laminina) y distrofina. Todas ellas proteínas que pertenecen al complejo distrofina-glicoproteínas. En varias ocasiones las manifestaciones clínicas de estos tipos de distrofias se sobreponen, lo que dificulta su diagnóstico clínico. Por tal motivo es importante buscar alternativas que permitan la identificación de la proteína alterada en ellas. **Objetivo:** Identificar mediante inmunofluorescencia indirecta y anticuerpos monoclonales anti-distrofina, anti-sarcoglicanos y anti-laminina las proteínas alteradas en distintas distrofias musculares. **Métodos:** De los pacientes con distrofia muscular se tomaron biopsias musculares de cuadríceps o deltoides y se congelaron para posteriormente obtener criosecciones. Las criosecciones se tiñeron por inmunofluorescencia indirecta utilizando los distintos anticuerpos monoclonales ya mencionados. Los resultados se observaron al microscopio de fluorescencia y los resultados se registraron en

un analizador de imágenes. **Resultados:** A la fecha se han analizado una serie de biopsias musculares de distintos pacientes con distrofia muscular y las proteínas sarcoglicano, laminina y distrofina han sido identificadas mediante inmunofluorescencia indirecta. Estos resultados han permitido descartar la deficiencia de varias de ellas en las biopsias estudiadas.

Mielofibrosis en pediatría: Presentación de un caso

Amaro V, Cruz E Barañon.

Introducción: Los trastornos mielodisplásicos se manifiestan por anomalías morfológicas, funcional y numéricas de las series eritroide, granulocítica y megacariocítica. En niños, son un grupo heterogéneo de trastornos no fácilmente clasificables. La hipocelularidad es el hallazgo más común en médula ósea (MO), explicado por un alto grado de mielofibrosis (80%), de causa desconocida; con una incidencia aproximada de 0.2 a 2 pacientes/100,000 habitantes. En la MO, la colágena tipo III está aumentada como resultado de la liberación de factores de crecimiento de fibroblastos, con el fracaso en la producción de 10 células de cada línea al día, siendo la mielofibrosis una reacción del estroma y vasos sanguíneos. La evolución es de 1 a 30 años, con una supervivencia media de 4 años a partir del diagnóstico. En la niñez es una entidad rara de consecuencias variables, predomina en el sexo femenino (2:1), sin evidencia de hematopoyesis extramedular, lo cual difiere del comportamiento del adulto. En 25-34% inicialmente existe esplenomegalia, reacción leucoeritoblástica, poiquilocitosis y fibrosis; pero en etapas posteriores la MO es hipocelular y fibrótica. En 30-75% hay anomalías citogenéticas, las más frecuentes, la delección del brazo largo del cromosoma 20 y 30. La quimioterapia puede revertir la fibrosis, y altas do-

176

sis de esteroide han sido utilizadas, sin embargo, actualmente en niños, el trasplante alogénico de MO es una opción para el tratamiento definitivo. En adultos los factores pronósticos son: edad > 60 años, hepatomegalia, pérdida de peso, anemia <10 g/dL, leucopenia < 4x10⁹/dL, blastos >10%, plaquetopenia, reticulocitos >2%, sexo masculino; mientras que la evidencia de zonas extramedulares de hematopoyesis mejoran el pronóstico; pero en niños no se han descrito. Este caso se reporta considerando su forma de presentación y evolución insidiosa, además de la escasa frecuencia de la patología en pediatría. **Descripción:** Femenino de 8 años, procedente de Tuxtepec, Oax. zona cañera de clima húmedo, tropical. Contacto con gatos. Niega exposición a mielotóxicos. Combe negativo. Miopía (8 años 7/12), rubéola hace 3 meses. P.A. Inicia en agosto de 2000 con hiporexia, astenia, adinamia, mialgias, artralgias, gingivorragias; y un mes después, palidez. En septiembre dolor abdominal difuso. E.F: Peso: 25 kg. Talla: 1.25 m TA: 110/80 mmHg. Pálida, gingivorragia, ganglios cervicales hasta 2 cm, hígado 2 cm, polo esplénico 3-4 cm DRC, petequias diseminadas. Cursa con involución espontánea de esplenomegalia (27/09/00), pico febril aislado. Frotis de MO: eritoblastos y algunos precursores de granulocitos. Biopsia percutánea de hueso: trabéculas óseas, disminuidas la series eritro y granulocíticas en 40%, los megacariocitos escasos y con lobulaciones; incremento de células fusiformes fibroblásticas. Hay células histiocitoïdes de núcleos arriñonados y amplio citoplasma. Tratamiento: TMP/SMZ, clindamicina, ácido fólico, sulfadiazina, pirimetamina, hemotransfusión, y concentrados plaquetarios. Laboratorio: 18-09-00: B.H.: HB 7.1; leucocitos: 1 850, linfocitos 30%, monocitos 2%, eosin 7%, segm 7%, bandas: 3% promielocito 1%, retis 2.8%, plaquetas: 10 mil. Perfil TORCH, negativo. PCR: 1:320. F.R. cel. L.E. VDRL, VIH, negativos. 27-11-00: Hb 8.6, Hto 26; Leuc. 2 950, Linf 15%, Mono 2%, Segm 83%. Hipocromía, anisocitosis. Plaq 20 000. **Discusión:** Este

caso se presenta con una pancitopenia que refleja la sustitución de la MO por fibroblastos, posiblemente por inducción de diversos factores como infecciones. La involución de la esplenomegalia observada pudo deberse a un proceso infeccioso no identificado, o bien, por eritropoyesis extramedular reportada en otros estudios. El uso de esteroides en este caso, favoreció el incremento de plaquetas, sin embargo, la paciente presenta varios de los factores pronósticos adversos reportados en adultos, por lo que es de gran importancia considerar el trasplante alogénico de MO como tratamiento definitivo.

Características clínicas de la enfermedad de von Willebrand en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI

Fernández Castillo GJ, Benítez Aranda H, Nieva B, Rodríguez Zepeda M, Bernáldez Ríos R y Juan Shum L.

Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI. Servicio de Hematología. Laboratorio de Coagulación.

Introducción: La EvW es la alteración hereditaria más frecuente de las proteínas de la coagulación. Existen tres tipos de acuerdo a la presentación clínica y las alteraciones de laboratorio representativas dividiéndose en los Tipos: 1, 2A, 2B, 2N, 2M y 3. Las manifestaciones hemorrágicas y la terapéutica se correlacionan con el tipo de alteración bioquímica presentándose la forma más grave en el Tipo 3. **Objetivo:** Describir las características clínicas de la enfermedad de von Willebrand (EvW) en la población pediátrica que acude al Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI. De acuerdo a los diferentes tipos. **Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo, transversal en 17 pacientes con diagnóstico de certeza de EvW. Se tomaron como criterios para el diagnóstico: 1) Determinación de Factor von Willebrand (FvW),

2) Determinación de Factor VIII: c (FVIIIc), 3) Cuentas plaquetarias, 4) Niveles de tromboplastina parcial (TTP), 5) Tiempo de sangrado de Ivy (TS), 6) Electroforesis de los multímeros del Factor de von Willebrand y 7) Manifestaciones clínicas de sangrado.

Resultados: Del total de 19 pacientes con EvW (10 de sexo masculino y 9 de sexo femenino); con edades de 2 meses hasta 15 años se obtuvieron los siguientes resultados: Tipo 1: Un total de 15 pacientes de los cuales 10 presentaron manifestaciones clínicas de sangrado mucocutáneo, FVIIIc normal, FvW menor del 16%, cuenta plaquetaria y TS normal. Dentro de este grupo, 5 pacientes recibieron desmopresina con respuesta adecuada en 2 de ellos. En los 5 restantes no se encontraron antecedentes de sangrado mucocutáneo. Tipo 2B: Una paciente del sexo femenino de 9 años de edad con manifestaciones clínicas de sangrado, epistaxis recurrente en cantidad moderada, equimosis diseminada. Además de TTP prolongado, TS de 15 minutos, FVIIIc bajo, FvW 26% y con plaquetopenia moderada de 60 mil hasta niveles normales. Tipo 3: Tres pacientes 2 hermanos y un primo hermano, con manifestaciones clínicas desde los primeros meses de vida con hemorragias mucocutáneas, hematrosis recurrentes e incapacitantes con niveles de FVIIIc bajos y FvW menor de 1%. **Discusión:** De un total de 19 pacientes, 15 presentaron el tipo 1 de la EvW, como se informa en la literatura mundial. El tipo 2B que se observó en una paciente es raro; a pesar de las manifestaciones clínicas de sangrado, los niveles séricos del FvW se pueden encontrar en los límites bajos normales y el TS puede estar normal y las variantes del tipo 2 como son 2A, 2B, 2N y 2M se establecen exclusivamente en base a la electroforesis de los multímeros del Factor de von Willebrand. El tipo 3 presenta manifestaciones clínicas graves de sangrado que pueden confundirse con hemofilia A. **Conclusiones:** La electroforesis de los multímeros del Factor de von Willebrand permitirá el diagnóstico de certeza de los diferentes tipos de la EvW ya que si bien es cierto que las manifestaciones de sangrado están

presentes en la gran mayoría de los pacientes (hasta 80%), en el resto no se presentan manifestaciones clínicas y sí cursa con TTP prolongado y FvW debajo de los niveles séricos normales.

Deficiencia funcional de proteína C (PC) y proteína S (PS). Presentación de un caso

Rodríguez Zepeda MC, Peña R, Bernáldez Ríos R, Juan Shum L, Benítez Aranda H.

Hospital de Pediatría CMN, IMSS. Servicios de Hematología y Pediatría.

La proteína C (PC) es una proteína vitamino K dependiente que actúa como uno de los mayores inhibidores en el sistema procoagulante a través de la degradación proteolítica del factor V y factor VIII activados. La proteína S (PS) sirve como cofactor a la PC. Las deficiencias de estas proteínas se conocen bien, como factores predisponentes a trombosis, sin embargo, la deficiencia combinada de ambas es muy rara. Descripción del caso: Paciente escolar masculino de 8 años, 4 meses de edad, originario y residente de León, Gto., sin AHF de trombosis. Ap no P. madre soltera, sin endogamia; se desconocen antecedentes por rama paterna. APP. Enterocolitis necrosante al nacimiento; a los 2 años, cuadro de meningoencefalitis con crisis convulsivas secundarias; a los 3 años tratado como TB pulmonar; a los 4 años trombosis en MSD, con necrosis de 2a y 4a falanges y 3º y 4º dedos de MII. Trombosis mesentérica con resección intestinal. En febrero de este año, acudió a otro centro hospitalario por disnea, cianosis de medianos esfuerzos, disuria y polaquiuria, documentándose trombo en aurícula derecha de 23 x 17 mm; se planteó la posibilidad de resección quirúrgica, sin aceptación de la madre. Se envía a este CMN; durante su estancia en este hospital y con los antecedentes mencionados de trombosis, en sitios poco comunes se inició el estudio de trombofilia. Se documentaron trombos calcificados en aurícula dere-

cha, en cava inferior con dilatación del sistema porta e hipertensión pulmonar grave (75 mmHg), alteraciones en la ventilación y perfusión pulmonares con zonas avasculares de predominio derecho, con patrón restrictivo y trombo en arteria pulmonar derecha. Agenesia renal izquierda. Infarto antiguo en territorio de arteria cerebelosa anteroinferior izq. y trombosis de vena yugular izquierda. De todos los estudios realizados para trombofilia, se documentaron valores normales cuantitativos para PC y PS y disminuidos en su actividad funcional PC de 6% y PS de 5%, estableciéndose el Dx de deficiencia combinada de proteínas C y S. Posteriormente como paciente externo y con anticoagulación con warfarina, el paciente presentó choque desencadenado por hipoxia, presentando paro cardiorrespiratorio, falleciendo el 1º de junio de 2000.

Trombofilia en pediatría. Análisis de 64 eventos trombóticos en el Hospital de Pediatría. CMN, IMSS

Rodríguez Zepeda MC, Bernáldez Ríos R, Farfán Canto J, Juan Shum L, Benítez Aranda H.

Hospital de Pediatría. Servicio de Hematología CMN.

Objetivo: Conocer la epidemiología de los eventos trombóticos en nuestra población, y a partir de este conocimiento establecer criterios de diagnóstico y tratamiento. **Material y métodos:** Fueron evaluados los expedientes médicos de 1992 a 1998, de niños con diagnóstico de trombosis arterial o venosa. Los datos que se obtuvieron fueron: edad, sexo, sitio de la trombosis, factores predisponentes, estudios de laboratorio y gabinete, realizados para su diagnóstico y tratamiento administrado. **Resultados:** Se documentaron 64 eventos de trombosis en 57 pacientes: la edad tuvo un rango de 1 mes a 15 años, con una media de 5.1 años y una mediana de 2.6; la distribución genérica fue 63% masculinos y 37% femeninos. El grupo más afectado co-

rrespondió a los menores de 18 meses. El origen de la trombosis fue de carácter primario o hereditario en 5.2% y 94.8% fue adquirido o secundario. De las causas adquiridas el mayor número de las trombosis se asoció a la presencia de catéteres en 31% de los casos, a infecciones 20%, sin que hubiera un factor predisponente aparente 18%, con cardiopatía congénitas o adquiridas 11%, asociada a causas inmunológicas (LES, SAF) 10%, misceláneos 7%, y a cirugía 3%. De las causas primarias se documentó deficiencia de PC, PS y Factor XII. En todos los casos se demostró la trombosis con estudios de gabinete que incluyeron alguno o varios de los estudios siguientes: US Doppler, TAC simple y contrastada, gammagrama pulmonar, angiografía, venografía, RM, SPECT. El tratamiento de elección en la mayoría de los casos fue la heparina convencional. **Conclusiones:** Las causas adquiridas son las más frecuentes y de éstas las asociadas a la presencia de catéteres; en 54% de los casos se asoció con más de un factor de riesgo. La trombosis como causa directa de muerte ocurrió en 5.2%. La eficacia en la prevención de cualquier evento trombótico es superior al mejor tratamiento.

Expresión del gen WT1 en leucemia mieloblástica aguda

Hernández E, * Montesinos JJ, ** Arenas D, * Mayani H, ** Flores P, ** Salamanca F* y Peñaloza R*.

* UIM Genética Humana, ** UIM Enfermedades Oncológicas, CMN SXXI, IMSS.

Introducción: La actividad del gen WT1 es fundamental para la diferenciación de diversos tejidos de origen mesodérmico, incluyendo el hema-

topoyético. Existe una relación inversa en la expresión de WT1 y el grado de diferenciación, detectándose sólo en las células progenitoras inmaduras CD34+, lo que indica que su actividad desaparece para permitir la diferenciación terminal. En la leucemia mieloblástica aguda, que se caracteriza por una acumulación de células inmaduras hay una expresión elevada de WT1 y es posible que su expresión constitutiva pueda bloquear la hematopoyesis normal, contribuyendo al proceso leucemogénico. **Objetivo:** En este estudio prospectivo transversal, se determinó la expresión de las isoformas del gen WT1 en células CD34+lin normales y leucémicas y se inició el análisis de la expresión en éstas después de ser expuestas a factores de crecimiento (G-CSF y GM-CSF). **Material y métodos:** Se empleó un método de selección negativa para purificar células CD34+lin de médula ósea de siete pacientes con leucemia mieloblástica aguda y tres muestras de cordón umbilical. En ellas se obtuvo el RNA total y por RT-PCR, se determinó la presencia del transcripto, que se verificó por secuenciación. **Resultados y discusión:** Se encontraron niveles elevados de WT1 en células leucémicas en comparación con las CD34+lin normales y con células maduras de sangre periférica. Se obtuvo el transcripto de células cultivadas con G-CSF y GM-CSF después de 10 y 20 días, para determinar cambios en el nivel de expresión de WT1. Hasta el momento hemos encontrado una disminución en la expresión de este gen en las células expuestas a factores de crecimiento. Estos resultados sugieren que el alto nivel de expresión del gen WT1 interfiere con la diferenciación de células mieloides debido a que no responden de manera normal a la diferenciación.