

Trastornos mieloproliferativos y leucemia en síndrome de Down. Presentación de dos casos clínicos en el período neonatal

Myeloproliferative disorders and leukemia related to Down syndrome. Report of two clinical cases in neonatal period

María X. Castro^a, Ana M. Aristizabal^{b,c}, Carolina Aristizabal^{b,c}, Nancy Llanos^d, Martha L. Jaramillo^d

RESUMEN

El síndrome de Down predispone a trastornos mieloproliferativos. Se estima que del 5 % al 30 % de los neonatos con esta condición desarrollarán mielopoyesis anormal transitoria. El tratamiento no está estandarizado; la exanguinotransfusión y la citarabina podrían ser efectivos.

Se describen dos casos de pacientes con síndrome de Down, quienes durante el período neonatal presentaron leucemia mieloide aguda y mielopoyesis anormal transitoria, los tratamientos utilizados y sus desenlaces. Se considera que la sospecha y el diagnóstico temprano de esta entidad son factores determinantes en el pronóstico.

Palabras clave: síndrome mieloproliferativo transitorio, síndrome de Down, leucemia, síndrome de lisis tumoral.

ABSTRACT

Down syndrome predisposes to haematological disorders. It is estimated that 5-30% of neonates with this condition will develop transient abnormal myelopoiesis. Treatment is not standardized; exchange transfusion and the use of cytarabine could be effective.

We present two clinical cases of patients with Down syndrome, who during the neonatal period showed acute myeloid leukemia and transient abnormal myelopoiesis, the treatments used and their outcomes. Suspicion and early diagnosis of this entity are considered determining factors in prognosis.

Key words: transient myeloproliferative syndrome, Down syndrome, leukemia, tumor lysis syndrome.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.e89>

- Departamento de Hematooncología Pediátrica, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.
- Universidad Icesi, Facultad de Ciencias de la Salud, Cali, Colombia.
- Departamento Materno-infantil, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.
- Departamento de Neonatología, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.

Correspondencia:

María X. Castro: maria.castro@fvl.org.co

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 30-4-2021

Aceptado: 27-8-2021

Cómo citar: Castro MX, Aristizabal AM, Aristizabal C, Llanos N, Jaramillo ML. Trastornos mieloproliferativos y leucemia en síndrome de Down. Presentación de dos casos clínicos en el período neonatal. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(2):e89-e92.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down (SD) es la cromosomopatía más común a nivel mundial.¹ En Estados Unidos se estima que cada año nacen aproximadamente 6000 niños con SD, lo que corresponde a una tasa de 1 por cada 700 recién nacidos.¹

La copia adicional del cromosoma 21 y los cambios resultantes en la expresión génica inducen cambios fenotípicos responsables de las diferentes características. Además de los rasgos faciales y el retraso cognitivo, los elementos más comunes son defectos cardíacos, deficiencias auditivas, visuales, enfermedades de la tiroides y alteraciones gastrointestinales, así como predisposición a leucemia, epilepsia y enfermedad de Alzheimer.^{1,2} Pueden presentar macrocitosis, anormalidades transitorias en el recuento de plaquetas y mielopoyesis anormal transitoria (MAT), con un riesgo de 10 a 20 veces más de leucemia aguda.^{2,3}

Se estima que entre el 5 % y el 30 % de los neonatos con SD desarrollan MAT, la cual es un trastorno de origen clónico caracterizado por megacarioblastos circulantes y cambios displásicos en las células de sangre periférica.⁴⁻⁶ La MAT asociada a SD (MAT-SD) está predispuesta por mutaciones en el gen del factor de transcripción hematopoyético *GATA1* y solo se observa junto con la trisomía 21.³ En la mayoría de los casos, la MAT se resuelve de manera espontánea; sin embargo, la producción de citocinas y la hiperviscosidad, debidas al aumento de blastos y la disfunción inmunológica, causan diversas afecciones.^{7,8}

Hay pocos datos disponibles acerca de los desenlaces y la evolución a largo plazo en los

pacientes con SD y trastornos mieloproliferativos. Con el objetivo de dar a conocer el amplio espectro de presentaciones clínicas que pueden ocurrir y aumentar el alerta en los profesionales de salud para la detección y manejo de esta patología, se exponen dos casos de pacientes con trisomía 21 que debutan con trastornos hematológicos en el período neonatal.

CASO CLÍNICO

Caso 1

Paciente de sexo femenino, nacida de madre de 24 años, sin antecedentes relevantes ni consanguinidad. Se evidenció hidropesía fetal, hepatomegalia y húmero corto en ecografía prenatal. La paciente nació por cesárea de urgencia a las 34 semanas de edad gestacional, con requerimiento de intubación orotraqueal. Ingresó a la unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, con diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria secundaria a hidropesía fetal, edema pulmonar y derrame pleural, con evidencia de facies sugestiva de trisomía 21 (hipertelorismo ocular, telecanto y pliegues epicánticos).

En el primer día de vida, presentó leucocitosis de $87\,830/\text{mm}^3$, metamielocitos (3 %) y blastos (17 %), con perfil infeccioso negativo. Evaluada por Hematología Pediátrica, se sospechó leucemia neonatal asociada a hidropesía fetal. Se tomó citometría de flujo en sangre periférica en la que se confirmó leucemia mieloide aguda (M7). Se inició manejo para síndrome de lisis tumoral con hiperhidratación y alopurinol (10 mg/kg por vía oral), y se realizó exanguinotransfusión (ET) con plasma a 160 ml/kg para dos recambios del volumen circulante.

Presentó mala evolución clínica, con insuficiencia renal aguda, hipocalemia e hiponatremia persistentes. Inicialmente, hubo disminución del conteo leucocitario posterior a la ET (leucocitos $26\,000/\mu\text{l}$ con blastos del 20 %), sin embargo, continuaba con ácido úrico $>7\text{ mg/dL}$, asociado a la lesión renal, por lo que se indicó el uso de rasburicasa (0,2 mg/kg).

Al tercer día de vida, con deterioro de la función renal asociado a anasarca, lo cual contraindicaba el inicio de quimioterapia, se la consideró paciente candidata a diálisis peritoneal. Al cuarto día de vida, presentó deterioro del patrón respiratorio, asociado a trombocitopenia y anemia que no respondían al soporte transfusional. Hubo descenso del ácido úrico, por lo que se inició quimioterapia

con citarabina a dosis bajas (0,9 mg/kg/día). Sin embargo, no respondía a los tratamientos instaurados. Presentó sangrado abundante por tubo orotraqueal y bolsas de diálisis, bradicardia y asistolia secundaria. Falleció al quinto día de vida. Posteriormente, el resultado del estudio genético confirmó SD con cariotipo femenino 47, XX, + 21.

Caso 2

Paciente de sexo masculino, nacido de madre de 38 años, con antecedente de linfoma no Hodgkin en remisión, sin historia de consanguinidad. Presentaba ecografía prenatal con sonolucencia nucal alterada y foco ecogénico intracardíaco a las 13 semanas de gestación. Nació por parto eutócico a las 37 semanas. Se evidenciaron fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba, hipoplasia mediofacial, puente nasal deprimido, pabellones auriculares pequeños de implantación baja y rotación posterior, con cuello corto e hipertelorismo mamario. Genética Clínica consideró características fenotípicas compatibles con síndrome de Down y solicitó cariotipo bandeado G, que confirmó dicho diagnóstico (47, XY, + 21).

A las 12 horas de vida, se evidenció ictericia y se hospitalizó en la unidad neonatal. Llamó la atención la presencia de leucocitosis ($43\,260/\text{mm}^3$), con descenso en los días siguientes. A los 12 días de vida, volvió a presentar leucocitosis ($51\,320/\text{mm}^3$), sin deterioro clínico ni elevación de reactantes de fase aguda. El reporte de citometría de flujo de sangre periférica presentaba el 40,6 % de megacarioblastos, por lo que se sospechó leucemia aguda versus MAT. Se completaron exámenes paraclínicos, sin criterios para síndrome de lisis tumoral. Se inició hiperhidratación intravenosa y alopurinol profiláctico. El aspirado de médula ósea reportó una proliferación de blastos mieloides y otra población de linaje megacariocítica, sugestivo de MAT-SD. Presentó evolución con hipercalemia e hiperfosfatemia graves, por lo que se inició manejo para lisis tumoral. Se contemporizó inicio de quimioterapia y presentó adecuada evolución, con descenso de leucocitos a los 23 días de vida.

Por otra parte, a las 24 horas de vida, el paciente presentó catarsis negativa y distensión abdominal, por lo que se sospechó enfermedad de Hirschsprung. Se realizó una biopsia rectal, que confirmó el diagnóstico y se iniciaron irrigaciones rectales 3 veces al día, con buena respuesta. Durante la hospitalización se logró

alimentación enteral progresiva, con buena ganancia de peso y se dio egreso a los 32 días de vida. Actualmente, está en seguimiento por Cirugía y Hematología Pediátrica, sin complicaciones.

DISCUSIÓN

El SD es una alteración cromosómica que predispone a trastornos mieloproliferativos hasta en un 30 % de los casos.^{4,5} En la mayoría de los pacientes, son trastornos transitorios, sin embargo, se puede llegar a desarrollar leucemia, como fue el caso de la primera paciente aquí presentada, en quien se confirmó el diagnóstico de leucemia mieloide aguda megacarioblástica (M7) por citometría de flujo. Este tipo de leucemia neonatal corresponde a menos del 1 % del total de las leucemias.⁹

Se ha documentado que la presencia de una mutación en el gen *GATA1* en el cromosoma X es un factor predisponente y hasta el 11 % de los recién nacidos con SD que presentan esta mutación desarrollarán leucemia megacariocítica.¹⁰⁻¹⁴ Debido al rápido deterioro de la primera paciente, no fue posible la realización del estudio del gen *GATA1*.

En el primer caso, se detectó que la paciente presentaba hepatomegalia con calcificaciones e hidropesía fetal a las 34 semanas de gestación; no había claridad acerca de la etiología de la hidropesía. Si se hubiese tenido la sospecha prenatal de una cromosopatía, se hubiese podido realizar una fetoscopia y toma de muestra de sangre umbilical por cordocentesis para confirmar el diagnóstico.¹⁰

La presencia de hepatomegalia y/o esplenomegalia, hidropesía fetal y/o polihidramnios al igual que anemia fetal (cuantificada por Doppler de arteria cerebral media) son datos sugestivos de una posible leucemia neonatal.^{14,15} La sospecha clínica y el diagnóstico temprano de esta entidad son factores determinantes en el pronóstico, sin embargo, es claro que los pacientes que se presentan con MAT asociado a hidropesía tienen una tasa de mortalidad del 71 % (5 de cada 7 pacientes) con cualquier tratamiento, lo que les confiere un mal pronóstico desde el inicio.^{14,15}

La estrategia de tratamiento para la MAT-SD no está claramente definida y se han notificado varios casos letales sin tratamiento.^{14,15} En el caso de la insuficiencia cardiopulmonar, la ET podría ser eficaz, ya que la hipertensión pulmonar es causada por hiperviscosidad y embolia de células

blásticas, y la reducción de estas células por la ET resulta en mejoría de la hipertensión pulmonar.¹⁵

Ambos pacientes cursaron con síndrome de lisis tumoral; la ET puede reducir este riesgo al disminuir el número de células blásticas,^{14,15} sin embargo, el efecto es transitorio y no se pueden eliminar completamente los blastos. Por tanto, se recomienda el tratamiento con citarabina a bajas dosis para pacientes con hiperleucocitosis¹⁵ y en hidropesía fetal secundaria a MAT.^{14,15}

En el primer caso, se inició este tratamiento, pero debido a sus múltiples complicaciones y su estado crítico, no tuvo una respuesta satisfactoria y falleció pocas horas después de la administración.

Los trastornos mieloproliferativos en SD tienen un amplio espectro de manifestaciones. La presentación prenatal de síndrome de lisis tumoral con hidropesía fetal es una complicación infrecuente, pero que confiere un mal pronóstico y una alta mortalidad. La detección prenatal por medio de fetoscopia y la presencia de blastos en muestra de sangre umbilical son fundamentales para el inicio temprano del tratamiento y la mejoría del pronóstico de estos pacientes. En cuanto a la MAT-SD, esta tiene una mejor evolución y suele presentar una resolución espontánea.

Consideramos necesaria la realización de un mayor número de reportes en Colombia y en Latinoamérica con el fin de conocer la incidencia de trastornos mieloproliferativos en SD, así como para lograr una mayor sensibilización y aumentar el alerta del personal de salud ante este diagnóstico, para lograr a largo plazo mejorar los desenlaces de estos pacientes. ■

REFERENCIAS

1. Sas V, Blag C, Zaharie G, Puscas E, et al. Transient leukemia of Down Syndrome. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2019; 56(4):247-59.
2. Tandonnet J, Clavel J, Baruchel A, Nacka F, Pérel Y. Myeloid leukaemia in children with Down syndrome: report of the registry-based French experience between 1990 and 2003. *Pediatr Blood Cancer.* 2010; 54(7):927-33.
3. Xavier AC, Ge Y, Taub J. Unique clinical and biological features of leukemia in Down syndrome children. *Expert Rev Hematol.* 2010; 3(2):175-86.
4. Okamura T, Washio Y, Yoshimoto J, Tani K, et al. Exchange Transfusion and Cytarabine for Transient Abnormal Myelopoiesis in Hydrops Fetalis. *Acta Med Okayama.* 2019; 73(2):181-8.
5. Watanabe K. Recent advances in the understanding of transient abnormal myelopoiesis in Down syndrome. *Pediatr Int.* 2019; 61(3):222-9.
6. Maeda H, Go H, Imamura T, Sato M, et al. Plasma TGF- β 1 Levels Are Elevated in Down Syndrome Infants with Transient Abnormal Myelopoiesis. *Tohoku J Exp Med.* 2016; 240(1):1-5.

7. Li MJ, Lee NC, Yang YL, Yen HJ, et al. Long-term outcome for Down syndrome patients with hematopoietic disorders. *J Formos Med Assoc.* 2016; 115(2):94-9.
8. Ibarra-Ríos D, Zapata-Tarres M, Villanueva-García D, Peñadel Castillo H, et al. Leucemias neonatales: experiencia en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG). *Acta Pediatr Mex.* 2017; 38(6):394-401.
9. Shimada A. Profile of down syndrome-associated malignancies: Epidemiology, clinical features and therapeutic aspects. *Pediatr Hematol Oncol.* 2021; 6(2):63-72.
10. Hayasaka I, Cho K, Morioka K, Kaneshi Y, et al. Exchange transfusion in patients with Down syndrome and severe transient leukemia. *Pediatr Int.* 2015; 57(4):620-5.
11. Cruz Hernandez D, Metzner M, de Groot AP, Usukhbayar B, et al. Sensitive, rapid diagnostic test for transient abnormal myelopoiesis and myeloid leukemia of Down syndrome. *Blood.* 2020; 136(12):1460-5.
12. Grimm J, Heckl D, Klusmann JH. Molecular Mechanisms of the Genetic Predisposition to Acute Megakaryoblastic Leukemia in Infants With Down Syndrome. *Front Oncol.* 2021; 11:636633.
13. Goemans BF, Noort S, Blink M, Wang YD, et al. Sensitive GATA1 mutation screening reliably identifies neonates with Down syndrome at risk for myeloid leukemia. *Leukemia.* 2021; 35(8):2403-6.
14. Gams AS, Alonzo TA, Gerbing RB, Hilden JM, et al. Natural history of transient myeloproliferative disorder clinically diagnosed in Down syndrome neonates: a report from the Children's Oncology Group Study A2971. *Blood.* 2011; 118(26):6752-9; quiz 6996.
15. Dormann S, Krüger M, Hentschel R, Rasenack R, et al. Life-threatening complications of transient abnormal myelopoiesis in neonates with Down syndrome. *Eur J Pediatr.* 2004; 163(7):374-7.