

Síndrome mieloproliferativo neonatal transitorio. Informe de dos casos

Dra. Arianna Kristina Orozco-Gutiérrez,* Dra. María del Carmen Ávila-Iglesias**

RESUMEN

El síndrome mieloproliferativo transitorio (SMT) se caracteriza por proliferación clonal de blastos mieloides en la sangre periférica. El 10% de los recién nacidos con síndrome de Down (SD) muestra esta alteración, que remite hacia el sexto mes de vida en más del 80% de los casos. En la mayoría de los pacientes el tratamiento consiste únicamente en sostén. Aproximadamente 17% de los individuos con SMT tienen como manifestación inicial, alteraciones orgánicas que comprometen la vida tales como falla hepática y compromiso hemodinámico (hipotensión, insuficiencia cardíaca con hipoperfusión sistémica). En tales casos, está indicada la quimioterapia. El SMT no puede considerarse como una alteración benigna ya que los individuos afectados están en riesgo de desarrollar leucemia megacarioblástica aguda dentro de los primeros cinco años de vida.

Se presentan dos pacientes con SMT que recibieron medidas de apoyo en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales sin quimioterapia y evolucionaron favorablemente; mostraron remisión de la cifra de blastos en la sangre. Fueron vigilados posteriormente como pacientes externos.

Palabras clave: Síndrome mieloproliferativo neonatal transitorio, leucemia neonatal transitoria, leucemia congénita, síndrome de Down.

ABSTRACT

Transient neonatal myeloproliferative disorder (TMD) is an hematological condition characterized by an abnormal clonal proliferation of myeloid blasts in peripheral blood. 10% of Down's syndrome newborns develop this blood alteration. Myeloproliferative disorder remits within the first six months of life in 80% of the patients. Most of reported cases have only required supportive therapy. However in 17% of this individuals the first clinical manifestations are life threatening disorders such as hepatic failure, or hemodynamic and respiratory disfunction, in these circumstances chemotherapy is indicated. TMD cannot be considered a benign disease since these patients are at a great risk to develop acute megacaryoblastic leukemia within the first 5 years of life.

We present two patients with TMD who had a favourable course; both normalized the number of blast cells in peripheral blood while being monitored in a neonatal intensive care unit. Chemotherapy was not required. Management was limited to supportive measures are being followed as external patients.

Key words: Transient neonatal myeloproliferative disorder, transient neonatal leukemia, congenital leukemia, Down syndrome.

* Residente de Pediatría, INP.

** Médico Adscrito del Servicio de Neonatología, INP.

Correspondencia: Dra. Arianna Kristina Orozco-Gutiérrez. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes sur 3700-C, insurgentes cuicuilco, delegación coyoacán, CP 04530. Ext 1232. Teléfono móvil: 5527690577. Teléfono Fijo: 56580016. Correo electrónico: draariannakorgtz@hotmail.com.

Recibido: junio, 2010. Aceptado: enero, 2011.

Este artículo debe citarse como: Orozco-Gutiérrez AK, Ávila-Iglesias MC. Síndrome mieloproliferativo neonatal transitorio. Informe de dos casos. Acta Pediatr Mex 2011;32(2):87-92.

www.nietoeditores.com.mx

El síndrome de Down (SD) ocurre en 1:660 a 1:1 000 nacidos vivos ¹¹. En México se calcula que existen unos 250,000 pacientes con esta cromosomopatía ¹¹. El 30 a 50 % de los recién nacidos con SD, tienen afectación multisistémica lo que incrementa la morbilidad y mortalidad. Las cardiopatías congénitas son la principal alteración (40-60%) y la mayor causa de mortalidad en los dos primeros años de vida ¹¹. Los defectos inmunológicos, muestran cifras menores de células B y T especialmente en los dos primeros años de

vida lo que conlleva un riesgo 12 veces mayor de adquirir infecciones respiratorias que la población general¹². Puede haber atresia duodenal, en 20 a 40% de los casos¹³; el hipotiroidismo congénito en 40%¹⁵. Los pacientes con síndrome de Down tienen un riesgo 10 a 20 veces mayor, de padecer leucemia aguda¹⁴.

Las alteraciones hematológicas más frecuentes en estos pacientes son: síndrome mieloproliferativo transitorio: 10% de los pacientes con SD; leucemia megacarioblástica aguda, con riesgo 500 veces mayor; leucemia linfoblástica aguda¹⁵.

El síndrome mieloproliferativo transitorio (SMT) se caracteriza por la proliferación clonal de blastos mieloides que expresan marcadores megacarioblásticos o bien antígenos de superficie asociados a plaquetas, lo que sugiere que el origen de estos blastos pertenece a un linaje megacariocítico^{1,2}. Este síndrome ocurre en 5 a 10 % de niños con síndrome de Down¹. Sin embargo, algunos pacientes muestran mosaico de la trisomía 21 con fenotipo variable, incluso normal, con alteraciones cromosómicas limitadas a las células blásticas como marcadores de clonalidad, que desaparecen con la resolución del cuadro hematológico.¹⁶⁻¹⁸

Los pacientes con SMT muestran un amplio espectro de manifestaciones clínicas, desde leucocitosis asintomática hasta organomegalia masiva con falla hepática y respiratoria mortales.⁵⁻⁷ Frecuentemente se diagnostica de manera incidental aunque en ocasiones puede presentarse con manifestaciones clínicas indistinguibles de la leucemia neonatal, con expansión de la población de clonas de blastos.⁷

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en el SMT son: hepatoesplenomegalia, disfunción hepática con hiperbilirrubinemia conjugada y elevación de enzimas hepáticas. Son frecuentes las manifestaciones dermatológicas lo que se debe a infiltración de la piel por blastos.¹ Las alteraciones hematológicas habituales son: leucocitosis, policitemia, anemia, trombocitopenia o trombocitosis^{6,7}.

Existen manifestaciones asociadas con mal pronóstico que elevan el riesgo de muerte temprana hasta en un 17%; se pueden dividir en dos grupos: las presentes en el momento de nacimiento y las que aparecen en el transcurso de la enfermedad.¹ Al nacimiento, derrames pleural, pericárdico, ascitis; falla orgánica múltiple causada por la hiperleucocitosis. Durante el desarrollo de la enfermedad, falla hepática, colestasis y fibrosis hepática

corroborada por biopsia². La falla hepática se manifiesta como hiperbilirrubinemia directa obstructiva que evoluciona a disfunción hepática terminal, como consecuencia de fibrosis hepática así como por infiltración de megacarioblastos. El 50% de los casos fallece.

La alteración cardiopulmonar se manifiesta con derrame pericárdico, pleural y ascitis. En los casos de falla hepática y en los de disfunción cardiopulmonar se ha dado tratamiento con dosis bajas de quimioterapia con resultados favorables.²

Aún cuando en la mayoría de los casos el SMT se autolimita en los primeros tres a seis meses de vida, 13 a 33% de los pacientes padece más tarde alteraciones hematológicas clonales, frecuentemente leucemia megacarioblástica aguda, dentro de los primeros tres a cinco años de evolución.^{1,6,7,16,17}

Las mutaciones somáticas responsables y específicas del SMT se encuentran en el gen codificador de la proteína GATA1 (G: Guanina, A: adenina, T: Timina) y leucemia megacarioblástica aguda.^{8,9} La mutación conduce a la producción de una proteína trunca de 40 kDa en lugar de 50 kDa de la proteína normal. Esta proteína trunca (incompleta) se denomina GATA1short o GATA 1s. La delección completa de GATA1 es letal para el embrión, la alteración de GATA1s altera la función reguladora de la megacariopoyesis.^{2-4,8,10}

La mayoría de los casos de SMT se tratan con terapia de soporte. Los pacientes con afección cardiorrespiratoria grave, con organomegalia (espleno, hepatomegalia), derrames, y los que sufren falla hepática con leucocitosis superior a 100,000/mm³, pueden beneficiarse con dosis bajas de citarabina.¹

Las principales patologías que semejan SMT y con las cuales es necesario establecer un diagnóstico diferencial son las infecciones virales intrauterinas, las anemias hemolíticas del recién nacido, la histiocitosis, el neuroblastoma y la leucemia congénita verdadera.^{16,17}

La búsqueda de criterios para diferenciar la leucemia congénita del SMT ha sido infructuosa; sólo la evolución clínica permite distinguirlas.^{16,17}

PRESENTACIÓN DE LOS CASOS

CASO 1. Niño de nueve días de vida; producto de gestación de 39 semanas, madre de 19 años de edad, Apgar 8/9; peso al nacimiento de 2.4 kg. Fenotipo Down. Se estudió

el cariotipo en los linfocitos de sangre periférica por el Servicio de Genética del hospital de referencia *. Al momento del nacimiento el paciente se hallaba asintomático. Estuvo en vigilancia en cunero intermedio debido a que mostraba succión débil. Al sexto día de vida le apareció cianosis generalizada y tuvo dificultad respiratoria. La biometría hemática tomada por sospecha de un proceso infeccioso reveló leucocitosis, 66,000 mm³; linfocitos, 36%; mieloblastos 20%. El Servicio de Hematología del Hospital Gea González, sugirió el diagnóstico de leucemia mieloblástica. Fue enviado al Instituto Nacional de Pediatría. A su ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales confirmó el fenotipo Down. Hígado a 1 cm por debajo del borde costal derecho; polo esplénico palpable. Un ultrasonido abdominal, no mostró alteración hepática ni esplénica. El ecocardiograma precordial reveló un foramen oval permeable de 2 mm, situs solitus de vasos abdominales (arteria aorta y vena cava inferior en su trayecto abdominal), cavidades ventriculares con adecuada contracción; derrame pericárdico generalizado. No se le dio tratamiento. Al octavo día de hospitalización, otro ecocardiograma mostró resolución del derrame pericárdico. La biometría hemática a su ingreso, corroboró las alteraciones hematológicas: 54,400 leucocitos, neutrófilos totales 4,896; linfocitos 16%, blastos 67%; plaquetas 625,000. Frotis de sangre periférica con 50% de blastos. Pruebas de función hepática normales. El Servicio de Hematología realizó un aspirado de médula ósea e informó celularidad aumentada ++, megacariocitos aumentados, 2%; mielocitos, 1%; metamielocitos, 4%; bandas, 14%; segmentados, 26%; linfocitos, 53%. Blastos de aspecto mieloides, algunos con prolongaciones citoplásmicas sugestivos de megacarioblastos. Líquido cefalorraquídeo sin células, blastos negativos. El inmunofenotipo en sangre periférica con 80% de blastos, fue positivo para: CD10, CD20, CD21, CD56, CD2, CD7, CD41, CD42, CD61.

Evolucionó sin descompensación hemodinámica ni respiratoria; sin datos clínicos de leucostasis. Debido a la cifra elevada de leucocitos se prescribió un aporte de líquidos totales (vía oral e intravenosa) de 200 mL/kg/día hasta la remisión de la leucocitosis. El perfil tiroideo fue normal. En el día 19 de estancia hospitalaria se observaron lesiones dérmicas vesículo papulares, eritematosas, en tórax y extremidades de diámetro variable (2-5mm). El examen microscópico en la biopsia de piel de la pierna izquierda de 0.4x0.4 cm mostró en la epidermis un foco de necrosis

de queratinocitos del estrato espinoso, queratinocitos de estrato basal con espongirosis y degeneración vacuolar focal. En la dermis superficial y en los vasos sanguíneos dérmicos así como en el tejido celular subcutáneo, se halló infiltrado de células mononucleares y polimorfonucleares con núcleo irregular, cromatina finamente granular positivas para mieloperoxidasa. Inmunoquímica positiva CD117, CD3 (positiva focal en linfocitos T), CD68 (positiva focal en macrófagos) CD34 negativo. Se diagnosticó infiltración mieloides epidérmica y perivascular en dermis y tejido celular subcutáneo compatible con erupción vesiculopapular asociada al SMT. La erupción vesicular cedió al cuarto día de evolución. En 22 días de estancia hospitalaria hubo remisión de la leucocitosis y normalización de los blastos en sangre.

Egresó del hospital y se le vigila hasta la fecha por la consulta externa de Neonatología y Hematología (Cuadro 1).

Caso 2. Niño de seis días de vida, embarazo normal, producto de madre de 33 años de edad, Capurro de 37.1 semanas de gestación; peso al nacimiento 2740 gramos. Rasgos físicos de síndrome de Down. Se realizó cariotipo en linfocitos de sangre periférica en clínica de referencia, informaron que hallaron 20 metafases, número modal de 47 cromosomas por la presencia de un cromosoma 21 extra: Cariotipo 47, XY +21. Clínicamente estable. A las 24 horas de vida se observó tinte icterico en cara, cuello y tronco. Se solicitaron cifras de bilirrubinas en sangre, biometría hemática y perfil tiroideo. Se informó: hemoglobina, 16 gr/dL; hematocrito 48%; leucocitos, 68,000 mm³; 2% metamielocitos; 3% mielocitos; 4% blastos; 65% normoblastos. Plaquetas, 259,000 mm³. Coombs directo negativo. Bilirrubina total 15.2 mg/dL, bilirrubina directa 1.08mg/dL, bilirrubina indirecta 14.1mg/dL. Perfil tiroideo: T4T 13 µg/dL, T4L 1.49 µg/dL, T3T 1 µg/dL, TSH 15.15 µg/dL. Se trató con fototerapia; levotiroxina 6.8 mcgr/kg/día. El Servicio de Hematología en hospital de referencia halló en el frotis de sangre periférica, células inmaduras tipo mieloides (mieloblastos) aproximadamente 40% con diagnóstico de leucemia neonatal. Al ingreso al Instituto Nacional de Pediatría, se corroboran los datos hematológicos: hiperleucocitosis y 28% de blastos en sangre. Se le dio tratamiento interdisciplinario con los Servicios de Hematología, Endocrinología, Cardiología y Neonatología. Un ecocardiograma a su ingreso mostró anatomía segmentaria normal; persistencia del conducto arterial de 2 mm de diámetro, función ventricular conservada.

Cuadro 1. Pruebas de función hepática

Fecha	BT mg/dl	BD mg/dl	BI mg/dl	AST U/l	ALT U/l	GGT U/l	Albúmina g/dl	Fosfatasa Alcalina U/l
22.04.09	12	0.63	11.5	34	16	269		
06.05.09	2.2	1.03	1.22	26	15	165	2.1	449

* No se cuenta con resultado en el expediente debido a que no se brindó copia al familiar.

Pericardio normal. Se realiza un aspirado de médula ósea, que mostró celularidad aumentada ++, promielocitos 1%; mielocitos 11%; formas juveniles 14%; segmentados 13%; bandas 25%; linfocitos 15%; blastos 12%; monocitos 4%. Líquido cefalorraquídeo negativo para blastos. Inmuno-fenotipo en sangre periférica (40% blastos) positivo para; CD64 (34%), CD41 (54%), CD42 (85%), CD61 (46%).

Evolucionó favorablemente, sin compromiso respiratorio ni hemodinámico, sin datos clínicos de leucostasis. Al tercer día de hospitalización se apreció un exantema vesiculopapular, eritematoso, en tronco y extremidades. Se realiza una biopsia de la lesión de piel de la pierna izquierda, diámetro 0.5 x 0.3 cm. Microscópicamente se encuentra epidermis con atrofia irregular y daño focal de interfase. Dermis media con arreglo perivascular y nidos de blastos mieloides entremezclados con neutrófilos y eosinófilos. Daño mural vascular con leucocitoclasia y edema acentuado de dermis. No se pudo realizar inmunohistoquímica por desgaste de los cortes. Se concluye: infiltración focal por blastos, vasculitis leucocitoclástica.

Debido al hipotiroidismo congénito, siguió recibiendo levotiroxina 6 mcgr/kg/día con ajustes de la dosis de acuerdo al incremento ponderal. El tratamiento hospitalario incluyó medidas de soporte. Evolucionó en forma favorable. En el seguimiento por la consulta externa no se han visto datos de alteración clínica ni hematológica (Cuadros 2 y 3).

EXPOSICIÓN Y ANÁLISIS

El síndrome mieloproliferativo transitorio, denominado también leucemia transitoria neonatal o mielopoyesis anómala transitoria, se describe en la mayoría de los casos, en recién nacidos con trisomía 21 constitucional y fenotipo Down; sin embargo, algunos pacientes presentan mosaicismo constitucional para trisomía 21 con fenotipo variable.

La incidencia aproximada es del 10%. Su expresión clínica es variable: hay casos asintomáticas y hay pacientes con síntomas causados por infiltración de órganos o lisis tumoral, acompañados de intensa leucocitosis, datos de leucostasis, falla orgánica con compromiso hemodinámico y respiratorio. Los blastos circulantes en la sangre periférica exhiben marcadores inmunofenotípicos de precursores mieloblásticos, megarioblásticos y eritroblásticos. El curso clínico suele ser autolimitado en el transcurso de los primeros seis meses; no obstante, en la mayoría de los casos, 30% de los pacientes puede desarrollar leucemia aguda (LAM-M7) o un síndrome mielodisplásico en los primeros cinco años de vida. La búsqueda de criterios para diferenciar la leucemia congénita del síndrome mieloproliferativo transitorio hasta la actualidad ha sido infructuosa. La evolución clínica el principal parámetro a vigilar, como sucedió en los dos casos de este estudio. El tratamiento inicial es terapia de soporte. La quimioterapia se emplea en pacientes con manifestaciones graves, como compromiso de la función hepática o cardiorrespiratoria que se acompañan de visceromegalias o derrame en serosas, así como cifras de leucocitos superiores a 100,000/mm³. Los blastos presentes en el SMT, son más sensibles a la acción de la citarabina gracias a que se logra una mayor concentración intracelular de niveles del metabolito activo.

Nuestros pacientes tuvieron una evolución clínica favorable que sólo terapia de sostén; tuvieron escasa sintomatología y mejoraron sus controles hematológicos, tanto en su estancia hospitalaria como durante el seguimiento en la consulta externa.

Es importante hacer diagnóstico diferencial con otras entidades que cursan con reacciones leucemoides, trombocitopenia y anemia, tal es el caso de infecciones virales congénitas (TORCH), procesos hemolíticos neonatales (incompatibilidad a Rh), leucemia neonatal, histiocitosis, neuroblastoma o situaciones que cursan con hipoxia perinatal.

Cuadro 2. Seguimiento de perfil tiroideo

Fecha	T3T $\mu\text{g/dl}$	T4T $\mu\text{g/dl}$	T3L $\mu\text{g/dl}$	T4L $\mu\text{g/dl}$	TSH $\mu\text{g/dl}$
09.12.09	124	13.6	4.2	1.7	2.2
02.02.10		11.8		2.1	0.166
31.03.10	164	9.4	4.7	1.5	0.315
01.07.10	146	9.8	4.8	1.4	1.72

Cuadro 3. Seguimiento hematológico de ambos casos

	Ingreso INP	1 mes de seguimiento	3 meses de seguimiento	6 meses de seguimiento	9 meses de seguimiento
Hemoglobina					
Caso 1	14.5 g/dl	11.5 g/dl	7.9 g/dl	12.9 g/dl	13.4 g/dl
Caso 2	17 g/dl	14.6 g/dl	9.2 g/dl	11.4 g/dl	12.8 g/dl
Leucocitos					
Caso 1	54400/mm ³	33700/mm ³	7800/mm ³	8500/mm ³	7600/mm ³
Caso 2	47100/mm ³	28100/mm ³	5700/mm ³	5800/mm ³	6400/mm ³
Blastos en sangre periférica					
Caso 1	67%	60%	Sin blastos	Sin blastos	Sin blastos
Caso 2	28%	35%	Sin blastos	Sin blastos	Sin blastos
Segmentados					
Caso 1	9%	25%	44%	54%	36%
Caso 2	31%	33%	17%	24%	34%
Linfocitos					
Caso 1	16%	47%	35.7%	46.7%	42.6%
Caso 2	30%	29%	72%	63%	60%
Plaquetas					
Caso 1	625000mm ³	597 000mm ³	150 000mm ³	468 000mm ³	448 000mm ³
Caso 2	300000mm ³	370 000mm ³	353 000mm ³	385 000mm ³	325 000mm ³

REFERENCIAS

- Klaussman J, Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak M, Jorch N, Langebrake C, Pekrun A, Macakova-Reinhardt K, Reinhardt D. Treatment and prognostic impact of transient leukemia in newborns with Down syndrome. *Blood* 2008;111(6):2991-8.
- De Tar M, Dittman W, Gilbert J. Transient myeloproliferative disease of the newborn: case report with placental cytogenetic and flow cytometric findings. *Human Pathol* 2000;31:396-8.
- Karandikar N, Aquino D, McKenna R, Kroft S. Transient myeloproliferative disorder and acute myeloid leukemia in Down syndrome. *Am J Clin Pathol* 2001;116:204-10.
- Zipursky A. Transient leukaemia: a benign form of leukaemia in newborn infants with trisomy 21. *Br J Haematol* 2003;120:930-8.
- Massey G, Zipursky A, Chang M, Doyle J, Nasim S, Taub J, Rivandranath Y, Dahi G, Weinstein H. A prospective study of the natural history of transient leukemia in neonates with Down syndrome: Children's Oncology Group study. POG-9481. *Blood* 2006;107:4606-13.
- Dormann S, Krüger M, Hentschel R, Rasennack R, Strahm B, Kontny U, Neimeyer Ch. Life threatening complications of transient abnormal myelopoiesis in neonates with Down syndrome. *Eur J Pediatr* 2004;163:374-7.
- Whitlock J, Sather HN, Gaynon P, Robinson LL, Wells R, Heerema NA, Bhatia S. Clinical characteristics and outcome of children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia: a children's cancer group study. *Blood* 2005;106:4043-9.
- Pine Sh, Guo Q, Yin Ch, Jayabose S, Druschel Ch, Sandoval C. Incidence and clinical implications of GATA1 mutations in newborns with Down syndrome. *Blood* 2007;110:2128-31.
- Hayashi Y. Mutation of the AML1/RUNX1 gene in a transient myeloproliferative disorder patient with Down syndrome. *Leukemia* 2002;16:1866-7.
- Giron F, Favre B, Couillaud G, Carli P, Parmeland Ch, Maynadié M. Immunophenotype of a transient myeloproliferative disorder in a newborn with trisomy 21. *Cytometry* 2000;42:118-22.
- de Rubens J, del Pozo B, Pablos J, Calderón C, Castrejón R. Malformaciones cardíacas en los niños con síndrome de Down. *Rev Esp Cardiol* 2003;9:894-9.

12. Bloemers BL, Van Bleek GM, Kimpen JL, Bont L. Abnormalities in the innate system of children with Down syndrome. *J. Pediatr* 2010;5:804-9.
13. Niramis R, Anuntkosol M, Tongsin A, Mahatharadol V. *J Pediatr Surg* 2010;45:1467-72.
14. Rabin K, Whitlock J. Malignancy in children with trisomy 21. *Oncologist* 2009;14:164-73.
15. Loft IT, Dierssen M. Cognitive deficits and associated neurological complications in individuals with Down's syndrome. *Lancet Neurol* 2010;6:623-33.
16. Bastida P, Oliveras O, Díaz de Heredia G, Ortega J. Síndrome mieloproliferativo transitorio neonatal en ausencia de síndrome de Down. *An Pediatr* 2004;6:546-50.
17. Brissette M, Duval-Arnould B, Gordon B, Cotelingam J. *American Journal of Hematology* 1994;47:316-9.
18. Ridgway D, Benda G, Magenis E, Leland A, Segal G, Brazier R, Neerhout R. Transient myeloproliferative disorder of the Down type in the normal newborn. *AJDC* 1990;144:1117-9.

SUSCRIPCIÓN

ACTA PEDIÁTRICA DE MÉXICO

Suscripción anual (6 números): \$350.00 (trescientos cincuenta pesos)

Nombre: _____

Dirección: _____

Colonia: _____ Estado: _____

Código postal: _____ País: _____

Teléfono: _____

Depósito en la cuenta 4030985774 del Banco HSBC.

Enviar ficha de depósito, en un plazo no mayor de 20 días, a: Publicaciones Médicas. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700 C, Col. Insurgentes Cuicuilco, México, DF 04530. Tel.: 1084-0900 ext. 1112 y 1489.