



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**SÍNDROME MIELOPROLIFERATIVO TRANSITORIO
NEONATAL, INFORME DE DOS CASOS.**

PRESENTA:

DRA ARIANNA KRISTINA OROZCO GUTIÉRREZ.

PARA OBTENER EL TÍTULO EN

LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA

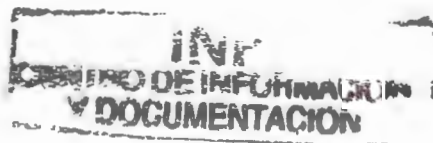
TUTOR

DRA MARÍA DEL CARMEN ÁVILA IGLESIAS.



MÉXICO, DF

2011

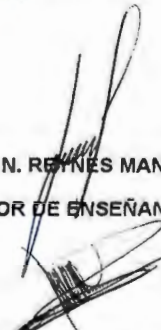


**TITULO: SINDROME MIELOPROLIFERATIVO TRANSITORIO NEONATAL,
INFORME DE DOS CASOS.**


DR GUILLERMO SOLOMON SANTIBAÑEZ

DIRECTOR GENERAL INP.

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA**


DR JOSE N. REYES MANZUR

DIRECTOR DE ENSEÑANZA


DRA MIRELLA VAZQUEZ RIVERA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO


DRA MARIA DEL CARMEN AVILA IGLESIAS

TUTOR DE TESIS



Dedicado a mis padres Horacio y Engracia quienes con sus consejos, esfuerzo y apoyo, a pesar de la distancia, hicieron posible culminar una etapa más en mi preparación profesional.

Un agradecimiento especial a la doctora Maricarmen por guiarme para la realización de este proyecto.

INDICE

INTRODUCCIÓN	1
PRESENTACIÓN DE CASOS	4
DISCUSIÓN	11
REFERENCIAS	13

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Down (SD) es la alteración cromosómica más frecuente con una incidencia de 1 a 660 a 1 por 1 000 nacidos vivos¹¹; En México se calcula que aproximadamente existen 250,000 personas con esta cromosomopatía¹¹. Constituye un problema complejo, 30 a 50 % de los recién nacidos con SD, presentan afectación multisistémica que incrementan la morbilidad y mortalidad : las cardiopatías congénitas representan la alteración principal (40-60%) siendo la causa de mayor de mortalidad en los dos primeros años de vida¹¹; defectos inmunológicos: cifras menores de células B y T especialmente en los dos primeros años de vida lo que conlleva a un riesgo 12 veces mayor que en la población general de adquirir infecciones principalmente del aparato respiratorio¹². Gastrointestinales: la atresia duodenal, presente de un 20 a 40% de los casos¹³. Hipotiroidismo congénito en un 40%¹⁵ y neoplasias: su incidencia en pacientes con síndrome de Down es 18 veces mayor, con espectro único de alteraciones hematológicas mostrando un riesgo 10 a 20 veces mayor de adquirir leucemia aguda, así como una marcada disminución en la incidencia de tumores sólidos¹⁴.

Las alteraciones malignas más frecuentes en los pacientes con síndrome de Down son: síndrome mieloproliferativo transitorio (10% de los pacientes con SD), leucemia megacarioblástica aguda (riesgo 500 veces mayor) y leucemia linfoblástica aguda¹⁵.

El síndrome mieloproliferativo transitorio (SMT) es un problema hematológico caracterizado por la proliferación clonal de blastos mieloides que expresan marcadores megacarioblásticos o bien antígenos de superficie asociados a plaquetas sugiriendo que el origen de estos blastos pertenece a un linaje

megacariocítico ^{1 2}. El SMT se encuentra presente en un 5 a 10 % de niños con síndrome de Down¹, aunque la mayoría de los casos se han descrito en recién nacidos con trisomía 21 constitucional y fenotipo Down ^{16 17 18}, 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 17 18}

Los pacientes con SMT muestran un amplio espectro de manifestaciones clínicas variando desde la leucocitosis asintomática hasta organomegalia masiva con falla hepática y respiratoria mortales.^{5 6 7} Frecuentemente se diagnostica de manera incidental empero puede presentarse con manifestaciones clínicas que asemejan leucemia neonatal, con expansión de la población de clones de blastos con consecuente leucocitosis, hepatoesplenomegalia, derrame en serosas y fibrosis hepática, pudiendo ocasionar incluso muerte fetal .⁷

Las manifestaciones clínicas más frecuentemente reportadas en pacientes con SMT son hepatoesplenomegalia, datos de disfunción hepática con heperbilirrubinemia conjugada y elevación de enzimas hepáticas; las manifestaciones dermatológicas, son frecuentes consecuencia de infiltración a piel por blastos.¹ Las alteraciones hematológicas habitualmente son policitemia, anemia, trombocitopenia o trombocitosis^{6 7}

Existen manifestaciones asociadas con mal pronóstico incrementando el riesgo de muerte temprana hasta en un 17%, estas manifestaciones se pueden dividir en dos grupos, las presentes en el momento de nacimiento, y manifestaciones presentes en el transcurso de la enfermedad.¹Al nacimiento:

La presencia de derrames (pleural, pericárdico ascitis) , falla orgánica múltiple secundaria a la hiperleucocitosis. Durante el desarrollo de la enfermedad: Falla hepática, colestasis y fibrosis hepática corroborada mediante biopsia². Los datos de falla hepática se manifiesta como hiperbilirrubinemia directa obstructiva que evoluciona a disfunción hepática terminal, como consecuencia de fibrosis hepática así como infiltración por megacarioblastos; el 50% de los casos fallece.

La alteración cardio-pulmonar se manifiesta con un cuadro de hidrops con derrame pericárdico, pleural y ascitis. Tanto en los casos de falla hepática así como en la disfunción cardiopulmonar se ha considerado el manejo con bajas dosis de quimioterapia con resultados favorables.²

Aún cuando en la mayoría de los casos el SMT se autolimita en los primeros 3 a 6 meses de vida , de 13 a 33% de éstos pacientes ,presenta de manera subsecuente alteraciones hematológicas clonales , frecuentemente leucemia megacarioblástica aguda dentro de los primeros 3 a 5 años de evolución. ^{1 6 7 16}

17

Las mutaciones somáticas responsables del SMT se encuentran en el gen codificador de la proteína GATA1 (G: Guanina, A: adenina, T: Timina) siendo específicas de pacientes con SMT y leucemia megacarioblástica aguda. ^{8 9}

La mutación conlleva a la producción de una proteína trunca de 40 kDa en lugar de 50 kDa que conformarían la proteína normal, esta proteína trunca se denomina GATA1short o GATA 1s. La delección completa de GATA1 es embriológicamente letal, la alteración de GATA1s ocasiona alteración en la función reguladora de la megacariopoyesis. ^{2 3 4 8 10}

El manejo de los pacientes con SMT es, en la mayoría de los casos, terapia de soporte. Los pacientes con compromiso cardiorrespiratorio grave debido a organomegalia y derrames, así como aquellos con falla hepática y conteo de leucocitos mayores a $100,000/\text{mm}^3$ pueden beneficiarse del tratamiento con dosis bajas de citarabina.¹

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

La búsqueda de criterios para diferenciar la leucemia congénita del SMT ha sido infructuosa, solo la evolución clínica es definitiva.^{16 17}

Se citan dos casos de pacientes admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Instituto Nacional de Pediatría en el año 2009.

CASO 1

Masculino de 9 días de vida. 39 semanas de gestación, madre de 19 años, Apgar 8/9, peso 2.4 kg. Fenotipo Down: frente amplia, fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba, puente nasal deprimido, hipoplasia medio facial, cuello con piel redundante en nuca. Pliegue transversal bilateral en manos, braquidactilia, clinodactilia del 5º dedo. Se toma cariotipo* en linfocitos de sangre periférica en hospital de referencia *. Al momento del nacimiento asintomático permanece en vigilancia en cunero intermedio por succión débil, al 6º día de vida presenta cianosis generalizada y dificultad respiratoria, se toma biometría hemática como abordaje de proceso infeccioso, reporta : leucocitosis 66,000, linfocitos 36%, mieloblastos 20% . Se valora por el servicio de Hematología adultos quienes sugieren diagnóstico de leucemia

mieloblástica . Es enviado al Instituto Nacional de Pediatría con mencionado diagnóstico para su manejo. A su ingreso al servicio clínicamente con fenotipo de Down, hígado 1 cm por debajo del reborde costal, polo esplénico palpable, ultrasonido abdominal con reporte de hígado en forma y tamaño normal, patrón ecográfico interno homogéneo sin evidencia de lesiones focales. Bazo sin alteraciones con diámetros 4.3 x 2.3 cm, se concluye estudio sin evidencia de lesión demostrable; se realiza ecocardiograma para descartar cardiopatía con foramen oval permeable de 2mm, situs solitus de vasos abdominales, cavidades ventriculares con adecuada contracción, presencia de derrame pericárdico global sin datos de colapso diastólico auricular ni ventricular, no requiere manejo específico. Al 8º día de estancia hospitalaria se repite ecocardiograma se menciona sin presencia de derrame pericárdico. En la biometría hemática a su ingreso, se corroboran las alteraciones hematológicas : 54400 leucocitos, neutrófilos totales 4896, linfocitos 16%, blastos 67%, plaquetas 625mil. Frotis de sangre periférica con 50% de blastos. Pruebas de función hepática sin alteración. Se valora por el servicio de hematología realizándose aspirado de médula ósea : celularidad aumentada ++, megacariocitos aumentados, 2% mielocitos, 1% de metamielocitos, 4% bandas, 14% segmentados, 26% de linfocitos, 53% blastos. Blastos de aspecto mieleide algunos con prolongaciones citoplásmicas sugestivos de megacarioblastos. Líquido cefalorraquídeo sin células, blastos negativos. Inmunofenotipo de muestra de sangre periférica se demuestra 80% de blastos los cuales expresaron: CD10, CD20, CD21, CD56, CD2, CD7, CD41, CD42, CD61. Clínicamente sin descompensación hemodinámica ni respiratoria, sin datos clínicos de leucostasis. Debido a la cifra elevada de leucocitos se maneja con

aporte de líquidos totales (vía oral e intravenosa) en 200 ml/kg/día hasta la remisión de la leucocitosis. Se toma perfil tiroideo por la alta asociación de hipotiroidismo congénito en síndrome de Down, se reporta sin alteración: T4T: 8.2µg/dL, TSH: 2.52µg/dL, T3L: 6.5µg/dL, T4L: 1.1µg/dL. En el día 19 de estancia hospitalaria se observan lesiones dérmicas vesículo papulares, eritematosas, localizadas en tórax, tronco y extremidades de diámetro variable (2-5mm), se realiza biopsia de piel de pierna izquierda 0.4x0.4 cm. Microscópicamente en epidermis con presencia de foco de necrosis de queratinocitos del estrato espinoso, queratinocitos de estrato basal con espongirosis y degeneración vacuolar focal. En dermis superficial y vasos sanguíneos dérmicos así como en tejido celular subcutáneo hay presencia de 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 diagnostica infiltración mielóide epidérmica y perivascular en dermis y tejido celular subcutáneo compatible con erupción vesiculopapular asociada a SMT. La erupción vesicular cede al 4º día de evolución. En 22 días de estancia hospitalaria se presenta remisión de la leucocitosis así como la normalización de los blastos en sangre, se egresa del servicio con seguimiento por la consulta externa de Neonatología y Hematología.

Cuadro I : Pruebas de función hepática

Fecha	BT mg/dL	BD mg/dL	BI mg/dL	AST U/L	ALT U/L	GGT U/L	Albúmina gr/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

*El cariotipo fue tomado por el servicio de genética en el hospital Gea González en el Distrito Federal. No se cuenta con copia del resultado en el expediente debido a que no se brindó copia al familiar.

CASO 2

Masculino de 6 días de vida , embarazo normoevolutivo, madre de 33 años, Capurro de 37.1 semanas de gestación, peso al nacimiento 2740gramos, con rasgos físicos de síndrome de Down: fontanela anterior 3x3cm, frente amplia, fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba, puente nasal deprimido, epicanto interno bilateral, nariz bulbosa, boca irregular con tendencia a la protrusión lingual, pabellones auriculares con implantación baja, piel redundante en cuello, manos con clinodactilia del 5º dedo, pliegue transversal derecho, pies con incremento en el espacio entre 1er y 2º orjejo. Se realiza cariotipo en linfocitos de sangre periférica en clínica de referencia, se reporta: en 20 metafases se observan número modal de 47 cromosomas debido a la presencia de un cromosoma 21 extra. Cariotipo 47,XY +21. Clínicamente estable, a las 24 horas de vida se observa tinte icterico localizado en cara, cuello y tronco motivo por el cual se solicitan cifra de bilirrubinas en sangre

y biometría hemática (BH) como abordaje de la hiperbilirrubinemia así como perfil tiroideo. Se reporta BH: hemoglobina 16gr/dL, hematocrito 48%,leucocitos 68,000,frotis con 2% metamielocitos, 3% mielocitos,4% blastos, 65% normoblastos. Plaquetas 259mil. Coombs directo negativo. Bilirrubina total 15.2 mg/dL,bilirrubina directa 1.08mg/dL,bilirrubina indirecta 14.1mg/dL. Perfil tiroideo alterado: T4T 13 µg/dl,T4L 1.49µg/dL,T3T 1µg/ dL, TSH 15.15µg/dL. Se inicia manejo con fototerapia, levotiroxina con dosis de 6.8mcgrkgdía.Se valora por el servicio de hematología quien revisa frotis de sangre periférica observando células inmaduras tipo mieloides (mieloblastos) aproximadamente 40% enviándose al servicio de neonatología del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de leucemia neonatal. Al ingreso se corroboran los hallazgos hematológicos de hiperleucocitosis con 28% de blastos en sangre. Se realiza manejo multidisciplinario en conjunto con los servicios de hematología, endocrinología, cardiología y neonatología. Ecocardiograma tomado a su ingreso con reporte de anatomía segmentaria normal, persistencia de conducto arterioso de 2mm de diámetro, función ventricular conservada. Pericardio sin alteración. Se realiza aspirado de médula ósea con celularidad aumentada ++,promielocitos 1%,mielocitos 11%,formas juveniles 14%,segmentados 13%,bandas 25%,linfocitos 15%,blastos 12%,monocitos 4%. Líquido cefalorraquídeo negativo para blastos. Inmunofenotipo en sangre periférica positivo para ,CD64 (34%),CD41 (54%),CD42 (85%),CD61 (46%),blastos 40%.

Evolución favorable, sin compromiso respiratorio ni hemodinámico, sin datos clínicos de leucostasis. Al tercer día de estancia hospitalaria se observa presencia de exantema vesiculo papular , eritematoso en tronco, y extremidades, se realiza biopsia de lesión de piel de 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 con presencia de nidos de blastos mieloides entremezclados con neutrófilos y eosinófilos. Daño mural vascular con leucocitoclasia y edema acentuado de dermis. No se logra realizar inmunohistoquímica por desgaste de los cortes, se concluye infiltración focal por blastos , vasculitis leucocitoclástica. Se inicia seguimiento endocrinológico por diagnóstico de hipotiroidismo congénito, tiroides palpable, ultrasonido de tiroides con reporte de ambos lóbulos de diámetros normales. Se continúa dosis de levotiroxina en 6 mcgr/kg/día haciendo ajustes de la dosis de acuerdo al incremento ponderal. El manejo durante su estancia hospitalaria fue con medidas de soporte, con evolución favorable. En el seguimiento en la consulta externa sin datos de alteración clínica ni hematológica.

Cuadro II: Seguimiento de perfil tiroideo

Fecha	T3T µg/dL	T4T µg/dL	T3L µg/dL	T4Lµg/dL	TSH µg/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 III : Seguimiento Hematológico de Ambos Casos

	Ingreso INP	1 mes De Seguimien to	3 meses de seguimien to	6 meses de seguimien to	9 meses de seguimien to
Hemoglobi na					
Caso 1	14.5 gr/dL	11.5gr/dL	7.9gr/dL	12.9 gr/dL	13.4 gr/dL
Caso 2	17gr/dL	14.6gr/dL	9.2gr/dL	11.4 gr/dL	12.8 gr/Dl
Leucocitos					
Caso 1	54400/m m ³	33700/mm ³	7800/mm ³	8500/mm ³	7600/mm ³
Caso 2	47100/m m 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
Segmentad os					
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	625 mil	597mil	150 mil	468 mil	448 mil
Caso 2	300 mil	370 mil	353mil	385mil	325 mil

DISCUSIÓN

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. Se reporta una incidencia aproximada del 10%. Su expresión clínica es variable desde formas asintomáticas o casos con síntomas derivados de la infiltración de órganos ó lisis tumoral, acompañados de una intensa leucocitosis, datos de leucostasis, falla orgánica con compromiso hemodinámico y respiratorio. Los blastos circulantes en sangre periférica exhiben marcadores inmunofenotípicos de precursores mieloblasticos, megarioblasticos y eritroblasticos. El curso clínico suele ser autolimitado en la mayoría de los casos en el transcurso de los primeros 6 meses, no obstante, de un 30% de los pacientes pueden desarrollar leucemia aguda (LAM-M7) o un síndrome mielodisplásico en los primeros 5 años de vida. La búsqueda de criterios para diferenciar la leucemia congénita del síndrome mieloproliferativo transitorio hasta la actualidad ha sido infructuosa y sólo la evolución clínica es definitiva como ocurrió en ambos casos los pacientes comentados. El manejo inicial es de terapia de soporte, solamente se considera manejo con quimioterapia en los casos con

manifestaciones graves con compromiso en la función hepática y cardiorrespiratoria debido a la presencia de visceromegalias o derrame en serosas, así como ante cifras de leucocitos mayores a $100,000/\text{mm}^3$ con una mayor sensibilidad a la citarabina en los blastos presentes en el SMT gracias a que se logra una mayor concentración intracelular de niveles del metabolito activo. En nuestros pacientes, ambos mostraron una evolución clínica favorable que requirió solamente manejo de sostén, la presentación clínica con escasa sintomatología y mejoría de los controles hematológicos durante su estancia hospitalaria y su mantenimiento durante el seguimiento como pacientes externos.

Es importante no olvidar el realizar un abordaje integral en búsqueda de otras entidades que pueden cursar con reacciones leucemoides, trombocitopenia y anemia tal es el caso de infecciones virales congénitas (TORCH), procesos hemolíticos neonatales (incompatibilidad rH), leucemia neonatal, histiocitosis, neuroblastoma ó situaciones de hipoxia perinatal.

REFERENCIAS

- 1.- Klausman 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 newborn with Down syndrome. *Blood* 2008; 111(6):2991-8.
- 2.- De Tar M, Dittman W, Gilbert J. Transient myeloproliferative disease of the newborn : case report with placental cytogenetic and flow cytometric findings. *Human Pathology* 2000; 31: 396-98.
- 3.- 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.
- 4.- Zipursky A. Transient leukaemia: a benign form of leukaemia in newborn infants with trisomy 21. *Br J Haematol* 2003; 120:930-38.
- 5.- 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.
- 6.- 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: 374-77.
- 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: 4043-49.
- 8.- Pine Sh, Guo Q, Yin Ch, Jayabose S, Druschel Ch, Sandoval C. Incidence and clinical implications of GATA1 mutations in newborn with Down syndrome. *Blood* 2007; 110:2128-31.
- 9.- Hayashi Y. Mutation of the AML1/RUNX1 gene in a transient myeloproliferative disorder patient with Down syndrome. *Leukemia* 2002;16: 1866-67.
- 10.- Girodon 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.
- 11.-de Rubens J, del Pozo B, Pablos J, Calderón C, Castrejón R. Malformaciones cardiacas en los niños con síndrome de Down. *Rev Esp Cardiol* 2003; 9: 894-9.
- 12.- Bloemers BL, Van Bleek GM, Kimpfen 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. Journal of pediatric surgery 2010; 45: 1467-1472.
- 14.- Rabin K, Whitlock J. Malignancy in children with trisomy 21. The Oncologist 2009;14: 164-173.
- 15.- Loft IT, Dierssen M. Cognitive deficits and associated neurological complication 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: 316-319.
- 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: 1117-1119.

