



Alteracions hematològiques a la síndrome de Down. A propòsit d'un cas de leucèmia aguda megacarioblàstica

M. Pons, G. Castillejo, C. Díaz de Heredia, J.J. Ortega

Servei d'Hematologia i Oncologia. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Resum

Les alteracions hematològiques més freqüents a la síndrome de Down (SD) són les leucèmies agudes, amb una incidència 20 vegades superior a la de la població normal. El 50-70% d'aquestes són leucèmies agudes limfoblàstiques (LAL) i el 30-50% leucèmies agudes mieloblàstiques (LAM), a diferència del nen normal on el 85% són LAL i el 15% LAM. Són característics de la SD els quadres clínics de: reacció leucemoide megacarioblàstica transitoria, d'aparició durant el període neonatal i de resolució espontània durant els primers mesos de vida; i leucèmia aguda megacarioblàstica (LAM subtipus M7, segons la classificació FAB), que només representa el 2% de les leucèmies del nen normal, però que a la SD té una incidència 600 vegades superior i unes manifestacions clíniques i biològiques diferents.

En aquest article es descriu el cas d'una lactant de 18 mesos, afecte de SD, que va presentar una fase preleucèmica amb citopenies i funció medul·lar anormal de 2 mesos de durada i que va evolucionar a una leucèmia aguda megacarioblàstica amb aparició d'una alteració cromosòmica clonal addicional. Va rebre tractament quimioteràpic i trasplantament de medul·la òssia i es trobà en situació de remissió completa als 3 anys de seguiment.

La leucèmia aguda megacarioblàstica a la SD és una entitat diferenciada amb una personalitat pròpia, caracteritzada per una fase preleucèmica, alteracions cromosòmiques clonals addicionals i llargues supervivències.

Paraules clau: Síndrome de Down. Leucèmia aguda megacarioblàstica. Nen.

Resumen

Las alteraciones hematológicas más frecuentes en el síndrome de Down (SD) son las leucemias agudas, con una incidencia 20 veces superior a la población normal. El 50-70% de éstas son leucemias agudas linfoblásticas (LAL) y el

30-50% leucemias agudas mieloblásticas (LAM), a diferencia del niño normal en el que el 85% son LAL y el 15% LAM. Son característicos del SD los cuadros clínicos de: reacción leucemoide megacarioblástica transitoria, de aparición en el período neonatal y resolución espontánea durante los primeros meses de vida; y leucemia aguda megacarioblástica (LAM subtipo M7, según la clasificación FAB), que representa únicamente el 2% de las leucemias del niño normal, pero que en el SD tiene una incidencia 600 veces superior y unas manifestaciones clínicas y biológicas diferentes.

En este artículo se describe el caso clínico de una lactante de 18 meses con SD que presentó una fase preleucémica con citopenias y función medular anormal de 2 meses de duración, que evolucionó a una leucemia aguda megacarioblástica, con aparición de una alteración cromosómica clonal adicional. Recibió tratamiento quimioterápico y trasplante de médula ósea permaneciendo en remisión completa a los 36 meses de seguimiento.

La leucemia megacarioblástica en el SD es una entidad diferenciada con una personalidad propia, caracterizada por una fase preleucémica, alteraciones cromosómicas clonales adicionales y largas supervivencias.

Palabras clave: Síndrome de Down, leucemia aguda megacarioblástica, niño.

Summary

The most common malignant hematologic disorder in Down syndrome (DS) is acute leukemia, with a 20 fold increased incidence as compared with non-DS. In 50-70% of the cases, the leukemia is acute lymphoblastic (ALL) and in 30-50% is acute non-lymphoblastic (ANLL). The distribution is different from that found in non-DS children (85% ALL and 15% ANLL). Two clinical conditions are typical of DS. On the one hand, neonatal transient megakaryoblastic leukemia, characterized by spontaneous remission during the first months of life. On the other hand, acute megakaryoblastic leukemia (AMKL, FAB M7), a type of leukemia comprising 2% of leukemias in non-DS children but with a 600-fold higher incidence and important clinical and biological differences in DS population.

The case of a 18-month-old girl with DS is reported. The development of AMKL was preceded by a preleukemic disorder with cytopenia and dysmyelopoiesis for 2 months. The leukemia was associated with additional clonal chromosomal abnormalities. She received antileukemic therapy and underwent autologous bone marrow transplantation. She remains in complete remission after a follow-up of 3 years.

The purpose of this report is to remark that AMKL in DS children is a disorder with some particular features:

Correspondència:

Cristina Díaz de Heredia Rubio
Servei d'Hematologia i Oncologia.
Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron.
Pg. Vall d'Hebron, 119-129, 08035 Barcelona.

Treball rebut: 25.10.1995. Treball acceptat: 22.12.1995.

Pons M, Castillejo G, Díaz de Heredia C, Ortega JJ.
Alteracions hematològiques a la síndrome de Down:
A propòsit d'un cas de leucèmia aguda megacarioblàstica.
Pediatr Catalana 1996; 56: 46-49.

preleukemic phase, additional clonal chromosomal abnormalities and higher survival rates than in non-DS patients.

Key words: Down syndrome. Acute megakaryoblastic leukemia. Transient leukemia. Child.

Introducció

Els nens afectes de la síndrome de Down (SD) presenten una susceptibilitat més gran de desenvolupar problemes hematològics i immunològics: alteracions de l'hematopoesi a nivell de les sèries eritroide, granulocítica i megacariocítica; alteracions de la immunitat humoral, cel·lular i de la capacitat bactericida; reaccions leucemoides transitòries; i, més freqüentment, leucèmies agudes, amb una incidència entre 15 i 20 vegades superior a la població normal¹.

La leucèmia aguda megacarioblàstica és la forma més característica de les leucèmies associades a la SD on té una incidència 600 vegades superior². Apareix en nens de menys de 4 anys, precedida d'una fase preleucèmica o procés mielodisplàsic de durada variable. Per tal d'establir el diagnòstic, sovint és necessari practicar una biòpsia òssia per la fibrosi medul·lar intensa existent, que impideix l'obtenció de material a l'aspirat simple. La sospita clínica, morfològica i citoquímica s'ha de confirmar sempre amb estudis immunofenotípics i/o de microscòpia electrònica de la població cel·lular leucèmica. El comportament clínic i biològic és diferent al del nen normal i l'adult, degut a: la presència d'una fase preleucèmica, la troballa menys freqüent de visceromegàlies, l'aparició d'alteracions citogenètiques clonals addicionals, i una bona resposta al tractament.

Descrivim el cas clínic d'una lactant amb SD que va desenvolupar una leucèmia aguda megacarioblàstica, precedida d'un procés mielodisplàsic, que va evolucionar favorablement.

Cas clínic

Nena, afecta de SD, que als 18 mesos de vida és remesa per a estudi d'una anèmia macrocítica. Clínicament està asimptomàtica. L'examen físic és normal. A l'hemograma no s'observen alteracions de les sèries granulocítica i plaquetar. Es realitza una punció aspirativa de la medul·la òssia que mostra una correcta proporció de les tres sèries hematopoètiques, però s'observen alteracions de la maduració en els diferents estadis de diferenciació cel·lular i un 13% de cèl·lules blàstiques. S'estableix el diagnòstic de síndrome mielodisplàtica.

Als 20 mesos ingressa a l'hospital per febre. A l'examen físic presenta pal·lidesa cutàniomucosa intensa, hepatomegàlia de 4 cm i esplenomegàlia de 3 cm. No hi ha adenopaties ni diàtesi hemorràgica. A l'hemograma

destaca una anèmia aregenerativa amb plaquetopènia discreta (Hb 7.2 g/dL; reticulòcits 0%; leucòcits $5.7 \times 10^9/L$; PMN $1.6 \times 10^9/L$; plaquetes $130 \times 10^9/L$). Es practiquen diverses punçons aspiratives de la medul·la òssia amb grans dificultats per a l'extracció i s'obtenen diverses mostres «blanques». Finalment s'aconsegueix una escassa cel·lularitat que correspon a cèl·lules blàstiques d'aspecte indeferenciat, amb citoplasma basòfil i granulació fina azuròfila (Fig. 1). Citoquímicament, aquestes cèl·lules són mieloperoxidasa negatives, fosfatasa àcida amb positivitat difusa i tenen un comportament dissociat de les esterases inespecífiques, són alfa-naftil-acetatesterasa positives i butiraterasa negatives. L'estudi immunofenotípic mostra una positivitat als anticossos dirigits contra les glicoproteïnes IIIa (CD61) i IIb-IIIa (CD41) dels megacariòcits. En l'estudi citogenètic es veu un cromosoma addicional (a més de la trisomia 21) que no es pot identificar. Degut a la pobresa de material obtingut en la punció aspirativa de la medul·la òssia es realitza una biòpsia medul·lar, la histologia de la qual confirma la infiltració per promegacarioblastos, augment de megacariòcits pleomòrfics i una intensa fibrosi reticulínica. Amb totes aquestes exploracions s'estableix el diagnòstic de leucosi aguda megacarioblàstica es comença tractament quimioteràpic d'inducció segons protocol de leucèmies agudes no limfoblàstiques sense modificacions i s'assoleix remissió completa. Rep posteriorment quimioteràpia d'intensificació i trasplantament autòleg de medul·la òssia amb una evolució molt favorable, i està en remissió completa continuada als tres anys de seguiment.

Discussió

Els nens amb la SD sovint presenten alteracions hematològiques que no tenen els nens normals.

Durant el període neonatal, el nadó amb SD pot presentar alteracions a nivell de les tres sèries hematopoètiques¹. A la línia eritroide destaca una incidència superior de policitemia, amb una mitjana d'hematòcrit superior a la dels nens normals. A la sèrie granu-



Fig. 1. Aspirat de medul·la òssia. Tinció de May-Grünwald Giemsa. Cèl·lules blàstiques amb citoplasma basòfil, granulació azuròfila i nuclèols, que corresponen a megacarioblastes

locítica s'observa un nombre inferior de formes immadures circulants i alteracions qualitatives morfològiques, enzimàtiques i de la capacitat bactericida. A la sèrie plaquetar es constaten recomptes plaquetaris inferiors als nens normals. El trastorn, però, més característic dels nounats amb SD, és un procés mieloproliferatiu autolimitat, anomenat reacció leucemoide transitòria (RLT), que s'observa molt rarament en el nadó normal³. La seva patogènesi està associada a alteracions quantitatives i qualitatives d'un gen localitzat en el cromosoma 21. Actualment, es coneix que es tracta d'un procés clonal, en el qual la cèl·lula proliferant és una «stem cell» multipotencial amb capacitat de diferenciar-se a megacariòcit, que es resol espontàniament durant els primers mesos de vida. Un 25%, però, d'aquests nens, desenvoluparan posteriorment una leucèmia aguda megacarioblàstica. Es consideren 3 factors d'importància en la patogènesi: 1) l'associació al cromosoma 21; 2) la regressió espontània, el mecanisme de la qual no està encara ben establert; i 3) la transformació a leucosi aguda megacarioblàstica, a través d'un model de tumorigènesi esglaonat. Clínicament, la RLT es caracteritza per la presència de visceromegalies importants, hiperleucocitosi amb blastes a sang perifèrica, anèmia i trombocitopènia. Aquesta reacció pot ser la responsable d'un quadre d'hiperviscositat i pot desencadenar una situació de coagulació intravascular disseminada. S'han descrit alguns casos en els quals la RLT s'associa a hidrops fetal i causa la mort intraúter o una malaltia severa al naixement. A la medul·la òssia trobarem una infiltració blàstica inferior al 50% sense mielofibrosi.

L'alteració hematològica, però, més característica en els nens afectes de la SD, és la major incidència de leucosi. El risc de presentar una leucèmia en aquests pacients és 15-20 vegades superior que en els nens normals. Això significa que aproximadament 1 de cada 150 nens amb SD desenvoluparan una leucèmia¹. En un estudi realitzat pel Servei de Pediatria de l'Hospital for Sick Children de la Universitat de Toronto (Canadà, 1994), es revisen tots els casos de leucèmia des del 1985 fins a 1991⁴. S'observa que la incidència dels dos tipus clàssics de leucèmia, leucèmia aguda limfoblàstica (LAL) i leucèmia aguda mieloblàstica (LAM), està augmentada en els nens amb SD, però que sobretot la incidència de LAM, i concretament del subtipus megacarioblàstica, és la que és més alta (Taula I). Si assumim que la freqüència de la SD és d'1 de cada 700 nascuts vius, observem en aquesta revisió que la incidència de leucèmia és 22 vegades superior que en la població normal, i sobretot que la incidència de leucosi aguda megacarioblàstica és 600 vegades superior. En canvi, estudis més amplis, com el realitzat pel National Registry of Childhood Tumors de Gran Bretanya, que recull 4.460 casos de leucosi en població afecta i no afecta de la SD, mostren que la incidència de leucèmia aguda megacarioblàstica, tot i ser important, no és tan elevada i existeix una distribució dels tipus de leucosi més similar a la població no Down⁵.

TAULA I
Incidència de leucèmies a la síndrome de Down.
Hospital for Sick Children (Toronto, 1985-1991)

	Població no Down	Població Down	Nº O/E
LAL	325 (85%)	6 (50%)	= X 13
LAM			
LA megacarioblàstica	7 (2%)	6 (50%)	= X 600
Altres	51 (13%)	0	
TOTAL	383	12	= X 22

Nº O/E: Nombre de casos observats sobre els esperats si assumim que la freqüència de la síndrome de Down és d'1 per cada 700 nens

La leucèmia aguda megacarioblàstica, a propòsit del nostre cas, és una variant de leucèmia aguda mieloblàstica coneguda també com a subtipus M7 (segons la classificació de la FAB o grup Franco-Americà-Britànic). La incidència d'aquest subtipus en el nen normal s'estima entre un 2 i un 4% del total de les leucosis segons diferents estudis, però en el nen afecte de SD té una incidència superior. A diferència de la resta de leucosi, es veu a una edat més jove, amb una mitjana d'edat de 24 mesos².

Clínicament, i a diferència de la leucèmia megacarioblàstica del nen normal, sovint va precedida d'una fase preleucèmica o mielodisplàsica asintomàtica, caracteritzada per citopènies en sang perifèrica, una funció anormal de la medul·la òssia i un nombre de blastos inferior al 30%. Aquest quadre no s'ha de confondre amb la RLT típica del nadó. Quan es presenta la leucèmia aguda, aquesta té uns trets característics. El diagnòstic s'estableix per la identificació de precursors megacariocítics molt immadurs (promegacarioblastos) en la medul·la òssia en una proporció igual o superior al 30%. Sol cursar amb una intensa fibrosi medul·lar que és la causa d'obtenir aspirats «blancs» i requerir per fer el diagnòstic de la realització d'una biòpsia.

El diagnòstic es basa en criteris clínics, morfològics, citoquímics, immunològics, citogenètics i de microscòpia electrònica⁶. La morfologia és molt inespecífica i els blastos són de mida entre 15 i 20 micres, de citoplasma basòfil amb mamelons, granulació azuròfila discreta i nucli amb diversos nuclèols. Pel que fa a la citoquímica és característic el seu comportament dissociat enfront de les esterases inespecífiques; positivitat a l'alfa-naftil-acetatesterasa i negativitat a la butiraterasa. En l'estudi immunofenotípic trobem una reacció positiva enfront dels anticossos glicoproteïcs antiplaquetaris: glicoproteïnes Ib, IIb-IIIa i antigen factor VIII, principalment. Quant a la citogenètica, sovint apareix una alteració clonal addicional a més de la pròpia trisomia 21 constitucional^{7,8,9}. La més freqüent és la trisomia 8, però també la trisomia 19, monosomia 7 i d'altres cromosomopaties numèriques, principalment. Aquestes alteracions citogenètiques



són molt diferents a les que apareixen a la leucèmia megacarioblàstica del nen normal on sovint es detecta la traslocació 1, 22 i a les que es detecten a l'adult no Down on s'observen reordenaments del cromosoma 3 a les bandes 3q21 i 3q26-27 i on pot observar-se una trisomia 21 adquirida. Per últim, els estudis citològics ultraestructurals detecten una reacció positiva de la peroxidasa plaquetar. Els estudis de morfologia i citològia convencionals són molt inespecífics, motiu pel qual s'exigeix per fer el diagnòstic d'un estudi immunofenotípic i/o ultraestructural⁶.

Pel que fa referència al tractament, encara que els primers treballs suggerien que els nens amb SD responien malament a la quimioteràpia i que aquesta era excessivament tòxica, s'ha comprovat que no és així, i que no existeix cap justificació hematològica per negar el tractament quimioteràpic i el trasplantament de medul·la òssia a aquests pacients, sempre que siguin bons candidats per a aquests procediments terapèutics. L'única toxicitat especial associada a la SD és la dels productes antifòlics com el metotrexat. En el cromosoma 21 s'ha establert un mapa de tres gens relacionat amb el metabolisme de les purines. A la SD, i com a conseqüència de la redundància gènica, aquest metabolisme es veu alterat igual que el dels folats, i això comporta més sensibilitat als productes antifòlics. Aquestes alteracions metabòliques podrien contribuir a la fragilitat cromosòmica i agreujar la dificultat que ja tenen aquests pacients per reparar l'ADN i explicar, per tant, la predisposició a la leucèmia¹⁰. A més, s'ha observat la trisomia 21 en pacients no Down amb mieloplàsies, síndromes mieloproliferatives, LAM i fins i tot LAL, la qual cosa suggereix que aquest desbalanç genètic porta a una hematopoesi alterada. Amb tot, encara no som capaços de donar respostes inequívokes a les preguntes sobre leucemogènesi i altres manifestacions hematològiques a la SD, raó per la qual cal una futura recerca encaminada a resoldre aquestes qüestions.

Bibliografia

- 1 Zipursky A, Poon A, Doyle J. Leukemia in Down's Syndrome. A review. *Pediat Hematol Oncol* 1992; 9: 139-147.
- 2 Zipursky A, Peters M, Poon A. Megacaryoblastic leukemia and Down's Syndrome. *Pediat Hematol Oncol* 1987; 4: 211.
- 3 Kurahashi H, Hara J, Yumura K et al. Transient abnormal myelopoiesis in Down's syndrome. *Leukemia and Lymphoma* 1992; 8: 465-475.
- 4 Zipursky A, Thorner P, De Harven E et al. Myelodysplasia and acute megacaryoblastic leukemia in Down's Syndrome. *Leukemia Research* 1994; 18: 163-171.
- 5 Lewitt GA, Stiller CA, Chessells JM. Prognosis of Down's Syndrome with acute leukemia. *Arch Dis Child* 1990; 65: 212-216.
- 6 Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megacaryocyte lineage (M7). A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985; 103: 460-462.
- 7 Hayashi Y, Eguchi M, Sugita K et al. Cytogenetic findings and clinical features in acute leukemia and transient myeloproliferative disorder in Down's Syndrome. *Blood* 1988; 72: 15-23.
- 8 Litz CE, Davies S, Brunning RD et al. Acute leukemia and the transient myeloproliferative disorder associated with Down's Syndrome: morphologic, immunophenotypic and cytogenetic manifestations. *Leukemia* 1995; 9: 1432-1439.
- 9 Lu G, Altman AJ, Benn PA. Review of the cytogenetic changes in acute megacaryoblastic leukemia: one disease or several? *Cancer Genet Cytogenet* 1993; 67: 81-89.
- 10 Pueschell SM, Pueschell JK. Síndrome de Down. Problemática Biomédica. Barcelona: Masson-Salvat Medicina, 1994.