

Síndrome mieloproliferativo transitorio en neonato prematuro sin síndrome de Down con trisomía 21 adquirida: reporte de un caso

Transient abnormal myeloproliferative in non-Down syndrome preterm newborn with acquired trisomy 21: case report

Giménez V¹, Romano S¹, Gutiérrez R¹, Alba L¹, Alonso C³, Aznar M¹, Cuello MF¹, Goldman W¹, Gorza P¹, Schuttenberg V¹, Quatrin M², Costa A¹.

¹Servicio de Hematología. Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría "Sor María Ludovica". La Plata, Buenos Aires. Argentina.

²Laboratorio de Genética. Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría "Sor María Ludovica". La Plata, Buenos Aires. Argentina.

³Laboratorio de Biología Molecular. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". CABA, Argentina.

ludovicahematologica@gmail.com

SELECCIONADO COMO MEJOR ATENEO ANATOMOCLÍNICO DE LA RESIDENCIA, DEL CURSO SUPERIOR DE MÉDICOS HEMATÓLOGOS 2018

Fecha recepción: 5/11/2018
Fecha aprobación: 23/11/2018



ATENEO

HEMATOLOGÍA
Volumen 22 n° 3: 295-299
Septiembre - Diciembre 2018

Palabras claves: *GATA1*,
síndrome mieloproliferativo transitorio,
trisomía 21.

Keywords: *GATA1*,
transient abnormal myeloproliferative,
trisomy 21.

Resumen

Debido a sus características clínicas y biológicas únicas, la leucemia mieloide asociada a síndrome de Down (LM-SD) y el síndrome mieloproliferativo transitorio (SMT) son categorizados como "proliferaciones mieloides relacionadas al SD" en la clasificación WHO 2016 de neoplasias mieloides. Sin embargo, reportamos el primer caso en nuestra institución, de un niño pretérmino, fenotípica y citogenéticamente normal, con SMT en período neonatal,

con trisomía 21 adquirida en sus blastos y mutación en *GATA1*. Si bien debió recibir quimioterapia por compromiso hepático severo, hoy, a 14 meses del diagnóstico, se encuentra en remisión completa, bajo estricto monitoreo hematológico.

En la literatura existen 17 casos reportados de SMT y/o LM-SD, en pacientes sin SD, con trisomía 21 adquirida y mutación en *GATA1*, no contemplado en la clasificación WHO 2016, por lo que convierte a

este caso clínico en un verdadero desafío hematológico. Se postula que dicha mutación puede cooperar con el cromosoma 21 adicional en el desarrollo de la proliferación mieloide.

Abstract

Because of its unique clinical and biological characteristics, transient abnormal myeloproliferative (TAM) and myeloid leukemia associated with Down syndrome (DS) have been categorized as “myeloid proliferations related to DS” and included in the WHO 2016 classification of myeloid neoplasms. However, we acknowledge the first case in our institution of a phenotypic and cytogenetically normal preterm newborn with neonatal period TAM, presenting trisomy 21 on blasts cells and *GATA1* mutation.

He received chemotherapy due to a compromised hepatic condition. Nowadays, 14 months after diagnosis, he is in complete remission (CR) under strict hematological monitoring.

There are 17 reported cases of TAM and/or ML-DS, in patients without DS, acquired trisomy 21 and *GATA1* mutation in the existing literature which have not been included in the WHO 2016 classification, thus this clinical case becomes a hematological real challenge. It has been proposed that *GATA1* mutation may cooperate with the additional chromosome 21 in the development of myeloid proliferation.

Introducción

Los niños con SD tienen 10-20 veces mayor riesgo de leucemia que aquellos sin SD. Particularmente el riesgo de leucemia megacarioblástica (LMA M7) es 500 veces más alto en niños con SD. La mayoría de estos niños tienen una historia previa de SMT en período neonatal. El SMT es un trastorno clonal único que ocurre en el 10% de los pacientes con SD, agrupado en la clasificación WHO 2016 como “proliferación mieloide asociada al síndrome de Down”. Se caracteriza por proliferación de megacarioblastos en hígado, bazo y sangre periférica, con alta incidencia de remisión espontánea (aunque aproximadamente 20% desarrolla LMA dentro de los 4 años del diagnóstico inicial)⁽¹⁻³⁾.

El gen *GATA1* codifica para un factor de crecimiento esencial para la diferenciación de células eritroides y megacariocíticas. Las mutaciones somáticas

adquiridas son detectadas en los SMT, y casi exclusivamente en pacientes con SD⁽⁴⁾. Sin embargo, varios reportes han descrito la presencia de SMT y LMA con mutaciones somáticas en *GATA1* y trisomía 21 adquirida sólo en la población blástica, en pacientes sin SD. Por lo tanto, se deduce que el SMT se identifica en 3 escenarios⁽⁵⁾:

- Pacientes con SD
- Pacientes con mosaicismo de trisomía 21
- Pacientes sin SD: extremadamente infrecuente

Nosotros describimos el caso clínico de un recién nacido prematuro, con manifestaciones clínicas de leucemia congénita, cariotipo y fenotipo normal, trisomía sólo en células blásticas y mutación en *GATA1*.

Caso clínico

Paciente masculino, recién nacido pre-término (33 semanas), con peso adecuado para edad gestacional (1.690 gr), que al nacer presenta distrés respiratorio y petequias. Por sospecha de sepsis precoz, se cultiva y se solicita hemograma, donde se evidencia: 120.000/mm³ leucocitos con 64% de blastos, motivo por el cual ingresa a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal de nuestra institución, con diagnóstico probable de leucemia congénita.

Ingresa con 14 hs de vida, sin requerimiento de oxígeno suplementario, con petequias en miembros inferiores, hepatoesplenomegalia y lesiones máculo-papulares en tronco y abdomen. Segundo hijo de pareja no consanguínea, producto de embarazo controlado, parto vaginal, pre-término sin causa clara, con Apgar 8/9, sin ninguna característica fenotípica peculiar.

Se realiza frotis de sangre periférica: 124.000/mm³ leucocitos con 84% de blastos de moderado a gran tamaño, con escaso citoplasma basófilo, con bullas en algunos de ellos, 23% de eritroblastos (**Figura 1**), Hb: 12,6 gr/dl, Hto: 37% y 98.000/mm³ plaquetas. Laboratorio: LDH: 14.924 UI/L, TGO: 563 UI/L, TGP: 145UI/L, FAL: 836 UI/L, BRB total: 7 mg/dl (predominio indirecto), GGT: 192 UI/L, urea normal, creatinina en límite superior, ácido úrico: 3,6 mg/dL, calcemia, fosfatemia y glucemia normales, prueba de Coombs directa e indirecta negativas, concentración de protrombina: 29%, TTPA: 48”, TT: 16”, fibrinógeno: 432 mg/dL. Ecografía cerebral: normal. Ecografía abdominal: hepato-esplenome-

galia homogénea, dos imágenes anecoicas en riñón izquierdo de 0,5 cm de diámetro (¿quistes?). Debido a síntomas crecientes de leucostasis pulmonar,

se decide realizar exanguinotransfusión, con buena respuesta (descenso de leucocitos a $25.200/\text{mm}^3$ con 40% de blastos) y sin complicaciones.

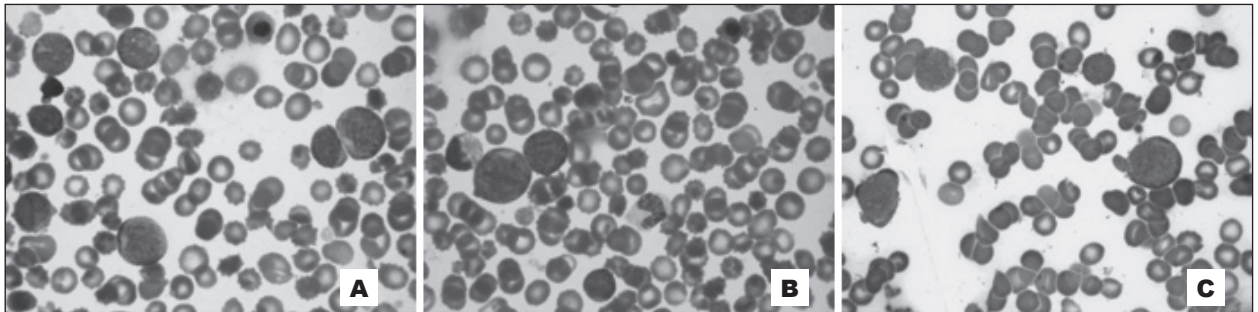


Figura 1. Extendido de sangre periférica. May Grunwald-Giemsa. 100x. Blastos de moderado a gran tamaño, con escaso citoplasma basófilo, con bullas en algunos de ellos; presencia de eritroblastos

Se realiza **citometría de flujo** en sangre periférica: 35% de células blásticas de mediano a gran tamaño, con el siguiente inmunofenotipo: CD45+, CD117++, CD34+, CD7+, CD41a+, CD61+, CD38+, CD56++, y HLA-DR negativo. CD10, CD19, CD20, CD13,

CD33, CD15, CD2 y CD15 negativos. Fenotipo es vinculable a linaje megacariocítico.

Citogenético: se realiza cultivo directo en medio RPMI 1640 suplementado con suero fetal bovino, observando: 47,XY,+21[18]/ 46,XY [2] (**Figura 2**).

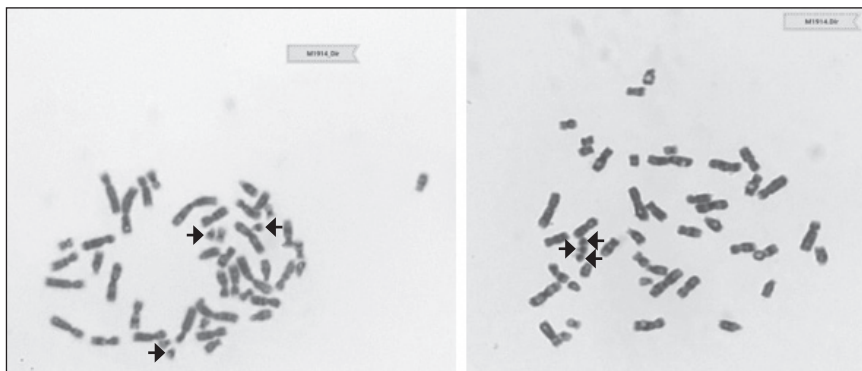
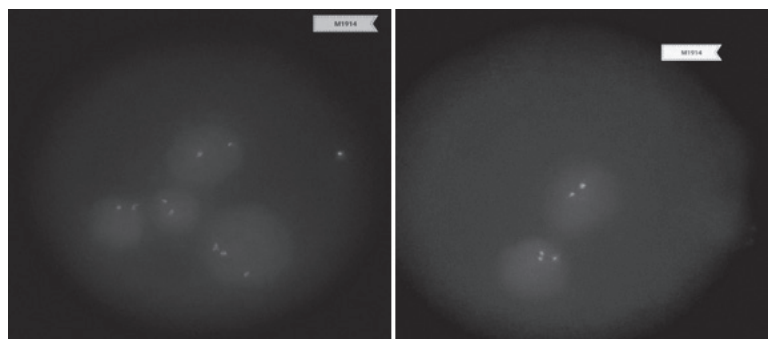


Figura 2. Análisis citogenético. Bando G. Presencia de trisomía del cromosoma 21 en 18 metafases.

Ante la posibilidad de estar ante un mosaicismo constitucional, con la misma muestra se realiza un cultivo de 72 horas en igual medio estimulado con fitohemaglutinina. Se observa un cariotipo sin alteraciones en 50 metafases analizadas, 46,XY [50]. Este método de cultivo a largo plazo estimulado ha resultado, en nuestra experiencia, una buena alternativa

adicional para casos como el presente para discriminar entre un cariotipo con trisomía 21 constitucional en mosaico y la trisomía 21 restringida a blastos. Se realiza FISH en cultivo directo con sonda para gen *RUNX1* (21q22), para confirmar trisomía 21: de 313 núcleos analizados, 58,15% presentan trisomía 21, y 7,35%, tetrasomía 21 (**Figura 3**).

Figura 3. FISH en cultivo directo confirmando trisomía 21. Se observan núcleos interfásicos con 2 y 3 señales.



Para descartar trisomía 21 constitucional se realiza FISH en células de mucosa yugal: patrón normal de señales *RUNXI* [150].

Debido al comienzo neonatal, el linaje megacariocítico y la presencia de trisomía 21 en blastos, se decide solicitar amplificación y secuenciación del gen *GATA1*, en la zona correspondiente al exón 2, a partir de ADN de células mononucleares del espécimen, detectando la mutación C.258_265 dup. CACCGCTG.

Con diagnóstico de SMT en paciente sin SD y portador de mutación en *GATA1*, se decide conducta expectante, a la espera de remisión espontánea. Durante su evolución se observa normalización paulatina del recuento de leucocitos y blastos, pero con aumento del requerimiento transfusional de glóbulos rojos y plaquetas. Esto, sumado a la persistencia de la hepatomegalia con aumento progresivo de transaminasas y bilirrubina (10 veces su valor normal), motivan la decisión de la intervención terapéutica con citarabina en infusión de 24 horas por 5 días, a una dosis de 3,3 mg/kg/día.

Durante los controles subsiguientes se registra franca mejoría del recuento de leucocitos, desaparición de los blastos e independencia transfusional, aunque con mejoría parcial de la alteración hepática. La misma alcanza la total normalización a los 11 meses del diagnóstico.

El paciente permanece internado en Neonatología durante 79 días.

Actualmente concurre a controles hematológicos, habiendo transcurrido 14 meses desde el diagnóstico, sin ninguna alteración, crece armoniosamente, no recibe ninguna medicación, resolución *ad integrum* de visceromegalias, con ecografía doppler hepática normal, transaminasas y bilirrubina dentro de límites normales.

Discusión

GATA1 es un gen localizado en el brazo corto del cromosoma X, que codifica para un factor de transcripción requerido para el normal crecimiento y maduración de la hematopoyesis eritroide y megacariocítica. Las mutaciones somáticas de este gen se han reportado tanto en los SMT como en LM-SD⁽⁶⁾. A la fecha, incluyendo nuestro paciente, hay sólo 18 casos reportados de SMT y leucemia megacarioblástica con mutación en *GATA1* en niños sin SD. De estos 17 casos, 14 fueron diagnosticados durante

los primeros meses de vida, similar a lo observado en el SMT del paciente con SD^(1,5).

De acuerdo con lo reportado en la literatura, aproximadamente 20% de los pacientes con SMT desarrollarán LMA, y 10% morirá por falla hepática o coagulopatía. Sólo el 19% de los pacientes con SMT requerirán tratamiento con bajas dosis de citarabina, por síntomas severos^(1,7).

El SMT y la leucemia aguda ocurren infrecuentemente en niños fenotípicamente normales con trisomía 21. Los análisis citogenéticos en distintos tipos de células: fibroblastos de piel, mucosa yugal o médula ósea en remisión, son necesarios para descartar mosaicismo de trisomía 21⁽¹⁾.

La mutación en *GATA1* coopera con la trisomía 21 en el desarrollo de proliferaciones mieloides, debido a que esta combinación aberrante fue encontrada en niños sin SD. Sin embargo, aún se desconoce por qué los niños con trisomía 21 tienen más probabilidades de presentar *GATA1* mutado, o por qué se requiere la cooperación de estas mutaciones y la trisomía 21 para la leucemogénesis⁽⁸⁾.

La presentación clínica típica del SMT en neonatos es la hiperleucocitosis, generalmente con mayor número de blastos en sangre periférica que en médula ósea. Los principales hallazgos son hepatoesplenomegalia, hepatopatía, derrame pericárdico o pleural y eritema. La citometría de flujo muestra positividad para linaje eritroide o megacariocítico^(6,7).

Si el recién nacido con signo-sintomatología de leucemia congénita con fenotipo normal, tiene morfología compatible con leucemia mieloides megacarioblástica y trisomía 21 sólo en los blastos, el mejor enfoque es la conducta expectante y secuenciar el gen *GATA1* tan rápido como sea posible. La presencia de *GATA1* mutado confirma el SMT y permite la espera en la intervención terapéutica, siempre y cuando no existan signos amenazantes para la vida (disfunción renal o hepática, CID con sangrado, falla respiratoria, hepatoesplenomegalia sintomática)⁽⁷⁾.

Dado que la LM-SD tiene un pico de incidencia en el segundo año de vida y es infrecuente luego de los 4 años, puede recomendarse discontinuar el monitoreo de los niños con SMT a esta edad⁽⁷⁾.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

Bibliografía

1. Ono R, Hasegawa D, Hirabayashi S, Kamiya T, Yoshida K, Yonekawa S et al. Acute megakaryoblastic leukemia with acquired trisomy 21 and *GATA1* mutations in phenotypically normal children. *European Journal of Pediatrics*. 2014; 174 (4):525-531.
2. Zipursky A. Transient leukaemia - a benign form of leukaemia in newborn infants with trisomy 21. *British Journal of Haematology*. 2003; 120 (6):930-938.
3. Arber D, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz M, Le Beau M et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127 (20):2391-2405.
4. Roy A, Roberts I, Norton A, Vyas P. Acute megakaryoblastic leukaemia (AMKL) and transient myeloproliferative disorder (TMD) in Down syndrome: a multi-step model of myeloid leukaemogenesis. *British Journal of Haematology*. 2009; 147 (1):3-12.
5. Salvatori G, Foligno S, Sirleto P, Genovese S, Russo S, Coletti V et al. Sometimes it is better to wait: First Italian case of a newborn with transient abnormal myelopoiesis and a favorable prognosis. *Oncology Letters*. 2016; 13 (1):191-195.
6. Gamis A, Smith F. Transient myeloproliferative disorder in children with Down syndrome: clarity to this enigmatic disorder. *British Journal of Haematology*. 2012; 159 (3):277-287.
7. Tunstall O, Bhatnagar N, James B, Norton A, O'Marcaigh A, Watts T et al. Guidelines for the investigation and management of Transient Leukaemia of Down Syndrome. *British Journal of Haematology*. 2018; 182(2):200-211.
8. Roberts I, Izraeli S. Haematopoietic development and leukaemia in Down syndrome. *British Journal of Haematology*. 2014; 167(5):587-599.