

# Mielopoyesis anormal transitoria: a propósito de un caso

Transient abnormal myelopoiesis: case report

Borda SN<sup>ORCID</sup>, Barboza FM<sup>ORCID</sup>, Noroña PL<sup>ORCID</sup>, Sosa P<sup>ORCID</sup>,  
Awdejczuk Goncalves A<sup>ORCID</sup>, Moran LE<sup>ORCID</sup>.

*Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica.  
Fundación María Cecilia de Ayuda al Niño Oncológico.  
Hospital Materno Infantil de San Isidro 'Dr. Carlos Gianantonio', Buenos Aires,  
Argentina.*

sabrinanborda@gmail.com; oncosanisidro@gmail.com

Fecha recepción: 31/7/2023  
Fecha aprobación: 8/8/2023



**PEDIATRÍA**

HEMATOLOGÍA  
Volumen 27 n° 2: xx-xx  
Mayo - Agosto 2023

**Palabras claves:** mielopoyesis anormal transitoria,  
síndrome de Down,  
leucemia mieloide aguda,  
*GATA1*,  
citarabina.

**Keywords:** transient abnormal myelopoiesis,  
Down syndrome,  
acute myeloid leukemia,  
*GATA1*,  
cytarabine.

## Resumen

La mielopoyesis anormal transitoria (MAT) es una proliferación clonal única caracterizada por megacarioblastos inmaduros en el hígado fetal, sangre periférica y médula ósea, que ocurre en el 5 a 10% de los recién nacidos con síndrome de Down (SD). Aunque la mayoría de los pacientes experimentan una remisión espontánea, aproximadamente el 20% de los casos de MAT resultan en una muerte prematura y el 20% de los sobrevivientes desarrollan leucemia mieloide aguda (LMA) en un plazo de 4 años. A continuación se describe el caso clínico de un paciente con MAT con el objetivo de analizar los avances clínicos y biológicos recientes, como así también su implicancia en el manejo clínico.

## Abstract

Transient abnormal myelopoiesis (TAM) is a unique clonal proliferation characterized by immature megakaryoblasts in the fetal liver, peripheral blood, and bone marrow, that occurs in 5-10% of newborn with Down syndrome (DS). Although TAM regresses spontaneously in most patients, approximately 20% of TAM cases result in early death and approximately 20% of survivors develop acute myeloid leukemia (AML) within 4 years.

The clinical case of a patient with TAM is described below in order to analyze recent clinical and biological advances, as well as their implications for clinical management.

## Introducción

El síndrome de Down (SD) es la anomalía genética más comúnmente observada en los recién nacidos vivos, con una tasa de incidencia de 1/700 a 1/1000 recién nacidos. Está definida por la trisomía constitucional del cromosoma 21<sup>(1)</sup>.

Aproximadamente del 5 al 10% de los recién nacidos con síndrome de Down presentan mielopoyesis anormal transitoria (MAT), una proliferación clonal única caracterizada por la presencia de megacarioblastos inmaduros en el hígado fetal, sangre periférica y médula ósea, aunque en la mayoría de los casos se resuelve de forma espontánea a los 3 meses de edad<sup>(2,3)</sup>. La MAT se considera un síndrome pre-leucémico y aproximadamente el 20% de los niños diagnosticados con MAT desarrollan leucemia mieloide aguda (LMA) en un plazo de 4 años<sup>(2)</sup>.

## Caso clínico

Paciente de sexo masculino, producto de embarazo controlado. Cesárea de urgencia por monitoreo no reactivo, ruptura prematura de membranas de 72 h de evolución. Nació a término (38 semanas), peso adecuado para edad gestacional (2840 gr), APGAR 6/8. Presenta dificultad respiratoria al nacimiento. Con sospecha de sepsis precoz, se realizaron cultivos y laboratorio que evidenció: GB 190.000/mm<sup>3</sup> (N: 11.8% - Li: 69.9%) - Hto: 44.1% - Hb: 15.4 gr/dl - plaquetas: 834.000/mm<sup>3</sup>. Ingresa a Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal en incubadora con halo cefálico.

Al examen físico presenta: facies peculiar, macroglosia, retrognatía, implantación baja auricular (características fenotípicas compatibles con síndrome de

Down), hepatoesplenomegalia 2 cm por debajo del reborde costal. Se realiza frotis de sangre periférica: GB183.000/mm<sup>3</sup>, 65% elementos inmaduros de tamaño moderado a grande, relación núcleo:citoplasma aumentada, nucleolos prominentes y presencia de pseudópodos, y presencia de eritroblastos (Figura 1).

Laboratorio: LDH: 10.728 UI/L, TGO: 254 UI/L, TGP: 162 UI/L, bilirrubina total: 12.3 mg/dl (predominio indirecto), urea: 19 mg/dl, creatinina: 0.75 mg/dl. Ecografía cerebral: normal. Ecografía abdominal: hepatomegalia homogénea. Ecocardiograma: ductus permeable, resistencias pulmonares elevadas, FOP, insuficiencia tricúspide y CIV.

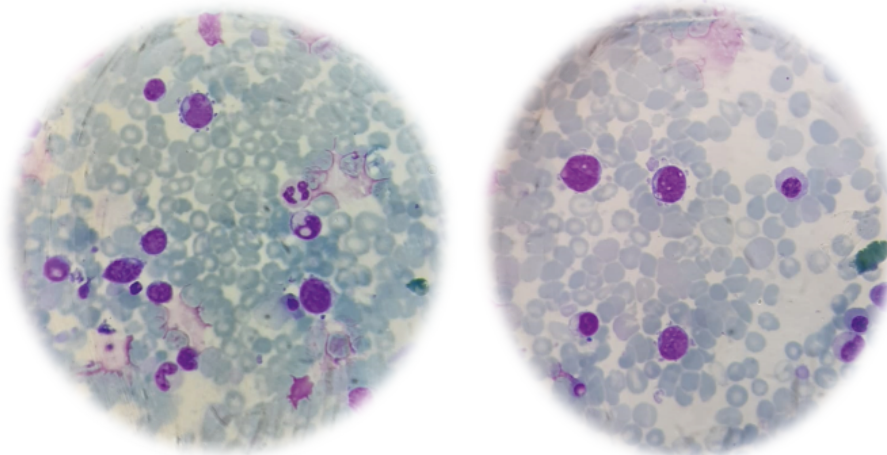
Se realiza citometría de flujo de sangre periférica: CD45+, CD117+, CD41+, CD42a+, CD61+, CD7+. Fenotipo vinculable a megacarioblastos en un 69%. Citogenético: 47,XY,+21 [12].

Estudio molecular: gen *GATA1* en la zona correspondiente al exón 2 se halla la variante: NG\_008846.2 (NM\_002049.4):c.213\_220+3del.

Con sospecha de MAT en un paciente clínica y hemodinámicamente compensado, se decide conducta expectante.

Durante su evolución se observa normalización paulatina del recuento de leucocitos y blastos. Al segundo día de vida el paciente presenta mala evolución clínica, con deterioro de la función renal, asociado a anasarca. A las pocas horas presenta deterioro del patrón respiratorio, sin respuesta al soporte clínico instaurado en ese momento, lo cual lleva al paciente a la falla multiorgánica y muerte al cuarto día de vida.

**Figura 1.** Extendido de sangre periférica. 100x.



### Mielopoyesis anormal transitoria (MAT)

La mielopoyesis anormal transitoria es un trastorno mieloproliferativo único en recién nacidos con síndrome de Down que presentan blastos circulantes, morfológica y fenotípicamente similares a los de la LMA (linaje megacariocítico)<sup>(4)</sup>.

En el 2022 la Organización Mundial de la Salud define a la MAT y a la leucemia mieloide asociada al SD (LMA) como "proliferaciones mieloides asociadas con SD típicamente asociadas con mutaciones en *GATA1* en el exón 2 o 3"<sup>(5)</sup>.

Abarca desde una enfermedad clínicamente asintomática hasta la falla multiorgánica, debido a la infiltración leucémica de múltiples tejidos, particularmente el hígado y los pulmones<sup>(5)</sup>. De acuerdo con lo reportado en la literatura, aproximadamente 20% de los pacientes con MAT desarrollarán LMA, y del 10% al 20% morirá por falla hepática o coagulopatía a una edad temprana. Sólo el 19% de los pacientes con MAT requerirán tratamiento con dosis bajas de citarabina, por síntomas severos<sup>(2-8)</sup>.

### Fisiopatología

Los eventos celulares y moleculares involucrados en el inicio y la evolución de MAT y LMA se pueden entender mejor como un modelo de tres pasos que requiere la presencia de: 1- la trisomía 21, 2- una mutación en *GATA1* adquirida y 3- al menos una mutación oncogénica adicional<sup>(6)</sup>.

Se sabe que hacia fines del primer trimestre de la vida fetal, la hematopoyesis en el hígado es anormal en los fetos con trisomía 21 y que estos cambios preceden a la adquisición de mutaciones en *GATA1*. En concreto, la trisomía 21 provoca un aumento en el número de progenitores megacariocitos-eritroides (MEP) y un aumento en el tamaño en el compartimento de las células madres hematopoyéticas<sup>(6,7)</sup>.

El *GATA1* es un factor de transcripción codificado por un gen en el cromosoma X que juega un papel esencial durante la diferenciación eritroide y megacariocítica normal de las células madre hematopoyéticas. La mayoría de las mutaciones en *GATA1* en MAT/LMA se encuentran en el exón 2 y son predominantemente inserciones, deleciones o duplicaciones (75% de los casos). Menos frecuentes son las mutaciones puntuales, descritas en el 21% de los casos<sup>(1)</sup>. Cada mutación da como resultado la introducción de un codón de fin de traducción en la secuencia del gen que codifica el dominio de activación amino-termi-

nal. Estas mutaciones impiden la síntesis de *GATA1*, dando como resultado una proteína corta (*GATA1s*). Ésta carece del dominio de activación amino-terminal, que tiene la capacidad de unión al ADN e interactúa con un cofactor *FOG1* (*friend of GATA1*) con un potencial de activación reducido<sup>(9)</sup>. En base a estas observaciones, se ha considerado que la adquisición de una mutación *GATA1* N-terminal en las células progenitoras hematopoyéticas portadoras de trisomía 21 da lugar a clones MAT en el hígado fetal<sup>(4)</sup>.

Se cree que *GATA1s* altera la regulación mediada por *GATA1* de otros factores de transcripción, incluidos *GATA2*, *MYB*, *MYC* y *IKZF1* en los megacariocitos fetales. Un estudio reciente en el que se usaron células madres pluripotentes humanas modificadas genéticamente mostró que la trisomía 21 genera regulación positiva de *GATA1*, lo que conduce a una alteración de la megacariopoyesis, y muestra una interacción sinérgica entre la trisomía 21 y la mutación en *GATA1*, importante para el desarrollo de MAT<sup>(4)</sup>.

Se desconoce el proceso de regresión espontánea de la MAT y el mecanismo de desarrollo de LMA, pero se ha demostrado que los blastos de LMA tienen mutaciones genéticas complementarias. Es probable que sea necesaria la adquisición de mutaciones adicionales o alteraciones cromosómicas para llevar a cabo la transformación leucémica<sup>(4,6)</sup>.

### Formas clínicas – Características hematológicas

La MAT tiene una presentación clínica muy variable (Tabla1): desde un hallazgo incidental hasta un paciente con infiltración leucémica diseminada (10-20 % de los recién nacidos) con: hepatoesplenomegalia, derrames, coagulopatía y fallo multiorgánico<sup>(4,6,10)</sup>.

Por lo general, los blastos son de linaje mieloide con características megacarioblásticas. El inmunofenotipo de las células blásticas es muy variable. El patrón característico es: marcadores de células madre (*CD34* y *CD117*), marcadores mieloides (*CD33/CD13*), glicoproteínas plaquetarias (*CD36*, *CD42*, *CD61*) junto con *CD56* y *CD7*. En la actualidad, no existe un perfil morfológico e inmunofenotípico patognomónico que pueda discriminar con precisión la MAT de los casos en los que no hay mutaciones en *GATA1*<sup>(6,10)</sup>.

### Bases del tratamiento

Aún no se ha demostrado que el uso temprano de quimioterapia en MAT pueda prevenir la aparición posterior de LMA<sup>(9,11,12)</sup>.

La mayoría de los recién nacidos con MAT experimentan una resolución espontánea y no necesitan tratamiento. Sin embargo, con síntomas progresivos que amenazan la vida, como hidropesía fetal, hiperleucocitosis ( $GB > 100 \times 10^9/l$ ), hepatopatía, CID con sangrado, insuficiencia renal y/o cardíaca, pueden beneficiarse con la quimioterapia, ya que la tasa de mortalidad puede ser de hasta el 20%. El objetivo del tratamiento es reducir la gravedad de los síntomas, pero no erradicar el clon<sup>(6,9)</sup>.

Como los blastos parecen ser muy sensibles a la citarabina (ARA-C), y los primeros estudios observacionales mostraron resultados prometedores con dosis muy bajas de ARA-C, los regímenes utilizados actualmente se basan en este enfoque<sup>(6,13)</sup>. Las mutaciones en *GATA1* confieren una mayor sensibilidad al ARA-C al generar una regulación negativa en la expresión de la citidina deaminasa, lo cual podría explicar la sensibilidad al ARA-C<sup>(9,14)</sup>.

El tratamiento con ARA-C puede disminuir la mortalidad si se inicia en forma temprana. Sin embargo actualmente no hay evidencia de que el tratamiento tenga un impacto significativo en la probabilidad de progresión de la enfermedad a LMA<sup>(6,9,13)</sup>.

### Discusión

Los estudios de población muestran que los pacientes con síndrome de Down debido a la trisomía 21 tienen un riesgo notablemente mayor, cercano al 30%, de desarrollar desordenes mieloproliferativos. Dentro de ellos, la MAT es un trastorno clonal único que ocurre en el 10% de los pacientes con SD, con un amplio espectro de manifestaciones clínicas y hematológicas<sup>(3,6,8)</sup>.

Se ha documentado que la presencia de una mutación en el gen *GATA1* en el cromosoma X es un

factor predisponente para desarrollar MAT<sup>(3)</sup>.

La sospecha clínica y el diagnóstico temprano de esta entidad son factores determinantes en el pronóstico<sup>(11)</sup>. Como se puede observar en el caso de nuestro paciente, la sospecha clínica se presentó al 1er. día de vida, lo cual permitió solicitar estudios pertinentes y arribar al diagnóstico rápidamente.

Se adoptó conducta expectante, teniendo en cuenta que el paciente se presentaba clínica y hemodinámicamente estable, y descendió el recuento de GB en forma paulatina. La estrategia de tratamiento para la MAT no está claramente definida, y la mayoría de los pacientes remite en forma espontánea y sólo debieran ser tratados aquéllos que presentan síntomas graves que pongan en riesgo la vida<sup>(6,9,11,12)</sup>.

Lamentablemente al 4º día de vida presentó una decompensación hemodinámica rápida secundario a shock cardiogénico, lo que llevó a la falla multiorgánica y óbito.

### Conclusión

La MAT es una condición fetal y neonatal extremadamente desafiante que se presenta en niños recién nacidos con síndrome de Down, con características biológicas, citogenéticas y moleculares únicas.

*GATA1* es un gen que codifica para un factor de transcripción necesario para el crecimiento y maduración normal de la hematopoyesis eritroide y megacariocítica. La adquisición de una mutación *GATA1* N-terminal en células hematopoyéticas portadoras de la trisomía 21 da lugar a clones TAM en el hígado fetal.

Aunque no existe un consenso claro con respecto a las indicaciones de tratamiento y la dosis, se recomiendan dosis bajas de citarabina para los recién nacidos con MAT y deterioro clínico grave.

**Tabla 1.** Características clínicas y hematológicas de los pacientes con MAT.

	Características clínicas	Características hematológicas
MAT- mutación <i>GATA1s</i> (frecuencia alélica variante <80%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatoesplenomegalia 40%</li> <li>• Eritema 20 %</li> <li>• Derrame pleural/pericárdico ± ascitis 10%</li> <li>• Ictericia 70-80%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blastos &gt; 10%</li> <li>• Hto: generalmente normal</li> <li>• Recuento de plaquetas: elevado, normal o reducido</li> <li>• La leucocitosis es habitual y puede exceder <math>100.000 \times 10^9/l</math></li> <li>• Fragmentos de megacariocitos generalmente presentes en el frotis de SP.</li> </ul>
MAT silente, mutación <i>GATA1s</i> , (frecuencia alélica variante < 10%)	Comparado con pacientes con SD sin mutación <i>GATA1s</i> no presenta frecuencia aumentada de hepato-esplenomegalia, eritema, etc.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blastos <math>\leq 10\%</math></li> <li>• Hto: elevado o normal</li> <li>• Plaquetas normales o reducidas</li> <li>• GB normales</li> </ul>

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

### References

1. Camargo R, Quezado Magálhaes I et al. A sensitive and inexpensive high-resolution melting-based testing algorithm for diagnosis of transient abnormal myelopoiesis and myeloid leukemia of Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69:e29866.
2. Myoung-ja Park G, Sotomatsu M, Kaburagi T, Maruyama K, Kobayashi T, Nishi A, Sameshima K, Ohki K, Hayashi Y. Clinical features of 35 Down syndrome patients with transient abnormal myelopoiesis at a single institution. *International Journal of Hematology*. 2021 113:662–667.
3. Castro M, Aristizabal Ana M, Aristizabal C, Llanos N, Jaramillo Martha L. 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.
4. Watanabe K. Recent advances in the understanding of transient abnormal myelopoiesis in Down syndrome. *Pediatrics International*. 2019;61:222–229.
5. Roberts I. Leukemogenesis in infants and young children with trisomy 21. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2022 Dec 9;2022(1):1-8.
6. Bhatnagar N, Nizery L, Tunsall O, Vyas P, Roberts I. Transient Abnormal Myelopoiesis and AML in Down Syndrome: an Update. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016;11:333–341.
7. Telman G, Januszkiewicz-Lewandowska D et al. Why Is Health Care for Children with Down Syndrome So Crucial from the First Days of Life? A Retrospective Cohort Study Emphasized Transient Abnormal Myelopoiesis (TAM) Syndrome at Three Centers. *Int J Environ Res Public Health*. 2022,19,9774.
8. Giménez V, Romano S, Gutiérrez R, Alba L, Alonso C, Aznar M, Cuello MF, Goldman W, Gorza P, Schuttenberg V, Quatrin M, Costa A. Síndrome mieloproliferativo transitorio en neonato prematuro sin síndrome de Down con trisomía 21 adquirida: reporte de un caso. *Hematología*;2018;22(3):295-299.
9. Sas V, Blag C, Zaharie G, Puscas E, Lisencu C, Andronic-Gorcea N, Pasca S, Petrushev B, Chis I, Marian M, Dima D, Teodorescu P, Iluta S, Zdrenghea M, Berindan-Neagoe I, Popa G, Man S, Colita A, Stefan C, Kojima S & Tomuleasa C. Transient leukemia of Down syndrome. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2019;56(4):247-259.
10. Roberts I, Alford K, Hall G, Juban G, Richmond H, Norton A et al. GATA1-mutant clones are frequent and often unsuspected in babies with Down syndrome: identification of a population at risk of leukemia. *Blood*. 2013;122:3908–17.
11. Gamis AS, Alonzo TA, Gerbing RB 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;118:6752-6759.
12. Pennella CL, Cassina TM, Rossi JG, Baialardo EM, Rubio P, Deu MA, Peruzzo L, Gwitter MR, Sanchez de La Rosa CG, Alfaro EM, Felice MS. Clonal Myeloproliferative Disorders in Patients with Down Syndrome-Treatment and Outcome Results from an Institution in Argentina. *Cancers (Basel)*. 2022 Jul 5;14(13):3286.
13. Al-Kasim F, Doyle J, Massey G, Weinstein H, Zipursky A. Incidence and treatment of potentially lethal diseases in transient leukemia of Down syndrome. *Pediatric Oncology Group Study*. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002;24:9–13.
14. Ge Y, Dombkowski AA, LaFiura KM et al. Differential gene expression, GATA1 target genes, and the chemotherapy sensitivity of Down syndrome megakaryocytic leukemia. *Blood*. 2006;107:1570–1581.



**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.