

Alteraciones hematológicas en las personas con síndrome de Down

M. Andrés^{1,2}, B. Fernández^{1,3}, R. Fernández-Delgado^{1,3}

¹Unidad de Síndrome de Down. Asindown. Valencia. ²Unidad de Oncología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario La Fe.

³Unidad de Oncohematología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario. Universidad de Valencia.

RESUMEN

Las personas con síndrome de Down presentan una mayor frecuencia de enfermedades clonales hematológicas que la población general. La mayor parte de las veces se presentan con características particulares y en ocasiones son causa de muerte. Destaca la entidad conocida como síndrome mieloproliferativo transitorio, asociado a mutaciones en el gen GATA, generalmente de carácter autolimitado, pero que en, aproximadamente, un 20% de pacientes evoluciona a leucemia aguda. La incidencia global de leucemia es muy superior a la de la población infantil general. De entre ellas, la leucemia aguda megacarioblástica presenta características especiales en este grupo poblacional y suele tener buen pronóstico, con un tratamiento menos intenso que en otros niños sin trisomía. Las leucemias de estirpe linfoblástica, sin embargo, pueden tener un pronóstico peor que el de los niños sin alteración cromosómica constitucional.

Un aspecto menos descrito es el que concierne a la patología benigna, así como a las peculiaridades de las 3 líneas hematopoyéticas encontradas frecuentemente en el SD.

Palabras clave: Síndrome de Down; Alteraciones hematológicas; Leucemia; Síndrome mieloproliferativo transitorio; Leucemia megacarioblástica; GATA.

ABSTRACT

Persons with Down's syndrome have clonal blood disease more frequently than the general population. Most of the times, these occur with specific characteristics and sometimes may also be a cause of death. The condition known

as transient myeloproliferative syndrome stands out. This condition is associated to mutations in the GATA gene and generally of self-limited character. However, this syndrome evolves to acute leukemia in approximately 20% of these patients. The global incidence of leukemia is much higher than in the general pediatric population. Among these, acute megakaryoblastic leukemia has special characteristics in this population group and generally has a good prognosis, with a treatment that is less intense than in other children without trisomy. Lymphoblastic leukemia, however, may have a worse prognosis than that of children without constitutional chromosomal disorder.

A less described aspect is that regarding the benign conditions and the characteristics of the 3 hematopoietic lines frequently found in DS.

Key words: Down's syndrome; Blood disorders leukemia; Transient myeloproliferative syndrome; Megakaryoblastic leukemia; GATA.

ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS BENIGNAS

Neutrofilia, trombocitopenia y policitemia se describen en el 80%, 66% y 34%, respectivamente, de los recién nacidos con SD. En general se describen como anormalidades leves, de curso benigno y con resolución espontánea en las primeras semanas de vida^(1,2).

El aumento del volumen corpuscular medio eritrocitario (VCM) o **macrocitosis** es un fenómeno clásicamente descrito en niños y adultos con SD, que aparece de forma independiente a la patología cardíaca, muy prevalente por otra parte en esta población. Su etiología y significado clínico resultan todavía inciertos^(3,4). A consecuencia de esta macrocitosis frecuente, afecciones como anemia ferropénica o talasemia entre otras, pueden pasar desapercibidas. Microcitosis relativas en el SD deben ser valoradas cuidadosamente, ya que una deficiencia de hierro puede tener consecuencias no solo

Correspondencia: Dr. Rafael Fernández-Delgado. Unidad de Oncohematología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario.

Avenida Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia

E-mail: rafael.fdez-delgado@uv.es

Recibido: Septiembre 2012

REV ESP PEDIATR 2012; 68(6): 421-423

desde el punto de vista hematológico, sino también a otros muchos niveles, especialmente en relación con la capacidad de aprendizaje y del comportamiento, así como con los fenómenos de mielinización y funcionamiento dopaminérgico⁵.

Por último, reseñar que el recuento leucocitario suele verse alterado en los niños con SD, especialmente en lo referido a los linfocitos B. La reducción en su número respecto a la población general ha sido señalada como causa de una mayor susceptibilidad a las infecciones en la infancia⁽⁶⁾.

ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS MALIGNAS

Síndrome mieloproliferativo transitorio

Es importante considerar de forma separada un cuadro característico de los recién nacidos afectados de SD: el síndrome mieloproliferativo transitorio (SMPT), también conocido como reacción leucemoide o leucemia transitoria. Se trata de un proceso desencadenado como consecuencia de un defecto en la regulación de la multiplicación y maduración de la línea celular mielóide (fundamentalmente megacariocítica y eritroide). La incidencia real de este cuadro se desconoce, aunque se calcula que puede llegar a presentarse en hasta un 10-20% de pacientes con S. Down. Habitualmente (70-90% de los casos) se resuelve de forma espontánea durante los primeros meses de vida, pero existe riesgo de desarrollar una verdadera leucemia mielóide aguda entre los 1-4 años en hasta 20-30% de los casos. En estos pacientes se han descrito mutaciones asociadas del gen GATA-1.

El gen GATA-1 se ubica en el brazo corto del cromosoma X(11p23). Este gen codifica un factor de transcripción hematopoyético necesario para la maduración de serie eritroide y megacariocítica (la proteína GATA-1). El resultado de la mutación es una isoforma de la proteína GATA1 más corta de la funcional (Gata1s), que es incapaz de controlar la excesiva proliferación de los megacariocitos, por alteración de la regulación de distintos factores de transcripción.

Sin embargo, las mutaciones del GATA1 son insuficientes para iniciar la leucemogénesis. Todo hace pensar que el cromosoma 21 es el protagonista del origen de este trastorno. El desarrollo de la leucemia se favorecería por la alteración o sobreexpresión de una serie de genes presentes en el cromosoma 21, condicionada por la triple carga génica.

El SMPT se inicia desde la vida intrauterina. En algunos casos se produce incluso una remisión espontánea intraútero. Aunque puede presentarse durante la vida fetal (como hidropesía fetal, anemia o incluso infiltrando tejidos), lo más frecuente es que se manifieste durante la primera semana de vida.

En el neonato, el cuadro puede resultar asintomático, o producir infiltración tisular (piel, miocardio, hígado, bazo); exudados (derrame pleural, pericárdico, ascitis); distrés respiratorio. Se han descrito casos de ictericia e incluso fallo hepático fulminante secundario a fibrosis hepática por infiltración a ese nivel.

A nivel de laboratorio, destaca una leucocitosis a expensas de los linfocitos, siendo el número de neutrófilos y las cifras de hemoglobina habitualmente normales. Puede existir trombopenia o trombocitosis. En el estudio de sangre periférica, así como en médula ósea, es característica la presencia de blastos basófilos, así como células rojas nucleadas, plaquetas gigantes y fragmentos de megacariocitos

El SMPT suele ser un cuadro autolimitado, por lo que habitualmente no es necesario un tratamiento específico, y se mantiene actitud expectante realizando controles hematológicos y estudios morfológicos de sangre periférica seriados.

La decisión de tratar se establece en función de la situación clínica del paciente, y debe ser individualizada en cada caso. El tratamiento suele indicarse cuando existe gravedad clínica, por ejemplo si el paciente presenta compromiso hepático grave, con ascitis, edemas, colestasis, etc. El fármaco de elección es el arabinósido de citosina iv a dosis bajas durante 4-7 días.

Como se ha comentado, la mayoría de los casos se resuelve de forma espontánea entre el primer y el tercer mes de vida, con eliminación completa del clon leucémico.

Pero aproximadamente un 20-30% de los pacientes desarrollarán una verdadera leucemia aguda megacarioblástica (LAMK) en el transcurso de los 4 primeros años de vida. Por ello, estos pacientes requieren seguimiento por servicio de Oncohematología Pediátrica tras la resolución del proceso.

Leucemia mielóide aguda

La incidencia es 10-20 superior a la de niños sin SD. Entre el 20-60% de los casos viene precedida durante varios meses por un síndrome mielodisplásico (SMD) indolente, caracterizado por trombocitopenia y fibrosis de la médula ósea. Se postula que se trata de 2 pasos diferentes de una única entidad.

Suele ocurrir en niños menores de 4 años (90%), con recuentos leucocitarios bajos y sin afectación del SNC. En la mayoría de casos (60-70%) se trata del subtipo M7 de la FAB (leucemia aguda megacariocítica, LAMK), cuya prevalencia es 500 veces superior a los niños sin SD. En esta entidad encontramos casi en el 100% de los casos, la mutación GATA1 y una alta incidencia de anormalidades citogenéticas, como copias adicionales de los cromosomas 8 y 21. En general estos hallazgos coinciden con una alta sensibilidad al tratamiento quimioterápico y un pronóstico muy favorable (supervivencia cercana al 80%). Se ha descrito, sin embargo, una mayor toxicidad (fundamentalmente mucositis e infecciones) y mayor riesgo de mortalidad relacionada con estos problemas.

En el caso de los niños mayores de 4 años, encontramos una prevalencia de mutación GATA1 menor, y es destacable que la respuesta al tratamiento y el pronóstico suele ser más comparable al de los niños sin SD.

Actualmente, tanto el SMPT como el SMD y la LAMK se consideran distintas manifestaciones de un trastorno común, basándose en similitudes morfológicas (presencia de blastos de estirpe megacariocítica), inmunofenotípicas (marcadores

de superficie CD 41, CD 61), genéticos (mutaciones del gen GATA-1).

Leucemia linfoblástica aguda

La incidencia de esta afección también se encuentra aumentada en los niños con SD (10 a 20 veces superior), si bien su especificidad no es tan evidente como el caso anterior. Suele ocurrir en un intervalo de edad similar a la población general, siendo extremadamente rara en el primer año de vida. La clínica también es superponible aunque no suele existir afectación del sistema nervioso central ni aparecer masa mediastínica. Generalmente la cifra de leucocitos no suele ser elevada, El origen más frecuente es de precursores de la estirpe B.

Tanto las alteraciones genéticas consideradas de buen pronóstico [hiperdiploidia, t(12;21)] como las de mal pronóstico [reordenamiento MLL o t(9;22)] en general son infrecuentes.

El pronóstico en estos casos, considerado inferior hace unos años al de la población general, ha ido mejorando conforme se ha intensificado el tratamiento quimioterápico y las medidas de soporte, siendo en la actualidad cercano al 80%. Es destacable la toxicidad incrementada al metrotexato, con alta incidencia de mucositis, hepatotoxicidad, infecciones y muerte relacionadas con dicho fármaco, por lo que en muchos protocolos la dosis suele reducirse, manteniendo la intensidad en el resto de agentes antineoplásicos⁽⁷⁻⁹⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yang Q, Rasmussen SA, Friedman JM. Mortality associated with Down's syndrome in USA from 1983 to 1997: a population-based study. *Lancet*. 2002; 359: 1019-25.
2. Dixon N, Kishnani PS, Zimmerman S. Clinical manifestations of hematologic and oncologic disorders in patients with Down syndrome. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2006; 142C: 149-57.
3. Starc T. Erythrocyte macrocytosis in infants and children with Down syndrome. *J Pediatr*. 1992; 121: 578-81.
4. David O, Fiorucci G, Tosi M, et al. Hematological studies in children with Down syndrome. *Pediatr Hematol Oncol*. 1996; 13: 271-5.
5. Beard JL, Connor JR. Iron status and neural functioning. *Annu Rev Nutr*. 2003; 23: 41-58.
6. Bruwier A, Chantrain C. Hematological disorders and leukemia in children with Down syndrome. *Eur J Pediatr*. 2012; 171: 1301-7.
7. Shah N, Al-Ahmari A, Al-Yamani A. Outcome and toxicity of chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 52: 14-9.
8. Maloney K. Acute lymphoblastic leukaemia in children with Down syndrome: an updated review. *Br J Haematol*. 2011; 155: 420-5.
9. Rabin KR, Smith J, Kozinet CA. Myelosuppression and infectious complications in children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 58: 633-5.