



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 y su resolución espontánea, en niños con Síndrome de Down del Instituto Nacional de Pediatría; Experiencia en el Servicio de Hematología”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE

SUBESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

DRA. MARÍA FERNANDA TENA ITURRALDE

TUTOR

Dr. Rogelio Alejandro Paredes Aguilera

Jefe del servicio de Hematología INP





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

“SÍNDROME MIELOPROLIFERATIVO TRANSITORIO Y SU RESOLUCIÓN ESPONTÁNEA, EN NIÑOS CON SÍNDROME DE DOWN DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA; EXPERIENCIA EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA”



Dr. José N. Reynés Manzur
Director de Enseñanza



Dr. Manuel Enrique Flores Landero
Jefe del Departamento de Pre y Posgrado



Dr. Rogelio Alejandro Paredes Aguilera
Profesor Titular del Curso de Hematología Pediátrica
Tutor

ÍNDICE	PÁGINA
1. Resumen	1
2. Marco Teórico	3
2.1 Definición	3
2.2 Criterios diagnósticos	3
2.3 Evolución clínica	4
2.4 Clasificación	6
2.5 Mutaciones en el Factor de Transcripción Hematopoyética GATA1	8
2.6 Reportes en México	12
3. Planteamiento del problema	13
4. Justificación	14
5. Preguntas de Investigación	14
6. Objetivos	14
7. Diseño del estudio	15
8. Resultados	
8.1 Caso I	15
8.2 Caso II	18
8.3 Caso III	19
8.4 Caso IV	21
8.5 Caso V	23
8.6 Caso VI	24
8.7 Caso VII	26
8.8 Caso VIII	28
8.9 Caso IX	30
8.10 Caso X	32
9. Análisis	34
10. Conclusiones	36
11. Bibliografía	38

“SÍNDROME MIELOPROLIFERATIVO TRANSITORIO Y SU RESOLUCIÓN ESPONTÁNEA, EN NIÑOS CON SÍNDROME DE DOWN DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA; EXPERIENCIA EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA”

1. RESUMEN:

Los neonatos con síndrome de Down tienen predilección para desarrollar un síndrome mieloproliferativo transitorio, caracterizado por leucocitosis periférica indistinguible, al diagnóstico, de la leucemia aguda megacariocítica (M7) o la leucemia aguda mieloide con diferenciación mínima (M0). Presenta características únicas, como la escasez de blastos en médula ósea, pancitopenia variable, propensión a una infiltración hepática que puede ir de moderada hasta amenazar la vida, y típicamente una regresión espontánea sin intervención alguna, lo que ayuda a distinguir clínicamente esta entidad.

Objetivo: Este estudio pretende determinar los casos con Síndrome Mieloproliferativo Transitorio en pacientes pediátricos con Síndrome de Down, en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2007 al 2015.

Material y métodos: Del archivo Institucional de Síndrome de Down, de la Clínica de Atención Integral al niño con Síndrome de Down, se seleccionarán y describirán los casos con Síndrome Mieloproliferativo Transitorio y su evolución

Resultados: De los 800 niños registrados en la Clínica de Síndrome de Down del Instituto Nacional de Pediatría hasta el momento, se encontraron 10 pacientes diagnosticados con Síndrome Mieloproliferativo Transitorio, la mayoría de ellos y en un grado variable, presentaron las características únicas que lo definen, correspondiendo al 1.25% de los casos, cifra menor a lo reportado en la literatura (4-10%), lo cual nos hace sospechar un subregistro.

La mayoría no presentó síntomas que amenazaran la vida al momento del diagnóstico y solo fueron observados. De acuerdo a la clasificación propuesta por el COG para identificar a niños que requieren intervención al diagnóstico, se clasificó como pacientes con SMT de “riesgo intermedio” a 8/10 pacientes y como pacientes con SMT “de bajo riesgo” a 2/10 pacientes. En nuestro estudio el 80% de los niños con SMT tuvieron síntomas moderados y resolución espontánea sin intervención, lo que fue similar a lo reportado por el COG (78%) y el BFM (84%) recientemente.

La remisión completa del SMT se logró en cada uno de los pacientes. El tiempo promedio para la resolución del SMT desde el diagnóstico fue de 28 días (3-67días). De acuerdo a lo establecido por el COG, tenemos dos pacientes que pasaron de los 47días antes de resolver el SMT, cifra que se estableció como punto de corte para determinar evento libre de enfermedad en 3 años, por lo que

son a los que se debe vigilar más estrechamente. Solo se registró una muerte, la cual no fue relacionada al SMT o su tratamiento.

Los blastos en sangre periférica igualaron o excedieron los blastos en MO en 70% de los pacientes, ninguno tuvo una cuenta leucocitaria mayor a 100,000 y la hepatomegalia fue el síntoma más prevalente de infiltración, con lo que se corrobora que el involucro hepático se ha visto más en el SMT (80%) que en pacientes con LAM, en quienes la MO estuvo más involucrada.

Una vez resuelto el SMT se realizó el seguimiento sistemático sin embargo, hasta la fecha, ninguno de estos pacientes desarrolló LAM o SMD.

Conclusiones: Los 10 niños registrados en la Clínica de Síndrome de Down que presentaron Síndrome Mieloproliferativo Transitorio, tuvieron una buena evolución en su mayoría. En todos ellos se observó la típica regresión espontánea sin intervención alguna, sin embargo no hay que perder de vista que esta entidad tiene una forma fatal y de los sobrevivientes, hay riesgo de 20-30% de presentar una leucemia subsecuente.

Existe una clasificación de riesgo para sobrevida, desarrollada para identificar niños que requieren intervención al diagnóstico. Sin embargo, incluso en los niños con SMT en quienes se ha decidido administrar quimioterapia, se ha visto que solo el tiempo de resolución del SMT tiene una correlación significativa con el riesgo de desarrollar una LAM tardía

Sin duda, caracterizar la secuencia de las mutaciones del GATA1 y del resto de las posibles mutaciones adquiridas, proveerá oportunidad para desarrollar una PCR cuantitativa específica de la mutación de cada paciente, para monitorizar la resolución del SMT, la persistencia o re-emergencia del GATA1 mutado que llevará a LAM, y la respuesta al tratamiento en pacientes con LAM.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 DEFINICIÓN

Los neonatos con síndrome de Down tienen predilección para desarrollar un síndrome mieloproliferativo transitorio, una mieloproliferación clonal rara, caracterizada por leucocitosis periférica indistinguible, al diagnóstico, de la leucemia aguda megacariocítica (M7) o la leucemia aguda mieloide con diferenciación mínima (M0). Su predilección por neonatos con síndrome de Down va a la par con sus características únicas, como la escasez de blastos en médula ósea, pancitopenia variable, propensión a una infiltración hepática que puede ir de moderada hasta amenazar la vida, y típicamente una regresión espontánea sin intervención alguna, lo que ayuda a distinguir clínicamente esta entidad.

Se cree que entre el 4-10% de los neonatos con síndrome de Down desarrollan Síndrome Mieloproliferativo Transitorio. Además de su típica regresión espontánea entre los 3-7 meses de vida, sin intervención alguna, aparentemente tiene una forma fatal y de los sobrevivientes, hay riesgo de 20-30% de presentar una leucemia subsecuente.

El Grupo Oncológico Pediátrico (COG), realizó el estudio A2971, el más largo a la fecha que definió la historia natural del diagnóstico clínico del Síndrome Mieloproliferativo Transitorio, a través de observación prospectiva uniforme y guías de tratamiento. Este estudio sirvió para describir las presentaciones del SMT, y en los ya diagnosticados como tal aun sin el uso del análisis en la mutación del GATA 1, describir su curso natural hacia la remisión espontánea, su tasa de complicaciones y de casos fatales, y el riesgo subsecuente de leucemia aguda de forma temprana. (1, 6, 7, 10, 11, 12)

2.2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Se enrolaron 135 pacientes con SMT entre 1999-2004, de las instituciones participantes en el COG. Los niños fueron elegidos si presentaban trisomía 21 de forma constitucional, en variante mosaico, o algún hallazgo limitado a las células hematopoyéticas. El diagnóstico se realizó si tenían <3 meses de edad con blastos no eritroides en sangre periférica, a la par con cualquiera de los 5 criterios siguientes:

- 1) Verificación de blastos en una segunda muestra
- 2) >5% de blastos en MO no eritroides
- 3) Hepatomegalia o esplenomegalia
- 4) Linfadenopatía
- 5) Derrame cardiaco o pleural

Los pacientes con síndrome de Down sin blastos periféricos se eligieron si contaban con una biopsia que reportara blastos en algún órgano afectado o en líquido pericárdico, pleural o peritoneal. La MO se sugirió, sin ser requerida. El estudio se realizó antes de que se reportara la asociación del GATA 1 con el SMT, por lo que no se colectaron muestras con blastos para determinar la mutación.

La mayoría de los pacientes se refirieron a algún centro COG y se vieron durante el SMT, a pesar de que un pequeño porcentaje (1.5%) se enroló ya que se había resuelto. Se enrolaron a los 14 días del diagnóstico por un hematólogo o tras 72hr de empezada la quimioterapia, en los casos en los que se utilizó.

2.3 EVOLUCIÓN CLÍNICA

Los pacientes fueron seguidos con cierta frecuencia hasta la resolución del SMT, y subsecuentemente hasta el desarrollo de LAM, o por un periodo de 5 años para determinar la sobrevida libre de leucemia. Los pacientes fueron enrolados en el brazo de observación o de intervención del estudio, en base a la severidad de los signos y síntomas. La mayoría (72%) no presentaron síntomas que amenazaran la vida en ningún momento y solo fueron observados. Estos últimos definidos por uno o más de los siguientes: signos de hiperviscosidad, cuenta de leucocitos >100,000/mcl, hepatoesplenomegalia que cause compromiso respiratorio, falla cardiaca (FEV1<47%) que no sea resultado de una cardiopatía congénita, hidrops fetal, disfunción renal o hepática, o CID con sangrado. La finalidad de la intervención era reducir los síntomas a niveles tolerables, ya que la remisión espontánea era esperada.

Debido a las altas cuentas leucocitarias, en la mayoría de los pacientes que peligraba la vida, fueron tratados con recambios o leucaféresis, o quimioterapia consistente en infusión continua de Citarabina a 3.33mg/kg en 24 hr por 5 días. Los pacientes con compromiso de órgano se trataron con quimioterapia que se repitió cada 14días tras la recuperación de las células, por no más de 3 cursos.

Los pacientes en quienes no se resolvió los síntomas que amenazaban la vida tras las intervenciones, se transfirieron al brazo de LAM dentro del estudio.

La remisión completa del SMT se definió como la resolución de blastos periféricos, evidencia de recuperación trilineal, desaparición de derrames, y resolución de organomegalia en 2 ocasiones consecutivas apartadas por >7 días. Se conoce que la fibrosis hepática persiste tras la resolución de blastos periféricos, no considerándose criterio de remisión. Los pacientes con RC >8 semanas, mayores de 90 días de edad, con >30% de blastos en MO, se diagnosticaron como LAM y se trataron apropiadamente. Pacientes mayores de 90 días con >5% de blastos en MO, en presencia de mielodisplasia, se diagnosticaron como síndromes mielodisplásicos y tratados, de forma similar a LAM.

La mayoría de los pacientes se presentaron en la primera semana de vida, la trisomía 21 se confirmó en todo paciente con síndrome de Down, encontrando mosaicismo en un 16%. La mayoría fueron a término, sin embargo aquellos que requirieron intervención frecuentemente fueron prematuros (50%)

Se encontraron anomalías congénitas diferentes a las de la trisomía 21 en un 68%. Cardiopatía congénita 57% y gastropatía en un 10% lo que incluyó atresia duodenal. La cifra leucocitaria al diagnóstico fue elevada, la hemoglobina normal y las plaquetas ligeramente bajas. Los blastos en sangre periférica igualaron o excedieron los blastos en MO en 69% de los pacientes. Solo 12% de los niños tuvieron una cuenta leucocitaria >100,000 y la hepatomegalia fue el síntoma más prevalente de infiltración en un 58%. El derrame pericárdico y la ICC ocurrió más en pacientes con defectos cardíacos de base. Se observaron 106 pacientes, se intervinieron 29.

El 22% de los pacientes con SMT fueron intervenidos. Los pacientes que requirieron intervención fueron: por hiperviscosidad (11%), cuenta leucocitaria >100,000 (25%), organomegalia con compromiso respiratorio (43%), falla cardíaca (11%), hidrops fetal (21%), disfunción hepática (43%), disfunción renal (14%) y CID (25%). Aquellos que recibieron intervención eran significativamente más jóvenes al diagnóstico, con antecedente de prematurez, y con una hemoglobina menor al diagnóstico. Los mosaicos de síndrome de Down fueron igualmente intervenidos que los que contaban con trisomía completa. El 31% recibió recambio o leucaféresis y el 83% recibió citarabina a dosis bajas por organomegalia o síntomas continuos tras el recambio/leucaféresis.

De 108 pacientes en observación, 106 alcanzaron la remisión espontánea y 2 fueron transferidos al brazo de intervención por un evento que amenazó la vida sucedido posteriormente. El tiempo promedio para la resolución del SMT desde el diagnóstico fue de 49 días (5-745 días). La resolución de los blastos periféricos fue obtenida con una media de 36 días (2-126 días). El tiempo de resolución de los blastos periféricos disminuyó en quienes fueron intervenidos.

De los 135 pacientes, la sobrevida global a 3 años fue de 77%, la sobrevida libre de evento fue de 57%. Se registraron 29 muertes, 14 relacionadas, 14 no relacionadas al SMT o su tratamiento, y 1 desconocida. La mortalidad fue de 21%

En cuanto a sobrevida global, la hepatomegalia $P=0.015$, hiperleucocitosis $P=0.07$ y la raza blanca $P=0.024$, se asociaron con una mortalidad incrementada. La cuenta plaquetaria, los blastos periféricos comparados con los de MO, la edad gestacional, esplenomegalia, lesión cardíaca, anomalía congénita, trisomía o mosaicismo 21, no impactaron la sobrevida.

Solo la edad al diagnóstico $P=.013$ y la presencia de daño renal $P=0.035$ al diagnóstico, alcanzaron significado estadístico para riesgo de mortalidad

2.4 CLASIFICACIÓN

Una clasificación de riesgo para sobrevida fue desarrollada para identificar niños que requieren intervención al diagnóstico, particularmente por la alta prevalencia de la hepatomegalia. Se dividió a los pacientes en 3 grupos de riesgo, resultando en clasificar a los pacientes con SMT en “de bajo riesgo” si no tienen evidencia de situación que ponga en riesgo la vida o hepatomegalia y no necesitan intervención (38%), en “de riesgo intermedio” si tienen cualquier grado de hepatomegalia con o sin disfunción hepática sin requerir intervención (41%) y “de alto riesgo” si presentan algún evento que ponga en riesgo la vida, con compromiso cardiorrespiratorio, disfunción hepática o hiperleucocitosis, que requiere intervención (21%). Las sobrevidas globales de los grupos fueron de 92%, 77% y 51%, respectivamente. La sobrevida libre de evento fueron 78%, 75% y 36%, respectivamente.

Una vez resuelto el SMT, los pacientes fueron vistos sistemáticamente a una frecuencia establecida, para monitorizar la recurrencia del SMT así como una leucemia aguda tardía. 21 pacientes (16%) incluyendo 4 con intervención previa de los cuales 3 recibieron citarabina, desarrollaron LAM/SMD a una mediana de 441 días. No hubo diferencia significativa en incidencia de LAM subsecuente entre los que recibieron citarabina y los que no. Solo el tiempo de resolución del SMT tuvo una correlación significativa con el riesgo de desarrollar una LAM tardía.

En este estudio el 78% de los niños con SMT tuvo síntomas moderados y resolución espontánea sin intervención, similar a lo recientemente reportado por el BFM (84%)

El registro del BFM, reportado por Klusmann et al, identificó que pacientes de alto riesgo (alta cuenta leucocitaria, prematuridad, ascitis y falla a la remisión del SMT), tienen un mejor pronóstico si se realiza una intervención $P=.001$ (72% vs 24%)

El estudio refirió de acuerdo a su sistema de clasificación, que la mayoría de los niños (41%) pertenecerá al grupo de riesgo intermedio y que éstos raramente morirán por complicaciones agudas secundarias al SMT. La mortalidad fue reportada en 21.5%, lo que concuerda con los datos en la literatura (16 -23%)

La dosis apropiada de citarabina para pacientes con SMT se desconoce. En este estudio los pacientes con lisis tumoral se manejaron con infusión continua a 3.33mg/kg/di por 5días, similar al protocolo de inducción de LAM. El 96% alcanzó la mielosupresión y todas las muertes de los que requirieron quimioterapia se relacionaron al SMT y a la neutropenia prolongada en las complicaciones infecciosas.

Todo paciente resolvió su SMT con una media de tiempo de 47días, los blastos periféricos desaparecieron a una media de 33días, más temprano que la hepatomegalia la cual resolvió a una media de 45.5 días. Debido a que las intervenciones confunden acerca si el paciente cursa con una verdadera LAM o no, se deben examinar otras características, las cuales se creen distinguen LAM de SMT en la población con Síndrome de Down. Se reconoce que el involucro hepático se ha visto más en el SMT que en pacientes con LAM, en quienes la MO es la más involucrada. El 31% de los pacientes con SMT a los que se les ha realizado AMO revelaron que tienen más blastos en MO que periféricos, sin que esto se asocie con falla para resolver su SMT o con el desarrollo posterior de LAM.

El GOP y BFM reportaron 19-23% de pacientes con SMT que posteriormente presentaron LAM. En este estudio el 16% incluyendo 4 tratados con Citarabina presentó LAM a una media de 441 días. Examinaron factores de riesgo para el desarrollo de LAM y solo el tiempo de resolución fue predictivo, los que resolvieron en menos de 47 días, tuvieron un mejor ELE a 3 años.

El uso temprano de citarabina en pacientes con SMT no previno el desarrollo posterior de LAM en este estudio, ya que el 17% de los que la recibieron la desarrolló, comparable con el 13% que no recibió quimioterapia y también la desarrolló. Esto se encontró muy similar en el estudio BFM con un 27% y 23% respectivamente.

En el estudio de 590 cartas de Guthrie de pacientes con síndrome de Down nacidos en Nueva York se detectó una incidencia del 3.8% en la mutación del GATA1, sin embargo se examinó a pacientes con síntomas de SMT y también a pacientes al azar en cualquier examen de rutina. Esto se realizó antes de que se conociera la asociación con el GATA1. (1, 6, 7, 10, 11, 12)

2.5 MUTACIONES EN EL FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN HEMATOPOYÉTICA GATA1

Hitzler et al, comenta que particularmente los niños con síndrome de Down tienen riesgo de presentar 2 tipos de leucemia megacarioblástica, ocurriendo la LAM M7 con una incidencia 500 veces mayor que en la población pediátrica en general, y la leucemia transitoria ocurriendo en un 10% de los pacientes con síndrome de Down. Refieren que la leucemia transitoria remite espontáneamente en 3 meses, sin embargo en 1/5 de los casos se desarrolla LAM M7 posteriormente.

Se necesitan al menos 2 mutaciones para la transformación maligna de una célula precursora hematopoyética, una diferenciación impar y otra proliferación celular en aumento o que esté sobreviviendo. Se han encontrado mutaciones somáticas en el gen que codifica el factor de transcripción hematopoyético GATA1 en blastos de LAMM7 de pacientes con síndrome de Down sugiriendo un papel significativo en el desarrollo de leucemia. La falta de función GATA1 en las células hematopoyéticas se ha visto que resulta en la acumulación de megacariocitos diferenciados anormalmente y trombocitopenia sin transformación leucémica. Es por esto que se sugiere que la mutación del GATA1 está presente en la leucemia transitoria del paciente con síndrome de Down.

En este modelo las mutaciones del GATA1 actuarían como un evento patogénico temprano, previo al establecimiento de la leucemia transitoria, más que durante la transición de leucemia transitoria a

LAMM7. Bajo la hipótesis de que la LAMM7 surge de una clona de células con leucemia transitoria, se predice que una mutación idéntica del GATA1 debe estar presente en blastos tanto de leucemia transitoria como de la subsecuente LAMM7 del mismo paciente. Se realiza un estudio que soporta ambas hipótesis.

El diagnóstico de SMT o LAMM7 se basó en morfología, inmunofenotipo y demostración ultraestructural de características megacarioblásticas en blastos leucémicos. Las muestras de LT fueron tomadas de sangre periférica al momento de presentar una carga alta. Se extrajo DNA de linfocitos de sangre periférica de 20 individuos sin síndrome de Down, utilizados como control.

Se encontró en 9/12 pacientes con LT + SD y en 3/3 pacientes con LAMM7 + SD, mutaciones en el GATA1, pequeñas deleciones e inserciones que resultaron en la introducción prematura de un codón de terminación. La generación de un nuevo codón de terminación y el cambio del patrón de lectura resulta en una secuencia de péptidos nuevos codificados por un patrón de lectura alternativo, del GATA1 truncado. También se encontraron inserciones, deleciones y mutaciones puntuales en el exón 2 del GATA1 que predijo una proteína trunca. En contraste se observaron secuencias normales de GATA1 en las muestras de los 20 individuos sin síndrome de Down.

Utilizando el exón 2 del GATA1 en pacientes con síndrome de Down que cursan con LT o LAMM7, como un marcador de clonas de leucemia transitoria, se comparo las mutaciones del GATA1 en muestras subsecuentes recolectadas del mismo paciente durante la LT, remisión y LAMM7. Una mutación del GATA1 idéntica se identificó en blastos de LT y su subsecuente LAMM7, diagnosticado en la primera semana de vida y al año de edad, respectivamente. En contraste esta mutación no estuvo presente tras la remisión de la LAMM7, a los 35 meses de edad.

Estos hallazgos y la demostración de mutación del GATA1 idénticas en blastos de leucemia transitoria y blastos de LAMM7 del mismo paciente, sustentan un modelo en que la LAMM7 surge de clonas de leucemia transitoria que persisten durante la remisión aparente. Este modelo sugirió que las mutaciones del GATA1 representan un evento patogénico temprano, que ocurre previo a la transformación de LT en LAMM7 (2, 13, 14, 15, 16)

De acuerdo a lo que publica Alford (4), tanto el SMT como la LAM se caracterizan por una población clonal de blastos con inmunofenotipo y estructura similar en blastos periféricos y de MO. Además de la alteración en el cromosoma 21, los blastos en ambas enfermedades cuentan con mutaciones adquiridas en el factor de transcripción hematopoyética GATA1. Estas mutaciones llevan a la

expresión de una proteína GATA1 trunca en su porción N-terminal. Estas mutaciones se detectan en enfermedad, pero no en remisión. La mayoría de las mutaciones se encuentra en el exón 2, incluyendo inserciones, deleciones y mutaciones puntuales. Cuando el SMT progresa a LAM la misma mutación del GATA1 esta usualmente presente en blastos de ambos, mostrando su relación clonal. Existe debate en si el tipo de mutación del GATA1 determina o no la progresión a LAM. Para examinarlo Alford analizó las mutaciones del GATA1 en 134 pacientes con SMT y 103 pacientes con LAM, la cohorte más grande reportada hasta el momento.

8 pares de muestras de SMT que progresaron a LAM estuvieron disponibles. Las mutaciones del GATA1 se detectaron en el 95% de los pacientes. El porcentaje más bajo de blastos para la detección exitosa de las mutaciones del GATA1 fue de 0.5%. No se observó ninguna diferencia en los tipos de mutación entre pacientes con SMT y LAM. A diferencia de otros estudios, no se detectó una mutación específica del GATA1 que fuera más común en LAM, por lo que el tipo de mutación de esta serie no fue pronóstica en cuanto a que pacientes con SMT progresarán a LAM.

La búsqueda de mutaciones del GATA1 se realizó en el grupo de estudio de referencia central para LAM del BFM en Hannover, Alemania y en el Instituto de Medicina Molecular de Oxford en Reino Unido. La mediana de edad de los pacientes con SMT fue de 0.78 meses, de blastos fue del 42%, la cuenta leucocitaria $60.7 \times 10^9/L$, la Hb de 13.7g/DI, las plaquetas de $201.7 \times 10^9/L$. La mediana de edad de pacientes con LAM fue de 20.1 meses, blastos de 27.8%, cuenta leucocitaria $13.9 \times 10^9/L$, Hb de 9.06g/DI, y plaquetas de $52.2 \times 10^9/L$. La secuenciación del GATA1 fue determinada en 118/134 pacientes con SMT y en 88/103 pacientes con LAM. Se realizó mediante WAVE y PCR. Inserciones, deleciones y duplicados forman el 78% de las mutaciones en ambos, lo que concordó con reportes previos. Las mutaciones puntuales se detectaron en 21% y 22% en SMT y LAM, respectivamente. Las sustituciones fueron raras, presentándose solo en el 1% de pacientes con SMT. Por lo que se encontró poca diferencia en el espectro mutacional entre SMT y LAM.

13 Pacientes con SMT progresaron a LAM, de cuyas muestras el espectro de mutaciones fue similar al grupo de SMT que no progresó a LAM. En los 8 pacientes con SMT que progresaron a LAM, se encontró la misma mutación en ambas muestras. En la mayoría de las mutaciones, se insertó un codón de terminación prematuramente.

Caracterizar la secuencia de las mutaciones del GATA1 proveerá oportunidad para desarrollar una PCR cuantitativa específica de la mutación del paciente, para monitorizar la resolución del SMT, la

persistencia o re-emergencia del GATA1 mutado que llevará a LAM, y la respuesta al tratamiento en pacientes con LAM (4)

Complementando el estudio previo, Nikolaev et al (5) en el 2013, comenta que la transición SMT-LAM es una condición única en la que el paciente con síndrome de Down permite el estudio de los estadios de la leucemogénesis, empezando en el feto como una hiperproliferación precancerosa que se manifiesta como un SMT en las primeras semanas postnatales y que posteriormente remite espontáneamente. Sin embargo en el 20-30% de los pacientes con SMT la clona dominante acumula cambios adicionales que en 1-4 años posteriores causarán LAM, que en el 70% de los casos fue precedido por lo que pareciera un estadio mielodisplásico.

La trisomía 21 y las transcripciones del GATA1 adquiridas in utero siempre se observan en las expansiones celulares de SMT y LAM. Estas mutaciones del GATA1 nunca se han observado en células sin cromosomopatía 21. Sin embargo como la presencia o tipo de mutación en el GATA1 no predice la progresión o no del SMT, no queda claro si estas mutaciones representan el evento inicial suficiente para el establecimiento de SMT en células con alteración en cromosoma 21, o si otros cambios adquiridos lo preceden o lo acompañan, como mutaciones en el JAK2, JAK3, TP53 o FLT3, las cuales han sido observadas a la par con las mutaciones del GATA1, en varios estadios de la enfermedad.

Se ha sugerido que el GATA1 controla la proliferación de los progenitores hematopoyéticos mediante la represión de un factor de transcripción MYC. Ellos estudiaron los perfiles mutacionales tanto de pacientes con SMT como con LAM, revelando mutaciones comunes a otros tipos de leucemia no relacionada al síndrome de Down que potencian la progresión de SMT a LAM.

Reportaron en todas las muestras de LAM mutaciones o deleciones en genes probados ya como tumorigénicos en leucemia no relacionada a Síndrome de Down, mismos que estuvieron ausentes en SMT. Tales como la inserción EZH2 mutación recurrente en pacientes con alteraciones mieloides, mutación en SMC3 la cual es recurrente en LAMs, ambos genes involucrados en codificar proteínas que remodelan cromatina. También se observó el DHX29, gen asociado a vías cancerogénicas en tumores no-leucémicos, etc. En cambio en pacientes con SMT la tasa de mutación fue muy baja.

La mutación del GATA1 en el contexto de cromosomopatía 21, son ambas necesarias y suficientes para la expansión clonal que presenta el SMT del paciente con síndrome de Down. Se corroboró que mutaciones adicionales se pueden acumular en el SMT sin progresar inmediatamente a LAM, y en

cambio pudiendo revertirse posteriormente. La progresión dependerá de la potencia tumorigénica de estas segundas mutaciones, aun quedando abierta la pregunta de cuantos segundos golpes se necesitan por lo menos para la transformación de SMT a LAM

Una de las consecuencias tumorigénicas de la mutación del GATA1, es la sobreexpresión del MYC. Se sugiere que las mutaciones secundarias detectadas en este estudio (JAK1, APC, PIK3C2A, FLT3 y EXT1) pueden activar MAPK, JAK-STAT y WNT mismos que también resultan en la sobreexpresión del MYC. Se especula que las segundas mutaciones pueden tener un efecto aditivo en la mutación del GATA1, sobre la sobreexpresión del MYC (tercer golpe) (5)

2.6 REPORTE EN MÉXICO

En la literatura mexicana no existe nada reportado, únicamente el informe de dos casos publicados por la Dra. Iglesias, en donde refiere que en situaciones en donde se compromete la vida está indicada la quimioterapia. En este estudio se considera que las manifestaciones asociadas con mal pronóstico que elevan el riesgo de muerte temprana hasta un 17% son: derrame pleural, pericárdico, ascitis o FOM causada por hiperleucocitosis al nacimiento, o falla hepática, colestasis y fibrosis hepática durante la enfermedad. También se comenta que las mutaciones somáticas responsables y específicas del SMT se encuentran en el gen codificador de la proteína GATA1, esta mutación conduce a la producción de una proteína trunca de 40kDa en lugar de 50, lo que altera la función reguladora de la megacariopoyesis. Consideran que los pacientes con afección cardiorrespiratoria grave, con organomegalia, derrames, y los que sufren falla hepática con leucocitosis superior a 100,000/mm³, pueden beneficiarse de dosis de Citarabina.

Se presenta un niño de 9 DVEU con fenotipo Down que al sexto día de vida apareció con cianosis generalizada y tuvo dificultad respiratoria, revelando su BH de referencia leucocitosis de 66,000/mm³ con mieloblastos 20%. Contaba con FOP y derrame pericárdico generalizado. Se le corrobora BH con 54,400 leucocitos y 67% de blastos así como AMO con blastos de aspecto mieloide, algunos sugestivos de megacarioblastos, cuenta con inmunofenotipo positivo para células megacarioblásticas sin referir porcentajes. El paciente evolucionó hemodinámicamente estable, sin leucoestasis. A los 19 días se diagnosticó infiltración mieloide epidérmica y perivascular en dermis y TCS asociada al SMT, lo cual cedió. Fue egresado y seguido por la CE.

El segundo caso es un niño de 6 DVEU con rasgos físicos de síndrome de Down que presentó tinte icterico a las 24hr. Se informo 68,000 leucocitosmm³ con 4% de blastos, hallándose en el FSP mieloblastos del 40%, se corrobora la hiperleucocitosis y 28% de blastos. El ECO mostro PCA, AMO con 12% de blastos, inmunofenotipo CD41 54%, CD42 85%, CD61 46%. Evolucionó hemodinámicamente estable también, al tercer día cursó con infiltración cutánea por blastos. Únicamente se le dió tratamiento de soporte (3,17, 18)

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

- El síndrome mieloproliferativo transitorio en pacientes pediátricos con síndrome de Down, se presenta en <10% a nivel mundial, su progresión hacia LAM va del 19-23%
- El Síndrome mieloproliferativo transitorio resuelve espontáneamente en hasta el 78% de los casos, con una frecuencia de muerte de solo el 11%
- En el INP se cuenta con 800 niños registrados en la Clínica de Síndrome de Down, de los cuales algunos presentaron síndrome mieloproliferativo transitorio
- De éstos se desconoce, los que tuvieron resolución espontánea y no se han identificado las características con las que cuentan los pacientes que progresaron hacia LAM

4. JUSTIFICACIÓN:

- En México no existe registro nacional del síndrome mieloproliferativo transitorio, su resolución espontánea o su progresión a LAM, ni las características de los pacientes que progresaron.
- Este estudio plantea obtener un panorama estado actual del SMT en niños con Síndrome de Down dentro del INP, que permita darle valor a las características que presentan los pacientes que progresaron a LAM, con el fin de clasificarlos y valorar el uso de quimioterapia temprana en próximos estudios

5. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN:

- ¿Cuáles son las características del síndrome mieloproliferativo transitorio que resuelve espontáneamente, en pacientes pediátricos con síndrome de Down, registrados en el INP del año 2007 al 2015?

- ¿Cuáles son las características del síndrome mieloproliferativo transitorio que progresa a LAM, en pacientes pediátricos con síndrome de Down, registrados en el INP del año 2007 al 2015?

6. OBJETIVOS:

- Describir los casos de síndrome mieloproliferativo transitorio en pacientes con síndrome de Down registrados en el INP del año 2007 al 2015
- Describir los casos de resolución espontánea en pacientes con síndrome mieloproliferativo transitorio y síndrome de Down en el INP del año 2007 al 2015
- Describir los casos con síndrome mieloproliferativo transitorio y síndrome de Down que progresaron a LAM en el INP del año 2007 al 2015

7. DISEÑO DEL ESTUDIO:

Descriptivo, observacional, transversal, retrospectivo

- Por su finalidad es: descriptivo, serie de casos
- Por su control de asignación es: observacional
- Por su secuencia temporal es: transversal
- Por su cronología es: retrospectivo

8. RESULTADOS:

Dentro de nuestro Instituto se presentaron 10 casos de Síndrome Mieloproliferativo Transitorio, los cuales reportamos a continuación:

CASO I (RZJ):

Neonato de 2 días de vida, al cual le tomaron estudios al notar la madre tinte icterico en conjuntivas. Se reportó HB16 HTO48 LT68000 BLASTOS 4%, PLT259000, BT15.2 BI14.1 DHL3848 FA592 TGO132 TGP97. El frotis de sangre periférica extraINP reportó mieloblastos 40%. Es enviado por médico particular con diagnósticos de probable trisomía 21, PCA y FOP congénito y leucemia neonatal. A la Exploración física: borde hepático 6x6x6, polo esplénico palpable. Se le realizan los siguientes estudios: 1) 011009: Biopsia de piel de pierna: infiltración focal por blastos, vasculitis leucocitoclástica. 2) 300909: ECO: sin derrame cardiaco. 3) 051009: Genética: Cariotipo en linfocitos de SP: Trisomía 21 regular (47,XY,+21) 4) 280909: Inmunofenotipo SP: HLADR24%, CD10 5%, CD19 0% CD20 13% gamma 1, mus 0, mc 1, CD2 4% CD5 1%, CD7 42% CD13 0%, CD33 7%, CD64 34% CD41 54% CD42 85% CD61 46% CD56 8% CD34 27% TDT 0% MPO 1% CD79 0% CD3 3% IDNA 0.99 BLASTOS 40%

FECHA	240909	260909	290909	021009	061009	161009	181009	031109	111209	060110	050310	080710
EF	Down, PCA, FOP											
HIGADO	5X3X3	5X3X3	5x3x3	4X3X3	4X3X3	4x3x3	4x3x3	2x2x2	0	0	0	0
BAZO	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
Hb/Hto	17/51	15/45	14.3/42.7	14.6/44	13.5/41	11.8/35.1		7.8/23	9.2/27.7	11.4/37.9	12.8/38	12.3/36.3
Retis								4.5	3.2	1.1	0.6	1.5
LT	47000	44600	33800	28100	19500	10700		6600	5700	58000	6400	5000
NT	14600	21800	9100	9200	6435	2100		1182	27	24	2200	1600
Linf	30	32	22	29	34	66		72	67	63	60	61
Blastos	28%	30	40	35	17	7		0	0	0	0	0
PLT	300000	344000	294000	253000	253000	202000		74000	264000	385000	325000	306000
MO		Diluida 12% blastos Rx torax sin derrames	CD42 85% CD41 54% CD61 46% 40% B	Lesiones en piel, papulas eritemat osas y pustulas				VCM106 CMH35 CMHC33 Hipo ++				Sin tx
Tx					Vigilancia	Medidas generales		Ferinsol, ac folic	Ferinsol	Ferinsol	Medidas generales	

FECHA	121110	080411	050811	071211	101012	150213	280613	041013	110414	201014	960215	200815	271116
EF													
Higado	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bazo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
HB/Hto	12.9/35.5	11.7/35	12.6/38	13.8/39	14/41.1	14/40.8	14.6/43.5	14.7/42.6	13.8/42	14/41	14.7/43	13.1/37	12.7/39
Retis	1.3	1.9	0.8		1.4	0.5	1.5	1	0.9	0.7	0.5	1	0.7
LT	5800	6200	5000	6000	11200	6200	5900	7200	14900	6200	6900	6600	5000
NT	3300	2900	1600	2800	8000	3800	3200	4700	5800	1400	2400	2100	2100
Linf	35	45	60	45	21.6	31.8	38.7	28.4	55	72	60	62	51
Blastos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PLT	240000	275000	255000	283000	293000	292000	426000	264000	218000	350000	395000	288000	246000
MO													
Tx	Sin tx	Sin tx	Sin tx	Sin tx							MG	MG	Sin tx

CASO II (ZMC)

Lactante masculino de 1mes de vida, traído por la madre por presentar lesiones eritematosas, húmedas en ambas mejillas y frente (impétigo). A su ingreso se tomó biometría hemática, observándose leucocitosis de 31400, sin afección de otras líneas celulares

FECHA	050912	110113	030513	061113	090514	211114	110215	120815	120216				
EF													
Higado	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
Bazo	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
HB/Hto	15.7/46.7	14.7/42.9	14.5/42.2	15.1/44	14.5/42.2	15.1/44.4	15.7/44.6	15.9/46.6	15.5/45.2				
Retis	1	2	1.3	0.8	1.3	1.1	1.1	1.2					
LT	7700	4500	4400	3900	4400	4600	5400	5300	3500				
NT	2600	1200	2600	1000	2600	700	1600	3400	1400				
Linf	55.4	58.7	34.5	10.9	34.5	76	57.1	28	46				
Blastos	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
PLT	279000	358000	333000	221000	333000	225000	251000	241000	266000				
MO													
Tx	Sin tx	Sin tx	Sin tx	Sin tx									

CASO III (AUSG)

Neonato que inició padecimiento el primer DVEU con fiebre de 39C, acudió a Hospital General de Tláhuac en donde lo encuentran con hiperbilirrubinemia. Inician manejo con cefotaxima-dicloxacilina por 14 días. Le tomaron una biometría hemática con HB15.5/49.4 LT97800 NT1390 L41% M27%

B21% PLT1034000. Durante su estancia cursó con hipercalemia e hipocalcemia y se le diagnosticó PCA y CIA manejado con furosemide. Fue valorado por Hematólogo quien observó Frotis de Sangre Periférica reportando células inmaduras de aspecto de monoblastos. Lo refieren como probable leucemia

FECHA	110612	110612	180612	240712	270812	040113	210113	030613	021213	030614	020714	011214
EF	Down CIA PCA PSAP									Neumonia		
HIGADO	2	2	2	POLO	-	0	0	0	0	0	0	0
BAZO	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0
Hb/Hto	EXTRA INP 15.5/49.4	10.9/34.5	9.6/28.7	12.6/37.9	13.2/40.1	NO SE REALIZO	15.3/44.6	14.4/42.4	15/46	13.9/41.5	12.2/44.6	16/46.1
Retis		0		3.2	3.8		2.1	0.9	0.8		0.8	
LT	97800	9500	13500	10700	14800		9100	11800	6700	11800	7300	6100
NT	1390	2800	5800	2000	7200		4200	7100	3000	9400	3200	3100
Linf	41	1000	40	74	40		38.7	27	35	12	41.7	24
Blastos	20%	18	0	0	0		0	0	0	0	0	0
PLT	1034,000	500000	871000	256000	352000		304000	370000	321000	440000	332000	271000
MO		AMO: BLASTOS CON PROLONGACIONES CITOPLASMÁTICAS	INMUNO FENOTIPO MPO 33 CD13 91 CD33 67 CD34 73 BLASTOS 29%	AST 73 ALT46 GGT310 BT1.1 NA141 K6.3 ALB4.2								Sin tx
Tx			REMISIÓN		Vigilancia		Sin tx	Vigilancia	PCA cierre por cateterismo	Cefuroxima Flixotide	Medidas generales	

FECHA	120615	141015	080216										
EF	Faringitis												
Higado	0	0	0										
Bazo	0	0	0										
HB/Hto	14.9/44	15.7/46	15.4/44										
Retis	1.5		2.1										
LT	9800	8200	8000										
NT	7700	5000	4300										
Linf	10.9	24	32										
Blastos	0	0	0										
PLT	202000	299000	340000										
MO													
Tx	Amoxiclav	Sin tx	Vigilancia										

CASO IV (TLo)

Neonato cuyo padecimiento inició en las primeras horas de vida, tras evento de asfixia neonatal al nacer, se realizó Biometría Hemática reportando HB24.4 LT61500 N84% L10% M6% PLT61000. Repiten Biometría Hemática al día siguiente reportando HB21 HTO63.9 LT36700 N79% L20% M1% PLT49000 NB118, con lo que enviaron al INP después de realizarle salinoferesis

FECHA	090213	100213	120213	040313	270513	071013	100114	070914	040714	131014	300115	220715
EF		DOWN FOP LPH										GEPI
HIGADO				4	4	2	0	0	0	0	0	0
BAZO				POLO	POLO	0	0	0	0	0	0	0
Hb/Hto	24.4/72.7	21/63.9	20.5/62.7	16/47.5	10.6/31.4	11.7/35	12.6/38.4	12.7/37.9	12.7/38	13/38	12.9/38.8	13.1/43
Retis		9.8	8	0.6	1.3	1.3	1.6	1.3	0.8	1.2	1.6	0.9
LT	61600	36737	13900	7200	6400	6200	16200	6900	7000	6900	6600	7300
NT	49300	29000	10000	2100	2200	1400	10000	2200	1900	1900	2000	1700
Linf	10	20	22	50	52.2	65	31	50.3	57	61	58.2	62
Blastos	21NB	118NB	0		0	0	0	0	0	0	0	0
PLT	6000	49000	40000	376000	489000	473000	434000	403000	480000	483000	363000	350000
MO	BT11.7 DHL2194		DHL441 AST42 ALT20 GGT21 TG49 ALB2.3 FSP:SR NL SM SEG78 GT L15 M7 SP BXA									Sin tx
Tx	Salinoferesis				FE 2mgkgd x 3m		Sin tx		Vigilancia	Vigilancia	Medidas generales	Vigilancia

FECHA	191015												
EF													
Higado	0												
Bazo	0												
HB/Hto	14.3/43												
Retis	2												
LT	10100												
NT	3400												
Linf	58												
Blastos	0												
PLT	265000												
MO													
Tx	Vigilancia												

CASO V (PBo)

Masculino de 9 DVEU, fenotipo Down, referido del Hospital GEA González por sospecha de leucemia, ante leucocitosis de 66000. EF: Higado 4x3x3. Biometría Hemática INP: HB14.5/42.6 LT54400 N9% L16% M9% B1% BLASTOS67% PLT625000 CR0.92 AU4.9 K4.9 CA9.2 P7.7 Frotis Sangre Periférica: 50% blastos aspecto mieloide

FECHA	230409	240409	250409	280409	290409	180509	160609	010709	200709	310809	301009	010310
EF	Down Derrame pericardico PSAP FOP Sepsis abdominal, erupcion vesiculopustular											
HIGADO	4	4	4	4	-	0	4	1	2	0	0	0
BAZO	0	POLO	POLO	POLO	-	0	0	POLO	0	0	0	0
Hb/Hto	14.5/42	15.3/44	14.2/41	12.5/37.3	10.1/36.3	14.7/44	7.9/23.4	8.1/23.8	9.8/29.3	11.3/34	12.9/38.1	13.4/39.9
Retis		1.6					3.9	5	2	0.9	1.2	0.8
LT	54400	61700	49400	47600	34000	13600	7800	7600	9200	10400	8500	7600
NT	4896		14800	10900	12586	1900	3400	2500	4000	4000	4600	2800
Linf	16	18	20	13	34	61	46.6	61	45.3	47	35.7	46.7
Blastos	67%	61	63	59	26	13	0	0	0	0	0	0
PLT	625000	887000	937000	947000	735000	266000	151000	155000	565000	558000	468000	440000
MO	FSP: BLASTOS50%, AMO: 53% BLASTOS ASPECTO MIELOIDEALGUNOS CON PROLONGACIONES CITOPLASMATICAS LCR: B (-)	K5.7 AU6.2 CR0.79	K4.1 AU3 CR0.73 CA9.6 P7.3	K3.8 AU2.5 CR0.63 CA10.2 P6.5	INMUNOFENO TIPO MPO 1 CD41 74 CD42 84 CD61 87 Blastos 80%	BIOPSIA PIEL: infiltracion mioleide epidermica y perivascular en dermis y TCS, sin mieloblastos		M0M1				Sin tx
Tx	Cefota-diclox,	Hidratacion, alcalinizacion, alopurinol			Vigilancia		Sin tx			Vigilancia	Medidas generales	

CASO VI (AMo)

Paciente de 1 mes de vida. EF: Down. PA: Lo inicia 3 horas posterior a su nacimiento con hipoactividad, pobre succión, hipoglicemia, tomándose BH reportando HB18 HTO54 LT37700 N16 L18 PLT275000, urocultivo positivo para Staph epidermidis, indican tratamiento con dicloxacilina. A los 13 DVEU se toma nueva BH con HB13 HTO39 LT36900 N9 L22 BLASTOS39 PLT576000 iniciando con lesiones dérmicas compatibles con impétigo

EF: Impetigo en mejillas, hepatomegalia 2x2x2, borde esplénico

INP BH: HB11.9 HTO35 LT31600 N7000 L72 M34 R1.9 PLT138000, FSP Blastos de aspecto linfoide, la mayoría de aspecto monoblástico 37%

FECHA	EXTRAIN P	EXTRAIN P	271207	020108	110108	080208	100308	310308	070508	090708	130808	121108
EF	Down		Lesiones mielisericas									
HIGADO	2X2X2	2X2X2	2x2x2	2	2	2	1	0	0	0	0	0
BAZO	POLO	POLO	POLO	1-2	POLO	POLO	0	0	0	0	0	0
Hb/Hto	18/54	13/39	11.9/35	12.1/35.1	8.4/25	11.4/34.1	7.5/22.1	10.2/30	11.6/36	12.3/35	12.4/37.4	13.7/40
Retis			1.9		4.4	4.5	0.2		1.8	0.7	1.2	
LT	37700	36900	31600	34300	26500	17500	7000	6400	9400	4600	5600	6100
NT	16	9	7000	4459	6980	8200	2000	1792	3760	1748	2100	2400
Linf	18	22	42	49	28	38	80	53	47	52	51.4	49
Blastos	0%	39	34	20	21	0	0	0	0	0	0	0
PLT	275000	576000	138000	141000	251000	205000	98000	182000	79000	220000	369000	277000
MO			FSP: Blastos linfoides, y de aspecto monoblástico 37% AMO: 22% Blastos L1 Y monoblastos LCR B(-)	AMO: Blastos 35%, L1 con prolognaciones citoplasmáticas, satelitismo o plaquetario	INMUNO FENOTIPO MPO 28 CD41 98 CD61 52		AMO diluida LCR: B(-)					
Tx	Dicloxacil	Dicloxacil		Dicloxacil			Fe oral			Vigilancia	Medidas	Polivisol

FECHA	150409	051009	191009	190410	111010	130411	041011	230412	241012	211112	030413	190613	041213
EF													
Higado	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bazo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
HB/Hto	14.6/43	14.1/41.1	13.9/40.8	14.6/40.2	13.5/40	12.1/35.7	12.9/37	14/40.5	14.8/42.7	14/41	Sin BH	13.6/41	13.8/40.9
Retis	1.1	1.2	1	0.9	1.7	1.4	1.4		1.7			1.1	1.5
LT	11200	4400	4500	3000	4700	4800	2500	6900	2700	5200		4400	6000
NT	6900	1300	1100	1200	2600	2200	900	4600	1000	1800		1400	2700
Linf	31	57	63	37	30	39	51	21	51	25		54	44.3
Blastos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0
PLT	200000	415000	347000	292000	321000	310000	297000	286000	310000	290000		257000	287000
MO													
Tx	Sin tx	Sin tx	Sin tx	Vigilancia		Vigilancia							

CASO VII (YRJ)

PA: masculino de 18DVEU, referido al INP por Síndrome de Down e hiperleucocitosis (61,000). Acude a otro facultativo quien nota hepatoesplenomegalia y toma nueva Biometría Hemática reportando 64000 leucocitos. Ef: down, hepatomegalia 3-4-4cm, esplenomegalia 3cm

FECHA	070706	101208	111209	241012	281013								
EF	1*10M	4* IVAS		FARING ITIS									
Higado	0	0	0	0	0								
Bazo	0	0	0	0	0								
HB/Hto	14.9/44 .9	15.5/45 .5	15.6/46 .1	16.1/47	16.9/49 .2								
Retis	1.0	0.8	0.7	0.9	0.8								
LT	5600	6400	5800	6700	8300								
NT	1700	2300	3100	3700	3900								
Linf	57	52.1	35.8	34	39.1								
Blastos	0	0	0	0	0								
PLT	562000	338000	369000	315000	346000								
MO													
Tx	Sin tx	Sin tx	Sin tx	AMOXI, ANTIHI ST	Vigilanc ia								

CASO VIII (BAE)

PA: Masculino de 2DVEU que al nacer le detectan facies down y leucocitosis no especificada por lo que se le canaliza al INP.

EF: Ictérico, facies down, higado 4x4x3cm y polo esplénico

FECHA	130602	170602	280602	030702	150702	190802	230902	280902	251102	161202	210403	260903
EF	Down											
HIGADO		4x4x3	3X3X3	3X3X2	2X1X1	1X1X1	0	0	0	0	0	0
BAZO		POLO	POLO	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hb/Hto	18.2	18.3	SIN BH	13.3/37	9/25	9.2/26.8	11.1/31.9	11.8/34	Sin BH	12.9/37.6	14.6/44	14/41
Retis				0.2	0.6	4.4	0.2	1.2		1	4.6	1.2
LT	87400	17000		15300	6200	6700	5400	8400		5800	8500	4800
NT	23730	340		2907	1860	1809	1300	2500		1800	3825	1248
Linf		13		50	55	64	55	59		55.6	47	66
Blastos	8%	61		21	1	0	0	0		0	0	0
PLT	280000	101000		723000	800000	703000	616000	252000		373000	429000	330000
MO		AMO: Bloastos 55% L1 lgunos con prologna ciones HLADR 55 CD10 35 CD79 67			TRISOMI A 21 EN MO (HGM)	FSP: Tromboci tosis de morfologi a normal	5% linfos atipicos		Cariotipo INP Trisomia 21			
Tx									Sin TX	Sin Tx	Sin Tx	Sin Tx

FECHA	020404	061004	060405	041005	041006	031007	071107	171207	250608	260609	220709	230710	150711
EF					4a		IVAS				IVAS		
Higado	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bazo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
HB/Hto	14.3/41 .6	13.4/38 .6	15/43.3	15.2/44 .3	14.6/43 .9	14.7/42 .3	14.9/43	14.8/45	14.4/41.1	14.7/41.5	14/39	16.1/47	15/45
Retis	1.7	0.8	2.1	1.3	1.8	1.8	2	2.6	2.1	1.7	1.4	1.9	
LT	6000	5400	4200	5400	6200	3200	3400	3600	4100	3000	5100	5000	3600
NT	2800	3200	1302	2100	4200	1300	1972	1717	2200	1300	3000	2700	2000
Linf	43.7	30	53	48	25.1	39.1	37	38	35.9	42	33	35	32
Blastos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PLT	410000	417000	366000	431000	542000	386000	380000	315000	570000	342000	364000	344000	351000
MO								FSP: aniso poiquilo NEU42 L43 MONOSS PLT NL					
Tx	Sin tx	Sin tx	Sin tx	Vigilanc ia	Sin Tx	Sin Tx	Amoxici lina	Sin Tx	Sin Tx	Sin Tx	Amoxicili na	SIN Tx	Sin Tx

FECHA	230712	170713	290914	150715	170816							
EF												
HIGADO	0	0	0	0	0							
BAZO	0	0	0	0	0							
Hb/Hto	15/45	15.3/45.4	13.4/40.1	13.5/41.4	14/43							
Retis	1.7	1.2		1.2	1.5							
LT	4200	4700	4000	3500	4700							
NT	1700	2200	1900	1600	2700							
Linf	51	42.6	47	41.3	31							
Blastos	0%	0	0	0	0							
PLT	292000	375000	314000	281000	322000							
MO												
Tx	Sin Tx	Sin Tx	Sin Tx	Sin Tx	Sin Tx							

CASO IX (HTMG)

Femenino de 2 años 5 meses, conocida en el INP por Síndrome de Down, Cardiopatía Congénita, Postoperado de Comunicación Interventricular. Se interconsulta a Hematología por bandemia de 4 meses de evolución, con antecedente de múltiples procesos infecciosos

EF: Hígado 4x3x3cm

FSP: Metamielocitos 5%, bandas 29%, segmentados 50%, basófilos 1%, linfocitos 9%, monocitos 6%, segmentados en su mayoría bilobulados, con granulaciones tóxicas, vacuolas, monocitos vacuolados

Se da primer diagnóstico como: Anomalía de Peuger Huet (alteración en la lobulación de los segmentados), probablemente secundaria (a Síndrome Mieloproliferativo)

FECHA	280601	290601	200701	260901	140102	150702	200103	190104	140105	160106	150107	110108
EF	Down, PO CIV y MARCAP ASO POR BAV				faringoa migdalitis	DDC						
HIGADO	4X3X3						0	0	0	0	0	0
BAZO	0			0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hb/Hto	10.5		15.2/45	12.6/37	14.5/43.1	12.7/36	13/37	13.6/40.6	15.4/44.5	14.7/41.2	13.7/39.6	14.1/41.5
Retis			0.8	2	0.4	0.8	0.4	2.4	1.1	2.1	2.4	1.8
LT	14100		8900	7200	6300	9300	8900	5800	13700	9900	8100	7200
NT			4272	3528	2100	4929	4272	2500	8100	5247	4779	35
Linf			46	46	31	38	42	45	33	40	33	54
Blastos	0%		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PLT	111000		439000	399000	310000	457000	480000	440000	477000	491000	518000	313000
MO	FSP:Meta 51 BAN29 SEG50 BASOF1 LINF9 MONOS6 Neutros bilobulados, granulacion toxica,vac	AMO: cambios megaloblasticos en SR Y mieloides, micromegas seg biobulados FSP MADRE:	Bandas 2	Bandas 15 B12 353 Folateos19 PCR, Inmunologicos y virales neg IgG 1419 IgA56			Cariotipo: 47XX +21C (12)					

FECHA	210109	250110	240111	230112	0901 13	0801 14	0701 15	220216					
EF							IVAS						
Higado	0	0	0	0	0	0	0	0					
Bazo	0	0	0	0	0	0	0	0					
HB/Hto	14.5/42 .3	14.4/43	15/41.6	13.5/37 .9	15.1/43	14.7/43 .2	15.2/35 .3	14.5/42.4					
Retis	1.9	1.6	2.3	1.8	1.8		1.8	2.1					
LT	11500	13100	10400	9000	8400	9900	6700	7700					
NT	5200	8900	3800	4000	4000	4400	2500	3200					
Linf	36.5	25.7	45	41	42	44.3	50.6	46.9					
Blastos	0	0	0	0	0	0	0	0					
PLT	345000	434000	352000	345000	327000	349000	345000	321000					
MO													
Tx	Sin tx	Sin tx	Sin tx	Vigilanc ia	Sin Tx	Sin Tx		vigilancia					

CASO X (MON)

Femenina que al nacer presenta dismorfias compatibles con Síndrome de Down, le toman paraclínicos encontrando leucocitosis de 80900, con 9% de bandas y K en 7.6, por lo cual envían al INP

FECHA	160800 extra INP	190800	200800	240800	280800	290800	300800	010900	040900	080900	100900	
EF	Down, PCA				IVU por E.Coli	DDR		Paro cardiaco		Sepsis, CID, IR	FOM	
HIGADO		4x4x2				6.5X4				7x6x4		
BAZO					0	POLO	0	0	0	0		
Hb/Hto		15/44.7	14.1/42		9.4/27			13	10/30			
Retis												
LT	80900	75700	75300		61200		55400	36600	9800			
NT			9789		26		24	60	68			
Linf		24%			14			16	17			
Blastos	0%	51%	78%		49%		33%	10%	0			
PLT		265000	284000		83000		51000	55000	57000			
MO	K7.6	FSP: 79% Blastos de aspecto mieloide K5.1 AU5.43 CR0.7	K5.6 CA8.4	AMO: 59% blastos de tipo mieloide			PCR 11		Caritipo Mosaico 21	CR2.9 BUN49.2 K5.5		
Tx	Sol + gluconat o de Ca		VIT K	Vigilancia	Amikacin a, PG	Ayuno, Amika	Cefotaxi ma + dicloxacili	PFC, Plaquetas , Dobuta.		Dialisis	DEFUNCI ÓN	

Diagnósticos patológicos:

- Reaccion leucemoide megacarioblástica (alteración mieloproliferativa transitoria). MO empaquetada hipercelular, megacariocitos numerosos en diferentes estadios, No mielofibrosis
- Fibrosis visceral asociada al Sx Down (fibrosis y necrosis hepática difusa)

El resumen de los pacientes se presenta en la tabla 1

TABLA 1

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
--	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------

Síntomas que amenazan la vida al diagnóstico	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Clasificación POG	Riesgo Intermedio	Riesgo Intermedio	Bajo riesgo	Riesgo Intermedio	Riesgo Intermedio	Bajo riesgo	Riesgo Intermedio	Riesgo Intermedio	Riesgo Intermedio	Riesgo Intermedio
Intervención	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Infiltración hepática	5x3x3	4	2	4	4	2x2x2	4x4x3	4x4x3	4x3x3	7x6x4
Blastos MO	12%	47%	29%	No se realizó	53%	22%	4%	55%	¿	59%
Blastos SP	40%	62%	20%	0%	67%	39%	4%	61%	0%	78%
Tiempo de resolución del SMT	24 días	46 días	7 días	3 días	54 días	43 días	21 días	67 días	¿	19 días
Tiempo de resolución blastos en SP	24 días	46 días	7 días	NA	54 días	43 días	21 días	67 días	¿	19 días
Riesgo de LAM tardía	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Alto	¿	Bajo
Estado actual	Vigilancia	Vigilancia	Vigilancia	Vigilancia	Vigilancia	Vigilancia	Vigilancia	Vigilancia	Vigilancia	Defunción

9. ANÁLISIS

De nuestros 10 pacientes diagnosticados con Síndrome Mieloproliferativo Transitorio, la mayoría de ellos y en un grado variable, presentaron las características únicas que lo definen, tales como predilección por neonatos con Síndrome de Down, escasez de blastos en médula ósea, pancitopenia variable y la característica regresión espontánea sin intervención alguna.

De los 800 niños registrados en la Clínica de Síndrome de Down del Instituto Nacional de Pediatría hasta el momento, 10 presentaron Síndrome Mieloproliferativo Transitorio, lo que corresponde al 1.25% de los casos, cifra menor a lo reportado en la literatura (4-10%), lo cual nos hace sospechar un subregistro importante.

Nuestros pacientes se identificaron por los criterios clínicos de la entidad:

- Menores de 3 meses de edad

- Blastos no eritroides en sangre periférica (a excepción del caso #4) y cualquiera de los siguientes:

a) Verificación de blastos en una segunda muestra

b) >5% de blastos en MO no eritroides

c) Hepatomegalia o esplenomegalia

d) Linfadenopatía (no reportada en ningún caso)

e) Derrame cardiaco o pleural (reportado en un caso, pero secundario a cardiopatía congénita)

En todos ellos se realizó estudio de médula ósea, a excepción de uno; y en ninguno de ellos se pudo reportar la asociación con el GATA 1, debido a falta de equipo que realice la secuenciación del factor de transcripción hematopoyético.

Nuestros pacientes fueron seguidos con cierta frecuencia hasta la resolución del SMT e incluso mucho tiempo más, o como en el último de los casos, hasta la defunción. La mayoría no presentó síntomas que amenazaran la vida al momento del diagnóstico y solo fueron observados (signos de hiperviscosidad, leucocitos >100,000, hepatoesplenomegalia que cause compromiso respiratorio, falla cardiaca no relacionada con cardiopatía congénita, disfunción renal o hepática o CID con sangrado)

Ninguno de nuestros pacientes presentó alta carga leucocitaria, sin requerir tratamiento mediante recambio o leucaféresis o algún tipo de quimioterapia

La remisión completa del SMT definida como la resolución de blastos periféricos, evidencia de recuperación trilineal, desaparición de derrames, y resolución de organomegalia en 2 ocasiones consecutivas apartadas por >7 días, se logró en cada uno de los pacientes. El tiempo de resolución del SMT varió en cada paciente, siendo el más largo de 67 días. Aquí es importante mencionar que se conoce que la fibrosis hepática persiste tras la resolución de blastos periféricos, no considerándose criterio de remisión del SMT.

Se encontraron anomalías congénitas diferentes a la trisomía 21 en un 70%, siendo la cardiopatía congénita lo más frecuente, en 6/10 pacientes (PCA, FOP, CIA, HAP, CIV, BAV) y el LPH en 1 paciente.

Los blastos en sangre periférica igualaron o excedieron los blastos en MO en 70% de los pacientes, ninguno tuvo una cuenta leucocitaria mayor a 100,000 y la hepatomegalia fue el síntoma más

prevalente de infiltración. Se presentó derrame pericárdico en un paciente, pero fue secundario a defecto cardiaco de base.

Todos los pacientes se observaron, ninguno se intervino, a diferencia del estudio hecho por el COG en donde el 22% de los pacientes se intervino, principalmente debido a organomegalia con compromiso respiratorio y disfunción hepática.

Los 10 pacientes alcanzaron la remisión espontánea y el tiempo promedio para la resolución del SMT desde el diagnóstico fue de 28 días (3-67días). La resolución de los blastos periféricos fue obtenida con un tiempo promedio de 28 días (7-67días). Solo se registró una muerte, la cual no fue relacionada al SMT o su tratamiento. Mortalidad del 10%.

De acuerdo a la clasificación propuesta por el COG para identificar a niños que requieren intervención al diagnóstico, se clasificó a nuestros pacientes como pacientes con SMT de “riesgo intermedio” a quienes no tuvieron evidencia de situación que pusiera en riesgo la vida pero si cualquier grado de hepatomegalia y no requirieron intervención (8/10 pacientes). Y como pacientes con SMT “de bajo riesgo” a quienes no tuvieron evidencia de situación que pusiera en riesgo la vida o hepatomegalia y no necesitaron intervención (2/10 pacientes).

Una vez resuelto el SMT se realizó el seguimiento sistemático a una frecuencia establecida para monitorizar la recurrencia del SMT así como la probable aparición de una leucemia aguda tardía durante la evolución. Sin embargo, hasta la fecha, ninguno de estos pacientes desarrolló LAM o SMD. De acuerdo a lo establecido por el COG en cuanto a que solo el tiempo de resolución del SMT tiene correlación significativa con el riesgo de desarrollar una LAM tardía, tenemos dos pacientes que pasaron de los 47días antes de resolver el SMT, cifra que se estableció como punto de corte para determinar evento libre de enfermedad en 3 años, por lo que son a los que se debe vigilar más estrechamente.

En nuestro estudio el 80% de los niños con SMT tuvieron síntomas moderados y resolución espontánea sin intervención, lo que fue similar a lo reportado por el COG (78%) y el BFM (84%) recientemente.

Se reconoce que el involucro hepático se ha visto más en el SMT que en pacientes con LAM, en quienes la MO es la más involucrada, lo que se corrobora en este estudio en donde el 80% tuvo involucro hepático y el porcentaje de blastos en MO fue menor que en SP.

10. CONCLUSIONES

El Síndrome Mieloproliferativo Transitorio en pacientes pediátricos con síndrome de Down se presenta en <10% a nivel mundial, resuelve espontáneamente en hasta el 78% de los casos y su progresión hacia LAM va del 19-23%. En el INP se cuenta con 800 niños registrados en la Clínica de Síndrome de Down, de los cuales 10 presentaron Síndrome Mieloproliferativo Transitorio, conduciéndose con una buena evolución en su mayoría. En todos ellos se observó la típica regresión espontánea sin intervención alguna, sin embargo no hay que perder de vista que esta entidad tiene una forma fatal y de los sobrevivientes, hay riesgo de 20-30% de presentar una leucemia subsecuente.

Al diagnóstico, el síndrome mieloproliferativo transitorio es una mieloproliferación clonal rara, caracterizada por leucocitosis periférica indistinguible, de la leucemia aguda megacariocítica (M7) o la leucemia aguda mieloide con diferenciación mínima (M0). Se reconoce que el involucro hepático se ha visto más en el SMT que en pacientes con LAM, en quienes la MO es la más involucrada, sin embargo esto no es mandatorio.

Existe una clasificación de riesgo para sobrevida, desarrollada para identificar niños que requieren intervención al diagnóstico. Sin embargo, incluso en los niños con SMT en quienes se ha decidido administrar quimioterapia, se ha visto que solo el tiempo de resolución del SMT tiene una correlación significativa con el riesgo de desarrollar una LAM tardía

La demostración de mutación del GATA1 idénticas en blastos de leucemia transitoria y blastos de LAMM7 del mismo paciente, sustentan un modelo en que la LAMM7 surge de clonas de leucemia transitoria que persisten durante la remisión aparente. Este modelo sugiere que las mutaciones del GATA1 representan un evento patogénico temprano, que ocurre previo a la transformación de LT en LAMM7.

Sin embargo como la presencia o tipo de mutación en el GATA1 no predice la progresión o no del SMT, no queda claro si estas mutaciones representan el evento inicial suficiente para el establecimiento de SMT en células con alteración en cromosoma 21, o si otros cambios adquiridos lo preceden o lo acompañan, como mutaciones en el JAK2, JAK3, TP53 o FLT3, las cuales han sido observadas a la par con las mutaciones del GATA1, en varios estadios de la enfermedad.

Se corroboró que mutaciones adicionales se pueden acumular en el SMT sin progresar inmediatamente a LAM, y en cambio pudiendo revertirse posteriormente. La progresión dependerá

de la potencia tumorigénica de estas segundas mutaciones, aun quedando abierta la pregunta de cuantos segundos golpes se necesitan por lo menos para la transformación de SMT a LAM.

Sin duda, caracterizar la secuencia de las mutaciones del GATA1 y del resto de las posibles mutaciones adquiridas, proveerá oportunidad para desarrollar una PCR cuantitativa específica de la mutación de cada paciente, para monitorizar la resolución del SMT, la persistencia o re-emergencia del GATA1 mutado que llevará a LAM, y la respuesta al tratamiento en pacientes con LAM.

11. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Gamis A. 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(26):
- (2) Hitzler J. GATA1 in transient leukemia and acute megakaryoblastic leukemia of Down Syndrome. *Blood* 2003; 101(11):
- (3) Ávila MC. Síndrome mieloproliferativo neonatal transitorio. Informe de dos casos. *Acta Pediátrica de México* 2011; 32(2):
- (4) Alford K. Analysis of GATA1 mutations in Down Syndrome transient myeloproliferative disorder and myeloid leukemia. *Blood* 2011; 118(8):
- (5) Nikolaev S. Exome sequencing identifies putative drivers of progression of transient mieloproliferative disorder to AMKL in infants with Down Syndrome. *Blood* 2013; 122(4):

- (6) Gamis AS, Hilden JM. Transient myeloproliferative disorder, a disorder with too few data and many unanswered questions: does it contain an important piece of the puzzle to understanding hematopoiesis and acute myelogenous leukemia?. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24(1):2-5
- (7) Pine S. Incidence and clinical implications of GATA1 mutations in newborns with Down syndrome. *Blood* 2007;110:2128-2131
- (8) Klusmann JH. Treatment and prognostic impact of transient leukemia in neonates with Down syndrome. *Blood* 2008;111(6):2991-2998
- (9) Al-Kasim F. Incidence and treatment of potentially lethal diseases in transient leukemia of Down syndrome: Pediatric Oncology Group Study. *Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24(1):9-13
- (10) Bajwa RPS, Skinner R, Windebank KP, Reid MM. Demographic study of leukaemia presenting within the first 3 months of life in the Northern Health Region of England. *J Clin Pathol* 2004;57:186-188
- (11) Awasthi A, Das R, Varma N. Hematological disorders in Down syndrome: ten-year experience at a tertiary care centre in North India. *Pediatr Hematol Oncol.* 2005:507-512
- (12) Massey GV, Zipursky A, Chang MN. A prospective study of the natural history of leukemia in neonates with Down Syndrome: Children's Oncology Group study POG-9481. *Blood.* 2006;107:4606-4613
- (13) Zipursky A. Transient leukemia –a benign form of leukemia in newborn infants with trisomy 21. *Br J Haematol.* 2003;120:930-938
- (14) Taub JW, Ravindranath Y. Down syndrome and the transient myeloproliferative disorder: why is it transient?. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24:6-8
- (15) Gilliland DG, Tallman MS. Focus on acute leukemias. *Cancer Cell* 2002;1:417-420.
- (16) Wechsler J, Greene M, Mc Devitt MA. Acquired mutations in GATA1 in the megakaryoblastic leukemia of Down syndrome. *Nat Genet.* r;32:148-152
- (17) Karandikar N, Aquino D, McKenna R, Kroft S. Transient myeloproliferative disorder and acute myeloid leukemia in Down syndrome. *Am J Clin Pathol* 2001;116:204-210

(18) Dormann S, Kruger M, Hentschel R. Life threatening complications of transient abnormal myelopoiesis in neonates with Down syndrome. *Eur J Pediatr* 2004;163:374-377