



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Incidencia, características clínicas,
tratamiento y seguimiento de
pacientes con síndrome
mieloproliferativo transitorio en el
Hospital Infantil de México Federico
Gómez

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN :

HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dra. Constanza Mariana
Segoviano Rodríguez B



TUTOR:

Dra. Lucía Mariana Muñoz Juárez-Díaz
M en C. Dr. José Antonio Orozco Morales



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2022



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.

HOJA DE FIRMAS

DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DRA. LUCÍA MARIANA MUÑOZ JUÁREZ-DÍAZ

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



M. EN C. DR. JOSÉ ANTONIO OROZCO MORALES

MÉDICO ADSCRITO DEL DEPARTAMENTO DE EDUCACIÓN DE PRE Y POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

ÍNDICE

| | |
|-----------------------------------|----|
| AGRADECIMIENTOS | 4 |
| ANTECEDENTES | 5 |
| MARCO TEÓRICO | 7 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 17 |
| JUSTIFICACIÓN..... | 17 |
| PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN | 17 |
| HIPÓTESIS..... | 18 |
| OBJETIVOS..... | 18 |
| MÉTODOS..... | 18 |
| CRITERIOS DE SELECCIÓN..... | 18 |
| DESCRIPCIÓN DE VARIABLES | 19 |
| PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO..... | 21 |
| RESULTADOS | 22 |
| DISCUSIÓN..... | 27 |
| CONCLUSIÓN | 28 |
| CONSIDERACIONES ÉTICAS | 29 |
| LIMITACIONES DEL ESTUDIO | 29 |
| CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES | 29 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 30 |

AGRADECIMIENTOS

“La gratitud no es solo la más grande de las virtudes, sino la madre de todas las demás.”
Marco Tullio Cicerón

Dedico esta tesis primeramente a Dios, por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme otorgado salud para lograr mis objetivos, además de siempre brindarme su infinita bondad y amor.

A mi madre, por su apoyo, sus palabras de aliento en todo momento, sus consejos, por motivarme día a día para alcanzar mis metas, pero más que nada por su amor incondicional.

A mi padre, por siempre ser un ejemplo de perseverancia y por inculcarme tu amor por el conocimiento y por superarme día con día. Por apoyarme en todo momento y siempre brindarme ayuda.

A mis compañeras de especialidad Jessica y Gema, quienes en estos dos años nos convertimos en un gran equipo y más que compañeras, nos volvimos hermanas. Por todos los buenos momentos y por compartir conmigo su tiempo, sus temores, alegrías y tristezas.

A mis amigos Natalia, Juan Carlos y David, por ser mi apoyo, por estar siempre a mi lado y porque siempre puedo contar con ellos.

A mi novio Antonio, quien me brindo todo su amor, su comprensión y su ayuda. Por escucharme, aconsejarme y apoyarme en todo momento.

A los niños, quienes con su inocencia, su fuerza y su alegría son mi mayor motivación para continuar por este camino e inspirarme a ser la mejor versión de mí.

ANTECEDENTES

El síndrome de Down (SD) o trisomía 21 es la cromosomopatía numérica (aneuploidía) más común en el mundo, ocasionado por un fenómeno de no disyunción en el cual se encuentran 3 copias del cromosoma 21 en la mayoría de los casos. Existe una gran variabilidad en el fenotipo de estos pacientes, siendo las más prevalentes el retraso en el desarrollo, hipotiroidismo, cardiopatías y alteraciones hematológicas (1).

En 1954, Schunk y Lehman realizaron un reporte de caso en Oregon describiendo dos pacientes con rasgos clínicos de síndrome de Down. El primer paciente descrito falleció a los 11 días de vida extrauterina, presentando ictericia, edema, hepato-esplenomegalia, hemorragia gastrointestinal y en piel. El segundo paciente presentó ligera ictericia, hepato-esplenomegalia y petequias en cara y miembros inferiores. Estos síntomas desaparecieron espontáneamente al mes de edad y posteriormente no se detectaron otras anomalías genéticas. El primer caso se describió como leucemia congénita granulocítica, sin embargo en el segundo caso se descartó este diagnóstico por la resolución espontánea. Se habló de una asociación entre la discrasia sanguínea y el síndrome de Down, asociado a la maduración embrionaria del sistema hematopoyético (2).

En 1964, Engel et al. describieron 7 pacientes con síndrome de Down con una enfermedad clínicamente indistinguible de la leucemia aguda, con hepato-esplenomegalia en 5 de los pacientes y esplenomegalia en 2, asociados a elevación leucocitaria > 30,000/microL. En todos se alcanzó la remisión completa que descartó el diagnóstico de leucemia (3).

En 1990, Creutzig et al. reportaron 10 casos de pacientes con SD y diagnóstico morfológico en el frotis de sangre periférica de leucemia congénita. Tres de estos pacientes fallecieron a los 2, 8 y 11 meses de edad respectivamente. Los otros 7 pacientes presentaron remisión espontánea entre las 4 y 25 semanas posteriores al diagnóstico. En estos pacientes se describió un síndrome mieloproliferativo transitorio neonatal, el cual era indistinguible de la leucemia congénita (4).

En 2002, Wechsler et al. realizaron un estudio en el que analizaron muestras de 77 pacientes con diversas patologías (leucemia megacarioblástica relacionada con trisomía 21, leucemia megacarioblástica aguda sin síndrome de Down, leucemia mieloide aguda M6, leucemia linfoblástica aguda relacionada y no relacionada a trisomía 21, síndrome mielodisplásico) y 21 pacientes sanos. Se encontró una mutación en GATA-1 únicamente en las células blásticas de los pacientes con leucemia megacarioblástica relacionada con síndrome de Down. Se concluyó que la pérdida de un fragmento de GATA-1 constituye parte de la patogenia de esta patología (5).

A partir de 1996, el Pediatric Oncology Group (POG) inició el primer estudio prospectivo para examinar las características clínicas e historia natural de los pacientes con SD y leucemia transitoria, siendo reportado por Massey et al. en 2006. De 1996 a 1999 se siguió a 48 pacientes de instituciones en EUA y Canadá, obteniéndose datos clínicos como sexo, raza, tiempo al diagnóstico y síntomas asociados. Del mismo modo se tomó biometría hemática completa con frotis de sangre periférica, bilirrubinas y transaminasas. El aspirado de médula ósea no fue requerido para la participación en el estudio. Se realizó el seguimiento cada 3 a 6 meses por 5 años. La edad media al diagnóstico fue de 7 días (rango de 1 a 65 días con media de 13 días). Los hallazgos más comúnmente encontrados fueron hepatoesplenomegalia (56%), sangrado, petequias y equimosis (25%) y derrame pleural o pericárdico (21%). En los resultados, 42 de los pacientes presentaron remisión de los blastos en sangre periférica en una media de 58 días. Los otros 7 pacientes presentaron muerte temprana (n=3) o posterior desarrollo de leucemia (n=4) (6).

En 2011, Gamis et al. reportaron un estudio donde se incluyeron 135 pacientes diagnosticados con trastorno mieloproliferativo entre 1999 y 2004. Al diagnóstico prevaleció la hepatomegalia (58%). Los pacientes fueron asignados al grupo de observación (n=106) o de intervención (n=29) basados en criterios de gravedad designados prospectivamente con base en sus características clínicas y de laboratorio. De los pacientes designados en el grupo de observación, 2 requirieron intervención posterior. Este estudio definió la estadificación en los tres grupos de riesgo que se utilizan en la actualidad (7).

En 2016 Bathnagar et al. publicaron un artículo de revisión en el cual se compararon las características clínicas de 4 estudios reportados previamente (Roberts et al., 2013; Massey et al., 2006; Muramatsu et al., 2008; Gamis et al., 2011). En este se describen las principales características clínicas, así como el porcentaje de incidencia comparativa en 4 estudios. En esta revisión se habló del espectro clínico encontrado en esta patología. Del mismo modo se mencionó el TMD silente, en el cual los pacientes presentaban mutaciones concordantes con esta patología, pero sin manifestaciones clínicas y con presencia de células blásticas en sangre periférica menor al 10% (8).

En 2018, Watanabe publicó un artículo de revisión en el cual se comentaron las características clínicas y el reporte de estudios en los que se ha intentado comprender el rol de la mutación del factor de transcripción GATA-1 en el desarrollo de esta patología, en la cual se cuenta con un GATA-1 truncado referido como GATA-1s. Del mismo modo describió alteraciones genéticas adicionales a la trisomía 21 y la mutación del GATA-1 para la progresión del TMD a leucemia mieloide. Por ejemplo, mutaciones que afectan al factor de unión a cohesina, el EZH2 (Enhancer of Zeste Homolog 2) o las proteínas de transducción de señal RAS, los cuales han sido reportados en pacientes con leucemia mieloide relacionada a SD (9).

MARCO TEÓRICO

HEMATOPOYESIS GENERALIDADES Y EMBRIOLOGÍA

La hematopoyesis es el proceso a través del cual las células troncales hematopoyéticas proliferan y se diferencian, dando lugar a los distintos tipos celulares componentes de la sangre. Es un proceso complejo en el cual intervienen diversos tipos celulares y es regulado por diferentes factores.

El sistema hematopoyético puede ser dividido con base al grado de madurez y a los distintos linajes que lo conforman. En primer lugar tenemos a las células más inmaduras, llamadas células troncales hematopoyéticas (CTH). Éstas son capaces de autorrenovarse y pueden dar origen a los distintos linajes sanguíneos. Expresan antígenos CD34, CD90, CD117 y CD133 y carecen de expresión de antígenos de linaje específicos.

Las CTH dan origen a las células progenitoras hematopoyéticas (CPH), las cuales pierden su capacidad de autorrenovación pero conservan su potencial proliferativo, pueden ser multipotenciales o pueden estar restringidas a uno o dos linajes. Comparten ciertas características con las CTH como la expresión del CD34, pero presentan patrones de expresión de marcadores particulares de acuerdo al linaje al que pertenecen.

Las CPH dan lugar a células precursoras reconocibles por su morfología. Constituyen la gran mayoría de las células de la médula ósea. Estos precursores hematopoyéticos dan origen a las células sanguíneas circulantes maduras ⁽¹⁰⁾.

A lo largo del desarrollo del individuo la hematopoyesis inicia a partir del mesodermo y el saco de yolk desde el día 19 de gestación. Clusters de células hematopoyéticas primitivas se desarrollan derivadas del mesodermo, con expresión de CD34.

La circulación sanguínea, que inicia de manera concomitante con el latido del corazón permite a las células derivadas del saco de yolk el ingreso a los tejidos embrionarios. El primer órgano en ser colonizado es el hígado, el cual se convierte en el principal sitio de hematopoyesis embrionaria previo al inicio de la hematopoyesis medular. La migración ocurre alrededor de la quinta semana de gestación. Los primeros progenitores CD34+ pueden ser reconocidos a partir del día 30.

La médula ósea, el principal tejido hematopoyético en la vida posnatal es el último en desarrollarse. El proceso de hematopoyesis medular inicia alrededor de la semana 11 de gestación. Sin embargo, en modelos murinos se comprobó que estas primeras células en diferenciarse son células mieloides y eritroides, sin haber sido precedidas de una célula CD34+ medular, lo que sugiere una migración de precursores en etapas tardías. En estos modelos animales se encontró que únicamente tras el día 4-5 posterior al nacimiento emergen CTH originarias de la médula ⁽¹¹⁾.

TRISOMÍA 21

El síndrome de Down (SD) es la trastorno cromosómico más frecuente a nivel mundial. La relación estimada de casos de SD es de uno por cada 1000-1100 recién nacidos vivos, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, existiendo variaciones en su incidencia que dependen de factores socioculturales como el acceso al diagnóstico prenatal y la interrupción legal del embarazo. La Secretaría de Salud de México, a través del Centro de Equidad de Género y Salud Reproductiva, refiere que en México se estima un caso de SD por cada 650 recién nacidos ⁽¹⁾. Según datos publicados en 2014, en México en el periodo comprendido entre 2008 y 2011 ocurrieron 8'250,375 nacimientos, de los cuales 4.9% fueron diagnosticados con SD, con una prevalencia de 3.73 por cada 10,000 nacimientos y una relación de 1 por cada 2682 nacimientos ⁽¹²⁾.

El SD se origina por un fenómeno de no disyunción, lo que ocasiona aberraciones cromosómicas en el número llamadas aneuploidías. Esto puede deberse a una trisomía completa o regular, en el que se presentan tres copias del cromosoma 21 en el 95% de los casos, llamada trisomía libre. 3% se debe a un mosaicismo, en el que los pacientes tienen células normales y células con un cromosoma extra. Finalmente, menos del 2% se origina por una traslocación, fenómeno en el que una copia de este cromosoma se encuentra una con otro cromosoma acrocéntico, siendo usualmente el cromosoma 14 ⁽¹³⁾. A este fenómeno se le conoce como traslocación Robertsoniana ⁽¹⁴⁾.

Aunque algunas características de los pacientes con SD son constantes, existe una gran variabilidad fenotípica. Abarca un conjunto de alteraciones que pueden involucrar a todos los sistemas. Las alteraciones más prevalentes son el retraso en el desarrollo psicomotor, las dismorfias craneofaciales, hipotiroidismo, alteraciones gastrointestinales, cardiopatías y alteraciones hematológicas ⁽¹⁾.

El diagnóstico del SD se sospecha por clínica y se confirma por estudios de citogenética. En recién nacidos el diagnóstico clínico puede ser difícil, sin embargo en 1966 Hall analizó a 48 recién nacidos y encontró que todos ellos compartían al menos 4 características clínicas, creándose desde entonces los criterios de Hall ⁽¹³⁾.

El diagnóstico confirmativo se realiza con el cariotipo. Éste es el estudio cromosómico en el cual los cromosomas se organizan de acuerdo con el tamaño y la posición del centrómero, lo que permite examinar cada par en búsqueda de alteraciones numéricas o estructurales. Con el fin de realizarse un análisis cromosómico es necesario que las células estén en metafase, además que las células empleadas para el cultivo cromosómico deben ser capaces de crecer y dividirse rápidamente, siendo las más accesibles los leucocitos. Las alteraciones pueden ser cuantitativas o cualitativas. Dentro de las cuantitativas, el SD es la cromosomopatía más común. Este puede deberse a una trisomía completa del cromosoma 21 (95% de los casos), o una trisomía parcial que incluye el brazo largo en la región 22.3 (21q22.3) en 2% de los casos. El 3% restante presentó mosaicismo, en el cual se encontrarán 2 o más poblaciones con variaciones en su composición genética ⁽¹⁴⁾.

Las alteraciones hematológicas son comunes en el paciente con SD, siendo encontradas la mayoría en el periodo neonatal. Pueden presentar alteraciones hematológicas encontradas en los pacientes sin cromosopatías con restricción de crecimiento intrauterino, como son neutropenia y trombocitopenia transitoria y aumento del número de precursores eritroides en la circulación, con o sin policitemia. Estas alteraciones son secundarias a hipoxia intrauterina crónica y por lo regular no tienen relevancia clínica y son hallazgos incidentales.

Los pacientes con SD tienen incremento en el riesgo de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda (LMA). El espectro de la LMA es distinto a aquella que se presenta en los pacientes sin SD, siendo una entidad específica reconocida por la Organización Mundial de la Salud como ML-DS (myeloid leukemia in Down syndrome). La ML-DS es un subtipo específico de LMA en la clasificación de la OMS. Principalmente se presenta entre el año y los 4 años de edad, con una media de 1.8 años, siendo extremadamente rara en mayores de 4 años. Existe el antecedente de una fase mielodisplásica en el 70% de los pacientes, en los cuales se presenta anemia y trombocitopenia progresiva con cambios displásicos en los precursores eritroides y megacariocitos. La médula presenta mielofibrosis por que la obtención de muestra en el aspirado se torna difícil (15).

TRASTORNO MIELOPROLIFERATIVO TRANSITORIO

El trastorno mieloproliferativo transitorio (TMD, por sus siglas en inglés), también conocido como leucemia transitoria o mielopoyesis anormal transitoria es una patología casi exclusiva del recién nacido con SD. Éste se caracteriza por una proliferación de blastos mieloides circulantes en sangre periférica (16).

Fue descrita como entidad por primera vez en 1964, cuando el doctor Engel y colaboradores describieron 3 casos de pacientes con SD que presentaron leucemia congénita, la cual es indistinguible clínicamente de la leucemia aguda. Las manifestaciones incluían hepato-esplenomegalia, anemia, púrpura trombocitopénica e infiltración cutánea, presentando en sangre periférica blastos con morfología leucémica. La característica que distinguió a esta patología fue la remisión total en los 3 casos descritos sin haber recibido terapia antineoplásica en alguno de ellos. En ese momento se sugirió la incompatibilidad de grupo o la deficiencia de ácido fólico como posibles etiologías de la misma (3).

EPIDEMIOLOGÍA

EL TMD se encuentra en aproximadamente 10% de los recién nacidos con SD. Sin embargo, su incidencia varía según la definición clínica utilizada y la sensibilidad de los métodos diagnósticos (9). Según el estudio prospectivo realizado en 2013 por Roberts et al., se identificaron blastos circulantes en 98% de los neonatos con SD en los que se realizó un estudio sanguíneo. Cuando el diagnóstico incluye la secuenciación que detecta la mutación GATA-1, ésta se encontro en 29% de los recién nacidos con SD (19).

Por otro lado, el TMD también puede encontrarse en pacientes sin SD. Un artículo presentado en Suiza en 2014 reportó un paciente recién nacido, el cual no presentaba características fenotípicas de SD, con alteraciones hematológicas que incluían la presencia de 52% megacarioblastos en sangre periférica y 18% en el aspirado de médula ósea. Al realizarse la hibridación fluorescente in situ (FISH), no se encontró ninguna alteración en el cromosoma 21 ⁽¹⁸⁾. Del mismo modo, en el estudio realizado por Carpenter et al. en 2018, se reportaron 2 pacientes con cariotipo 46XX y 46XY, los cuales presentaban alteraciones citogenéticas limitadas a la población blástica que involucraba al cromosoma 21 (47XX 21 y 47XY 21, respectivamente) ⁽¹⁹⁾.

FISIOPATOLOGÍA

La patogénesis del TMD tiene inicio durante el desarrollo fetal. En el feto con trisomía 21, los progenitores mieloides presentan una expansión durante la hematopoyesis hepática. El desarrollo de esta enfermedad requiere la presencia de una mutación somática en el gen que codifica el factor de transcripción hematopoyético GATA-1 ⁽²⁰⁾.

GATA-1 pertenece a la familia de factores de transcripción GATA, que consta de 6 factores de transcripción que van de GATA-1 a GATA-6. Esta familia tiene un rol importante en la regulación de diversos procesos biológicos, tales como el desarrollo embrionario, crecimiento celular y diferenciación. GATA-1, GATA-2 y GATA-3 tienen un rol principal en el sistema hematopoyético y GATA-4, GATA-5 y GATA-6 conducen la diferenciación de los tejidos derivados del mesodermo y endodermo (gastrointestinal, cardíaco, endocrino y gonadal). Las proteínas GATA tienen dos dominios de unión al ADN con Zinc fingers (ZnF) que reconocen las secuencias (A/T)GATA(A/G) ⁽²¹⁾.

GATA-1 se localiza en el cromosoma Xp21.11, con una longitud total de 50 kDa ⁽²²⁾. Cuenta con 3 dominios funcionales principales: un dominio N-terminal de activación y 2 dominios C-terminal homólogos unidos a las regiones Zinc fingers (ZnF) que le confieren la capacidad de unión al ADN. El extremo N-terminal aumenta la estabilidad al GATA-1 unido al ADN y facilita su unión.

GATA-1 es indispensable para la maduración en las células eritroides, megacariocitos, mastocitos, eosinófilos y basófilos. Estudios genómicos han confirmado que todos los genes eritroides conocidos son regulados por GATA-1. Entre sus funciones se encuentran la regulación de la síntesis del grupo hemo, la regulación de globina, los genes de membrana eritroide, la autofagia y funciones lisosomales durante la maduración del eritrocito. En ausencia de GATA-1, los progenitores eritroides presentan apoptosis ocasionando la muerte embrionaria en estudios realizados en ratones.

Por otro lado, la pérdida del GATA-1 tiene el efecto contrario en los megacariocitos. En su ausencia, los megacariocitos no logran su maduración final pero proliferan de forma descontrolada. Ésto fue visto en ratones modificados genéticamente con una delección selectiva de un sitio GATA-1, que ahora se reconoce como un sitio amplificador de la megacariopoyesis. Estos ratones tenían disminución en las células eritroides, presentando trombocitopenia y aumento en los megacarioblastos en la médula ósea y el bazo. Esta observación fue la base para el análisis de los pacientes con SD que desarrollan TMD y LMA. Las mutaciones en GATA-1 han sido encontradas en casi todos los pacientes con trisomía 21 y LMA, siendo reportada raramente en individuos euploides y no ha sido reportada en otro tipo de enfermedades malignas.

En el TMD, las mutaciones en GATA-1 pueden ser detectadas desde la semana 21 de gestación y puede ser encontrada en individuos sin SD que presentan la trisomía 21 únicamente en las células hematopoyéticas ⁽²³⁾. La mayoría de las mutaciones (97%) de GATA-1 se encuentran en el exón 2 del gen y las restantes en el exón 3.1. Estas incluyen inserciones, deleciones y mutaciones puntuales ⁽⁸⁾.

En el TMD, la mutación GATA-1 resulta en la expresión de una proteína de 40 kDa, debido a la introducción de un codón de parada, con pérdida del extremo N-terminal. Esta proteína incompleta se denomina GATA-1 short (GATA-1s), teniendo como consecuencia una alteración en la diferenciación megacariocítica y la proliferación descontrolada.

En el desarrollo de TMD, se deben cumplir 3 características:

1. La célula fetal hematopoyética debe presentar trisomía en el cromosoma 21. La importancia de esto ha sido demostrada en aquellos casos de pacientes con TMD con mosaicismo. La trisomía 21 ocasiona un incremento en el número de progenitores eritroide-megacariocítico (MEP) e incrementa el tamaño de las CTH. In-vitro, estas CTH proliferan en mayor cantidad que aquellas sin alteraciones.
2. El segundo evento requerido es la mutación en GATA-1 que resulta en la producción acortada (GATA-1s). Ya que éste se localiza en el cromosoma X, tanto en hombres como en mujeres (por inactivación del X) se expresa únicamente el GATA-1 mutado. GATA-1s es un oncogen débil que no regula la proliferación excesiva de los megacariocitos.
3. Ya que no todos los casos de TMD progresan a ML-DS, se cree que debe existir otros factores necesarios para esta progresión ⁽¹⁵⁾.

El TMD inicia previo al nacimiento cuando las CTH hepáticas trisómicas al cromosoma 21 demuestran una alteración en la hematopoyesis con la expansión de los progenitores eritroides-megacariocíticos. Posteriormente, estas células adquieren la mutación GATA-1s, que resultará en el desarrollo de TMD en la vida neonatal o fetal tardía. Aunque aproximadamente el 80-90% remite espontáneamente de manera permanente, en aproximadamente 10-20% de los casos, ciertos eventos desencadenarán la expansión clonal que resultará en ML-DS antes de los 5 años ⁽⁸⁾.

El mecanismo por el que este trastorno presenta resolución espontánea es desconocido. Las hipótesis incluyen la misma transición de hematopoyesis fetal a posnatal, la respuesta del sistema inmune en desarrollo o un aumento en la tasa de apoptosis (24).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

EL TMD tiene una presentación clínica muy variable, puede ir desde el hallazgo incidental en una muestra de sangre en un recién nacido sin otras manifestaciones clínicas hasta el paciente grave con infiltración diseminada que se presenta con falla multiorgánica (8). La edad media de presentación va de los 3 a los 7 días, siendo diagnosticados la mayoría de los casos antes de los primeros 2 meses de vida (9).

Inicialmente, las manifestaciones clínicas del TMD están localizadas en una serie de órganos: hígado, corazón, médula ósea, páncreas y piel. De manera secundaria pueden llegar a afectarse el bazo, pulmones y riñones, siendo la infiltración en estos dos últimos las principales causas de mortalidad en los pacientes. Cabe destacar que debido a la resolución espontánea en la mayoría de los casos, muchos de los síntomas iniciales pueden haberse resuelto al momento del diagnóstico, lo que pudiera ocasionar un sub-reporte de los mismos (7).

Entre las principales manifestaciones clínicas se encuentra la hepatomegalia (60%), esplenomegalia (30%), derrame pleural o pericárdico (15%), ascitis (10%), dificultad respiratoria (10%) y diátesis hemorrágica (10%) (17). Estos pacientes pueden presentar también hiperbilirrubinemia de inicio tardío, siendo una manifestación de fibrosis que puede ocasionar falla hepática. Los blastos de pacientes con fibrosis demuestran un valor elevado de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), lo que confirma la teoría del origen hepático de los blastos (8).

La principal manifestación hematológica es la presencia de blastos en sangre periférica. El inmunofenotipo por citometría de flujo de los blastos se caracteriza por la expresión de los antígenos CD61, CD41 y CD42 (megacarioblásticos/megacariocíticos); CD34 y CD117 (precursores hematopoyéticos); CD13 y CD33 (mieloides) (25). El porcentaje de blastos va de 25 a 39%.

La serie mieloide puede presentarse con leucocitosis moderada. Además, en aproximadamente 12 a 20% de los pacientes se encontrará hiperleucocitosis.

Las otras líneas celulares pueden encontrarse normales o ligeramente disminuidas, esto secundario a la escasa afección medular.

El estudio de médula ósea no se recomienda como estudio diagnóstico de rutina. En aquellos pacientes en quienes se realice se encontrará un porcentaje muy bajo de células blásticas, las cuales se encontrarán en un porcentaje menor al reportado en sangre periférica (9). Las células blásticas en médula ósea se encontrarán por lo regular entre 2-10%. En este estudio puede encontrarse alteración en la maduración de megacariocitos hasta en 75% de los casos y diseritropoyesis en hasta 25%. La fibrosis medular, normalmente presente en la leucemia megacarioblástica aguda, no es frecuente en el TMD, sin embargo sí es común encontrarla en el hígado.

Por otro lado, alrededor de 10% de los pacientes presentarán alteraciones en la coagulación, que van desde diátesis hemorrágica hasta coagulación intravascular diseminada, siendo esta última el principal factor predictor de mortalidad temprana, elevándose hasta 67% contra el 12% de aquellos pacientes sin coagulopatías (7).

En los diversos estudios, la segunda alteración más comúnmente presentada en los pacientes es la hepatomegalia, encontrada en aproximadamente 40% de los casos. Ésta es secundaria a la infiltración blástica o por fibrosis secundaria a megacarioblastos. Aunque por si sola no requiere de algún tratamiento específico, puede ocasionar complicaciones como falla renal secundaria a síndrome hepato-renal, restricción mecánica de la ventilación e hipertensión portal con esplenomegalia. Una de las alteraciones de laboratorio más comúnmente encontradas es la hiperbilirrubinemia y elevación de las transaminasas secundario a la disfunción hepática, asociado a ictericia en hasta 70% de los pacientes.

La falla renal se presenta en pacientes con enfermedad grave, asociada a hiperviscosidad, alteraciones cardíacas o síndrome hepato-renal y es un factor de mal pronóstico (8).

El signo clínico que se ha reportado desde los primeros casos en 1954 es el hidrops fetal (2). Sin embargo, actualmente su incidencia es baja, encontrada en aproximadamente 5% de los pacientes. Más comúnmente se encuentran el derrame pericárdico y pleural, reportado en aproximadamente 10% de los casos (8).

Dermatológicamente puede presentarse dermatosis secundaria a infiltración de células blásticas en piel, reportadas en 5% de los pacientes. Se presentan como una dermatosis difusa con pápulas, vesículas y pústulas, con predominio facial inicial, usualmente en las mejillas, que puede diseminarse al tronco y las extremidades. Éstas resuelven espontáneamente sin lesiones residuales (26).

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

La gravedad de la sintomatología del TMD varía desde el paciente asintomático y que presenta únicamente alteraciones en sangre periférica hasta aquellos pacientes con casos graves que ponen en peligro la vida o incluso aquellos con muerte fetal (9).

La incidencia de aquellos pacientes asintomáticos se ha reportado entre el 10 y 31% de los casos, aunque este porcentaje varía según los criterios utilizados para definir el diagnóstico.

En el extremo contrario, se estima que hasta un 8% de los pacientes con TMD presentan muerte fetal o en las primeras 24 horas de vida ⁽⁷⁾.

A. Cribado

En el recién nacido con SD confirmado o sospechado, se debe obtener un hemograma completo con diferencial y un frotis de sangre periférica al nacimiento para evaluar TMD y otras alteraciones hematológicas asociadas a la cromosopatía de base ⁽¹⁸⁾.

B. Evaluación de los casos sospechosos

Aquellos pacientes con presencia de blastos en sangre periférica, con o sin manifestaciones clínicas, deberán ser evaluados con citometría de flujo para determinar el inmunofenotipo de los blastos, además del análisis de los mismos para confirmar la trisomía 21. Adicionalmente, de estar disponible se deberá realizar la búsqueda de mutación GATA-1 por secuenciación ⁽¹⁸⁾.

Ocasionalmente el TMD puede ser diagnosticado por la detección de blastos en el órgano o fluido afectado (líquido pleural, pericárdico o peritoneal) o de manera prenatal mediante la obtención de sangre de cordón umbilical.

El TMD deberá ser considerado en pacientes con SD menores de 3 meses que presenten blastos en sangre periférica, con o sin alteración hepática, hidrops, ascitis, alteración de la coagulación o función hepática con o sin falla hepática, o en aquellos pacientes con derrame pleural o pericárdico sin causa explicable ⁽²⁷⁾.

Del mismo modo, la detección de signos y síntomas consistentes con TMD en un paciente que no presente las características clínicas de SD deberá ser motivo para la búsqueda de mosaicismo de trisomía 21 por cariotipo y FISH ⁽¹¹⁾.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Actualmente no existe una estandarización de los criterios diagnósticos para esta patología. Los más utilizados son los del Children Oncology Group (COG) y los de Berlín-Frankfurt-Munster.

En el estudio publicado por el COG, el diagnóstico está basado en la detección de blastos no eritroides en sangre periférica (en cualquier cantidad) y/u otros órganos, con trisomía 21 constitucional o mosaicismo en pacientes menores de 90 días. Esta definición requiere confirmación con un segundo estudio de sangre o con presencia de hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatía o derrame pericárdico/pleural ⁽⁷⁾.

En el estudio Berlín-Frankfurt-Munster, el diagnóstico está basado en la evidencia morfológica de >5% de blastos mieloides en sangre periférica o en médula ósea en los primeros 6 meses de vida en aquellos pacientes con trisomía 21 ⁽²⁸⁾.

Al confirmarse el diagnóstico, el siguiente paso incluye la búsqueda de alteraciones que ayuden a predecir la mortalidad. Se incluye la búsqueda de ascitis, derrame pericárdico/pleural y visceromegalias mediante estudio de imagen. Además deben solicitarse pruebas de función renal y hepática, electrolitos séricos, tiempos de coagulación con fibrinógeno y dímero D ⁽¹⁸⁾.

ESTADIFICACIÓN Y MANEJO

El Children Oncology Group clasifica a los pacientes en los siguientes grupos de riesgo:

- Alto riesgo (21% de los pacientes): aquellos con hiperleucocitosis (>100,000/microL) o falla hepática, disfunción hepática que pone en riesgo la vida (ascitis, diátesis hemorrágica, CID, hiperbilirrubinemia >10 veces por arriba del límite superior normal, AST/ALT >20 veces arriba del límite superior normal), hidrops fetal, compromiso cardiorrespiratorio.
- Riesgo intermedio (41% de los pacientes): incluye pacientes con hepatomegalia combinado con disfunción hepática que no pone en peligro la vida. Los pacientes con riesgo intermedio raramente fallecen por complicaciones agudas.
- Bajo riesgo (38%): aquellos sin hepatomegalia o que la presentan pero sin disfunción hepática ⁽⁷⁾.

La característica definitoria del TMD es la remisión espontánea en una gran mayoría de los casos con manejo de sostén y sin el uso de quimioterapia. El grupo de bajo riesgo no requiere intervención.

En los pacientes con al menos una de las características del grupo de alto riesgo se debe valorar el tratamiento con citarabina subcutánea a dosis bajas (10 mg/m²/dosis) cada 12 horas por 7 días. Se debe mantener al paciente hospitalizado durante dicha administración hasta la recuperación del hemograma.

La respuesta a la quimioterapia puede no ser adecuada en aquellos pacientes con enfermedad hepática asociada a fibrosis, ya que aunque la quimioterapia puede revertir la infiltración de las células blásticas pero no la fibrosis. En estos pacientes se deberá considerar el trasplante hepático.

La hiperleucocitosis presente en los pacientes puede ocasionar insuficiencia respiratoria o síntomas neurológicos y constituye una urgencia médica. La leucaféresis y la exanguinotransfusión han sido descritas como medidas temporales, sin embargo no están exentas de efectos secundarios y no reemplazan la necesidad de manejo con quimioterapia.

El síndrome de lisis tumoral, ocasionado por la destrucción rápida de las células leucémicas, también puede ser encontrado en estos pacientes. Éste se caracteriza por la presencia de hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperuricemia e hiperkalemia, pudiendo ocasionar falla renal. La profilaxis se realiza con alopurinol y terapia hídrica, vigilando la condición clínica del paciente y las alteraciones concomitantes.

El tratamiento con transfusión de plaquetas o factores de coagulación (plasma fresco congelado y/o crioprecipitados) debe ser considerado en pacientes con coagulopatía y CID (18).

PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO

El TMD tiene una mortalidad temprana de hasta 20% de los pacientes, con una sobrevida a los 5 años de 85% y sobrevida libre de enfermedad de 63%.

Existe una clara relación entre el TMD y la ML-DS. Los blastos en ambas patologías son casi idénticos en morfología e inmunofenotipo. Del mismo modo, en todos los casos de TMD y ML-DS se encuentran mutaciones somáticas en el factor de transcripción GATA-1, no presentes en otras leucemias relacionadas con SD (23).

Aproximadamente el 20% de los pacientes desarrollarán ML-DS. Aunque no existen pautas establecidas para la monitorización de estos pacientes, se sugiere realizar un seguimiento con exploración física, biometría hemática y frotis de sangre periférica cada 3 meses hasta los 4 años(18).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México, la incidencia de Síndrome de Down (SD) es de aproximadamente uno en cada 650 recién nacidos vivos. Del 10 al 30% de los RN vivos con SD presentarán TMD en los primeros 6 meses de vida. De estos pacientes, el 20% desarrolla leucemia mieloide aguda (LMA) dentro de los primeros 4 años de vida. Debido a este riesgo todos los pacientes con TMD deben ser seguidos para detectar signos y síntomas de progresión. En el Hospital Infantil de México Federico Gómez no se cuenta con esta información, la cual es de vital importancia para llevar a cabo un adecuado diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes.

JUSTIFICACIÓN

El síndrome mieloproliferativo transitorio es una patología subdiagnosticada en la población pediátrica con trisomía 21, que requiere un manejo oportuno y un seguimiento estrecho posterior. En nuestro medio hospitalario no se ha reportado su incidencia, espectro clínico, tratamiento o seguimiento, por lo que conocer la incidencia, prevalencia, características clínicas y seguimiento de estos pacientes nos abre un área de oportunidad para mejorar la calidad de la atención y tratamiento integral de estos pacientes, así como la detección temprana de posibles complicaciones, repercutiendo positivamente en la morbimortalidad y calidad de vida de estos pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la incidencia, prevalencia y la presentación clínica de los pacientes con síndrome mieloproliferativo transitorio del Hospital Infantil de México Federico Gómez?

HIPÓTESIS

La incidencia, prevalencia y la presentación clínica de los pacientes con síndrome mieloproliferativo transitorio del en el Hospital Infantil de México Federico Gómez son similares a las reportadas en la literatura previamente reportada.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL DEL ESTUDIO

- Describir la incidencia, prevalencia y características clínicas de los pacientes con síndrome mieloproliferativo transitorio del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS DEL ESTUDIO

- Reportar la edad, género y alteraciones de laboratorio al momento de diagnóstico
- Describir el tiempo de remisión de la enfermedad.
- Describir los resultados del cariotipo en los pacientes en quienes fue realizado
- Describir las complicaciones y el tratamiento empleado
- Describir el seguimiento posterior del paciente

MÉTODOS

Diseño del estudio: Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo.

Universo: Pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome mieloproliferativo transitorio del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Población: Pacientes pediátricos con síndrome mieloproliferativo transitorio acudan al Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Temporalidad: del primero de enero 2009 al 31 octubre 2020.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

- Inclusión

- Pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome mieloproliferativo transitorio según los criterios de Berlín-Frankfurt-Munster, diagnosticado por los servicios de Hematología u Oncología en el Hospital Infantil de México Federico Gómez entre el periodo de tiempo del estudio.

- Exclusión

- Pacientes en quienes no se haya corroborado el diagnóstico clínico de síndrome mieloproliferativo transitorio por los servicios de Hematología u Oncología.

- Pacientes con diagnóstico realizado en otra institución.

- Pacientes que no deseen participar en el estudio.

- Eliminación

- Expedientes incompletos

- Pacientes que hayan perdido seguimiento.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

| Variable | Definición conceptual | Definición operacional | Tipo de variable | Escala de medición |
|--|---|---|----------------------------------|---|
| Incidencia del síndrome mieloproliferativo transitorio | Es la cantidad de casos nuevos de una enfermedad, un síntoma, muerte o lesión que se presenta durante un período de tiempo específico | Número existente de casos | Cuantitativa numérica | Número de pacientes |
| Género | Conjunto de características diferenciadas que cada sociedad asigna a hombres y mujeres | Género masculino o femenino | Cualitativa nominal dicotómica | 1. Masculino 2. Femenino |
| Edad del paciente al momento del diagnóstico | Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo hasta una fecha en específico | Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo hasta el diagnóstico de síndrome mieloproliferativo transitorio | Cuantitativa numérica | Días |
| Cariotipo del paciente | Técnica de laboratorio que produce una imagen de los cromosomas de un individuo | Cariotipo diagnóstico de trisomía 21 | Cualitativa nominal policotómica | 1. Mosaico 2. Traslocación robertsoniana 3. Trisomía libre |
| Manifestaciones clínicas del síndrome mieloproliferativo transitorio | Referencia subjetiva que da un enfermo de la percepción que reconoce como anómala, causada por una enfermedad | Manifestaciones clínicas del síndrome presentes en el paciente | Cualitativa nominal policotómica | 1.Asintomático 2.Hepatomegalia 3.Esplenomegalia 4.Hidrops fetal 5.Insuficiencia hepática 6. Insuf. Cardiopulmonar 7. Derrame pleural/pericárdico 8. Ascitis 9. Alt. Cutáneas 10.Coagulopatía |
| Alteraciones de laboratorio al | Procedimiento médico para el que | Alteraciones de laboratorio al | Cualitativa nominal policotómica | 1.Blastos en sangre periférica |

| | | | | |
|--|---|--|-------------------------------------|--|
| diagnóstico | se analiza una muestra de sangre, orina u otra sustancia del cuerpo para determinar un diagnóstico, planificar y controlar si el tratamiento es eficaz, o vigilar la enfermedad a lo largo del tiempo | momento del diagnóstico | | <ol style="list-style-type: none"> 2. Leucocitosis 3. Hiperleucocitosis 4. Anemia 5. Trombocitopenia 6. Prolongación en tiempos de coagulación 7. Elevación de Bilirrubinas 8. Elevación de transaminasas 9. Síndrome de lisis tumoral 10. Hiperkalemia 11. Hiperfosfatemia 12. Hiperuricemia 13. Elevación de DHL |
| Realización de aspirado de médula ósea | Procedimiento por el que se extrae una pequeña muestra de médula ósea, para observarla al microscopio. | Pacientes a los que se realiza el procedimiento de aspirado de médula ósea | Cualitativa nominal Dicotómica | <ol style="list-style-type: none"> 1. Sí 2. No |
| Curso clínico de la enfermedad | Evolución de la enfermedad que se encuentra bajo atención médica | Evolución del paciente con síndrome mieloproliferativo transitorio | Cualitativa nominal policotómica | <ol style="list-style-type: none"> 1. Resolución espontánea 2. Resolución con tratamiento 3. Muerte |
| Tratamiento empleado | Conjunto de medios que se utilizan para aliviar o curar una enfermedad | Conjunto de medios que se utilizan para aliviar o curar el síndrome mieloproliferativo transitorio | Cualitativa nominal policotómica | <ol style="list-style-type: none"> 1. Vigilancia 2. Hidratación 3. Citarabina 4. Leucaféresis 5. Exanguinotransfusión 6. Alopurinol 7. Transfusión sanguínea |
| Seguimiento por Consulta Externa | Cuidado que se brinda a un paciente durante cierto tiempo después de terminar el tratamiento de una enfermedad | Pacientes con seguimiento regular en consulta externa del Hospital Infantil de México Federico Gómez | Cualitativa nominal dicotómica | <ol style="list-style-type: none"> 1. Sí 2. No |
| Desarrollo de Leucemia mieloide aguda | Proliferación maligna de células progenitoras mieloides. | Pacientes con antecedente de TMD que desarrollan LMA | Cualitativa nominal dicotómica | <ol style="list-style-type: none"> 1. Sí 2. No |

| Edad al diagnóstico de LMA | Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo hasta una fecha en específico | Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el diagnóstico de LMA | Cuantitativa numérica | Meses |
|----------------------------------|--|--|----------------------------------|---|
| Clasificación morfológica de LMA | Identificación de la línea celular de la célula leucémica y de la etapa de la diferenciación celular al momento del diagnóstico de la patología neoplásica | Identificación de la línea celular de la célula leucémica y de la etapa de la diferenciación celular al momento del diagnóstico de LMA | Cualitativa nominal policotómica | 0. M0 1.M1 2.M2 3.M3 4.M4 5.M5 6.M6 7.M7 |

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para alcanzar los objetivos propuestos se contabilizará el total de casos de síndrome mieloproliferativo transitorio que cumpla los criterios de inclusión, detallando las características epidemiológicas en una base de datos realizada en Microsoft Excel. Posteriormente por medidas de tendencia central se realizará el análisis de los resultados para evidenciarlos en gráficos y/o tablas realizados en el programa SPSS.

RESULTADOS

Se encontraron un total de 12 pacientes con diagnóstico de TMD realizado entre el primero de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2020, de los cuales se eliminaron 3 expedientes en quienes se descartó el diagnóstico, 2 de ellos con procesos sépticos que condicionaron elevación de leucocitos sin presencia de blastos en sangre periférica y uno de ellos con

trombocitopenia secundaria a proceso infeccioso; y 1 expediente incompleto. El total de casos incluidos fueron 8.

Entre los años incluidos en este estudio, fueron valorados 479 pacientes con trisomía 21 menores de 6 meses al momento del primer contacto. La incidencia fue de 1.87%, con un total de 9 casos confirmados.

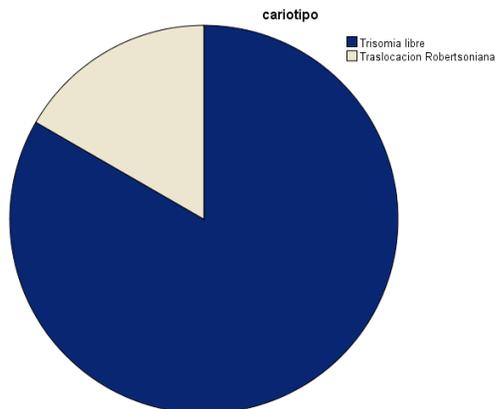
Del total de los casos incluidos el 62.5% fueron del género femenino y 37.5% género masculino. La edad media al diagnóstico fue de 22.5 días de edad con una desviación estándar de ± 24.6 y un rango que va desde los 4 días hasta los 60 días y una moda de 4 días de vida [TABLA 1].

Tabla 1. Edad al diagnóstico en días

| Edad al diagnóstico en días | | | | | |
|-----------------------------|---------|------------|------------|------------------|--------|
| | | Frecuencia | Porcentaje | | |
| Válido | 4 | 3 | 25.0 | Media | 22.50 |
| | 7 | 1 | 8.3 | Mediana | 9.00 |
| | 11 | 1 | 8.3 | Moda | 4 |
| | 30 | 1 | 8.3 | Desv. Desviación | 24.692 |
| | 60 | 2 | 16.7 | Mínimo | 4 |
| | Total | 8 | 66.7 | Máximo | 60 |
| Perdidos | Sistema | 4 | 33.3 | | |
| Total | | 12 | 100.0 | | |

Se realizó cariotipo en 75% de los pacientes, de los cuales se encontró trisomía libre en 83.3% y traslocación robertsoniana en 16.6% [GRÁFICO 1].

Gráfico 1. Resultados de cariotipo



En cuanto a las manifestaciones clínicas del paciente, se encontró que un 50% de los paciente se encontraban asintomáticos al momento del diagnóstico. En el resto, se presentó hepatomegalia en 37.5%, la cual fue aislada en 12.5%, asociada a esplenomegalia en 25%. 25% de los pacientes presentaron datos de daño hepático, con elevación de bilirrubinas y transaminasas $>p90$ para la edad [TABLA 2].

Tabla 2. Cuadro clínico

| Cuadro clínico | | |
|---|------------|------------|
| | Frecuencia | Porcentaje |
| Asintomático | 4 | 50.0 |
| Hepatomegalia aislada | 1 | 12.5 |
| Insuficiencia hepática | 1 | 12.5 |
| Hepatoesplenomegalia | 1 | 12.5 |
| Hepatoesplenomegalia+ Insuficiencia hepática | 1 | 12.5 |
| Total | 8 | 100.0 |

Las alteraciones del laboratorio fueron diversas. Todos los pacientes presentaron blastos en sangre periférica al momento del diagnóstico, siendo esta la única alteración encontrada en uno solo de los pacientes. El porcentaje de blastos encontrados en los pacientes presentó un mínimo de 21% y un máximo de 40%, con una media de 29%. Se reportaron las características de estos blastos en 2 de los pacientes, descritos como blastos mieloides. [TABLA 3].

Tabla 3. Porcentaje de blastos en sangre periférica

| Blastos en sangre periférica | | | |
|-------------------------------------|------------|------------|------------------|
| | Frecuencia | Porcentaje | |
| Válido | 21 | 1 | 12.5 |
| | 22 | 1 | 12.5 |
| | 23 | 1 | 12.5 |
| | 28 | 1 | 12.5 |
| | 30 | 1 | 12.5 |
| | 33 | 1 | 12.5 |
| | 39 | 1 | 12.5 |
| | 40 | 1 | 12.5 |
| Total | 8 | | 100.0 |
| | | | Media |
| | | | 29.50 |
| | | | Mediana |
| | | | 29.00 |
| | | | Moda |
| | | | 21 ^a |
| | | | Desv. Desviación |
| | | | 7.426 |
| | | | Mínimo |
| | | | 21 |
| | | | Máximo |
| | | | 40 |

El resto de los pacientes se acompañó de leucocitosis en 25% de los casos, trombocitopenia en 37.5%, hiperleucocitosis en 37.5%, elevación de bilirrubinas en 37.5%, elevación de transaminasas 37.5% de los casos, incremento en DHL en 50% de los pacientes y alteraciones hidroelectrolíticas en 62.5% de los pacientes [TABLA 4]. Entre las alteraciones hidroelectrolíticas presentadas, se encontró hiperkalemia en 37.5% de los pacientes,

hiperfosfatemia en 25% e hiperuricemia en 25%. Se integró el diagnóstico de síndrome de lisis tumoral en 25% de los pacientes.

Tabla 4. Alteraciones de laboratorio

| Alteraciones de Laboratorio | | |
|---|------------|--------------|
| | Frecuencia | Porcentaje |
| Blastos en Sangre periférica | 1 | 12.5 |
| Blastos en SP con leucocitosis e hiperuricemia | 1 | 12.5 |
| Blastos en SP con trombocitopenia, elevación de bilirrubinas y transaminasas e hiperfosfatemia | 1 | 12.5 |
| Blastos en SP con hiperleucocitosis, elevación de bilirrubinas, hiperkalemia y DHL elevada | 1 | 12.5 |
| Blastos en SP con hiperleucocitosis, trombocitopenia, elevación de bilis, hiperkalemia, hiperuricemia y DHL elevada | 1 | 12.5 |
| Blastos en SP con leucocitosis, trombocitopenia y elevación de DHL | 1 | 12.5 |
| Blastos en SP con elevación de bilirrubinas | 1 | 12.5 |
| Blastos en SP con hiperleucocitosis, hiperkalemia, hiperfosfatemia y elevación DHL | 1 | 12.5 |
| Total | 8 | 100.0 |

El aspirado de médula ósea se realizó en 62.5% de los pacientes, siendo este compatible con el diagnóstico clínico en todos los casos, al encontrarse en todos ellos un porcentaje de blastos menor al encontrado en sangre periférica. Éstos valores se encontraron entre 2 y 9%, con una media de 5.6% [TABLA 5].

Tabla 5. Porcentaje de blastos en médula ósea

| Blastos en Médula ósea | | | |
|------------------------|------------|------------|-------|
| | Frecuencia | Porcentaje | |
| Válido | 2 | 1 | 12.5 |
| | 4 | 1 | 12.5 |
| | 6 | 1 | 12.5 |
| | 7 | 1 | 12.5 |
| | 9 | 1 | 12.5 |
| | Total | 5 | 62.5 |
| Perdidos | Sistema | 3 | 37.5 |
| Total | | 8 | 100.0 |

| | | |
|------------------|----------|-------|
| N | Válido | 5 |
| | Perdidos | 3 |
| Media | | 5.60 |
| Mediana | | 6.00 |
| Moda | | 2ª |
| Desv. Desviación | | 2.702 |
| Mínimo | | 2 |
| Máximo | | 9 |

Según los grupos de riesgo propuestos por el Children Oncology Group, los pacientes se clasifican en bajo riesgo en 25%, riesgo intermedio en 37.5% y riesgo algo en 37.5% de los casos. [TABLAS 6].

Tabla 6. Estadificación de los pacientes según los criterios del COG

| Paciente | Manifestaciones Clínicas | Alteraciones de Laboratorio | Grupo de Riesgo COG | Factores de clasificación de Grupo de Riesgo |
|----------|--------------------------|--|---------------------|--|
| 1 | Asintomático | Blastos en sangre periférica+ leucocitosis+ hiperuricemia | Intermedio | Paciente con manifestaciones que no ponen en peligro la vida |
| 2 | Asintomático | Blastos en sangre periférica+ trombocitopenia+ hiperfosfatemia+ elevación de transaminasas e hiperbilirrubinemia | Intemedio | Paciente con manifestaciones que no ponen en peligro la vida |
| 3 | Hepato-esplenomegalia | Blastos en sangre periférica+ hiperleucocitosis+ elevación de DHL, bilirrubinas y K | Alto | Paciente con hiperleucocitosis |
| 4 | Asintomático | Blastos en sangre periférica | Bajo | Paciente sin hepatomegalia y/o alteraciones bioquímicas de riesgo. |
| 5 | Insuficiencia hepática | Blastos en sangre periférica+ hiperleucocitosis, | Alto | Paciente con hiperleucocitosis y síndrome de lisis tumoral |

| | | | | |
|---|---|---|------------|--|
| | | trombocitopenia, hiperbilirrubinemia, hiperkalemia, hiperuricemia y elevación de DHL | | |
| 6 | Hepatomegalia | Blastos en sangre periférica+ leucocitosis, trombocitopenia y elevación de DHL | Intermedio | Paciente con manifestaciones que no ponen en peligro la vida |
| 7 | Asintomático | Blastos en sangre periférica+ elevación de bilirrubinas | Bajo | Paciente sin hepatomegalia y/o alteraciones bioquímicas de riesgo. |
| 8 | Hepatoesplenomegalia + insuficiencia hepático | Blastos en sangre periférica+ hiperleucocitosis, hiperkalemia, hiperfosfateima, elevación DHL | Alto | Paciente con hiperleucocitosis y síndrome de lisis tumoral |

En cuanto al curso clínico de la enfermedad, el 100% de los pacientes presentaron resolución de la misma con medidas de sostén y vigilancia, con una tasa de mortalidad del 0%. En cuanto al tratamiento administrado, el 37.5% de los pacientes remitieron solo con manejo expectante. Un paciente requirió apoyo transfusional, sin otras medidas. 50% de los pacientes requirieron manejo con soluciones de hiperhidratación a 200 ml/kg/d durante un periodo de 2 a 5 días, requiriendo uno de ellos otras medidas como exanguinotransfusión a doble volumen (75 ml/kg removido del paciente por 150 ml/kg recibido) en 2 ocasiones y manejo con alopurinol a 10 mg/kg/día durante 5 días [GRÁFICO 2]. El tiempo de resolución del cuadro vario entre 9 y 21 días, con una media de 14.7 días.

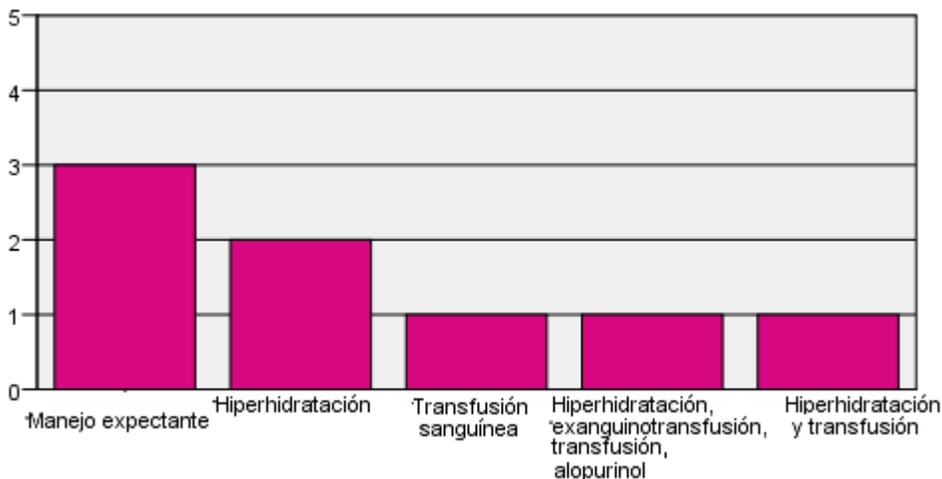


Gráfico 2. Tratamiento

Del total de pacientes, 62.5%, continuaron su seguimiento posterior al alta por consulta externa, de los cuales en ninguno de ellos se ha documentado el diagnóstico de leucemia mieloide aguda hasta el momento de la última consulta recibida. El único paciente que continúa actualmente su seguimiento al momento tiene 1 año de edad. El resto de ellos fue dado de alta al no presentar alteraciones hematológicas o no acudió a su control externo. El mayor de estos pacientes actualmente cuenta con 8 años y fue seguido hasta los 3 años. Dos pacientes, (actualmente 5 y 7 años, respectivamente), fueron seguidos hasta los 2 años de edad, con posterior alta de la consulta. El último paciente, actualmente de un año de edad, perdió seguimiento externo.

DISCUSIÓN

Respecto a la incidencia encontrada en este estudio, ésta fue mucho menor a la reportada por la literatura, referida de aproximadamente 10%.

Es importante mencionar que esta patología está subdiagnosticada, ya que en muchos países, incluido el nuestro no se realizan estudios de rutina en los pacientes con fenotipo compatible con trisomía 21. En el recién nacido con SD confirmado o sospechado, sería importante obtener un hemograma completo con diferencial y un frotis de sangre periférica al nacimiento como tamizaje para evaluar TMD y otras alteraciones hematológicas asociadas a la cromosomopatía de base, pues en aquellos que se encuentre se deberá realizar un seguimiento estrecho para evitar complicaciones a corto y largo plazo.

Con respecto a las manifestaciones clínicas, tanto en artículo de revisión realizado por Watanabe en 2018 ⁽⁹⁾ y la revisión publicada por Gamis et al. en 2012 ⁽⁷⁾, en el que compara 3 estudios realizados previamente (Massey et al., 2006; Klusmann et al., 2008; Gamis et al., 2011) se habla que alrededor de 10 a 31% de los pacientes se encontrarán asintomáticos al momento del diagnóstico. Sin embargo, en nuestra Institución fue mayor ya que la mitad de los casos no presentaban manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico. Watanabe refiere que este porcentaje puede variar ya que no todos los pacientes con SD son valorados con biometría hemática o frotis de sangre periférica al momento del nacimiento.

En cuanto a las manifestaciones hematológicas, entre las alteraciones presentadas en la serie mieloide, se evidenció leucocitosis en 25% de los pacientes, a diferencia de lo encontrado por Bhatnagar, que reporta leucocitosis en aproximadamente 50% de los pacientes ⁽⁸⁾. Del mismo modo, Gamis, reporta en su estudio la presencia de hiperleucocitosis (leucocitos > 100,000/microL) en 12% de los pacientes ⁽⁷⁾, mientras que en este estudio se encontró un porcentaje mayor (37.5%).

La hepatomegalia se presentó como principal hallazgo clínico, encontrándose en 37.5% de los casos, que es similar a lo que se reportó por Bhatnagar, en su estudio se encontró en 40% de los casos ⁽⁸⁾.

Se encontró una proporción elevada de pacientes con características clínicas y de laboratorio para clasificación de alto riesgo, en 37.5% vs 21% en el estudio de Gamis ⁽⁷⁾.

Se conoce que el TMD tiene una mortalidad temprana que va desde el 17% reportado por Bathnagar ⁽⁸⁾ hasta el 20 % reportado por Watanabe ⁽⁹⁾ y Gamis ⁽⁷⁾, mientras que en este estudio no se presentó ninguna defunción y todos presentaron resolución del cuadro. Del mismo modo, se sabe que el 20% de los pacientes con TMD desarrollarán LMA, sin embargo en este estudio, ninguno de los pacientes fue diagnosticado con esta enfermedad. Sin embargo es importante recalcar que casi la mitad de los pacientes (37.5%) no continuaron con vigilancia posterior a la resolución del cuadro. Uno de los pacientes fue referido a otra unidad al contar con derechohabencia, uno de los pacientes no fue enviado a la consulta externa de Oncología o Hematología al egreso domiciliario y el tercer paciente no acudió a su cita de control.

CONCLUSIÓN

El síndrome mieloproliferativo transitorio es una patología poco frecuente y subdiagnosticada, que presenta un amplio espectro clínico que va desde el paciente asintomático en quien se encuentra presencia de blastos en sangre periférica como hallazgo incidental, hasta aquellos con complicaciones que ponen en peligro la vida.

Dado que esta patología puede presentar características clínicas en diversos aparatos y sistemas, será fundamental siempre pensar en ella en el paciente con cualquiera de estas alteraciones. Es fundamental educar al personal médico en esta enfermedad para lograr el diagnóstico oportuno y realizar las intervenciones necesarias para prevenir las complicaciones.

Asimismo será importante la realización de un protocolo estandarizado para el abordaje diagnóstico y tratamiento adecuado de esta patología, ya que es bien sabido que el manejo oportuno reduce la cantidad de complicaciones asociadas y la mortalidad.

Por otra parte, es necesario que en todos los pacientes en quienes se diagnostique esta enfermedad se dé un adecuado seguimiento en consulta externa, ya que aunque en nuestro hospital no se reportaron casos de LMA asociada a TMD, sin embargo no todos los pacientes llevaron un control posterior.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo con el reglamento establecido en el artículo 17 de la Ley General de Salud, este protocolo se clasifica como una investigación sin riesgo, ya que es un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo donde no se realiza ninguna intervención o modificación donde intervengan los individuos que participan de dicho estudio.

Asimismo, de acuerdo con el reporte Belmont de Principios y guías éticas para la protección de los sujetos humanos de investigación, este proyecto se realizó respetando hacia los datos personales de los individuos; asegurando el beneficio de otros individuos a futuro sin presentar ningún tipo de riesgo para los participantes del estudio y con justicia o equidad de la distribución de los conocimientos y resultados que arroje este estudio.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una de las principales limitantes del estudio es el tamaño de muestra ya que a pesar de ser un centro de referencia, la prevalencia en nuestra institución de esta patología es baja. Sería importante considerar la realización de estudios multicéntricos para ampliar el tamaño de la muestra.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| Actividades | Diciembre | Enero | Febrero | Marzo | Abril | Mayo |
|---|-----------|-------|---------|-------|-------|------|
| Entrega de adelanto del proyecto | X | | | | | |
| Solicitud de expedientes a archivo clínico | | X | | | | |
| Revisión de expedientes y vaciamiento de información en base de datos | | | X | X | | |
| Análisis de datos | | | | X | X | |
| Reporte de resultados | | | | | | X |

BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez-Valencia, Luis, Rivera-Angles, Miriam Margot, Morales-Hernández, Anastasia, & Briceño-González, María de los Remedios. (2011). Síndrome de Down por trisomía 21 regular asociado a traslocación robertsoniana 13;14 de origen materno en el producto de un embarazo gemelar biamniótico. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 68(3), 225-229.
2. Schunk GJ, Lehman WL. (1954). Mongolism and Congenital Leukemia. *JAMA*, 155(3):250–251.
3. Engel, R. R., Hammond, D., Eitzman, D. V., Pearson, H., & Krivit, W. (1964). Transient congenital leukemia in 7 infants with mongolism. *The Journal of Pediatrics*, 65(2), 303–305.
4. Creutzig U, Ritter J, Vormoor J, Eschenbach C, Dickerhoff R, Burdach S, Scheel-Walter HG, Kühl J, Schellong G. (1990) Transiente Myeloproliferation und akute myeloische Leukämie bei Säuglingen mit Morbus Down [Transient myeloproliferation and acute myeloid leukemia in infants with Down's syndrome]. *Klin Padiatr*, 202(4):253-7
5. Wechsler J, Greene M, McDevitt MA, Anastasi J, Karp JE, Le Beau MM, Crispino JD. (2002) Acquired mutations in GATA-1 in the megakaryoblastic leukemia of Down syndrome. *Nat Genet*, 32(1):148-52.
6. Massey, G. V., Zipursky, A., Chang, M. N., Doyle, J. J., Nasim, S., Taub, J. W., Ravindranath, Y., Dahl, G., & Weinstein, H. J. (2006). A prospective study of the natural history of transient leukemia (TL) in neonates with Down syndrome (DS): Children's Oncology Group (COG) study POG-9481. *Blood*, 107(12), 4606–4613.
7. Gamis, A. S., Alonzo, T. A., Gerbing, R. B., Hilden, J. M., Sorrell, A. D., Sharma, M., Loew, T. W., Arceci, R. J., Barnard, D., Doyle, J., Massey, G., Perentesis, J., Ravindranath, Y., Taub, J., & Smith, F. O. (2011). Natural history of transient myeloproliferative disorder clinically diagnosed in Down syndrome neonates: a report from the Children's Oncology Group Study A2971. *Blood*, 118(26), 6752–6759.
8. Bhatnagar, N., Nizery, L., Tunstall, O., Vyas, P., & Roberts, I. (2016). Transient Abnormal Myelopoiesis and AML in Down Syndrome: an Update. *Current Hematologic Malignancy Reports*, 11(5), 333–341.
9. Watanabe, K. (2019). Recent advances in the understanding of transient abnormal myelopoiesis in Down syndrome. *Pediatrics International*, 61(3), 222–229.
10. Mayani, H., Flores- Figueroa, E., Pelayo, R., Montesinos J.J., Flores-Guzman, P., Chávez, A. (2007). Hematopoyesis. *Cancerología* 2, 95-107.

11. Tavian, M., Péault, B. (2005). Embryonic development of the human hematopoietic system. *The International journal of developmental biology*, 49, 243-50
12. Sierra Romero, M. D. C., Navarrete Hernández, E., Canún Serrano, S., Reyes Pablo, A. E., & Valdés Hernández, J. (2014). Prevalencia del síndrome de down en México utilizando los certificados de nacimiento vivo y de muerte fetal durante el periodo 2008–2011. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 71(5), 292–297.
13. Hall B. (1966) Mongolism in newborn infants. An examination of the criteria for recognition and some speculations on the pathogenic activity of the chromosomal abnormality. *Clin Pediatr Phila*, 5(1):4-12.
14. Díaz Cuéllar, S., Yokoyama Rebollar, E., & Del Castillo Ruiz, V. (2016). Genómica del síndrome de Down. *Acta Pediátrica de México*, 37(5), 289.
15. Webb, D., Roberts, I., & Vyas, P. (2007). Haematology of Down syndrome. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 92(6), F503–F507.
16. Orozco-Gutiérrez AK, Ávila-Iglesias MC. (2011) Síndrome mieloproliferativo neonatal transitorio. Informe de dos casos. *Acta Pediatr Mex*, 32(2): 87-92.
17. Roberts, I., Alford, K., Hall, G., Juban, G., Richmond, H., Norton, A., Vallance, G., Perkins, K., Marchi, E., McGowan, S., Roy, A., Cowan, G., Anthony, M., Gupta, A., Ho, J., Uthaya, S., Curley, A., Rasiah, S. V., Watts, T., Vyas, P. (2013). GATA1-mutant clones are frequent and often unsuspected in babies with Down syndrome: identification of a population at risk of leukemia. *Blood*, 122(24), 3908–3917.
18. Schifferli A, Hitzler J, Bartholdi D, Heinimann K, Hoeller S, Diesch T, Kühne T. Transient myeloproliferative disorder in neonates without Down syndrome: case report and review. *European Journal of Haematology*, 94(5):456-62
19. Carpenter, E., Valverde-Garduno, V., Sternberg, A., Mitchell, C., Roberts, I., Vyas, P. and Vora, A. (2018). Transient Myeloproliferative Disorder in Neonates with Down syndrome: Case Report and Review. *Journal of Down Syndrome & Chromosome Abnormalities*, 4(01). 128: 548-551
20. Orozco-Gutiérrez AK, Ávila-Iglesias MC. (2011) Síndrome mieloproliferativo neonatal transitorio. Informe de dos casos. *Acta Pediátrica de México*, 32(2): 87-92.
21. Gutiérrez, L., Caballero, N., Fernández-Calleja, L., Karkoulia, E., & Strouboulis, J. (2019). Regulation of GATA1 levels in erythropoiesis. *IUBMB Life*, 72(1), 89–105.

23. Ferreira, R., Ohneda, K., Yamamoto, M., & Philipsen, S. (2005). GATA1 Function, a Paradigm for Transcription Factors in Hematopoiesis. *Molecular and Cellular Biology*, 25(4), 1215–1227.
23. Crispino, J. D., & Horwitz, M. S. (2017). GATA factor mutations in hematologic disease. *Blood*, 129(15), 2103–2110.
24. Van den Berg, H., Hopman, A. H. N., Kraakman, K. C., & de Jong, D. (2004). Spontaneous Remission in Congenital Leukemia is not Related to (Mosaic) Trisomy 21: Case Presentation and Literature Review. *Pediatric Hematology and Oncology*, 21(2), 135–144.
25. Bombery, M., & Vergilio, J. A. (2014). Transient Abnormal Myelopoiesis in Neonates: GATA Get the Diagnosis. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 138(10), 1302–1306.
26. Brazzelli, V., Segal, A., Bernacca, C., Tchich, A., Bolcato, V., Croci, G., Mina, T., Zecca, M., Zanette, S., & Stronati, M. (2019). Neonatal vesiculopustular eruption in Down syndrome and transient myeloproliferative disorder: A case report and review of the literature. *Pediatric Dermatology*, 36(5), 702–706.
27. Zipursky, A., Brown, E., Christensen, H., Sutherland, R., & Doyle, J. (1997). Leukemia and/or myeloproliferative syndrome in neonates with Down Syndrome. *Seminars in Perinatology*, 21(1), 97–101.
28. Klusmann, J. H., Creutzig, U., Zimmermann, M., Dworzak, M., Jorch, N., Langebrake, C., Pekrun, A., Macakova-Reinhardt, K., & Reinhardt, D. (2008). Treatment and prognostic impact of transient leukemia in neonates with Down syndrome. *Blood*, 111(6), 2991–2998.