

Leucemia aguda en pacientes con síndrome de Down

S. Fernández-Plaza, J. Sevilla, T. Contra, N. Martín y L. Madero

Sección de Oncohematología. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid. España.

Antecedentes

Los niños con síndrome de Down tienen mayor riesgo de leucemia aguda que el resto de la población infantil. Recientemente se ha descrito una evolución favorable de las leucemias mieloides agudas (LMA) en estos niños, mientras que las leucemias linfoblásticas agudas (LLA) tienen un pronóstico similar al del resto. Las complicaciones atribuidas a la quimioterapia son la principal causa de morbilidad y mortalidad, lo que ocasiona modificaciones de los protocolos de tratamiento.

Objetivos

Caracterizar las leucemias agudas en niños con síndrome de Down en nuestro centro y la evolución clínica de éstos.

Métodos y resultados

Entre 1990 y 2002 se han diagnosticado 214 leucemias agudas en el Hospital Niño Jesús (40 LMA y 174 LLA). De ellos, 8 casos (3,8 %) eran pacientes con síndrome de Down. Las LMA 2/40 representaron el 5 % del total mientras que las LLA un 6/174 el 3,4 %. La toxicidad hematológica por el tratamiento fue la complicación más habitual, condicionando una elevada frecuencia de procesos infecciosos: neumonías (5/8) y bacteriemias (5/8). Además, las complicaciones obligaron a interrumpir y/o reducir las dosis del tratamiento en todos los pacientes.

Dos niñas fallecieron como consecuencia de la toxicidad del tratamiento. Una diagnosticada de LMA desarrolló una sepsis fulminante por *Candida*, y la otra, diagnosticada de LLA de alto riesgo, falleció por fallo multiorgánico tras recibir altas dosis de metotrexato y arabinósido de citocina (Ara-c).

Conclusiones

Los pacientes con síndrome de Down diagnosticados de leucemia aguda presentan una mayor incidencia de complicaciones relacionadas con el tratamiento lo que condiciona de gran modo su pronóstico. Por ello, es importante un tratamiento individualizado de estos niños en unidades cualificadas.

Palabras clave:

Síndrome de Down. Leucemia mieloblástica aguda. Leucemia megacarioblástica aguda. Leucemia linfoblástica aguda.

ACUTE LEUKEMIA IN PATIENTS WITH DOWN SYNDROME

Background

Children with Down syndrome (DS) have a higher risk of acute leukemia than the remaining pediatric population. A favorable outcome of acute myeloid leukemia (AML) has recently been described in these patients whereas the prognosis of acute lymphoblastic leukemias (ALL) is similar to that in other children. The main cause of morbidity and mortality in children with Down syndrome are complications related to chemotherapy, leading to numerous modifications in treatment protocols.

Objectives

To characterize acute leukemias in children with Down syndrome in our center and determine their clinical outcome.

Methods and results

Between 1990 and 2002, 214 children were diagnosed with acute leukemia at the Niño Jesús Hospital (40 with AML and 174 with ALL). Of these, eight children (3.8 %) had Down syndrome. AML (2/40) represented 5 % of myeloid leukemias and ALL (6/174) represented 3.4 % of lymphoblastic leukemias. The most frequent complication was hematologic toxicity due to chemotherapy, causing a high incidence of infections: pneumonia (5/8) and bacteremia (5/8). In all patients, these complications led to treatment interruption or dose reduction.

Two children died from treatment-related toxicity. Of these, one with AML developed fulminant sepsis due to *Candida* infection and the other, diagnosed with high risk ALL, died from multiorgan failure after high doses of methotrexate and ARA-C.

Correspondencia: Dra. S. Fernández-Plaza.

Sección de Oncohematología. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Niño Jesús. Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid. España.
Correo electrónico: jsevilla.hnjs@salud.madrid.org

Recibido en septiembre de 2003.

Aceptado para su publicación en julio de 2004.

Conclusions

Patients with Down syndrome diagnosed with acute leukemia show a higher incidence of treatment-related complications, which affects their prognosis. Consequently, individualized treatment of these children in qualified units is essential.

Key words:

Down syndrome. Acute myeloid leukemia. Acute lymphoblastic leukemia. Acute megakaryoblastic leukemia.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de leucemia aguda en los niños con síndrome de Down es entre 10 y 20 veces superior a la de la población general¹⁻³.

Las leucemias mieloides agudas en el síndrome de Down presentan unas características clínicas y biológicas diferentes a las del resto de la población infantil: *a*) elevada frecuencia de leucemias con diferenciación megacariocítica (M7) y eritroide/megacariocítica (M6/7), siendo éstas hasta 600 veces más frecuentes que en el resto de la población infantil; *b*) edad de presentación, con un pico de máxima incidencia antes de los 3 años, y *c*) antecedente de síndrome mielodisplásico⁴⁻⁷.

Por el contrario, las características de las leucemias linfoblásticas agudas (LLA) en los niños con síndrome de Down no difieren de las LLA diagnosticadas en los pacientes sin síndrome de Down^{5,8}.

Respecto al pronóstico, tradicionalmente se ha considerado que tenían un pronóstico desfavorable; sin embargo, en los últimos años se ha podido constatar que las leucemias mieloblásticas agudas (LMA) presentan una buena respuesta a la quimioterapia con una supervivencia libre de enfermedad superior a la de los enfermos sin síndrome de Down^{7,8}. Por otro lado, los niños con LLA y síndrome de Down tratados con quimioterapia presentan una evolución similar a la del resto de la población infantil⁹⁻¹¹.

No obstante, todos estos pacientes experimentan una mayor incidencia de complicaciones debidas a la quimioterapia, lo cual condiciona de modo importante la morbilidad y mortalidad de los protocolos de tratamiento^{5,7,11}.

El objetivo de este estudio ha sido caracterizar las leucemias agudas diagnosticadas en niños con síndrome de Down en nuestro centro, la toxicidad asociada al tratamiento, las modificaciones de éste y la supervivencia global de este grupo de pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se han revisado retrospectivamente las historias de los pacientes con síndrome de Down diagnosticados de leucemia aguda en el Hospital Niño Jesús en el período comprendido entre enero 1990 y enero 2002.

Se han recogido los datos demográficos de los pacientes incluidos en el momento del diagnóstico, el tipo de

leucemia, las anomalías cromosómicas, su morfología de acuerdo a la clasificación FAB e inmunofenotipo. Además, se han clasificado las LLA de acuerdo con su grupo de riesgo según los criterios del protocolo BFM-95¹².

Finalmente, se han recogido datos referentes al tratamiento recibido, las complicaciones de éste y la supervivencia de los pacientes.

RESULTADOS

Entre 1990 y 2002 han sido diagnosticados de leucemia aguda en el Hospital Niño Jesús un total de 214 niños. Se han caracterizado 40 casos de LMA y 174 de LLA. De todos ellos, 8 casos (3,8%) fueron diagnosticados en pacientes con síndrome de Down. Las LMA (2/40) representaron el 5% del total, mientras que las linfoblásticas el 3,4% (6/174).

La mediana de edad era de 4 años (rango, 14 meses-7 años) y su distribución por sexos, 3 niñas y 5 niños.

Las características al diagnóstico, edad, sexo, tipo de leucemia aguda, clasificación FAB, grupo de riesgo en las LLA y la supervivencia de la serie se recogen en la tabla 1.

De los 8 pacientes con síndrome de Down, 2 niñas fueron diagnosticadas de LMA, una de ellas megacariocítica (FAB M7), y otra con diferenciación eritroide/megacarioblástica (M-6/7). Ambas pacientes eran menores de 2 años y una de ellas presentaba antecedentes de síndrome mielodisplásico.

De acuerdo con el inmunofenotipo todas las LLA eran de estirpe B, no expresando CD10 dos de los casos.

Las ocho leucemias con síndrome de Down recibieron tratamiento quimioterápico según protocolos del grupo BFM (tabla 2). Todos los pacientes se encontraban en remisión completa en el día 30. En los 6 pacientes diagnosticados de LLA se retrasó el ciclo de quimioterapia al menos en dos ocasiones (rango, 2-5). Estos retrasos se debieron a escasa recuperación hematológica y/o complicaciones infecciosas del ciclo de quimioterapia previo. Cuatro pacientes requirieron un descenso de la dosis de quimioterapia por las toxicidades asociadas al tratamiento. En 2 casos de LLA (casos 4 y 6) se redujo la dosis de citarabina de la fase de inducción. En 2 pacientes con LLA (casos 3 y 4) se disminuyó la dosis de metotrexato durante los ciclos de consolidación. Finalmente, en una paciente diagnosticada de LMA se modificaron las dosis de quimioterapia de acuerdo con el protocolo de tratamiento LMA BFM 98, en donde los pacientes con síndrome de Down reciben una tercera parte de la dosis de idarubicina en el ciclo de inducción y se disminuye la dosis de mitoxantrona el 30% en la consolidación.

La toxicidad hematológica por el tratamiento fue la complicación más habitual en este grupo de pacientes, condicionando una elevada frecuencia de procesos infecciosos. Las infecciones más frecuentes fueron las neumonías (5/8) y las bacteriemias (5/8). Los gérmenes aislados más fre-

TABLA 1. Características demográficas, tipo de leucemias y supervivencia de los pacientes

Caso n.º	Edad	Sexo	Clasificación FAB	Cariotipo	Grupo de riesgo	Evolución	
						Supervivencia	Causa de muerte
1	4 años	V	LLA-L2	–	Estándar	12 años	–
2	6 años y 6 meses	V	LLA-L2	–	Medio	11 años y 6 meses	–
3	7 años	V	LLA-L2	46XY/52c (+ 21)	Medio	4 años 6 meses	–
4	3 años y 2 meses	V	LLA-L2	46XY/48XY E + G (+ 21)	Medio	4 años 5 meses	–
5	4 años	M	LLA-L2	–	Alto	–	Sepsis
6	7 años	V	LLA-L2	47XY + 21, t(12;21)	Estándar	4 meses	–
7	14 meses	M	LMA-M 6/7	47XX + 21	–	5 meses	–
8	17 meses	M	LMA-M7	47XX + 21/48XX + 21 + 8/48XX + 21 + 8 + 9g-	–	7 meses	Sepsis

V: varón; M: mujer. LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMA: leucemia mieloblástica aguda.
Tomada de Panzer-Grümayer et al¹².

TABLA 2. Modificación del tratamiento y complicaciones

Caso n.º	Tratamiento	Modificación del tratamiento			Complicaciones				
		Retraso*	Reducción de la dosis	Fase de protocolo	Mucositis	Neutropenia febril	Bacteriemia/sepsis	Neumonía	Otras
1	BFM 86 ¹⁴	4	No	Inducción-consolidación-intensificación	×	×	–	×	
2	BFM 86 ¹⁴	3	No	Inducción-consolidación-intensificación	–	×	–	–	Necrosis femoral
3	BFM 95 ¹²	2	Sí (metotrexato)	Consolidación-intensificación	×	×	×	×	Hepatitis C, diabetes, ITU
4	BFM 95 ¹²	5	Sí (Ara-c; metotrexato)	Inducción-consolidación-intensificación Mantenimiento	×	×	×	–	GEA, <i>Campylobacter</i>
5	BFM 90 ¹³	2	No	Inducción	–	–	×	–	Trombosis venosa axilar
6	BFM 95 ¹²	2	Sí	Inducción	×	×	–	–	Insuficiencia respiratoria/cardíaca
7	BFM 98 ²¹	No	Sí	Inducción-consolidación-intensificación	–	–	×	×	
8	BFM 93 ²²	No	No		–	×	×	×	Sepsis por <i>Candida</i> sp.

*Número de ocasiones en que se ha retrasado un ciclo de quimioterapia.
ITU: infección del tracto urinario; GEA: gastroenteritis aguda; Ara-c: arabinósido de citocina.

cuentemente en los hemocultivos fueron los estafilococos (*S. epidermidis*, *S. aureus* y *S. simulans*). Una paciente presentó una candidemia por *Candida albicans*, siendo ésta su causa de muerte. Además la neutropenia febril obligó a interrumpir y/o reducir las dosis del tratamiento en todos los pacientes en al menos una ocasión. Otras infecciones demostradas fueron una gastroenteritis aguda por *Campylobacter* y una infección urinaria por *Escherichia coli*.

La mitad de los niños presentaron en alguna ocasión mucositis aguda tras la quimioterapia, siendo ésta de grado III/IV en 2 pacientes.

Otros efectos adversos menos frecuentes descritos fueron: necrosis aséptica de la cabeza de fémur secundaria al tratamiento con esteroides, una hepatitis C postransfusional y una diabetes mellitus secundaria a L-asparaginasa.

Dos de los niños fallecieron como consecuencia de la toxicidad del tratamiento. En estos 2 casos no se habían reducido las dosis de tratamiento en ningún ciclo de quimioterapia. Una niña con LMA desarrolló una sepsis fulminante por *Candida* durante la neutropenia tras la primera intensificación con elevadas dosis de arabinósido de citocina (Ara-c). En el estudio necrópsico se encontró in-

filtración leucémica de la médula ósea. La otra paciente diagnosticada de LLA de alto riesgo falleció en aplasia por fallo multiorgánico tras recibir quimioterapia de consolidación con altas dosis de metotrexato y Ara-c.

DISCUSIÓN

La incidencia y características de las leucemias agudas diagnosticadas en nuestro hospital en niños con síndrome de Down coinciden con las descritas en otras series^{3-9,11,15}.

Los niños con síndrome de Down y LMA tienen una mejor evolución de su enfermedad cuando se compara con otros pacientes diagnosticados de LMA. Lange et al⁵ han comunicado una supervivencia del 68% de este grupo de niños frente al 34% en aquellos niños sin síndrome de Down⁵. Algunos autores han sugerido que la diferencia en el pronóstico y la respuesta al tratamiento de las LMA sería consecuencia de la elevada sensibilidad de los blastos portadores de una copia extra del cromosoma 21 a la citarabina^{16,17}.

El principal problema en estas series son los efectos secundarios derivados de la toxicidad de los fármacos empleados, siendo ésta la principal causa de muerte¹⁸. De las dos LMA diagnosticadas en nuestro centro, una niña falleció como consecuencia directa de la toxicidad hematológica de la quimioterapia tras sufrir numerosas complicaciones de tipo infeccioso (neumonías, bacteriemias/sepsis); mientras que la otra se encuentra en la actualidad en remisión de su leucemia, en fase de mantenimiento, tras haberse modificado su tratamiento, reduciendo las dosis de quimioterapia respecto del protocolo empleado habitualmente en nuestro centro.

Por otro lado, el pronóstico de los enfermos con LLA y síndrome de Down es similar o ligeramente peor al de los niños sin síndrome de Down. Esto se debe fundamentalmente a dos motivos. Por un lado, las modificaciones de los protocolos (reducciones de dosis y retrasos) son responsables de fallos en la inducción^{11,15,17,19}; por otro lado, las infecciones que con frecuencia se producen en estos niños, sobre todo tras las altas dosis de metotrexato, aumentan la morbimortalidad en los pacientes que consiguen alcanzar la remisión de su enfermedad^{11,15,17,19}. En nuestra serie, 5 de los 6 niños con LLA están vivos a pesar de las complicaciones graves sufridas durante la quimioterapia, y aunque modificaron sus esquemas de tratamiento en varias ocasiones, en la actualidad todos ellos se encuentran en remisión completa de su enfermedad, siendo la supervivencia superior a los 4 años en cuatro de ellos. Al contrario que lo descrito anteriormente para las leucemias mieloides y la citarabina, los linfoblastos de los niños con síndrome de Down son poco quimiosensibles al metotrexato⁵. Sin embargo, estos enfermos presentan peor tolerancia hematológica y mayor incidencia de complicaciones secundarias a este fármaco que la población sin síndrome de Down⁵. Esto podría deberse a una alteración farmacocinética del metotrexato que produciría

mayores concentraciones medias plasmáticas de este fármaco en niños con síndrome de Down respecto a los controles²⁰.

Otra serie de factores como las cardiopatías congénitas y las alteraciones en la respuesta inmunológica celular y humoral presentes con frecuencia en los niños diagnosticados de síndrome de Down conllevan también una peor tolerancia a los tratamientos^{7,8,18}.

En conclusión, los pacientes afectados de síndrome de Down diagnosticados de leucemia no presentan peor pronóstico que el descrito en otros grupos de niños, aunque precisan un tratamiento individualizado en unidades cualificadas debido a la morbimortalidad asociada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Krivit W, Good RA. Simultaneous occurrence of mongolism and leukemia. *Arch Dis Child* 1957;94:289-93.
2. Robinson LL. Down syndrome and leukemia. *Leukemia* 1992; 6:5-7.
3. Avet-Loiseau H, Mechinaud F, Harousseau JL. Clonal hematologic disorders in Down syndrome. *J Pediatr Hematol/Oncol* 1995;17:19-24.
4. Zipursky A, Poon A, Doyle J. Hematologic and oncologic disorders in Down syndrome. *Down syndrome. Adv Med Care* 1992;93:101.
5. Lange BJ. Blackwell Science Ltd. The management of neoplastic disorders of haematopoiesis in children with Down's syndrome. *Br J Haematol* 2000;112:512-24.
6. Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risks of leukaemia and solid tumors in individuals with Down's syndrome. *Lancet* 2000;335:165-9.
7. Creutzig U, Voormor RJ, Ludwig WD, Niemeyer C, Reinisch I. Myelodysplasia and acute myelogenous leukemia in Down's syndrome. A report of 40 children of the AML-BFM Study group. *Leukemia* 1996;10:1677-86.
8. Lange BJ, Kobrinsky N, Barnard DR, Arthur DC. Distinctive demography, biology, and outcome of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in children with Down syndrome: Children's Cancer Group Studies 2861 and 2891. *Blood* 1998;91:608-15.
9. Watson MS, Carroll AJ, Shuster JJ, Steuber CP, Borowitz MJ, Behm FG, et al. Trisomy 21 in childhood acute lymphoblastic leukemia: A Pediatric Oncology Group study. *Blood* 1993;82: 3098-102.
10. Glomstein A, Gustaffson G, Clausen N, Saarinen-Pihkala UM, Lie SO. Down syndrome and acute leukemia in children: A population based Nordic study (abstract). *Leukemia* 1999;33: 245.
11. Doderlmann M, Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, Gaf N. Down's syndrome in childhood acute lymphoblastic leukemia: Clinical characteristics and treatment outcome in four consecutive BFM trials. *Leukemia* 2000;14:943-4.
12. Panzer-Grümayer RE, Schneider M, Panzer S, Fasching K, Gardner H. Rapid molecular response during early induction chemotherapy predicts a good outcome in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Blood* 2000;95:790-4.
13. Schappe M, Reiter A, Ludwig WD, Harbott J, Zimmermann M, Hiddemann W, et al. Improve outcome in childhood acute lymphoblastic leukaemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: Results of trial ALL- BFM 90. *Blood*. 2000;95:3310-22.

14. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Hiddemann W, Sauter S, Henze G, et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients: Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood* 1994;84:3122-33.
15. Chessells JM, Harrison G, Richards SM, Bailey CC, Hill FG, Gibson BE, et al. Down's syndrome in childhood acute lymphoblastic leukemia: Clinical features and response to treatment. *Arch Dis Child* 2001;85:321-5.
16. Taub JW, Matherly LH, Buck SA, Stout M, Ravindranath Y. Enhanced metabolism of 1-B-D-Arabinofuranosylcytosine in Down syndrome cells: A contributing factor to the superior event free survival of Down syndrome children with acute myeloid leukemia. *Blood* 1996;87:3395-403.
17. Zwaan CM, Kaspers GJ, Piets R, Hälen K. Different drug sensitivity profiles of acute myeloid and lymphoblastic leukemia and normal peripheral blood mononuclear cells in children with and without Down syndrome. *Blood* 2002;99:245-51.
18. Kojima S, Sako K, Hosoi G. An effective chemotherapeutic regimen for acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndrome in children with Down's syndrome. *Leukemia* 2000;14:786-91.
19. Wheeler K, Chessells JM, Bailey CC, Richards SM. Treatment related deaths during induction and in first remission acute lymphoblastic leukaemia: MRC UKALL X. *Arch Dis Child* 1996;74:101-7.
20. Garré ML, Relling MV, Kalwinsky D, Doge R, Crom WR, Abromowitch M, et al. Pharmacokinetics and toxicity of methotrexate in children with Down syndrome and acute lymphocytic leukemia. *J Pediatr* 1987;111:606-12.
21. Viehmann S, Teigler-Schlegel A, Bruch J, Langebrake C, Reinhardt D, Harbott J, et al. Monitoring of minimal residual disease (MRD) by real-time quantitative reverse transcription PCR (RQ-RT-PCR) in childhood acute myeloid leukemia with AML1/ETO rearrangement. *Leukemia* 2003; 17:1130-6.
22. Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, Reinhardt D, Hermann J, Berthold F, et al. Improved treatment results in high-risk pediatric acute myeloid leukemia patients after intensification with high-dose cytarabine and mitoxantrone: Results of Study Acute Myeloid Leukemia-Berlin-Frankfurt-Munster 93. *J Clin Oncol* 2001;19:2705-13.