

Síndrome mieloproliferativo transitorio neonatal en ausencia de síndrome de Down

P. Bastida Vilá, T. Olivé Oliveras, C. Díaz de Heredia Rubio y J.J. Ortega Aramburu

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona. España.

El síndrome mieloproliferativo transitorio o leucemia transitoria neonatal es una entidad que suele asociarse a pacientes afectados de síndrome de Down. Se resuelve de manera espontánea en 4 o 5 meses, salvo en el 25% de los casos en que puede desarrollarse posteriormente una leucemia megacarioblástica aguda, o bien un síndrome mielodisplásico. Rara vez se ha descrito sin anomalías constitucionales y aún menos en gemelos. Se presentan 3 pacientes, fenotípicamente normales, afectados por esta enfermedad. Uno de ellos fue diagnosticado por presentar un síndrome de "blueberry muffin baby". El estudio anatomopatológico de las lesiones cutáneas orientó el diagnóstico. Los otros eran dos trillizas monocoriales. Su hermana bicorial con las dos anteriores no presentó alteraciones hematológicas. En todos se descartó la cromosomopatía constitucional. Sólo recibieron tratamiento de soporte sin quimioterapia. La evolución fue favorable, desapareciendo la blastosis medular y periférica en 4 o 5 meses. Con un período de seguimiento de 18 y 19 meses no han presentado nueva patología hematológica. Se debe ser cauto antes de iniciar la quimioterapia en estos pacientes. Se comenta el diagnóstico diferencial con la leucemia congénita y las implicaciones pronósticas y terapéuticas que conlleva.

Palabras clave:

Síndrome mieloproliferativo transitorio neonatal. Leucemia transitoria neonatal. Leucemia congénita. Síndrome de "blueberry muffin baby". Síndrome de Down.

TRANSIENT NEONATAL MYELOPROLIFERATIVE DISORDER IN THE ABSENCE OF DOWN SYNDROME

Transient neonatal leukemia or transient neonatal myeloproliferative disorder is commonly associated with Down syndrome. It usually resolves spontaneously in 4-5 months. However, 25% of patients will subsequently

develop acute megakaryoblastic leukemia or myelodysplastic syndrome. It has seldom been described without constitutional anomalies and is even less frequent in twins. We present three phenotypically normal patients with this disorder. One of them was diagnosed because he presented blueberry muffin syndrome. Diagnosis was guided by pathological examination of the skin lesions. The other two patients were monochorionic triplets. Their bichorionic sister presented no hematological disorders. Constitutional chromosomal abnormalities were ruled out in all three patients. They received support treatment only without chemotherapy. The clinical course was favorable with disappearance of marrow and peripheral blastosis in 4-5 months. Follow-up of 18 and 19 months has not revealed any hematological disorders. Caution must be exercised before initiating chemotherapy in these patients. We discuss the differential diagnosis with congenital leukemia and the prognostic and therapeutic implications that this entails.

Key words:

Transient neonatal myeloproliferative disorder. Transient neonatal leukemia. Congenital leukemia. Blueberry muffin syndrome. Down syndrome.

INTRODUCCIÓN

La leucemia aguda durante el período neonatal es poco frecuente con una incidencia inferior al 1% de todas las leucemias infantiles. Es la segunda causa de enfermedad oncológica neonatal, siendo el neuroblastoma la primera, y la principal causa de mortalidad asociada a neoplasia en este período¹. Es más frecuente la forma mieloide que la linfoide y suele presentarse con hiperleucocitosis, hepatosplenomegalia, afectación cutánea y de sistema nervioso central (SNC).

El síndrome mieloproliferativo transitorio neonatal o leucemia transitoria neonatal se define como una enfer-

Correspondencia: Dra. P. Bastida Vilá.

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron.
Pº Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: pbastida@vhebron.net

Recibido en febrero de 2004.

Aceptado para su publicación en septiembre de 2004.

medad congénita, con blastosis en período neonatal, en niños con síndrome de Down que se resuelve de forma espontánea². Ocasionalmente se ha descrito en recién nacidos fenotípicamente normales, algunos de ellos con mosaicismos para la trisomía 21. Otros tienen alteraciones cromosómicas que únicamente afectan a las células blásticas y desaparecen al entrar en remisión³. Inicialmente es indistinguible de la leucemia neonatal y la morbimortalidad acompañante puede ser elevada. Sólo la evolución clínica establece el diagnóstico diferencial de manera definitiva. Se presentan 3 pacientes afectados de esta patología y se comentan las implicaciones en cuanto al pronóstico y tratamiento.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Caso 1

Niña de 24 días de vida que acudió por haber presentado en los primeros días de vida un síndrome de "blueberry muffin baby". Correspondía a una primera gestación de 41 semanas que cursó sin incidencias. El peso de nacimiento fue de 3.600 g y las serologías maternas habían sido negativas. El estudio anatomopatológico de las lesiones cutáneas informó de la existencia de un infiltrado uniforme, que afectaba difusamente a la dermis superficial y profunda (fig. 1), por células de núcleo arriñonado e indentado con cromatina fina y ausencia de nucléolos; el citoplasma era escaso y de límites mal definidos. El estudio inmunohistoquímico demostró intensa positividad para lisozima y algo menos para CD117. Algunas células mostraban también expresión de CD68 y HLA-DR. Los marcadores de Langerhans CD1a y S100, los linfoides CD79a, CD7, CD3 y TdT y los mieloides CD56 y mieloperoxidasa fueron todos negativos. En la exploración física no se observaron manifestaciones hemorrágicas ni hepatosplenomegalia ni características de síndrome de Down. Persistía una lesión cutánea de 1 cm de diámetro, de coloración vinosa, residual del exantema previo. En el hemograma los leucocitos eran de $6,7 \cdot 10^9/l$ con una neutropenia de $1,1 \cdot 10^9/l$, el 94% eran linfocitos de aspecto maduro con amplio citoplasma basófilo y el 6%, monocitos. La hemoglobina era de 17 g/dl y las plaquetas de $293 \cdot 10^9/l$. En médula ósea a microscopía óptica se observó una infiltración del 32% por células de aspecto inmaduro, grandes, con núcleo arriñonado y citoplasma amplio agranular con alguna vacuola, de aspecto monocitoide. La tinción de peroxidasa fue negativa y la de butirato esterasas positiva en el 100% de las células blásticas. Por citometría de flujo se detectó una celularidad monocitaria inmadura del 39% positiva para CD11b, CD135, CD64, HLA-DR, CD65, CD33 y CD15. El estudio citogenético mostró un cariotipo 46XX en 20 metafases y la investigación de la reorganización del gen *MLL* fue negativa en 200 núcleos analizados. Se consideró que la paciente presentaba bien una leucemia mono-

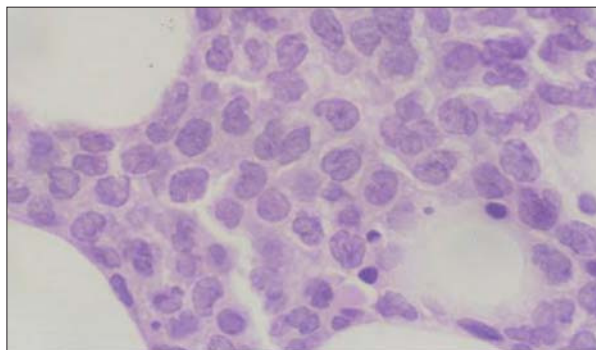


Figura 1. Infiltrado que afecta a la dermis superficial y profunda respetando epidermis. Población celular uniforme de núcleo arriñonado e indentado con cromatina fina y ausencia de nucléolos. El citoplasma es escaso y de límites mal definidos.

blástica congénita o bien un síndrome mieloproliferativo transitorio neonatal. Ante la posibilidad de que se tratara del segundo diagnóstico, se mantuvo en observación con controles hematológicos periódicos. La neutropenia se hizo más acentuada con cifras mínimas de $0,160 \cdot 10^9/l$ y se instauró una intensa anemia de 6 g/dl que precisó transfusión de concentrado de hematíes (tabla 1). A los 2 meses de vida se repitió el aspirado medular y se obtuvo una celularidad abundante con una infiltración leucémica del 52% de morfología similar al diagnóstico inicial. Como complicaciones infecciosas durante este período presentó otitis y gastroenteritis que respondieron bien al tratamiento administrado. Posteriormente, y de forma progresiva, fueron mejorando las alteraciones hematológicas alcanzando cifras prácticamente normales a los 5 meses de vida. El estudio citológico e inmunológico realizado en médula ósea demostró la desaparición de la celularidad blástica observada anteriormente. Con un seguimiento de 18 meses no se ha observado nueva enfermedad hematológica.

Casos 2 y 3

Dos niñas de 24 h de vida fueron remitidas desde el servicio de neonatología por leucocitosis y células blásticas en sangre periférica. Eran la primera y segunda trillizas de 1.370 y 1.110 g, respectivamente, fruto de una segunda gestación de 30 semanas, bicorial y triamniótica, que había cursado con transfusión fetofetal entre estas dos hermanas monocoriales. Se había practicado fotocoagulación con láser de las anastomosis placentarias a las 22 semanas de gestación. El estudio de cariotipo por amniocentesis fue de 46XX en los tres fetos. Las serologías maternas a lúes, hepatitis, toxoplasma y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fueron negativas. El parto fue por cesárea por dinámica uterina espontánea. Las 2 pacientes presentaron enfermedad de membrana hialina y precisaron ventilación mecánica. Los hemocultivos

TABLA 1. Evolución de las cifras hematológicas de las 3 pacientes

	Al diagnóstico	A los 3 meses	A los 6 meses	A los 12 meses
Leucocitos totales ($10^9/l$)				
Caso 1	6,7	6,4	10	7,8
Caso 2	12	22,8	5,9	8,2
Caso 3	21	3,9	5,8	6,4
Hemoglobina (g/dl)				
Caso 1	17	6,4	11	12,6
Caso 2	14	13,8	10	13,1
Caso 3	12,8	6,4	8,8	12
Plaquetas ($10^9/l$)				
Caso 1	293	410	393	331
Caso 2	58	22	101	284
Caso 3	179	17	78	239
Blastosis periférica (%)				
Caso 1	–	–	–	–
Caso 2	44	1,5	–	–
Caso 3	50	3	–	–
Polimorfonucleares ($10^9/l$)				
Caso 1	1,1	0,160	2	2
Caso 2	2	1,3	1,6	2,7
Caso 3	4	0,6	2	3

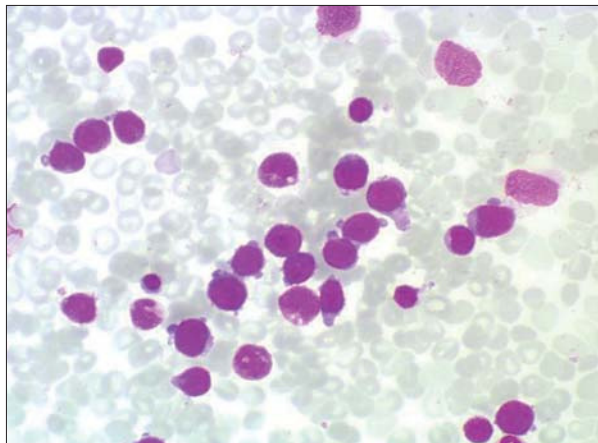


Figura 2. Infiltrado medular de un 71 % por células inmaduras de tamaño mediano, cromatina laxa escasos nucleolos, abundante clastosis y citoplasma basófilo muy escaso.

y cultivos de líquido cefalorraquídeo (LCR) fueron negativos. El grupo sanguíneo era O Rh+ en ambas. En la exploración a las 24 h de vida se observó hepatosplenomegalia y máculas papulosas cutáneas.

El hemograma de la primera trilliza fue el siguiente: leucocitos, $12 \times 10^9/l$, de los cuales el 44% eran células blásticas; hemoglobina, 14 g/dl, y plaquetas, $54 \times 10^9/l$. En el aspirado de médula ósea de cresta tibial anterior se observó una celularidad abundante con una infiltración del 71% por células blásticas (fig. 2) de tamaño mediano, cromatina laxa, escasos nucleolos, abundante clastosis y citoplasma basófilo muy escaso. La tinción de

peroxidasa fue negativa y en el estudio inmunohematológico se obtuvo positividad para CD34 (33%), HLA-DR (17%), CD56 (21%), CD11b (37%) y CD45 (100%). Había una positividad más débil para CD13 y CD33. El estudio citogenético en médula ósea después de cultivo de 24 h mediante técnica de bandas G mostró la existencia de trisomía 21 en 20 metafases analizadas y por fluorescencia e hibridación *in situ* se confirmó la existencia de una señal extra del gen *AML1* en 150 metafases analizadas. Al mismo tiempo, el estudio cromosómico en linfocitos de sangre periférica ayudó a descartar la cromosopatía constitucional, ya que todas las metafases analizadas presentaban un cariotipo 46XX. Se realizó estudio anatomopatológico de las lesiones cutáneas en el que se observó la presencia de una infiltración de aspecto blástico. La segunda trilliza, monocorial con la comentada anteriormente, presentaba alteraciones hematológicas similares. Los resultados de los estudios citológicos, inmunológicos y citogenéticos eran también de las mismas características, con una infiltración medular y periférica al diagnóstico del 50% (tabla 1).

Ante la grave afectación del estado general, la inmadurez, la enfermedad respiratoria y la posibilidad de que se tratara de una forma transitoria, se consideró contraindicada la administración de quimioterapia. Se mantuvieron en observación, recibiendo únicamente ventilación mecánica, antibióticos y soporte transfusional. La blastosis periférica fue disminuyendo, al mismo tiempo que las lesiones cutáneas, la hepatosplenomegalia y las necesidades transfusionales. A los 2 meses de vida se repitió el estudio citológico y citogenético en médula ósea que demostró con ambas técnicas la desaparición de la pobla-

ción clonal existente anteriormente. En la actualidad, después de un seguimiento de 19 meses no han presentado nueva patología hematológica.

La tercera trilliza, bicorial con las dos anteriores, no presentó alteraciones hematológicas.

DISCUSIÓN

Las características clinicobiológicas de la leucemia congénita difieren significativamente de las del resto de leucemias infantiles. El predominio de las formas mielomonocíticas es bien conocido. Las alteraciones cromosómicas afectan en el 50% a la región 11q23, con translocaciones (4;11) o bien (11;19). Hay una elevada frecuencia de coexpresión de marcadores mieloides y linfoides, que indica la afectación de precursores hematopoyéticos muy indiferenciados. El pronóstico es infausto, con unas tasas de supervivencia inferiores al 30% en la mayoría de las series publicadas², si bien se han descrito casos de remisiones espontáneas⁴. Las lesiones cutáneas son frecuentes y a menudo constituyen el signo guía; preceden en el 7% de los casos a la afectación medular y la biopsia cutánea puede indicar el diagnóstico. Pueden estar constituidas por nódulos subcutáneos o máculas papulosas azuladas dando el aspecto de "blueberry muffin baby"^{5,6}. Hay que realizar el diagnóstico diferencial con otras entidades como infecciones virales intrauterinas, histiocitosis, neuroblastoma u otras alteraciones hematológicas (hematopoyesis dérmica). Así, en nuestro primer paciente el estudio anatomopatológico de las lesiones cutáneas orientaba a una leucemia monoblástica y fue el motivo de consulta.

Es de todos conocido que los pacientes con síndrome de Down presentan una mayor predisposición a padecer leucemias mieloides agudas durante el primer año de la vida. Tienen diferenciación megacarioblástica y a menudo van precedidas de un síndrome mieloproliferativo transitorio. Recientemente se ha descrito que existen mutaciones a nivel del factor de transcripción *GATA1* que pueden ser importantes en cuanto a la leucemogénesis en estos enfermos⁷.

El síndrome mieloproliferativo transitorio o leucemia transitoria neonatal, como prefieren denominarla algunos autores⁸, se observa en el 10% de los niños con síndrome de Down. Cursa con blastosis medular y periférica de naturaleza clonal, hepatosplenomegalia y lesiones cutáneas. Inicialmente tiene una morbimortalidad elevada y es indistinguible de la leucemia congénita⁹. Remite de forma natural en semanas o meses, salvo entre el 25 y el 30% de los casos en que evoluciona posteriormente a una leucemia aguda (LAM-M7) o un síndrome mielodisplásico, con un intervalo de normalidad de hasta 3 años de duración¹⁰. La búsqueda de criterios para diferenciar la leucemia congénita del síndrome mieloproliferativo transitorio hasta la actualidad ha sido infructuosa y sólo la evolución clínica es definitiva, como ocurrió en nuestros tres enfermos. Hayashi et al¹¹ señalaron que los rasgos di-

ferenciales en la leucemia transitoria eran: hemoglobina normal, plaquetas normales o ligeramente disminuidas, hiperleucocitosis y menor porcentaje de células blásticas en médula ósea que en sangre periférica¹¹. Típicamente desarrollan lesiones cutáneas al nacimiento o en la primera semana de la vida, la leucocitosis puede ser mayor de $100 \times 10^9/l$ y las células leucémicas en médula ósea tienen las mismas características que las halladas en las lesiones cutáneas¹. Es imprescindible realizar el diagnóstico diferencial con entidades que puedan causar reacciones leucemoides en respuesta a infecciones, anemias hemolíticas o hipoxia.

Este síndrome raramente se ha descrito en pacientes fenotípicamente normales¹². En estos casos se suele observar mosaicismos de la trisomía 21¹³ o alteraciones cromosómicas limitadas a las células blásticas como marcadores de clonalidad, que desaparecen con la resolución del cuadro hematológico¹⁴, como ocurrió en nuestros últimos 2 casos. Se recuperan en semanas o meses sin quimioterapia, pero se ha descrito la aparición posterior de leucemias mieloides. En una reciente revisión de 10 pacientes afectados de síndrome mieloproliferativo transitorio y mosaicismo para cromosoma 21, nueve sobrevivieron, pero dos habían desarrollado una leucemia megacarioblástica al año y a los 2 años, respectivamente¹.

Nuestros dos últimos pacientes presentaban trisomía 21 limitada a la clona leucémica y una señal extra del gen *AML1* según técnica de FISH (hibridación *in situ* con fluorescencia). Se descartó la cromosopatía constitucional estudiando al mismo tiempo los linfocitos de sangre periférica. Eran trillizas monocoriales y la tercera trilliza, bicorial con las dos anteriores, no presentó alteraciones hematológicas. Es bien conocida la existencia de leucemia compartida en gemelos¹⁵⁻¹⁷. La hipótesis causal es el inicio intrauterino en uno de ellos y la diseminación de la clona leucémica a través de anastomosis vasculares en una placenta monocoriónica. Habitualmente existe un intervalo de tiempo entre ambos diagnósticos y casi nunca se diagnostican en período neonatal inmediato. Se podría decir que en nuestros últimos 2 casos hubo el mismo mecanismo de transferencia placentaria entre las dos trillizas monocoriales en forma de síndrome mieloproliferativo transitorio neonatal. La ausencia de colonización leucémica en la tercera trilliza, bicorial con las dos anteriores, confirmaría esta hipótesis.

En conclusión, la leucemia transitoria neonatal es posible en pacientes no afectados por el síndrome de Down, las lesiones cutáneas pueden ser el signo guía y la transferencia placentaria también ocurre en esta enfermedad.

En cuanto al mecanismo de remisión espontánea en estos enfermos se han postulado tres hipótesis: la primera contempla la posibilidad de que no se trate de una verdadera leucemia, sino de una proliferación mieloide transitoria; la segunda que la carga tumoral sea eliminada por

el sistema inmunológico del paciente, y la tercera que las células leucémicas representan una clona mioide procedente de una célula progenitora con capacidad proliferativa aumentada durante un tiempo limitado, que si luego interviene algún otro factor desarrollaría una verdadera leucemia⁴. Son necesarios estudios más completos para sacar conclusiones definitivas.

Se recomienda que los recién nacidos diagnosticados de leucemia congénita, ante la posibilidad de remisión espontánea, reciban inicialmente tratamiento de soporte, y que se reserve la quimioterapia para los casos de franca progresión de la enfermedad. Es necesario mantener controles hematológicos periódicos hasta un mínimo de 3 años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Isaacs H Jr. Fetal and neonatal leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:348-61.
2. Bresters D, Reus A, Veerman A, Van Wering E, Does-van den Berg A, Kaspers G. Congenital leukaemia: The Dutch experience and review of the literature. *Br J Haematol* 2002;117: 513-24.
3. Polski JM, Galambos C, Gale G, Dunphy C, Evans L, Batanian J. Acute megakaryoblastic leukemia after transient myeloproliferative disorder with clonal karyotype evolution in a phenotypically normal neonate. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:50-4.
4. Dinulos J, Hawkins D, Clark B, Francis J. Spontaneous remission of congenital leukaemia. *J Pediatr* 1997;131:300-3.
5. Rybojad M, Bredoux H, Vignon-Pennamen MD, Prigent F, Morel P, Bourrat E. Neonatal monoblastic leukaemia revealed by transitory specific skin lesions. *Ann Dermatol Venereol* 1999; 126:157-9.
6. Zenon C, Bouffieux B, Loui J. "Blueberry Muffin Baby". *Ann Dermatol Venereol* 1998;125:199-201.
7. Hitzler J, Cheung J, Li Y, Scherer S, Zipursky A. *GATA1* mutations in transient leukaemia and acute megakaryoblastic leukaemia of Down syndrome. *Blood* 2003;101:4301-4.
8. Al-Kasim F, Doyle JJ, Massey GV, Weinstein HJ, Zipursky A. Incidence and treatment of potentially lethal diseases in transient leukaemia of Down syndrome: Pediatric Oncology Group Study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:9-13.
9. Litz CE, Davies S, Brunning RD, Kueck B, Parkin JL, Gajl Peczalska K, et al. Acute leukemia and transient myeloproliferative disorder associated with Down syndrome: Morphologic, immunophenotypic and cytogenetic manifestations. *Leukemia* 1995;9:1432-9.
10. Zipursky A, Brown E, Christensen H, Sutherland R, Doyle J. Leukemia and/or myeloproliferative syndrome in neonates with Down syndrome. *Semin Perinatol* 1997;21:97-101.
11. Hayashi Y, Eguchi M, Sugita K, Nakazawa S, Sato T, Kojimas S, et al. Cytogenetic findings and clinical features in acute leukemia and transient myeloproliferative disorder in Down's syndrome. *Blood* 1988;72:15-23.
12. Brisette MD, Duval-Arnould BJ, Gordon BG, Cotelingam JD. Acute megakaryoblastic leukaemia following transient myeloproliferative disorder in a patient without Down syndrome. *Am J Hematol* 1994;47:316-9.
13. Wolfe L, Weinstein H, Ferry J. Case 19-2003: Five-day-old girl with leukocytosis and a worsening rash from birth. *N Engl J Med* 2003;348:2557-66.
14. Ridgway D, Benda G, Magenis E, Allen L, Segal G, Brazier R, et al. Transient myeloproliferative disorder of the Down type in the normal newborn. *AJDC* 1990;144:1117-9.
15. Greaves M, Maia AT, Wiemels J, Ford A. Leukemia in twins: Lessons in natural history. *Blood* 2003;102:2321-33.
16. Maia AT, Ford A, Jalali R, Hrrison C, Taylor G, Eden O, et al. Molecular tracking of leukemogenesis in a triplet pregnancy. *Blood* 2001;98:478-82.
17. Mora J, Dobrenis A, Bussel J, Aledo A. Spontaneous remission of congenital acute nonlymphoblastic leukemia with normal karyotype in twins. *Med Pediatr Oncol* 2000;35:110-3.