



ORIGINAL BREVE

Transformación de síndrome mielodisplásico a leucemia linfoblástica aguda: 2 casos nuevos

M. Guillén^{a,*}, L. Madero^a, L. Parra^b, C. Hernández^a, B. Herrero^a, F. Carceller^a, A. Lassaletta^a y J. Sevilla^a

^a Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

^b Hospital La Moraleja, Madrid, España

Recibido el 19 de julio de 2012; aceptado el 3 de octubre de 2012

Disponible en Internet el 21 de noviembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Síndrome mielodisplásico;
Citopenia refractaria;
Anemia refractaria con exceso de blastos;
Leucemia mieloblástica aguda;
Leucemia linfoblástica aguda

KEYWORDS

Myelodysplastic syndromes;
Refractory cytopenia;
Refractory anemia with excess of blasts;
Acute myeloid leukemia;
Acute lymphoblastic leukemia

Resumen Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son desórdenes clonales de las células hematópoyéticas, con riesgo variable de transformación a leucemia mieloblástica aguda. La evolución a leucemia linfoblástica aguda (LLA) es extremadamente rara, con muy pocos casos pediátricos. Este artículo describe 2 nuevos casos de SMD que progresaron a LLA, junto a una revisión de la literatura, observando un pronóstico similar a los adultos.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Transformation of myelodysplastic syndrome to acute lymphoblastic leukemia: 2 new cases

Abstract Myelodysplastic syndromes (MDS) are clonal disorders of hematopoietic stem cells, with a variable risk of transformation to acute myeloid leukemia. Progression into acute lymphoblastic leukemia (ALL) is an extremely rare event, with very few cases published in children. In this report, we describe two cases of myelodysplastic syndromes that progressed to ALL. Moreover, we review previously reported cases of MDS transformation to acute lymphoblastic leukemia in the pediatric population whose prognosis seems to be similar to that for adults.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maria.guillen@salud.madrid.org (M. Guillén).

Introducción

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) representan una hemopatía clonal mielóide con gran variedad de presentaciones. Los principales problemas clínicos son derivados de las citopenias y la posibilidad de transformación a LMA en un 30% de los casos. La progresión a LLA es muy rara, con muy pocos casos pediátricos publicados. Presentamos 2 casos diagnosticados inicialmente de SMD: niña de 5 años con AREB y niño de 2 años con CR y trisomía 8, que desarrollaron una LLA-B común.

Caso 1

Niño de 2 años que acude a urgencias por fiebre de 5 días de duración. Exploración física (EF): adenopatías laterocervicales 25 mm. Analítica de sangre (AS): hemoglobina 9,7 g/dl, leucocitos $3,3 \times 10^9/l$ (neutrófilos $0,063 \times 10^9/l$, linfocitos $3,06 \times 10^9/l$, monocitos $0,12 \times 10^9/l$) y plaquetas $479 \times 10^9/l$. Extensión de sangre periférica: no blastos. Biopsia de médula ósea (BMO): hipocelularidad marcada, serie blanca y roja menor del 5%. Estudio citogenético: trisomía cromosoma 8 (trisomía 8), única alteración de 20 metafases analizadas. Serologías y hemocultivos negativos. Con el diagnóstico de fiebre neutropénica, inicia tratamiento antibiótico por vía intravenosa, mejorando la sintomatología.

Al mes consulta por fiebre y bicitopenia (neutropenia y anemia). EF: inespecífica. AS: hemoglobina 6,1 g/dl, leucocitos $6,1 \times 10^9/l$ (neutrófilos $0,061 \times 10^9/l$), plaquetas $528 \times 10^9/l$. BMO: blastos 5%. Estudio citogenético: confirma trisomía 8. Resto de los parámetros, normales. Se diagnostica de SMD: CR con trisomía 8, pautando tratamiento antibiótico intravenoso para su fiebre neutropénica.

Tres meses después consulta por pancitopenia. EF: adenopatías laterocervicales, inguinales y submandibulares; esplenomegalia. AS: hemoglobina 8,4 g/dl, leucocitos $3 \times 10^9/l$ (neutrófilos 0, linfocitos $2,97 \times 10^9/l$), plaquetas $22 \times 10^9/l$; bioquímica normal. BMO: 30% blastos mieloperoxidasa-, disminución de megacariocitos, eritrocitos y maduración mielóide. Inmunofenotipo: blastos TdT+, CD10+; marcadores mieloides-, células T-. Con el diagnóstico final de LLA-B, se inicia el protocolo estándar para LLA-B según PHETEMA BR/2001. Actualmente, está libre de enfermedad al año de haber finalizado el tratamiento.

Caso 2

Niña de 5 años que consulta en urgencias por fiebre de 3 semanas de duración y pancitopenia. Inicialmente diagnosticada de otitis media, que no mejoraba con antibioterapia. EF: normal. AS: hemoglobina 7,6 g/dl, leucocitos $1,8 \times 10^9/l$ (neutrófilos $0,53 \times 10^9/l$, linfocitos $0,49 \times 10^9/l$, monocitos $0,1 \times 10^9/l$), plaquetas $76 \times 10^9/l$. Extensión de sangre periférica: no blastos. Aspirado de médula ósea (AMO): hipocelular, serie mielóide (24%), linfóide (54%) y roja (15%), con severa anisocitosis y ovalocitosis; ausencia de megacariocitos, algunos histiocitos con signos de hemofagocitosis y 7% blastos. BMO: alteración de la celularidad, disminución de maduración mielóide, células blásticas de localización atípica, mieloperoxidasa+, megacariocitos displásicos, lobulados e hiperromáticos, fibrosis medular y aumento de

Tabla 1 Clasificación de los síndromes mielodisplásicos y los desórdenes mielodisplásicos/mieloproliferativos en la infancia

Desórdenes mielodisplásicos/mieloproliferativos
Leucemia mielomonocítica juvenil
Leucemia mielomonocítica crónica, solo secundaria
Leucemia mielóide crónica BCR-ABL negativo (LMC Ph)
Síndromes mielodisplásicos
Citopenia refractaria: SP blastos 2-19% o MO blastos 5-19%
Anemia refractaria con exceso de blastos: SP blastos 2-19% o MO blastos 5-19%
AREB en transformación: SP o MO blastos 20-29%
MO: médula ósea; SP: sangre periférica.

eritrocitos algunos con localización inusual. Inmunofenotipo: blastos CD20+, CD3+, CD34+. Estudio citogenético y de roturas cromosómicas: normal. Serologías: parvovirus B19 IgG+.

Se diagnostica de SMD: AREB, iniciando tratamiento antibiótico por vía intravenosa por fiebre neutropénica, cediendo a la semana. Durante el ingreso recibió un concentrado de hematíes.

Dos meses después consulta por neutropenia. AS: hemoglobina 11 g/dl, leucocitos $2,8 \times 10^9/l$ (neutrófilos $0,47 \times 10^9/l$, linfocitos $0,141 \times 10^9/l$, monocitos $0,02 \times 10^9/l$), plaquetas $233 \times 10^9/l$; bioquímica normal. BMO: hipocelular e hipoplásica, serie mielóide (19%), linfóide (15%), roja (8%) y 58% blastos, mieloperoxidasa-. Inmunofenotipo: blastos TdT+, CD79a+, CD10+, CD20+, CD19+, CD34+; marcadores mieloides-, células T-. Con el diagnóstico final de LLA-B común CALLA, inicia el protocolo estándar para LLA-B según PHETEMA BR/2001. Actualmente, se mantiene en remisión completa (RC) tras 5 años de haber finalizado el tratamiento.

Discusión

Los SMD representan un 4% de las hemopatías malignas en menores de 14 años, con una incidencia anual 1,8 por millón¹⁻³. La evolución es muy variable, siendo el trasplante de progenitores hematopoyéticos el único tratamiento capaz de conseguir la curación en un 60%³⁻⁵.

La primera clasificación de los SMD fue en 1982 por el Grupo Francés-Americano-Británico. En el 2000, la Organización Mundial de la Salud, publicó una nueva clasificación, adaptada posteriormente a la población pediátrica^{2,6,7} (tabla 1).

La CR es el subtipo más frecuente en la infancia. Debutan con síntomas relacionados con su pancitopenia: anemia, infecciones y tendencia al sangrado. A diferencia de los adultos, son más frecuentes la neutropenia y la trombopenia. A la exploración suelen estar ausentes las adenopatías y la hepatoesplenomegalia, aunque pueden presentar alteraciones congénitas en diferentes órganos². Nuestros pacientes fueron inicialmente diagnosticados de fiebre neutropénica secundaria a infección, teniendo uno de ellos esplenomegalia.

Tabla 2 Resumen de todos los casos revisados de la literatura de SMD transformados a LLA en la infancia

Ref.	Edad de transformación (años)	Sexo	Tiempo de transformación (meses)	Tipo SMD	Fenotipo	Citogenética LLA	Respuesta al tratamiento (meses)
1	9	M	21	AR	Célula-B	Normal	ND
2	3	M	4	AREB	Célula-B	Monosomía 17 y 20, cromosoma en anillo 11 con deleción (q23) y cromosoma dicéntrico derivativo 12	Fallecido por neumonía por CMV y EICH después de trasplante de MO de donante no emparentado
3	3	ND	1	AREB	LLA	ND	Fallecido durante inducción 3 meses
3	3	ND	2	AR	LLA	ND	Vivo 19 meses
3	4	ND	2	AREB	LLA	ND	Vivo 26 meses
4	5 meses	M	5	LMMJ	Célula-B	Normal	Vivo 36 meses
5	4	M	ND	AREB	LLA	46XY, 5q-	Vivo 18 meses
6	5	F	4	LMMJ	Célula-B	ND	Vivo 18 meses
7	4 meses	M	98	LMMJ	Célula-T	Normal	Fallecido día +120 postrasplante
8	8 meses	M	36	LMMJ	Célula-B	Monosomía 7, 43-44XY	Fallecido por EICH y septicemia 42 meses después del diagnóstico
9	2 meses	ND	29	LMMJ	Célula-B	Monosomía 7, 45XY,-7, 46XY, deleción 7	Fallecido a los 36 meses
10	3 y 6 meses	M	5	CR	Célula-T	Normal	Fallecido durante el tratamiento 8 meses
*	2	M	3	CR	Célula-B	Trisomía 8	Vivo 18 meses
*	5	F	2	AREB	Célula-B	Normal	Vivo 60 meses

AR: anemia refractaria; AREB: AR con exceso de blastos; célula-B: línea célula B; CMV: citomegalovirus; CR: citopenia refractaria; EICH: enfermedad injerto contra huésped; F: femenino; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMMJ: leucemia mielomonocítica juvenil; M: masculino; MO: médula ósea; ND: no descrito; SMD: síndrome mielodisplásico.

* Nuestra serie.

Ante la sospecha de SMD, se debe estudiar cuidadosamente la MO: aspirado y biopsia. Cuando hay < 5% blastos en MO es importante el diagnóstico diferencial con infecciones, desórdenes metabólicos o déficits nutricionales, porque en todos puede existir displasia de células hematopoyéticas, que se confirmará con la evolución clínica. La anamnesis, la exploración física, las pruebas de imagen y los estudios moleculares nos ayudan a descartar enfermedades congénitas de MO como anemia de Fanconi, disqueratosis congénita y síndrome Shwachman-Diamond, entre otras.

La transformación de SMD a LLA ha sido descrita en 12 pacientes⁸⁻¹⁶, aportando nosotros 2 más (tabla 2). Analizando todos los casos: tiempo medio de progresión 15 meses (extremos: 1-98), edad media en el momento de transformación 3 años y la mayoría son niños. No hay alteraciones citogenéticas que predispongan la transformación. De los SMD, el más común es la AREB, 43% (6/14); la LMMJ, 36% (5/14), la AR, 14% (2/14), y solo una CR (tabla 3). En la literatura revisada y en nuestra experiencia, los blastos linfoides responden sorprendentemente bien al tratamiento estándar de LLA-B¹⁰⁻¹³. Siete de 14 pacientes (50%) alcanzaron RC, media de duración 14 meses (extremos: 18-60). Dos

murieron durante el tratamiento. Ocho desarrollaron LLA-B y 2 LLA-T. El resto no fue descrito.

La transformación de SMD a LLA en adultos se describe en 34 pacientes¹⁷⁻²⁰. Al compararla con la población pediátrica, el tiempo medio de progresión es similar (15 meses niños vs. 16 adultos); en ambos, la mayoría fueron varones, es más común la AREB, seguida de LMMJ en niños y de AR en adultos, y la transformación más frecuente es línea celular B. Alcanzaron RC tras tratamiento 9/22 adultos (40%), vs. 7/14 niños (50%), por lo que podríamos decir que la población pediátrica tiene discretamente un pronóstico mejor que los adultos (tabla 4).

Tabla 3 SMD subtipos más frecuentes que evolucionan a LLA en la población pediátrica

	AREB (%)	LMMJ (%)	AR (%)	CR (%)
SMD/LLA (n=4)	6	5	2	1

AR: anemia refractaria; AREB: AR con exceso de blastos; CR: citopenia refractaria; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMMJ: leucemia mielomonocítica juvenil; SMD: síndrome mielodisplásico.

Tabla 4 Transformación linfoide de SMD: adultos vs. niños

	Edad de transformación (años)	Tiempo de transformación (meses)	Tipo SMD	Fenotipo	Respuesta al tratamiento (RC)
Adultos (n = 34)	64	16 (2-50)	1.º AREB 2.º AR 3.º ARSA 4.º LMMC	Célula-B	40%
Niños (n = 14)	3	15 (1-98)	1.º AREB 2.º LMMJ 3.º AR 4.º CR	Célula-B	50%

AR: anemia refractaria; AREB: AR con exceso de blastos; ARSA: AR con sideroblastos en anillo; CR: citopenia refractaria; LMMC: leucemia mielomonocítica crónica; LMMJ: leucemia mielomonocítica juvenil; RC: remisión completa.

Los SMD son considerados por algunos autores como un estado preleucémico, siendo en ocasiones un intermedio para el desarrollo de una LMA y rara vez LLA. La progresión hacia línea linfoide refuerza la hipótesis del origen pluripotencial de las células hematopoyéticas y la posibilidad del precursor común mielóide y linfoide^{4,8,17}. Existen varios estudios sobre los factores que influyen en la progresión de los SMD hacia LLA^{17,20}. Disperati et al. sugieren factores intrínsecos y extrínsecos, que bloquean la expresión linfoide de la célula diana; además, refieren que los pacientes con SMD podrían tener alteraciones específicas en la linfopoyesis que originarían una disminución de células diana e incluso su ausencia¹⁷. Actualmente, el mecanismo de transformación linfoide no está entendido y sigue siendo investigado.

Las alteraciones citogenéticas pueden ser importantes para confirmar el diagnóstico en los SMD. Göhring et al. consideran la monosomía 7 la aberración citogenética más común en la infancia, encontrándose en el 25% de los pacientes con SMD, seguida de la trisomía 8 y la trisomía 21. El Grupo europeo de trabajo de SMD en la infancia (*European Working Group of MDS in Childhood*) realizó un estudio prospectivo donde más de la mitad de las CR tenían un cariotipo normal, seguido de monosomía y trisomía 8. Nosotros presentamos un caso de CR y trisomía 8 que desarrolló LLA-B. Niemeyer et al. consideran que el cariotipo es el factor más importante para predecir la progresión y la supervivencia; además, refieren que los pacientes con trisomía 8 presentan un curso más estable de la enfermedad. Aunque las alteraciones cromosómicas no inician la transformación de la enfermedad, probablemente están involucradas en la progresión^{2,4}.

En resumen, los SMD representan una hemopatía clonal mielóide con gran variedad de presentaciones. La transformación de SMD en LLA es muy rara, con muy pocos casos publicados. Observamos que los blastos linfoides responden sorprendentemente bien al tratamiento estándar de LLA-B, siendo el pronóstico discretamente mejor que en adultos. Los cambios citogenéticos que predisponen a desarrollar un SMD, así como el mecanismo de transformación linfoide, son todavía desconocidos. Debido a la rareza de la transformación del SMD en LLA, son necesarios estudios multicéntricos para aclarar la patogénesis de estos desórdenes y ayudar a mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Maschan AA, Khachatryan LA, Solopova GG, Ossipova EY, Baidun LV, Dmitrieva SV, et al. Development of T-cell acute lymphoblastic leukemia in a patients in very long lasting complete remission of juvenile myelomonocytic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011;33:e32-4.
- Niemeyer CM, Baumann I. Myelodysplastic syndrome in children and adolescents. *Semin Hematol.* 2008;45:60-70.
- Lasky J, Sakamoto KM. Topics in pediatric leukemia: myelodysplastic and myeloproliferative disorders of childhood. *Med Gen Med.* 2005;1:1.
- Hasle H, Niemeyer CM. Advances in the prognostication and management of advanced MDS in children. *Br J Haematol.* 2011;154:185-95.
- Steensma DP. Novel therapies for myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2010;24:423-41.
- Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposal revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-America-British (FAB) Cooperative Group. *Ann Intern Med.* 1985;103:620-5.
- Brunning RD, Orazi A, Germing U. Myelodysplastic syndromes/neoplasms overview. En: Steven H, Swerdlow E, Campo E, editores. WHO (World Health Organization) classification of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: IARC (International Agency for Research of Canon); 2008. p. 87-104.
- Goel R, Kumar R, Bakhshi S. Transformation of childhood MDS refractory anemia to acute lymphoblastic leukaemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007;29:725-7.
- Rosbach HC, Sutcliffe MJ, Chamizo W, Haag MM, Grana NH, Washington KR, et al. Pre-B acute lymphoblastic leukaemia in a 3 year-old boy with pre-acute myelogenous leukaemia myelodysplastic syndrome: cytogenetic evidence of common early progenitor cell ontogeny. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1998;20:347-52.
- Lopes LF, Lorand-Metze I. Childhood myelodysplastic syndromes in a Brazilian population. *Pediatr Hematol Oncol.* 1999;16:347-53.
- Yamamoto M, Nakagawa M, Ichimura N, Ohtsuki F, Ohtsuka Y, Tsujino Y, et al. Lymphoblastic transformation of chronic myelomonocytic leukaemia in an infant. *Am Hematol.* 1996;52:212-4.

12. Bader-Meunier B, Miélot F, Tchernia G, Buisine J, Delsol G, Duchayne E, et al. Myelodysplastic syndromes in childhood: report of 49 patients from French multicentre study. *Br J Haematol.* 1996;92:344–50.
13. Gupta V, Bathia B. Transformation of myelodysplastic syndrome to acute lymphoblastic leukaemia in a child. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2010;26:111–3.
14. Scrideli CA, Razera M, Rogatto SR, Valera ET, Defavery R, Tone LG. B lineage acute lymphoblastic leukaemia transformation in a child with juvenile myelomonocytic leukaemia, type 1 neurofibromatosis and monosomy of chromosome 7: possible implications in the leukemogenesis. *Leuk Res.* 2003;27:371–4.
15. Lau RC, Squire J, Brisson L, Kamel-reid S, Grunberger T, Dubé I, et al. Lymphoid blast crisis of B-lineage phenotype with monosomy 7 in a patient with juvenile chronic myelogenous leukaemia. *Leuk.* 1994;8:903–8.
16. Cooper LJM, Shannon KM, Loken MR, Weaver M, Stephens K, Sievers EL. Evidence that juvenile myelomonocytic leukaemia can arise from a pluripotential stem cell. *Blood.* 2000;96:2310–3.
17. Disperati P, Ichim CV, Tkachuk D, Chun K, Schuh AC, Wells RA. Progression of myelodysplasia to acute lymphoblastic leukaemia: implications for disease biology. *Leuk Res.* 2006;20:233–9.
18. Sato N, Nakazato T, Kizaki M, Ikeda Y, Okamoto S. Transformation of myelodysplastic syndrome to acute lymphoblastic leukaemia: a case report and review of the literature. *Int J Hematol.* 2004;79:147–51.
19. Zainina S, Cheong SK. Case report: myelodysplastic syndrome transformed into acute lymphoblastic leukaemia (FAB: L3). *Clin Lab Haem.* 2006;28:282–3.
20. Serefhanoglu S, Goker H, Buyukasik Y, Sayinalp N, Ozcebe OI. Transformation of adult myelodysplastic syndrome-refractory anemia to acute T-cell lymphoblastic leukaemia. *J Natl Med Assoc.* 2009;101:370–2.