

Trastorno mieloproliferativo transitorio asociado a síndrome de Down en recién nacidos

M.C. Hugo García U.^{1, 2}; M.C. Lautaro Vargas P.^{1, 2}; M.C. Susana Messen H.^{1, 2}; T.M. Rosa Pino P.²

Transient leukemoid reaction in newborn infants with Down's syndrome

Four cases of neonatal transient leukemoid reaction associated to Down's syndrome (TLRAD) studied in a Metropolitan Hospital at Santiago, Chile, since 1980 to 1985 are described. Diagnosis was done at the first week of life by blood cell counts in all the patients, and in every case these were characterized by high leukocyte counts (15,000 to 48,000 x mm³ blood), 13 to 25% circulating white blood cell blasts, 25 to 61% blast forms in bone marrow aspirates and normal erythrocyte and blood platelet series. In three cases the lower inferior hepatic border was palpated 3 to 5 cm under the rib's margin at the clavicular mid line. White blood cell blasts disappeared from circulation after 1 to 4 months in coincidence with reduction of liver's size to normal. Two of these patients died after remission of their leukemoid reaction as a result of serious systemic infections, without clinical nor laboratory evidence of leukemoid reaction neither leukemia, even though one of them was submitted to a complete postmortem examination. The other two cases had favourable clinical evolution and their hematologic controls have being normal along the following three years.

(Key words: leukemoid reaction, Down's syndrome, neonates.)

Los RN portadores de síndrome de Down presentan alteraciones hematológicas muy particulares. Se observa en ellos mayor incidencia de leucemia congénita y adquirida especialmente de la forma meloide¹. En algunas oportunidades presentan reacciones mieloproliferativas clínica y hematológicamente indistinguibles de la leucemia congénita, pero que desaparecen espontáneamente en semanas o meses. Este cuadro clínico se denomina también reacción leucemoide asociada a síndrome de Down²⁻⁴.

Hemos tenido la ocasión de estudiar cuatro casos de RN con síndrome de Down entre los años 1980 y 1985, que presentaron reacción leucemoide durante la primera semana de vida, la que desapareció en plazos variables para cada uno de ellos, sin mediar tratamiento. En la literatura nacional sólo hemos encontrado un caso descrito¹⁸.

El diagnóstico diferencial de la reacción leucemoide con la leucemia congénita es muy importante desde el punto de vista de la conducta y pronóstico, lo que nos motiva a comunicar estos casos.

CASOS CLINICOS

1. Niña nacida de embarazo controlado, de curso normal, el 14/05/84, mediante cesárea, por sufrimiento fetal antiguo. Peso de nacimiento 3.150 g. Apgar 7 al 1er. min y 9 a los 5 min. Signos somáticos de síndrome de Down y evidencia de defecto de los cojinetes endocárdicos. Durante el período neonatal precoz cursó con ictericia moderada, asociada a incompatibilidad sanguínea materno-fetal de grupo A-O, que respondió rápidamente al uso de fototerapia y se palpó el borde inferior del hígado 5 cm bajo el borde costal en la línea medioclavicular derecha. Al tercer día de vida, en el hemograma, había leucocitosis de 35.500·mm³, 25% de mieloblastos circulantes. El recuento de plaquetas y la hemoglobina estaban dentro de límites normales. El mielograma practicado en esa oportunidad reveló 25% de mieloblastos, con normalidad de los precursores de eritrocitos y plaquetas. Se planteó el diagnóstico de reacción leucemoide y se decidió observar la evolución clínica y hematológica. La evolución hematológica se caracterizó por un descenso rápido y progresivo del recuento de leucocitos hasta lo normal al mes de vida. El recuento de mieloblastos circulantes se mantuvo sobre 20% todo el primer mes de vida y luego disminuyó lentamente hasta desaparecer al cuarto mes, mientras los recuentos plaquetarios, el hematocrito (Hto) y la concentración de hemoglobina (Hb) se mantuvieron estables. La hepatomegalia disminuyó lentamente y al tercer mes el tamaño del hígado era normal. El hemograma continuaba siendo normal después de tres años de seguimiento.

2. Varón nacido de embarazo controlado, madre primigesta añosa, el 03/03/81. Parto prematuro vaginal

1. Servicio de Pediatría, Hospital San Juan de Dios.

2. Departamento Pediatría División Occidente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

de 30 semanas de gestación. PN 1.700 g. Apgar 1 y 5 min: 9. Mostraba signos físicos propios de inmadurez y de síndrome de Down y el hígado se palpaba a 3 cm bajo el borde costal en la línea media clavicolar. Al ingreso al servicio de prematuros se tomó hemograma que mostró 17% de mieloblastos circulantes, 15.000 glóbulos blancos \times mm^3 , reacción eritroblástica (12% de eritroblastos), Hb 21,2 g/dl y recuento normal de plaquetas. El mielograma realizado simultáneamente demostró 22% de mieloblastos. Al tercer día de vida sufrió bronconeumonía bilateral que respondió rápida y satisfactoriamente a tratamiento antibiótico y se detectó un defecto de los cojinetes endocárdicos. Los hemogramas sucesivos mostraron rápida desaparición de los eritroblastos en la primera semana y de los mieloblastos circulantes en el primer mes de seguimiento. Los controles hematológicos posteriores fueron normales. A los 4 1/2 meses de vida sufrió un episodio de bronconeumonía bilateral que respondió bien al tratamiento. El hemograma sólo demostraba las alteraciones propias del proceso infeccioso. A los seis meses falleció durante un tercer episodio de bronconeumonía. No se encontró evidencia clínica de leucemia.

3. Varón de 32 semanas de edad gestacional, nacido de madre primigesta mayor de 35 años de edad, embarazo controlado. Parto por cesárea electiva por edad de la madre. Nacido el 21/10/84, peso 2.760 g. Apgar 9 al min y 8 a los 5 min. Rasgos somáticos característicos de un síndrome de Down. Fue operado a las pocas horas de vida por íleo mecánico. En la intervención se encontró evidencia de enterocolitis necrótica y peritonitis secundaria, siendo necesario realizar una resección intestinal amplia y prescribirle alimentación parenteral total en el postoperatorio. El hemograma del segundo día de vida mostró reacción leucemoide, con 48.300 leucocitos \cdot mm^3 , de blastos, sin alteración significativa roja y plaquetaria. El mielograma practicado al tercer día reveló 61% de mieloblastos. Estas alteraciones hematológicas se mantuvieron durante el primer mes, en cuyo transcurso se le detectó un defecto septal interventricular. Los blastos circulantes desaparecieron y el hemograma se normalizó hacia los 40 días de vida, salvo por leucocitosis y desviación a la izquierda, a pesar de que a fines del primer mes presentó ictericia, acolia y coluria, asociadas a pruebas serológicas negativas para toxoplasma, rubéola, herpes virus y citomegalovirus, cultivos positivos para *Klebsiella pneumoniae* de muestras del catéter venoso y, posteriormente, bronconeumonía bilateral, todo lo cual fue interpretado como una septicopiohemia que le causó la muerte al mes y medio de vida. En su necropsia se confirmó un defecto septal interventricular, hepatitis séptica, endocarditis de la válvula tricúspide, múltiples abscesos en diferentes parénquimas y ausencia de signos anatómopatológicos de leucemia.

4. Niña con síndrome de Down, hija de madre mayor de 35 años, embarazo controlado, normal. Parto espontáneo, eutócico el 17/04/81. PN 3.300 g. Sexo femenino. Apgar 9 al 1^{er} y 5^o min. Caracteres fenotípicos de síndrome de Down. Ingresó a la unidad de RN al segundo día de vida por ictericia, con hiperbilirrubinemia de 20 mg/dl, sin incompatibilidad de grupo clásico, borde inferior del hígado palpable entre 3 y 5 cm bajo el borde costal derecho y polo inferior del bazo

palpable entre 1 y 2 cm bajo el izquierdo. Se realizó exsanguinotransfusión al tercer día de vida. Al quinto día de vida en el hemograma se registraban 20.500 leucocitos \cdot mm^3 , 13% de mieloblastos, 77.000 plaquetas \cdot mm^3 y Hb 15,5 g/dl. En el mielograma había 49% de mieloblastos y normalidad de las series eritrocítica y plaquetaria. La ictericia disminuyó rápidamente después de la transfusión de recambio. Las series roja y plaquetaria se mantuvieron dentro de los rangos normales durante toda la evolución (tabla 1). Los blastos circulantes persistieron, pero en cantidades decrecientes, hasta desaparecer al cuarto mes de vida. La hepatomegalia se mantuvo entre 4 y 5 cm, mientras persistieron los blastos en los frotis de sangre periférica, desapareciendo al quinto mes de vida. Durante su evolución se encontró evidencia clínica, radiológica, ecocardiográfica y electrocardiográfica de defecto septal interventricular. Fue seguida hasta los tres años de edad sin presentar alteraciones hematológicas, después abandonó control.

En síntesis, si bien no se realizaron los cariotipos, las características del fenotipo de los cuatro casos, la presencia de cardiopatía congénita asociada y la edad de la mayoría de las madres, respaldan el diagnóstico de síndrome de Down en los niños de esta serie. En todos ellos el porcentaje de blastos circulantes sobrepasó de 10% con infiltración blástica mayor que 22%. La mayoría presentó bordes inferiores del hígado más allá de los límites aceptados y ninguno sufrió púrpura, aunque el caso 4 tenía trombocitopenia moderada, si bien transitoria, y en ninguno de los pacientes se detectaron leucémides.

DISCUSION

El problema básico en este tipo de trastornos hematológicos del RN con síndrome de Down es discriminar entre leucemia aguda congénita y reacción leucemoide transitoria asociada a síndrome de Down (RLTAD). Desde el punto de vista clínico hematológico ambos cuadros son similares y sólo pequeños matices evolutivos pueden orientar hacia alguno de ellos.

Ambos se presentan en el período de recién nacido. Algunos casos de leucemia congénita aparecen aún después de los quince días de vida (2 a 4 semanas), otros pueden presentarse desde el nacimiento. La RLTAD generalmente se presenta en la primera semana de vida, como ocurrió en nuestros casos.

La leucemia congénita se caracteriza por leucocitosis con mayor porcentaje de blastos que la RLTAD y compromiso variable, aunque generalmente escaso o moderado, de la serie eritroide y plaquetaria. En el examen físico de los pacientes afectados por ella destaca la infiltración progresiva del hígado y bazo, y la aparición de infiltrados cutáneos, que constituyen el elemento semiológico de mayor importancia

en el diagnóstico de la leucemia congénita. En cambio, en la RLTAD el compromiso infiltrativo de hígado y bazo es regresivo y no se compromete la piel.

Pero lo más importante, en el diagnóstico diferencial, es la evolución y el pronóstico de ambos cuadros, puesto que la RLTAD, por definición, es transitoria y tiende a desaparecer espontáneamente en el curso de algunas semanas sin mediar tratamiento³. En todos nuestros enfermos se planteó desde la partida el problema del diagnóstico diferencial con la leucemia congénita, pero se decidió esperar la evolución antes de tomar una conducta activa de tratamiento, ya que sólo existía una infiltración blástica medular moderada, sin compromiso de las series roja y plaquetaria ni leucémides. La falta de progresión de las alteraciones hematológicas, la regresión de la visceromegalia y el estudio anatomopatológico, en uno de los casos, nos permitieron descartar el diagnóstico de leucemia congénita.

Algunas comunicaciones han descrito remisión espontánea de la leucemia congénita con recaída posterior en un plazo variable de hasta dos años⁶⁻⁸. Por esta razón, algunos autores consideran a la RLTAD no como falla de la regulación de la mielopoyesis, sino como una verdadera leucemia congénita que ha entrado en remisión completa y espontánea por período prolongado. Sin embargo, se ha observado por años la evolución de niños con síndrome de Down, después de haber presentado reacción leucemoide, sin encontrar indicios de leucemia, como ocurrió en dos de nuestros casos.

La mayoría de los pacientes con síndrome de Down y leucemia mieloblástica tiene mal pronóstico vital^{9,10}. En las casuísticas de reacción leucemoide se describe 40% de letalidad, pero ésta se relaciona con infecciones que sobrevienen como complicaciones del síndrome de Down, aún después que la reacción leucemoide ha desaparecido y en ausencia de signos clínicos y anatomopatológicos de leucemia, como ocurrió respectivamente en dos niños de esta serie.

En la actualidad existe gran interés en el análisis citogenético de estos casos, mediante el estudio de los cromosomas y de sus bandas. El objetivo es poder establecer cuáles son las alteraciones citogenéticas que se asocian con la verdadera leucemia congénita y cuáles a la reacción leucemoide. Los estudios citogenéticos sugieren que la reacción blástica de la RLTAD no se asocia

con otras anomalías cromosómicas, fuera del desbalance que determina la trisomía 21¹¹⁻¹³. Hay que hacer notar, sin embargo, que en la mayoría de los casos la exploración citogenética no ha sido sistemática.

También se ha logrado detectar reacciones leucemoides en RN que no tienen rasgos somáticos de síndrome de Down, pero en cuyos análisis cromosómicos se encuentran mosaicos para trisomía 21 que afectan las líneas celulares de la médula y la piel^{14,15}.

En contraste, los casos de leucemias congénitas verdaderas en pacientes con síndrome de Down presentan anomalías cromosómicas adicionales a la trisomía 21. Las alteraciones citogenéticas que con más frecuencia se asocian a síndrome de Down con LANL son las trisomías 8, 19 y 22 que se detectan en 36% de estos casos¹⁶. Otras publicaciones han encontrado traslocaciones entre los cromosomas 1-19¹⁷. Este hallazgo justifica el estudio del cariotipo y de las bandas cromosómicas en los pacientes con síndrome de Down. Las trisomías adicionales y las traslocaciones apuntan con mayor certeza hacia el diagnóstico de LANL.

En el momento actual y en base a los estudios citogenéticos se considera que la reacción leucemoide es un defecto en la regulación de la multiplicación y maduración de la línea celular leucocitaria en la trisomía 21. La médula de algunos neonatos con síndrome de Down respondería excesivamente ante pequeños estímulos con una proliferación exagerada pero autolimitada en el tiempo¹⁵.

RESUMEN

Se presentan cuatro casos de reacción leucemoide transitoria asociada a síndrome de Down (RLTAD) en recién nacidos. En todos los pacientes el diagnóstico se planteó en la primera semana de vida por los resultados del hemograma. El cuadro hematológico se caracterizó por leucocitosis de 15.000 a 48.000 glóbulos blancos·mm³ con 20 a 60% de mieloblastos circulantes y normalidad de las series eritrocitaria y plaquetaria. En tres casos había evidencia de hepatomegalia. La evolución clínica y hematológica se caracterizó por desaparición de los blastos circulantes en un plazo entre 1 y 4 meses, en coincidencia con la desaparición de la hepatomegalia. Dos pacientes presentaron

una evolución clínica posterior muy favorable con controles hematológicos normales a los tres años de observación. Los otros dos fallecieron cuando la reacción leucemoide había desaparecido, a causa de infecciones graves como las que se asocian frecuentemente al síndrome de Down.

(Palabras clave: síndrome de Down, reacción leucemoide neonatal.)

REFERENCIAS

1. *Benhood W., Gore I., Kilby R.*: Congenital Leukemia. *Blood* 1951; 6: 990-1001.
2. *Scunk G., Lehman W.*: Mongolism and Congenital Leukemia. *JAMA* 1954; 155: 250-251.
3. *Engel R., Hammond D., Eitzman D.*: Transient Congenital Leukemia in 7 infants with Mongolism. *J Pediatr* 1964; 65: 303-305.
4. *Negelüs R., Vaahanen I.*: Koskelas Down's Syndromic and Transient Leukemia like disease in the newborn. *Acta Paediat Scand* 1967; 56: 301-306.
5. *Weinstein H.*: Congenital Leukemia and the Neonatal Myeloproliferative Syndrome Associated with Down Syndrome. *Clin Haematol* 1978; 7: 147-153.
6. *Lazerns K., Heerena N., Palmer C.*: The Myeloproliferative Reaction in a child with Down Syndrome. *Am J Hematol* 1981; 11: 471-473.
7. *Rosner R., Lee T.*: Down's Syndrome an acute Leukemia Myeloblastic or Lymphoblastic? *Am J Med* 1972; 53: 203-218.
8. *Honda F., Punnet H., Charney E.*: Serial Cytogenetic and Hematologic Studies on a Mongol with Trisomy 21 an Acute Congenital Leukemia. *J Pediatr* 1964; 65: 880-887.
9. *Lahey M., Beter F.*: Leukemia in Down Syndrome. *J Pediatr* 1963; 63: 189-190.
10. *Stewart A., Webb S.*: A survey of Childhood Malignancies. *Brit Med J* 1958; 1: 1495-1508.
11. *Rowley I.*: Down Syndrome and acute Leukemia: increased rise may be due to Trisomy 21. *The Lancet* 1981. Nov. 7: 1020-1021.
12. *Heaton D., Fitzgerald P., Fraser J.*: Transient Leukemoid Proliferation of the Citogenetically Unbalanced + 21 cell line of a constitutional mosaic boy. *Blood* 1981; 57: 883-887.
13. *Roger P., Denegri I., Thomas J.*: Down Syndrome Leukemia versus Pseudoleukemia. *Blood* 1981; 58: 459-466.
14. *Brodeur G., Pahl G., Williams D.*: Transient Leukemoid Reaction and Trisomy 21 Mosaicism in a Phenotypically Normal New Born. *Blood* 1980; 55: 691-693.
15. *Rosen R.*: Leukemia versus Ineffective Regulation of Granulopoiesis in Mongolism. *Letter. J Pediatr* 1964; 64: 148.
16. *Kaneko Y., Rowleey J.*: Chromosome Abnormalities in Down's Syndrome Patients with Acute Leukemia. *Blood* 1981; 58: 459-466.
17. *Morgan T., Hecht F., Vleary M.*: Leukemia With Down's Syndrome: Traslocation Between Chromosomes 1 and 19 in Acute Myelomonocitic Leukemia Following Transient Congenital Myeloproliferative Syndrome. *Blood* 1985; 66: 1466-1468.
18. *Zolezzi P., Calle H.*: Trastorno mieloproliferativo asociado a síndrome de Down. *Rev Chil Pediatr* 1980; 51: 448-449.