
Leucemia Congénita en Síndrome de Down

Informe de un caso

Congénital Leukemia in Down Syndrome

Report of a case

*Dra. Lizeth García Amador**; *Dr. Jorge Villacorta***; *Dr. Armando Peña****; *Dr. Ramón Alvarenga*****; *Dr. Ernesto Dala s. ******

RESUMEN. Informamos el caso de un paciente nacido a las 36 semanas de gestación, con un peso de 1710 gms con características fenotípicas compatibles con Síndrome de Down. A los veinte siete días de nacido muestra edema, ictericia, soplo cardíaco y hepatoesplenomegalia. Los estudios laboratoriales mostraron 84.900 leucocitos/ rnm^3 , 50.000 plaquetas/ mm^3 , el frotis de sangre periférica mostró células blancas inmaduras; se estableció entonces el diagnóstico de leucemia congénita en un Síndrome de Down. Se discuten los criterios de diagnóstico, manifestaciones clínicas y laboratoriales de la leucemia congénita.

Palabras clave: Leucemia congénita, Síndrome de Down.

SUMMARY. We report a 36 weeks gestational age newborn patient, with a 1710 gms weight and

phenotypic trait of Down Syndrome. Twenty seven days later patient developed, jaundice, heart murmur and hepatosplenomegaly. Laboratory studies showed, 84.900 leucocytes/ mm^3 , 50.000 platelets/ mm^3 , peripheral blood smear showed immature white blood cells which in bone marrow study turned out to be blasts cells of myeloid lineage; a diagnosis of congenital leukemia in a Down Syndrome was established. We discuss diagnostic guidelines as well as clinical and laboratory findings of congenital leukemia.

Key words: Congenital leukemia, Down syndrome.

INTRODUCCIÓN

La leucemia congénita se define como la leucemia que se diagnostica desde el nacimiento hasta las primeras 4 semanas de vida¹¹ El primer caso de leucemia aguda en niños con Síndrome de Down fue reportado en 1930, pronto se volvió evidente que esta situación no era al azar¹².

El síndrome de Down es la trisomía más frecuente, se presenta en uno de cada 600 nacimientos y ahora está bien reconocido que los niños con síndrome de Down tienen una posibilidad de 10-15 veces mayor de desarrollar leucemia, y así uno de cada 150 niños con síndrome de Down desarrollarán alguna malig-

Médico Pediatra Adscrito al Servicio de Recién Nacidos de la Unidad de Materno Infantil I.H.S.S., Tegucigalpa.M.D C
Médico Residente de in Año de Pediatría, Secretaría de Salud Pública, U.N.A.H..I.H.S.S., Tegucigalpa,M.D.C.
Hemato-Oncólogo Pediatra de la Unidad Materno Infantil del I.H.S.S. y Sala de Oncología Pediátrica.Hospital Escuela B.MI.
Genetista Pediatra, jefe Servicio de Genética Clínica del Hospital Escuela, Ministerio de Salud Pública, Tegucigalpa.M.D.C.
Jefe Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de la Unidad Materno Infantil, I.H.S.S, Tegucigalpa.M.D.C.

nidad hematopoyética. Aún cuando la leucemia es el padecimiento maligno más frecuente, la forma congénita constituye una entidad rara ^(3, 4, 5, 6 y 7). Aunque la asociación entre estos dos eventos clínicos, sumamente raros: Síndrome de Down y Leucemia linfoblástica aguda congénita está documentada las bases subyacentes para esta asociación están pobremente entendidas ⁽¹⁾. Se puede asumir que la génesis haya acontecido a nivel intraútero, su causa es desconocida, se ha correlacionado al hecho de que algunas madres de estos productos han sido expuestas a estudios radiológicos de pelvis y tórax en el primer y último trimestre del embarazo, otros reportan alteraciones cromosómicas balanceadas en los padres aparentemente sanos que los procrearon, pudiéndose documentar en estos familiares tanto lupodiplidea, hiperdiploidea y translocaciones recíprocas balanceadas reflejando así alteraciones cromosómicas desbalanceadas en los hijos enfermos ⁽³⁾.

PRESENTACIÓN CASO CLÍNICO

Se trata de un segundo producto de una madre de 38 años de edad, padre de 40 años, embarazo normo evolutivo, parto a las 36 semanas de gestación eutósico, con peso de 1710 gramos, PC=32 cm se catalogó como un recién nacido a término, pequeño para su edad gestacional con características fenotípicas compatibles con síndrome de Down.

Permaneció en Sala Cuna 3 días por su bajo peso; a los 27 días de vida es evaluado en Consulta Externa de Urología decidiendo su ingreso a Sala Clínica por cuadro clínico caracterizado por edema generalizado, duro, frió con fovea, predominio de miembros inferiores, tinte icterico generalizado +++/++++ con impregnación palmo plantar, abdomen globoso, brillante, con circulación colateral visible, hígado a 7 cms. BRCI. L. Mcl-D y un bazo 3 cms. BRCI L McL. Se ausculta soplo holosistólico G III/IV, evaluación cardiológica reportó estenosis pulmonar.

Los estudios de laboratorio indicaron los siguiente resultados HB= 11 grs/dl, Ht= 34 vol% L= 84.900 un 61% neutrófilos, plaquetas 50.000/mm³. Electrolitos séricos: normales. Bt 29 mg. BI 2% BD. 27% DHL 179 SGOT=96 +SGPT=48 F.S.P.= Incremento leve, blancos con características de inmadu-

rez sospechando una leucemia congénita probablemente mieloide.

Médula ósea: Células inmaduras con citoplasma granular frió, algunas con 1 a 2 nucléolos, cromatina fina que pareciera corresponder a blastos de aparente estirpe mieloide.

Cariotipo: 47 XY +21 (tñsómia 21 regular) compatible con síndrome de Down.

Inmunofenotipo: 68% células mononucleares marcador superficial CD7 asociado a células linaje T linfoide, sin embargo, es tas...células no expresan +D+ ni otros marcadores asociados con células más indiferenciadas, 8% marcadores de linaje mieloide; resultados son compatibles con inmunofenotipo aberrante de células muy indiferenciadas.

Coloraciones: PAS y sudan negro negativo.

Estudios de Radioimágenes: normales.

Después de 10 días de ingreso para completar estudios sin recibir ningún manejo específico, solo de sostén, permaneció estable sin evidencias de descompensación, falleciendo repentinamente. No se practicó autopsia por falta de autorización de los padres.

DISCUSIÓN

Tenemos 3 criterios básicos para el diagnóstico de leucemia congénita, los cuales fueron cumplidos por nuestro paciente: 1. La presencia de células inmaduras con características malignas de estirpe linfoide o mieloide en médula ósea. 2. Infiltración de estas células en tejidos no hematopoyéticos. 3. Ausencia de cualquier situación que produzca una reacción leucemoide (eritroblastosis fetal, sífilis congénita, infección viral y/o bacteriana del recién nacido).

Las manifestaciones clínicas son variadas; se describen alteraciones de la temperatura corporal (hipo-hipertermia, mal estado general en forma progresiva, diarrea, ganancia de peso casi inexistente, ausencia reflejo de succión). Un dato común en el 50% de los pacientes son las lesiones nódulares presentes en cráneo, mejilla y pabellones auriculares, nariz y tronco y que dan la impresión de nodulos finos, tumorales, rojos y morados, aparecen antes de la hcpatoesplenomegalia.-En nuestro paciente no fueron documentados. Podemos encontrar petequias,

equimosis, hepatoesplenomegalia, sangrado por sitios de venopunción e infiltrados gingivales (1,2,4,11,12,13) Los hallazgos de laboratorio se caracterizan por leucocitosis, cifras mayores de 50.000, en nuestro caso reportado encontramos 84.900 leucocitos, la neutropenia es menos frecuente; la anemia en los primeros días es moderada y la trombocitopenia es un dato constante y ocasiona sangrados profusos (1,2)

El diagnóstico definitivo es a través del estudio de aspirado de la médula ósea. La leucemia congénita se puede clasificar en a). Leucemia linfocítica aguda; b). Leucemia no linfocítica aguda; c) Mielopoyesis transitoria anormal. Casi en su totalidad las leucemias congénitas son mieloides indiferenciadas y hay que auxiliarse con estudios más específicos como el inmunofenotipo y las coloraciones especiales, PAS y Sudan (1).

El inmunofenotipo reportado en el paciente de nuestro estudio presentaba expresión de leucemia linfoblástica con 68% de células mononucleares con marcador de superficie CD 7 y una baja expresión (8%) de marcadores de linaje mieloide. Los estudios de tinción sudan negro y PAS fueron negativos, lo que apoya el diagnóstico dado por el inmunofenotipo y nos demuestra la dificultad de hacer un diagnóstico certero con los métodos disponibles a la fecha en este tipo de pacientes por la expresión tan indiferenciada de su malignidad.

La leucemia no linfocítica aguda en niños con síndrome de Down ocurre en una edad más temprana; en un 62-83% en menores de un año de edad. Muchos autores han reportado la dificultad del diagnóstico debido a la inmadurez de la proliferación maligna¹²⁾.

La células leucémicas de pacientes con síndrome de Down carecen de translocaciones (9:22 y 4:11), las cuales están generalmente asociados con pobre pronóstico¹¹⁾.

El oncogene ETC-2 el cual mapea el cromosoma 21 Q22 la región crítica del síndrome de Down parece estar implicado en estos desórdenes hematológicos clonales¹¹⁾. Es importante descartar entidades que puedan producir células in maduras difíciles de distinguir a la microscopía de luz como el neuroblastoma congénito con invasión a médula ósea, o bien entidades que aún cuando están dentro del

espectro de baja malignidad, ofrezcan clínicamente un cuadro hematológico y clínico semejante como en el caso de histiocitosis congénita (1,14,15)

El tratamiento básicamente debe ser sintomático, sin embargo, el manejo de la hiperleucocitosis, puede tener consigo fenómenos trombolíticos a nivel del SNC; se puede tratar con exsanguino transfusión o bien ciclofosfamida a dosis altas o hidroxiurea.

Hasta este momento, la terapia específica de la leucemia no ha llevado a curación en ninguno de los casos, solo se reportan remisiones transitorias⁽²⁾.

Algunos esquemas de quimioterapia incluyen combinaciones con Adriamicina, Arabinoside de Citocina, 6 Mercaptopurina, Metrotexate y Prednisona por vía oral⁽⁹⁾. Las tasas de remisión son similares para con niños con o sin síndrome de Down. Las toxicidades relacionadas con el tratamiento parecen resultar en un incremento o en falla del tratamiento; en el grupo de pacientes con síndrome de Down especialmente, hay toxicidad para el metrotexate que puede deberse a efectos de dosis sobre el cromosoma 21 (10).

El pronóstico de este tipo de leucemia es fatal en todos los casos.-Existen varias razones para este acontecimiento, por un lado desde el punto de vista de la carga neoplásica, se acepta el que al momento del diagnóstico de cualquier leucemia aguda existe un volumen de 1×10^{12} células malignas, lo que equivale a un 80% de su peso corporal de células prematuras, que desde el punto de vista hematológico, hemodinámico, inmunológico, etc., darán una situación incompatible con la vida.

REFERENCIAS

1. Herve Avel Louiseau MD -Francoise Mechinaud MD and Jean Lúe MD Clonal dermatologic Disorders in Down Syndrome. *J. of Ped. Hem./Onc.* 1995; 17(1): 19-24.
2. Roberto Rivera Luna. Leucemia Congénita. *Criterios Pediátricos* 1987; 3:(22) 86-87.
3. Herkinhermo M. Pakkola S.; Juvonen E.; Saarinen Um. Inmuno and Cytochemical Characterization of Congenital Leukemia; a case report. *Med. Pediatr. Oncol.* 1994; 22 (4): 279-82.
4. Maunpoux F. Sirvent N., Sudaka I; Mariam R. Awte Congenital Monoblastic leukemia and 9:11 Translocation, a case. *Pediatric* 1992; 47 (10): 691-4.

5. Núñez E., Várela S., Carvillar K., Shalper J. Hedrops fetales caused by Congenital Leukemia. Rev. Child Pediatr. 1991 May-Jun 62, (3) 186-8.
6. Mayers J. L., Seashure MR, Haiar FM. Translocation (5:6) associated with spontaneously reinitiating congenital leukemia-Cancer Genet Cytogenet 1995 May; 81 (1)38-41.
7. Zuhizanete P., Muriel F.S., Fernández MD. Transient Myeloproliferative disorder associated with trisomy 21 a wide range syndrome; report of two cases with trisomic 21. Med. Pediatr. Ontol. 1995 Jul; 25 (1)60-4.
8. Kurahashi H. Hará J., Yumure Yaqi. Transient normal myelopoiesis in Down syndrome. Leukemia. 1992. Dec 8 (6) 465-75.
9. Boin B. J.. Transient leukemia in Newborn Infant with Down syndrome. Leuk Res. 1994 Sep.; (18): 723-4.
10. Shitara T. et al. A Case of congenital leukemia with monosomy 7. Ann Hematol. 1992 Dec. 65 (6); 274-7.
11. Carney L.A. et al. X6 Translocation in a child with congenital acute Lymphocytic leukemia. Cancer 1992. Feb 1; 69(3)799-803.
12. Molina D.N., Sánchez J, L., Hugo Somalines A. Spectrum of Cutaneous lesions in Pediatric Patients with leukemia. P.R. Health Sci. J, 1994 Dec; 13 (4); 247-9.
13. Donnenfeld A.E. et al. Prenatally Diagnosed non immune Hydrops caused by Congenital Transient leukemia penel, diagn 1994 Ang; 14 (8): 721-4.
14. Resnik- Ks Brod B.B. Leukemia this in congenital leukemia. Analysis and Review of the world literature with report an additional case. Arch Dermatol. 1995 Oct.; 129 (10):1301-6.
15. Hazani A. Barak y Berant, A Congenital Juvenile Chronic Myelogenous leukemia therapeutic trial with interferon Alpha 2. Med.Pediatr. Oncol, 1993; 21 (1)73-6.
16. Badhe P.B.; Sane Sy. Congenital leukemia organ involvement in sex autopsy cases. J, Postgrad, Med. 1992.Jul-Sep.38(3); 127-9.

*"Respeto al hombre que sabe lo que quiere.
La mayor parte de los traspiés en este mundo surgen porque
los hombres no comprenden exactamente lo que quieren.
Estos han decidido construir una torre sin destinar mucho
tiempo la construcción de los cimientos.*

Johann Wolfgang van Goethe