

## Síndrome de Down, trastorno mieloproliferativo transitorio y fibrosis hepática

Juan Tordecilla C.<sup>1,2</sup>, Natalie Rodríguez Z.<sup>2</sup>,  
Patricia Álvarez A.<sup>3</sup>, Luis Velozo P<sup>4</sup>

### Resumen

El trastorno mieloproliferativo transitorio (TMT) puede presentarse hasta en un 10% de los recién nacidos (RN) con Síndrome de Down, resolviéndose espontáneamente en los primeros 3 meses de vida. Se caracteriza por hiperleucocitosis, blastos en sangre periférica y médula ósea, hepatoesplenomegalia, compromiso cardíaco y un 20% de ellos evolucionan con fibrosis hepática severa asociada con alta mortalidad. *Objetivo:* Sensibilizar al pediatra general sobre esta patología y su derivación al especialista. *Caso Clínico:* Se presenta un RN con Síndrome de Down, hepatoesplenomegalia, anemia, trombopenia, hiperleucocitosis con blastos en periferia, ductus persistente y compromiso progresivo de la función hepática, descartándose infección connatal y enfermedades metabólicas. El mielograma estaba infiltrado en un 43% por blastos tipo M7 FAB. La biopsia hepática demostró desorden de la arquitectura trabecular, transformación pseudoacinar, fibrosis hepática difusa, colestasia intracanalicular e intrahepatocitaria, hemosiderosis y hematopoyesis. Falleció a los 66 días por falla multisistémica. *Conclusión:* Se revisan los aspectos fisiopatológicos y genéticos implicados en el TMT de RN portadores de Síndrome de Down, y se sugiere el uso de quimioterapia en los casos con compromiso hepático severo.

(**Palabras clave:** Síndrome de Down, trastorno mieloproliferativo transitorio, fibrosis hepática). Rev Chil Pediatr 74 (1); 64-69, 2003

### Transient myeloproliferation and hepatic fibrosis in Down's Syndrome

Transient myeloproliferation occurs in up to 10% of newborns with Down's syndrome, and in most cases resolves spontaneously during the first 3 months of life. It is characterised by a hyperleucocytosis, blasts in the peripheral blood and bone marrow, hepatosplenomegaly, heart disease and 20% will progress to severe hepatic fibrosis with a consequent high mortality. We present a case of a newborn with Down's syndrome with hepatosplenomegaly, anaemia, thrombocytopenia, hyperleucocytosis, peripheral blasts, a patent ductus arteriosus and progressive liver disease. An alternative diagnosis of TORCH or metabolic disease were excluded. Bone marrow aspiration showed 43% FAB M7 type blasts. Liver biopsy showed deranged architecture, pseudoacinar transformation,

1. Unidad de Hemato-Oncología. Hospital Roberto del Río.
2. Departamento de Pediatría. Campus Norte. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.
3. Becada de Hemato-Oncología Pediátrica. Escuela Postgrado. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.
4. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Roberto del Río.

Trabajo recibido el 18 julio de 2002, devuelto para corregir el 11 octubre de 2002, segunda versión 5 de diciembre 2002, aceptado para publicación el 19 de diciembre de 2002.

diffuse fibrosis, hepatocellular and canalicular cholestasis, haemosiderosis and haematopoiesis. The patient died of multiple organ failure 66 days after birth. We review the pathophysiological and genetic aspects of transient myeloproliferation and suggest the use of chemotherapy in cases of severe liver disease.

(**Key words:** Down's syndrome, transient myeloproliferation, hepatic fibrosis). *Rev Chil Pediatr* 74 (1); 64-69, 2003

## INTRODUCCIÓN

El trastorno mieloproliferativo transitorio (TMT) en los recién nacidos con Síndrome de Down puede presentarse hasta en un 10% de estos pacientes y corresponde a una proliferación descontrolada de blastos de la línea megacariocítica, lo que se traduce clínicamente por hiperleucocitosis, presencia de blastos en sangre periférica y hepatoesplenomegalia<sup>1-6</sup>. Además un 20% de los casos pueden evolucionar con compromiso severo hepático, que se debe a la presencia de fibrosis hepática difusa característica, daño cardíaco o coagulación intravascular diseminada. De estos casos un porcentaje alto fallece<sup>7-11</sup>.

Se diferencia de la leucemia congénita por la ausencia de alteraciones citogenéticas clonales, por una cifra de blastos menor en médula ósea que en sangre periférica y por su resolución espontánea en el curso de los primeros 3 meses de vida. Sin embargo, se ha demostrado que entre 20 a 30% de los niños con Síndrome de Down que tuvieron este trastorno durante el período de recién nacido, pueden presentar una leucemia aguda (mieloide o linfoide) en los primeros 4 a 6 años de vida<sup>4,5</sup>.

Con el propósito de sensibilizar al pediatra no hematólogo con respecto al diagnóstico de TMT y su asociación con fibrosis hepática en los pacientes con Síndrome de Down, quisimos presentar el siguiente caso clínico y una revisión de la literatura publicada hasta ahora sobre la fisiopatología de este trastorno y su manejo terapéutico.

## CASO CLÍNICO

Paciente con antecedentes de ser un recién nacido de pretérmino de 34 semanas adecuado a la edad gestacional, peso de nacimiento: 2 270 g, sexo femenino, tercer hijo de madre de 41 años, cesárea por de-

tección ecográfica de polihidroamnios, hidrops fetal y posición podálica. Al nacimiento se constatan características fenotípicas de Síndrome de Down, depresión respiratoria (Apgar: 5 y 8), edema generalizado, palidez de piel y mucosas, equimosis, petequias y hepatoesplenomegalia de 5 cm bajo reborde costal.

Evolucionó con síndrome de dificultad respiratoria progresiva requiriendo conexión a ventilación mecánica y uso de surfactante con recuperación parcial de su sintomatología respiratoria. Hemograma a las 24 hrs de vida mostró anemia (Hto 35%), trombopenia leve ( $112\,000 \times \text{mm}^3$ ) e hiperleucocitosis ( $98\,000 \times \text{mm}^3$ ) con presencia de células inmaduras en sangre periférica. Recibió tratamiento antibiótico con ampicilina y amikacina por sospecha de bronconeumonía. Los cultivos fueron negativos.

La ecocardiografía realizada a los 2 días de vida muestra ductus arterioso permeable y foramen oval, además de insuficiencia tricuspídea y mitral leves. Dado el importante deterioro de la función hepática, con aumento de transaminasas, hipoprotrombinemia y trastornos de coagulación, se descartó TORCH y enfermedad metabólica y se planteó una Hemocromatosis congénita por la determinación de ferritina plasmática de  $21,75 \mu\text{g/dL}$  (4 veces el valor normal) iniciando tratamiento antioxidante con vitamina E, acetilcisteína, carnitina, selenio y uso de desferroxamina.

Fue derivado al Hospital Roberto del Río para resolución quirúrgica del ductus y para completar estudio hematológico. Ingresó a los 41 días de vida, enflaquecido (peso 1 900 g), con dificultad respiratoria leve, ictericia moderada de piel y escleras, escasas petequias, soplo sistólico infraclavicular izquierdo 3/6, irradiado a región dorsal, abdomen distendido, bazo a 6 cm e hígado a 4 cm del reborde costal. Se solicitaron pruebas hepáticas: bilirrubina total  $6,6 \text{ mg/dL}$ , bilirrubina indirecta  $3,5 \text{ mg/dL}$ , fosfatasa alcalinas 621 U/L (hasta 645 U/L), transaminasa oxaloacé-

tica 390 U/L (4-20 U/L) y pirúvica 495 U/L (2-18 U/L), protrombina 50%, creatinina 0,36 mg/dL, nitrógeno ureico 16 mg/dL. Hemograma Hb: 14,7 g/dL, leucocitos 148 000 x mm<sup>3</sup>, con 40% de blastos y plaquetas 89 000 x mm<sup>3</sup>.

El mielograma mostraba una densidad celular adecuada, no se observaron megacariocitos y la distribución de las diferentes líneas celulares fue la siguiente: serie eritroide 2%, serie granulocítica 40%, serie linfomononuclear 15% y un 43% de las células correspondían a células de aspecto blástico, con escaso citoplasma, de tamaño regular a grande, algunas con vacuolas y prolongaciones citoplasmáticas, cuya morfología corresponde a blastos megacariocíticos según la clasificación FAB M<sub>7</sub> (figura 1).

De acuerdo a estos hallazgos se planteó el diagnóstico de un TMT asociado a Síndrome de Down.

Se realizó una ecografía abdominal con Doppler portal que confirmó la hepatoesplenomegalia de estructura homogénea, Doppler portal normal y vasos de calibre normal.

A los 43 días de vida se realizó cirugía del ductus. Evolucionó en su post operatorio con enterocolitis necrotizante y mayor compromiso de la función hepática, por lo que se planteó realizar biopsia hepática, la que se retrasó debido a un cuadro séptico de foco pulmonar que requirió reconexión a ventilación mecánica. La biopsia hepática quirúrgica se efectuó a los 58 días de vida, demostrando: desorden arquitectural trabecular intenso, transformación pseudoacinar y fibrosis hepática difusa, con distribución de la fibrosis a lo largo de los lechos vasculares de tipo intrasinusoidal y en los espacios porta, sin cirrosis o formación de nódulos. Además marcada proliferación ductal inmersa en la fibrosis, signos de colestasia en canales e intrahepatocitaria, hemosiderosis abundante y hematopoyesis extramedular con las tres series presentes (figuras 2 y 3).

Evolucionó en malas condiciones y falleció por falla multisistémica a los 66 días de vida. No se realizó autopsia.

## DISCUSIÓN

En 1964, Engel y Honda describieron, en forma separada, casos de recién nacidos con Síndrome de Down que presentaron cuadros catalogados como leucemia congénita

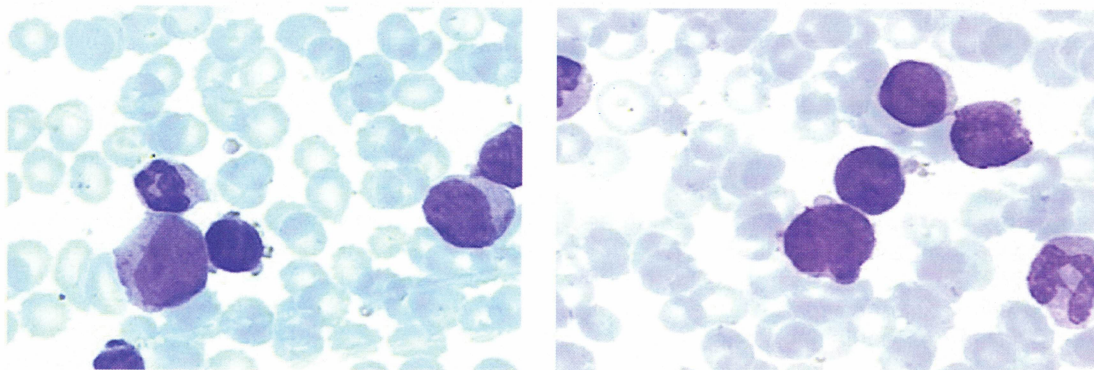
y que se resolvieron espontáneamente, sin el uso de quimioterapia<sup>1,2</sup>.

Desde esa fecha han sido comunicados en la literatura numerosos casos en que se describe esta condición como TMT, caracterizada por la presencia de leucocitosis, blastos en sangre y médula ósea con marcadores fenotípicos propios de la línea megacariocítica y grados variables de anemia, trombocitopenia y hepatoesplenomegalia<sup>3,4,5,6,7</sup>. Lo más característico de este cuadro es su regresión espontánea en los primeros 3 a 7 meses de vida, requiriendo sólo medidas de soporte, en un alto porcentaje de casos. Sin embargo, se ha podido precisar que entre 15 y 20% de los casos la evolución puede ser complicada, incluso fatal, sobretudo en aquellas formas asociadas a fibrosis hepática intensa, daño cardíaco o trastornos severos de coagulación<sup>8,9,10</sup>.

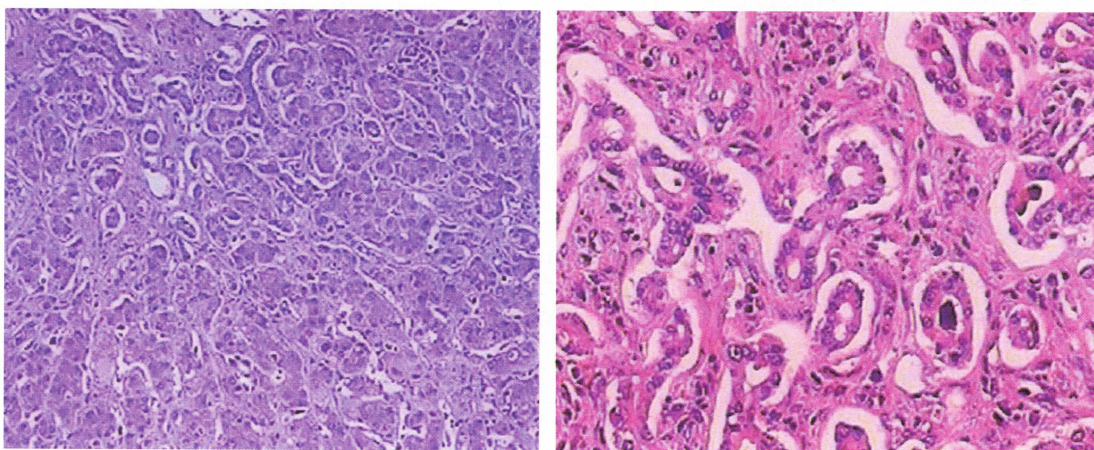
Nuestra paciente presentó todas las características de un TMT de evolución grave y su desenlace estuvo determinado principalmente por el daño hepático severo, que en un principio no fue atribuido a su condición de base, sino a una hemocromatosis congénita, debido al hallazgo de un valor elevado de ferritina plasmática. Este trastorno del metabolismo del hierro, puede presentarse como consecuencia del fenómeno de eritropoyesis ineficiente que presentan estos pacientes y no como la causa del daño hepático<sup>10</sup>.

Similar a lo ocurrido en nuestra paciente, Schwab describe un paciente que presentó un TMT y fibrosis hepática y realiza una revisión de 21 casos en que se observó este compromiso hepático histológico, caracterizado por una fibrosis difusa lobular o intralobular asociada a elementos de proliferación ductal o pseudoductal y prominente fibrosis obliterante de las venas centrales. Existen depósitos aumentados de hierro en forma leve a moderada principalmente en hepatocitos. Además se encuentra una infiltración marcada de megacariocitos y de las otras líneas celulares hematológicas, lo que también puede observarse en otros órganos como páncreas. Todos los niños fallecieron en un lapso que varió desde el período intrauterino a 77 días de vida<sup>9</sup>. Cabe señalar que un grupo comparable de recién nacidos con Síndrome de Down sin el TMT no mostraron estas alteraciones antes descritas en el hígado<sup>9</sup>.

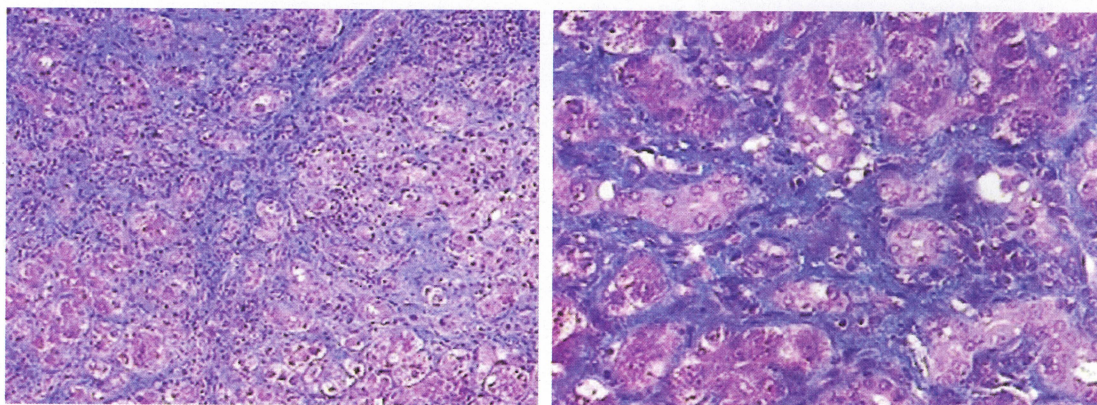
Miyauchi plantea que el daño hepático



**Figura 1.** Mielograma con tinción May-Grunwald-Giemsa. Se observan blastos de tamaño regular a grande con prolongaciones citoplasmáticas. Clasificación M7 FAB.



**Figura 2.** a) Histología del hígado con desorden arquitectural de trabéculas y fibrosis a lo largo de los lechos vasculares, en un patrón difuso intrasinusoidal. HE 50x. b) Proliferación ductal en los espacios porta junto a fibrosis. HE 100x.



**Figura 3.** a) Fibrosis hepática difusa intrasinusoidal y abundantes focos de hematopoyesis extramedular. Masson 50x. b) Trabéculas desordenadas, disposición pseudoacinar rodeadas por fibrosis a lo largo de los sinusoides. Masson 200x.

en este grupo de pacientes tendría un patrón característico y que el clon proliferante de megacarioblastos se originaría en el tejido hepático más que a nivel medular. Además indica que así como sucede en la leucemia mieloide aguda M7 o megacarioblástica, en que se observa mielofibrosis, la presencia de megacarioblastos en hígado explicaría la fibrosis observada<sup>11</sup>.

La proliferación descontrolada del clon de megacarioblastos en hígado estaría determinada por la desregulación del gen GATA-1, presente en los precursores de las líneas eritroide y megacariocítica. Este gen codifica un factor de transcripción que tiene como función regular la proliferación celular. Varios estudios han demostrado que en los megacarioblastos presentes en el TMT, hay una deficiencia en la expresión de este gen, lo que lleva a una alteración en la proliferación y diferenciación de esta línea celular<sup>12,13</sup>.

Este clon de megacarioblastos alterados produciría citoquinas plaquetarias como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de transformación de crecimiento  $\beta$  (TGF $\beta$ ) que han demostrado, *in vitro* e *in vivo*, tener un efecto estimulante de fibroblastos y en consecuencia ser capaces de inducir fibrosis<sup>14,15,16,17</sup>.

Lo interesante de estos hallazgos, es que el origen genético de este trastorno podría hallarse a nivel del brazo largo del cromosoma 21 donde se encuentra el gen AML 1, que codifica proteínas esenciales para la hematopoyesis hepática fetal normal en ratones, lo que implicaría que los blastos encontrados en el TMT presentarían cierto desbalance genético determinado por la presencia de trisomía 21 en ellos y esto desencadenaría todos los trastornos de proliferación blástica hepática y fibrosis secundaria a nivel de hígado, lo que sería característico de esta condición<sup>18</sup>.

Con respecto al manejo terapéutico de los pacientes que evolucionan con compromiso hepático severo, la evidencia acumulada hasta ahora indica que debería utilizarse quimioterapia, principalmente citosinabinósido que ha demostrado efectividad en el tratamiento de niños con Síndrome de Down y leucemia mieloide aguda<sup>19,20</sup>. Su administración minimizaría la severidad de dicho compromiso, como lo demuestra el estudio publicado por Al-Kasim y colaboradores. Las dosis recomendadas varían de 0,3 a 1,5 mg/kg administrado cada 12 horas por

5 a 7 días<sup>9,21</sup>. Su uso no fue posible en nuestra paciente por el compromiso séptico pulmonar y digestivo.

Creemos que frente a un paciente recién nacido con Síndrome de Down y alteraciones hematológicas sugerentes de un TMT, este debe ser derivado al especialista hematológico, para continuar estudio más específico y lograr así una mejor caracterización a través del cariograma convencional para el diagnóstico de la trisomía 21, mielograma con inmunofenotipo (siendo específico de línea mieloide megacarioblástica el marcador CD 61) y citogenética, función hepática, cardíaca y renal, ecografía y tomografía axial computarizada abdominal. Si las condiciones del paciente lo permiten, mantener una conducta expectante para observar la evolución durante los primeros días. De acuerdo a los parámetros hematológicos y metabólicos, descartar una leucemia congénita y realizar una biopsia hepática que permite confirmar la presencia de compromiso hepático asociado a TMT y descartar otras patologías como atresia de vías biliares, síndromes colestásicos, deficiencia de  $\alpha$ -1 antitripsina, enfermedades metabólicas, hemosiderosis y hepatitis neonatal, decidiendo entonces el uso de quimioterapia.

Si la evolución es fatal creemos importante realizar autopsia para completar el estudio y poder determinar la expresión morfológica definitiva del TMT. Esto es caracterizar la fibrosis hepática, habitualmente de patrón difuso intrasinusoidal, determinar si existe mielofibrosis y fibrosis esplénica, usualmente ausentes. En definitiva, es siempre recomendable realizar la autopsia en los casos de curso ominoso de esta peculiar enfermedad.

Finalmente, es importante señalar que los pacientes con Síndrome de Down que presentan este TMT tienen un mayor riesgo de desarrollar una leucemia aguda en los primeros 5 años de vida, lo que debe ser motivo de controles pediátricos y de laboratorio periódicos, como lo recomienda el Comité de Genética de la Academia Americana de Pediatría<sup>22</sup>.

## REFERENCIAS

1. Engel RR, Hammond D, Eitzmann DV, et al: Transient congenital leukemia in seven infants with mongolism. J Pediatr 1964; 65: 303-5.
2. Honda F, Punnett HH, Charney E, et al: Serial

- cytogenetic and hematologic studies on a mongol with trisomy 21 and acute congenital leukemia. *J Pediatr* 1964; 65: 880-7.
3. Hayashi Y, Eguchi M, Sugita K, et al: Cytogenetic findings and clinical features in acute leukemia and transient myeloproliferative disorder in Down's syndrome. *Blood* 1988; 72: 15-23.
4. Zolezzi P, Calle H: Trastorno mieloproliferativo asociado a síndrome de Down. *Rev Chil Pediatr* 1980; 51: 448-9.
5. García H, Vargas L, Messen S y Pino R: Trastorno mieloproliferativo transitorio asociado a Síndrome de Down en recién nacidos. *Rev Chil Pediatr* 1990; 61: 206-9.
6. Homans A, Verissimo A, Vlach A: Transient abnormal myelopoiesis of infancy associated with trisomy 21. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993; 15: 392-9.
7. Wong KY, Jones MM, Srivastava AK, et al: Transient myeloproliferative disorder and acute nonlymphoblastic leukemia in Down syndrome. *J Pediatr* 1988; 112: 18-22.
8. Schwab M, Niemeyer C, Schwarzer U: Down syndrome, transient myeloproliferative disorder, and infantile liver fibrosis. *Med Pediatr Oncol* 1998; 31: 159-65.
9. Al-Kasim F, Doyle J, Massey G, et al: Incidence and treatment of potentially lethal disease in transient leukemia of Down syndrome: a Pediatric Oncology Group study. *J Ped Hematol Oncol* 2002; 24: 9-13.
10. Ruchelli ED, Uri A, Dimmick JE, et al: Severe perinatal liver disease and Down syndrome: An apparent relationship. *Hum Pathol* 1991; 22: 1274-80.
11. Miyauchi J, Ito Y, Kawano T, et al: Unusual diffuse liver fibrosis accompanying transient myeloproliferative disorder in Down's syndrome: A report of four autopsy cases and proposal of a hypothesis. *Blood* 1992; 80: 1521-7.
12. Ito E, Kasai M, Hayashi Y, et al: Expression of erythroid-specific genes in acute megakaryoblastic leukaemia and transient myeloproliferative disorder in Down's syndrome. *Br J Haematol* 1995; 90: 607-14.
13. Vyas P, Ault K, Jackson C, et al: Consequences of GATA-1 deficiency in megakaryocytes and platelets. *Blood* 1999; 93: 2867-75.
14. Terui T, Niitsu Y, Mahara K, et al: The production of transforming growth factor- $\beta$  in acute megakaryoblastic leukemia and its possible implication in myelofibrosis. *Blood* 1990; 75: 1540-8.
15. Yang M, Chesterman CN, Chong BH: Recombinant PDGF enhances megakaryocytopoiesis *in vitro*. *Br J Haematol* 1995; 91: 285-9.
16. Arai H, Ishida A, Nakajima W et al: Immunohistochemical study on transforming growth factor-beta 1 expression in liver fibrosis of Down's syndrome with transient abnormal myelopoiesis. *Hum Pathol* 1999; 30: 474-6.
17. Lisssoos TW, Beno DWA, Davis BH: Hepatic fibrogenesis and its modulation by growth factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 15: 225-31.
18. Okuda T, van Deursen J, Hiebert S, et al: AML 1, the target of multiple chromosomal translocations in human leukemia, is essential for normal fetal liver hematopoiesis. *Cell* 1996; 84: 321-30.
19. Taub JW, Huang X, Matherly LH et al: Expression of chromosome 21-localized genes in Acute Myeloid Leukemia: differences between Down Syndrome and non-Down Syndrome blast cells and relationship to *in vitro* sensitivity to cytosine arabinoside and daunorubicin. *Blood* 1999; 94: 1393-400.
20. Taub JW: Relationship of chromosome 21 and acute leukemia in children with Down Syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 175-8.
21. Rizzari C, Malberti R, Dell'Orto M, et al: Transient myeloproliferative disorder associated with trisomy 21: Is a short course of chemotherapy indicated in patients with liver impairment and severe clinical problems?. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32: 453-4.
22. Committee on Genetics. American Academy of Pediatrics. Health supervision for children with Down Syndrome. *Pediatrics* 2001; 107: 442-9.