

— REVISTA DE —

# MEDICINA DE LABORATORIO

**Mieloblastos en sangre periférica  
de recién nacido con síndrome de  
Down: ¿leucemia mieloide aguda  
o mielopoyesis anormal  
transitoria?**

**Myeloid blasts in peripheral  
blood in newborn with Down  
syndrome, acute myeloid  
leukemia or transient abnormal  
myelopoiesis?**

10.20960/revmedlab.00124

09/15/2022

**Mieloblastos en sangre periférica de recién nacido con síndrome de Down, ¿leucemia mieloide aguda o mielopoyesis anormal transitoria?**

***Myeloid blasts in peripheral blood in newborn with Down syndrome, acute myeloid leukemia or transient abnormal myelopoiesis?***

Maitane Echeverría Urroz, Noelia López Barba, Laura Martínez González y María Elena Redín Sarasola  
Laboratorio Core. Hospital Universitario Donostia. Donostia

Correspondencia: Maitane Echeverría Urroz. Hospital Universitario Donostia. Begiristain Doktorea Pasealekua, s/n. 20014 Donostia  
e-mail: maitane.echeverriaurroz@osakidetza.eus

Recibido: 09/04/2022

Aceptado: 29/04/2022

**CASO CLÍNICO**

Se presenta el caso de una paciente recién nacida con cariotipo 47,XX,+21 (síndrome de Down). Nacida a término con adecuado peso para la edad gestacional, parto mediante cesárea.

A su nacimiento, la paciente es ingresada en neonatología debido a hipoxemia. Se le realiza una analítica de control con análisis bioquímico y hemograma. En la bioquímica únicamente destacan la hipoglucemia, la hipercalcemia y la bilirrubina indirecta elevada, alteraciones comunes en los recién nacidos. En cuanto al hemograma no se objetivan citopenias, solo destaca la presencia de reticulocitosis, fisiológica también en estos casos. Sin embargo, los escatergramas obtenidos mediante citometría de flujo con láser semiconductor resultan anormales y se sospecha la presencia de blastos en sangre periférica (Fig. 1).

Debido a estos hallazgos, se amplía el estudio mediante revisión del frotis sanguíneo y se contabilizan un 39 % de blastos (Fig. 2), 34 % de neutrófilos, 3 % de mielocitos, 2 % de linfocitos y 12 % de monocitos. A su vez, se cuentan 216 eritroblastos en diferentes estadios madurativos sobre 100 leucocitos.

Ante la elevada cantidad de células inmaduras se decide realizar el estudio del inmunofenotipado celular y se contabilizan un 37,74 % de blastos mieloides con fenotipo sugestivo de diferenciación megacarioblástica.

Una vez confirmado el hallazgo de blastos en sangre periférica en una cantidad superior al 20 %, se plantean dos posibles diagnósticos: la leucemia mieloide aguda (LMA) y la mielopoyesis anormal transitoria (MAT). Ante la imposibilidad de diferenciar entre estas dos entidades, decide adoptarse una actitud expectante con vigilancia clínica y analítica estrecha.

Durante el ingreso se realizan múltiples hemogramas y análisis de morfología de sangre periférica para controlar la evolución de la paciente. El conteo de blastos y de eritroblastos muestra un claro descenso en el número con el transcurso del tiempo, que descienden a cifras inferiores al 20 % al noveno día del ingreso. A su vez, la cifra de plaquetas desciende, lo que da lugar a trombocitopenia desde el tercer día del ingreso hasta el día 26. La cifra de leucocitos, en cambio, aumenta el tercer día desde el ingreso hasta llegar a valores superiores 50 000 leucocitos/ $\mu$ L, por lo que se considera reacción leucemoide. Por último, se observa una discreta esplenomegalia mediante ecografía abdominal.

Finalmente, se confirma el diagnóstico de MAT por el descenso espontáneo de blastos en sangre periférica. La paciente es dada de alta 46 días después del ingreso con un 1 % de blastos y un 2 % de eritroblastos en sangre periférica. Actualmente la paciente se encuentra en seguimiento por el servicio de hematología.

## **DISCUSIÓN**

La mielopoyesis anormal transitoria es un síndrome mieloproliferativo transitorio que cursa con proliferación de blastos mieloides en la médula ósea que habitualmente infiltran la sangre periférica. La mayoría de los casos se han detectado en recién nacidos y fetos con síndrome de Down (SD) y aparece en un 4-10 % de los nacidos con trisomía 21, aunque también puede aparecer en pacientes sin este cariotipo (1). Se desconoce su incidencia real, ya que puede cursar de manera asintomática y no siempre se realiza el análisis de sangre periférica en neonatos con SD (2). Es un síndrome transitorio, ya que remite espontáneamente en el plazo de 3 meses, pero aproximadamente en un 10-20 % de los pacientes evoluciona a LMA (3).

Clínicamente la MAT se manifiesta mediante hepatomegalia, esplenomegalia y presencia de mieloblastos en sangre periférica, al igual que la LMA. A su vez, puede aparecer anemia o trombocitopenia. Cuando aparece en el feto, usualmente se manifiesta como hidropesía fetal (2). A pesar de que la mayoría de los pacientes con MAT experimente una recuperación clínica espontánea, aproximadamente un 20 % muere debido a complicaciones como insuficiencia hepática o cardiopulmonar (4). Por lo tanto, algunos pacientes son tratados con antineoplásicos a dosis bajas (1).

Tanto clínica como hematológica y analíticamente es indistinguible de la LMA, por lo tanto, ante sospecha de MAT, la recomendación es mantener una actitud de vigilancia con control clínico y analítico. Si efectivamente se tratara de MAT, la cifra de blastos descenderá en el plazo de unos 3 meses; en cambio, si se tratara de LMA, no habrá una remisión espontánea.

Diversos estudios han descrito mutaciones en el gen *GATA-1* en pacientes con MAT y SD. Esta mutación es detectable durante la proliferación mieloide, no así en la fase de remisión ni tampoco en pacientes con leucemia megacarioblástica aguda (LMCA), pero sin SD. Por lo tanto, se ha propuesto una relación entre la mutación del gen *GATA-1* y la evolución del MAT a LMCA en pacientes con SD (1,2). En

el estudio realizado por Mansini AP *et al.* se observaron mutaciones en *GATA-1* en todos los pacientes con MAT analizados. En aquellos pacientes con MAT que desarrollaron LMCA se observó la adquisición de nuevas mutaciones en el *GATA-1* (1).

El gen *GATA binding protein 1 (GATA-1)* codifica un factor de activación de la transcripción de vital importancia para la correcta eritropoyesis y trombopoyesis (1,2,5,6). A pesar de que las mutaciones detectadas son varias, todas parecen dar lugar a la síntesis de una proteína *GATA-1* acortada (*GATA-1s*). Diversos estudios han relacionado la proteína *GATA-1s* con el aumento de la proliferación megacariocítica (2,5,6). Además, se ha propuesto el análisis del *GATA-1* en células de sangre periférica en aquellos neonatos con SD que presenten anomalías en el recuento celular o en la revisión del frotis sanguíneo compatibles con MAT. Para ello, sería necesario instaurar el análisis del hemograma y del recuento celular en todos los recién nacidos con trisomía 21. Esto permitiría detectar una posible MAT en pacientes asintomáticos (2).

En lo que respecta a la morfología, debido a la afectación principal de la serie plaquetar, morfológicamente se observan alteraciones diseritropoyéticas y dismegacariopoyéticas (3). En cuanto a los blastos observados en las proliferaciones mieloides en pacientes con trisomía 21, habitualmente son células grandes, con núcleo redondeado, citoplasma basófilo y con presencia de mamelones. Además, son células mieloperoxidasa y negro Sudán negativas. De forma característica, el inmunofenotipado muestra diferenciación megacarioblástica y son células positivas en CD33, CD38, CD117, CD34, CD7, CD56, CD36, CD71, CD42b y en los receptores de la trombopoyetina, eritropoyetina e IL3 (2,3).

Volviendo al caso de la paciente en cuestión, en un principio destaca el hallazgo de mieloblastos en sangre periférica junto con un hemograma aparentemente normal. Debido al número de blastos observados (blastos > 20 %) se plantean dos posibles diagnósticos indiferenciables en el momento: la LMA y la MAT. Con el paso del

tiempo, el recuento de leucocitos aumenta hasta cifras superiores a 50 000 leucocitos/ $\mu\text{L}$ , por lo que se considera reacción leucemoide. Por otro lado, la cifra de plaquetas desciende durante el ingreso hasta valores inferiores al rango de referencia y recupera valores dentro del rango 26 días después del ingreso (rango de referencia en recién nacidos:  $220-490 \times 10^3/\mu\text{L}$ ). Además, se observa una discreta esplenomegalia mediante ecografía. Todos estos son hallazgos compatibles tanto con la LMA como con la MAT. En cuanto a la cifra de blastos, se realiza el análisis del frotis de sangre periférica en repetidas ocasiones para controlar la evolución de la paciente y se observa un marcado descenso de los mieloblastos hasta llegar a valores inferiores al 20 % 9 días después del nacimiento. En el caso de la paciente, no se consideró necesario utilizar ningún tratamiento quimioterapéutico. Fue dada de alta con una cifra de blastos en sangre periférica de un 1 %. Por último, se solicitó el análisis del gen *GATA-1* y se detectó una variante del gen debida a un cambio de nucleótido. Actualmente, la paciente continúa en seguimiento por el servicio de hematología y en vigilancia periódica mediante hemogramas debido al riesgo de desarrollar una leucemia mieloide asociada a SD.

### **PUNTOS A RECORDAR**

- Las leucemias agudas son el resultado de la proliferación clonal de células inmaduras debido a una alteración genética. En concreto, la LMA se caracteriza por el hallazgo en sangre periférica o en la médula ósea de mieloblastos en una cantidad superior al 20 %.
- Las personas con SD tienen una tendencia mayor a desarrollar LMA, habitualmente relacionada con proliferación megacarioblástica. En cuanto a la genética, los casos de pacientes con trisomía 21 que desarrollan LMA han sido relacionados con mutaciones del gen *GATA-1*.

- La MAT aparece normalmente en pacientes con SD, aunque también se observa en recién nacidos sin esta trisomía. Se caracteriza por la presencia de leucocitosis y blastos en sangre periférica que descienden espontáneamente. Normalmente no requiere de tratamiento antineoplásico.
- El análisis del hemograma y la morfología de sangre periférica en neonatos con SD permiten detectar de forma precoz estas patologías y realizar el seguimiento adecuado, incluso en casos asintomáticos.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Lin TF, Huang B, Robbins E. Congenital Malignant Disorders. Avery's Dis Newborn Tenth Ed 2018;1219-37.
2. Roy A, Roberts I, Norton A, Vyas P. Acute megakaryoblastic leukaemia (AMKL) and transient myeloproliferative disorder (TMD) in Down syndrome: A multi-step model of myeloid leukaemogenesis. Br J Haematol 2009;147(1):3-12.
3. Merino A. Diagnóstico diferencial de las leucemias agudas. In: Manual de Citología de Sangre Periférica y Líquidos Biológicos. 2.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2020. p. 155-84.
4. Muramatsu H, Kato K, Watanabe N, Matsumoto K, Nakamura T, Horikoshi Y, et al. Risk factors for early death in neonates with Down syndrome and transient leukaemia. Br J Haematol 2008;142(4):6105. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07231.x
5. Massey G V. Transient leukemia in newborns with Down syndrome. Pediatr Blood Cancer 2005;44(1):29-32.
6. Watanabe K. Recent advances in the understanding of transient abnormal myelopoiesis in Down syndrome. Pediatr Int 2019;61(3):222-9.

## **PIE DE LAS FIGURAS**

**Figura 1.** Representación gráfica de escatergramas obtenidos mediante citometría de flujo con láser semiconductor (Sysmex XN). Descripción de canales de análisis utilizados. A: escatergrama obtenido mediante canal WDF. B: escatergrama obtenido mediante canal de reticulocitos. C: escatergrama obtenido mediante canal WPC. D: escatergrama obtenido mediante canal WNR.

**Figura 2.** Imagen obtenida mediante microscopía digital (CellaVision) de la extensión de sangre periférica de la paciente. Se observan cuatro células inmaduras, con cromatina laxa y 2 o 3 nucléolos, con citoplasma basófilo y escasa granulación