

# Alterações Hematológicas na Síndrome de Down



**Christina Matzenbacher Bittar**

Médica Hematologista

PhD em Clínica Médica

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Hospital Mãe de Deus Porto Alegre

Brasília, 7 de novembro de 2013

# Apresentação de caso

- D.M.P. feminina, branca, DN 14/12/2012
- 08/01/2013: 25 dias de idade
  - transferida de hospital do interior RS para UTI-Neonatal HCPA
  - suspeita de leucemia aguda, em ventilação mecânica apresentando episódios de cianose
  - Hb: 11,6 g/dL Leucócitos 65100/dL
- Mãe 38 anos G4P1 A2
- Prematura de 33 semanas de gravidez
- Parto Cesário: Apgar 3/4
- ➔ Comorbidades:
  - Síndrome de Down
  - Hipotireoidismo congênito
  - Hidropisia fetal
  - Cardiopatia: Comunicação Interventricular

# Exame físico inicial



- Regular estado geral, face sindrômica, corada, hidratada, afebril, fontanelas normotensas
- Ventilação mecânica (25X6/12/0,21)
- SV estáveis
- AC: RR 2t sem sopro
- AP: MV + com crepitantes em bases
- Abdômen: distendido, com hepatomegalia e esplenomegalia

# Hemograma inicial (08/01/2013)

Hematócrito 39,70

**Hemogloblina 12,90**

VCM 95,40

RDW 20,40

<b>Leucócitos totais</b>	<b>22.450</b>	%	total
--------------------------	---------------	---	-------

Bastões	01	220
---------	----	-----

Segmentados	13	2920
-------------	----	------

Eosinófilos	05	1210
-------------	----	------

Basófilos	01	230
-----------	----	-----

Monócitos	05	112
-----------	----	-----

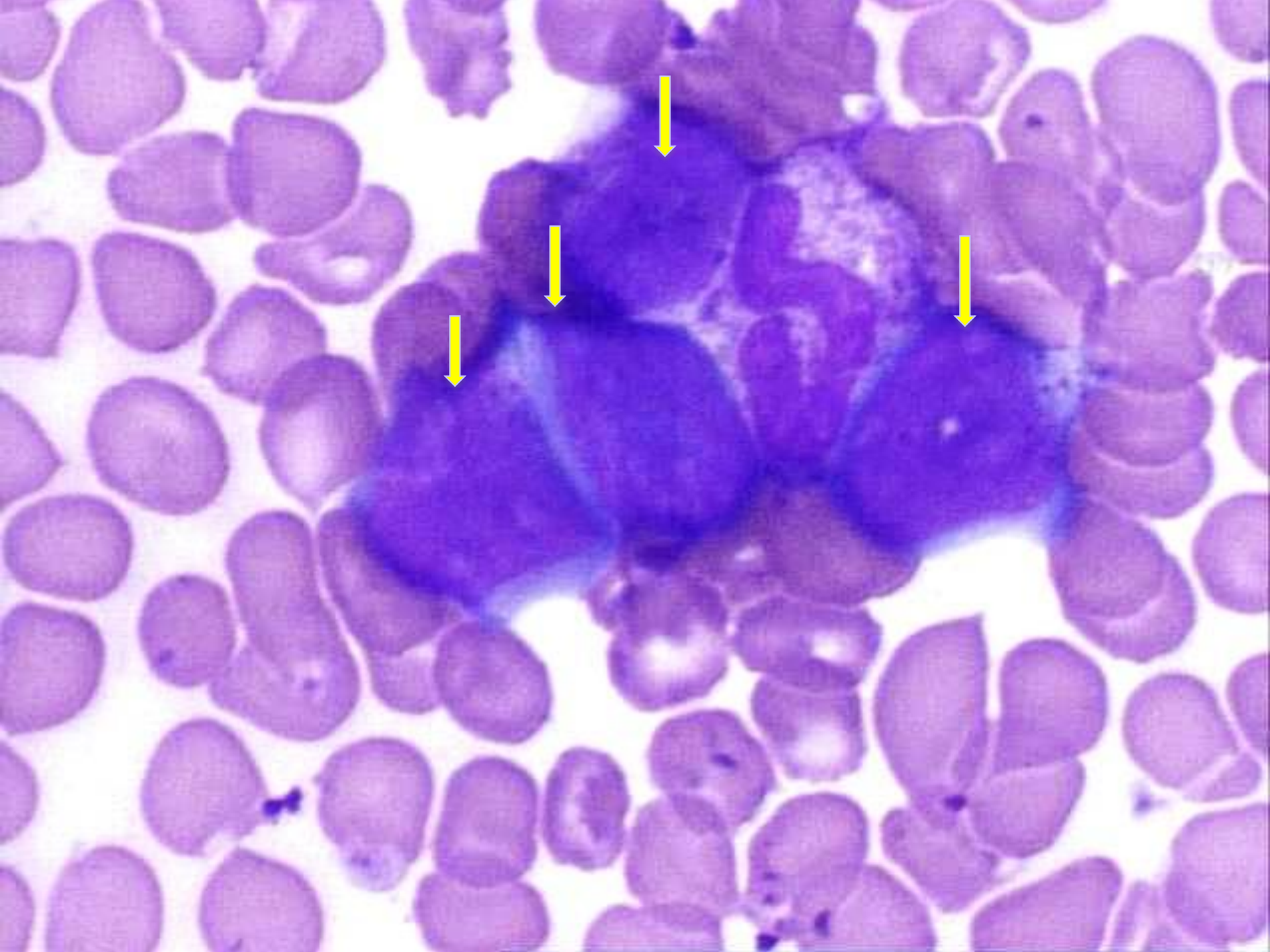
Linfócitos	45	10100
------------	----	-------

<b>Blastos</b>	<b>30</b>	<b>6740</b>
----------------	-----------	-------------

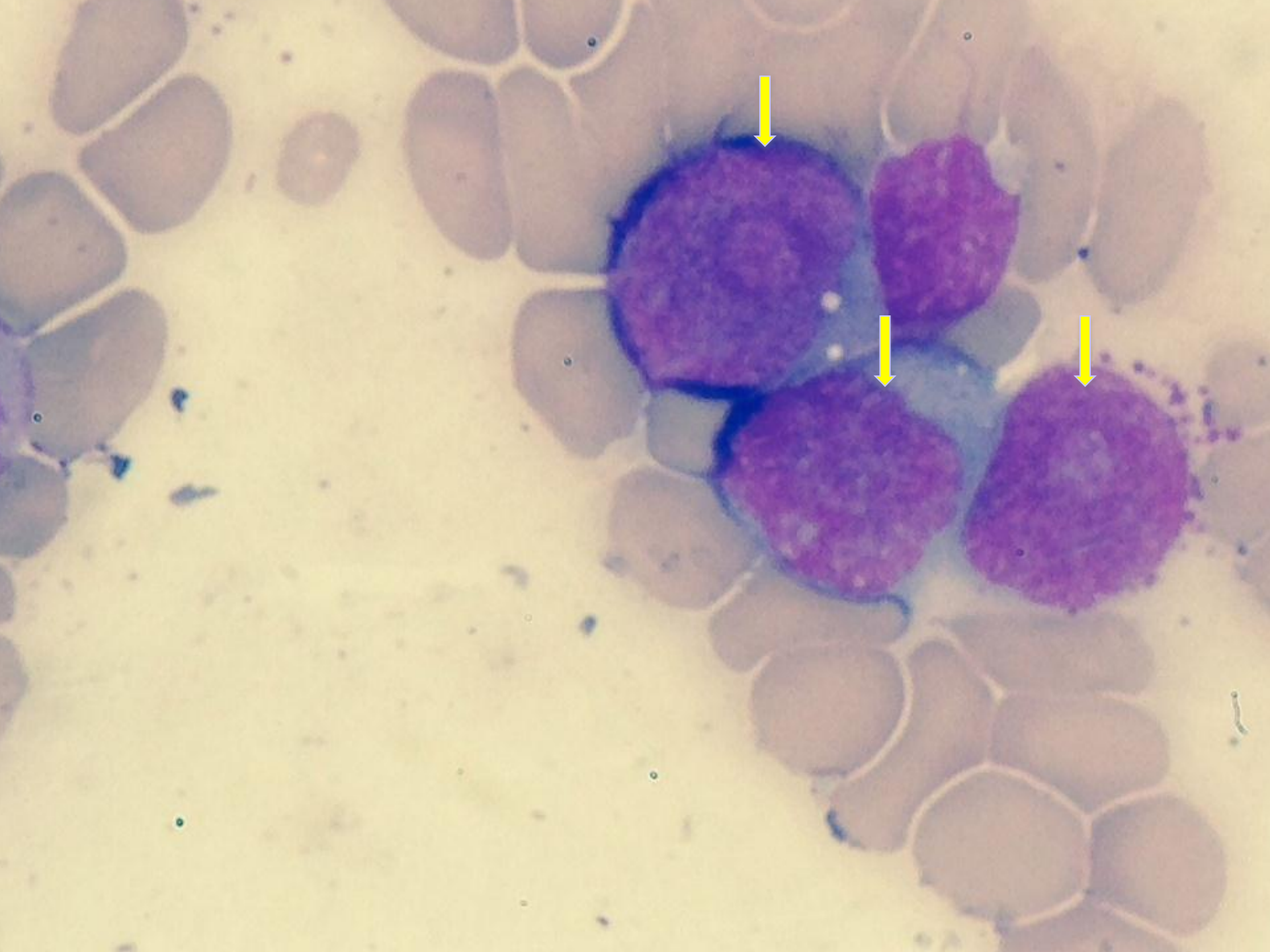
**Plaquetas 83.000**

# Medulograma 08/01/13

- Aspecto hipercelular infiltrada por blastos (62%) e promielócitos(8%), eritro e megacariopoeese hipoplásicas
- Alterações displásicas em eritro e granulopoeese







# **Imunofluorescência de 08/01/2013**

- **Células mielóides imaturas com diferenciação monocítica anômala: 20%**

**Positivas: CD34, CD117, CD45 intermediário, CD33 forte, MPO fraca, CD4fraco, CD38**

**Negativas: CD10, CD15, CD64, CD56, HLA-DR , CD61 e Glicoforina**

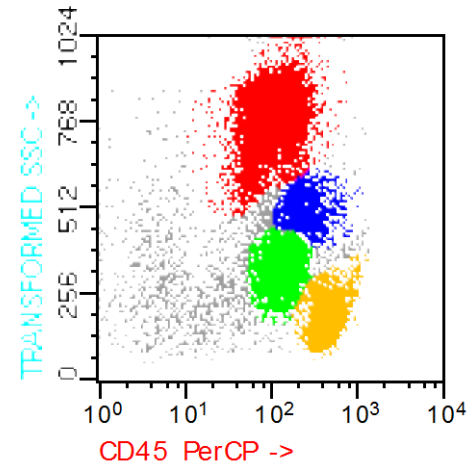
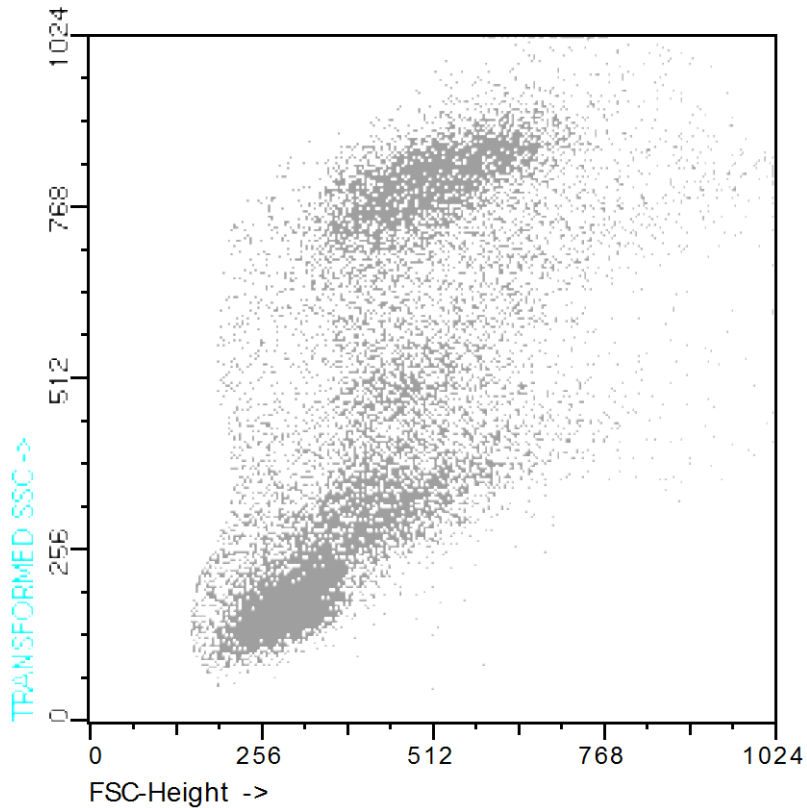
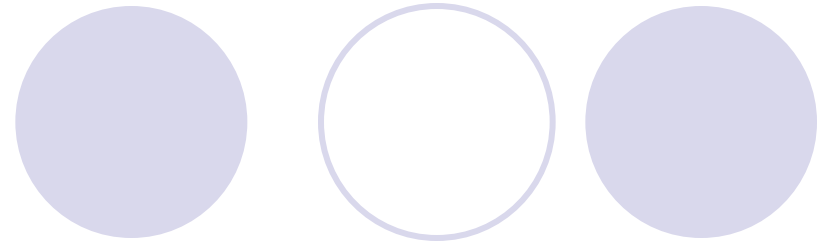
- **Granulócitos diferenciados 32,0% ( CD15, CD33, MPO )**
- **Monócitos maduros: 6,0 % (CD14, CD64 e CD56fraco)**
- **Linfócitos B: 3,3% (CD19)**
- **Linfócitos T:28,0% ( CD3, CD2) sendo CD3/CD4: 18,5% e CD3/CD8: 9,3%**
- **Células positivas para CD61: 5,0%**
- **Células NK: 2,0% ( CD56)**

**Estudo identifica:**

**células imaturas mielóides CD4+,HLA-DR negativo e poucas células na região dos blastos expressando CD61**

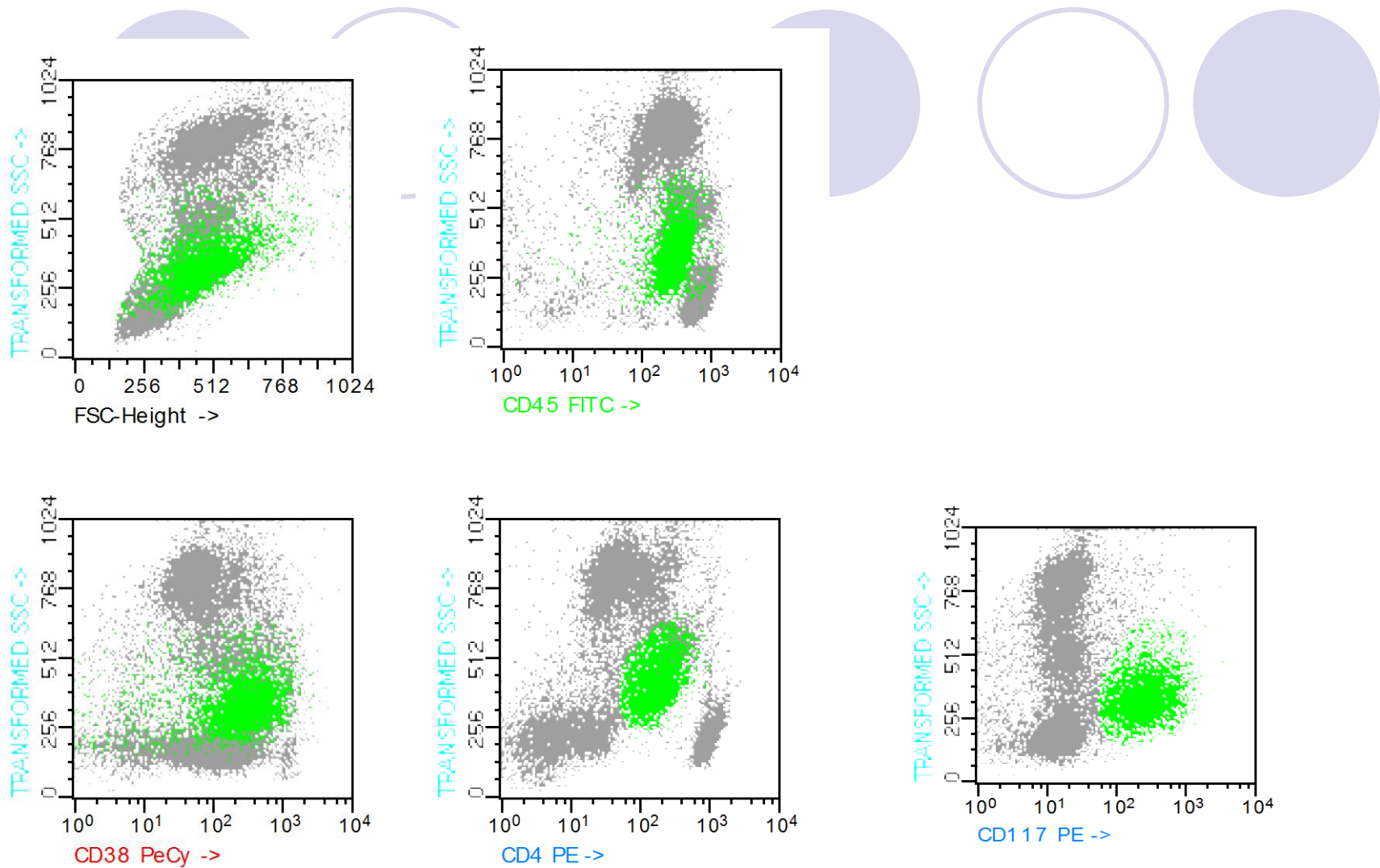


# IF de 08/01/13

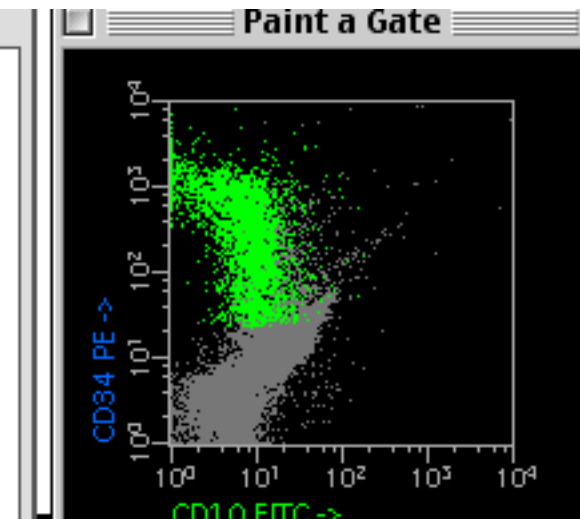
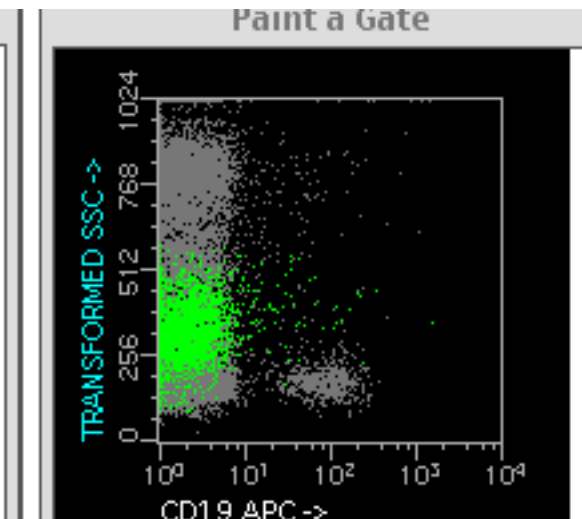
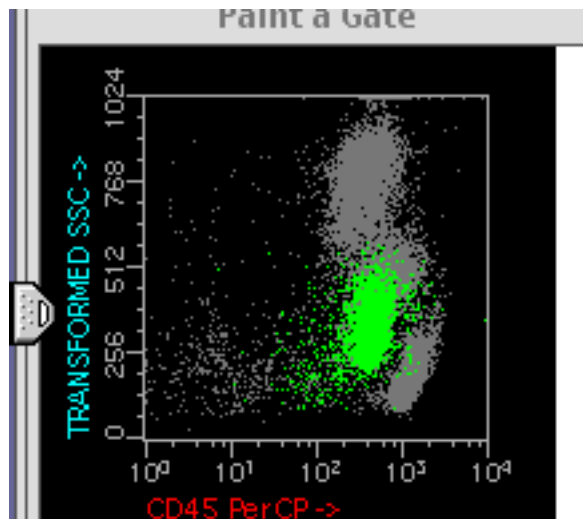
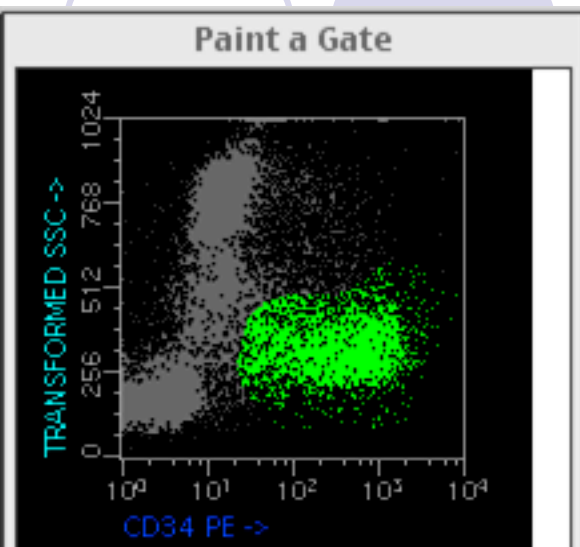
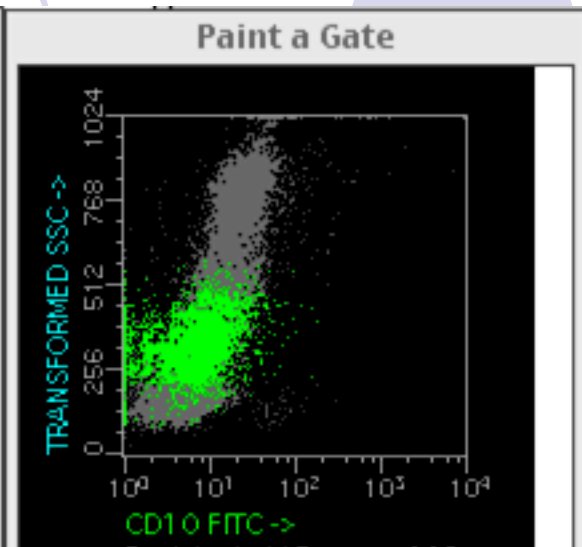
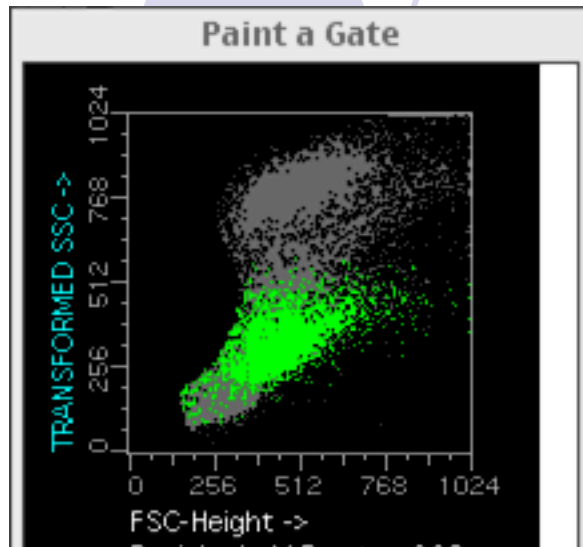


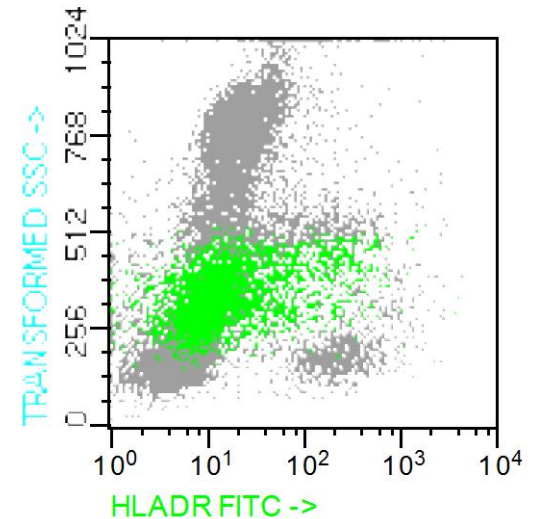
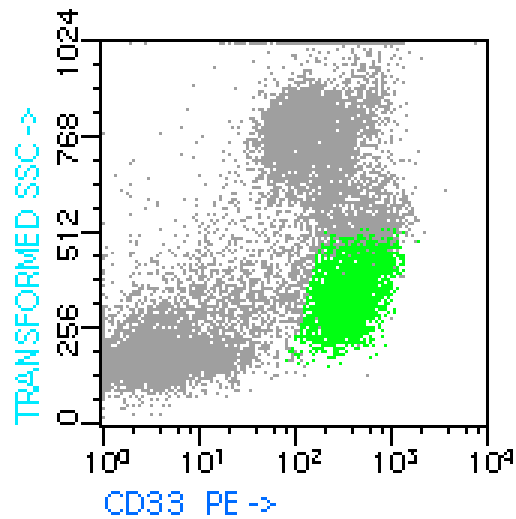
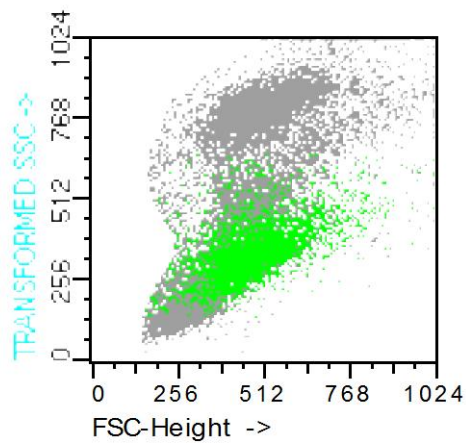
34,54 %		<b>Neutrófilos maduros</b>
17,70 %		<b>Blastos</b>
7,73 %		<b>Monócitos</b>
32,26 %		<b>Linfócitos</b>

7,71 % ■ Unclassified Events

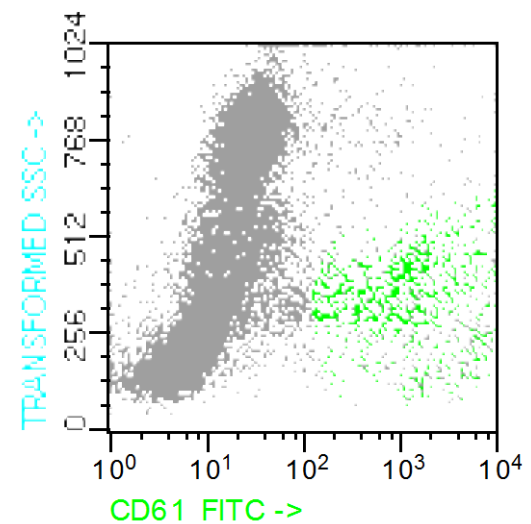
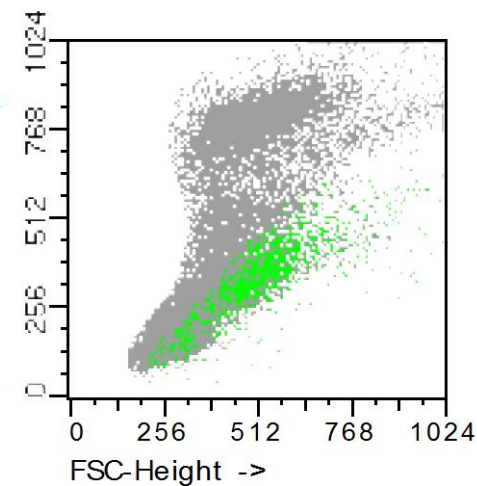


**Blastos: 20%**

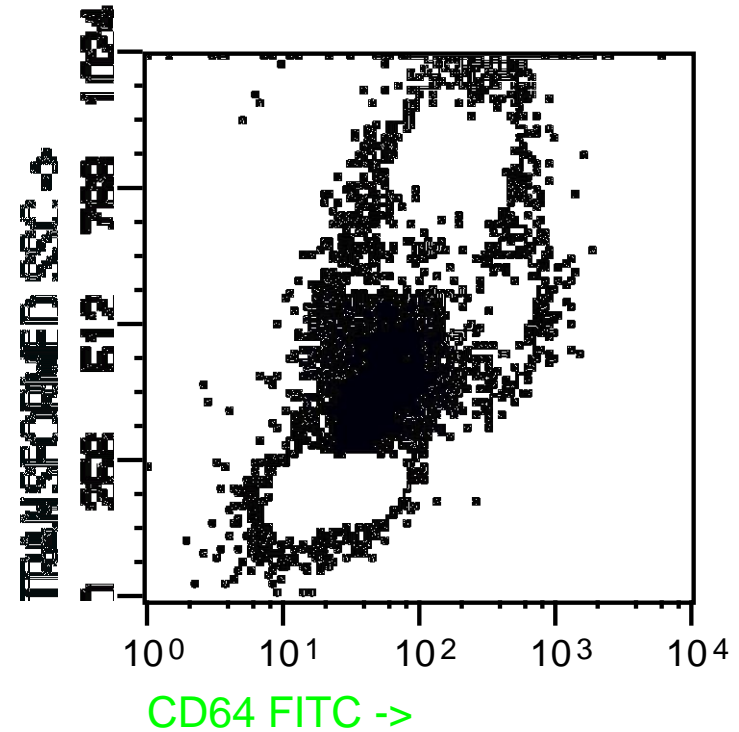
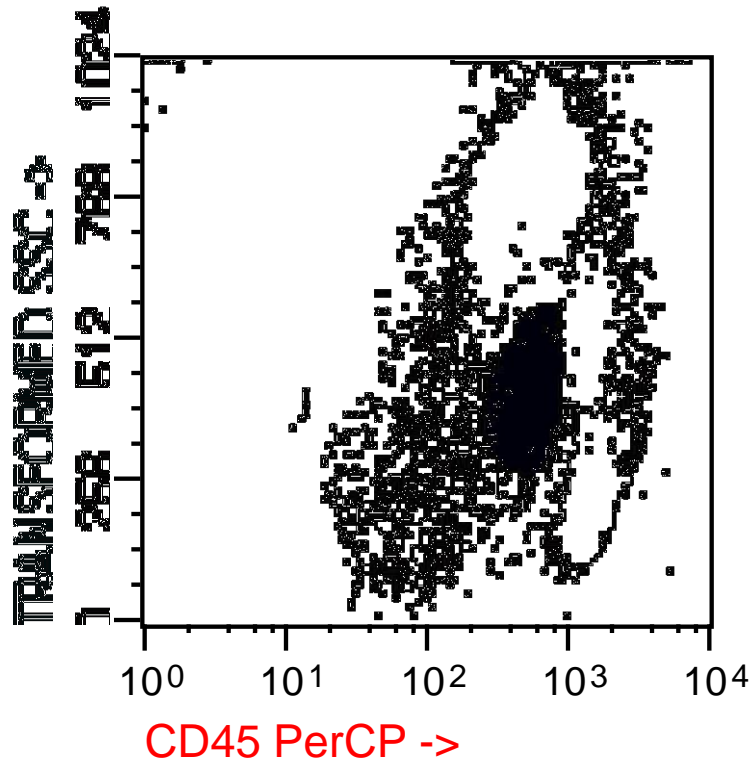




**Blastos: 20%**  
**CD 61: 3 %**



# IF de 08/01/13



**Blastos: 20%**

;

# Características do Sangue Periférico

Data/Idade	Hb / VCM	Leucócitos	<b>Blastos</b>	Plaquetas
08/01/13 <b>25 dias</b>	12,9 / 95	22.400	<b>30% / 6.740</b>	83.000
15/01/13 <b>32 dias</b>	13,8 / 85	14.580	<b>17% / 2.480</b>	47.000
30/01/13 <b>47 dias</b>	8,9 / 84	13.370	<b>12% / 1.600</b>	67.000
19/02/13 <b>65 dias</b>	10,1 / 89	11.280	<b>12% / 1.350</b>	140.000



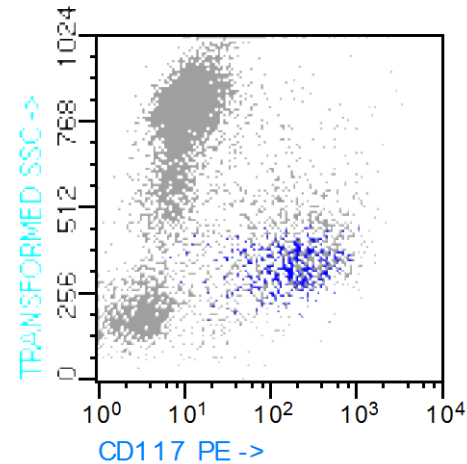
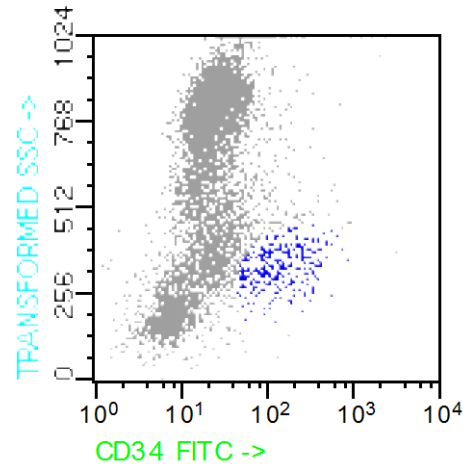
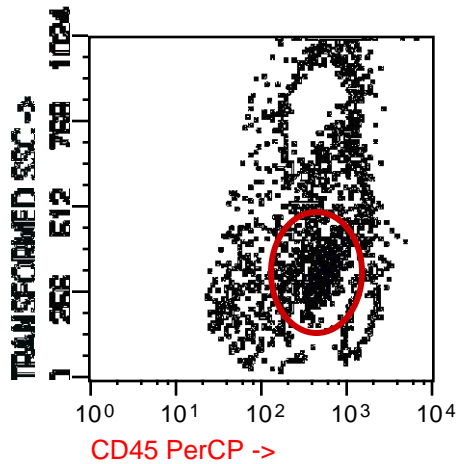
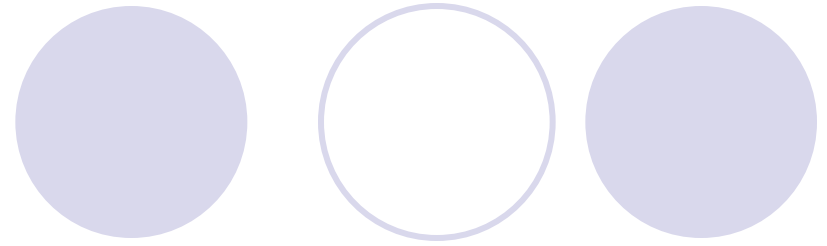
# Resultados dos Medulogramas

Data/Idade	Celularidade	Hematopoese	<b>Blastos</b>
18/01/13 <b>34 dias</b>	Aumentada	Granulopoese hiperplásica e displásica	<b>10%</b>
31/01/13 <b>46 dias</b>	Aumentada	Granulopoese hiperplásica e displásica	<b>16%</b>
22/02/13 <b>68 dias</b>	Aumentada	Hiperplasia e displasia das três séries	<b>11%</b>

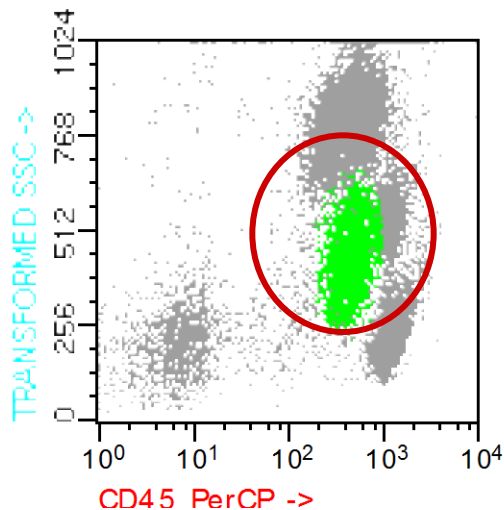
# IF de 31/01/2013

- **Células mielóides imaturas: 3,0%**  
(CD34, CD117, CD45 fraco, CD33 forte)
- **Granulócitos diferenciados: 50,0%**  
(CD33, CD15forte)
  - **31,0% positivas para CD64**
- **Monócitos (CD14): 4,3%**
- **Células linfóides T:**
  - **CD3: 6%;**
  - **CD4: 3,8% e CD8: 2,5%**
- **Células NK (CD56): 1,4%**

# IF de 31/01/13



**Blastos: 3%**



08/01/2013

Blastos :20%

	DATAS	05/02	06/02	07/02	10/02	11/02	13/02	13/02	13/02	14/02	16/02	19/02	27/02	27/02
EXAMES		07:48	17:32	09:12	08:04	11:56	08:39	17:31	17:36	15:15	13:31	17:36	05:47	05:50
HEMATÓCRITO					24,8		33,7				31,6	30,9		
HEMOGLOBINA					8,5		11,1				10,2	10,1		
ERITRÓCITOS					2,97		3,82				3,55	3,47		
CHCM					34,3		32,9				32,3	32,7		
HCM					28,6		29,1				28,7	29,1		
RDW					15,3		15,7				16,2	15,4		
LEUCÓCITOS					12,34		18,96				14,59	11,28		
BASTONADOS					5		1				2	1		
SEGMENTADOS					39		77				28	27		
EOSINÓFILOS					3		0				1	2		
BASÓFILOS					2		0				0	2		
MONÓCITOS					3		2				8	12		
LINFÓCITOS					36		13				42	44		
PROMIELÓCITOS					1						2			
BLASTOS					11		7				17	12		
PLAQUETAS					74		60				77	140		
URÉIA						24						28		29
CREATININA		,73				,3					,3	,3		,3
ALBUMINA											3,2			
SÓDIO			134	134	134	138	135				137	134		136
POTÁSSIO			3,5	3,6	3,4	3,7	5,2		3,2		4,7	4,3		4,6
CÁLCIO			8,7		8,4	8,6					9,7	9		
MAGNÉSIO			1,9		1,7						2,2	2,3		
FÓSFORO											3,6	3		

# Evolução clínica



- CIV corrigida em março 2013
- Distúrbio de deglutição em investigação
- Alimentação por sonda nasoentérica
- Estridor e choro sem som
- Uso de O2 via nasal mantendo saturação de O2 baixa

# Última consulta: 02/10/2013

- 8 meses
- P:7,150 kg (P50)
- A:62cm (P25)
- BEG, corada, eupnéica, dormindo, sem esforço ventilatório
- Em uso de O2, domiciliar, a 1 L/min
- ACV: RR,2T,BNf
- AR: MVRD roncos difusos
- Abdômen:
  - RHA+, plano, depressível, indolor, sem hepatoesplenomegalia
- Sem estridor ao repouso
- Extremidades aquecidas



# Exames de 02/10/13

- Hb: 9,6 g/dL
- **Leucócitos: 7420/dL**
  - Segmentados: 52 % 3858/dL
  - Monócitos: 10 % 742/dL
- **Plaquetas: 373.000/dL**
- Bilirrubinas: 0,2mg/dL
- Creatinina: 0,4 mg/dL
- TGO: 25 U/L
- TGP: 12 U/L


# Questão 1:

## Hipótese diagnóstica

- 1) Leucemia mielóide crônica juvenil
- 2) Leucemia linfóide aguda
- 3) Leucemia ou Mieloproliferação Transitória associada à SD (LT ou DMT)
- 4) Alteração fisiológica do RN

# Questão 1:

## Hipótese diagnóstica

- 1) Leucemia mielóide crônica juvenil
- 2) Leucemia linfóide aguda
-  3) Leucemia ou Mieloproliferação Transitória associada à SD (LT ou DMT)
- 4) Alteração fisiológica do RN

# Alterações Hematológicas da SD

- Trombocitose
- Macrocitose 66%
- Poliglobulia 65%
- Leucopenia 33%
- Blastos SP >8% (RN normal <8%)
- LT ou DMT (Doença mieloproliferativa transitória) 5-10%
- LLA risco 20 X
- LMA risco 150 X
- Leucemia megacarioblástica corresponde 26% das DMT

# Histórico



- 1866 Down L descreve a SD
- 1954 associação entre SD e LA
- 1959 *Lejeune J et al* publicam o achado de um pequeno cromossoma a mais na SD → nasce a genética clínica
- Década de 90 influência da trissomia do 21 na hematopoese
- Década de 2000 descrito influência do GATA-1 mutado na fisiopatogenia da LT ou DMT na SD

# Fisiopatogenia da LT ou DMT

- **Trissomia 21**

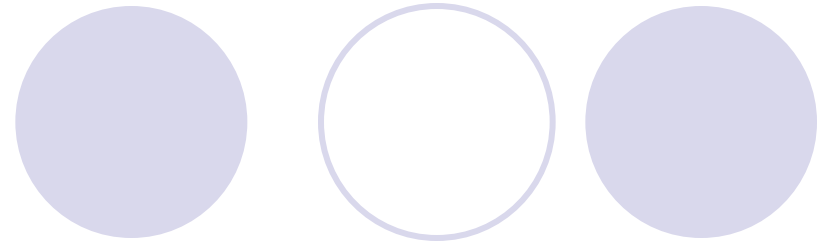
- Expansão eritróide e megacariocítica na hematopoese hepática fetal
- Dano oxidativo ao DNA e falta de reparo

- **Mutação GATA-1(Xp11.23)**

- Adquirida, fígado fetal
- Fator de transcrição eritróide e megacariocítica
- Bloqueia maturação eritromegacariocítica



# Diagnóstico



- **Quadro clínico variável**

○ Hepatomegalia	60%
○ Esplenomegalia	35-40%
○ Icterícia	13-16%
○ Derrame pericárdico	12-16%
○ Derrame pleural	9-16%
○ Sofrimento respiratório	10%
○ Sangramento	9-10%
○ Ascite	8%
○ Fibrose hepática, hidropsia fetal, insf renal	< 10%

- **Laboratório**

- Leucocitose variável 30% maior que 100.000/dL
- Hemoglobina normal, dim ou aumentada
- Trombocitopenia 40% dos casos
- Blastos no sangue periférico com morfologia de megacarioblastos

# Diagnóstico – Sangue periférico


- Imunofenotipagem
  - CD 117, CD 33, CD 38, CD 34, CD7, CD 56, CD 36, CD71, CD 42B, CD 61, CD4 fraco, HLA-DR (30%)
- Valorizar exame morfológico do sangue periférico em RN com SD
- Mutação GATA-1 (seqüenciamento)

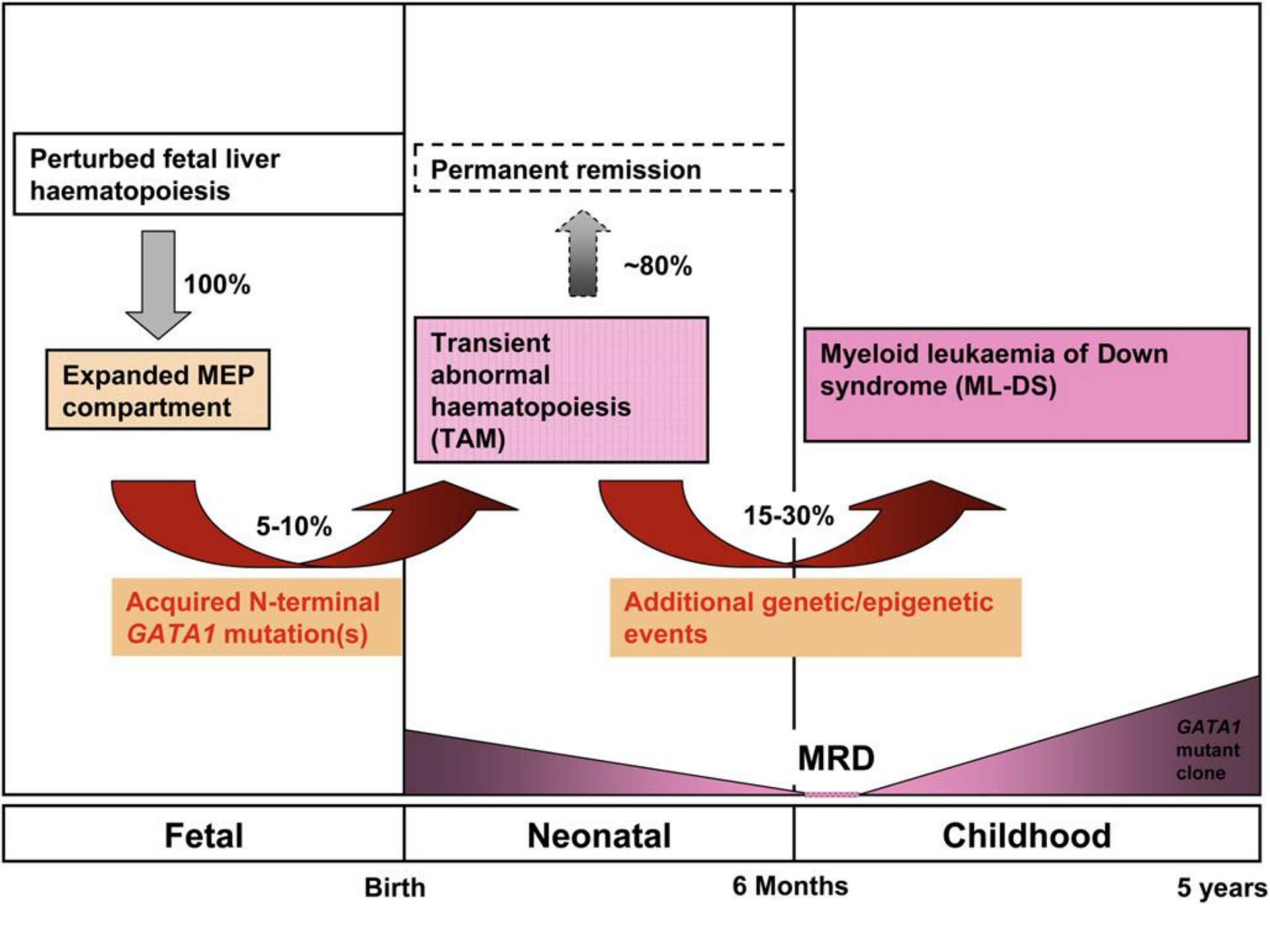
## **Questão 2: História Natural da Mieloproliferação Transitória na SD**

- 1) Remissão completa em 3 até no máximo 6 meses de idade, em média 47 dias
- 2) 100% evoluem para Leucemia Megacarioblástica
- 3) Cerca de 20% desenvolvem Leucemia Mielóide Aguda nos 4 primeiros anos de vida
- 4) As afirmativas 1 e 3 estão corretas

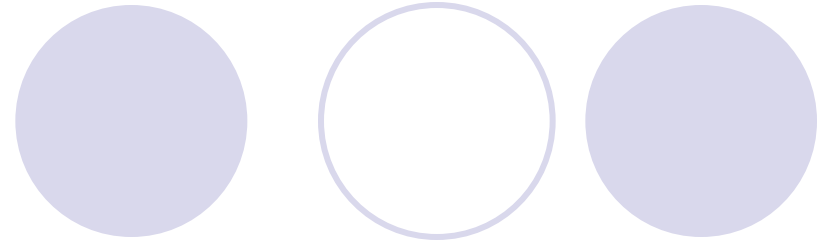
## **Questão 2: História Natural da Mieloproliferação Transitória na SD**

- 1) Remissão completa em 3 até no máximo 6 meses de idade, em média 47 dias
- 2) 100% evoluem para Leucemia Megacarioblástica
- 3) Cerca de 20% desenvolvem Leucemia Mielóide Aguda nos 4 primeiros anos de vida

 As afirmativas 1 e 3 estão corretas



# Sobrevida na DMT:



- 5 anos 80%
- Livre de eventos 60%
- Mortalidade 20%



## Questão 3:

### Como conduzir o caso?

- 1) Iniciar esquema Dauno+ Citarabina (7+3) dose plena imediatamente
- 2) Indicar TMO após remissão
- 3) Iniciar corticoterapia
- 4) Observação evolução clínica e tratamento com baixas doses de Citarabina se houver sinais de gravidade

## Questão 3:

### Como conduzir o caso?

1) Iniciar esquema Dauno+ Citarabina (7+3) dose plena imediatamente

2) Indicar TMO após remissão

3) Iniciar corticoterapia

✘ Observação evolução clínica e tratamento com baixas doses de Citarabina se houver sinais de gravidade

# Manejo



- Maioria (80%) não requer tratamento
  - Resolução espontânea de 3 a 6 meses
- Indicações de tratamento:
  - Leucocitose  $> 100.000/dL$
  - Disfunção hepato renal
  - Hidropisia fetal
  - Organomegalia volumosa
- “Clinical Trial Oxford Imperial DS Cohort Study”

# Tratamento



- Mutação GATA 1 confere alta sensibilidade à Citarabina pela ausência de enzimas de inativação
- Citarabina: um ou mais ciclos com baixas doses
  - 10mg/m<sup>2</sup> ou 1,2 a 1,5mg/kg
- Cuidado: efeitos tóxicos são potencializados
- Monitoramento da resposta:
  - Avaliação a cada 3 meses
  - DRM com GATA-1

# Bibliografia

- ***The role of chromosome 21 in hematology and oncology***

**Fonatsch C.**

*Genes Chromosomes Cancer.* 2010 Jun;49(6):497-508.

- ***Biology and management of transient abnormal myelopoiesis (TAM) in children with Down syndrome.***

**Roy A., Roberts I., Vyas P.**

*Semin Fetal Neonatal Mes.* 2012 Aug;17(4):196-201.

- ***Contribution of GATA1 dysfunction to multi-step leukemogenesis***

**Shimizu R, Yamamoto M.**

*Cancer Sci.* 2012 Dec;103(12):2039-44.