

REVISTA MÉDICA INTERNACIONAL SOBRE EL SÍNDROME DE DOWN

www.elsevier.es/sd



ORIGINAL

Leucemia aguda linfoblástica infantil y síndrome de Down: análisis de los protocolos SHOP/LAL-99 y 05*

M. García-Bernal^{a**}, R. Cilveti^a, M. Villa^b, J. Molina^c, R. Fernández-Delgado^d e I. Badell^e

^aServicio de Pediatría, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

^bOncohematología Pediátrica, Hospital Universitario Madrid Montepríncipe, Madrid, España

^cOncohematología Pediátrica, Hospital Virgen del Camino de Pamplona, Pamplona, España

^dOncohematología Pediátrica, Hospital Clínico de Valencia, Valencia, España

^eCoordinadora de los protocolos SHOP, Unidad de Hematología Pediátrica y Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Recibido el 9 de julio de 2010; aceptado el 2 de septiembre de 2010

PALABRAS CLAVE

Leucemia aguda
linfoblástica;
Síndrome de Down;
Leucemia infantil

Resumen

Introducción y objetivo: El síndrome de Down (SD) tiene una predisposición conocida a distintos tipos de leucemia infantil. En el caso de la leucemia aguda linfoblástica (LAL), la mayoría de autores refieren peores resultados con respecto a los pacientes no Down.

Pacientes y método: En el presente trabajo analizamos los resultados obtenidos en los pacientes con SD y LAL <18 años tratados según los protocolos del grupo SHOP (Sociedades Españolas de Hematología y Oncología Pediátricas) durante la última década.

Resultados: Los datos obtenidos a partir de casi 1.000 pacientes que proceden de 32 centros, confirman diversos aspectos: se trata de leucemias agudas con características clínicas y biológicas de bajo riesgo, por lo que suelen estratificarse en grupos de riesgo bajo y reciben quimioterapias de intensidad moderada. Sin embargo, el número de complicaciones infecciosas y tóxicas es superior al de las de pacientes sin SD, por lo que tanto la supervivencia global (SG) como la supervivencia libre de eventos (SLE) se ven marcadamente afectadas.

Conclusiones: Debemos optimizar el conocimiento de la biología de estas leucemias para interpretar cuáles son los factores sobre los que podemos incidir para mejorar su pronóstico.

© 2010 Fundació Catalana Síndrome de Down. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Este trabajo recibió un accésit del XI Premio Bienal de Investigación Ramon Trias Fargas 2007-2009.

**Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mgarcia@mutuaterrassa.es;
martagbernal@gmail.com (M. García-Bernal).

KEYWORDS

Acute lymphoblastic leukemia;
Childhood leukemia;
Down syndrome

Acute lymphoblastic leukemia in children and Down syndrome: Analysis of SHOP/ ALL-'99 and '05 Protocols

Abstract

Introduction and objective: Down syndrome bears a known predisposition to childhood leukemia. In regards to acute lymphoblastic leukemia (ALL), most international groups show poorer results when compared to non-Down patients.

Patients and methods: With this study we analyze the results obtained with Down syndrome patients and ALL younger than 18 years who were treated with SHOP (Spanish Pediatric Hematology and Oncology Societies) protocols for the past decade.

Results: Current data obtained from 1000 patients out of 32 centers confirm several aspects: those are related to acute leukemia showing clinical and biological low risk treats, thereof they may be categorized in low risk groups hence receive scheduled chemotherapy of moderate intensity. However, the number of infectious and toxic complications is greater than those for non-Down patients, therefore both overall survival (OS) and event free survival (EFS) are markedly affected.

Conclusions: The future aim is to optimize the knowledge on biological aspects of these leukemia, in order to determine those features to be acted upon to improve their outcome.

© 2010 Fundació Catalana Síndrome de Down. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En los niños con síndrome de Down (SD), el riesgo de padecer una leucemia aguda linfoblástica (LAL) se ve aumentado respecto al resto de la población pediátrica. Numerosos grupos cooperativos de tratamiento han analizado la respuesta de pacientes con SD y LAL a sus protocolos de tratamiento, y la mayoría refieren una tendencia clara hacia una menor supervivencia y mayor toxicidad en los pacientes con SD. No se han identificado por el momento hallazgos clínicos, fenotípicos o genéticos asociados a la LAL del SD que justifiquen claramente los resultados desfavorables en este subgrupo.

Objetivos

Análisis de la situación actual del tratamiento de la LAL infantil en el SD

Revisión de los conocimientos actuales sobre la asociación entre SD y LAL infantil. Se describe el grupo cooperativo español SHOP (Sociedad Española de Hematología Pediátrica), dedicado al estudio y tratamiento de leucemias y linfomas infantiles.

Análisis de los resultados propios del tratamiento de la LAL en los pacientes con SD

Dicho análisis se ha enfocado desde dos vertientes:

- Comparación entre los pacientes SD/no Down incluidos en la muestra SHOP.
- Comparación entre el subgrupo con SD y LAL tratado en nuestros protocolos y los descritos en otros países.

Material y métodos

Estudio retrospectivo de los datos correspondientes a pacientes incluidos en los protocolos LAL/SHOP-99 y 05, consecutivos en el tiempo, durante los últimos 10 años.

Las familias de los pacientes firman un consentimiento para la inclusión de los datos clínicos, biológicos y de respuesta en un fichero del grupo SHOP, de acuerdo con la Ley Orgánica de Protección de Datos. Para el análisis estadístico se ha utilizado el test de la χ^2 de Pearson, aplicando la corrección de Yates cuando ha sido necesario. Las curvas de supervivencia se han realizado mediante el test de Log-rank.

Antecedentes y actualización de aspectos básicos

Síndrome de Down y predisposición al cáncer

El SD supone la alteración cromosómica numérica más frecuente en la raza humana, con una incidencia aproximada de 1/700 neonatos.

La secuenciación completa del cromosoma 21 ha permitido observar que existe una región crítica correspondiente al punto 21q22 en la que se localizan muchos de los genes implicados en las características fenotípicas del síndrome¹.

La expresión clínica de la trisomía 21 tiene una amplia variabilidad interindividual. Hall ya describió los hallazgos característicos del neonato con SD (tabla 1). Todos los neonatos con SD tienen ≥ 4 de los 10, y un 89% tienen ≥ 6 de 10.

Otras manifestaciones clínicas características del síndrome afectan a diferentes áreas: crecimiento, desarrollo neurológico, sistema cardiovascular, aparato locomotor, área otorrinolaringológica, oftalmología, aparato digestivo, fertilidad, tiroides e inmunidad.

Tabla 1 Rasgos fenotípicos característicos de los neonatos con síndrome de Down¹

Rasgos fenotípicos	Descripción	%
Craneofaciales	Braquicefalia	76
	Puente nasal chato y ancho	61
Oculares	Fisuras palpebrales hacia arriba	79
	Epicanto	48
	Manchas de Brushfield	53
	Estrabismo	22
	Nistagmo	11
Auriculares	Orejas displásicas	53
	Ausencia de lóbulo	70
Orales	Boca abierta	61
	Fisura labial	56
	Protrusión lingual	42
	Macroglosia	43
	Surcos linguales	61
Quello	Paladar estrecho	67
	Amplio y corto	53
Tórax	Pectum excavatum	10
	Pectum carinatum	8
	Cifosis	11
Abdomen	Diástasis de rectos	82
	Hernia umbilical	5
Manos	Anchas y cortas	70
	Braquidactilia	67
	Piñeque transverso	59
	Clinodactilia	62
	Piñeque único quinto dedo	20
Pies	Separación entre el primero y segundo dedos	50
	Piñeques plantares	31
Articulaciones	Hiperlaxitud	62

A nivel hematológico, los pacientes con SD pueden presentar un síndrome mieloproliferativo neonatal transitorio y ven aumentada la incidencia de leucemia aguda mielooblástica (LAM) y LAL. Sin embargo, la incidencia de tumores sólidos es menor a la esperada en la población general^{2,3}.

La supervivencia media ha aumentado espectacularmente desde los 35 años en 1983 a los 49 años en 1997. En ausencia de cardiopatía grave, la expectativa de vida se sitúa hoy en los 50-60 años¹.

Leucemia aguda linfoblástica infantil

La LAL supone la neoplasia más común en la edad pediátrica (20-30%). La mejora de la supervivencia en los últimos años en los pacientes con LAL tiene un origen multifactorial, y destacan los avances en la estratificación del riesgo, el establecimiento de tratamientos protocolizados y la optimización del tratamiento de soporte. Hoy en día, en países industrializados, el 70-80% de los pacientes con LAL conseguirá una supervivencia libre de eventos (SLE) prolongada³.

A pesar de que la mayoría de los pacientes se curarán, la respuesta individual a la quimioterapia todavía es difícil de predecir. Actualmente, uno de los objetivos principales en el tratamiento de los niños con LAL es la correcta estratificación en grupos de riesgo. Las categorías se establecen atendiendo a criterios clínicos, citogenéticos y moleculares. El diagnóstico de LAL se basa en la citología y el inmunofenotipo. La clasificación genética de la LAL se lleva a cabo de formas diversas. Según la dotación cromosómica, se dividen en: hiperdiploidía (>46 cromosomas) o diploidía (46 cromosomas), con mejor pronóstico; o hipodiploidía (<46 cromosomas), con una evolución peor.

La clasificación molecular complementa al estudio citogenético y hoy en día es imprescindible en la evaluación inicial del paciente. Algunas alteraciones confieren un pronóstico mucho peor, como la t(9;22) o la t(4;11), y otras implican un pronóstico bueno o intermedio, como la t(12;21). La base de los protocolos actuales de tratamiento de la LAL es la terapia adaptada al riesgo: se trata de forma más agresiva a los pacientes con riesgo muy alto de recidiva y, en cambio, los pacientes con un riesgo más bajo se benefician de una terapia menos intensiva y con menos secuelas. Al mismo tiempo, la intensificación de protocolos puede modificar el valor intrínseco de un factor de riesgo considerado al diagnóstico. Entre los factores de riesgo clásicos en la LAL-B figuran la edad y la cifra de leucocitos al diagnóstico. Así, la mayoría de grupos terapéuticos incluyen en el grupo de bajo riesgo de recidiva a los pacientes con edades entre 1 y 9 años y con leucocitos al diagnóstico $<50 \times 10^9/l$. Los pacientes que no cumplen con estos criterios se incluyen en el grupo de alto riesgo. Hoy en día, la SLE del grupo de bajo riesgo es aproximadamente del 70-80% a 5 años, y del 65% para el grupo de alto riesgo.

La respuesta inicial al tratamiento constituye uno de los factores determinantes de riesgo, sobre todo la respuesta precoz en forma del porcentaje de blastos en médula ósea el día +14 de la inducción³.

A pesar de los avances en el tratamiento de la LAL pediátrica, el riesgo de recidiva se sitúa aún alrededor del 3%. Se estima que un paciente con LAL en remisión completa por citología puede conservar todavía alrededor de 10^{10} células

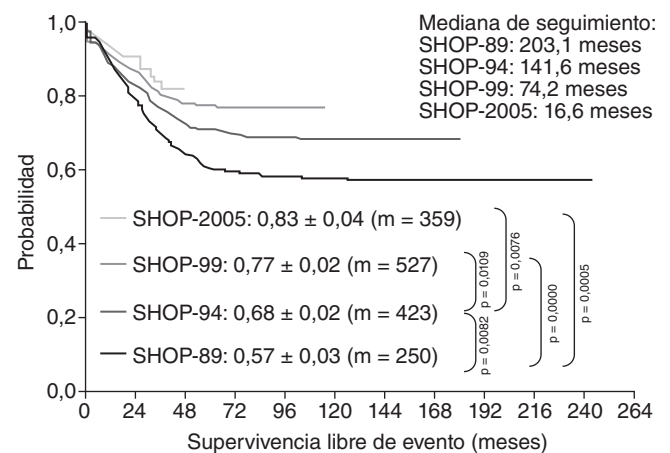


Figura 1 Supervivencia libre de eventos (SLE) de la serie total de pacientes en los protocolos sucesivos

Tabla 2 Factores predictivos de evento en los protocolos LAL-SHOP

	SHOP-89 (n=250)	SHOP-94 (n=423)	SHOP-99 (n=392)
Estudio univariado	Sexo masculino Edad ≥ 10 años Leucocitos $\geq 20 \times 10^9/l$	Sexo masculino Edad ≥ 10 años Leucocitos $\geq 20 \times 10^9/l$ Inmunofenotipo T Citogenética muy desfavorable Blastos $\geq 5\%$ MO día +14	Leucocitos $\geq 20 \times 10^9/l$ Inmunofenotipo T Citogenética muy desfavorable Blastos $\geq 5\%$ MO día +14
Estudio multivariado	Sexo masculino Edad ≥ 10 años Leucocitos $\geq 20 \times 10^9/l$	Edad ≥ 10 años Leucocitos $\geq 20 \times 10^9/l$ Inmunofenotipo T Citogenética muy desfavorable Blastos $\geq 5\%$ MO día +14	Leucocitos $\geq 20 \times 10^9/l$ Citogenética muy desfavorable

LAL: leucemia aguda linfoblástica; MO: médula ósea; SHOP: Sociedades Españolas de Hematología y Oncología Pediátricas.

neoplásicas. Las técnicas más sensibles que detectan una célula leucémica entre 10^{-4} - 10^{-6} células han generado un nuevo concepto de remisión completa, ya que estas células no detectadas son determinantes de recaída. Este nuevo concepto se denomina enfermedad residual mínima (ERM).

Los pacientes sin ERM al final de la inducción presentan una SLE $>90\%$ a 3 años. Los que presentan una ERM positiva tendrán una supervivencia del 25% a los 3 años.

Grupo SHOP y protocolos LAL/SHOP-99 y 05

El grupo SHOP fue fundado en 1989 con el objetivo de homogeneizar el tratamiento de la LAL pediátrica. Actualmente 32 centros tratan a sus pacientes de LAL con este protocolo.

Los resultados preliminares de los cuatro protocolos LAL-SHOP desarrollados hasta el momento (89, 94, 99 y el actual, LAL-SHOP-05), que han incluido más de 1.600 pacientes hasta ahora, se han presentado en numerosas reuniones^{4,5} (fig. 1).

En cuanto a los factores predictivos de evento, en la tabla 2 se destacan los resultados obtenidos en el análisis univariado y multivariado de los protocolos sucesivos. Cabe señalar la modificación del significado de los factores tras la intensificación sucesiva de los protocolos.

Los criterios de inclusión y exclusión de los dos últimos protocolos, así como la definición de grupos de riesgo (riesgo estándar [RE], alto riesgo [AR], muy alto riesgo [MAR]), no difieren a grandes rasgos de los propuestos en la mayoría de protocolos internacionales.

Los resultados provisionales del último protocolo (2005) con los 359 pacientes incluidos hasta el momento muestran una SLE del 83%. En el análisis por grupos de riesgo, llama la atención que la SLE del grupo de AR sea superior a la del RE, y que esta diferencia sea estadísticamente significativa (fig. 2A). Dado que la media de seguimiento es aún de 16,6 meses y que el número de pacientes se incrementará antes del cierre del protocolo, cabe esperar que la SLE del grupo de RE mejore.

Los factores señalados como significativos en el análisis multivariado del último protocolo 99 parecen mantener su relevancia: edad, cifra de leucocitos, inmunofenotipo y respuesta al tratamiento (figs. 2B-D).

Leucemia aguda y síndrome de Down

Características, protocolos y resultados

El SD es el factor que con mayor frecuencia predispone a la leucemia aguda infantil.

El riesgo de leucemia aguda, en general, está aumentado por 10-20 en los niños con SD. El riesgo por edades y subtipos^{2,6-8} es: riesgo LAL <5 años multiplicado por 40; LAL entre 5-30 años $\times 12$; LAM en <5 años $\times 150$; en subtipo M7 $\times 500$.

Existen tres trastornos hematológicos relevantes en los niños con SD:

Leucemia transitoria neonatal (LTN)

Entre el 5 y el 10% de los neonatos con SD presentarán este cuadro, también llamado leucemia congénita o trastorno mieloproliferativo transitorio. Se ha descrito casi exclusivamente en niños con SD o mosaicismo⁹.

Aparece dentro de las primeras semanas de vida como la presencia generalmente asintomática de blastos en sangre periférica. El resto del hemograma suele ser normal. El mielograma objetiva infiltración por blastos en un porcentaje inferior al de la sangre (fig. 3A). Otras manifestaciones clínicas descritas serían: exantema, sangrado o petequias, elevación de la bilirrubina conjugada y de las transaminasas, y hepatoesplenomegalia. Este último hallazgo refuerza la hipótesis de que el origen de esta hemopatía se encuentra en los progenitores hematopoyéticos del hígado fetal. De hecho, casi todos los casos se resuelven espontáneamente antes de los 3 meses, momento que se corresponde con la sustitución de la hematopoyesis hepática por la medular.

La población de blastos es clonal, normalmente megacarioblastos. Se encuentran mutaciones del gen GATA-1 en $>90\%$ de los casos. Hasta el 20-30% de los recién nacidos que superan una LTN tendrán una verdadera LAM M7 antes de los 4 años. Se ha identificado una mutación del GATA-1 idéntica en los blastos de una LTN y en la LAM-M7 que desarrolla ese mismo paciente más tarde. Una prueba del posible origen prenatal de la LTN son los estudios realizados con el test de Guthrie neonatal (test de detección precoz neonatal), que consiguió identificar mutaciones del GATA-1 presentes ya en neonatos de 48 h de vida¹⁰.

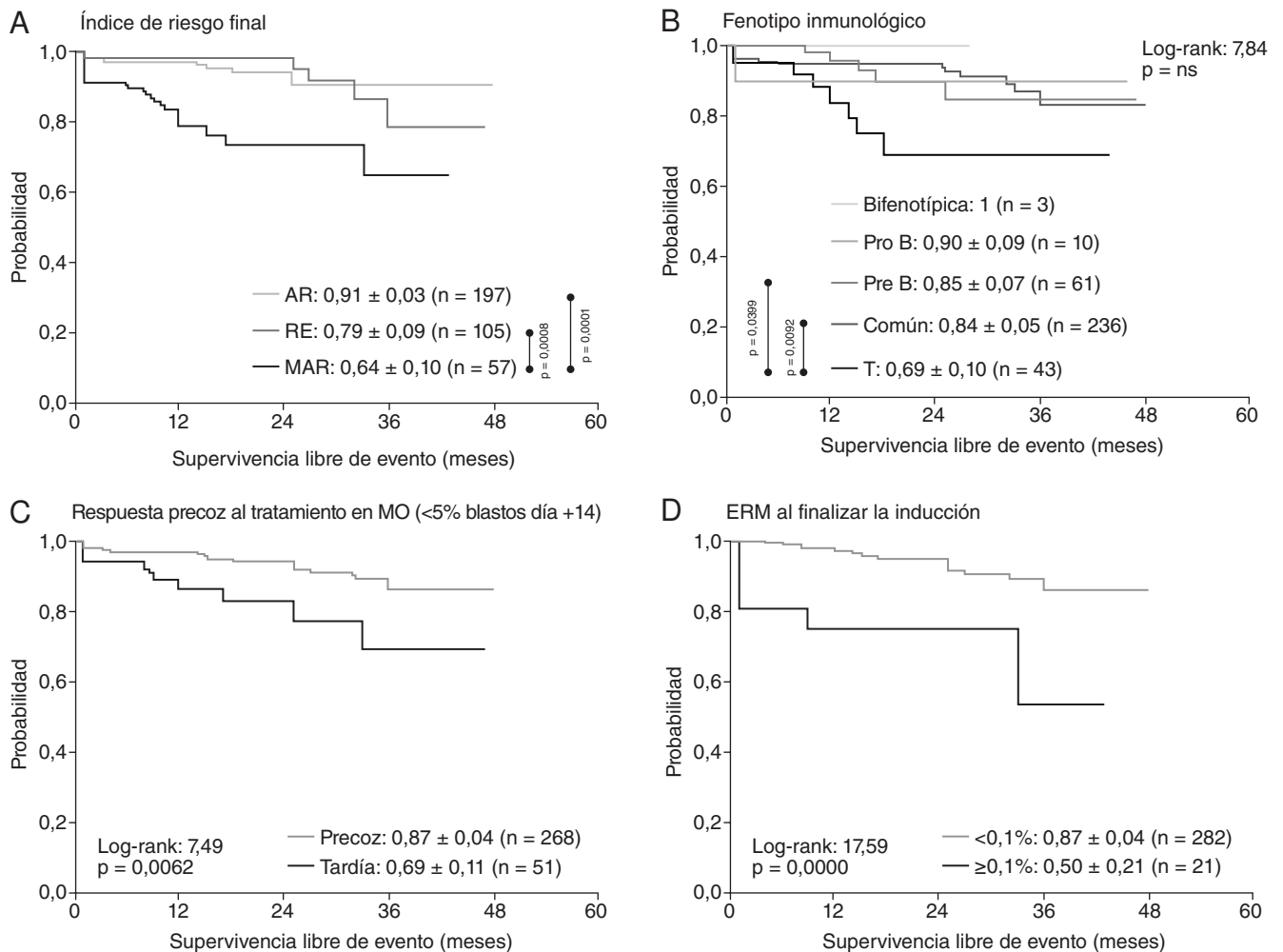


Figura 2 Resultados del protocolo LAL/SHOP-2005. A: Supervivencia libre de eventos (SLE) según grupos de riesgo. B: SLE según inmunofenotipo al diagnóstico. C: SLE según respuesta precoz al tratamiento en el mielograma del día +14 de inducción. D: SLE según enfermedad residual mínima (ERM) al finalizar la inducción.

La evolución habitual es hacia la resolución espontánea con una clínica mínima. Sin embargo, en ocasiones puede complicarse y asociar hiperleucocitosis, citopenias, derrames o fallo hepático progresivo con fibrosis y coagulación intravascular diseminada que pueden conducir a la muerte del paciente en hasta el 20% de los casos^{7,11}. Por tanto, el manejo es conservador, pero en caso de que se vea en riesgo la vida del neonato se plantea tratar con arabinósido de citosina (ARA-C) a dosis muy bajas⁹.

Dos estudios prospectivos actuales (grupo Berlin-Frankfurt-Münster o BFM y grupo holandés o Dutch Childhood Oncology Group) plantean el interrogante de si el tratamiento sistemático de todas las LTN evitaría las futuras LAM¹⁰.

Leucemia aguda mieloblástica

Se encuentran dos tipos:

- La LAM-M7 o megacarioblástica (LAMK) con mutaciones del GATA-1, que con frecuencia deriva de una LTN y tiene muy buen pronóstico. Se presenta antes de los 3-4 años de vida y representa el 65-80% de las LAM en niños con SD¹⁰.

- Otro tipo de LAM en >5 años de vida, que no suele ser M7¹².

En este apartado se comentará exclusivamente al primer tipo, muchísimo más frecuente.

Los blastos expresan marcadores mieloides CD33 y/o CD13, CD11b, y son morfológicamente idénticos a los de la LTN (fig. 3B).

El 10-20% de las LAMK tuvieron una LTN que se autolimitó. Muchos casos están precedidos de un síndrome mielodisplásico (SMD) que se expresa como trombopenia de duración variable. Cuando la infiltración medular alcanza el 30% se considera LAM. Dado que la progresión de SMD a LAM es inevitable al final, diversos autores consideran que sería razonable iniciar la quimioterapia aunque no se haya llegado al 30% de infiltración^{7,9}.

La respuesta a la quimioterapia es excepcionalmente buena. La SLE a 5 años actual es del 85-90% no suelen recaer y no precisan tratamiento de mantenimiento. Los tratamientos se basan en el uso de ARA-C, debido a la gran sensibilidad que muestran los blastos a este fármaco.

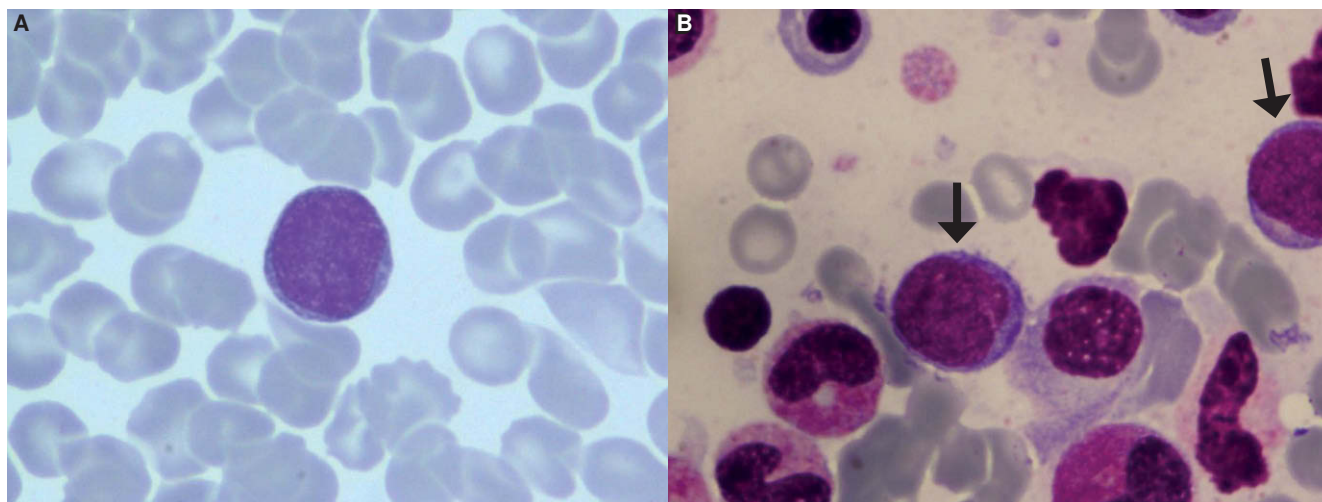


Figura 3 A: Tinción de May-Grünwald-Giemsa de la sangre periférica de un neonato con síndrome de Down (SD) y leucemia transitoria neonatal (LTN). Se aprecia un blasto pequeño con cromatina laxa, nucléolo y escaso citoplasma basófilo. Ampliada $\times 100$. B: Tinción de May-Grünwald-Giemsa de la medula ósea de un paciente con SD y leucemia aguda mieloblástica (LAM-M7). Se observan dos blastos (flechas) medianos, de escaso citoplasma basófilo sin granulación y núcleo redondeado de cromatina laxa con nucléolo ocasional, similares al de la figura 3A. Les rodean otros elementos mieloides de aspectos y granulación normales, un linfocito y algún eritoblasto. Ampliada $\times 100$.

Las mutaciones del gen GATA-1 (cromosoma X) son características de la LTN y de la LAMK del SD. Existen >100 mutaciones diferentes, pero todas resultan en la síntesis de una proteína GATA-1 acortada (GATA-1s). Las mutaciones del GATA-1 siempre son adquiridas y no se encuentran nunca en el paciente en remisión.

Todos los pacientes con SD tienen células hematopoyéticas fetales con trisomía 21. Sin embargo, sólo el 10% desarrollará una LTN que casi siempre (>90%) tendrá mutaciones del GATA-1. De ellos, únicamente el 20-30% tendrá una LAM posterior, que también posee estas mutaciones. Si no se adquieren, la clona mutante se extingue, tal como sucede en la mayoría de LTN. Es el modelo "multi-step" propuesto para explicar la fisiopatología de estos procesos⁷ (fig. 4).

En los pacientes con LAM y SD se describe también un aumento de la toxicidad secundaria a quimioterapia, sobre todo en forma de toxicidad hematológica, mucositis e infecciones¹³. Algunos grupos cooperativos, como el alemán BFM, ya han establecido protocolos específicos para la LAMK del SD que intentan tratar con el mínimo de quimioterapia posible para minimizar la toxicidad¹⁴.

Leucemia aguda linfoblástica

Entre el 1,5 y el 3,5% de las LAL infantiles se dan en niños con SD¹³, pero sólo 1 de cada 150 SD tendrá una LAL. Igual que en la LAM, se plantea que la trisomía 21 sería un primer evento al que se añadirían otras alteraciones genéticas. La mayoría de los SD + LAL tienen otras alteraciones añadidas, que afectan ya sea al mismo cromosoma 21 o a otros (del 9p, del 12p)¹².

Trabajos recientes se refieren a un gen denominado JAK2, situado en 9p24, cuya mutación R683G se ha relacionado con LAL + SD. Los pacientes portadores de la misma tienen mayor tendencia a tener <5 años al diagnóstico y una cifra de leucocitos superior a los no mutados, aunque el pronóstico es similar al de los no portadores¹⁵. Pueden monitori-

zarse por PCR y convertirse en una manera de control de la ERM. Las células con la mutación JAK2 son extremadamente sensibles in vitro a los inhibidores de JAK1.

En un artículo reciente se pone de relevancia la alta incidencia de reordenamientos del gen CRFL2 presente en los cromosomas X e Y que se encuentra en los pacientes con LAL + SD, respecto a las LAL pre-B de los no-Down (56% frente al 3%). La presencia de alteraciones en dicho gen se ha relacionado a su vez con las mutaciones del gen JAK2 y supone un campo futuro de estudio molecular¹⁶.

Asimismo, está pendiente avanzar en la búsqueda de otras mutaciones presentes en la LAL-SD cuando no existen mutaciones del JAK2 (fig. 4).

La LAL del SD tiene habitualmente una serie de características comunes. Suele tratarse de pacientes entre 1 y 9 años y no se ha descrito ningún caso en lactantes. Algún estudio ha referido un aumento de la frecuencia de los >10 años en la LAL del SD⁸. Predominan los casos con una cifra de leucocitos al diagnóstico inferior a los $50 \times 10^9/l$. Tienen menos anemia y más plaquetopenia que los no-Down^{6,17}. La afectación del sistema nervioso central (SNC) es extremadamente rara⁹. No se aprecian diferencias significativas respecto a los no-Down en cuanto a distribución por sexo o raza, presencia de esplenomegalia o asignación a grupos de riesgo, aunque algunos estudios hablan de una clara disminución del grupo de MAR^{8,17}. Un único trabajo publicó un predominio del sexo femenino en su muestra⁸.

Por lo habitual son LAL de tipo B, aunque existe algún caso de fenotipo T o LAL de células B maduras (L3).

El 50% de los casos tienen un cariotipo de los blastos con trisomía 21 y sin otras alteraciones añadidas. Este hecho contrasta con el alto porcentaje de alteraciones genéticas de las LAL en los pacientes no-Down, como si la trisomía 21 fuera una anomalía "exclusiva", con poca tendencia a coexistir con otras. Los hallazgos genéticos más frecuentes

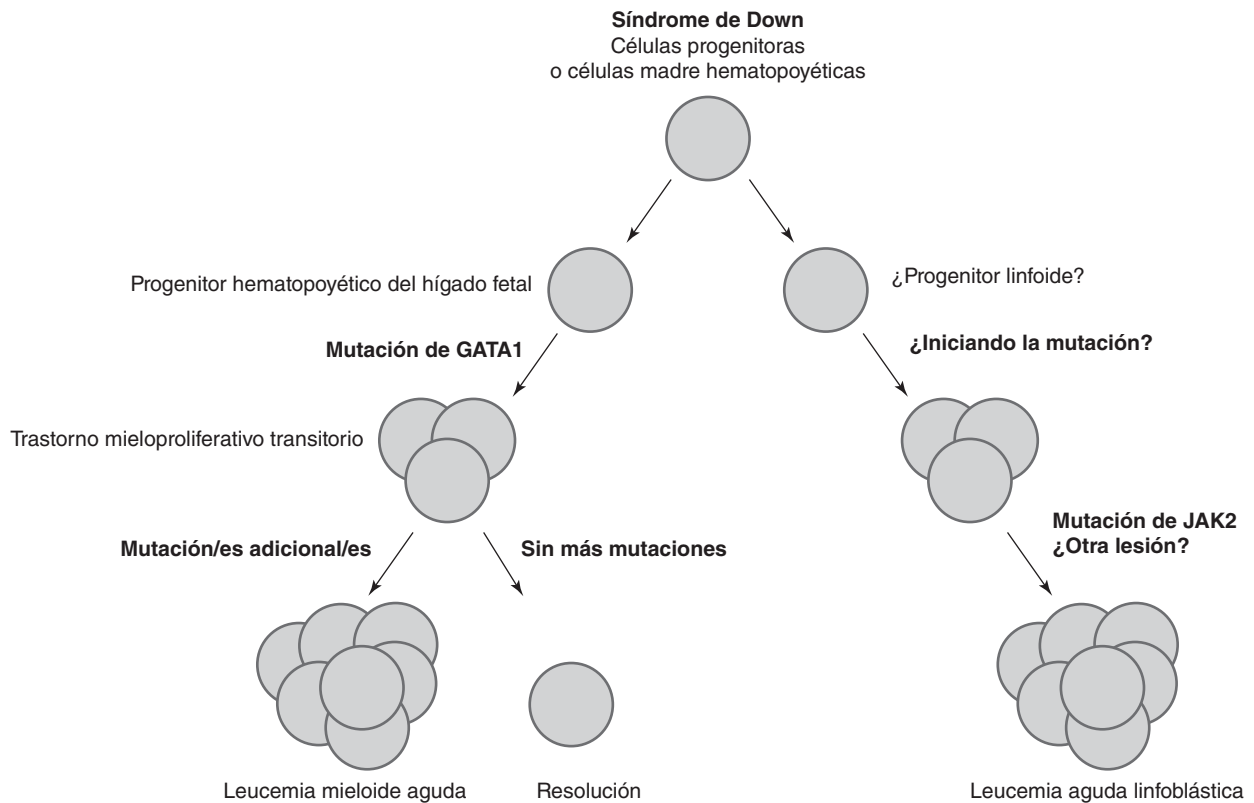


Figura 4 Esquema de la leucemogénesis de la leucemia aguda linfoblástica (LAL) y la leucemia aguda mieloide (LAM) en el síndrome de Down como un modelo de procesos cooperativos. De Mulligan CG. JAK2: A new player in acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2008;372:1448-50.

son la ganancia de un cromosoma 8, 14 o 21 (tetrasomía) extra, así como la hiperdiploidía leve (47-51 cromosomas). No suelen encontrarse las alteraciones que condicionan buen pronóstico a las LAL de la población general [t(12;21), hiperdiploidía alta], pero tampoco son frecuentes las alteraciones de muy mal pronóstico como la t(9;22), la t(1;19), la t(4;11) y los reordenamientos del 11q23^{9,18}. Sí se ha apreciado un discreto aumento de la t(8;14)^{6,12}.

La mayoría de trabajos indican que, a igualdad de protocolo y de grupo de riesgo, la SG y la SLE son ligeramente inferiores en los niños con SD⁸ (SLE grupo SD a 5 años 54-71% respecto a 63-82% del grupo no Down).

Se ha hablado de respuesta más lenta a la inducción, menor porcentaje de remisión^{6,9,17} e incremento de los fallecimientos durante la inducción⁸. El número de recidivas no parece estar aumentado^{9,18}. La toxicidad suele estar incrementada y presentan mayor número de infecciones, lo que condiciona retrasos frecuentes en el tratamiento de mantenimiento o disminución del mismo.

El aumento del número de copias del gen transportador del folato reducido (RFC) situado en el cromosoma 21 desempeña un papel importante en el aumento de sensibilidad y toxicidad al metotrexato (MTX). Es una toxicidad dependiente de la dosis, por lo que las diferencias entre los SD y los no Down son más evidentes con dosis altas o perfusiones prolongadas. Los depósitos deplecionados de folato se explican por un incremento de la síntesis de purinas, regulada por un gen situado también en el cromosoma 21. Los

protocolos BFM ya ensayaron una disminución de la dosis de MTX hasta un 43% en los pacientes con trisomía 21, sin obtener resultados concluyentes¹⁹.

Estudios in vitro han demostrado que los linfoblastos del SD tienen además menor sensibilidad a la dexametasona, la asparaginasa y la ARA-C²⁰.

Algunos trabajos ponen de relieve unas diferencias en la SLE exclusivamente en el grupo de RE. Dada la ausencia de una citogenética favorable, quizá muchos de estos pacientes Down de RE deberían clasificarse realmente como de AR¹⁷. Los grupos italiano y nórdico objetivaron una SLE inferior y un mayor índice de recidivas en los casos con SD + LAL en los que el tratamiento se había reducido por toxicidad e infecciones, respecto a aquellos en los que no se había modificado^{8,21}.

La toxicidad cardíaca es superior en el SD debido a la mayor frecuencia de cardiopatías congénitas en el SD¹⁰.

En cuanto al incremento del número de infecciones y de las muertes asociadas, es multifactorial y favorecido por la mucositis secundaria a MTX y la disfunción inmunológica propia del SD⁷.

Resultados

Se han incluido 979 pacientes en los dos últimos protocolos SHOP para LAL, provenientes de 32 centros, registrados hasta diciembre de 2009.

Tabla 3 Características clínicas y biológicas al diagnóstico de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica tratados en protocolos SHOP 99 y 05

Características clínicas al diagnóstico	SD (17)	No SD (962)	χ^2	p
Sexo			0,37	p = 0,53 (ns)
Masculino	11	551		
Femenino	6	411		
Grupo de edad			2,23	p = 0,32 (ns)
<9 años	12	766		
10-14 años	3	154		
>14 años	2	42		
Leucocitos ($\times 10^9/l$)			0,13	p = 0,93 (ns)
<20	11	618		
20-50	3	146		
>50	3	198		
Infiltración del SNC			0,07*	p = 0,79 (ns)
Sí	0	20		
No	17	941		
Infiltración de los testículos			2,37*	p = 0,12 (ns)
Sí	0	4		
No	11	554		
Inmunofenotipo			0,19*	p = 0,65 (ns)
No T	16	842		
T	1	120		

* Con corrección de Yates.

SD: síndrome de Down; SNC: sistema nervioso central

Dentro de esta muestra hay 17 pacientes con SD (1,7% de la muestra general), 8 incluidos en el protocolo 99 y 9 en el protocolo 2005.

Estudio de pacientes

Características clínicas y biológicas

El grupo de niños con Down mostró mayor frecuencia de sexo masculino.

La edad más frecuente de presentación para los dos grupos es de 1 a 9 años (edad mínima: 2,2 años no-Down y 1,05 años en SD). No ha habido ningún lactante. Se observa un ligero incremento del grupo de >14 años en los no-Down.

Tanto el grupo no-Down como el de SD suele tener $<20 \times 10^9/l$ leucocitos al diagnóstico.

Existe infiltración inicial del SNC en un 2,1% de los pacientes no-Down, y testicular en un 0,7%. Ningún paciente con SD tiene infiltración de LCR o testicular.

El fenotipo suele ser pre-B en el grupo con SD, con un único caso de fenotipo T.

Tal como se aprecia en la tabla 3, ninguna de las variables clínico-biológicas muestra una diferencia estadísticamente significativa cuando se comparan el grupo con SD y sin SD.

- **Citogenética** (tabla 4). Basándose en el análisis de las 10 muestras del grupo con SD en las que se les realizó el estudio citogenético, este grupo tendría mayor prevalencia de alteraciones genéticas no desfavorables y muy desfa-

Tabla 4 Citogenética al diagnóstico en los pacientes con leucemia aguda linfoblástica

	SD	No SD	Análisis estadístico
No desfavorable (total)	7	320	$\chi^2 = 0,79$; p = 0,67 (ns)
Hiperdiploidía alta	2	169	
t(12;21) o TEL/ AML 1	2	133	
Otras	3	18	
Desfavorable (total)	2	183	
Hiperdiploidía baja 47-50	0	45	
Hipodiploidía 30-45	0	28	
Casi tetraploidía	0	5	
t(1;19)	0	16	
Otras	2	89	
Muy desfavorable (total)	1	45	
t(9;22) o BCR/ ABL+	1	29	
t(4;11) o MLL+	0	16	

SD: síndrome de Down.

vorables, respecto a los no-Down. Tampoco aquí se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

- **Asignación de grupos de riesgo.** En la tabla 5 se refleja la distribución final por grupos de riesgo, que además de los

Tabla 5 Asignación de los pacientes a los grupos de riesgo según los protocolos SHOP

Grupo de riesgo	SD	No SD	Análisis estadístico
Riesgo estándar	8	285	$\chi^2 = 3,55$; $p = 0,21$ (ns)
Alto riesgo	8	513	
Muy alto riesgo	1	164	

SD: síndrome de Down.

Tabla 6 Respuesta precoz al tratamiento de inducción de los protocolos SHOP

	SD	No SD	χ^2	p
Blastos día +14			2,02	$p = 0,15$ (ns)
<5%	16	768		
≥5%	0	150		

SD: síndrome de Down.

Tabla 7 Estado actual de los pacientes

	SD	No SD	χ^2	p
Remisión completa (RC)	8	809	14,01	$p = 0,0001$
Sn remisión completa	9	153		
Recidiva				
Sí	4	88	2,54*	$p = 0,11$ (ns)
No	13	874		
Muerte	5	106	3,94*	$p = 0,04$
No muerte	12	873		

* Corrección de Yates.
SD: síndrome de Down.

factores mencionados tiene en cuenta la respuesta al tratamiento, sobre todo en la fase de inducción.

Respuesta al tratamiento

Respuesta precoz al tratamiento = porcentaje de blastos en mielograma del día +14 de inducción.

El grupo de pacientes con SD muestra una respuesta precoz muy buena, superior a la de los no-Down (tabla 6). Aun así, debido a una mayor tasa de fallecimientos durante la inducción, la remisión completa (RC) al final de esta fase es inferior a la del grupo no-Down, y esta diferencia es estadísticamente significativa. El número de muertes en cualquier fase y de recidivas también es superior en el grupo con SD (tabla 7), pero sólo la diferencia en los fallecimientos es significativa. Las curvas de SLE y de SG reflejan un

pronóstico peor para los pacientes con trisomía 21 y LAL respecto al resto de LAL (fig. 5A-B).

Análisis por grupos de riesgo (dentro de los pacientes con SD)

- **Riesgo estándar (8 pacientes).** Todos alcanzaron la RC, pero 4 pacientes recayeron después del tratamiento (1 recaída precoz y 3 tardías; 3 medulares y 1 testicular). En los cuatro casos se instauró quimioterapia de nuevo, alcanzando la RC. El número de recidivas en RE es claramente superior en el grupo Down frente al no-Down, y esta diferencia es estadísticamente significativa ($p=0,05$). Hubo un solo fallecimiento en el grupo de RE, correspondiente a un fallo hepático fulminante en un paciente que había alcanzado la RC.
- **Alto riesgo (8 pacientes).** La respuesta precoz de todos los pacientes fue excelente. Se produjeron tres muertes antes de la RC, que sólo alcanzaron y aún mantienen 5/8 pacientes. Las causas de los fallecimientos fueron en un caso toxicidad secundaria a la quimioterapia (día +25). Los otros dos corresponden a cuadros sépticos al final de la fase de inducción.
- **Muy alto riesgo (1 paciente).** Tuvo una buena respuesta precoz y alcanzó la RC. Era portador de una t(9;22), por lo que se sometió a TPH alo idéntico no emparentado. Murió 10 meses después del TPH por una hemorragia cerebral.

Análisis por protocolo

- **Protocolo 99 (8 pacientes).** Alcanzaron la RC 6/8 pacientes. Hubo un alto índice de muertes (4/8): dos antes de la RC y dos después. Se registró una sola recidiva que respondió bien al tratamiento de rescate y está en RC.
- **Protocolo 2005 (9 pacientes).** Alcanzaron la RC 8/9 pacientes, con un solo fallecimiento antes de la RC (toxicidad el día +25, AR).

Tres pacientes, todos de RE, recayeron pero presentaron una buena respuesta a la nueva quimioterapia, y están hoy en RC.

La mortalidad es, por tanto, claramente superior en el protocolo 99 que en el 2005, a expensas sobre todo de los pacientes de AR y MAR. En el protocolo LAL/SHOP-99 se administraba una dosis de MTX intravenoso en la inducción de AR y MAR. En el protocolo 2005 se ha excluido ese MTX extra y, aunque se ha aumentado la dosis del MTX de la consolidación de 3 a 5 g/m², en los pacientes con SD se siguen administrando siempre 3 g/m².

Discusión

Los pacientes de nuestro protocolo tienen características clínicas similares a las descritas en los grandes estudios de grupos cooperativos. Son pacientes generalmente entre 1-9 años y existe un incremento de pacientes ≥14 años, respecto al grupo no-Down, ya descrito en estudios previos⁸.

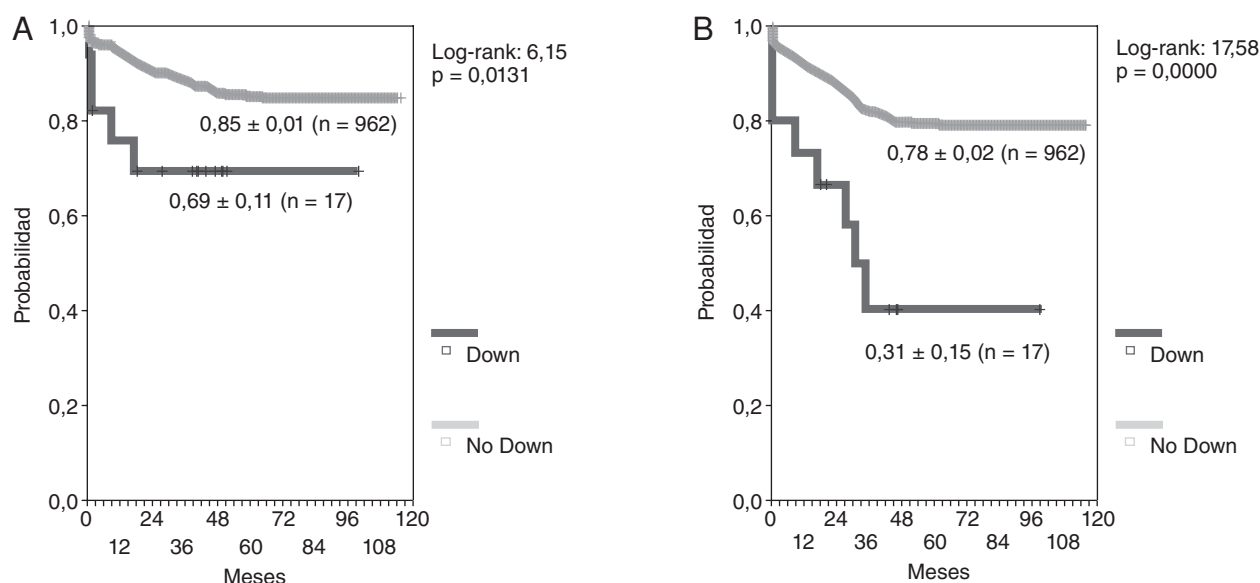


Figura 5 Supervivencia global (A) y supervivencia libre de eventos (B) en meses de la muestra total de pacientes. Actualización en diciembre de 2009.

El predominio de varones de nuestra muestra es anecdótico si se tiene en cuenta el tamaño de la muestra.

La inmensa mayoría de nuestros pacientes con SD y LAL tienen un fenotipo B (14 CALLA+, 2 pre-B), con un solo caso de fenotipo T. No hemos encontrado infiltración de SNC o testicular en ninguno de los SD. La muestra SHOP ha reflejado un ligero incremento de los pacientes con genética no desfavorable o muy desfavorable, dato que contrasta con lo publicado en diferentes estudios^{9,18}. El número de casos en los que se realizó el estudio genético es tan pequeño (10/ 17) que podría explicar este hallazgo.

Se registraron dos pacientes con la $t(12;21)$ y uno con la $t(9;22)$, ambas muy poco habituales en niños con SD y LAL.

Por lo que concierne a la respuesta al tratamiento, hemos observado una muy buena respuesta precoz con <5% de blastos en médula ósea el día +14 en el 94% de los niños. Aun así, tal como se observa en los estudios con muestras más amplias, el aumento de los fallecimientos durante la inducción condiciona una tasa de RC inferior a la del grupo no-Down.

La mortalidad general ha sido de hasta el 30% de los pacientes en nuestra muestra. Diferentes trabajos aportan resultados contradictorios sobre si las recidivas del SD son o no más frecuentes. En nuestra muestra, las recidivas del grupo con SD fueron superiores a las del grupo no-Down, pero sólo estadísticamente significativas en el subgrupo de RE.

Tanto la SLE (40%) como la SG (69%) son ligeramente inferiores en nuestra muestra respecto a la mayoría de trabajos. Por grupos de riesgo, el pronóstico del grupo de AR y MAR es inferior al de RE, aunque en este último se registraron 4 recidivas que respondieron bien a la quimioterapia de rescate.

Conclusiones y propuestas de futuro

La relación entre la LAL y la trisomía 21 genera un campo de estudio amplísimo. Aún no sabemos lo más esencial: qué

parte del cromosoma 21 o de otros cromosomas regulados por el 21 es la responsable de la leucemogénesis aumentada de estos pacientes. Probablemente se trate de un conjunto de genes que interactúan de manera compleja con los mecanismos de maduración y proliferación de los progenitores hematopoyéticos.

La muestra de nuestros dos últimos protocolos implica a casi mil pacientes, con una proporción habitual de niños con SD (1,7%). A pesar de la homogeneidad de la muestra y del tratamiento recibido, se trata sólo de 17 pacientes, por lo que todas las conclusiones que puedan obtenerse de este estudio deben valorarse con prudencia.

La respuesta al tratamiento es el parámetro más relevante. Se tiene un menor índice de RC en el grupo SD, a pesar de una respuesta precoz en médula ósea excelente. Lo que sucede, por tanto, es que estos pacientes fallecen durante la inducción o justo después por toxicidad e infecciones.

También se ha puesto de manifiesto en algunos estudios y en nuestra muestra que las diferencias en la SLE son más marcadas cuando el tratamiento es de menor intensidad (RE), ya que aumentan las recidivas. ¿Podría explicarse por la disminución de las dosis en caso de toxicidad, en un protocolo ya de por sí menos agresivo? Debido a la ausencia de alteraciones genéticas favorables, sobre todo de la $t(12;21)$, que constituye el 20-25% de las LAL de los no-Down, algunos autores proponen clasificar a todos los SD en el grupo de AR y tratarlos en consecuencia.

Dada la menor SLE de estos pacientes, el dilema está en encontrar el equilibrio entre reducir las dosis para disminuir la mortalidad asociada a la inducción y evitar el aumento del número de recidivas que esta decisión pueda comportar.

Al mismo tiempo, se debe profundizar en el estudio de la farmacogenética y farmacocinética de los fármacos empleados en estos pacientes, ya que parecen desempeñar un papel clave en la respuesta al tratamiento y la toxicidad.

El estudio de las mutaciones de JAK2 y de los reordenamientos de *CRFL2* abre un campo muy importante ya que se puede utilizar la detección por PCR de estas mutaciones como parámetro de ERM.

Habría que buscar nuevas mutaciones asociadas a la trisomía 21 que podrían afectar al otro 80% de pacientes con LAL y SD sin mutaciones del JAK2. Finalmente, es importante estudiar el papel de los inhibidores de JAK1 sobre las mutaciones JAK2 en muestras de pacientes, e intentar determinar su posible acción terapéutica.

Nuestra propuesta de futuro es crear un subgrupo específico dentro de los protocolos SHOP específico para el estudio y tratamiento de los niños con LAL y SD, con el fin de mejorar los resultados obtenidos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Colaboración

La Dra. Marta García Bernal está inscrita en el programa de Doctorado en Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Universidad Autónoma de Barcelona. El presente artículo se inscribe en el marco de la investigación sobre leucemia infantil desarrollada en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona).

Agradecimientos

Un agradecimiento a la Dra. Esther Benito Acín, por permitirme compartir su anglofilia en numerosas ocasiones.

Los autores desean agradecer a Rocío Sánchez su colaboración en la recogida y análisis de la base de datos del grupo SHOP.

Bibliografía

1. Kaminker P, Armando R. Síndrome de Down. Segunda parte: estudios genéticos y función del pediatra. *Arch Argent Pediatr*. 2008;106:334-40.
2. Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risk of leukaemia and solid tumors in individuals with Down's syndrome. *Lancet*. 2000;355:165-69.
3. Schrappe M, Reiter A. Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group

- from 1981 to 1995. Berlin-Frankfurt-Munster. *Leukemia*. 2000;14:2205-22.
4. Badell I, Cubells J. Experiencia de grupos cooperativos españoles en el tratamiento de la leucosis aguda linfoblástica infantil. En: Madero L, Muñoz A, editores. *Hematología y oncología pediátricas*. Ergon: 1997. p. 406-9.
5. Cubells J. Protocolo de estudio y tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica en pediatría (LAL/ SHOP-99). *Rev Esp Pediatr*. 2001;57:523-33.
6. Zeller B, Gustaffson G. Acute leukaemia in children with Down syndrome: a population-based Nordic study. *Br J Haematol*. 2005;128:797-804.
7. Webb D, Roberts I. Hematology of Down syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92:F503-7.
8. Arico M, Ziino O. Acute Lymphoblastic Leukemia and Down Syndrome: presenting features and treatment outcome in the experience of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). *Cancer*. 2008;113:515-21.
9. Lange B. The management of neoplastic disorders of hematopoiesis in children with Down's syndrome. *Br J Haematol*. 2000;110:512-24.
10. Zwaan MC, Reinhardt D. Acute leukemias in children with Down syndrome. *Pediatr Clin N Am*. 2008;55:53-70.
11. Massey GV, Zipursky A. A prospective study of the natural history of transient leukemia in neonates with Down syndrome: Children's Oncology Group study POG-9481. *Blood*. 2006;107:4606-13.
12. Forestier E, Izraeli S. Cytogenetic features of acute lymphoblastic and myeloid leukemias in pediatric patients with Down syndrome: an iBFM-SG study. *Blood*. 2008;111:1575-83.
13. Fernández-Plaza S, Sevilla J. Leucemia aguda en pacientes con síndrome de Down. *An Pediatr (Barc)*. 2004;61:515-9.
14. Creutzig U, Reinhardt D. AML patients with Down syndrome have a high cure rate with AML-BFM therapy with reduced dose intensity. *Leukemia*. 2005;19:1355-60.
15. Bercovich D, Ganmore I. Mutations of JAK2 in acute lymphoblastic leukaemias associated with Down's syndrome. *Lancet*. 2008;372:1484-92.
16. Mulligan C, Collins-Underwood R. Rearrangement of *CRFL2* in B-progenitor — and Down syndrome — associated acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 2009;41:1243-48.
17. Whitlock JA, Sather HN. Clinical characteristics and outcome of children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. *Blood*. 2005;106:4043-9.
18. Chessells JM, Harrison G. Down's syndrome and acute lymphoblastic leukaemia: clinical features and response to treatment. *Arch Dis Child*. 2001;85:321-5.
19. Dördelmann M, Schrappe M. Down's syndrome in childhood acute lymphoblastic leukemia: clinical characteristics and treatment outcome in four consecutive BFM trials. *Leukemia*. 1998;12:645-51.
20. Lonnerhölml G, Frost BM. Vincristine pharmacokinetics in children with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52:123-44.
21. Bohndsted C, Taskinen M. Poor treatment compliance in children with acute lymphoblastic leukemia and Down syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31:81-2.