



TAM

(Mielopoyesis anormal transitoria)

Dr. Hans Hesse Igor
Hematología Oncológica Pediátrica - HLCM
SOCHICHEM - 2015

TAM= TMD



- ò **Transient abnormal myelopoiesis o transient myeloproliferative disorder.**
- ò Los niños con Sd. de Down tienen un elevado riesgo de desarrollar estos TMD durante el periodo neonatal denominado TAM o Leucemia Transitoria (LT).
- ò TAM es definido como trastorno mieloproliferativo clonal no permanente, caracterizado por presencia de megacarioblastos en sangre periférica.
- ò Solo se ve en pacientes con Sd. de Down o T21 en mosaico o T 21 asociado a clon leucémico.

TAM



- ò Se estima prevalencia 4-10 % RN Sd. de Down
- ò No se sabe exactamente por lo silente de esta patología y no se realiza de rutina Hemograma en estos pacientes.
- ò Hay una fuerte evidencia que TAM se inicia in útero en el hígado fetal y se resuelve posterior al nacimiento debido a cese de hematopoyesis hepática e inicio en médula ósea.
- ò Mutaciones adquiridas del factor de transcripción GATA 1 de los megacariocitos, se ha encontrado en los blastos de casi todos los TAM

Características clínicas

- ò TAM tiene una presentación clínica variable en el feto y el recién nacido desde una enfermedad leve a infiltración leucémica diseminada y hepatitis fulminante con fibrosis.
- ò **Edad de presentación:** de 3 - 7 días y en la mayoría de los casos hasta los 2 meses de nacimiento.
- ò **10-25 % son asintomáticos**, y solo presentan blastos circulantes en periferia, con o sin leucocitosis.
- ò Los niños que presentan síntomas más comunes son hepatomegalia (60 %), esplenomegalia (35 %), ictericia (15 %) o derrames pleural (15 %) y pericárdico (10 %).
- ò Menos frecuentemente fibrosis hepática, ascitis (< 10 %) y and falla renal

Características clínicas.



- ò Pacientes presentan fibrosis hepática debido a infiltración blástica que causa hepatitis fulminante.
- ò 50 - 70% de los neonatos tiene otras anomalías asociadas a T21, pero no relacionada con TAM
- ò Aproximadamente 6-7 % of TAM tienen hidrops fetal.

Laboratorio



- ò **Leucocitosis:** 20 - 30% de los casos tiene niveles de GB $> 10^5$, en algunos casos los recuentos pueden ser normales.
- ò **Trombocitopenia :** 40 % de los casos
- ò Niveles de Hemoglobina pueden ser normales, reducidos o aumentados.
- ò **Coagulación anormal** (22%) o CIVD
- ò **Blastos aumentados en periferia,** habitualmente morfología megacarioblástica.

Otras alteraciones laboratorio

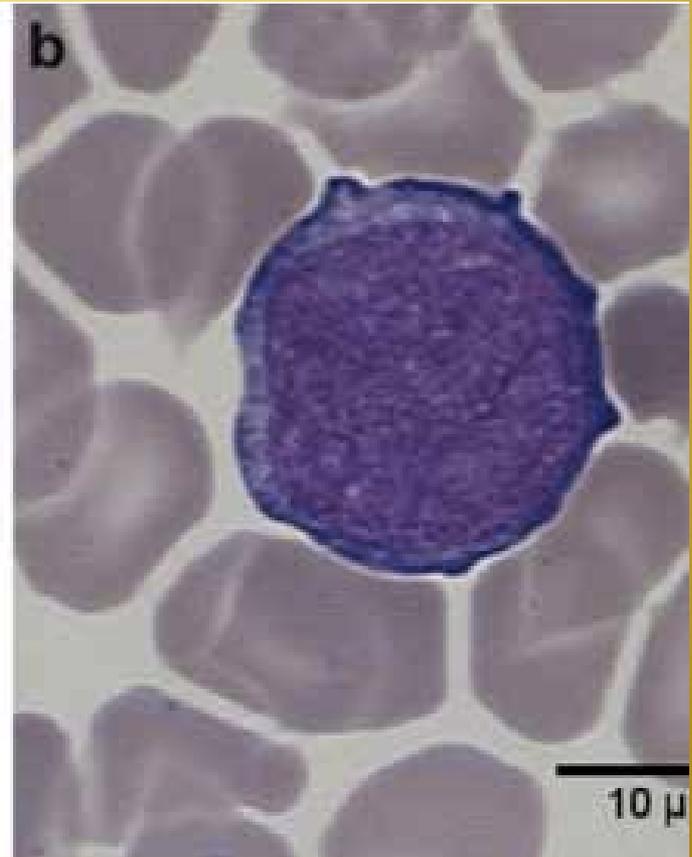
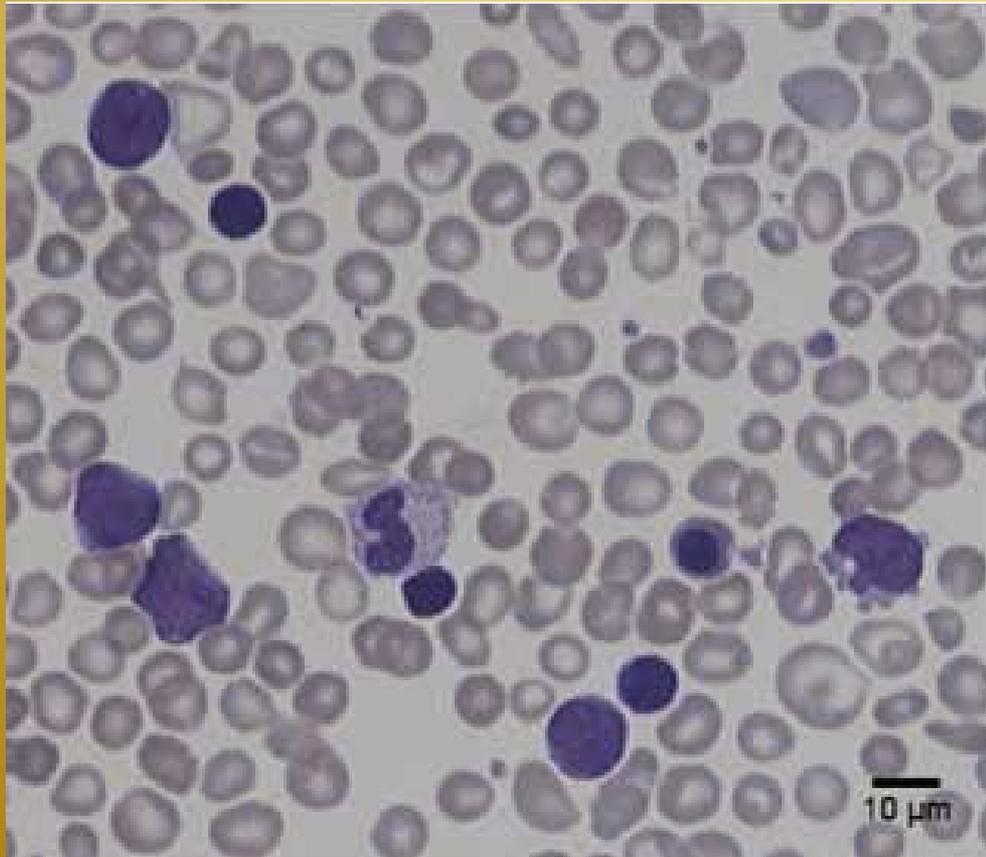
- ò Elevación de transaminasas. Bilirrubina alta e insuficiencia renal.

Citología



- ò Los blastos habitualmente son megacarioblastos (M7) y en algunas ocasiones eritroblastos (M6)
- ò Expresan habitualmente inmunofenotipos: CD33, CD38, CD117, CD34, CD7, CD56, CD36, CD71, CD42b, Tpo-R, and IL-3Ra.
- ò El diagnóstico incluso con blastos en periferia puede ser difícil porque los RN pueden presentar blastos durante la primera semana de vida
- ò Sí sugieren valores sobre 8 %
- ò Estudios recientes muestran 98 % de niños con Sd. De Down con blastos en sangre periférica.

Citología



Gen GATA1



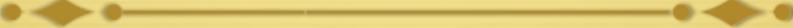
- ò Es un gen que codifica a una proteína que pertenece a la familia de factores de transcripción GATA
- ò La proteína juega un importante rol en el desarrollo eritroide y megacariocito por la regulación del cambio de hemoglobina fetal a adulto. 2 formas:
- ò GATA 1 fl (full-length) y GATA 1s (short)
- ò GATA1s también visto en Anemia de Blackfan Diamond
- ò GATA1s mutaciones disminuyen eritropoyesis, pero aumentan series mieloides y megacariocíticas.

Mutación gen GATA



- ò La mayoría de los casos de TAM tienen la mutación del exon 2 o exon 3 del cromosoma X.
- ò La mutación del gen GATA resulta en una excesiva producción de proteína GATA1S (short) con una cadena peptídica de 84 aminoácidos truncada
- ò Se recomienda cuando existe la sospecha clínica o de laboratorio de TAM se recomienda el análisis de DNA en médula ósea o sangre periférica para confirmar el diagnóstico.
- ò Solo encontrada en Sd. Down, no en LMA ,MD, otras.

Bases Moleculares



- ò TAM y LMA son condiciones con base patogénica ligada a la trisomía 21 y ocurre solo en niños con T21 o mosaico. Las células hematopoyéticas en TAM y LMA están únicamente marcados en presencia de la mutación GATA1 en la terminal N (truncada o corta).
- ò Importante que habiendo mutación de GATA1 en ausencia de trisomía 21, causa un fenotipo distinto con anemia y neutropenia pero no es leucemogénico.

Bases Moleculares



- ò La importancia de la trisomía 21 está subvalorada por casos de TAM en neonatos con Sd de Down mosaico en los cuales la trisomía está confinada a células hematopoyética
- ò Así hay 2 distintos eventos genéticos en la patogénesis de TAM. Primero las células hematopoyéticas fetales necesitan ser trisómicas para el cromosoma 21 y la mutación de GATA1 es adquirida.

Patogénesis



- ò Hay una proliferación perturbada y selección de línea en las células hematopoyéticas del hígado fetal del cromosoma 21 como primera etapa en la patogénesis del TAM.
- ò Hay varias evidencias que indican que LMA y TAM surgen en las stem cell hematopoyéticas hepáticas : TAM causa progresiva infiltración blástica en el hígado y de médula ósea. Datos de ratones transgénicos que expresan GATA 1 truncada N terminal muestran alteraciones de la proliferación y diferenciación linaje megacariocítico alterado solo en el feto y no post natal.

Patogénesis



- ò Experimentalmente se ha encontrado que la perturbación de la hematopoyesis del hígado fetal en humanos con SD precede la adquisición de la mutación de de GATA 1 con expansión de los precursores eritroides o megacariocitos.

Patogénesis



- ò **El rol de la trisomía 21 en hematopoyesis fetal anormal y TAM**
- ò La base molecular de la perturbación en hematopoyesis en SD no está clara
- ò Muchos genes de cromosoma 21 (Hsa21) pueden afectar la hematopoyesis fetal, primariamente o secundario a la afectación de otras series y sus efectos genéticos pueden ser directos o indirectos..
- ò Se ha identificado una zona crítica que tiene un tamaño de 4.3 – 5.4 Mb (q22,32,33) que potencialmente reduce el número de genes involucrados en la leucemogénesis de este síndrome, aunque la relación de estos genes y el fenotipo clínico es aún controversial

Patogénesis



- ò Genes probables candidatos en los roles de la diferenciación megacariocito/eritroide o leucemogénesis incluyen RUNX1, BACH1, ETS2 y ERG.35e37.
- ò Hay evidencia que gen RUNX1 interactúa con GATA 1 durante la diferenciación megacariocítica.

Patogénesis



- ò Hay 5 microRNAs Hsa21 que regulan la hematopoyesis, 4 de los cuales se expresan en el linaje de las megacariocítico.
- ò Se ha reportado que miR-124b se ha sobreexpresado en TAM y LM comparado con megacariocitos normales.
- ò La expresión de miR-99; aumenta durante la diferenciación megacariocítica normal, mientras que miR-155 y let-7 se expresan tempranamente en la diferenciación y disminuye la maduración megacariocítica.

Patogénesis

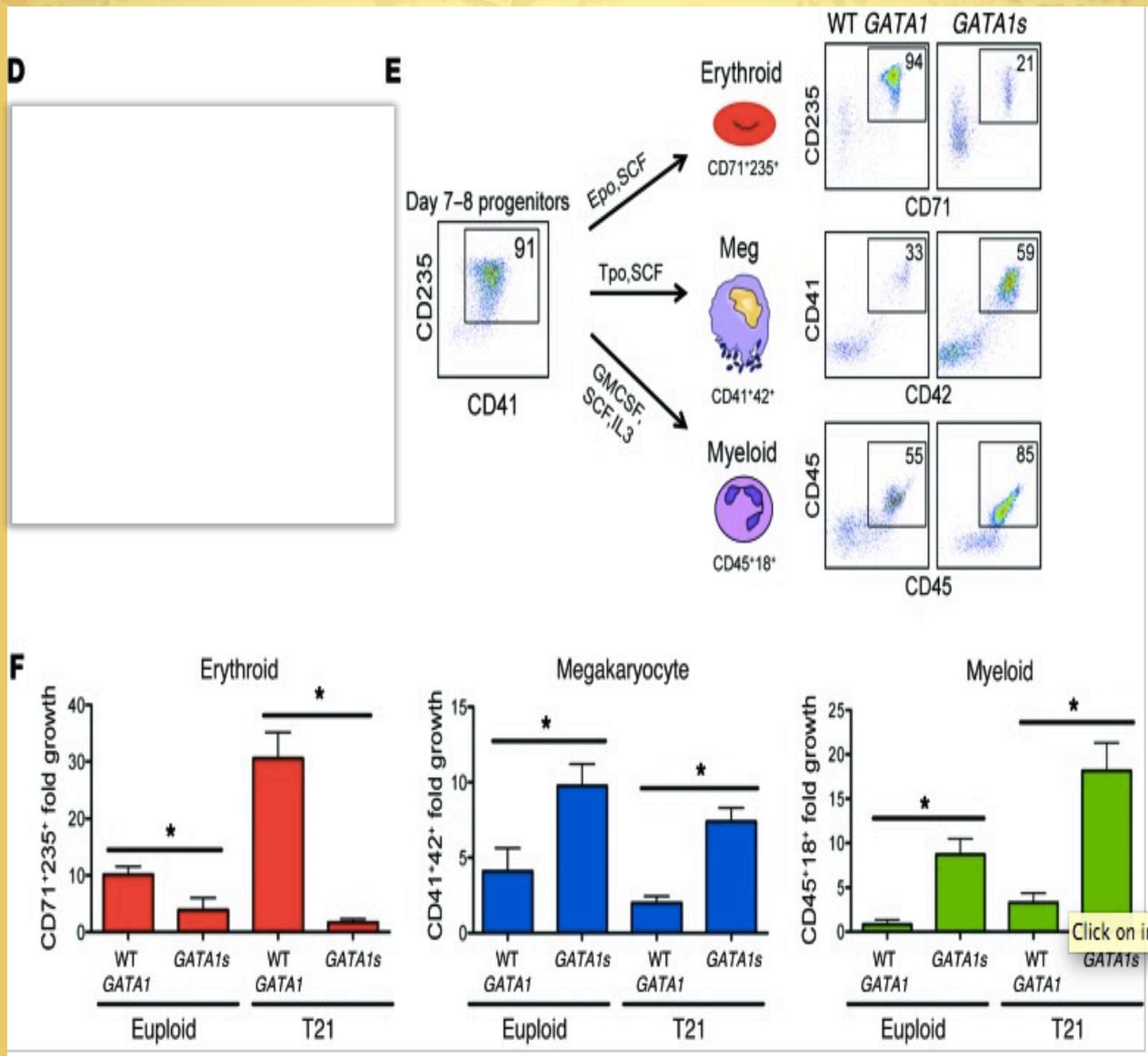


- ò **El rol de GATA1 en transformación de HSC de hígado fetal en TAM en trisomía 21.**
- ò GATA1 promueve proliferación y diferenciación anormal de precursores megacariocitos en el feto, pero no postnatal.
- ò El perfil de expresión sugiere cambios en la regulación mediada por GATA y otros factores de transcripción incluyendo GATA2, IKAROS, MYB and MYC, que son responsables de varios de los efectos funcionales de la expresión de GATA1 en megacariocitos fetales.
- ò Sugiere compleja vía regulatoria involucrada.

Progresión molecular de TAM a LM



- ò La trisomía 21 y mutación de gen GATA1 son insuficientes para causar LM.
- ò Adicionalmente y al igual que desconocido, cambios genéticos o epigenéticos se requieren para transformar TAM a LM en Sd. de Down.
- ò Mutaciones de diversos genes han sido identificados en un pequeño número de casos, incluyendo JAK3 (2), JAK2(2), TP53 (7) y Flt3 (6) aunque su rol no está claro.



Historia natural



- ò La mayoría de los neonatos con TAM > 80 % no necesitan tratamiento porque las anomalías clínicas y de laboratorio se resuelven espontáneamente, dentro de 3 – 6 meses.
- ò Sobrevida global > 80 % y SLE > 60 %
- ò Mortalidad < 20 % y mortalidad atribuida a TAM < 10 % principalmente por complicaciones
- ò Factores que aumentan el riesgo de mortalidad son prematuridad, hiperleucocitosis (>100000/ul), disfunción hepática o renal, hidrops fetal, efusiones, coagulopatía y organomegalia que cause compromiso respiratorio
- ò Requiere tratamiento con quimioterapia.

Historia natural



- ò La mediana de tiempo de remisión de TAM son 47 días. Lo primero que ocurre es la desaparición de blastos en sangre periférica y posteriormente la resolución de los síntomas.
- ò Entre 16 y 30 % de los pacientes con TAM, pueden desarrollar LMA dentro de los primeros 4 años de vida.
- ò En la mayoría de los casos la LMA es de buen pronóstico y en algunos casos puede persistir como SMD insidioso que se trasforma a LM a los 12 meses de edad (> 80 % sobrevida).

Historia natural



- ò LMA presumiblemente aparece varios meses después de la persistencia de un subclon de células GATA1 mutadas que adquieren ventaja selectiva.

Manejo de TAM



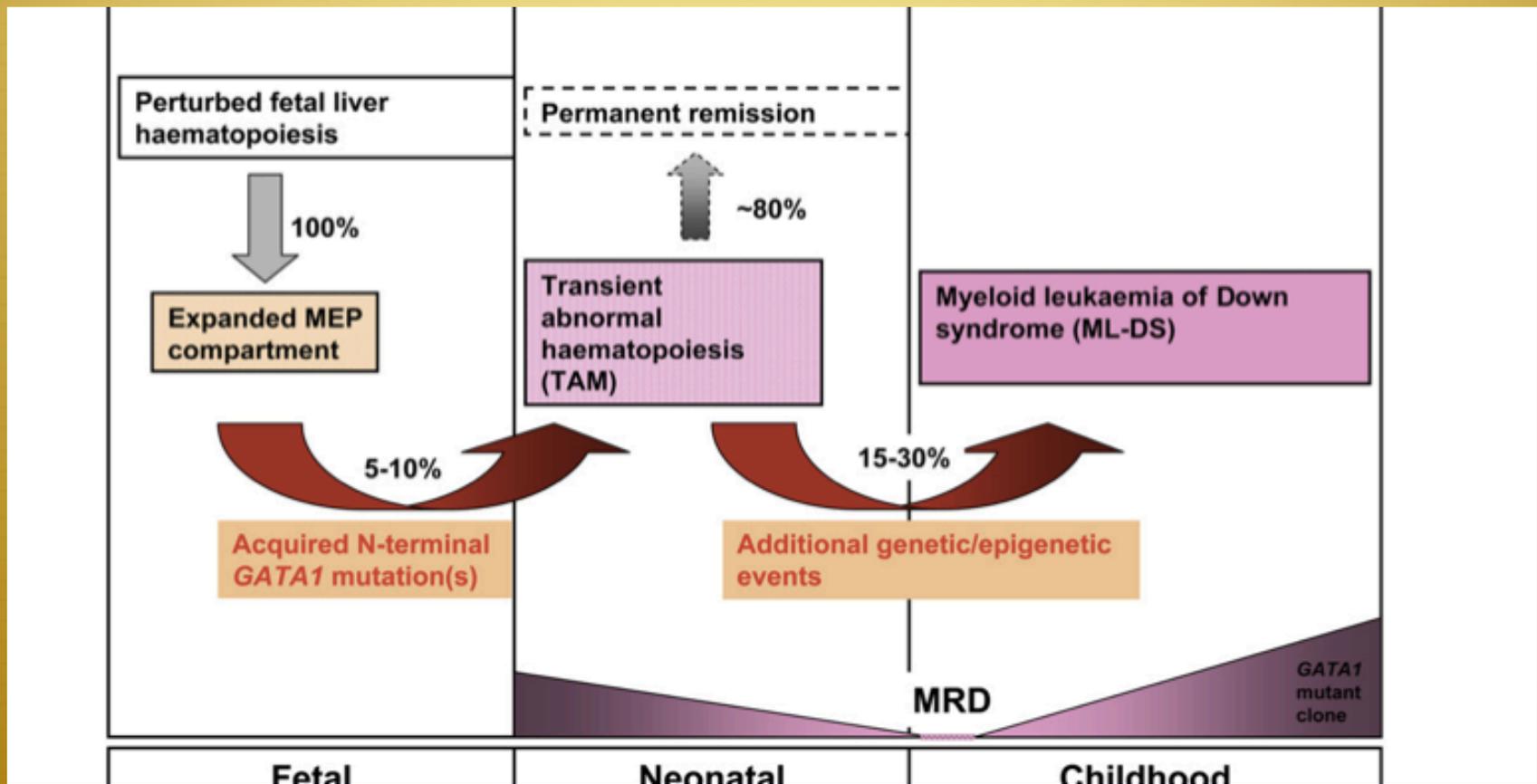
- ò La mayoría de los niños no necesitan tratamiento porque es una enfermedad autolimitada. En aquellos pacientes en que la enfermedad es progresiva o hay riesgo vital tal como daño hepático, renal y cardíaco se beneficia con bajas dosis de AraC
- ò Un importante dilema en el manejo es identificar aquellos pacientes que se benefician con el tratamiento y cual tratamiento es más efectivo en el corto y largo plazo.
- ò Grupo americano y europeo consideran uso de AraC en distintas dosis.
- ò Buena respuesta a Quimioterapia

Manejo de TAM



- ò El objetivo principal del tratamiento es tratar el TAM de alto riesgo para mejorar el riesgo vital de la enfermedad. La erradicación de los clones preleucémicos y la consecuente reducción del riesgo de desarrollar LMA
- ò Desafortunadamente no hay estudios que demuestren el impacto en la probabilidad de desarrollar LMA posterior a TAM.

Historia natural y patogénesis

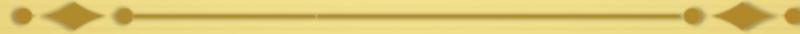


TAM: Inquietudes



- ò Identificar TAM en periodo neonatal es importante porque 20-30 % se transforman en LMA posteriormente.
- ò Hay muchas incertezas acerca del diagnóstico, historia natural, patogénesis y manejo de esta enfermedad, incluyendo la utilidad del screening para determinar la real incidencia de TAM
- ò Protocolos de tratamiento o si se trata o no para prevención de Leucemia Mieloide
- ò Subclon maligno?
- ò Monitorizar la enfermedad

En HLCCM



- ò Desde 1988
- ò 42 pacientes con TAM
- ò 4 fallecidos (10 %)
- ò Todos M7

CONCLUSIONES



- ò La real incidencia de TAM es desconocida
- ò El 20-30 % de los casos de TAM desarrolla LM, 7 – 16 % en caso de T21 en mosaico
- ò EL hemograma y frotis revela mucha información en los neonatos con Sd de Down y se sugiere realizarlo si se sospecha
- ò La mutación de GATA 1 debe ser solicitada si se sospecha TAM
- ò El aumento de número de blastos $> 8 \%$ y la mutación de GATA1, incluso sin fenotipo sugiere el diagnóstico de TAM en neonatos con Sd. de Down
- ò La mayoría de los neonatos con TAM no requiere tratamiento
- ò No hay evidencia que el tratamiento prevenga la subsecuente LMA.

Bibliografía TAM

Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 17 (2012) 196–201



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Seminars in Fetal & Neonatal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/siny



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

Anindita Roy^a, Irene Roberts^{a,*}, Paresh Vyas^{b,**}

^aCentre for Haematology, Imperial College London, United Kingdom

^bMRC Molecular Haematology Unit and Department of Haematology, Weatherall Institute of Molecular Medicine, John Radcliffe Hospital, Oxford, United Kingdom

Hematopathology / IMMUNOPHENOTYPE OF TRANSIENT MYELOPROLIFERATIVE DISORDER VS AML IN DOWN SYNDROME

Transient Myeloproliferative Disorder and Acute Myeloid Leukemia in Down Syndrome

An Immunophenotypic Analysis

Nitin J. Karandikar, MD, PhD, Deborah B. Aquino, MD, Robert W. McKenna, MD, and Steven H. Kroft, MD

Key Words: Transient myeloproliferative disorder; TMD; Leukemia; AML; Down syndrome; Immunophenotype; Flow cytometry

Bibliografía TAM

bjh review

Transient myeloproliferative disorder in children with Down syndrome: clarity to this enigmatic disorder

Alan S. Gamis¹ and Franklin O. Smith²

¹Division of Hematology/Oncology, Children's Mercy Hospitals & Clinics, Kansas City, MO, and ²University of Cincinnati Cancer Institute, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, OH, USA



J Clin Invest. 2015 Mar 2; 125(3): 993–1005.

PMCID: PMC4362246

Published online 2015 Jan 26. doi: [10.1172/JCI75714](https://doi.org/10.1172/JCI75714)

Pluripotent stem cells reveal erythroid-specific activities of the GATA1 N-terminus

[Marta Byrska-Bishop](#),¹ [Daniel VanDorn](#),² [Amy E. Campbell](#),² [Marisol Betensky](#),² [Philip R. Arca](#),² [Yu Yao](#),³ [Paul Gadue](#),⁴ [Fernando F. Costa](#),⁵ [Richard L. Nemiroff](#),⁶ [Gerd A. Blobel](#),² [Deborah L. French](#),⁴ [Ross C. Hardison](#),¹ [Mitchell J. Weiss](#),³ and [Stella T. Chou](#)²

[Author information](#) ▶ [Article notes](#) ▶ [Copyright and License information](#) ▶

Bibliografía TAM



- ò *Melissa Bombery and Jo-Anne Vergilio (2014) Transient Abnormal Myelopoiesis in Neonates: GATA Get the Diagnosis. Archives of Pathology & Laboratory Medicine: October 2014, Vol. 138, No. 10, pp. 1302-1306.*
- ò *Bidet A, Dulucq S. Transient abnormal myelopoiesis (TAM) in a neonate without Down Syndrome Br J Haematol. 2015 Jan;168(1):2. doi: 10.1111/bjh.13166. Epub 2014 Oct 13.*