



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

**FRECUENCIA DE ABERRACIONES CROMOSOMICAS
EN NIÑOS CON SINDROME DE DOWN Y LEUCEMIA
AGUDA EN UNA MUESTRA DE
LA POBLACION MEXICANA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

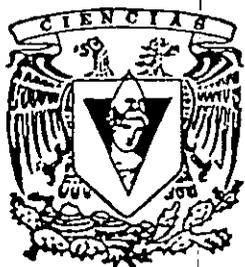
B I O L O G A

P R E S E N T A :

AZUCENA CLAUDIA REYES LERMA

DIRECTORA DE TESIS:

DRA. VIRGINIA PALMA PADILLA



2001



FACULTAD DE CIENCIAS
SECCION ESCOLAR



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

MAT. MARGARITA ELVIRA CHÁVEZ CANO
Jefa de la División de Estudios Profesionales de la
Facultad de Ciencias
Presente

Comunicamos a usted que hemos revisado el trabajo de Tesis:

**FRECUENCIA DE ABERRACIONES CROMOSÓMICAS EN NIÑOS CON SÍNDROME DE
DOWN Y LEUCEMIA AGUDA EN UNA MUESTRA DE LA POBLACIÓN MEXICANA**

realizado por **Azucena Claudia Reyes Lerma**

con número de cuenta 09452914-0 , pasante de la carrera de **Biología**

Dicho trabajo cuenta con nuestro voto aprobatorio.

Atentamente

Director de Tesis
Propietario

Dra. Virginia Palma Padilla

Propietario

Dr. Fabio Salamanca Gómez

Propietario

Dra. Patricia Ramos Morales

Suplente

Dra. María Eugenia Gonsebatt Bonaparte

Suplente

Dra. Regina Dorinda Montero Montoya

FACULTAD DE CIENCIAS
U. N. A. M.

Edna María Suárez Díaz

Consejo Departamental de Biología
Dra. Edna María Suárez Díaz.



DEPARTAMENTO
DE BIOLOGÍA

Este trabajo se realizó en la Unidad de Investigación
Médica en Genética Humana de la Coordinación Médica .
Laboratorio de Citogenética del Hospital de Pediatría.
Centro Médico Nacional Siglo XXI
del Instituto Mexicano del Seguro Social

Para la realización de este trabajo se obtuvo una beca económica de la Comisión Interinstitucional para la Formación de Recursos Humanos para la Investigación en Salud, dentro del programa Nacional de Servicio Social en Investigación y el financiamiento para el proyecto de la Dirección de Prestaciones Médicas y Coordinación de Investigación Médica del IMSS, con número de registro: 98/718/0034 y apoyo de CONACYT, con número de registro: G/30670/M.

Directora de Tesis:

Dra. Virginia Palma Padilla

Asesor metodológico:

Dr. Juan Manuel Mejía Aranguré

Colaboradores:

M. en C. Adán Valladares Salgado

Dr. Roberto Guevara Yañez

Dr. Roberto Bernáldez Ríos

Q.B.P. Rosa María Avilés Alemán

T.L.C. Areli Márquez Calixto

M. en C. Ana Claudia Velázquez Wong

A mis padres, hermanas, familiares, amigos
y a los niños del Hospital de Pediatría,
quienes son la razón de este trabajo.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer sinceramente al Dr. Fabio Salamanca Gómez por confiar en mí desde el momento en que llegué a la Unidad y por darme la oportunidad de conocer el maravilloso mundo de la genética.

Especialmente agradezco a la Dra. Virginia Palma Padilla por su tiempo, experiencia y cariño. Siempre la recordaré con respeto y agradecimiento.

Al Dr. Roberto Guevara Yáñez, agradezco su dedicación, enseñanzas y tiempo, así como su amistad y gran optimismo.

Con gratitud al Dr. Juan Manuel Mejía Aranguré por sus acertados comentarios y apoyo en el análisis estadístico y asesoría metodológica.

Al M. en C. Adán Valladares Salgado por su gran calidad humana y sus consejos para la realización de este trabajo.

Agradezco la colaboración del personal del Laboratorio de Citogenética y a los médicos de la Unidad de Investigación en Genética Humana y a los médicos y becarios de la Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica del Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI. Ing. Hilario Flores Aguilar y Dra. Marcela Mancilla, así como a los médicos del Servicio de Hematología del Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI: Dra. Ma. del Carmen Rodríguez, Dr. Juan Shun, Dra. Herminia Bénétez y Dr. José M. Farfán Canto.

Agradezco a el corrector Raúl Hernández Linares y a mi Padre por sus valiosos consejos y correcciones para la realización de este trabajo.

Con cariño y respeto agradezco a mi hermana Ivonne Reyes Lerma por su asesoría en la elaboración de las figuras de la tesis.

De manera especial agradezco a la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana de la Coordinación Médica del IMSS, del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI y a cada uno de sus integrantes, por su apoyo y amistad.

ABREVIATURAS

a	Años
AA	Anormalidad adquirida
AC	Aberraciones cromosómicas
ace	Aberraciones cromosómicas específicas
CBG	Bandas C por hidróxido de Bario usando Giemsa
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
BrdU	Bromodeoxiuridina
del	Delección
der	Cromosoma derivado
DMT	Desórdenes Mieloproliferativos transitorios
dup	Duplicación
DUP	Disomía uniparental
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
EMR	Enfermedad mínima residual
end	Endoreduplicación
FAB	Grupo Cooperativo Franco Americano Británico
FISH	Hibridación <i>in situ</i> fluorescente
GTG	Patrón de bandas obtenidas con colorante Giemsa y tripsina
HCl	Ácido clorhídrico
HGC	Hibridación Genómica Comparativa
hrs.	Horas
i	Isocromosoma
IC	Intervalo de confianza
INEGI	Instituto Nacional de Geografía e Informática
ISCN	International System for Human Cytogenetic Nomenclature
LA	Leucemia aguda
"LA"	Grupo de estudio de niños sin síndrome de Down con leucemia aguda
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
LMA	Leucemia mieloblástica aguda
LMA1	Gene de la leucemia mieloblástica aguda tipo 1
mar	Cromosoma marcador
µg	Microgramos
MO	Médula ósea
MOD	Médula ósea directa
MOI	Médula ósea indirecta
M-TRC	Mosaico con trisomía 21 con rearreglo cromosómico
M-TR	Mosaico con trisomía 21 regular
n	Tamaño de la muestra
NAA	Cariotipo normal con anomalía adquirida
NC	Cariotipo normal constitucional
NE	No especificada
NOR	Bandas de Organizadores nucleolares
OR	Razón de Momios
p	Brazo corto de un cromosoma
P	Probabilidad
PRINS	Reacción en cadena de la polimerasa <i>in situ</i> fluorescente
p ter	Extremo del brazo corto
q	Brazo largo de un cromosoma
q +	Aumento en la longitud del brazo largo

qs	Satélites en los brazos largos
q ter	Extremo del brazo largo
R	Reversa
RBG	Bandas R por BrdU usando Giemsa
rob	Translocación robertsoniana
“SD“	Grupo de estudio de niños con síndrome de Down sin leucemia aguda
SD	Síndrome de Down
“SD/LA“	Grupo de estudio de niños con síndrome de Down y leucemia aguda
SP	Sangre periférica
t	Translocación
TRC	Trisomía 21 con rearrreglo cromosómico
TR	Trisomía 21 regular
TR-AA	Trisomía 21 regular con anomalías adquiridas
UI	Unidades internacionales
::	Rompimiento seguido de reunión
→	Desde-hasta
-	Cromosoma perdido
/	Separa las líneas celulares en un mosaico
**	Prueba exacta de Fisher

ÍNDICE

	Pág.
I. Resumen	1
II. Justificación	3
III. Marco Teórico	4
IV. Objetivos	11
V. Hipótesis	11
VI. Material y Métodos	12
A. Grupos de Estudio	12
B. Criterios de inclusión de los casos	12
C. Criterios de inclusión para los controles	12
D. Criterios de exclusión para casos y controles	13
E. Aspectos éticos	13
F. Tamaño de la muestra	13
G. Análisis estadístico	14
H. Procesamiento de la muestra	14
I. Elaboración de las laminillas	15
J. Preparación de las laminillas para visualizar aberraciones cromosómicas: Técnicas de bandedo	16
K. Manejo de resultados	18
L. Estudio de los portadores de una translocación	18
M. Estudio de las aberraciones cromosómicas	19
VII. Resultados	21
VIII. Discusión	41
IX. Conclusiones	49
X. Bibliografía	50
XI. Anexo	54

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

		Pág.
Tabla 1	Composición por edad al diagnóstico clínico de los diferentes grupos de estudio atendidos durante un período de 7 años	23
Tabla 2	Parámetros generales de los diferentes grupos de estudio	25
Tabla 3	Hallazgos citogenéticos de los diferentes grupos de estudio	31
Tabla 4	Hallazgos citogenéticos de niños con síndrome de Down sin leucemia aguda con trisomía 21 con rearreglo cromosómico	33
Tabla 5	Hallazgos citogenéticos de los padres y de los niños con síndrome de Down sin leucemia aguda que presentaron trisomía 21 con rearreglo cromosómico atendidos durante un período de 7 años	34
Figura 1	Edad al diagnóstico clínico en los diferentes grupos de estudio	24
Figura 2	Grupos de estudio según el sexo	26
Figura 3	Tipos de leucemia en los diferentes grupos de estudio	27
Figura 4	Hallazgos citogenéticos en los diferentes grupos de estudio	28
Figura 5	Tipo de leucemia con relación al cariotipo de niños con síndrome de Down y leucemia aguda	29
Figura 6	Tipo de leucemia con relación al cariotipo de niños sin síndrome de Down con leucemia aguda	30
Figura 7	Familia del niño con síndrome de Down por translocación t (14;21)	36
Figura 8	Cariotipo de una mujer portadora de una translocación t (14;21)	37
Figura 9	Cariotipo de un niño con síndrome de Down por translocación t (14;21)	38
Figura 10	Mecanismo de formación y segregación de un cuadrivalente de una translocación robertsoniana t (14;21)	39

I. RESUMEN

El tipo de cáncer más frecuente en la población infantil es la leucemia aguda (LA). En la actualidad se ha observado, en diversos países del mundo incluso en el nuestro un aumento en la frecuencia de dicha neoplasia. Al considerarse al síndrome de Down (SD) como factor causal de la LA, se puede pensar que los niños con SD son un modelo natural que permite el estudio de parámetros que causan la LA en la población infantil normal.

El trabajo tiene como finalidad aplicar técnicas de citogenética clásica para determinar la incidencia de aberraciones cromosómicas (AC) en un estudio retrospectivo durante 7 años en niños con síndrome de Down y leucemia aguda ("SD/LA"), en niños con SD sin LA ("SD") y en niños sin SD con LA ("LA"), así como el cariotipo de padres de niños con SD por rearrreglo cromosómico y determinar si hay relación entre el tipo de anomalía cromosómica y el desarrollo de LA.

La frecuencia de aparición de niños "SD" se mantuvo constante al paso del tiempo. El número de individuos se incrementó, en el grupo con "SD/LA" y en el grupo "LA". Con respecto al sexo se encontró mayor número de hombres en el grupo de niños "SD/LA", "SD" y "LA" y el tipo de leucemia más frecuente fue la leucemia linfoblástica aguda (LLA), en los grupos de estudio "SD/LA" y "LA".

Del grupo de niños "SD/LA" (n = 9) el 11.1% presentó anomalía adquirida (AA) y el 88.9% entra en la normalidad del grupo con SD; en ambos casos se reportó un 100% y 75% de LLA, respectivamente. De los niños con LA (n = 126) 22.1% presentó AA con respecto al cariotipo normal constitucional (NC) del grupo y el 77.9% presentó cariotipo NC; en el primer caso la incidencia de LLA fue del 75% y en el segundo del 82.6%. El porcentaje restante de cada uno fue representado por la leucemia mieloblástica aguda (LMA). El grupo con "SD" (n = 375) registró, como se esperaba, el mayor índice de cariotipos con trisomía 21 regular (TR). Al comparar el análisis estadístico del grupo de niños "SD/LA" con el grupo control de niños "LA", se encontró en el rango de 5 a 10 años una propensión mayor a 7 unidades para desarrollar LA, y de casi 5 en el rango de 10 a 15 años; así mismo, una posibilidad de más del 21% de presentar LMA y que los cariotipos con AA son 56% menos frecuentes, en comparación con el grupo "LA". En ningún caso se encontró significancia estadística, sin embargo en cuanto a la edad al diagnóstico clínico de niños con "SD/LA" y niños con "LA" se encontró significancia clínica. El rearrreglo cromosómico más común en los niños controles con SD con trisomía 21 con rearrreglo cromosómico

(TRC) fue la t (translocación) (14;21) (47.6%) y de los 25 padres de niños con SD por TRC sin LA, tres resultaron portadores de la translocación (20%).

En conclusión se aplicaron las técnicas de citogenética clásica para identificar AC numéricas y estructurales en los diferentes grupos. Los niños con "SD/LA" y los niños con "LA" presentaron variación ascendente en el tiempo, excepto en el grupo de niños con "SD" que se mantuvo constante. Las AA presentan mayor frecuencia de aparición tanto en el grupo de niños con "SD/LA", como en el grupo de niños con "LA", en comparación con el grupo con "SD". El fenotipo de todos los casos de "SD/LA" fue por TR; uno de los padres presentó un marcador cromosómico, lo cual puede estar asociado con el desarrollo de LA en su hijo. El grupo de niños con "SD/LA" y los niños con "LA" no presentaron asociación con LA.

II. JUSTIFICACIÓN

La LA es el tipo de cáncer con mayor frecuencia en la infancia. Dicha neoplasia ha presentado un aumento en la Ciudad de México y en otros países. En 1982, en niños residentes del Distrito Federal, se reportó una tasa de incidencia de 7.75 por millón, y para 1991 se alcanzó una tasa de 22.19 por millón, en niños menores de 15 años; en datos obtenidos del Instituto Mexicano del Seguro Social se encontró una frecuencia de 34 por millón, para el período 1993-1994 y para 1996 se reportó una tasa de 74 por millón (20).

Una vez conocidas las aberraciones cromosómicas (AC) presentes en los niños con síndrome de Down y leucemia aguda ("SD/LA"), los citogenetistas tendrán un antecedente citogenético y/o clínico que podrá ayudar en el diagnóstico de la LA.

Con base en las técnicas de citogenética clásica y en el conocimiento de la predisposición a LA en los niños con SD que son un modelo natural de estudio en la actualidad se podrá diagnosticar, pronosticar y dar tratamiento a la leucemia aguda (LA) de estos niños. Además, al estudiar las AC y su asociación con la LA se podrá contribuir al esclarecimiento de los mecanismos involucrados en la susceptibilidad de las alteraciones cromosómicas constitucionales al cáncer.

III. MARCO TEÓRICO

Las leucemias agudas son proliferaciones malignas de células hematopoyéticas inmaduras de tipo linfoblásticas o mieloblásticas, cuya acumulación progresiva se acompaña de una disminución en la producción de los elementos normales en sangre. El diagnóstico se basa en la observación de un aumento en el número de blastos en médula ósea (MO) que iguala o supera el 30% de la totalidad celular (27, 50).

La LLA se presenta comúnmente en la infancia (45). Se puede identificar por las características morfológicas de los blastos, reacciones citoquímicas, marcadores inmunológicos para células B o T y la citogenética. Cabe mencionar que dichas técnicas tienen valor diagnóstico y no sustituyen a la citogenética (6, 27). Los criterios para su clasificación se han determinado por el Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB) (48).

La LLA se clasifica en subtipos: en la L1 se presentan células de tamaño pequeño, cromatina nuclear homogénea, con forma nuclear muy regular; no se observan nucléolos, el citoplasma es escaso, la basofilia citoplasmática es leve y su vacuolización citoplasmática es variable; el subtipo L2 se caracteriza por un gran tamaño celular heterogéneo, la cromatina nuclear es heterogénea, la forma del núcleo es irregular, los nucléolos son de gran tamaño, hay gran cantidad de citoplasma, son variables su basofilia y la vacuolización citoplasmática; el L3 presenta un gran tamaño celular homogéneo, su cromatina nuclear también es homogénea, y la forma nuclear puede ser regular, ya sea oval o redonda; los nucléolos en su mayoría son prominentes, el citoplasma es abundante, su basofilia citoplasmática es fuerte y la vacuolización citoplasmática es prominente (27).

La LMA se presenta con mayor frecuencia en la edad adulta, entre la 5ª y la 6ª décadas de vida; sus características son, en general, la presencia de abundantes células precursoras inmaduras, no linfocíticas en MO y sangre periférica (SP) (48). Los subtipos en que se clasifica son: la Mieloblástica aguda con mínima diferenciación mieloide (LMA-MO), Mieloblástica aguda sin maduración (LMA-M1), Mieloblástica aguda con maduración (LMA-M2), Promielocítica (LMA-M3), Promielocítica, forma microgranular (LMA-M3v), Mielomonocítica aguda (LMA-M4), Mielomonocítica aguda con variedad eosinofílica (LMA-M4), Monoblástica Aguda (LMA-M5a), Monocítica aguda (LMA-M5b), Eritroleucemia (LMA-M6) y Megacarioblástica (LMA-M7) (27, 50).

La detección de la LLA no es complicada, sin embargo la LMA requiere más cuidado en el diagnóstico, ya que se debe diferenciar de los desórdenes mieloproliferativos transitorios (DMT), que se caracterizan por un defecto intrínseco en la maduración, lo que conduce a un desorden clonal que en determinados pacientes se manifiesta como un síndrome preleucémico (27, 58).

En casos como éste es imperativo detectar tempranamente la leucemia, lo que repercute en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de estos niños.

El lugar de residencia, el contacto frecuente con diferentes sustancias utilizadas en la agroindustria, la emisión de radiaciones, exposición a sustancias químicas, ya sea en el hogar o centros de trabajo y la exposición a campos electromagnéticos entre otros aspectos, influyen directamente en el aumento a la predisposición de la leucemia aguda en la infancia (14).

En México la LA representa el 40% de todas las neoplasias en niños menores de 15 años. En el Distrito Federal, así como en diferentes partes del mundo, existen datos de que la frecuencia de LA se ha incrementado (15, 20, 57).

En niños residentes de la Ciudad de México se han identificado, como factores asociados al desarrollo de la LA, los antecedentes familiares de cáncer, historia de abortos previos al nacimiento del niño, nacer con peso mayor de 3.50 kgr., exposición a fertilizantes, exposición a insecticidas y vivir cerca de cables de distribución eléctrica de alta tensión (17, 18, 19).

Desde 1951 ya se conocía que las células cancerosas presentan cambios cromosómicos; sin embargo, Nowell y Hungerford, en 1960, encuentran la primera alteración cromosómica asociada a una neoplasia, y el cromosoma Philadelphia en la leucemia mieloide crónica (48).

La transformación maligna se inicia con un cambio repentino en el ácido desoxirribonucleico (ADN) que altera el funcionamiento celular, esto hace que se presenten cambios morfológicos, funcionales y alteraciones citogenéticas identificables, iniciándose así la promoción del tumor y finalmente la evolución de diferentes clonas celulares. Mediante el estudio de la genética se ha logrado conocer más sobre la transformación de los procesos neoplásicos. Analizar las aberraciones cromosómicas en estas patologías permite en ocasiones diagnosticar y pronosticar dichas entidades (48).

El aporte más significativo de la citogenética ha sido el demostrar alteraciones cromosómicas específicas en las neoplasias, las cuales se han descrito en las leucemias, linfomas, y en los tumores sólidos. Estas alteraciones se han utilizado como marcadores clínicos que permiten establecer el diagnóstico y pronóstico del curso de la neoplasia y su terapia farmacológica adecuada (48). Un ejemplo de ello se observa en el siguiente cuadro:

**ALGUNAS ALTERACIONES CROMOSÓMICAS EN LAS LEUCEMIAS
LINFOBLÁSTICAS Y MIELOBLÁSTICAS AGUDAS**

TIPO DE LEUCEMIA	ABERRACIÓN CROMOSÓMICA	PORCENTAJE (%)
Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)	t (2 ;8)	2
	t (8;14) (q24;q32)	2
	t (9;22) (q34;q11)	4 - 5
	t (1;19) (q24;p13)	5 - 6
	t (4;11) (q21;q23)	6
	t (1;11)	6
	t (11;19)	6
	t (12;21)	20
Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA)	t (9;11) (q22;q23)	7
	t (15;17) (q22;q11)	7
	t (11;17)	7
	t (15;17)	7
	t (9;22) (q34 ;q11)	9
	inv (16)	12
	t (8;21) (q22;q22)	12
	del o t (11q) (q23)	30
		(6, 8, 32, 36, 43, 48)

Hay diversos factores que se han asociado al desarrollo de la LA; sin embargo, sólo se consideran dos factores causalmente con la Leucemia aguda infantil: la exposición a rayos X *in útero* y el SD (36, 57).

La hipótesis de Knudson refiere que la primera mutación en los niños con SD (trisomía 21) los predispone a una segunda mutación, resultando así la leucemia. Esto hace notar la importancia de trabajar con el cromosoma 21, ya que los niños con SD son un modelo natural de estudio sobre la participación de las aberraciones cromosómicas constitucionales y las asociadas a la LA (42).

Las AC pueden ser numéricas o estructurales. Las numéricas se pueden presentar por la no separación de los cromosomas antes de ser llevados por los microtúbulos a los polos del huso acromático en la anafase I o II de la meiosis o en la anafase de la mitosis. El cambio en el número de cromosomas provoca que se repitan varios

conjuntos haploides. Cuando los cambios implican un múltiplo exacto del número haploide se tiene una Euploidía y cuando sólo uno o algunos de los cromosomas están implicados se denomina Aneuploidía (25, 33, 48).

La trisomía 21 es una anomalía cromosómica frecuente en el recién nacido; se presenta aproximadamente en 1 de cada 500 recién nacidos. Dicha anomalía cromosómica se asocia principalmente con el SD (48).

Los individuos con trisomía 21 constitucional presentan una frecuencia de leucemia aguda 10 a 14 veces mayor que la desarrollada por sujetos normales de la misma edad (48), aunque la causa de la leucemia en el SD aún no se conoce; Kaneko y colaboradores sugieren que la mayoría de los niños con SD que cursan con LMA presentan hiperdiploidía, la que generalmente se relaciona con la ganancia de cromosomas (principalmente trisomía C, F y/o G y además, las aneuploidías del +8, +19 y +22 en niños con SD pueden ser asociadas con LA en un estadio temprano de la diferenciación mieloide (28).

En pacientes con trisomía 21 se puede presentar la LA (30), lo que permite suponer que la presencia de un cromosoma 21 de más puede estar relacionada junto con otros factores en el desarrollo de la LA.

La disomía uniparental (**DUP**) en un individuo diploide es la presencia de un par de cromosomas heredados de un solo progenitor (16), esto lleva a la inactivación de genes supresores del cáncer (11). Feingold y colaboradores proponen que algunas de las anomalías fenotípicas del SD se deben a la sobreexpresión de loci específicos como resultado de la presencia de dos copias idénticas de un alelo susceptible heredado de un progenitor. En el alelo susceptible puede ocurrir una mutación poco frecuente o ser una isoforma del gene que lleva a un incremento del producto para el que codifica (21). De igual forma se ha propuesto que la herencia de dos copias idénticas de este alelo causa en el individuo con SD que se exceda el umbral de propensión, llevando a la manifestación de la enfermedad (4, 55).

ALGUNAS ABERRACIONES CROMOSÓMICAS NUMÉRICAS

TIPO	FÓRMULA	CONJUNTOS CROMOSÓMICOS
Euploidía		
Haploide	n	(ABC)
Diploide	2n	(ABC) (ABC)
Triploide	3n	(ABC) (ABC) (ABC)
Tetraploide	4n	(ABC) (ABC) (ABC) (ABC)
Pentaploide	5n	(ABC) (ABC) (ABC) (ABC) (ABC)
Aneuploidía		
Monosomía	$2n - 1$	(ABC) (AB)
Trisomía	$2n + 1$	(ABC) (ABC) (A)
Tetrasomía	$2n + 2$	(ABC) (ABC) (B) (B)
Nulisómico	$2n - 2$	(AB) (AB)

(33, 48)

Las AC estructurales se presentan cuando el material genético se daña con algún agente mutagénico. En este caso los sistemas de reparación celular no son lo suficientemente capaces de reparar eficientemente el daño y se presentan anomalías en la estructura de los cromosomas. Cuando un cromosoma pierde un segmento se dice que tiene una *delección*; cuando se pierden los extremos de un mismo cromosoma los fragmentos sin centrómero se denominan acéntricos, en este caso el resto del cromosoma puede unirse y formar un anillo. Cuando la delección se encuentra en alguna parte interna de cualquiera de los brazos se dice que es intersticial. Las *translocaciones* se refieren a intercambios de segmentos entre los cromosomas, que pueden ser homólogos o no homólogos. La translocación robertsoniana (*rob*) ocurre entre cromosomas acrocéntricos. Es importante mencionar que durante la recombinación en paquiteno de cromosomas translocados, los cromosomas forman un cuadrivalente en lugar del bivalente común, lo que implica un acomodo y segregación distinta de los cromosomas. Como resultado de la translocación los gametos serán diferentes dependiendo de cuáles cromosomas estuvieron implicados en la segregación. Una *duplicación* se presenta cuando un segmento o secuencia de genes aparece repetido en una región del mismo cromosoma. La *inversión* se presenta generalmente durante la recombinación, y cuando esto sucede el segmento de un mismo cromosoma gira 180°. Cuando el segmento involucra al centrómero se habla de una inversión pericéntrica, al no involucrarlo se denomina paracéntrica. En la formación de *isocromosomas* la

separación de los centrómeros no es longitudinal, como se da normalmente, sino transversal. Los isocromosomas que se forman son de brazos largos o cortos (25, 33, 48).

Las variaciones en el tamaño y estructura de algunos segmentos cromosómicos reciben el nombre de polimorfismos, los cuales se definen como variantes normales cuya frecuencia en la población es más elevada de lo que se esperaría sólo por la tasa de mutación recurrente. Los polimorfismos de heterocromatina constitutiva, donde se localizan distintos tipos de DNA satélite o repetitivo más importantes, son: el polimorfismo de la heterocromatina distal del brazo largo del cromosoma Y, los satélites en los cromosomas acrocéntricos y las constricciones secundarias de los brazos largos de los cromosomas 1, 9 y 16 (47).

Cuando se produce una no separación cromosómica en la segmentación, durante la formación del *blastocisto*, se originan los *mosaicos o mixoploidias*. El tipo y número de células aneuploides depende del momento en que se dé la no separación postcigótica (25, 33, 48).

Las AC en el humano se han estudiado durante mucho tiempo por medio de las técnicas de citogenética clásica, en células obtenidas de sangre periférica o de otro tejido. Dichos procedimientos necesitan del cultivo celular *in vitro* para obtener células en mitosis, fijarlas, tefirlas y bandearlas para analizar los cromosomas al microscopio (22).

Se han reportado numerosas técnicas que informan el patrón de bandas característico en cromosomas metafásicos. Una banda se define como la parte del cromosoma que es claramente distinguible de sus segmentos adyacentes, y que aparece oscura o clara, con la utilización de una o más técnicas de bandeo.

Las técnicas de bandeo se dividen en dos grupos principales: las que resultan en la distribución de las bandas a lo largo del cromosoma, como las bandas GTG (bandas G por tripsina usando Giemsa), Q y R, incluyendo las técnicas que demuestran patrones de replicación del DNA y aquellas que contrastan estructuras cromosómicas específicas y ocasionan, la formación de un número menor de bandas por ejemplo bandas C, T y NOR (29). La técnica de bandas GTG muestra un patrón de bandeo a lo largo del cromosoma, similar al de las bandas Q; es la técnica más empleada en rutina. La tinción es permanente y utiliza en la mayoría de los casos Giemsa como agente contrastante. La técnica de bandas Q fue la primera en utilizarse para diferenciar a los cromosomas; el bandeo oscuro y claro se logra utilizando mostaza de quinacrina (40). La técnica de bandas R es un método de contraste reverso a la técnica de bandas G y Q (44). La técnica de bandas C produce una tinción selectiva sobre la

heterocromatina constitutiva; la tinción es permanente (13). En la técnica de bandas T se colorea la porción telomérica de los cromosomas (13). Las bandas NOR visualizan las regiones de organización nucleolar, regiones cromosómicas que forman y mantienen al nucléolo en interfase (51).

El análisis citogenético es útil para predecir la aparición de la fase blástica, ya que antes de manifestarse los síntomas de la leucemia, se encuentran alteraciones que muestran un patrón de evolución clonal (48).

Técnicas de citogenética molecular como la Hibridación Genómica Comparativa (HGC), la reacción en cadena de la polimerasa *in situ* fluorescente (PRINS) y la Hibridación *in situ* fluorescente (FISH); son poderosas herramientas utilizadas en la actualidad en el análisis fino de alteraciones citogenéticas.

La utilización de la técnica FISH con un grupo de sondas específicas para un locus en células leucémicas y normales, ha permitido encontrar deleciones intersticiales en los brazos largos de uno de los cromosomas 21 en células leucémicas de pacientes con SD y leucemia. Dichos hallazgos proveen evidencias de un gen o genes presentes en el cromosoma 21 (por ejemplo, LMA1 entre otros) que tienen una importante función en el desarrollo de leucemias en individuos con síndrome de Down (4, 31).

Con las técnicas de biología molecular se puede identificar un cromosoma, una banda del mismo o incluso un gen lo que es de gran ayuda para el investigador, pues así se consigue una mayor precisión para la detección de AC.

La quimioterapia suministrada a niños con leucemia presenta acción citotóxica específica para la síntesis de DNA o del huso mitótico: otros fármacos bloquean la síntesis de precursores de DNA o dañan la integridad del mismo. Algunos antineoplásicos tienen especificidad de fase del ciclo celular que afectan sólo la fase S o de mitosis del mismo por ejemplo, el metrotexate que daña la fase S y la vincristina, con acción específica sobre mitosis, fármacos que son utilizados en la quimioterapia de niños con leucemia (26).

El análisis citogenético de los grupos estudiados se realizó antes de suministrar quimioterapia, así es posible determinar que las AC encontradas en los niños con "SD/LA" y en los niños con "LA", sirven como antecedente citogenético a los Médicos Hematooncólogos para brindar un mejor diagnóstico, pronóstico y tratamiento a estos pacientes.

IV. OBJETIVOS

1. Aplicar las técnicas de citogenética clásica para identificar el tipo de aberración cromosómica numérica y estructural en los niños con SD y LA ("SD/LA"), en los niños con SD sin LA ("SD") y en los niños sin SD con LA ("LA") (Pacientes referidos al Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI).
2. Determinar la frecuencia de niños con "SD/LA", niños con "SD" y niños con "LA" atendidos durante un período de 7 años en una muestra de la población mexicana (Pacientes referidos al Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI).
3. Determinar la frecuencia de aberraciones cromosómicas en niños con "SD/LA", en niños con "SD" y en niños con "LA" atendidos durante un período de 7 años en una muestra de la población mexicana (Pacientes referidos al Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI).
4. Determinar el cariotipo de los padres de niños con SD por trisomía 21 con rearrreglo cromosómico (TRC) y asociar el tipo de anomalía cromosómica con el desarrollo de leucemia aguda (LA) en el niño.
5. Determinar si existe asociación entre el tipo de anomalía cromosómica y el desarrollo de leucemia aguda en los niños con "SD/LA" y en niños con "LA".

V. HIPÓTESIS

La frecuencia de aberraciones cromosómicas en niños con "SD/LA" y en niños con "LA" será significativamente mayor que en los niños con "SD".

IV. OBJETIVOS

1. Aplicar las técnicas de citogenética clásica para identificar el tipo de aberración cromosómica numérica y estructural en los niños con SD y LA ("SD/LA"), en los niños con SD sin LA ("SD") y en los niños sin SD con LA ("LA") (Pacientes referidos al Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI).
2. Determinar la frecuencia de niños con "SD/LA", niños con "SD" y niños con "LA" atendidos durante un período de 7 años en una muestra de la población mexicana (Pacientes referidos al Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI).
3. Determinar la frecuencia de aberraciones cromosómicas en niños con "SD/LA", en niños con "SD" y en niños con "LA" atendidos durante un período de 7 años en una muestra de la población mexicana (Pacientes referidos al Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI).
4. Determinar el cariotipo de los padres de niños con SD por trisomía 21 con rearrreglo cromosómico (TRC) y asociar el tipo de anomalía cromosómica con el desarrollo de leucemia aguda (LA) en el niño.
5. Determinar si existe asociación entre el tipo de anomalía cromosómica y el desarrollo de leucemia aguda en los niños con "SD/LA" y en niños con "LA".

V. HIPÓTESIS

La frecuencia de aberraciones cromosómicas en niños con "SD/LA" y en niños con "LA" será significativamente mayor que en los niños con "SD".

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

A. GRUPOS DE ESTUDIO

1. Caso: Pacientes con "SD/LA" que cumplan los criterios de inclusión.

a. Niños controles:

1) Niños con "SD".

2) Niños con "LA".

2. Padres controles:

a. Padres de niños con "SD/LA".

b. Padres de niños con "SD", con rearreglo cromosómico.

B. CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LOS CASOS

1. Que cumpla con los criterios clínicos y citogenéticos de SD (Anexo A).

2. Que tenga antecedente diagnóstico de la LA a través de aspirado de MO.

3. Niños de ambos sexos menores de 15 años.

4. Ser de origen mexicano.

C. CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA LOS CONTROLES

1. Con SD.

a. Cumplir los criterios clínicos y citogenéticos de SD (por trisomía 21 regular, mosaico con trisomía 21 regular (M-TR), mosaico con trisomía 21 regular con rearreglo cromosómico (M-TRC) y por trisomía 21 con rearreglo cromosómico (TRC).

b. Niños de ambos sexos.

c. Ser de origen mexicano.

2. Con "LA".

a. Que tenga antecedente diagnóstico de LA a través del aspirado de MO.

- b. Niños de ambos sexos.
 - c. Ser de origen mexicano.
3. Padres de casos y controles.
- a. Padres de niños con "SD" con TRC.
 - b. Ser los padres biológicos de los casos y controles.
 - c. Que los padres sean de origen mexicano.

D. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA CASOS Y CONTROLES

1. Que los niños no sean atendidos en el Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI.
2. Niños que estuvieran en tratamiento.
3. Cuando los padres no aceptaron participar.

E. ASPECTOS ÉTICOS

Únicamente se analizaron aquellos casos, que una vez informados por escrito aceptaron participar de manera voluntaria en dicha investigación. Los individuos que decidieron no participar no fueron afectados en cuanto a la prestación del Servicio Médico. Se anexa la carta de consentimiento (Anexo B). Cuando se obtuvieron los resultados del estudio, a los pacientes y a sus familias se les brindó asesoramiento genético. Es importante mencionar que el riesgo al que se someten los pacientes es mínimo, ya que la muestra de SP es menor a 2.5% del volumen circulante.

F. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se analizaron 9 casos de niños con "SD/LA", 375 controles con "SD", 126 controles con "LA"; así como 25 muestras de los padres de niños con "SD" por trisomía 21 regular con rearrreglo cromosómico (TRC). Total de muestras: 535.

G. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se aplicó el estadístico Razón de Momios (OR) y la prueba exacta de Fisher a los casos con "SD/LA" y al grupo control con "LA" en la edad, tipo de leucemia y cariotipo (Anexo C).

H. PROCESAMIENTO DE LA MUESTRA

Se tomaron de 2 a 3 ml. de SP o MO, según el caso, con una jeringa estéril, previamente heparinizada (0.3 ml. de una concentración de 1,000 UI/ml.).

Se realizó el cultivo y cosecha de linfocitos según la técnica de Arakaki y Sparkes (2) y la de Moorhead y col. (39) respectivamente. Con algunas modificaciones del Laboratorio de Citogenética de la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana. Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI.

I. Siembra:

- Se trabajó en condiciones de esterilidad en una campana de flujo laminar que se irradió con luz ultravioleta junto con el material a utilizar durante 30 min., antes de iniciar.
- Las muestras se trabajaron por duplicado.
- En un frasco de 25 ml., previamente etiquetado, se agregaron 4 ml. de medio de Mc Coy (Sigma).
- 1 ml. de suero fetal de bovino (Gibco, catálogo 16000-044).
- 0.4 ml. de L-glutamina (200 mμ., Gibco, catálogo 25030-081).
- 0.1 ml. de penicilina-estreptomicina (5000 UI/ ml., Gibco, catálogo 15070-063).
- 0.2 ml. de fitohemaglutinina forma M (Gibco, catálogo 10576-015).
- Finalmente se agregaron 10 gotas de sangre.
- Se homogeneizaron los frascos suavemente y se incubaron en una estufa a 37 °C con atmósfera húmeda durante 72 hrs.

2. Cosecha:

- A las 72 hrs. se agregó a cada frasco 0.3 ml. de colchicina (10µg/ml., Gibco, catálogo 15212-012) con una jeringa de insulina; se homogeneizaron suavemente y se incubaron durante 15 min. a 37° C.
- Las muestras se colocaron en tubos cónicos de centrifuga (Corne) y se centrifugaron a 400 g (1 500 rpm) durante 10 min.
- Se desechó el sobrenadante y se resuspendió vigorosamente el botón en 10 ml. de solución hipotónica de cloruro de potasio (Mallinckrodt) a 0.75 M más 2.0 gr. de EDTA (Monterrey) por litro de solución.
- Se incubaron las muestras durante 15 min. a 37 ° C.
- En seguida se inactivó la acción de la solución hipotónica con fijador, que contiene metanol y ácido acético glacial en proporción de 3:1 (Merck) y se resuspendió suavemente llevándose a los tubos hasta 15 ml.
- Se hicieron dos cambios más de fijador para eliminar restos celulares; en el último se obtuvo un paquete celular limpio y blanco que se resuspendió en un volumen determinado de fijador según las características del botón.

I. ELABORACIÓN DE LAS LAMINILLAS

- Los portaobjetos utilizados se dejaron 24 hrs. en Extran (Merck); al día siguiente se limpió cada uno con una gasa, para quitar restos de grasa y se colocaron en etanol (Merck) al 70% en congelación.
- Con una pipeta se tomó el resuspendido de cada muestra, y se dejaron caer tres gotas en un portaobjetos a una distancia aproximada de 30 cm.; en seguida se pasó el portaobjetos por la flama de un mechero Bunsen y se retiró rápidamente inclinándolo hacia abajo de manera que resbale la muestra por el portaobjetos mientras se consumió la llama, a continuación se sopló fuertemente y se etiquetó con lápiz diamante.
- Se dejaron madurar las laminillas durante cuatro días a 60° C.

J. PREPARACIÓN DE LAMINILLAS PARA VISUALIZAR ABERRACIONES CROMOSÓMICAS

1. Técnica de bandas GTG

- Se realizó la técnica para bandas " G " de Seabright (53), con pequeñas modificaciones.
- Se sumergieron las laminillas en una solución de fosfatos pH 6.8 Sorensen (fosfato ácido de sodio dibásico 0.025 M y fosfato ácido de potasio monobásico 0.025 M) que contiene tripsina (0.025 % (Gibco), EDTA (Merck) (0.0025%) a 37 ° C en baño maría de 3 a 4 minutos.
- Se enjuagaron dos veces en solución salina isotónica al 9% a temperatura ambiente.
- Se procedió a tefir con colorante de Giemsa (Merck) al 1% en amortiguador de fosfatos pH 6.8 Sorensen (fosfato ácido de sodio dibásico 0.025 M y fosfato ácido de potasio monobásico 0.025 M) de 3 a 5 minutos.
- Se enjuagaron con agua corriente.
- Se incubaron por 2 hrs. a 37° C.
- Se montaron las preparaciones con resina sintética (Harleco).

Se realizaron los siguientes métodos de bandeo sólo cuando el esclarecimiento del diagnóstico lo ameritó:

2. Técnica de bandas "RBG"

- Técnica de bandas "R" con naranja de acridina, según el método de Verma y Lubs (53):
- Se colocaron las preparaciones en una solución amortiguadora de fosfatos a pH 6.5 a 85 ° C en baño maría de 20 a 25 minutos.
- Se coloreó con naranja de acridina al 0.01% en la solución amortiguadora a pH 6.5 durante 4 a 6 minutos.
- Se lavó con la solución amortiguadora y se montó en la misma solución.
- Se observó con epifluorescencia.

3. Técnica de bandas " CBG "

- Según el método de Salamanca y Armendares (49):
- Se trataron las laminillas con HCl 0.2 N a temperatura ambiente, durante 30 minutos.
- Se lavaron con agua desionizada (contenido máximo de sales 2 ppm).
- Se trataron las laminillas con una solución de hidróxido de bario $Ba(OH)_2$ 0.07 N a una temperatura de 37° a 40° C durante 5 a 10 minutos.
- Se lavaron con agua desionizada.
- Las laminillas se incubaron en solución salina de citrato de sodio (cloruro de sodio 0.3 M 17.532 gr. y citrato de sodio $Na_3 C_6 H_5 O_7$ 0.03 M 8.82 gr. / L. de agua bidestilada) a 65 ° C durante 2 hrs.
- Se lavaron con agua desionizada.
- Se procedió a tefir con Giemsa (Merck) al 2% en solución amortiguadora fosfato de Sorensen a pH 6.8 (fosfato de sodio dibásico 0.025 M y fosfato de potasio monobásico 0.025 M) de 10 a 60 min. para controlar la tinción.
- Las laminillas se lavaron con agua desionizada y se secaron al aire libre.
- Se montaron con resina (Harleco).

3. Técnica de bandas " NOR" (organizadores nucleolares)

- Según el método de Goodpasture y Bloom (24):
- Se cubrieron las preparaciones con una solución acuosa de nitrato de plata al 50%, se cubrieron con un cubreobjetos y se incubaron de 50° a 60°C durante 15 minutos en baño maría.
- Se lavaron con agua bidestilada.
- Se colocaron 4 gotas de solución amoniaca de plata (4 gr. de nitrato de plata disueltos en 5 ml. de agua bidestilada, 5 ml. de hidróxido de amonio concentrado).
- Se añadieron 4 gotas de solución reveladora de formaldehído al 3% (3 ml. de formaldehído en 97 ml. de agua bidestilada). Se neutralizó primero la solución a pH 7.0 con cristales de acetato de sodio, luego

se ajustó a pH 4.5 con ácido fórmico antes de su empleo.

- Se colocaron cubreobjetos y se controló la reacción en el microscopio con contraste de fases. La coloración se alcanzó en 1 a 5 minutos.
- Se lavaron con agua bidestilada y se observaron con contraste de fases.

K. MANEJO DE RESULTADOS

Se trabajó con datos de niños que se captaron en el Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, durante 7 años.

Para la elaboración de las tablas se manejaron los resultados de 1992 a 1999 en 7 períodos. Se tomó el primer año desde la fecha en que se inició la búsqueda retrospectiva de la información, de mayo de 1992 hasta abril de 1993, el segundo año de mayo de 1993 hasta abril de 1994, el tercero de mayo de 1994 hasta abril de 1995, y así sucesivamente para los años restantes. La mayoría de los resultados en cuanto al tipo de leucemia y la edad se obtuvieron de los expedientes o por consulta con el Servicio de Hematología del Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI.

Todos los cariotipos se obtuvieron al consultar la bitácora del Laboratorio de Citogenética en la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana del mismo Hospital, con excepción de los que se estaban procesando en ese momento.

Es importante mencionar que el Hospital de Pediatría es un Hospital de Tercer Nivel donde llegan niños de cualquier lugar de la República y no únicamente los reportados por el Servicio de Trabajo Social.

La información anterior y la obtenida a partir de los expedientes se vertió en el cuestionario utilizado para el manejo de los resultados (Anexo D).

L. ESTUDIO DE LOS PORTADORES DE UNA TRANSLOCACIÓN

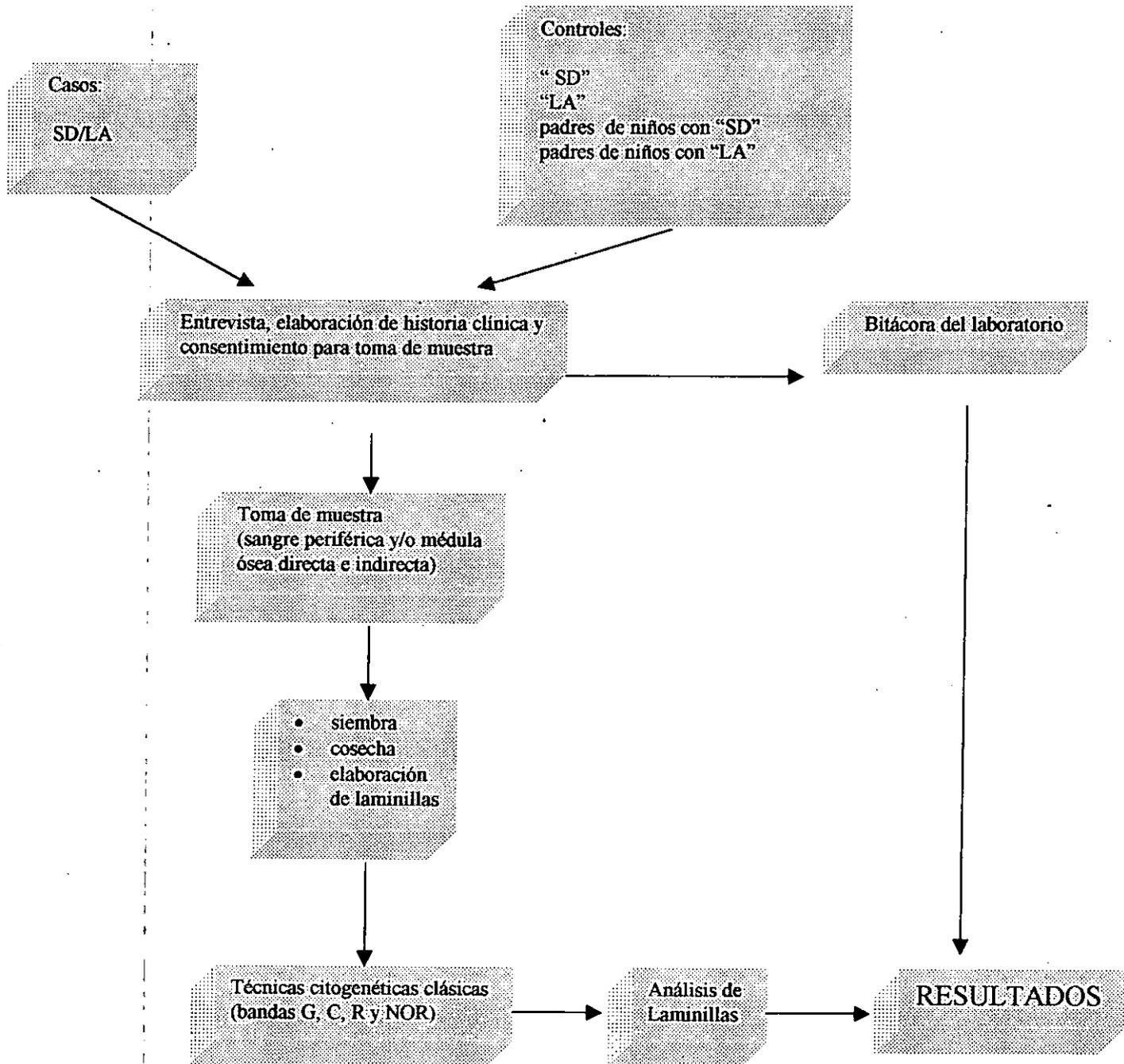
Para explicar el origen de las AC por TRC en los niños Down con y sin LA, se analizaron los cariotipos de los niños con SD con y sin LA y los de sus padres, se elaboró el árbol genealógico de las familias y se explicó la segregación cromosómica mediante el diagrama de paquiteno (Figura 10).

M. ESTUDIO DE LAS ABERRACIONES CROMOSÓMICAS

El análisis citogenético se realizó por 7 observadores, y se verificó la observación de todos los resultados por 2 de los observadores, que desconocían el grupo al que pertenecía la preparación. En los casos en que no fue posible, se buscó el estudio del análisis citogenético en las bitácoras correspondientes.

Se analizaron las metafases en un fotomicroscopio Carl Zeiss Universal III. La clasificación de las alteraciones cromosómicas se hizo según el criterio del Sistema Internacional de Nomenclatura Citogenética Humana, con siglas en inglés **ISCN** (International System for Human Cytogenetic Nomenclature) (29).

RUTA CRÍTICA



VII. RESULTADOS

En la Tabla 1 se presenta la composición por edad al diagnóstico clínico, de los diferentes grupos de estudio atendidos durante un periodo de 7 años. En el grupo de casos con "SD/LA" el mayor número de individuos fue en el rango de 5 a 10 años con 33%. En el grupo con "SD" el mayor número de niños se registró de 0 a 5 años con 90.7% y en los niños con "LA" se detectó 32.5% en el rango de 0 a 5 años (Tabla 2, Figura 1).

Los porcentajes de individuos con respecto a la edad al diagnóstico clínico se compararon con las cifras registradas en el Censo de Población y Vivienda de 1995 de la población normal reportadas por el Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática (INEGI) en el año de 1995 (Figura 1).

Al comparar la edad al diagnóstico clínico de los niños con "SD/LA" y la de los niños con "LA" se detectó en el primer grupo, una probabilidad 7 veces mayor de presentar LA en el rango de 5 a 10 años con una OR de 7.24 (IC de 0.59 a 194.69) y de 5 veces más en el rango de 10 a 15 años, con una OR de 4.82 (IC de 0.31 a 144.82) (Anexo B.1). No se encontró significancia estadística sin embargo, se reportó significancia clínica.

En la totalidad del análisis estadístico se consideró un intervalo de confianza (IC) del 95%. El análisis se realizó con el programa EpiInfo V 6.04.

En la Tabla 2 se proporcionan los parámetros generales de los casos y grupos control.

En los tres grupos estudiados, la frecuencia de pacientes del sexo masculino fue mayor en comparación con el sexo femenino (Tabla 2, Figura 2).

De los individuos con "SD/LA" y controles con "LA" se encontraron más individuos con LLA, 77.8% y 80.9%, respectivamente (Tabla 2, Figura 3). En los niños con "SD/LA" hay una posibilidad mayor al 21% de encontrar LMA con una OR de 1.21 (IC de 0.16 a 7.04), en comparación de los niños con "LA"; en este caso no se detecta una diferencia estadísticamente significativa (Anexo C.2).

Se estudiaron 510 cariotipos de niños (Tabla 2, Figura 4), 9 con "SD/LA", 375 con "SD", 126 con "LA" y 25 casos de padres de niños con "SD" (Tabla 5), que presentaron TRC. Los cariotipos específicos de cada niño por grupo se encuentran en la Tabla 3.

En el análisis citogenético de niños con "SD/LA" se reportó 88.9% individuos con TR y 11.1% con trisomía 21 regular con anomalía adquirida (TR-AA). De los individuos con TR el 25% presentaron LMA y 75% LLA y de aquellos con TR-AA el 100% se reportaron con LLA (Tabla 2, Figura 5).

En niños únicamente con "SD" se detectó 90.9% con TR, 2.9% con M-TR, 0.6% con M-TRC y 5.6% con TRC (Tabla 2).

En individuos con "LA" se encontró un 77.9% de cariotipos NC y 22.1% con cariotipo normal con AA (Tabla 2); en ambos casos la LLA presentó mayor incidencia, con 82.6% en cariotipos NC y 75% en NAA (Tabla 2, Figura 6).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al detectar que los cariotipos NAA son 56% menos frecuente en el grupo control con "LA", en comparación del grupo con "SD/LA" con una OR de 0.44 e IC de 0.02-3.72 (Anexo C.3).

El rearrreglo cromosómico más frecuente en niños controles con "SD" por trisomía 21 con rearrreglo cromosómico (TRC) fue la $t(14;21)$ con 47.6% y la $t(21;21)$ o formación de isocromosoma (i) con 38% (Tabla 4).

Los 25 casos estudiados de padres de niños con "SD" por TRC se presentan en la Tabla 5. Se desarrolló el árbol genealógico de la familia número I de un niño con "SD" por $t(14;21)$ (Figura 7), donde se aprecia la herencia de dicha translocación al paso de las generaciones y con ello se detecta a los individuos portadores y a quienes presentan SD como resultado del rearrreglo cromosómico. En la Figura 8 se aprecia el cariotipo de una mujer portadora de una $t(14;21)$ y en la figura 9 el cariotipo de su hijo varón con SD por $t(14;21)$.

El mecanismo de formación de la translocación robertsoniana 14;21 y la segregación del cuadrivalente respectivo se observa en la Figura 10.

TABLA 1

**NIÑOS CON SÍNDROME DE DOWN Y LEUCEMIA AGUDA
"SD/LA"**

EDAD	AÑOS							Total y porcentaje	Total de totales
	I	II	III	IV	V	VI	VII		
0-5			1					1 (11.1%)	
5-10						1	2	3 (33.3%)	
10-15							2	2 (22.2%)	
NE		1			2			3 (33.3%)	= 9

**NIÑOS CON SÍNDROME DE DOWN SIN LEUCEMIA AGUDA
"SD"**

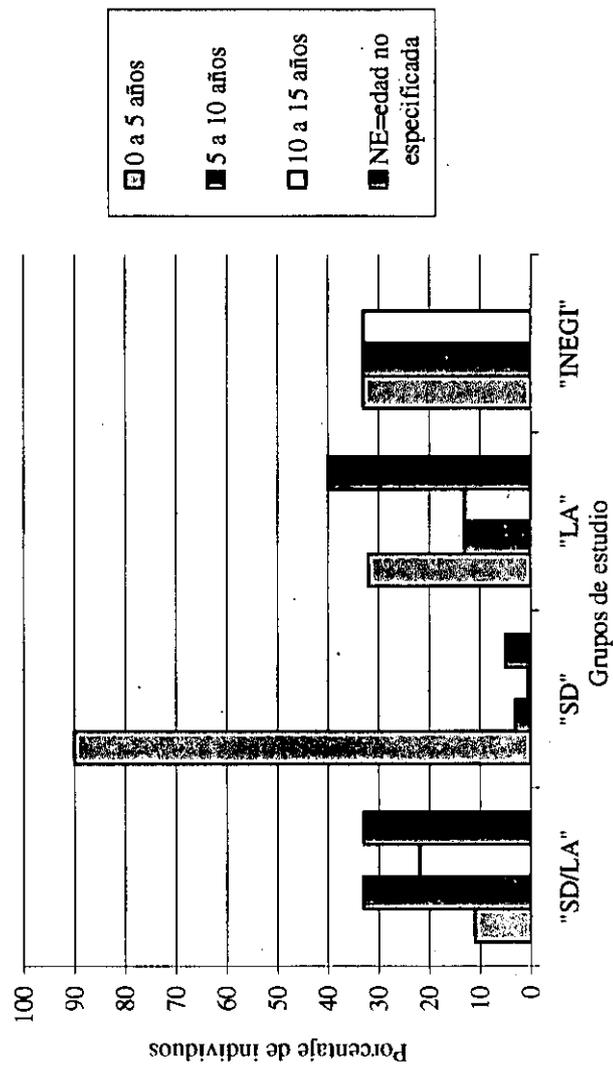
EDAD	AÑOS							Total y porcentaje	Total de totales
	I	II	III	IV	V	VI	VII		
0-5	44	51	34	57	50	49	55	340 (90.7%)	
5-10	5	2	1		1	2	2	13 (3.4%)	
10-15			1		1			2 (0.5%)	
NE	4			3	6	6	1	20 (5.4%)	= 375

**NIÑOS SIN SÍNDROME DE DOWN CON LEUCEMIA AGUDA
"LA"**

EDAD	AÑOS							Total y porcentaje	Total de totales
	I	II	III	IV	V	VI	VII		
0-5	2	4	6	7	6	10	6	41 (32.5%)	
5-10		2	2	3	4	3	3	17 (13.5%)	
10-15	1	3	3	3		2	5	17 (13.5%)	
NE	3	3	3	9	24		9	51 (40.5%)	= 126

Composición por edad al diagnóstico clínico de los diferentes grupos de estudio atendidos durante un período de 7 años (NE = edad no especificada).

FIGURA 1



Edad al diagnóstico clínico en los diferentes grupos de estudio en un período de 7 años.
 Pacientes referidos al Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.

(Ver Tabla 2)

TABLA 2

CARACTERÍSTICAS	Niños con "SD/LA" n = 9	Niños con "SD" n = 375	Niños con "LA" n = 126
EDAD			
0 - 5	1 (11.1%)	340 (90.7%)	41 (32.5%)
5 - 10	3 (33.3%)	13 (3.4%)	17 (13.5%)
10 - 15	2 (22.2%)	2 (0.5%)	17 (13.5%)
NE	3 (33.3%)	20 (5.4%)	51 (40.5%)
SEXO			
Femenino	4 (44.5%)	172 (45.8%)	55 (43.7%)
Masculino	5 (55.5%)	203 (54.2%)	71 (56.3%)
TIPO DE LEUCEMIA			
Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)	7 (77.8%)		102 (80.9%)
Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA)	2 (22.2%)		24 (19.1%)
CARIOTIPO			
NC			98 (77.9%)
NAA			28 (22.1%)
TR	8 (88.9%)	341 (90.9%)	
TR-AA	1 (11.1%)		
M-TR		11 (2.9%)	
M-TRC		2 (0.6%)	
TRC		21 (5.6%)	

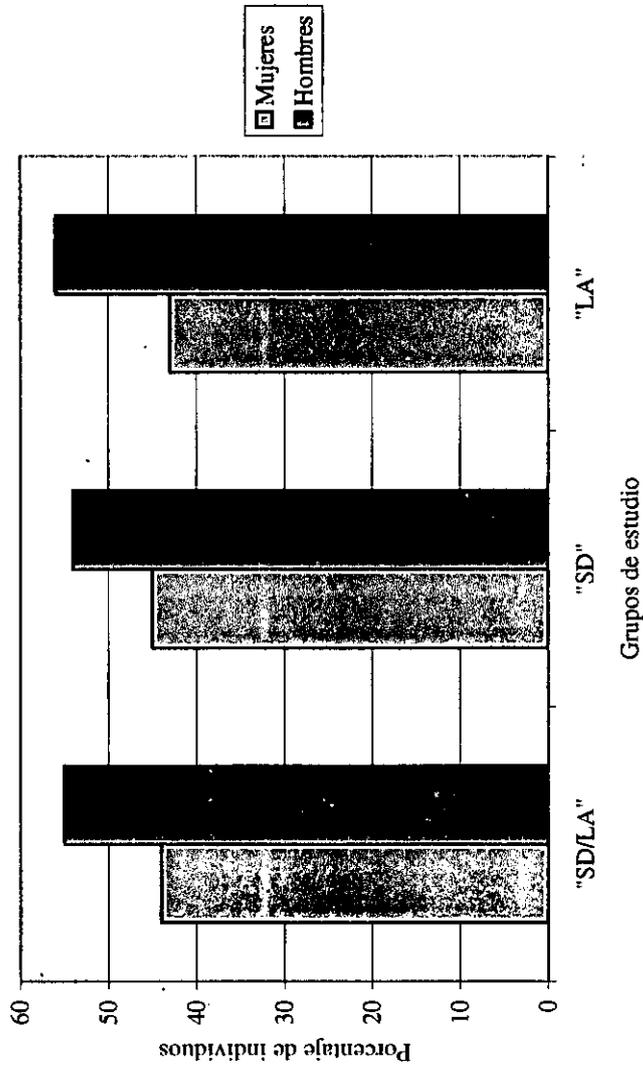
(Ver figuras 1, 2, 3 y 4)

CARIOTIPO	Niños con "SD/LA" n = 9		Niños con "LA" n = 126	
	LLA	LMA	LLA	LMA
TR	6 (75%)	2 (25%)		
TR-AA	1 (100%)			
NC			81 (82.6%)	17 (17.3%)
NAA			21 (75%)	7 (25%)

(Ver Figura 5 y Figura 6)

Parámetros generales de los diferentes grupos de estudio "SD/LA" = niños con síndrome de Down y leucemia aguda, "SD" = niños con síndrome de Down sin leucemia aguda y "LA" = niños sin síndrome de Down con leucemia aguda (NE = no especificado, NC = normal constitucional, NAA = normal con anomalía adquirida, TR = trisomía 21 regular, TR-AA = trisomía 21 regular con anomalía adquirida, M-TR = mosaico con trisomía 21 regular, M-TRC = mosaico con trisomía 21 con rearrreglo cromosómico, TRC = trisomía 21 con rearrreglo cromosómico).

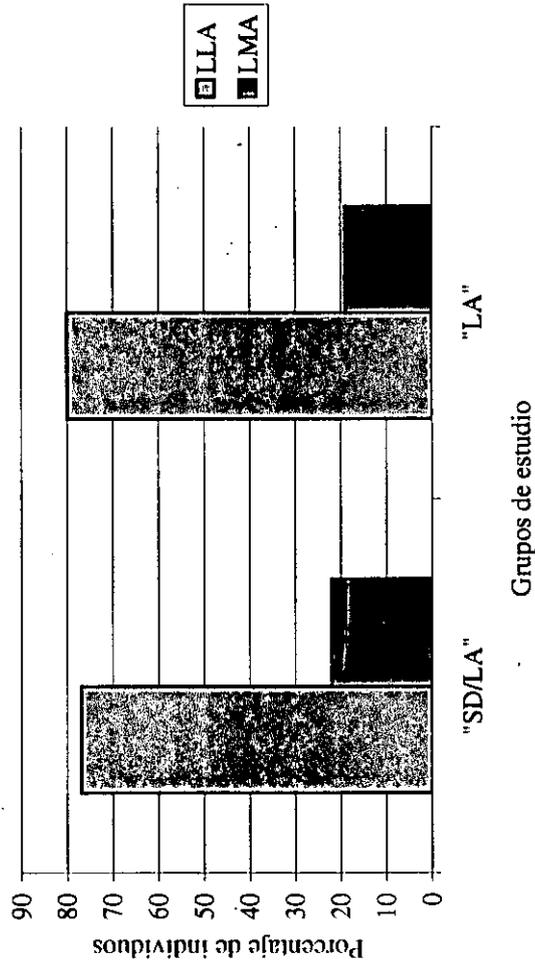
FIGURA 2



Grupos de estudio según el sexo.
Pacientes referidos al Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI.

(Ver Tabla 2)

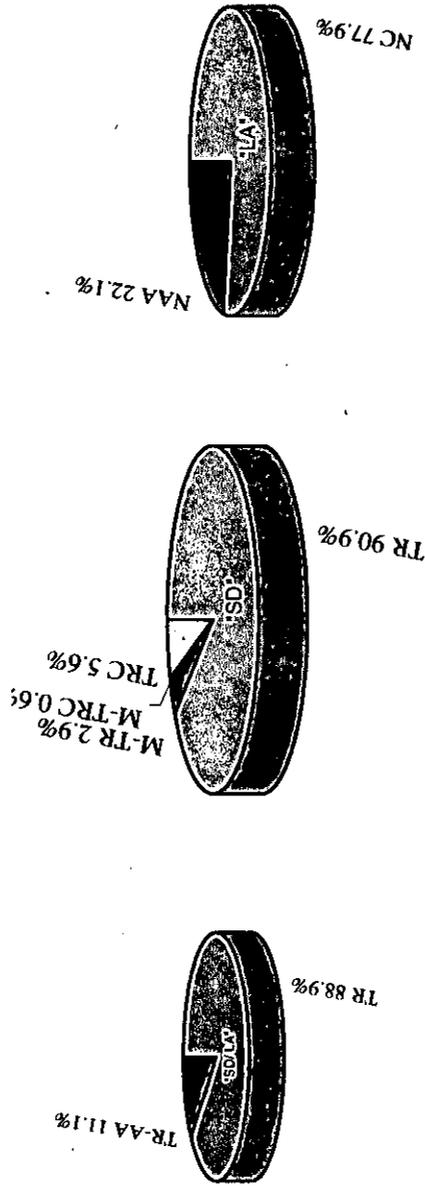
FIGURA 3



Tipo de leucemia en los grupos de estudio con "SD/LA" y "LA" en un período de 7 años
Pacientes referidos al Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.

(Ver Tabla 2)

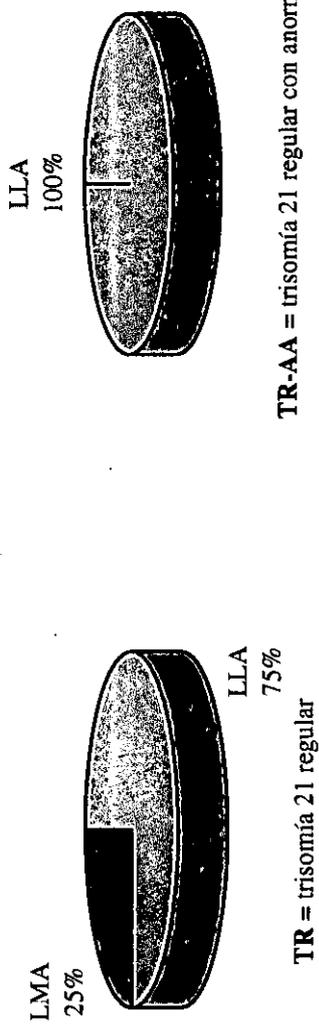
FIGURA 4



Hallazgos citogenéticos en los diferentes grupos de estudio.
Pacientes referidos al Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.

(Ver Tabla 2)

FIGURA 5



Tipo de leucemia con relación al cariotipo de niños con "SD/LA".
Pacientes referidos al Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.

(Ver Tabla 2)

FIGURA 6



Tipo de leucemia con relación al cariotipo de niños con "LA".
Pacientes referidos al Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.

(Ver Tabla 2)

TABLA 3

**NIÑOS CON SÍNDROME DE DOWN Y LEUCEMIA AGUDA (n = 9)
"SD/LA"**

NÚMERO DE CASOS REGISTRADOS	CARIOTIPO
8	47,XX,+21 o 47,XY,+21
1	47,XY,+21/52, XY,+21/ 48,XY,+21,+C

**NIÑOS CON SÍNDROME DE DOWN SIN LEUCEMIA AGUDA (n = 375)
"SD"**

NÚMERO DE CASOS REGISTRADOS	CARIOTIPO
341	47,XX,+21 o 47,XY,+21
11	46,XX/47,XX,+21 o 46,XY/47,XY,+21
2	46,XX/46,XX,-21,+ i (21q) (q ter→q11::q11→qter)
8	46,XX,-21,+ i (21q) (q ter→q11:: q11→q ter) o 46,XY,-21,+ i (21q) (q ter→q11:: q11→q ter)
1	46,XY,-13,-14,+ t (13q→14q),+21
1	46,XY, -11, + t (11;21) (11qter →11p14 :: 21q21→21qter)
10	46,XX,-14,+ t (14q→21q) o 46,XY,-14,+ t (14q→21q)
1	46,XY,dup (21) (q11; q22)

TABLA 3 (continuación)

**NIÑOS SIN SÍNDROME DE DOWN CON LEUCEMIA AGUDA (n = 126)
"LA"**

NÚMERO DE CASOS REGISTRADOS		CARIOTIPO
98 NC	98	46,XX o 46,XY
28 NAA	3	46,XX/alteraciones cromosómicas inespecíficas
.	1	46,XY/ alteraciones cromosómicas inespecíficas
.	1	46,XY/45,XY,-7
.	1	46,XY/45,XY,-19
.	1	46,XX/45,XX,-20
.	1	46,XX/45,X/45,XX,-8
.	1	46,XY/aneuploidía,mar
.	1	46,XY/poliploidía
.	1	46,XY/ace/poliploidía
.	1	46,XX/tetraploidía
.	1	46,XX/anafase/hipodiploidía/end
.	2	46,XY/46,XY, del (2) q13
.	1	46,XY/46,XX,del (5) (p14→pter)
.	3	46,XX, del (22) o 46,XY, del (22)
.	1	46,XX/69,XX, del (22), del (22)
.	3	46,XX/46,XX, del (22)
.	1	46,XX/45;XX,-8,-21, t (8q; 21q)
.	1	46,XX/48,XX,+mar 1, + mar 2
.	1	47,XX,-4,-22,+mar1,+mar2,+mar3
.	1	46,XYq+,/48,XYq+,+8,+21/50,XYq+, +mar,+mar,+mar,+mar
.	1	46,XYq+/45,XO/46,Xyqs/-13,+ace(13q12→13qter)
.	1	46,XX/47,XX-7,+7pter→7p21::7q32→7q ter,+7p21→7q32

Hallazgos citogenéticos de los diferentes grupos de estudio "SD/LA" = niños con síndrome de Down y leucemia aguda, "SD" = niños con síndrome de Down sin leucemia aguda y "LA" = niños sin síndrome de Down con leucemia aguda en un período de 7 años (mar = cromosoma marcador, ace = aberraciones cromosómicas específicas, end = endorreduplicación y del = delección).

TABLA 4

TRISOMÍA 21 CON REARREGLO CROMOSÓMICO (TRC) DE NIÑOS CON "SD" n = 21	NÚMERO Y PORCENTAJE DE INDIVIDUOS
t (14;21)	10 (47.6%)
t (21;21) o i (21)	8 (38%)
otras:	
46,XY, -11, + t (11;21) (11qter→11p14::21q21→21qter)	1 (4.8%)
46, XY, - 13, -14, + t (13q;14q), + 21	1 (4.8%)
46, XY, dup (21) (q11; q22)	1 (4.8%)

Hallazgos citogenéticos de niños con Síndrome de Down ("SD") sin leucemia aguda con trisomía 21 con rearreglo cromosómico (TRC) (Tabla 2).

TABLA 5

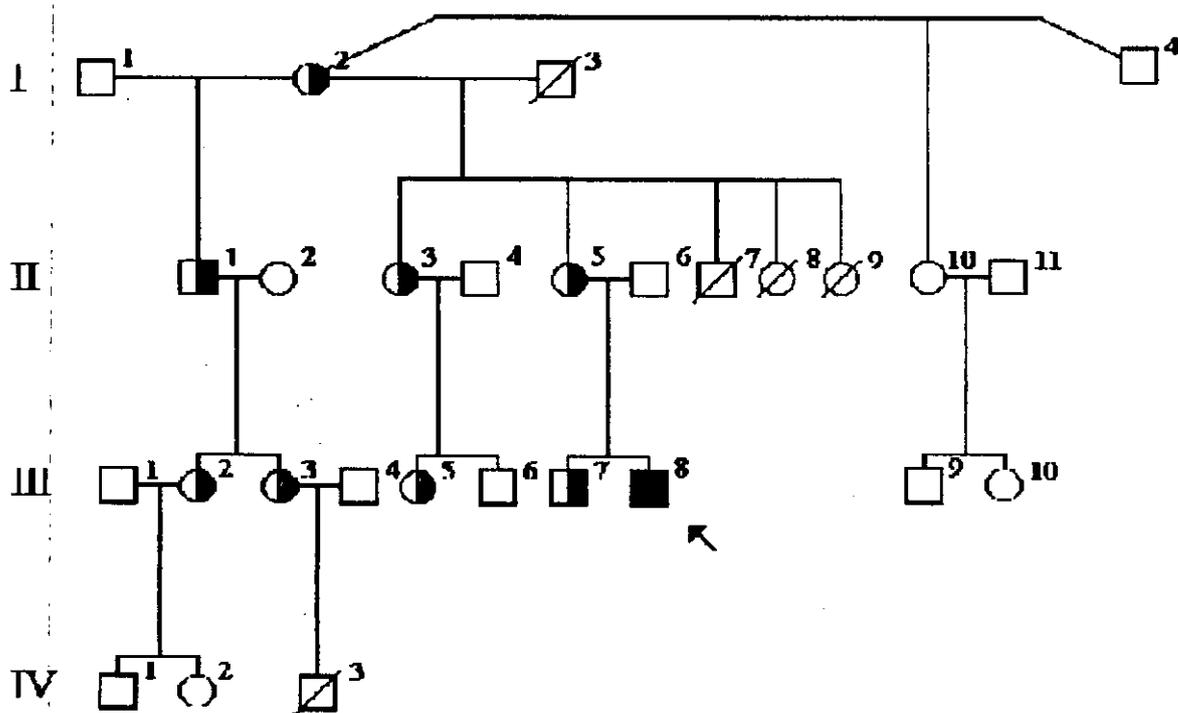
NÚMERO DE CASO	PARENTESCO	EDAD	CARIOTIPO
I	HIJO	10 a	46,XYq+,-14,+ t (14q;21q)
	MADRE	32 a	45,XX,-14,-21,+ t (14;21) (q11; p11)
	PADRE	32 a	46,XYq+
II	HIJO	2/12	46,XY,-14,+ t (14q;21q)
	MADRE	21 a	46,XX
	PADRE	29 a	NE
III	HIJA	1/12	46,XXq+,-21 + i (21q)
	MADRE	17a	46,XX
	PADRE	20 a	46,XYq+
IV	HIJO	1 a	46,XY,-14,+ t (14q;21q)
	MADRE	23 a	46,XX
	PADRE	23 a	46,XY
V	HIJO	3/30	46,XY,-14,+ t (14q;21q)
	MADRE	18 a	45,XX,-14,-21,+ t (14;21) (q11; p11)
	PADRE	NE	NE
VI	HIJO	2/12	46,XY,-13,-14,+ t (13q;14q), + 21
	MADRE	21 a	46,XX
	PADRE	23 a	45,XY,-13,-14, t (13q;14q)
VII	HIJA	6/12	46,XX,-21 + i (21q)
	MADRE	26 a	46,XX
	PADRE	33 a	46,XY
VIII	HIJA	2 6/12	46,XXq+,-21 + i (21q)
	MADRE	30 a	46,XX
	PADRE	30 a	46,XYq+

TABLA 5 (continuación)

NÚMERO DE CASO	PARENTESCO	EDAD	CARIOTIPO
IX	HIJO	8/12	46,XY,-21 + i (21q)
	MADRE	23 a	46,XX
	PADRE	NE	NE
X	HIJA	7/12	46,XX, -14, + t (14q;21q)
	MADRE	22 a	46,XX
	PADRE	34 a	46,XY
XI	HIJA	8/12	46,XX, -21, + i (21q)
	MADRE	23 a	46,XX
	PADRE	34 a	46,XY
XII	HIJO	1 1/2 meses	46,XY, -14, + t (14q;21q)
	MADRE	30 a	46,XX
	PADRE	23 a	46,XY
XIII	HIJA	2/12	46,XX, -21, + i (21q)
	MADRE	19 a	NE
	PADRE	22 a	46,XY
XIV	HIJA	11/12	46,XX, -14, + t (14q;21q)
	MADRE	33 a	46,XX
	PADRE	37 a	46,XY
XV	HIJO	10/12	46,XY,-11,+ t (11q;21q) (11qter→11p14:: 21q21→21qter)
	MADRE	40 a	46,XX
	PADRE	NE	NE

Hallazgos citogenéticos de los padres y de los niños con "SD" que presentaron trisomía 21 con rearrreglo cromosómico atendidos durante un periodo de 7 años (a = años y NE = no especificado).

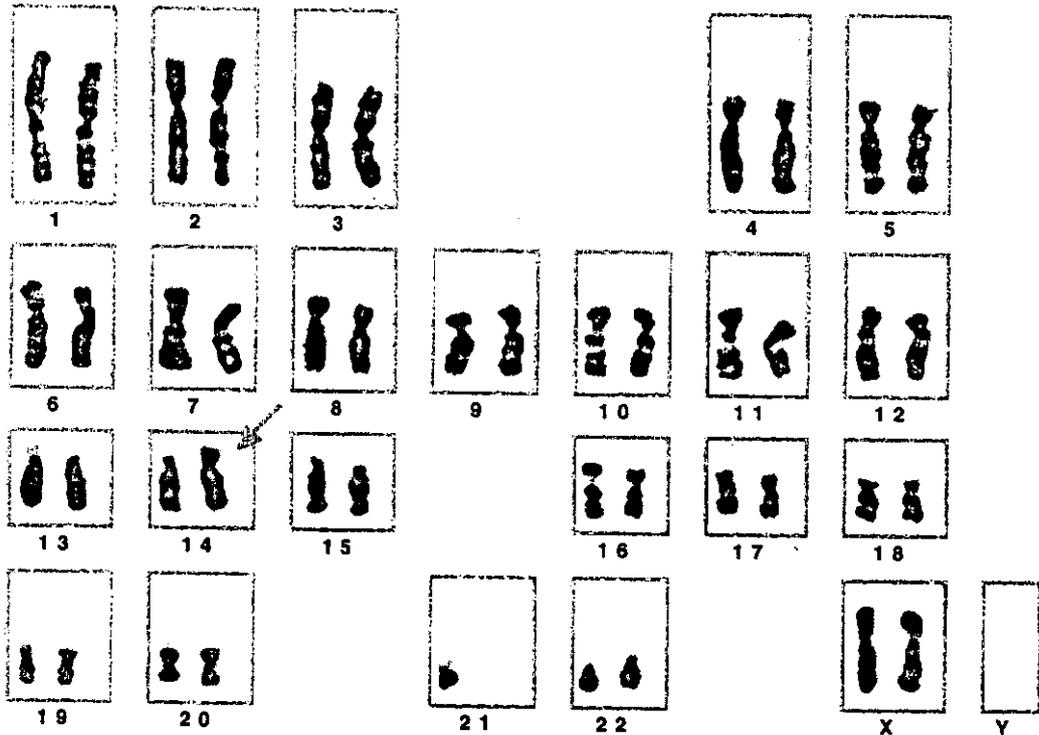
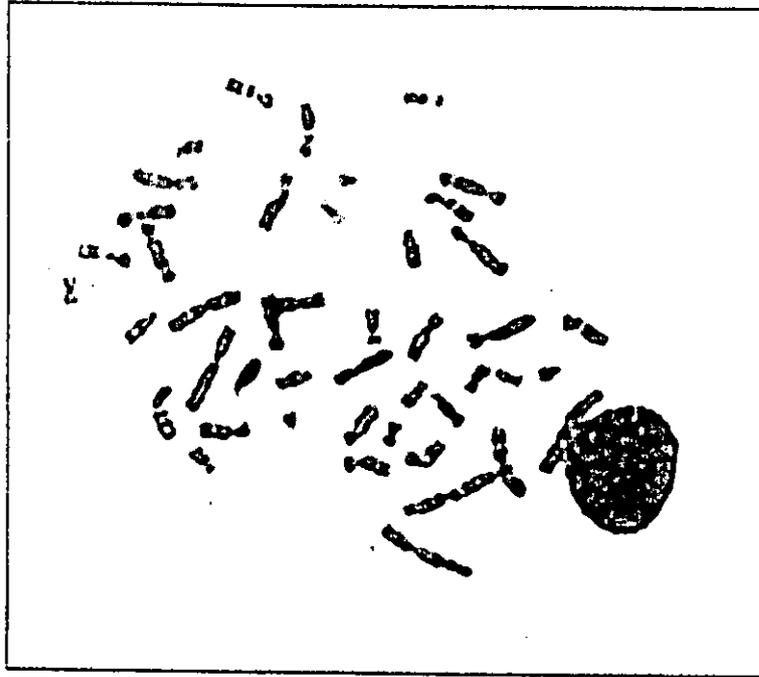
Figura 7



- ○ Normal 46, XY ; 46, XX
- ● Down 46, XY, -14, +t(14q, 21q) ; 46, XX, -14, +t(14q, 21q)
- ◻ ◐ Portador 45, XY, -14, -21, +t(14q, 21q) ; 45, XX, -14, -21, +t(14q, 21q)

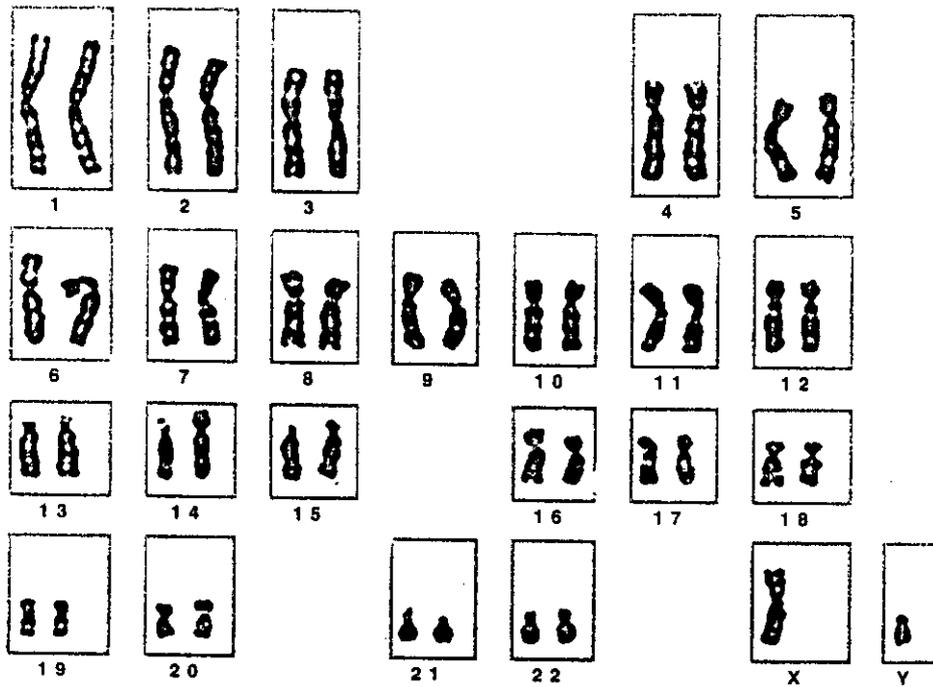
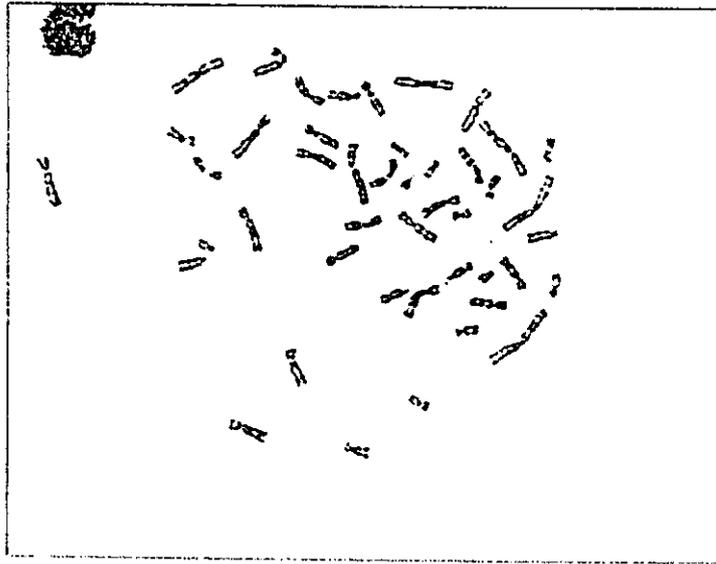
Familia del niño con síndrome de Down por t(14;21)

FIGURA 8



Cariotipo de una mujer portadora de una translocación t (14;21)
45,XX, -14, -21, +t (14q;21q)

FIGURA 9



Cariotipo de su hijo varón con síndrome de Down por translocación t(14;21)
46,XY, -14, +1(14q;21q)

FIGURA 10

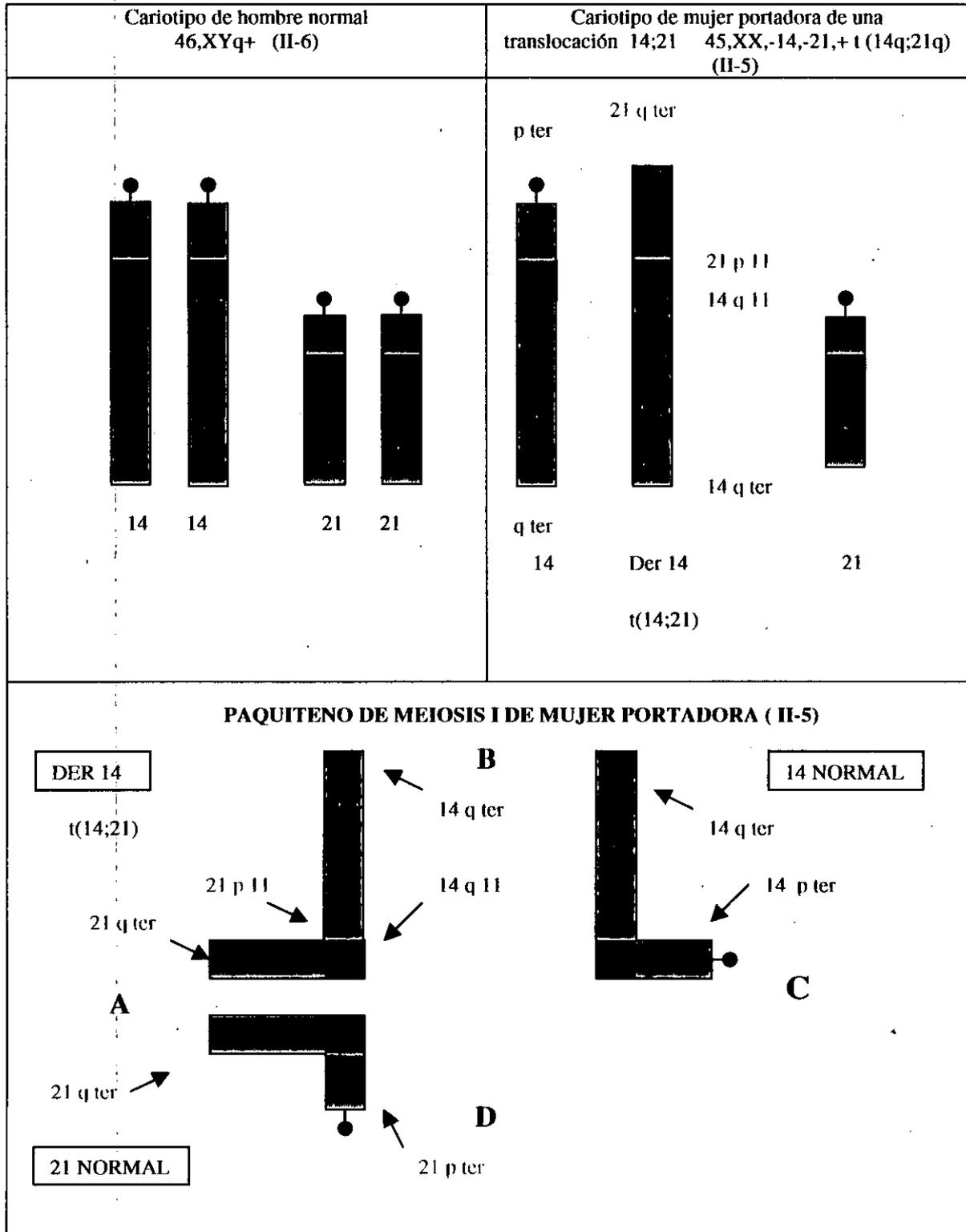


FIGURA 10 (continuación)

TIPO	GAMETO FEMENINO	CARIOTIPO DEL CIGOTO DESPUÉS DE LA FERTILIZACIÓN DEL GAMETO FEMENINO CON UN GAMETO NORMAL MASCULINO 23,Yq+
Adyacente I	AB CB	46,XYq+, -21,+der (14) (14qter→14q11::21p11→21qter)
	AD CD	45,XYq+, -21
Adyacente II	AB AD	46,XYq+, -14,+der (14) (14qter→14q11::21p11→21qter)
	CB CD	45,XYq+, -21
	AB AB	46,XYq+, -14, -21, +der (14) (14qter→14q11::21p11→21qter), +der (14) (14qter→14q11::21p11→21qter)
	AD AD	46,XYq+, -14, +21
	CB CB	46,XYq+, -21, +14
	CD CD	44,XYq+, -14, -21
3:1	AB CB CD	46,XYq+, -21, +der (14) (14qter→14q11::21p11→21qter)
	AD	45,XYq+, -14
	CB CD AD	46,XYq+
	AB	45,XYq+, -14, -21, + der (14) (14qter→14q11::21p11→21qter)
	CD AD AB	46,XYq+, -14, + der (14) (14qter→14q11::21p11→21qter)
	CB	45,XYq+, -21
	AD AB CB	47,XYq+,+der(14) (14qter→14q11::21p11→21qter)
CD	44,XYq+, -14,-21	
Alterna	AD BC	46,XYq+
	CD AB	45,XYq+, -14, -21, + der (14) (14qter→14q11::21p11→21qter)

Mecanismo de formación y segregación de un cuadrivalente de una translocación robertsoniana t (14;21).
(CD puede o no estar presente, si está será: + der (21) (21pter→21p11::14q11→14pter)

VIII. DISCUSIÓN

Se analizaron 9 niños con **"SD/LA"** en los 7 años del estudio (Tabla 1). En los cuatro primeros años se detectaron dos individuos y en los últimos tres años los restantes 7 niños. En otros estudios se ha observado que la edad al diagnóstico clínico de leucemia, tanto en niños con SD como en niños sin SD, se encuentra en el rango de 1 a 10 años (9). En este rango se detectó el 33.3% de los niños con "SD/LA" del estudio, ya que el niño del rango de 0 a 5 años es menor a un año. Se debe mencionar que los rangos de edad manejados en el estudio se compararon con las cifras registradas en el Censo de Población y Vivienda de 1995 de la Población Normal reportadas por el INEGI (1); así se determinó que estos rangos de edad en la población mexicana no presentan variaciones importantes (Figura 1).

Se debe mencionar que no se obtuvo la edad al diagnóstico clínico en 33.3% de los niños con "SD/LA", hecho que debe tomarse en cuenta al apreciar las inferencias sobre la edad al diagnóstico clínico en este grupo de niños, sin embargo se considera que los datos de niños con edad NE tienen la misma tendencia que los datos de niños con edad especificada. La obtención de estos resultados, en los últimos años de la investigación, puede estar influenciada por la tendencia a la búsqueda de niños que pertenecen a los grupos de estudio.

En los casos de estudio con "SD/LA" no se encontró una diferencia significativa en cuanto al número de mujeres y hombres (Tabla 2, Figura 2).

Para establecer un diagnóstico, pronóstico y tratamiento adecuado de estos niños se utilizan las características morfológicas, las reacciones citoquímicas, los marcadores inmunológicos, la citogenética y técnicas de biología molecular (6). Con base en los estudios de morfología y marcadores inmunológicos, se determinó que más de la mitad de los niños "SD/LA" estudiados (77.8%) (Tabla 2, Figura 3) presentaron LLA. La LLA es la más común en niños (48); este dato también se corrobora al detectar que de los niños con TR, 75% presentaron LLA y 25% LMA. El único niño con la trisomía 21 regular con anormalidad adquirida (TR-AA) registró LLA (Tabla 2, Figura 5). En las edades al diagnóstico clínico de la leucemia de los diferentes grupos, se observa que en el grupo "LA" los mayores porcentajes se tienen a edades tempranas (de 0 a 5 años), en cambio en el grupo "SD/LA" la leucemia aguda se desarrolló 5 años después (de 5 a 10 años). Por la presencia del cromosoma 21 de más, en el grupo

“SD/LA” se esperaba que estos niños desarrollaran la leucemia aguda años antes que los del grupo “LA”. Para comprobar que la tendencia de aparición de la leucemia aguda es correcta se propone ampliar la muestra.

La LMA se presenta generalmente en la edad adulta, alrededor de la 5ª y 6ª década de vida (48); sin embargo, se obtuvo un 22.2% (Tabla 2, Figura 3) de LMA. No debe descartarse que las diferencias étnicas, socioeconómicas, de residencia y exposición a agentes clastogénicos, por nombrar algunos factores (3, 14), aumentan la predisposición y el porcentaje de LMA, a pesar de ser un tipo de leucemia detectado en la edad adulta. Se debe tomar en cuenta que el tamaño de la muestra también influyó en dicho porcentaje. El cariotipo de los niños con “SD/LA” fue en todos los casos trisomía 21 regular (TR). Se ha detectado que la no disyunción del cromosoma 21 en el 80% de los casos es de origen materno y el 14% de origen paterno (55). Un hallazgo interesante es el del niño 47,XY,+21/52,XY,+21/48,XY,+21,+C (Tabla 3), ya que se observó en el cariotipo de su padre un marcador 46,XY[20]/47,XY+mar[1]. El padre se dedica a la albañilería, lo que representa un contacto constante con solventes y algunas otras sustancias; además el abuelo materno del niño falleció por hepatopatía alcohólica y su abuelo paterno por cáncer de próstata, todo lo cual puede estar relacionado con una susceptibilidad para desarrollar LA en el niño. Es importante mencionar que se continúa el seguimiento de éstos casos, ya que su evolución brindará el antecedente citogenético necesario para establecer un tratamiento más adecuado para éstos niños.

Los resultados obtenidos del análisis estadístico de niños con “SD/LA” se compararon con el grupo control de “LA”; en los niños con “SD/LA” se encontró una posibilidad de más de 7 veces de presentar leucemia aguda en el rango de 5 a 10 años con una OR de 7.24 (IC 0.59 – 194.69), y de 5 veces más en el rango de 10 a 15 años con una OR de 4.82 (IC 0.31 – 144.82), en comparación de los niños con “LA” (Anexo C.1). También en el grupo “SD/LA” hay una posibilidad mayor al 21% de encontrar LMA con una OR de 1.21 (IC 0.16 – 7.04) en comparación con el grupo de “LA” (Anexo C.2) y asimismo en el grupo “SD/LA” la presencia de cariotipos normales con anormalidad adquirida (NAA) es 56% menos frecuente, con una OR de 0.44 (IC 0.02 - 3.72) si se compara con el grupo “LA”. (Anexo C.3). En ningún caso se encontró significancia estadística, sin embargo en cuanto a la edad al diagnóstico clínico de niños con “SD/LA” y niños con “LA” se encontró significancia clínica.

En los niños con **“SD”** su frecuencia al paso de los años es constante (Tabla 1). Se observó que el porcentaje más alto, en cuanto a la edad al diagnóstico clínico, es del rango de 0 a 5 años con 90.7% (Tabla 1, Figura 1). Más de

la mitad de este porcentaje se tuvo en los primeros meses de vida, ya que es importante para los padres conocer tempranamente el manejo del niño con SD y al mismo tiempo brindar un buen asesoramiento genético a los progenitores para detectar los riesgos de recurrencia. Se encontraron 13 niños de 5 a 10 años (3.4%) y 2 individuos de 10 a 15 años (0.5%) (Tabla 1). La incidencia del último rango de edad puede estar determinada por la gran cantidad de complicaciones que tiene el niño con SD, aunque en la actualidad, con el avance en el conocimiento de este síndrome está incrementando la esperanza de vida de estos individuos. De los niños con edad al diagnóstico clínico NE se obtuvo un 5.4% (Tabla 2, Figura 1). Se detectó un menor porcentaje de mujeres (45.8%) que de hombres (54.2%) (Tabla 2, Figura 2). En cuanto a los hallazgos citogenéticos, se encontraron varios casos de polimorfismos de heterocromatina constitutiva los cuales no tienen repercusiones aparentes en la patología de los individuos, pero pueden ser una herramienta para establecer el origen paterno o materno de las anomalías cromosómicas (48). No se encontró asociación entre el cariotipo de los niños con "SD" y el desarrollo de la LA, pero debe continuarse el seguimiento de este grupo, ya que es posible que en algún momento de su vida desarrollen LA. De los cariotipos detectados el porcentaje más alto fue el de TR con 90.9%, (Tabla 2, Figura 4). Este porcentaje se corrobora con el 92.5% registrado por Guízar, 1994. Cabe mencionar que en ningún caso se detectó un cariotipo con trisomía 21 regular con anomalía adquirida (TR-AA). La siguiente anomalía citogenética en frecuencia después de la TR son los mosaicos (M-TR) con 2.9%, que se originan por una no separación postcigótica (48); lo cual concuerda con la incidencia de 2.7% reportada en la literatura especializada (25). En los niños con "SD" se detectó un 0.6% de mosaicos con trisomía 21 con rearrreglo cromosómico (M-TRC) y un 5.6% de trisomía 21 con rearrreglo cromosómico (Tabla 2, Figura 4).

De estos últimos TRC existen 21 casos (Tabla 4) de los cuales el porcentaje más alto fueron las translocaciones robertsonianas (t rob) con 5.06% y, la t rob de mayor frecuencia fue la t (14;21) con un 47.6% y que no difiere de lo reportado en la literatura especializada 4.8%. Se encontró también una t (11;21), que reporta los porcentajes más altos de remisión completa (48). En los estudios se ha reportado que rearrreglos cromosómicos, como las translocaciones en los individuos con LA, pueden llevar a la formación de proteínas quiméricas que pueden activar protooncogenes que desencadenen la leucemia (31), por ello es importante continuar el seguimiento de estos casos que podrían desarrollar LA en un futuro. Se reporta además una t (13;14) y una duplicación del cromosoma 21,

caso en que se propone la utilización de marcadores moleculares para definir el mecanismo de formación de la duplicación (48), ya que puede tratarse de una translocación.

Se analizó a los padres de niños con trisomía 21 con rearrreglo cromosómico (TRC) (Tabla 5). De las 21 familias se estudiaron 15 parejas y de éstas, 3 padres resultaron portadores de las translocaciones; en los casos I y V la madre es portadora de la $t(14;21)$ con un riesgo de recurrencia del 20% (Figura 8) y en el caso VI de la $t(13;14)$ se reportó al padre como portador con un riesgo del 10% (25). El riesgo se da con base al Análisis Bayesiano que permite establecer la probabilidad que presenta una persona de tener hijos afectados, cuando hay antecedente de algún padecimiento hereditario, tomando como base la información del árbol genealógico y el cariotipo (25). También se debe mencionar que tres de los padres varones (I, III y VIII) reportaron polimorfismos en cuanto al tamaño del brazo corto del cromosoma Y, esto no parece tener repercusión clínica en la mayoría de los casos sin embargo, algunas patologías se han asociado con la presencia de tales polimorfismos (48).

Se elaboró el árbol genealógico (Figura 7) de un niño (caso I) con "SD" (Tabla 5), donde la abuela materna (I-2) del propósito es portadora de la $t(14;21)$, ella tuvo 3 parejas; con la primera pareja I-1 tuvo un hijo (II-1) portador de la translocación, y éste a su vez dos hijas portadoras (III-2 y III-3); la primera de ellas (III-2) tuvo dos hijos normales (un hombre IV-1 y una mujer IV-2) y la segunda hija III-3 tuvo un hijo IV-3 que murió. La abuela I-2 con la segunda pareja (I-3) tuvo 5 hijos, el producto de las dos primeras gestas son mujeres (II-3 y II-5), ambas portadoras de la translocación; la primera tuvo 2 hijos (III-5) portadora y (III-6) normal. La segunda hija portadora (II-5) tuvo un hijo portador (III-7) y al niño *propósito* (III-8) con SD por $t(14;21)$ cuyo cariotipo se observa en la Figura 9. Al hermano del propósito, así como a los demás individuos portadores de la translocación, se les brindó asesoramiento genético con el fin de darles a conocer el riesgo de ser portadores, ya que deben considerar el realizar diagnóstico prenatal como medida preventiva (48). Los tres últimos hijos de la abuela (I-2) y su pareja (I-3) mueren a edades tempranas, II-7 a los 3 años, II-8 de recién nacido y II-9 a los 6 meses de edad. Posiblemente la causa de muerte pudo ser por una complicación, como resultado de una constitución cromosómica anormal (48). La abuela (I-2) con su tercer y última pareja (I-4) tuvo una hija (II-10), que no es portadora; por lo tanto, su familia es normal. Cabe mencionar que todos los portadores de la $t(14;21)$ de éste caso presentaron el cariotipo reportado para la madre del propósito (Figura 7, Figura 8).

Una vez detectado un individuo con SD por t (14;21) o cualquier otro rearrreglo cromosómico, se debe hacer cariotipo a los padres para determinar si la translocación es " de novo " o se debe a que uno de ellos es portador del rearrreglo cromosómico (48). Si la translocación es " de novo " el riesgo de recurrencia se considera nulo en la población normal (48), en cambio, si alguno de los progenitores es portador, el riesgo dependerá de cuál de los progenitores sea el portador y el tipo de translocación encontrada (48). Cuando uno de los padres es portador el apareamiento de sus cromosomas en la meiosis forma un cuadrivalente en lugar del bivalente común (Figura 10). La segregación de los cuadrivalentes (Figura 10) se da de manera **Adyacente I**: cuando los cromosomas adyacentes horizontales, generalmente con centrómeros no homólogos segregan al mismo gameto por ejemplo, AB CB que corresponden a los cromosomas, derivado del 14 y el cromosoma 14 normal, **Adyacente II**: cuando los cromosomas adyacentes verticales, generalmente con centrómeros homólogos pasan al mismo gameto por ejemplo, AB AD que corresponden a los cromosomas, derivado del 14 y el cromosoma 21 normal, en este tipo de segregación también se puede conformar al gameto con dos cromosomas iguales por ejemplo AD AD donde se tienen dos cromosomas 21 normales, **3:1**: cuando tres de los cromosomas constituyen al gameto por ejemplo AB CB CD donde se tiene a los cromosomas, derivado del 14, un 14 normal, faltando en este caso un cromosoma por tratarse de un trivalente en lugar de un cuadrivalente, ya que generalmente el cromosoma que se forma a partir de los brazos cortos se pierde; en este tipo de segregación también se puede conformar al gameto con un solo cromosoma por ejemplo AD así el gameto tiene un cromosoma 21 normal y finalmente la **Alternas**: cuando cromosomas alternos, generalmente con centrómeros alternos forman al gameto por ejemplo AD BC que son los cromosomas 21 normal y 14 normal y los que originan la condición de portador con el derivado del 14.

En la segregación de cromosomas de un individuo portador de una translocación, por ejemplo t (14;21), se tendrán productos:

1. Monosómicos para el cromosoma 14.
2. Monosómicos para el cromosoma 21.
3. Trisómicos para el cromosoma 14.
4. Trisómicos para el cromosoma 21.
5. Portadores de translocación balanceada 14q;21q fenotípicamente normales.

6. Individuos, cromosómica y fenotípicamente normales con 46 cromosomas.

Los cigotos que resultan de los tres primeros gametos se abortan, pues no cuentan con la información necesaria para sobrevivir.

En el grupo de niños control con **“LA”**, al igual que en el grupo de niños con **“SD/LA”**, la historia clínica, el estudio morfológico de los blastos, el análisis de sangre periférica (SP) y el aspirado de médula ósea (MO) proporcionan el diagnóstico de la leucemia en un 90% de los casos, diagnóstico que es confirmado con el estudio del fenotipo inmunológico (56). En los niños con **“LA”** y los de **“SD/ LA”** (Tabla 1. Figura 1) se encontró un aumento progresivo en la incidencia de leucemia al paso de los años, que puede estar influenciado por el aumento de derechohabientes detectados por la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana en los últimos años, este hecho lleva a pensar que posiblemente en un futuro, con estos datos, y los de algunos años más, se pueda encontrar un aumento significativo en la frecuencia de niños con LA.

En los niños con LA la edad más representativa al diagnóstico clínico fue de 0 a 5 años con 32.5% (Tabla 2, Figura 1); en otros grupos, como el de Sierrasesumagna y cols., se establece que el mayor número de niños con LLA se encuentra de los 3 a los 5 años (56).

Del grupo control **“ LA”** se estudiaron 126 individuos, de los cuales 43.7% son mujeres y 56.3% son hombres (Tabla 2, Figura 2), lo que concuerda con el hecho de que los varones tienen una mayor predisposición a la neoplasia (56). El sexo es un factor pronóstico, ya que como se ha reportado en otros estudios los varones padecen más recidivas de neoplasia testicular con una incidencia del 10 al 20% (37, 56). Estos datos también se corroboran con los trabajos realizados por Ching y cols., donde se obtiene un mayor número de hombres que de mujeres, tanto en el grupo de niños con SD y LLA”, como en el grupo de niños con LLA (9). Por lo tanto, más de la mitad del grupo de niños con **“SD/LA”** del presente estudio está expuesto a una recidiva. Los pacientes recaen a causa de la enfermedad mínima residual (**EMR**), que son unas cuantas células no detectadas por técnicas citomorfológicas convencionales; esto lleva a los pacientes a la fase de consolidación del tratamiento para eliminarlas, pero en ciertos casos la quimioterapia no es la requerida para erradicar el número de células malignas; por ello es muy importante el seguimiento de los pacientes por medio de las técnicas citomorfológicas y citogenéticas durante el tratamiento para detectar la EMR y el progreso de la leucemia (27).

En la Figura 3, Tabla 2 se observa que el tipo de leucemia con mayor porcentaje en el grupo "LA" es la LLA con 80.9%, y a la LMA le corresponde un 19.1%. Con base en lo mencionado en la literatura especializada y por los resultados obtenidos, se establece que la LLA es el tipo de leucemia con mayor porcentaje en los grupos de estudio en edad pediátrica (48).

De los niños con "LA" los 126 casos presentaron cariotipos normales constitucionales (NC) para el grupo y 28 de éstos (22.1%) reportaron AA (Tabla 2, Figura 4). De los 98 casos con cariotipo NC se registró 82.6% con LLA y 17.3% con LMA; y en los 28 cariotipos con AA se encontró 75% de LLA y 25% de LMA (Tabla 2, Figura 6). Con estos datos se observó que siempre es mayor el número de casos con LLA, tal como sucede con el grupo de niños con "SD/LA".

En los cariotipos NAA del grupo "LA" (Tabla 3) se detectó en un niño con LLA un mosaico 46,XY/45,XY,-7 con una línea normal y otra con monosomía 7, que se ha relacionado en niños tanto con línea mielóide como linfóide (6) y a una menor posibilidad de remisión completa (48, 56).

Un mosaico de los reportados 46,XY/aneuploidía,mar presentó una línea aneuploide, es decir, que sólo está implicado uno o alguno de los cromosomas; no se sabe cuál es y además se encontró en la misma línea un marcador, que es un cromosoma desconocido. Se reportaron 3 mosaicos de poliploidías: 46,XY/poliploidía, 46,XY/ace/poliploidía y 46,XX/tetraploidía, donde se infiere que las poliploidías se formaron como resultado del proceso leucémico. En el mosaico 46,XX / anafase / hipodiploidía / endorreduplicación, llama la atención la línea en anafase, la línea con número menor al normal de cromosomas (hipodiploidía) y la endorreduplicación. Se considera que este mosaico puede presentar un mayor riesgo de recidivas, porque una de sus líneas es hipodiploide (23, 54); sin embargo, se debe señalar que también presentó una línea con endorreduplicación, que son cromosomas que se replican pero no se separan, AC comunes en neoplasias (48).

El mosaico 46,XX/ 69,XX, del (22), del (22) se considera con pronóstico favorable, ya que presentó una línea normal y una hiperdiploide con más de 50 cromosomas (54) y una deleción con pronóstico desfavorable en el cromosoma 22 (23). El tener una deleción en el cromosoma 22 como en éste y otros casos, por ejemplo 46,XY, del 22; hace pensar que puede estar relacionada con la t (9;22) (q34;q11), lo que se podría descartar en un futuro al utilizar técnicas de citogenética molecular (48) y compararse con los hallazgos de Clark y cols., quienes sostienen

que la anomalía cromosómica que se puede encontrar en la LLA similar al cromosoma Philadelphia es molecularmente diferente (10).

Sobresale un caso detectado en el laboratorio 47,XX,-4,-22,+mar 1, +mar 2, mar 3, en el cual se diagnosticó la leucemia a los 14 años, edad con alto riesgo (56), y en menos de 20 días de evolución la paciente falleció. En el aspecto citogenético es de importancia, porque se observó en el 100% de las células. Lo que demuestra la rápida evolución de la enfermedad. La presencia de cromosomas marcadores se ha asociado con la progresión de la enfermedad y un pronóstico clínico desfavorable (23). A los padres se les tomó una muestra de sangre periférica y células bucales para determinar alguna anomalía relacionada con el desarrollo de la leucemia en su hija, sin embargo los padres reportaron un cariotipo normal. El mosaico 46,XYq+/48,XYq+,+8,+21/50,XYq+, +mar, +mar, + mar, +mar se considera de interés por tener dos de sus líneas hiperdiploides, lo que establece buen pronóstico (54), además de la presencia de 4 cromosomas marcadores, al parecer no diferentes con pronóstico desfavorable que podrían asociarse con la progresión de la enfermedad (23).

En el grupo de niños normales con "LA" se detectaron dos cariotipos relacionados con el cromosoma 21; éstos son 46,XX/45,XX,-8,-21,t (8q;21q) y 46,XYq+/,48,XYq+,+8,+21/50,XYq+,+mar,+mar,+mar,+mar (Tabla 3). En estos casos se propone investigar a futuro la asociación del cromosoma 21 en el desarrollo de la leucemia, tal como se ha establecido por otros investigadores (41,55), especialmente en el primer caso donde se ha encontrado la t (8;21) frecuentemente asociada al gen AML1 que se ha relacionado con la génesis de la leucemia (30).

Es importante mencionar que en los cariotipos normales con anomalía adquirida (NAA) (Tabla 3) del grupo "LA", así como en los niños "SD/LA", de algunas de las alteraciones cromosómicas que se han reportado en las LLA y LMA (6, 8, 32, 36, 43, 48, página 6), únicamente se encontraron 7 casos que reportan delección del cromosoma 22 que representa del 4 - 5% de las alteraciones que suelen reportarse en esta patología.

El aporte más significativo de la citogenética es el determinar alteraciones cromosómicas específicas en la LA, lo que es de gran utilidad para establecer el diagnóstico y pronóstico del curso de la neoplasia (48).

En niños con "LA", en comparación de los niños con "SD/LA", se encontró mayor número de AC, lo que se puede explicar por el hecho de que los niños con "SD" tienen una vida más corta ya que son más susceptibles a diferentes patologías, entre ellas la LA, y esto, por otro lado, impide tener una muestra mayor.

IX. CONCLUSIONES

1. Se aplicaron las técnicas de citogenética clásica que son esenciales para identificar el tipo de aberraciones cromosómicas numéricas y estructurales en los diferentes grupos de estudio.

2. El análisis de los datos del estudio de la frecuencia de aparición de LA en los niños con síndrome de Down y leucemia aguda ("SD/LA") y en los niños sin síndrome de Down con leucemia aguda ("LA") indica que hay una variación ascendente en el tiempo.

La frecuencia de aparición del grupo con síndrome de Down sin leucemia aguda ("SD") se mantuvo constante a lo largo del tiempo.

En las edades al diagnóstico clínico de la leucemia, el grupo de niños con "LA" presentó el mayor porcentaje de LA de 0 a 5 años, y el grupo "SD/LA" tiene el mayor porcentaje de 5 a 10 años.

Para comprobar que la tendencia de aparición de la leucemia aguda es correcta se propone ampliar la muestra.

3. Se encontró mayor número de anormalidades adquiridas, tanto en el grupo de niños con "SD/LA" como en el grupo de niños con "LA", en comparación con el grupo con "SD".

4. Todos los casos de "SD/LA" fueron trisomía 21 regular constitucional. Sólo uno de los padres presentó un marcador en su estudio cromosómico, lo cual puede estar asociado con el desarrollo de LA en su hijo.

En los padres de niños con SD por trisomía 21 con rearreglo cromosómico no se encontró asociación entre el tipo de anormalidad cromosómica y el desarrollo de LA en el niño, sin embargo es importante darles seguimiento a estos casos ya que en un futuro podrían desarrollar LA.

5. No hay asociación entre el tipo de anormalidad cromosómica y el desarrollo de LA en los niños con "SD/LA" y en niños con "LA".

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Anuario Estadístico de los Estados Unidos Mexicanos. 1997. INEGI. México. 655p.
2. Arakaki DT, Sparkes RS. Microtechnique for culturing leukocytes from whole blood. *Cytogenetics*. 1993;2:57-60.
3. Arana RT, Gómez ME, Rubio BE, Kassack IJ. et al. Cytogenetic findings in 303 Mexican Patients with *de Novo* acute Myeloblastic Leukemia. *Arch Med Res*. 1997; 28:209-214.
4. Avery, AS. *The chromosomes in Human Cancer and Leukemia*. E.U.A:Elsevier; 1990.
5. Avet-Loiseau H., Mechinaud F, Harousseau JL. Clonal Hematologic disorders in Down Syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17: 19-24.
6. Bain JB. *Leukemia Diagnosis. A guide to the FAB classification*. Gower. Hong Kong: Gower Medical Publishing; 1990.
7. Bathia S., Neglia JP. Epidemiology of children with acute myelogenous leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995;17:94-100.
8. Brodeur GM, Williams DL, Kalwinsky DK y col. Cytogenetic features of acute nonlymphoblastic leukemia in 73 children and adolescents. *Cancer Genet Citogenet*. 11;322-324,1984.
9. Ching HP, Raimondi SC, Borowitz MJ, Land VJ, Behm FG y col. Immunophenotypes and karyotypes of leukemic cells in children with Down Syndrome and Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 1993; 11: 1361-1367.
10. Clark SS, McLaughlin J, Crist W y cols. Unique forms of the abl tyrosine kinasa distinguish Phl-positive CML from Phl-positive ALL. *Science*. 1997; 235: 85.
11. Cline, JM. The molecular basis of leukemia. *N Engl J Med* 1994;330: 328 - 336.
12. Comings DE, Evangelita A, Okada TA y cols. The mechanisms of C and G-banding of chromosomes. *Exp Cell Res* 1973;77:469-493.
13. Comings, DE. Mechanisms of chromosome banding and implications for chromosome structure. *Annu Rev Genet* 1978;12:25-46.
14. Dale PS, Ross JA. Epidemiology of acute leukemia in children and adults. *Semin Oncol*.1997;24:3- 16
15. Draper GJ, Kroll ME, Stiller CA. Childhood cancer. *Cancer Surv* 1994; 19/20 (Trends in cancer incidence and mortality): 493-517.
16. Engel, E. Uniparental disomy (UDP). Genomic imprinting and a case for new genetics (prenatal and clinical implications: the "Likon" concept). *Ann Genet* 1997;40: 24 - 34
17. Fajardo GA, Garduño EJ, Yamamoto KL y cols. Residencia cercana a fuentes eléctricas de alta tensión y su asociación con leucemia en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1993;50:32-32.
18. Fajardo GA, Garduño EJ, Yamamoto KL y cols. Risk factors associated with development of leukemia in children. *Arch Med Res* 1992; 23:213.
- Fajardo GA, Garduño EJ, Yamamoto KL y cols. Factores de riesgo asociados al desarrollo de leucemia en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1993;50:248-257.

20. Fajardo GA, Navarrete MA, Reynoso GM y cols. Incidence of malignant neoplasm in children attending social security hospitals in Mexico City. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29:208-217.
21. Feingold E., Lamb NE, Sherman SL. Methods for genetic linkage analysis using trisomies. *Am J Hum Genet* 1995;56: 475 - 83.
22. Frías, S. Detección de aneuploidías por hibridación in situ en células de mucosa oral. *Rev Invest Clin* 1996;48: 355 - 60.
23. Goasguen JE, Bennet JM, Hensor ES. *Biologic diagnosis of leukemias*. 6^{ed}. Saunders Company . USA. 1996.
24. Goodpasture C, Bloom SE. Visualization of nucleolar organizer regions in Mammalian Chromosomes using silver staining. *Chromosoma*. 1975;53:37.
25. Guizar VJ. *Diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias*. Manual Moderno. México. 1994.
26. Hardman GJ, Limbird EL, Molinoff PB y cols. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Mc Graw-Hill. Interamericana; 1996.
27. Jiménez, CE, Maldonado RR. *Biología Molecular en Medicina. Colección de textos Politécnicos*. UTEHA. México. 1998.
28. Kaneko Y, Rowley JD, Variakojis D y cols. Chromosome abnormalities in Down ' s syndrome patients with acute leukemia. *Blood* 1981;58:459-465.
29. Karger, S. *An International System for Human Cytogenetic Nomenclature*. (ISCN). S. Karger Publishers. Inc: 1995.
30. Loncarevic IF, Roitzheim B, Ritterbach J y cols. Trisomy 21 is a recurrent secondary aberration in childhood acute lymphoblastic leukemia with TEL/AML 1 gene fusion. *Gen Chrom Cancer*. 1999;24-272-277.
31. Look AT. Oncogenic transcription factors in the human acute leukemias. *Science*. 1997; 278:1059-1064
32. Look AT. *In the metabolic basis of inherited disease CD-ROM*. CR Scriver and B. Vogelstein. McGraw Hill, New York. 1997.
33. Márquez OMC. *Biología del desarrollo. Genética y biología del desarrollo*. México. Facultad de Medicina UNAM; 1996.
34. Mejía AJM, Fajardo GA, Bernáldez RR y cols. Incidence trends of acute leukemia among the children of Mexico City: 1982-1991. *Arch Med Res* 1996; 27:223-227.
35. Mili F, Khoury MJ, Flanders WD y cols. Risk of childhood cancer for infants with birth defects. I. A record-linkage study, Atlanta, Georgia, 1968-1988. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 629-638.
36. Mili F, Lynch CF, Khoury MJ y cols. Risk of childhood cancer for infants with birth defects II. A record-linkage study, Iowa, 1983-1989. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 639-644.
37. Miller DR, Leikin SL, Albo VC y cols. The prognostic value of testicular biopsy in childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the childrens cancer study Group. *J Clin Oncol*. 1990;8:57-66.

38. Miller RW. Special susceptibility of the child to certain radiation.-induced cancers. *Environ Health Perspect* 1995; 103 (Suppl 6): 41-44.
39. Moorhead PS, Nowel PC, Mellman DB y cols. Chromosome preparation of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Exp Cell Res* 1960;20:613-616.
40. Olson SO, Mageris RE, Lovrien EW y cols. Human chromosome variation. The discriminatory power of Q-band heteromorphism (variant) analysis in distinguishing between individuals, with specific application to cases of questionable paternity. *Am J Hum Genet* 1986;38:235-252.
41. Petkovic I, Josip K, Nakiv M, y cols. Cytogenetic, citomorphologic and immunologic analysis in 55 children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet.* 1996; 88: 57-65.
42. Poplack GD. Acute lymphoblastic leukemia. En Pizzo AP, Poplack GD. eds. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia: JB Lippincott, 1989; 323-359.
43. Rabbitts TH. Chromosomal translocations in human cancer. *Nature*;1994;372:143-179.
44. Ronne, M. Simultaneous R-banding and localization of dA-dT clusters in human chromosomes. *Hereditas.* 1983;98:241-248.
45. Ross JA, Davies SM, Potter JD y cols. Epidemiology of childhood leukemia, with a focus on infants. *Epidemiol Rev.* 1994; 16:243-272.
46. Rowley JD. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescence and giemsa staining. *Nature.* 1973;243:290-292.
47. Ruiz, AG, San MJ. *Actualización en leucemias.* Panamericana. México. 1996.
48. Salamanca, GF. Dr. *Citogenética Humana. Fundamentos y aplicaciones clinicas.* Panamericana. México. 1990.
49. Salamanca F, Armendares SC. Bands in human metaphase chromosomes treated by barium hydroxyde. *Ann Genet.* 1974; 17:135.
50. Sans, S. 1994. *J. Hematología Clínica.* Mosby-Doyma Libros. España. 1994.
51. Schwarzacher HG, Ambros P, Andrie M y cols. The nature of Age-staining of nucleolusorganizer. *Cytogenet Cell Genet* 1978;20:24-39.
52. Scriver RC, Beaudet LA, Sly SW y cols. *The metabolic and molecular bases of inherited disease.* Mc Graw-Hill. E.U.A. 1995.
53. Seabright MA. Rapid banding technique for human chromosomes. *Lancet.* 1971;11:971-972.
54. Secker W, Chessels JM, Stewart y cols. Chromosomes and other prognostic factors in acute lymphoblastic leukemia: A long term follow-up. *Br J Haematol.* 1989; 72: 336-342.
55. Shen JJ, Williams BJ, Zipurski A y cols. Cytogenetic and molecular studies of Down Syndrome individuals with leukemia. *Am J Hum Genet* 1995;56: 915 - 925.
56. Sierrasesumagna L, Calvo F, Villa E y cols. *Oncología Pediátrica.* Interamericana Mc Graw-Hill. España. 1992.
57. Stewart A. A etiology of children malignancies. *Br Med J.* 1961; 452-460.

58. Zipurski A, Brown E, Christensen H y cols. Leukemia and/or Myeloproliferative Syndrome in neonates with Down Syndrome. *Seminars in Perinatology*. 1997;21:97-101.

XI. ANEXO

A. PRINCIPALES SIGNOS QUE PERMITEN DIAGNOSTICAR EL SÍNDROME DE DOWN (33, 48)

1. **Perfil facial aplanado:** el puente de la nariz es muy bajo y ancho, lo que coincide con la presencia de hipertelorismo ocular o distancia interpupilar aumentada, características que se deben a un desarrollo deficiente de la mandíbula o micrognacia; esta alteración determina que la implantación de las orejas sea baja. La maxila también está poco desarrollada.
2. **Reflejo de Moro pobre o ausente:** reflejo normal del lactante joven provocado por un ruido súbito y agudo, que produce la flexión de las piernas, una postura de abrazo y generalmente llanto breve.
3. **Hipotonía muscular:** tensión o tono muscular disminuido; provoca que la boca tienda a estar abierta y que la cara tenga la expresión característica del retardo mental. Si una persona apoya a un recién nacido con Síndrome de Down, boca arriba, la espalda del niño se arquea y quedan colgando sus brazos, cabeza y piernas.
4. **Hiperflexibilidad de las articulaciones:** aunada a la hipotonía y estructura anormal de la cadera provoca marcha torpe y vacilante.
5. **Fisura palpebral oblicua:** es la apertura de los párpados alta en el externo, con respecto al interno y al epicanto o pliegue de la piel localizado en el borde interno del párpado superior.
6. **Piel de la nuca:** es más abundante de lo normal y pareciera que le sobra.
7. **Displasia de la pelvis:** perturbación del proceso de diferenciación celular de la pelvis, se producen por factores genéticos o ambientales. Su principal manifestación clínica es la talla baja.
8. **Clinodactilia del quinto dedo:** curvatura de este dedo hacia el cuarto; los dedos en general son cortos o con braquidactilia.
9. **Pliegue simiano:** los dermatoglifos o pliegues de la piel de los dedos y de las manos son anormales, trirradiados y se presenta el pliegue o cresta simiana que recorre de un lado a otro la mano, como sucede en los simios o monos.
10. **Cariotipo:** 47,XY,+21 o 47,XX,+21 o algún rearrreglo cromosómico por translocación recíproca no Balanceada (ejemplo: translocación robertsoniana 14q;21q) o por un isocromosoma (i (21q)).



Características fenotípicas de niño con Síndrome de Down.
(Cortesía de Efrén Antonio Rivera Martínez).

B. CARTA DE CONSENTIMIENTO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

SUBCOMITÉ DE ÉTICA

CARTA DE CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN UNA INVESTIGACIÓN

A quien corresponda:

Yo _____ declaro libre y voluntariamente que acepto mi hijo (a) participe en el estudio _____ cuyos objetivos consisten en _____.

Estoy consciente de que los procedimientos, pruebas y tratamientos para lograr los objetivos mencionados consistirán en _____.

y que los riesgos a mi hijo (a) serán _____ entiendo que del presente estudio se derivan los siguientes beneficios: _____.

Es de mi consentimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento que yo así lo desee. También que puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en este estudio. En caso de que decidiera retirarme, la atención que como paciente recibe mi hijo(a) en esta Institución no se verá afectada.

Nombre _____ Firma _____

Dirección _____

Fecha _____

Testigo _____ Dirección _____

Testigo _____ Dirección _____

Nombre del investigador principal _____

Nombre del tesista _____

C. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

TABLA C.1

EDAD (en años)	OR	I.C. 95%	P
0-5	1	---	---
5-10	7.24	0.59 – 194.69	0.09**
10-15	4.82	0.31 – 144.82	0.23**

Diferencias estadísticas en la edad al diagnóstico clínico de niños con Síndrome de Down y leucemia aguda “SD/LA” y niños con leucemia aguda “LA” (OR = razón de momios, I.C. = intervalo de confianza, ** = Prueba exacta de Fisher).

TABLA C.2

OR	I.C. 95%	P
1.21	0.16 – 7.04	0.68**

Valor estadístico en cuanto al tipo de leucemia (LLA o LMA) en niños con “SD/LA” y en niños con “LA” (OR = razón de momios, I.C. = intervalo de confianza, ** = prueba exacta de Fisher).

TABLA C. 3

OR	I.C. 95%	P
0.44	0.02 – 3.72	0.68**

Diferencias estadísticas en el hallazgo de cariotipos con anomalía adquirida en niños “SD/LA” y niños con “LA” (OR = razón de momios, I.C. = intervalo de confianza, ** = Prueba exacta de Fisher).

D. CUESTIONARIO DEL ESTUDIO CITOGENÉTICO EN NIÑOS CON SÍNDROME DE
DOWN Y LEUCEMIA AGUDA

? ----- 1998
1998 ----- 2000

I. Datos de localización

1. Nombre del padre o tutor – TUTOR _____
2. Ciudad de residencia – RES _____
3. Domicilio – DOM _____
4. Teléfono – TEL _____
5. Clínica IMSS – CLIMSS _____
6. Delegación IMSS – DELIMSS _____
7. Delegación política DELPOL _____
8. Fue atendido previamente en otro hospital - OTROHOS _____ 1) Sí 0) No _____
9. Atendido en otra institución – OTRAINS _____

II. Datos personales

10. Nombre del paciente – NOMPAC _____
(apellido paterno) (apellido materno) (nombre (s))
11. Número de afiliación – NOAFIL _____
12. Sexo – SEX _____ 1) masculino 0) femenino _____
13. Fecha de nacimiento – FENACPAC _____ día _____ mes _____ año _____
14. Lugar de nacimiento – LUNACPAC _____
15. Fecha de diagnóstico clínico – FEDICLI _____ día _____ mes _____ año _____
16. Edad al diagnóstico clínico – EDDICLI _____ día _____ mes _____ año _____
17. Alguna vez tuvo síndrome dismielopoyético – SINDIESM _____ 1) Sí 0) No _____
18. ¿ Cuántas veces ? – VECES _____
19. Tipo de leucemia (FAB) – LEUCEMIA _____

Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)

- LLA-L1: linfoblástica típica _____
- LLA-L2: linfoblástica atípica _____
- LLA-L3: linfoblástica parecida al linfoma de Burkitt _____

Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA)

- LMA-MO: mieloblástica con mínima diferenciación mioide _____
- LMA-M1: mieloblástica sin maduración _____
- LMA-M2: mieloblástica madura _____
- LMA-M3: promieloblástica _____
- LMA-M4: Mielomonoblástica _____
- LMA-M5: monoblástica _____
- LMA-M6: eritroleucemia _____
- LMA-M7: megacarioblástica _____

20. Inmonofenotipo – INMUNOF _____
21. Tipo de riesgo de LLA – RIELLA _____ 1) Bajo 0) Alto _____
22. Tipo de riesgo de LMA – RIELMA _____
23. Tiempo transcurrido entre el estudio citogenético y el último tratamiento – ESCITUT _____ (días)
24. Tipo de tratamiento al que fue sometido – TIPTRAT 0) Quimioterapia 1) Radioterapia 2) Transfusión

25. Si fue transfusión que fracción sanguínea, tipo de transfusión a) autogénica u b) heterogénica – FRSyTTRA _____

26. ¿ Cuánto tiempo antes del último tratamiento se realizó la transfusión ? – ULTRA - TR _____

27. Estudio citogenético – ESTCIyNU 1) Si 0) No Número de registro _____

28. Fecha del estudio citogenético – FEESCIT _____ día _____ mes _____ año _____

29. Tipo de muestra – TIPMUE 0) CS 1) MOD 0 I 2) Otro _____

30. Resultado del diagnóstico citogenético del REDIACIT _____ CS _____ MO _____ OTRO _____

III. Antecedentes heredofamiliares

31. Edad del padre a la concepción del hijo – EDADPACO _____ años

32. Edad de la madre a la concepción del hijo – EDADMACO _____ años

33. Lugar del nacimiento de: LUNAFAM _____

Madre _____

Padre _____

Abuela materna _____

Abuelo materno _____

Abuela paterna _____

Abuelo paterno _____

34. Familiares con cáncer – FAMCANC 1) Si 0) No 2) No sabe _____

35. Parentesco – PARENFAM _____
(ver árbol genealógico)

36. Tipo de cáncer familiar – TIPCANFA _____

37. Familiares directos con alteración cromosómica – FAMDALCR 1) Si 0) No 2) No sabe _____

38. En caso positivo – POSQUI ¿ Quién ? _____ 1) Padre 0) Madre 2) Otro _____

39. Diagnóstico cromosómico – DICROFA _____

40. En caso de algún progenitor afectado – HERAFEC _____ 1) Hermanos afectados 0) Hermanos no afectados

41. Diagnóstico cromosómico – DICROHER _____

42. Otros familiares afectados - OTFAMAFA _____ 1) Si 0) No _____

43. El cuestionario fue contestado por – CUECONPO _____ 1) Padre 2) Madre 3) Otro

4) Prestador de servicio social mediante expediente

44. El cuestionario fue aplicado por y en – CUEAP y EN _____

(escribir persona y ciudad donde fue aplicado)

45. Árbol genealógico