

11237
253

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GOMEZ

[Handwritten signature]
U.N.A.M.

SÍNDROME DE DOWN Y LEUCEMIAS AGUDAS. EXPERIENCIA
EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GOMEZ
1992-2002

TESIS DE GRADO



PARA OBTENER EL TITULO DE:
PEDIATRIA MEDICA
PRESENTA:
DRA. MARIANA SÁNCHEZ CUEVAS

SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA

2003

[Handwritten signature]
TUTORA: AURORA MEDINA SANSON



MÉXICO, D.F.

SEPTIEMBRE DEL 2003

RECIBO CON
FECHA DE EMISIÓN



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.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
DR. FEDERICO GOMEZ**

**SINDROME DE DOWN Y LEUCEMIAS AGUDAS. EXPERIENCIA EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO DR. FEDERICO GOMEZ
1992-2002**

**TESIS DE GRADO
PARA OBTENER TITULO DE:**

PEDIATRÍA MÉDICA

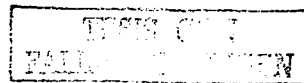
PRESENTA:

DRA. MARIANA SÁNCHEZ CUEVAS



TUTORA: DRA. AURORA MEDINA SANSON

MÉXICO D.F., SEPTIEMBRE DEL 2003



DEDICATORIAS:

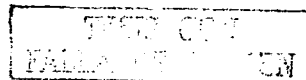
" A mi madre, por su amor a la gente y a la vida, por ser como es, por su entrega, sacrificio y su apoyo incondicional: Te amo.

"Daniel: porque donde quiera que estés siempre estaremos juntos, eres parte de todo esto"

A la Dra. Medina, por su tiempo y dedicación para la realización de esta tesis

A la vida, por poner a mi lado gente valiosa: Yael, Cipa, gracias por su amistad, las quiero mucho.

A los niños de este Hospital porque día a día nos dan lecciones de vida que nos hacen amarla, valorarla y disfrutarla mas



INDICE

| | |
|--|-----------|
| MARCO TEORICO..... | 5 |
| Síndrome de Down..... | 5 |
| Epidemiología..... | 5 |
| Patogénesis..... | 6 |
| Variantes | 6 |
| Hallazgos Clínicos | 7 |
| Pronóstico..... | 9 |
| Leucemias Agudas..... | 11 |
| Patogénesis..... | 11 |
| Epidemiología..... | 12 |
| Manifestaciones clínicas..... | 15 |
| Leucemias y Síndrome de Down | 20 |
| Leucemia no linfoblástica aguda..... | 22 |
| Leucemia linfoblástica aguda..... | 25 |
| Desorden mieloproliferativo transitorio..... | 27 |
| CUADRO DE LOS ANTECEDENTES..... | 29 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 30 |
| JUSTIFICACIÓN..... | 30 |
| OBJETIVOS..... | 30 |
| HIPOTESIS..... | 31 |
| MATERIAL Y METODOS..... | 31 |

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

| | |
|---|-----------|
| Diseño de estudio | 31 |
| Criterios de selección | 32 |
| Variables | 32 |
| Procedimientos | 33 |
| Análisis estadístico | 33 |
| RESULTADOS | 34 |
| Tablas y Gráficos | 39 |
| DISCUSIÓN | 43 |
| CONCLUSIONES | 47 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS | 48 |

TESIS CON
FALLA DE

MARCO TEORICO

SINDROME DE DOWN

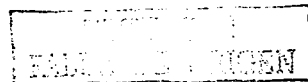
En 1866 el médico Inglés J. L. H. Down describió las características del Síndrome que ahora lleva su nombre. Lejeune y Jacobs determinaron en 1959 que el Síndrome de Down (SD) es causado por la trisomía 21. Este síndrome es el desorden cromosómico más conocido. Presentan déficit intelectual en grados variables, las alteraciones dismórficas faciales y otros hallazgos fenotípicos caracterizan a este síndrome

Epidemiología

En Estados Unidos ocurre un caso de Síndrome de Down por cada 800 nacidos vivos, y anualmente nacen aproximadamente 6000 niños con Síndrome de Down.

El Síndrome de Down es ligeramente mas frecuente en hombres (aproximadamente 1.15:1), aunque esta mayor frecuencia es exclusiva para la trisomía 21 libre (1).

No existen diferencias geográficas ni predilección por alguna raza.



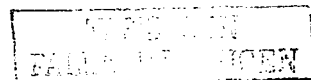
Patogénesis

El tercer cromosoma 21 proviene de alguno de los gametos y ocurre por error en la disyunción de los cromosomas durante la gametogénesis. Esta trisomía es causada por una no disyunción durante la primera o menos comúnmente la segunda división meiótica y en los casos de mosaicismo, durante la división post-cigótica. Cerca del 90% de las no disyunciones del cromosoma 21 ocurren en el cromosoma materno. Existe una correlación entre edad avanzada en la madre y el fenómeno de no disyunción que da lugar a un cromosoma extra en el descendiente (1)

Recientemente se ha determinado que no se requiere la presencia de todo el cromosoma 21 para que se manifieste el síndrome de Down, pues basta que esté triplicado el fragmento de una pequeña región del brazo largo de este cromosoma (21q-22.3 "región crítica"), la cual contiene múltiples genes que son responsables de los signos físicos e intelectuales del SD.

Variantes

El Síndrome de Down es producido por una trisomía libre y completa en el 95% de los casos, 4% de los casos presentan sólo alteraciones estructurales, ya sea la translocación de un cromosoma 21 a otro (generalmente



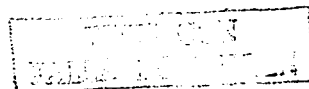
cromosoma 14 o 15) o la duplicación de una zona pequeña del brazo largo del cromosoma 21 (21q), el 1% de los casos presenta mosaicismo (una proporción de células son normales y tienen 46 cromosomas mientras otra es trisómica con 47 cromosomas o tiene 46 cromosomas y un cromosoma 21 translocado. Muchos casos de mosaicismo resultan de un cigoto trisómico con pérdida mitótica de un cromosoma (2). Aproximadamente 75% de las translocaciones son de novo y 25% resultan de una translocación familiar.

Hallazgos Clínicos

Alteraciones asociadas con el Síndrome de Down

La presencia de una copia extra de la parte proximal de 21q22.3 afecta a diversos órganos y sistemas lo que resulta en el espectro de consecuencias fenotípicas características del síndrome: retraso mental, rasgos faciales, anomalías en las manos y defectos cardíacos congénitos, inmunodeficiencias, envejecimiento prematuro.

- Crecimiento: la talla baja y la obesidad.
- Sistema nervioso central: retraso mental moderado a severo con un rango de coeficiente intelectual de 20-85 (con una media de 50).
- Desórdenes psiquiátricos: autismo, desórdenes de hiperactividad con déficit de atención y alteraciones de la conducta. El Síndrome de Tourette y los desórdenes



depresivos pueden ocurrir durante la transición de la adolescencia a la etapa de adulto.

- Crisis convulsivas: los espasmos infantiles son el tipo más común de crisis observadas durante la infancia en 5-10% de los casos.

- Envejecimiento prematuro: se puede presentar caída prematura del cabello, hipogonadismo, cataratas, pérdida auditiva, crisis convulsivas, neoplasias, enfermedades vasculares degenerativas, así como alto riesgo de presentar demencia senil del tipo Alzheimer (3)

- Cráneo: Puede ocurrir braquicefalia, microcefalia, fontanelas amplias con cierre tardío, ausencia de senos frontales y esfenoidales e hipoplasia de los senos maxilares.

- Ojos: epicanto bilateral, errores de refracción (50%), estrabismo (44%), nistagmus (20%), blefaritis (33%), conjuntivitis, estenosis del conducto nasolagrimal, catarata congénita (3%) etc.

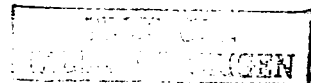
- Boca y dientes: apertura de la boca por profusión de la lengua, queilitis angular, anodontia parcial (50%), agenesia dental, malformación de los dientes, erupción dental retrasada, microdontia (50%), dientes hipoplásicos o hipocalcificados.

- Oídos: la pérdida auditiva es común así como la otitis media crónica.

- Cuello: la inestabilidad atlantoaxial (14%).

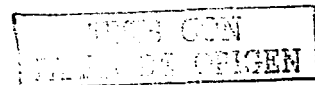
- Defectos cardíacos congénitos (40-50%): defectos del tabique ventricular (32%), defectos del tabique auricular (10%), tetralogía de Fallot (6%), persistencia del conducto arterioso (4%). Treinta por ciento de los pacientes tienen defectos cardíacos múltiples

- Abdomen: hernia umbilical y diastasis de rectos.



- Sistema gastrointestinal (12%): atresia duodenal o estenosis, enfermedad de Hirschprung (menos del 1%), fístula traqueoesofágica, divertículo de Meckel, ano imperforado y onfalocele (4)
- Tracto genitourinario: malformaciones renales, hipospadias, micropene y criptorquidia.
- Sistema endocrino: hipotiroidismo (16-20%), diabetes y disminución de la fertilidad.
- Inmunodeficiencia: problemas de la inmunidad humoral y celular que incluye niveles bajos o anormales de la cuenta total de linfocitos subpoblaciones de células B o linfocitos T, así como una respuesta proliferativa disminuida a cambios mitógenos (5).
- Piel: xerosis, lesiones hiperqueratósicas localizadas, elastosis serpigínea, alopecia areata (mas del 10%), vitíligo, foliculitis, formación de abscesos e infecciones recurrentes de la piel.
- Hematológicas: Aproximadamente 1 de cada 150 pacientes desarrollara leucemia. La trisomía 21 es la condición predisponente más importante para el desarrollo de síndrome mielodisplásico en la infancia y se dice que el periodo de mielodisplasia antecede a la aparición de LMA M7 (5).

Pronóstico



En el SD hay disminución de la viabilidad prenatal y un aumento de la morbilidad prenatal y postnatal aproximadamente 75% de las concepciones con trisomía 21

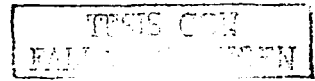
mueren en la vida embrionaria o fetal, alrededor del 85% de los nacidos vivos sobrevive al primer año de vida y 50% puede tener una expectativa de vida de más de 50 años. La presencia de enfermedades cardiacas congénitas es el factor más importante en la supervivencia. Además, la atresia esofágica con o sin fístula, la enfermedad de Hirschsprung, atresia duodenal y las leucemias contribuyen a la mortalidad (1).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

LEUCEMIAS AGUDAS

Las leucemias constituyen un grupo heterogéneo de padecimientos caracterizados por la proliferación clonal maligna de precursores hematopoyéticos que reemplazan a las células normales de la médula ósea.

Patogénesis



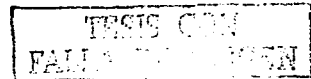
Las leucemias se desarrollan como consecuencia de la proliferación de una célula transformada que adquiere la capacidad de multiplicarse descontroladamente convirtiéndose en una clona leucémica. Los eventos que llevan a la transformación maligna son complejos y multifactoriales. Durante la hematopoyesis normal, los precursores de células sanguíneas tienen alto riesgo para mutar de manera espontánea, debido a la gran actividad proliferativa. La patogénesis molecular es similar a la de la mayoría de los cánceres y la transformación maligna generalmente resulta de una mutación única, aunque puede atribuirse a efectos de múltiples eventos mutacionales.

Los factores genéticos juegan un papel importante en el desarrollo de la LLA, una evidencia de esto es su asociación con anomalías cromosómicas constitucionales como la trisomía 21 (6). Otro ejemplo es la leucemia familiar en la que se presentan varios casos de la neoplasia dentro de una misma familia en una o diferentes generaciones. Se ha descrito también alta incidencia de leucemia en gemelos idénticos, que se estima es mayor al 25% (7,8). En Síndromes como

el de Bloom, la Anemia de Fanconi y el Síndrome Ataxia Telangiectasia en que existe fragilidad cromosómica, también se ha encontrado asociación con LLA y LNLA.

En adición a los factores genéticos, se han identificado factores ambientales, infecciones virales e inmunodeficiencias que predisponen al desarrollo de Leucemia.

EPIDEMIOLOGIA

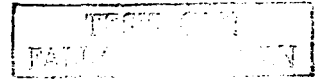


Las leucemias agudas representan el cáncer más común de la edad pediátrica, y constituyen alrededor del 25% de los casos nuevos registrados de cáncer. En los Estados Unidos se diagnostican anualmente alrededor de 2500 casos nuevos de leucemias en menores de 15 años. La mayoría de las leucemias que se presentan en la infancia (97-99%) son leucemias agudas, de las cuales 75 a 80% son linfoblásticas y 15-20% de estirpe mieloide. Las leucemias crónicas representan sólo 1 a 3% de las leucemias de la edad pediátrica.

Existe un ligero predominio del sexo masculino en ambos tipos de leucemia. El pico de incidencia es de 2-5 años para LLA y en LNLA la incidencia se mantiene estable hasta los 10 años y muestra un ligero incremento hacia la adolescencia.

Clasificación

A través del tiempo se han hecho varios intentos para clasificar a las leucemias. Los primeros sistemas contemplaban básicamente aspectos clínicos y morfológicos, pero a medida que ha avanzado el conocimiento en la biología de estas neoplasias, los sistemas de clasificación se han hecho más precisos y actualmente los subtipos de leucemias son clasificados principalmente en base al inmunofenotipo.

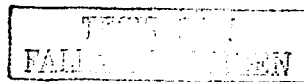


Morfología

El análisis morfológico representa solamente una aproximación diagnóstica al tipo de leucemia. Morfológicamente los blastos linfoides se clasifican de acuerdo a la FAB (French-American-British Cooperative Working Group) en tres categorías, designadas como L1, L2 y L3. El 85% de las leucemias linfoblásticas son de morfología: L1, 14% L2, 1% L3. El cuadro 1 muestra las características que definen a las tres variedades citomorfológicas de las leucemias linfoblásticas. La FAB divide a las leucemias agudas no linfoblásticas en ocho variedades: M0 a M7. El cuadro 2 describe cada una de estas variedades.

Estos subtipos morfológicos se definen en función del tamaño celular, cromatina nuclear, presencia de nucleolos, cantidad de citoplasma, basofilia del mismo,

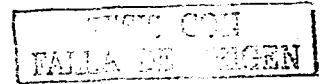
presencia de vacuolas, relación núcleo-citoplasma y presencia características de los gránulos en el mismo.



Inmunofenotipo

El avance en la inmunología durante las últimas dos décadas ha permitido mejorar la clasificación de las leucemias. Partiendo de la premisa de que la transformación leucémica es una expansión clonal de células en diferentes estadios de diferenciación y maduración. A principios de los años 70's se utilizaron los primeros marcadores de superficie para caracterizar a la LLA en términos de origen celular y estadio de diferenciación. Con el empleo de anticuerpos monoclonales es posible detectar antígenos asociados con diferentes linajes hematopoyéticos, lo que ha permitido definir inmunofenotipos, y aunque estos no son exclusivos ni excluyentes de un sólo linaje funcionan como marcadores diagnósticos. Aproximadamente 84% de los casos de LLA son clasificados como precursores de células B, 14% son de células T y 2% son de células B maduras. (10) Esta clasificación tiene además de utilidad diagnóstica, importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas. Las LLA que expresan antígenos propios de precursores de células B se asocian con un mejor pronóstico con respecto a las que se originan de células T (16-18) y del mismo modo, las leucemias no linfoblásticas que expresan marcadores de estirpe monocitoide tienen un pronóstico mas desfavorable.

Citogenética

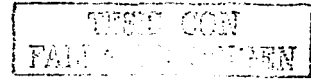


Diversas alteraciones numéricas y estructurales cromosómicas específicas han sido identificadas de manera consistente en leucemias linfoblásticas y no linfoblásticas, lo que ha permitido confirmar la teoría de la proliferación clonal anormal implicada en su patogenia. Las alteraciones estructurales más comúnmente encontradas son las translocaciones, las cuales se asocian con rearrreglos y alteración en la regulación de oncogenes. Las traslocaciones más comunes en la LLA son la $t(12;21)(p12;q22)$, relacionada con pronóstico favorable; las $t(9;22)(q34;q11)$ y $t(4;11)(q23;p13)$, determinantes de falla temprana al tratamiento y otras como la $t(1;19)(q23;p13)$ cuyo mal pronóstico se anula al emplear esquemas para alto riesgo (9).

En LANL las más frecuentes son: $t(8;21)(q22;q22)$, relacionada con buen pronóstico, $t(15;17)(q22;q21)$, característica de la leucemia M3, $inv(16)(p13;q22)$, relacionada con la leucemia M4 con eosinofilia, la translocación $(9;11)(p22;q23)$ se asocia con subtipo M4 M5 y es indicador de mal pronóstico y las $t(1;22)(p13;q13)$ que se asocia con el subtipo M7.

Manifestaciones Clínicas

Aunque con algunas diferencias, la LLA y LNLA muestran características de presentación semejantes. La sustitución de los elementos hematopoyéticos



normales por las células leucémicas provoca una menor producción de eritrocitos, leucocitos normales y plaquetas. En consecuencia, predominan signos y síntomas propios de la insuficiencia de la médula ósea, de modo que en su mayoría mostrarán uno o más de los síntomas siguientes (9):

Síntomas Generales: astenia, adinamia, hiporexia, pérdida de peso (66%)

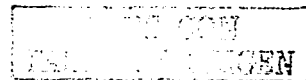
Síndrome anémico. Acompaña a la insuficiencia de la médula ósea y se caracteriza por fatiga en 90% de los casos, palidez e irritabilidad. La anemia se desarrolla lentamente, a menos que exista una hemorragia superpuesta debida a trombocitopenia y puede ser sorprendentemente bien tolerada en relación con su grado de gravedad.

Síndrome hemorrágico. Ocurre en 48% de los caso. La hemorragia debida a la trombocitopenia, puede ser leve, y con frecuencia se manifiesta generalmente se manifiesta sólo con Petequias y equimosis en la piel o Hemorragia de las mucosas, como la epistaxis o la melena, pero puede ser grave en casos de trombocitopenia severa. Si existe coagulación intravascular diseminada o hiperleucocitosis se puede producir una hemorragia grave y potencialmente letal.

Síndrome Febril Se pueden producir infecciones debido a la escasez de leucocitos funcionales es especial de granulocitos. Una manifestación común es la fiebre (61-70%). Los signos localizados de infección pueden no ser visibles. La infección suele diseminarse rápidamente y producir bacteriemia y sepsis.

Síndrome infiltrativo

- Linfadenopatía (50%), especialmente en la leucemia linfoblástica aguda que puede ser tan masiva que simule un linfoma.
- Hepatomegalia (70%) o Hepatoesplenomegalia (70%). El hígado y el bazo pueden estar agrandados, ya sea de forma mínima o manifiesta.
- Dolor óseo (**23%**) la expansión de la cavidad medular o la destrucción del hueso cortical por células leucémicas puede causar un dolor importante.
- Infiltración a lugares santuarios. Los lugares santuarios rara vez resultan afectados al momento del diagnóstico, aunque pueden estarlo en recaídas de la enfermedad. Estos lugares son:
 - a. Sistema nervioso central, que la mayoría de las veces se manifiesta como infiltración meníngea difusa con signos de elevación de la presión intracraneana.
 - b. Testículos, unilateral o bilateral, donde la infiltración produce aumento de tamaño desproporcionado para el desarrollo sexual del niño.



Factores Pronósticos

Diversos aspectos clínicos, de laboratorio, inmunobiológicos y moleculares han sido relacionados con mayor riesgo de falla a tratamiento. Estos indicadores pronósticos incluyen edad al diagnóstico, enfermedad extramedular, respuesta al tratamiento, cuenta de leucocitos, inmunofenotipo, alteraciones citogenéticas

específicas y son de gran utilidad en la elección de tratamiento para las leucemias linfoblásticas. En LNLA se han identificado también factores pronósticos aunque su utilidad no ha sido tan relevante como en el caso de LLA.

Tratamiento

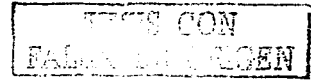


Al igual que muchas de las neoplasias malignas en niños, las leucemias se caracterizan por un elevado índice de replicación y rápido crecimiento, lo que la hace especialmente sensible a los agentes citotóxicos, por lo que la quimioterapia constituye la piedra angular del tratamiento de estas neoplasias. En términos generales, el tratamiento contempla varios aspectos encaminados a la erradicación de la clona maligna.

En la LLA ha habido un incremento significativo en la sobrevida en las últimas tres décadas gracias al aumento en el conocimiento en la biología de estas neoplasias, a la identificación de factores pronósticos y al empleo de terapia dirigida al grupo de riesgo. En LAL La mayoría de los protocolos incluyen una fase temprana (inducción-consolidación) tienen la finalidad de reducir en 2-3 logaritmos la carga tumoral para alcanzar remisión completa (9), una fase de mantenimiento que tiene la finalidad de erradicar la enfermedad mínima residual; el uso de quimioterapia regional y sistémica a altas dosis y en algunos casos radioterapia para prevenir el desarrollo de enfermedad en Sistema Nervioso Central (SNC) y otros sitios

santuarios y el empleo de radioterapia en aquellos casos en que se demuestra enfermedad testicular y del SNC.

En la LNLA el incremento en la supervivencia no ha sido tan notable. Se estima que 75-85% de estos pacientes alcanzan remisión después del tratamiento de inducción sin embargo solo 20-40% obtendrán una supervivencia prolongada. Con excepción de los casos que presentan t(8;21) t(15;17) y síndrome de Down el tratamiento de elección será Trasplante de médula ósea en aquellos casos que dispongan de donador compatible.



SÍNDROME DE DOWN Y LEUCEMIA

El síndrome de Down representa una condición común que predispone al desarrollo de leucemia tanto linfoblástica como no linfoblástica durante la infancia (11). Los niños con síndrome de Down tienen 10 a 20 veces más riesgo de desarrollar leucemia y aproximadamente 1% de ellos desarrolla algún tipo de leucemia.

Es conocida: (1) una regresión espontánea de síndrome mieloproliferativo congénito o neonatal (también conocido como síndrome mieloproliferativo transitorio, leucemia congénita transitoria, reacción leucemoide congénita, proliferación leucemoide transitoria y mielopoyesis anormal transitoria), (2) leucemia mieloblástica aguda (LMA), usualmente megacariocítica aguda (o leucemia eritro/megacariocítica antes de los 5 años de edad), y (3) leucemia linfoblástica aguda, siendo la más común la de linaje B (12, 13).

No está claro cuál es el gen específico en el cromosoma 21 que determina esta condición. Cierta grupo de genes como el AML1 puede estar implicado en la génesis de esta enfermedad porque se encuentra localizado en este cromosoma pero no se ha demostrado que la mutación de este gen contribuya al aumento en el desarrollo de leucemia (14).

La predisposición a leucemia no solo es común en los niños con síndrome de Down que tienen una trisomía 21 completa (90%), sino también en aquellos que presentan mosaicismo (5%), translocaciones Robertsonianas (1%), trisomía parcial 21 (0.5%) o anillo 21 (0.5%). La no disyunción del cromosoma 21 esta casi siempre presente en los blastos leucémicos de pacientes con SD (15).

El gen que predispone a leucemia o el gen regulador de la hematopoyesis en el cromosoma 21 se presume esta implicado en el mecanismo de la leucemogenesis en el síndrome de Down. Esta teoría ha ganado credibilidad por el hecho de que la adquisición de uno o más cromosomas 21 es la anomalía numérica más común en la leucemia aguda. Sin embargo, a pesar de la sobre expresión de los genes conocidos en el cromosoma 21 no se ha identificado el gen que predispone a la leucemia. De la misma manera que la predisposición a la leucemia, la regresión espontánea y la respuesta a la terapia citotóxica puede ser un fenómeno filogenético (15).

Como se ha mencionado anteriormente los niños con síndrome de Down tienen aproximadamente 10 a 20 veces más riesgo de desarrollar leucemia que la población general. Presentan una frecuencia similar de leucemia linfoblástica y mieloblástica en la infancia tardía. La incidencia de leucemia mieloblástica aguda predomina durante los tres primeros años de vida siendo la leucemia megacariocítica (M7) el más común de los subtipos. Se conoce también una predisposición marcada para desarrollar desórdenes mieloproliferativos

transitorios que clínicamente es indistinguible de la leucemia congénita y usualmente resuelve espontáneamente.

Aunque el gen implicado en la leucemia aun no esta explicado, puede en parte explicar la respuesta a la terapia. Existen en el cromosoma 21 5 genes involucrados en la síntesis de ácidos nucleicos: fosforribosil aminoimidazol sintetasa, fosforribosil glicinamida sintetasa, cistationina sintetasa y el transportador reductor de folatos. La sobreexpresión de la cistationina (beta) sintetasa parece conferir una sensibilidad exquisita al arabinósido citosina en los blastos de los niños con síndrome de Down y leucemia megacarioblástica aguda (M7), pero no necesariamente en proporción directa al número de copias del cromosoma 21 (16). En contraste, la expresión del transportador reductor de folatos confiere sensibilidad al metotrexate en proporción directa al número de copias del cromosoma 21 (17).

Subtipos de Leucemia asociados con Síndrome de Down

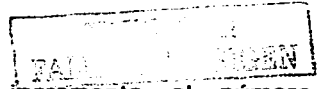
Leucemia Aguda no Linfoblástica

Los pacientes con síndrome de Down tienen 20 veces más riesgo de desarrollar este tipo de leucemia que la población general. Análisis pasados de incidencia en leucemia en niños con síndrome de Down reportaban una relación LLA-LMA de 4:1, sin embargo un numero significativo de estos casos ocurren en niños mayores

de 2 años y en niños menores de esta edad es común la leucemia mieloblástica aguda M7 (megacariocítica); existen referencias de que en los primeros años de vida la leucemia mieloide aguda es 100 veces más común que la linfoblástica aguda. Se ha estimado la proporción de leucemia mieloblástica aguda que es megacarioblástica (M7) en niños con síndrome de Down variando de 40-100%. En contraste a la rara incidencia de leucemia megacarioblástica en niños sin síndrome de Down, la LMA M7 es ahora la forma más común de leucemia mieloblástica aguda en niños muy pequeños con síndrome de Down y muestran una mejor respuesta a la terapia comparado con otros niños con leucemia mieloblástica aguda (18,19).

Son características de la leucemia no linfoblástica aguda en pacientes con síndrome de Down la presentación a edad temprana, el antecedente de síndrome mielodisplásico con morfología FAB M7 o M6/M7 y la respuesta a la terapia. Casi todos los niños con síndrome de Down y LMA se presentan entre las edades de 1 a 5 años con una media de 2 años. Los blastos expresan antígenos de superficie mieloide CD33 y/o CD13 o CD11b y rara vez tienen la glicoforina A, glicoproteína IIb/IIIa. Como en otras formas de LMA y síndrome mielodisplásico, es común la coexpresión de antígenos linfoides (19).

Se ha establecido que cerca de 20-69% de los pacientes con síndrome de Down y LMA se presentan con síndrome mielodisplásico. El síndrome mielodisplásico está caracterizado por trombocitopenia progresiva seguido por anemia. La neutropenia y la infección son raras. Frecuentemente los precursores eritroides y



megacarioblásticos están displásicos y se incrementa el número de megacariocitos en presencia de trombocitopenia sugestivo de una megacariopoyesis inefectiva. Hay series como la Berlín-Frankfurt-Munster (BFM) donde 17 de 27 pacientes con síndrome de Down tenían síndrome mielodisplásico. El tiempo de progresión a una LMA M7 (>30% blastos) varía de días a 30 meses. En ausencia de terapia la progresión a una LMA parece inevitable (14). La respuesta al tratamiento de síndrome mielodisplásico en niños con síndrome de Down parece ser tan favorable como la respuesta de ellos a la LMA.

El perfil de anomalías citogenéticas de la LANL es diferente en los pacientes con y sin síndrome de Down. Las translocaciones favorables de la LNLA como t(8;21), t(15;17), inv(16) están presentes en el 40% de los pacientes con LNLA sin síndrome de Down, pero son excepcionales entre los pacientes con síndrome de Down. La recombinación reducida es una característica de la no-disyunción del cromosoma 21 que puede ser explicada por la relativa ausencia de translocaciones. Las translocaciones asociadas a la LNLA M7 como t(1;22), y t(1;3) no ocurren en los pacientes con síndrome de Down, pero otras translocaciones menos frecuentes como la t(5;7) y la t(8;16) se pueden presentar. El cariotipo no es factor pronóstico en la LMA. El cromosoma 21 adquirido (ej. Tetrasomía 21) en niños con síndrome de Down y LNLA es tan favorable como las otras variantes citogenéticas mientras que el cromosoma 21 adquirido en pacientes sin síndrome de Down es una variante citogenética neutral o desfavorable (15).



Una de las características más notable de los pacientes con síndrome de Down y LNLA es la extraordinaria respuesta a la terapia. La respuesta a la terapia con niños que tienen LMA M7 es la misma que de aquellos que tienen otros subtipos. En contraste con los niños sin síndrome de Down que tienen un subtipo M7 que tienen una respuesta desfavorable. Se tiene la hipótesis que la alteración del metabolismo del Arabinósido-C interviene en el mejor resultado de pacientes con síndrome de Down con LMA. In vitro se ha demostrado que los mieloblastos de los niños con síndrome de Down tienen 10 veces mas sensibilidad al Ara-C que los pacientes sin síndrome de Down. El Arabinósido-C trifosfato intracelular es 5 veces más alto en estos niños (21).

Leucemia Aguda Linfoblástica

La leucemia linfoblástica aguda de los pacientes con síndrome de Down síndrome de Down, no es completamente típica. El sexo, la cuenta de leucocitos y los niveles de hemoglobina son similares en niños con y sin síndrome de Down. La edad promedio es un poco mas alta en los pacientes con síndrome de Down, pero el rango de distribución de la edad es similar, la cuenta plaquetaria es modestamente menor y la proporción de LLA de linaje B es alta (22). La LLA de células T y la FAB L3 es infrecuente entre los niños con síndrome de Down.

Cerca de la mitad de los casos de LLA en niños con síndrome de Down tienen un cariotipo normal; la adquisición de un cromosoma +21 o +8 son comunes, mientras que un +X aislado es una anormalidad casi única de los pacientes con LLA y síndrome de Down (23). Las translocaciones asociadas con pronóstico desfavorable t(1:19), t(8:14), t(4:11) y t(11q23) son raras en estos pacientes. La hiperdiploidia se presenta, pero usualmente es modesta con rangos de 47 a 51 cromosomas. La hiperdiploidia favorable que va de 51-58 cromosomas es infrecuente (15).

El índice de falla en la terapia en la inducción o muerte en la inducción es alta en pacientes con síndrome de Down. Los pacientes mueren de neumonitis o sepsis y tienen una incidencia incrementada de hepatitis y pancreatitis (24). Incluso sin leucemia los niños con síndrome de Down presentan muerte temprana ya sea por anomalías congénitas y alteraciones inmunitarias. Los pacientes con Síndrome de Down suelen responder más lentamente a la terapia, lo que sugiere que los blastos son notablemente menos quimiosensibles o que hay factores metabólicos de huésped que están determinados por el uso de los fármacos (24).

Durante la terapia de mantenimiento los pacientes con síndrome de Down presentan retraso en la depuración del metotrexate, pobre tolerancia hematológica, toxicidad excesiva a nivel de mucosas y rash cutáneo. Se cree que esta intolerancia es el resultado de la depleción endógena de la reserva de folatos causada por la síntesis excesiva de purinas. El retraso en la terapia es frecuente y prolongado (16).

Desorden Mieloproliferativo Transitorio

Es un trastorno encontrado en pacientes con síndrome de Down durante el periodo neonatal. Esta caracterizado por una proliferación incontrolada de mieloblastos. La evaluación de estos blastos ha revelado que son de origen megacariocítico con grados variables de diferenciación. Este desorden se distingue de una leucemia mieloide aguda congénita primariamente por tener una resolución dentro de los primeros tres meses de vida, y los pacientes con LMA tienen alteraciones clonales y citogenéticas que no se ven en los pacientes con desorden mieloproliferativo transitorio. Usualmente se diagnostica a las tres semanas de vida y puede ser un hallazgo incidental de cuenta de células sanguíneas (21).

La cuenta de leucocitos periféricos es relativamente baja en la mayoría de los casos de desorden mieloproliferativo transitorio y las citopenias profundas son raras. A menudo el porcentaje de blastos en sangre periférica es mayor que en la médula ósea. Aunque el desorden mieloproliferativo por definición es transitorio, presenta muchos hallazgos clínicos y de laboratorio de malignidad (21). La microscopia normal, histoquímica, inmunofenotipo y la microscopía electrónica indican que los blastos son megacarioblastos displásicos.

Las células leucémicas de la LMA M7 y el desorden mieloproliferativo transitorio provienen de un progenitor eritroide y megacarioblástico común (25). Estudios de la fosfoglicerato cinasa (PGK) hipoxantina guanósina ribosil transferasa, o

inmunoglobulina de cadena pesada y el antígeno receptor de células T indica que este desorden es clonal. Ocasionalmente los blastos tienen anomalías citogenéticas clonales. Los más comunes son un cromosoma 21 adquirido (tetrasomía 21) y i21.

El desorden mieloproliferativo transitorio puede resultar en morbilidad y mortalidad significativas. Algunos niños al nacimiento pueden lucir agonizantes con hidrops fetalis severo. El hidrops en estos pacientes puede ser secundario a anemia severa (no siempre presente) o a disfunción cardíaca secundaria a infiltración tisular por blastos leucémicos (26). Las causas de muerte incluye CID falla renal o hepática, típicamente ocurre en los primeros meses de vida. La infiltración a órganos, primariamente hígado puede ser severa, progresiva y fatal, los pacientes pueden morir de falla hepática fulminante mientras el desorden mieloproliferativo esta en regresión. La autopsia de estos niños revela fibrosis importante sinusoidal, lobular e intralobular así como hemosiderosis leve a moderada. A menudo presentan hematopoyesis extramedular con un número excesivo de megacarioblastos en maduración.

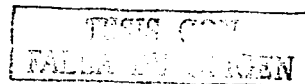
TESIS CON
FALLA DE CENEN

Cuadro 1. CLASIFICACION DE LA FAB DE LAS NEOPLASIAS DEL TEJIDO HEMATOPOYETICO LEUCEMIA NO LINFOBLASTICA AGUDA

- M0. LNLA minimamente diferenciada
 M1. LNLA sin maduración.
 M2. LNLA con maduración.
 M3. Leucemia promielocitica aguda.
 M4. Leucemia mielomonoblástica aguda
 M4Eo. Leucemia mielomonoblástica con eosinófilos.
 M5. Leucemia monoblástica aguda.
 M6. Eritroleucemia.
 M7. Leucemia megacarioblástica aguda

Cuadro 2. CLASIFICACION FRANCO-AMERICO-BRITANICA DE LA LLA

| Hallazgos citológicos | L1 | L2 | L3 |
|-------------------------------------|-----------------------------------|--|-------------------------|
| Tamaño celular | Predominio de células pequeñas | Grandes, heterogéneas en tamaño | Grandes, homogéneas |
| Forma nuclear | No visible o pequeño, vesicular | Irregular, es común que sea indentado | Regular, oval o redondo |
| Nucleolo | Regular | Uno o más están presentes son largos | Prominente uno o más |
| Citoplasma | Escaso | Variable, puede ser moderado o abundante | abundante |
| Basofilia del citoplasma | Leve o moderado raramente intenso | Variable | Muy intenso |
| Vacualización del citoplasma | Variable | Variable | Muy prominente |



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Conocer la experiencia del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el tratamiento de los pacientes con síndrome de Down que desarrollan Leucemia.

JUSTIFICACIÓN

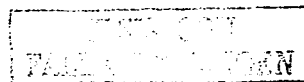
El Hospital Infantil de México es un centro de concentración nacional que atiende un número elevado de pacientes con síndrome de Down y se sabe que las leucemias representan una de las complicaciones de este grupo de pacientes, sin embargo desconocemos la experiencia de nuestro hospital en lo referente a esta complicación.

Aunque el Síndrome de Down es relativamente frecuente, la incidencia global de leucemias en este grupo de niños es mas bien baja, y no hay en nuestro medio series que describan esta asociación.

OBJETIVOS

General

- Conocer la experiencia en el tratamiento de pacientes con Síndrome de Down que desarrollan leucemias dentro de nuestra institución.



Específicos

- Conocer la incidencia de leucemia aguda en la población con síndrome de Down del Hospital Infantil de México en un periodo de 11 años.
- Conocer las características de presentación de la enfermedad (frecuencia, tipo de leucemia, edad, etc.)
- Analizar los resultados obtenidos en el tratamiento de las leucemias agudas en este grupo de pacientes dentro de nuestro hospital.
- Analizar los factores relacionados con la falla al tratamiento.

HIPOTESIS

La sobrevivencia de los pacientes con Síndrome de Down y leucemia en nuestro medio es menor a la descrita en la literatura.

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio

- Serie de casos.
- Retrospectivo
- Transversal
- Descriptivo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Unidad de investigación: leucemias agudas en pacientes con síndrome de Down.

Criterios de inclusión

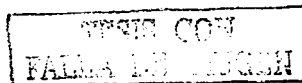
- Edad: RN-18años
- Ambos géneros
- Diagnostico de síndrome de Down (cariotipo)
- Diagnostico de leucemia aguda establecido con aspirado de médula ósea.

Criterios de exclusión

- Abandono antes de iniciar tratamiento

Variables

- Tipo de trisomía
- Género
- Edad al diagnóstico de leucemia
- Antecedente de síndrome mielodisplásico.
- Variedad citomorfológica
- Inmunofenotipo
- Alteraciones citogenéticas en células leucémicas diferentes a la trisomía 21
- Tratamiento empleado
- Supervivencia libre de evento
- Supervivencia global



- **Alteraciones asociadas**

Procedimientos

- **Revisión retrospectiva de todos los expedientes con diagnóstico de Síndrome de Down atendidos en el Hospital Infantil de México en el periodo comprendido de enero de 1992 a diciembre 2002.**
- **Captura de datos en hoja de cálculo de Excel**

Análisis Estadístico

- **Estadística descriptiva analizando frecuencias, porcentajes, medias y rangos de las variables estudiadas.**
- **Análisis de supervivencia por el método Kaplan-Meier empleando el programa SPSS para Windows versión 10.0.**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Encontramos un total de 559 pacientes con diagnóstico de Síndrome de Down en el periodo de 11 años analizado, de ellos 291 fueron del género masculino y 269 del género femenino (relación M:F = 1:1.08), con rango de edad al momento de la primera consulta de 0 a 18 años. El motivo de consulta de estos pacientes fue diverso: genopatía, cardiopatías, hipoacusia, así como procesos infecciosos agudos dentro de los que destacan los procesos respiratorios como neumonía.

De los 559 casos se encontraron 13 pacientes con Leucemia aguda lo que da una incidencia acumulada de 2.32%. Siete fueron de género masculino y seis femenino (relación M:F 1:0.8) el rango de edad al diagnóstico de leucemia fue de 1 año 3 meses a 14 años 5 meses con una mediana de 7 años 8 meses para LLA. En 9 de estos 13 niños se realizó cariotipo de los cuales 7 presentaban trisomía 21 libre, 1 por translocación y 1 por mosaicismo.

El tipo de leucemia fue linfoblástica aguda en 10 (76.9%) casos y aguda no linfoblástica en 3 (23.1%), lo que da una relación de LLA:LNLA de 3.2:1 en esta serie. De las leucemias linfoblásticas, la variedad citomorfológica predominante fue la leucemia linfoblástica L1 (9 de los 10 casos); de los 3 casos con LANL, hubo una M2, una M7 y una M1. Sólo en tres pacientes se realizó inmunofenotipo que fue para la M7 CD34 58.5%, CD2 34.4%, CD14 26.3%, HLA DR 55.5%, CD13 72.6%, CD45 67.5%, CD61 84.1%; para un paciente con LLA L1 CD7 72%, CD10



54%, CD19 51%, CD61 34%, CD13 77.8%, CD14 26%, HLA-DR 25% y para un paciente con LLA L2 y CD19 95%, HLA-DR 97%. La tabla 1 muestra las características generales de estos 13 pacientes.

El motivo de consulta en los pacientes con SD y LA fue pérdida de peso en 3 casos (23%), palidez en 10 (77%), astenia en 5 (38.4%), fiebre en 5 (38.4%) y poliartalgias en 2. Se encontró Hepatoesplenomegalia en 5 (38.4%), adenomegalias en 3 (23%) y manifestaciones de hemorragia en 8 (61.5%).

En 6 de los 13 casos se encontraron alteraciones asociadas al síndrome de Down (46.1%): cardiopatía en 4 (66.6%), que fue comunicación interventricular en todos, con comunicación interauricular asociada en uno de ellos; un caso de braquicefalia y un Síndrome de Moya-Moya que tenía además alopecia areata.

Los hallazgos hematológicos al momento de diagnóstico fueron bicitopenia en 11 casos (84.61%) y pancitopenia en 2 (15.4%). Se presentó anemia en 12 (92.3%), con cifras de Hb en rango de 3.3-9.4mg/dl, plaquetopenia en todos los casos con rangos de 3000-102 000, leucopenia en 1 caso e hiperleucocitosis en 2 (15.3%), con cuentas de leucocitos de 109 000 y 245 000. Ningún paciente tuvo masa mediastinal, infiltración a sistema nervioso central o testicular.

Cuatro de los 13 casos (30.7%) debutaron con síndrome de lisis tumoral, con elevaciones de ácido úrico entre 6.2 y 14gr%, sin compromiso renal.



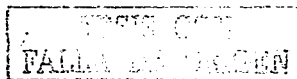
El esquema de quimioterapia empleado fue el mismo que el utilizado para pacientes no Down vigente, variando de acuerdo a la época de tratamiento.

Para LLA en inducción se emplearon Vincristina, L-asparginasa, Daunorrubicina, con prednisona antes de 1997 y con dexametasona después de este año y el mantenimiento varió de acuerdo al los factores de riesgo y a la época. Para alto riesgo, antes de 1997 la terapia de mantenimiento estaba basada en reinducciones mensuales con Vincristina, Doxorrubicina y prednisona empleando 6-MP y MTX a bajas dosis como terapia de continuación y en 1996 se introdujo un esquema rotacional con multiagentes (protocolo total XIII)

En LMA se utilizó esquema VAPA (VCR, ADR, PDN, Ara C) por 2 años antes de 1997 y una combinación de Arabinósido C/DNR alternando con Ara C/Etoposido por un año a partir de 1997.

De los 10 pacientes con LLA la mitad fue tratada antes de 1997 y el resto después de este año. De los 3 pacientes con LNLA solo uno se trato antes de 1997.

Las complicaciones que se presentaron a lo largo del tratamiento en este grupo de pacientes fueron pancreatitis en uno, infecciosas en 11 (colitis neutropénica, candidiasis oral, esofagitis, diarrea, celulitis, infección de vías urinarias e infección por herpes zoster) hemorrágicas en dos (sangrado de tubo

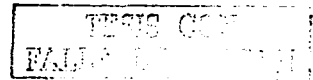


digestivo alto y bajo y en sistema nervioso centra) crisis convulsivas en uno, renales en uno (insuficiencia renal, aguda).

De los 12 casos que recibieron tratamiento, 7 presentaron toxicidad grave a la quimioterapia (53.8%). 5 de ellos con leucemia linfoblástica aguda, 4 después del empleo de altas dosis de metotrexate y uno con dosis convencionales de arabinósido C. Dos de los pacientes con leucemia no linfoblástica aguda tuvieron eventos de toxicidad grave, un caso para cada periodo de tratamiento.

Dos pacientes presentaron recaídas. Un niño con LANL M2 tuvo dos recaídas hematológicas que respondieron favorablemente al mismo esquema de tratamiento (VAPA) este paciente se encuentra vivo, libre de enfermedad en un seguimiento de 130 meses. Un caso de LLA L1 curso con seis recaídas hematológicas y una a SNC a lo largo de 3 años de tratamiento (caso 8), abandonando libre de enfermedad 5 meses después de la última recaída.

Se registraron 5 abandonos (38.4%) en este grupo de 13 pacientes, 3 antes del 97 y 2 después de este año. Todos los abandonos ocurrieron en pacientes con LLA, uno de ellos antes de iniciar tratamiento, 2 durante la fase de inducción, uno después de varias recaídas durante la consolidación (caso ya comentado) y uno en mantenimiento.



Se presentaron 4 defunciones en los 12 pacientes que recibieron quimioterapia, (33.3%), una ocurrió en un paciente con LANL y el resto en

pacientes con LLA. Todas las muertes estuvieron relacionadas con toxicidad al tratamiento: tres fueron debidas a procesos infecciosos, en un caso acompañados de eventos hemorrágicos graves (hemorragia pulmonar e intracraneana) y una por falla cardiaca asociada con anemia severa. De los 3 pacientes con LLA que fallecieron, en uno la muerte ocurrió en inducción a la remisión (Caso 10), en otro durante consolidación con Metotrexate (caso 9) y otro en mantenimiento también en relación a altas dosis de Metotrexate (caso11). El paciente con LANL (caso 5) murió durante la inducción.

La supervivencia libre de evento para todo el grupo fue de 23.08% en un seguimiento medio de 15.5 meses (máximo 57 meses) y la supervivencia global de 40.38% en un seguimiento medio de 58.35 meses (máximo de 133). Las graficas 1 y 2 muestran las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

TABLAS Y GRAFICAS

Tabla 1. Características generales de 13 pacientes con síndrome de Down que desarrollaron Leucemia Aguda.

| Paciente | Edad | Sexo | Trisomía | Tipo de Leucemia | Factores Alto riesgo | Alteraciones asociadas |
|----------|-------|------|-------------------|------------------|----------------------------|------------------------------|
| 1 | 13a9m | F | | L1 | Edad | No |
| 2 | 3a10m | M | libre | L1 | | CIV |
| 3 | 1a10m | M | | M2 | | NO |
| 4 | 9a11m | F | por translocación | M7 | | NO |
| 5 | 1a3m | M | Mosaicismo | M1 | | CIV, CIA. |
| 6 | 8a9m | F | | L1 | t(4:11), hiperleucocitosis | Braquicefalia |
| 7 | 14a4m | F | libre | L1 | Edad hiperleucocitosis | No |
| 8 | 4a 8m | M | libre | L1 | | No |
| 9 | 4a8m | F | libre | L1 | | S.Moya-Moya, alopecia areata |
| 10 | 6a 7m | F | libre | L1 | | CIV.HTP |
| 11 | 11a8m | F | libre | L1 | Edad | NO |
| 12 | 9a 1m | M | libre | L1 | | CIV |
| 13 | 14a5m | M | | L2 | Edad | NO |

CIA: Comunicación interauricular. CIV: comunicación interventricular

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

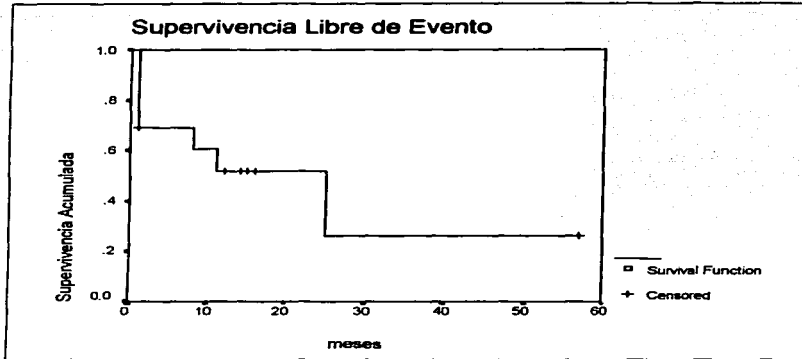
Tabla 2. Resultados en el tratamiento de 13 pacientes con Leucemia y Síndrome de Down

| Paciente | Tipo de Leucemia | Tratamiento* | Condición actual | Causa de Falla |
|-----------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|--|
| 1 | L1 | B | ALE | Abandono |
| 2 | L1 | A | ACE | Abandono |
| 3 | M2 | A | VLE | |
| 4 | M7 | B | VLE | |
| 5 | M1 | B | MCE | Muerte por choque séptico |
| 6 | L1 | B | ALE | abandono |
| 7 | L1 | A | ACE | Abandono antes de iniciar tratamiento |
| 8 | L1 | A | ALE | Recaída a MO/ abandono |
| 9 | L1 | A | MLE | Muerte por choque séptico y hemorragia grave |
| 10 | L1 | A | MCE | Muerte por Cor anémico |
| 11 | L1 | B | MLE | Muerte por choque séptico |
| 12 | L1 | A | ACE | Abandono |
| 13 | L2 | B | VLE | |

VLE: vivo libre de enfermedad, VCE: vivo con enfermedad, MLE: muerto libre de enfermedad, MCE: muerto con enfermedad, ALE: abandono libre de enfermedad, ACE: abandono con enfermedad

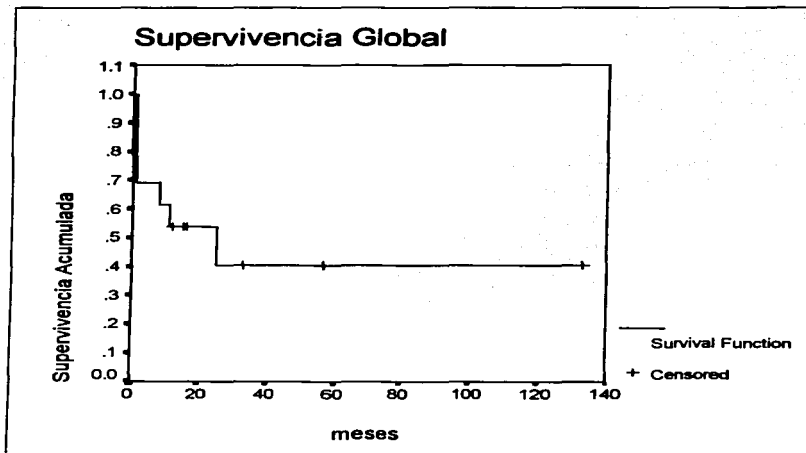
*A=antes de 1997, B=después de 1997

TESIS CON
FALLA DE SEGURO



Gráfica 1. Curva de Kaplan-Meier de Supervivencia Libre de Evento para todo el grupo de pacientes con Leucemia y Síndrome de Down tratados de enero de 1992 a diciembre 2002

TESIS CON
FALLA DE CENSOR



Gráfica 2. Curva de Kaplan-Meier de Supervivencia Global para todo el grupo de pacientes con Leucemia y Síndrome de Down tratados de enero de 1992 a diciembre 2002

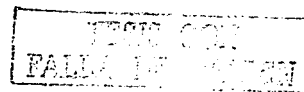
TESIS CON
FALLA DE

DISCUSION

Es bien conocido el hecho de que los pacientes con síndrome de Down presentan mayor riesgo de padecer leucemia que los niños sin esta alteración cromosómica.

Hace algunos años se consideraba que la proporción de los tipos de leucemias agudas (linfoblástica vs no linfoblástica) en niños con síndrome de Down era similar a la de la población pediátrica general, pero estudios recientes en los que se incluyen inmunofenotipo y microscopía electrónica han revelado que no es esta la distribución real, ya que existe predominio de la leucemia no linfoblástica aguda, básicamente del subtipo M7. En nuestro estudio de pacientes con síndrome de Down y leucemia encontramos un franco predominio de leucemia linfoblástica aguda, con una relación LLA: LNLA de 3.2:1, que es semejante e lo descrito para la población sin síndrome de Down, con solo un caso de LNLA M7. Esta diferencia con respecto a lo descrito en la literatura puede ser debida a un diagnostico incorrecto ya que en la mayoría de estos pacientes no se realizó inmunofenotipo y empleando sólo el criterio morfológico es común confundir una leucemia megacarioblástica con una linfoblástica, aunque podría ser también una diferencia real.

Prácticamente no encontramos diferencias en cuanto a la distribución por género. En lo que respecta a la edad de presentación en las leucemias linfoblásticas agudas se encontró una mediana de 7 años 8 meses, que



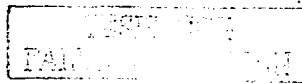
concuera con lo descrito en la literatura ya que en los niños con SD se reporta mayor incidencia de LLA en la infancia tardía y adolescencia. En los casos de LNLA solo contamos un paciente menor de 3 años al diagnostico, en nuestra serie difieren de las comunicadas anteriormente en cuanto a la edad de presentación ya que sin embargo solo hubo 3 casos de LNLA en nuestra serie.

Las características clínicas de los pacientes con síndrome de Down y leucemia no difieren de las descritas para los pacientes no Down (9). Encontrando en nuestra serie mayor prevalencia de manifestaciones de hemorragia. Los datos clínicos como fiebre, astenia, palidez y perdida de peso tienen una prevalencia similar.

Esta descrito que en estos pacientes la leucemia puede estar precedida por síndrome mielodisplásico, sin embargo nosotros no detectamos ningún caso de esta asociación, lo cual no significa que no haya existido.

En cuanto a las alteraciones citogenéticas en las células leucémicas, sólo se buscaron en dos de los 13 casos, encontrando un caso de t(4:11), asociación que aunque es poco común, ya ha sido descrita previamente en la literatura (15).

En lo referente a factores pronósticos para LLA como son la edad de presentación, recuento leucocitario, infiltración a sistema nervioso central, inmunofenotipo y alteraciones citogenéticas se ha encontrado que los pacientes con síndrome de Down se acompañan con menor frecuencia de factores



pronósticos considerados como adversos, pocas veces presentan inmunofenotipo T, masa mediastinal e infiltración a sistema nervioso central y las alteraciones citogenéticas de mal pronóstico son poco comunes en ellos. En esta revisión encontramos que cinco de los 10 pacientes con LLA mostraban características de alto riesgo: tres casos tuvieron una edad mayor a 10 años y otros dos hiperleucocitosis, uno de estos últimos acompañado de t(4;11), sin embargo, no nos fue posible establecer una correlación entre la presencia de factores de alto riesgo y el resultado final, ya que cuatro de estos pacientes abandonaron y uno falleció por complicaciones infecciosas.

Es bien conocida la toxicidad de estos pacientes a ciertos fármacos antineoplásicos (17, 18). En nuestra serie la toxicidad relacionada con el tratamiento se presentó en el 53.8% de los casos que recibieron quimioterapia, especialmente aquellos con LLA que recibieron Metotrexate a altas dosis y fueron principalmente infecciosas, mucocutáneas (exantema, mucositis, colitis neutropénica) y neurológicas (aracnoiditis con crisis convulsivas)

En general se considera que las Leucemias en pacientes con síndrome de Down tienen buen pronóstico ya que la alteración cromosómica de la que deriva su síndrome les confiere mayor susceptibilidad al tratamiento quimioterapéutico. Cuando se emplean protocolos agresivos similares a los utilizados en pacientes sin cromosopatía asociada, los resultados son significativamente mejores en los pacientes con síndrome de Down (27). Los resultados de nuestra serie en términos de supervivencia fueron pobres (15.38% libre de evento y global). En



nuestra serie es relevante la alta tasa de abandono en este grupo de pacientes, que impactó de manera importante en los resultados. Siendo también evidente que hubo varias pérdidas por toxicidad.

Las causas de falla a tratamiento y el contraste entre los resultados encontrados en este estudio y los descritos en el resto del mundo nos obligan a replantear nuestra estrategia terapéutica, considerando ajustes en las dosis de Metotrexate y Arabinósido de Citosina y tomando en cuenta que los pacientes con síndrome de Down representan un grupo de muy alto riesgo de abandono.

TESIS CON
FALLA EN EL SEGUIMIENTO

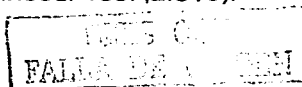
CONCLUSIONES

- 1) La frecuencia de leucemia aguda en pacientes con síndrome de Down en nuestra institución es semejante a la descrita en otras series
- 2) La proporción de los tipos de leucemia observada en este estudio difiere de lo descrito en el resto del mundo, con predominio franco de leucemia aguda linfoblástica en nuestra serie
- 3) Las complicaciones infecciosas constituyeron la principal causa de muerte en los pacientes que recibieron quimioterapia.
- 4) La principal causa de falla a tratamiento en nuestros pacientes fue el abandono.
- 5) Los resultados de esta serie en términos de sobrevida son muy pobres comparados con lo esperado en este tipo de pacientes.
- 6) Es necesario replantear la estrategia de tratamiento en estos pacientes para mejorar los resultados

**ETIS CON
FALLA EN TRATAMIENTO**

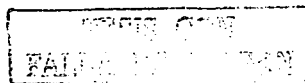
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Chen Harold MD. Down Syndrome. emedicine. 2002 nov 15.
2. Nicolais P, Petersen MB: Origin and mechanisms of non- disjunction in human autosome trisomies. *Hum Reprod*, feb 1998 13 (2) 313-319.
3. Wisniewski HM: Aging and Alzheimer's disease in Down syndrome. Clinical and pathological changes. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*. 1996; 2: 73-79.
4. Kriss MD. Down syndrome: Imaging of Multiorgan Involvement. *Clinical Pediatrics*, Aug 1999;38:441-449.
5. Deirdre A. Hill, Gridley, Cnattingius S MD. Mortality and Cancer Incidence Among individuals With Down Syndrome. *Arch Intern Med* 2003;163: 705-711.
6. Crombet Ramos, Svarch Guerchicoff. Alteraciones Hematológicas en el síndrome de Down. *Revista Cubana Hematología Inmunología Hemoterapia* 1998;14(2):80-86.
7. Avet-Loiseau H, Mechinaud F, Harousseau J-L Clonal hemtologic disorders in Down syndrome. *J. Pediatr Hematol Oncol* 1995;17:19)
8. Ferrís J, García J, Alonso J, Berbel O. Factores de riesgo de las leucemias agudas infantiles. *An Esp Pediatr* 1999; 50:439-446.
9. Pizzon A, Poplack D. Principles and practice of Pediatric Oncology. Fourth edition, Lippincott Williams & Wilkins.
10. Li FP, Bader JI. Epidemiology of cancer in chilhood. In: Nathan DG, Oski FA (eds). *Hematology of infancy and chilhood*. 1987;2:918).



11. Camitta BM, Pullen J, Murphy S: Biology and treatment of acute lymphocytic leukemia in children. *Semin Oncol* 24:83-91, 1997
12. Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet* 2000;**355**:165-169)
13. Robinson LL. Down Syndrome and leukemia. *Leukemia*: 1992; 6:5-7.
14. Zipursky A, Peeters M, Poon A. Megakaryoblastic leukemia and Down's syndrome: a review. *Pediatric Hematology and Oncology*. 1987;4:211-230.
15. Lange BJ, Kobrinisky N, Barnard DR, Buckley JD, et al. Distinctive demography, biology, and outcome of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in children with Down syndrome. Children's Cancer Group Studies 2891 and 2891. *Blood*, 1998; 91:608-61.
16. Mitelman F, Heim S, Mandahl N. Trisomy 21 in neoplastic cell. *American Journal of Medical Genetics Supplement*. 1990;7:262-266.
17. Taub JW, Huang X, Matherly LH, Stout ML, Buck SA, et al. Expression of chromosome 21-localized genes in acute myeloid leukemia: differences between Down Syndrome and non-Down syndrome blast cell and relationship to in vitro sensitivity to cytosine arabinósido and daunorubicin. *Blood*. 1999;94:1393-1400.
18. Belkov VM, Krynetski EY, Scheutz JD, et al. Reduced folate carrier expression in acute lymphoblastic leukemia. A mechanism for ploidy but not lineage differences in methotrexate accumulation. *Blood*.1999;93:1643-1650.
19. Creutzig U, Vormoor RJ, Ludwig WD, Niemeyer C, Reinisch I, et al. myelodysplasia and acute myelogenous leukemia in Down's Syndrome. A

- report of 40 children of the AML-BFM Study Group. *Leukemia*, 1996; 10:1677-1686.
20. Ravindranath Y, Abelard E, krischer J.P, Willey F, Inoue S. Acute Myeloid Leukemia in Down's syndrome Is highly responsive to Chemotherapy: Experience in Pediatric Oncology Group AML Study 8498. *Blood* 1992; 9:2210-2214.
21. Zipursky A, Poon A, Doyle J. Hematologic and oncologic disorders in Down syndrome. *Down Syndrome. Advances in Medical Care*;93-101.
22. Dordelmann M, Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, Graf N, et al. Down's syndrome in childhood acute lymphoblastic leukemia: clinical characteristics and treatment outcome in four consecutive BFM trials. Berlin-Frankfurt-Munster Group. *Leukemia* 1998;12:645-651
23. Pui C, Raimondi SC, Borowitz MJ, Land VJ, et al. Immunophenotypes and karyotypes of leukemic cells in children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 1993; 11:1361-1367.
24. Pui C, Burgher GA, Bowman WP, Aur RJA. Risk factor for hyperglycemia in children with leukemia receiving L-asparaginase and prednisone. *Journal of Pediatrics*, 1981;99:46-50.
25. Pui C, Burgher GA, Bowman WP, Aur RJA. Risk factor for hyperglycemia in children with leukemia receiving L-asparaginase and prednisone. *Journal of Pediatrics*, 1981;99:46-50.
26. González de Dios J, Martínez C, Catarralá M. Manifestaciones de la leucemia congénita como Hidrops fetal no inmunológico. *An Esp Pediatr* 1998; 48:417-420.



- 27. M Chessells, G Harrison, S M Richards, C C Bailey^c, et al. Down's syndrome and acute lymphoblastic leukaemia: clinical features and response to treatment. Arch Dis Child 2001;85:321-325 y J L Craze, G Harrison, K Wheatley, et al. Improved outcome of acute myeloid leukaemia in Down's syndrome. Arch Dis Child 1999;81:32-37)**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN