

11237

66
24

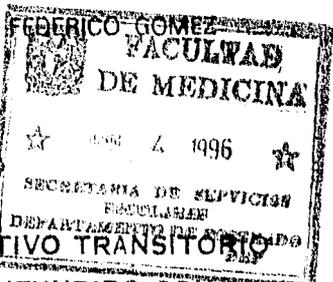


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO



DESORDEN MIELOPROLIFERATIVO TRANSITORIO
REPORTE DE UN CASO CONFUNDIDO CON
LEUCEMIA CONGENITA

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
E S P E C I A L I S T A E N :
P E D I A T R I A
P R E S E N T A I
DRA. MARTA GOMEZ LARA



ASESOR: DR. JOSE D. GAMBOA MARRUFO

MEXICO, D. F.

1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

A MIS PADRES.

POR DARME SU APOYO,
SU AMOR . . . LA VIDA.

LOS AMO.

A MIS HERMANOS.

QUE ME IMPULSARON A SEGUIR
SIEMPRE ADELANTE.

GRACIAS.

AL DOCTOR GAMBOA MARRUFO
POR SU ENSEÑANZA Y
ORIENTACION.

GRACIAS.

A TODOS LOS NIÑOS DEL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"FEDERICO GOMEZ"

INDICE

Introducción	1
Patogénesis	2
Signos y síntomas	3
Diagnóstico	4
Tratamiento	7
Pronóstico	8
Presentación del caso	9
Discusión	11
Conclusión	13
Bibliografía	14

**DESORDEN MIELOPROLIFERATIVO TRANSITORIO
REPORTE DE UN CASO CONFUNDIDO CON LEUCEMIA
CONGENITA**

INTRODUCCION

La Leucemia es una enfermedad rara en el recién nacido y apenas se han descrito alrededor de 200 casos en la literatura (1-5) es común clasificar a la leucemia como congénita cuando se le diagnostica en las primeras 4 semanas de vida (5-11) y neonatal cuando se manifiesta durante las 4 a 6 semanas (3,5,6,12).

La cinética del crecimiento celular leucémico y la carga estimada de células leucémicas en el momento del diagnóstico permite presumir que la leucemia detectable en la clínica durante las primeras 4 semanas de vida se ha originado in útero (3).

La incidencia aproximada de Leucemia congénita es de 5 por cada millón de nacidos vivos (6-8), ha sido catalogada como mieloblástica en un 70 a 90 % de los casos y cuando se asocia a Síndrome de Down es del 60% (6,9,12-17).

La asociación de Síndrome de Down y Leucemia congénita fué reportada por Schunk y Lehman en 1954 (18,19), han sido descritas además alteraciones de la eritropoyesis y trombopoyesis (9, 13).

PATOGENESIS.

La etiología y patogenia de la leucemia congénita como las de otras leucemias son desconocidas (1,3, 20-22), cualquier factor materno o genético puede estar envuelto en el desarrollo intrauterino de leucemia congénita (6).

Krivit (23) pensó en la sorprendente combinación de leucemia congénita y Síndrome de Down, proponiendo un común denominador para ambos desordenes. Entre las posibilidades etiológicas consideró fuerzas teratogénicas (infección viral, factores nutricionales, toxicidad o estrés) ocurriendo en un periodo crítico de la gestación que puede producir ambas patologías.

La evidencia mas fuerte a favor de una predisposición genética a leucemia es su desarrollo en gemelos idénticos (3,24) y la asociación de trisomía del cromosoma 21 manifestado como Síndrome de Down o mosaicismo con un inexplicable riesgo a desarrollar leucemia aguda (25).

El subtipo más común de Leucemia Aguda Mieloide en el recién nacido es Leucemia Aguda Megacarioblástica, FAB M7, (25) y es 400 veces mas frecuente en Síndrome de Down que en la población general (25-30).

SIGNOS Y SINTOMAS.

Las manifestaciones clínicas de Leucemia Congénita puede ser evidentes al nacimiento o desarrollarse después menos específicos (13), entre los signos clínicos destacan: palidez, hemorragia, fiebre, Insuficiencia a ganar peso, además se han observado nódulos cutáneos leucémicos (Leucemia cutis) en alrededor del 50% de los casos, varían desde pocos milímetros hasta algunos centímetros, son de color azulado o gris pizarro, aparecen en cualquier localización, son firmes, muy móviles y profundos (6, 12-14, 31). Esta infiltración cutánea puede indicar el temprano inicio de la Leucemia, la Hematopoyesis embriogénica iniciada en el Mesénquima indiferenciado que forma el ectodermo durante el desarrollo fetal. (4, 12, 32).

La hepatoesplenomegalia es común, pero las linfadenopatías no son un hallazgo frecuente. Se ha observado dificultad respiratoria, que puede ser secundaria a leucostasis en la vasculatura pulmonar, principalmente cuando la enfermedad se presenta al nacimiento (5, 13).

DIAGNOSTICO

El diagnóstico es sugerido por el hallazgo de blastos aumentados en sangre periférica, y se confirma mediante el examen de aspirado de Medula ósea. (9, 13, 33, 34).

Pierce en 1959 (1) revisó la literatura y formuló criterios diagnósticos para leucemia de origen congénita. Estos criterios diagnósticos fueron después modificados por otros e incluyen: 1) Incremento en el número de blastos en sangre periférica y médula ósea, 2) Infiltración de células inmaduras en tejido extrahematopoyético, 3) Ausencia de otra enfermedad que pueda resultar en confusión diagnóstica (entroblastosis fetal, infección, etc.)(1, 4, 9, 12, 33-37).

Sin embargo Penchansky (38) considera que los criterios tradicionales usados para el diagnóstico de Leucemia en niños mayores, tal como blastos en sangre periférica con un número incrementado de blastos en médula ósea, no son válidos para neonatos.

Diversos trastornos del recién nacido pueden simular una Leucemia, la respuesta de la médula ósea neonatal a la infección bacteriana o viral incluyendo Sífilis, Toxoplasma, Citomegalovirus, Rubéola y Herpes congénito; Hipoxemia causada por cardiopatías; Hemólisis severa por incompatibilidad a grupo y RH; trombocitopenia neonatal, metástasis de neuroblastoma o cirrosis congénita con frecuencia se asocia con una reacción leucemoide y presencia de leucocitos nucleados circulantes (3, 9, 10, 39-42). Por lo que Kauffman y Hess (7, 34) muestran gran escepticismo ante este diagnóstico, recomendando ser extremadamente cautos, descartando todas estas entidades antes de diagnosticar Leucemia congénita.

Los recién nacidos con Síndrome de Down presentan alteraciones hematológicas muy particulares (9,43). Un síndrome de "regulación inefectiva de granulopoyesis, eritropoyesis y quizá trombopoyesis" que

puede producir un cuadro hematológico parecido a leucemia aguda, tal situación es clínica y citomorfológicamente indistinguible de la leucemia congénita, pero que es benigna, limitada por sí misma y totalmente reversible en semanas a meses (9, 16, 17, 25, 32, 39, 42, 44-48). Este cuadro clínico ha sido referido por muchos autores como: "Desorden mieloproliferativo transitorio", "Mielopoyesis anormal transitoria", "Reacción leucemoide congénita" y "Proliferación leucemoide transitoria". (25, 26, 32, 40 49-51). Dicha anomalía muestra la presencia de blastos usualmente de línea mieloide en sangre periférica y médula ósea (26). Se ha mostrado con el uso reciente de marcadores de superficie y ultraestructurales que el desorden mieloproliferativo transitorio que ocurre en el recién nacido con Síndrome de Down incluye un componente principal megacarioblastico (26-29, 46) la cual tiene alta frecuencia de regresión espontánea (3, 27).

El mecanismo responsable de la resolución espontánea no está claro, pero puede estar relacionado a Trisomía 21. Van den Berghe y colaboradores (9) ha destacado la presencia de un defecto intrínseco intracelular en la regulación de la multiplicación y maduración celulares, relacionado con el mosaicismo de la trisomía 21. De esta forma las células trisómicas adquieren temporalmente una ventaja proliferativa sobre las células normales de la médula ósea, quizá por inhibición de su crecimiento, son remplazadas más tarde por células con cariotipo normal. Esto explicaría el porqué las células proliferantes muestran solo trisomía 21 y porqué al cabo de cierto tiempo estos pacientes tienen una recuperación espontánea de sus manifestaciones hematológicas.

En contraste, los casos de leucemia congénita verdadera en pacientes con Síndrome de Down presentan anomalías cromosómicas adicionales a la trisomía 21. Las alteraciones citogenéticas que con más frecuencia se asocian son las trisomías 8, 19 y 22 o traslocaciones entre las cromosomas 1-19. Este hallazgo justifica el estudio del cariotipo y de las bandas cromosómicas en los pacientes con Síndrome de Down (43).

Una revisión del Síndrome de Down y la leucemia sugiere que un niño con esta enfermedad tiene las mismas probabilidades de sufrir un desorden mieloproliferativo transitorio o leucemia congénita. El tiempo aún es el indicador definitivo para determinar si la lesión es un desorden mieloproliferativo o una leucemia congénita (3). No obstante, los estudios citogenéticos seriados, patrón de crecimiento normal, maduración y diferenciación extensa de granulocitos en cultivos de médula ósea favorece el diagnóstico de desorden mieloproliferativo transitorio (32, 40). Desafortunadamente hay insuficientes datos del patrón de crecimiento de médula ósea en recién nacidos sanos (46).

TRATAMIENTO.

El tratamiento de la leucemia congénita en el neonato debe llevarse a cabo cautelosamente ya que generalmente tolera pobremente la quimioterapia y desarrolla complicaciones (8,31,32,52,53). El neonato con Síndrome de Down presenta un dilema diagnóstico y tratamiento pues no se puede predecir quien tendrá regresión espontánea. Cuidados y monitoreo clínico por 3 a 6 semanas es el tratamiento de elección. Si el curso clínico es de rápido deterioro se deberá iniciar quimioterapia antileucémica (13,40).

La leucemia linfocítica aguda congénita es fatal si no se trata, y deberá ser manejada con los programas quimioterapéuticos utilizados en el tratamiento de la Leucemia linfocítica aguda infantil. No está indicada la irradiación craneal como parte de la profilaxis del sistema nervioso central, pues limita el crecimiento subsecuente del cerebro y cráneo (3,13). En cambio si debe utilizarse quimioterapia intratecal (3).

Debido a que la leucemia mielógena aguda también es fatal cuando no se trata, se justifica la quimioterapia agresiva combinada en una institución que posea máximos servicios de apoyo (3,38).

PRONOSTICO

El neonato con leucemia aguda no linfoblástica tiene un pobre pronóstico (8,13,32), cursa usualmente al deterioro y muerte en corto plazo por hemorragia, o infección (31,52).

En la casuística de desorden mieloproliferativo transitorio se describe 40% de letalidad, pero esta se relaciona con infecciones que sobrevienen como complicaciones del Síndrome de Down, aún después de que la reacción leucemoide ha desaparecido (43).

La resolución espontánea es limitada a neonatos con trisomía 21 y desorden mieloproliferativo transitorio de estirpe megacarioblástico. Sólo se han reportado 3 casos de remisión espontánea en neonatos con cariotipo normal (38).

Leucemia aguda no linfoblástica se presenta durante la infancia en 20 a 30 % de los casos después de la remisión de un desorden mieloproliferativo transitorio (25,30)

PRESENTACION DEL CASO.

Se reporta el caso de V.G.O. recién nacida femenina de 26 días de vida que ingresa al Hospital Infantil de México "Federico Gómez" el 18 de mayo de 1995; el motivo del ingreso fué ictericia, distensión abdominal, fatiga, fiebre y tos. Producto de la gesta II, nacida a termino de madre de 20 años. sana; peso al nacimiento 2.050 Kg; se niegan infecciones virales conocidas y exposición a radiaciones, únicamente se refiere infección urinaria en el séptimo mes de gestación tratada con antibiótico no especificado. No cuenta con antecedentes familiares de patología hematológica u oncológica.

En la exploración inicial la paciente presentó peso:2.1 kg y talla:47 cm, ambos por debajo del percentil 5; FC 140X', FR 60X', Temp. 36.7°C. Ictericia generalizada ++, estigmas de Síndrome de Down (braquicefalia, telecantos, pabellones auriculares de implantación baja, glosoptosis, cuello ancho, braquidactilia, clinodactilia bilateral, línea transversa), hiperactividad precordial izquierda, soplo holosistólico III/VI en foco aórtico, pulsos amplios en las 4 extremidades, hígado palpable a 4 cm debajo del reborde costal derecho y polo esplénico palpable, hipotonía generalizada.

En sangre periférica mostró hemoglobina de 7.6g/dl, plaquetas 141,000/mm³, leucocitos 27.100 y en la diferencial 37% de blastos.

Las pruebas de función hepática manifestaron patrón colestásico con bilirubina directa de 8.6mg%, bilirubina indirecta 7.8mg%, TGO 274 UI/L, TGP 178 UI/L.

El aspirado de médula ósea mostró 51.5% de blastos, confirmando el diagnóstico de leucemia aguda no linfoblástica M7 por anticuerpos monoclonales con CD 42B, CD 41, CD 61 positivos.

El estudio citogenético realizado en linfocitos de sangre periférica realizado con técnica de bandas G (50 mitosis), revelaron cariotipo 46XX t(14;21).

Los estudios realizados para descartar cualquier proceso bacteriano o viral responsables del cuadro o concomitante con él, incluyeron cultivos bacteriológicos, inmunofluorescencia para CMV, Toxoplasmosis, Rubéola, Herpes, EBV, impronta para VSR y Chlamydia y mucopolisacáridos en orina resultaron negativos.

La radiografía de Torax reveló cardiomegalia. El electrocardiograma reportó hipertrofia auricular y ventricular derechas.

El ecocardiograma reveló CIV, CIA y PCA pequeña con flujo de estos defectos de izquierda a derecha.

El ultrasonido abdominal reportó hepatoesplenomegalia.

Gamagrafía hepática diagnóstica de Hipoplasia de vías biliares.

El paciente fué dado de alta después de explicar el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad, recibiendo tratamiento de sosten con prednisona a 40 mg/m² SC/día.

Se realizó una nueva punción medular un mes después reportando 2% de blastos y 56% de normoblastos. Acudió a consulta subsecuente hasta los 6 meses de edad, sin evidencia clínica ni hematológica de recada.

DISCUSION

Clasificamos el caso de nuestro paciente como un desorden mieloproliferativo transitorio que se presentó en el periodo neonatal. Al igual que la leucemia ambas entidades han sido clasificadas como congénitas al diagnosticarse en las primeras 4 semanas de vida (5-11,43).

Es un hecho bien comprobado que los recién nacidos con Síndrome de Down presentan alteraciones hematológicas muy particulares (9,43). Se ha manifestado que la citogenética desempeña un papel relevante en la patogénesis de estos procesos. Los pacientes que presentan trisomía 21 como única alteración, presentan remisión espontánea sostenida. Sin embargo los que presentan otras alteraciones citogenéticas adicionales, terminan pronto en leucemia de evolución fatal(39,40). El estudio citogenético realizado a nuestro paciente en linfocitos de sangre periférica, reveló presencia de trisomía 21 como única alteración, durante su seguimiento el paciente presentó remisión espontánea clínica y hematológica, apoyando así al diagnóstico de Desorden mieloproliferativo transitorio.

El reporte de blastos de línea mieloide M7, diagnosticado en nuestro paciente concuerda con lo descrito: El desorden mieloproliferativo transitorio muestra la presencia de blastos usualmente de estirpe mieloide, incluyendo un marcador predominantemente megacariocítico(26-29,46).

La presencia de blastos en sangre periférica de nuestro paciente, confirmado con el aspirado de médula ósea, dió origen a la confusión diagnóstica de leucemia congénita. Sin embargo se ha considerado que los criterios tradicionales tal como blastos en sangre periférica con aumento de blastos en médula ósea, no son válidos para neonatos(38), ya que el desorden mieloproliferativo transitorio presenta estos mismo hallazgos hematológicos, sin considerarse leucemia congénita verdadera ya que no cumple con el 2o criterio

formulado por Pierce (infiltración de blastos en tejidos extrahematopoyéticos),(1,4,9,33-37) además de ser benigna, autolimitada y totalmente reversible(9,16,39,42).

Diversos trastornos simulan leucemia congénita en el periodo neonatal(3,9,10,39,42), por lo que en este caso se descartó la presencia de infecciones virales, bacterianas y parasitarias, hemólisis severa, cardiopatías cianógenas y metástasis tumorales.

Después de diagnosticar en nuestro paciente Síndrome de Down, Cardiopatía congénita acianógena, Hipoplasia de vías biliares, Leucemia congénita, todas ellas con mal pronóstico, se decidió dar solo tratamiento de sostén y seguimiento con monitoreo clínico.

CONCLUSION

En el pasado frecuentemente se confundían las entidades de leucemia congénita y desorden mieloproliferativo transitorio, y a pesar de que se han hecho intentos por separar las características de estas dos condiciones, el tiempo es aún el indicador definitivo para determinar si la lesión es un desorden mieloproliferativo o leucemia congénita.

Los criterios tradicionales usados para el diagnóstico de leucemia en niños mayores, tal como blastos en sangre periférica con un número incrementado de blastos en médula ósea, no son válidos para neonatos.

Una vez terminada la revisión de la literatura y del caso clínico de nuestro paciente quien presentó Trisomía 21 como única alteración citogénica, blastos de estirpe megacariocítico, sin infiltración en tejidos extrahematopoyéticos y en quien se descartó diversos trastornos que responden con reacción leucemoide, llegó a la conclusión de que se trata de un desorden mieloproliferativo transitorio, que durante su seguimiento presentó remisión espontánea clínica y hematológica.

Es importante hacer notar que el diagnóstico debe hacerse lo más certero y rápido posible por la implicación pronóstica de la leucemia congénita por lo ya mencionado anteriormente.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Pierce JI: Leukemia in the newborn infant. *J Pediatr*, 54: 691, 1959.
- 2.- Weinstein HJ: Congenital leukemia and the neonatal myeloproliferative disorder associated with Down's syndrome. *Clin Haematol.* 7:147, 1978.
- 3.- Avery GB, Alford ChA: Neonatología, fisiopatología y manejo del recién nacido, 3ª edición, Editorial médica Panamericana 1990.
- 4.-Heikinheimo M; Immun-and cytochemical characterization of congenital leukemia: "a case report". *Med Ped Oncology*, 22: 279, 1994.
- 5.- Jasso, L; Temas selectos de Pediatría, Neonatología; Ed. Interamericana, McGraw - Hill, México, 1996.
- 6.- Maldonado J: Leucemia congénita, "a proposito de un caso", *Sangre* 31(3):354, 1986.
- 7.- Bader JL, Miller RW: U. S. cancer incidence and mortality in the first year of life, *Am. J. Dis Child*, 133: 157, 1979.
- 8.- Galde GS, D'Angio GJ: Cancer in neonate: The experience at the Children Hospital of Philadelphia, *Pediatrics* 70: 409, 1982.
- 9.- Sabater MV, Síndrome de Down y reacción leucoeritroblástica, estudio de un caso simulando una leucemia congénita, *Sangre*, 32 (1):88, 1987.
- 10.- Weinberger MM: Congenital marrow dysfunction in Down's syndrome, *J. Pediatrics*, 77:273, 1970.
- 11.- Okada H, Liu I: Down's syndrome associated with a myeloproliferative disorder. *Am J Dis Child.*, 124:107, 1972.
- 12.- Osky F, Naiman I: Hematologic problems in the newborn, Third edition, W.B. Saunder Co. Philadelphia, 1982.

- 13.- Swamihathan S: Congenital leukemia in an infant with Down syndrome. *Indian J Pediatr.* 55: 142, 1988.
- 14.- Wolk JA; Congenital and neonatal leukemia lymphocytic o myelocytic. *Am J Dis Child*, 128:864 1974.
- 15.- Zuelzer WW: Implications of the long-term survival in acute stem cell leukemia of childhood treated with composite cyclic therapy. *Blood*, 24:477, 1964.
- 16.- Haahr J, Halveg AB; Congenital Leukemia *Acta pediaτρ Scand*, 60: 720, 1971.
- 17.- Singh T, Congenital leukemia. *Indian J Pediatr.* 57: 443, 1990.
- 18.- Ridgway D, Benda GI; Transient myeloproliferative disorder of the Down type in the normal newborn. *Am J Dis Child*, 44:1117, 1990.
- 19.- Schunk GL, Lehman WL; mongolism and congenital leukemia. *J.A.M.A.* 155:250, 1954.
- 20.- Carney LA, Kinney JS; X-6 translocation in a Child with congenital acute lymphocytic leukemia. *Cancer*, 69: 799, 1992.
- 21.- Pui C-H, Shifts in blast type and karyotype at relapse of clidhood lymphotoide leukemia. *Blood*, 68: 1306, 1987.
- 22.- Kaneko Y: Characteristic pattern in T-cell lymphoproliferative disorders with "angioimmunoblastic lymphadenopaty with disp type" features. *Blood* 72: 413, 1988.
- 23.-Krivit W: Simmultaneous ocurrence of mongolism and leukemia. *Am J Dis Child.* 94:289,1957.
- 24.- MacMachon B, Levy MA: Prenatal origin of childhood leukemia: evidence from twins. *New Engl J Med*, 270: 1082, 1964.
- 25.- Zubizarreta P, Sackmann MF: Transient myeloproliferative disorder associated with trysomy 21, a wide range syndrome: report of

two cases with trisomy 21 mosaicism. *Med Ped Oncology*. 25: 60, 1995.

26.-Becroft DM: Perinatal visceral fibrosis accompanying the megakaryoblastic leukemoid reaction of Down syndrome. *Pediatric pathology*. 10: 397, 1990.

27.- Suda J, Eguchi M: Platelet peroxidase-positive blast cells in transient myeloproliferative disorder with Down's syndrome. *British J Hematol* 68:181, 1988.

28.- Coulombel L : Characterization of the blast cell population in two neonates with Down's syndrome and transient myeloproliferative disorder . *British J Hematol*, 66:69, 1987.

29.- Nakawa T: Hyperviscosity syndrome with transient normal myelopoiesis in Down syndrome. *J Pediatr*, 112: 58, 1988.

30.- Donnenfeld AE: Prenatal diagnosed non-immune hydrops caused by congenital transient leukemia. *Prenatal diagnosis*, 14:721, 1994.

31.- Nuñez ME, Varela AS: Hydrops fetal causado por leucemia congénita. *Rev Chil Pediatr*. 62: 186 ,1991.

32.- Liang DCh, Shen E-Y: To early distinguish neonatal transient leukemoid proliferation from congenital leukemia by in vitro cell growth. *Blut*. 53: 101, 1986.

33.- Allan RR, Wadsworth LD: Congenital erytroleukemia: A case report with morphological, immunophenotypic and cytogenetic findings. *Am. J Haematol*. 31: 114, 1989.

34.- Eyes JV, Flexner JM: Transient spontaneous remission, in a case of untreated congenital leukemia. *Am J Dis Child*. 118:507, 1969.

35.- Gibson EL, Vaucher Y: Eosinophilia in premature infants relationship to weight gain. *J. Pediatr*. 95: 99, 1979.

36.- Bennet JM: Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. *Ann Intern Med*. 103:621, 1985.

- 37.- Nagao T, Lampkin BC: A neonate with Down's syndrome and transient anormal myelopoiesis. serial blood and bone marrow studies. *Blood*. 36: 443, 1970.
- 38.- Penchansdy L, Wollman MR: Spontaneous remission of infantile acute nonlymphocytic leukemia for 11 years in a child with normal karyotype. *Cancer*. 71: 1928, 1993.
- 39.- Lin HP, Menaka H: Congenital leukemoid reaction followed by fatal leukemia. *Am J Dis Child*. 134:939, 1980.
- 40.- Brodeur GM, Dahl GV: Transient leukemoid reaction and trysomy 21 mosaicism in a phenotypical normal newborn. *Blood*. 55:691, 1980.
- 41.- Rosner F, Lee SL: Down's syndrome and acute leukemia: myeloblastic or lymphoblastic, report of forty-three cases and review of the literature. *Am J Med*. 53: 203, 1972.
- 42.- Wegelius R, Vaananen J: Down's syndrome and transient leukemia like disease in a newborn. *Acta Pediatr Scand*. 56: 301, 1967.
- 43.- Garcia VH, Vargas PL: Transtorno mieloproliferativo transitorio asociado a síndrome de Down en recién nacidos. *Rev Chil Pediatr*. 61:206, 1990.
- 44.- Jiang Ch-J, Liang D-Ch: Neonatal transient leukemoid proliferation followed by acute myeloid leukemia in a phenotypically normal child. *British J. Hematol*. 77:247, 1991.
- 45.- Wong KY, Jones MM: Transient myeloproliferative disorder and acute non-lymphoblastic leukemia in Down syndrome. *J. Pediatr*. 112: 18, 1988.
- 46.- Denegri JF, Rogers CJ: In vitro cell growth in neonates with Down's syndrome and transient myeloproliferative disorder. *Blood*. 58:675, 1981.
- 47.- Weinberg AG, Schiller G: Neonatal leukemoid reaction followed by fatal leukemia. *Am J Dis Child*. 136: 310, 1982.

- 48.- Lazarus KH, Heerema NA: The myeloproliferative reaction in a Child with Down syndrome: cytological and chromosomal evidence for a transient leukemia. *Am J Hematol.* 11 :417, 1981.
- 49.- Kurahashi H, Hara J: Monoclonal nature of transient abnormal myelopoiesis in Down syndrome. *Blood.* 77:1161, 1991.
- 50.- Gaedicke G, Kleihaver E: Acute non-lymphocytic leukemia versus transient leukemoid reaction in fetuses with Down syndrome. *Lancet.* 335:857, 1990.
- 51.-Seibel NL, Sommer A: Transient neonatal leukemoid reactions in mosaic trysomi 21. *J Pediatr.* 104:251, 1984.
- 52.- Nelson W, Vaughan V: Las leucemias . *Tratado de Pediatría*, 6a ed. Edit. Salvat Mexicana de Ediciones, 2:1108, 1979.
- 53.- Chu J-J, O'Connor DM: Congenital leukemia: two transient regresion without treatment in one patient. *Pediatrics.* 71:277, 1983.