

11237

100
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA

"INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO EN EL
DESARROLLO DE LEUCEMIA EN NIÑOS CON
SIDROME DE DOWN"

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN PEDIATRIA

P R E S E N T A :

DR. WILLIAM JORGE SILVA CASTRO



IMSS

ASESOR DE TESIS: DRA. MA. DE LOS ANGELES DEL CAMPO MARTINEZ

MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

0275525



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.



DR. EMILIO ESCOBAR PICASSO

Jefe de Enseñanza e Investigación Médica

H.C.M.N. "La Raza".



DR. REMIGIO VELIZ PINTO

Jefe de la División de Pediatría

H.C.M.N. "La Raza".

MA. DE LOS ANGELES DEL CAMPO MTZ.

DRA. MA. DE LOS ANGELES DEL CAMPO MARTINEZ

Hematóloga Pediatra, Investigador Principal

Adscrito al servicio de Hematología Pediátrica

H.G.C.M.N. "La Raza".

DRA. TERESA MARIN PALOMARES

MJS. Hematología Pediátrica

H.G.C.M.N. "La Raza".

AGRADECIMIENTOS

A DIOS:

Por darme salud y las fuerzas
suficientes para alcanzar la meta.

A MIS PADRES:

Por traerme al mundo y darme el tesoro
más grande: la vida y su mejor herencia
la educación.

A LULÚ:

Por su ternura, cariño
y apoyo incondicional
fuente de inspiración mios.

A MIS HERMANOS:

Ruby, Oscar, Amanda, René
y Mauro Daniel.
Por la fé depositada en mí y
su voz de aliento constante a
través de la distancia.

A MIS MAESTROS:

Por las enseñanzas
durante mi formación médica.

INDICE

I.	HOJA FRONTAL	0
II.	AGRADECIMIENTOS	0
III.	TITULO	1
IV.	INTRODUCCIÓN	2
V.	MATERIAL Y METODOS	6
VI.	RESULTADOS	7
VII.	GRAFICAS	12
VIII.	DISCUSION	28
IX.	CONCLUSIONES	29
X.	BIBLIOGRAFIA	31

RESUMEN

TITULO: Incidencia y factores de riesgo en el desarrollo de leucemia en niños con síndrome de down.

OBJETIVOS: Determinar la incidencia y factores de riesgo que tienen los pacientes con síndrome de down, de desarrollar leucemia y que hayan sido atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General Dr. Gaudencio Gonzalez Garza del Centro Médico Nacional "La Raza".

DISEÑO: Retrospectivo, longitudinal, comparativo y observacional.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se conformaron dos grupos, uno de "casos" con pacientes portadores de síndrome de down y leucemia, $n=8$; y uno de "controles" con síndrome de down sin leucemia, $n=16$. Para tal efecto se revisaron expedientes clínicos de estos, en los servicios de Hematología y Genética, analizando tanto las características clínicas y hematológicas como los factores de riesgo.

RESULTADOS: Los diversos factores de riesgo analizados no fueron significativos. El cariotipo que predominó fue el regular y el tipo de leucemia más frecuente fue LLA.

CONCLUSIÓN: La incidencia de leucemia en los niños con síndrome de down fue inferior a la postulada en la hipótesis general. Se requiere estudio de tipo multicéntrico.

TITULO

**INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO EN EL DESARROLLO DE
LEUCEMIA EN NIÑOS CON SINDROME DE DOWN**

INTRODUCCION

El primer caso de leucemia aguda en un niño con Síndrome de Down (SD) se reportó en 1930. Pronto se volvió evidente que esta asociación no fué al azar; una gran serie de estudios demostraron un aumento en la incidencia de leucemia aguda en niños con SD. Esta es la anomalía cromosómica autosomal más común de la población general, y ocurre en aproximadamente 1 de cada 660 nacimientos (1).

Los niños con SD tienen características comunes entre ellos en virtud de que comparten un cromosoma extra (2) y pueden enumerarse: disminución a nivel de cráneo en su circunferencia, ojos, nariz y boca pequeños agrupados en forma más estrecha, implantación baja de pabellones auriculares, lengua geográfica, cuello corto y ancho; en tórax cardiopatías, pecho excavado o pecho carinatum, abdomen agrandado y extremidades inferiores acortadas, entre otras (2, 3).

Uno de cada 2800 niños podrían desarrollar leucemia aguda a la edad de 15 años. La probabilidad de ocurrencia simultánea al azar de SD y Leucemia es baja (1.8×10^{-6}). Ahora es reconocido que los niños con SD tienen un riesgo 10 a 15 veces mayor de desarrollar leucemia. Además el riesgo parece extenderse en los adultos. Así 1 de cada 150 niños con SD podría desarrollar problemas hematopoyéticos (1).

Ellos representan una fracción significativa de pacientes en la fase III de estudios quimioterapéuticos para leucemia infantil, 1.7 - 2.1% para estudios de leucemia linfoblástica aguda (LLA) y 2.1 - 8.6% para leucemia mieloide aguda (LMA) (4). El riesgo de desarrollar LLA o leucemia no linfoblástica aguda (LNLA) es alto. Las enfermedades no hematopoyéticas en individuos con SD ocurren con frecuencias similares a las de la

población sin SD, lo cual sugiere que la contribución del gen cromosoma 21 dosifica hacia alteraciones en el sistema hematopoyético. No obstante, el porcentaje LNLA/LLA es 0.2 en pacientes con SD, similar al de pacientes sin SD, estas leucemias agudas están precedidas muchas veces por una fase preleucémica (1).

Hallazgos cariotípicos no consistentes se han reportado en las células leucémicas de los pacientes con SD y sin embargo copias extra de los cromosomas 8, 19 y 22 pueden ser hallazgos más característicos en pacientes con SD y leucemia aguda asociada con diferenciación mieloide temprana (5).

La LLA en niños con SD ha sido muy estudiada y parece no ser diferente que LLA en niños sin SD. La incidencia de SD en pacientes con LLA en rangos de 1.7 a 2.1% representa un aumento aproximado 14 veces mayor de LLA en SD. La distribución en edad y sexo de LLA en niños con SD es similar a la de LLA en cohortes sin SD (1).

Los recién nacidos portadores de SD con frecuencia presentan una reacción leucémica transitoria (RLT), la cual es caracterizada por neutrofilia similar a leucemia mieloide crónica. Además la alta prevalencia de RLT en individuos fenotípicamente normales con trisomía 21 mosaicismo sugiere que el cariotipo anormal está relacionado con dicha patología. La leucocitosis y el cariotipo anormal generalmente desaparece sin tratamiento, sugiriendo que las células trisómicas pueden de manera temporal ganar una ventaja proliferativa sobre células normales (6).

Los pacientes que tienen RLT, también denominada trastorno mieloproliferativo transitorio del recién nacido (Pseudoleucemia) (7), la cual está en remisión, pueden desarrollar leucemia aguda meses o años

después. Todos los pacientes que han desarrollado leucemia mieloide aguda (LMA) después de RLT han tenido SD (8).

Ahora la presencia de una clona de células trisómicas conlleva el riesgo de desarrollar leucemia aguda, como postuló Weinberg et al (9); La trisomía 21 puede ser el evento inicial en presencia de un mecanismo genético de 2 metas de Leucemogénesis. Esta anomalía cromosómica puede causar defectos de maduración llevando al trastorno mieloproliferativo transitorio, un segundo evento puede ocurrir causando otra anomalía cromosomal, posiblemente a un nivel no detectable por cariotipificación, tal como la actividad de un oncogén. Las dos aberraciones genéticas juntas, podrían permitir el desarrollo de leucemia (8).

El SD está asociado con un número de características clínicas que pueden predisponer para aumentar el riesgo de terapia citotóxica, incluyendo enfermedad cardíaca congénita, obstrucción de vías aéreas debido a una vía aérea pequeña, laxitud de tejido de soporte muscular y conectivo, hipertrofia de anginas y adenoides, anomalías inmunológicas y susceptibilidad a infección incluyendo neumonía, sinusitis y otitis media (4).

El diagnóstico de leucemia congénita en SD, es problemático. El alto porcentaje de remisión espontánea en pacientes con RLT, puede ser el resultado de la regulación inefectiva de granulopoyésis enmascarado como leucemia, mientras que otros investigadores han cuestionado este diagnóstico basados en la presencia de Infecciones congénitas e incompatibilidad de grupos sanguíneos (5).

Existen muchas diferencias con y sin SD para LNLA, la incidencia de SD en pacientes va de 2.1 a 4.2%. Por ejemplo, LNLA en niños con SD ocurre a una edad temprana en pacientes sin SD. Aproximadamente 62 -

83% con SD y LNLA fueron menores, mientras sólo 15 - 24% de los niños con LNLA sin SD fué en menores de 2 años de edad. Las leucemias M6 y M7 representan 6 y 2 - 3% respectivamente (1).

Etsuro et al.(7), basados en sus hallazgos y los de otros, postulan que la expresión de factores GATA-1 y GATA-2 (que se expresan sólo en los blastos leucémicos no diferenciados con origen específico) pueden ser útiles para evaluar la línea y estado de diferenciación de células leucémicas humanas (7).

La leucemia mieloide aguda (LMA) es mucho más compleja y resistente que la variante linfoblástica, sin embargo el progreso en años recientes ha permitido que un tercio de tales pacientes sobrevivan a largo plazo (10).

Dado que la incidencia de leucemia en niños con SD es 14 veces mayor que la del resto de la población y desconocemos la frecuencia de esta en nuestro servicio, realizamos el presente estudio.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal, comparativo y observacional (casos y controles), a fin de determinar la incidencia y factores de riesgo que tienen los pacientes con síndrome de Down de desarrollar leucemia y que fueron atendidos en el servicio de Hematología pediátrica del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional "La Raza".

Descripción del estudio: esta conformado por dos grupos, el "A" con pacientes con síndrome de Down y leucemia, n=8 (casos) y el "B" con síndrome de Down sin leucemia, n=16 (controles). Para tal efecto se revisaron expedientes clínicos de estos, en los servicios de Hematología y Genética, analizándose tanto las características clínicas y hematológicas como los factores de riesgo. Fueron incluidos los expedientes de niños de 0 a 16 años de edad, de ambos sexos que tuvieron las patologías mencionadas, no se incluyeron expedientes de pacientes con malformaciones congénitas mayores diferentes a las de cardiopatía congénita, o que fueran portadores de otra cromosomopatía.

El análisis se realizó a través de la estadística descriptiva y para los factores de riesgo se utilizó la razón de Momios (OR), por medio del programa estadístico para PC True Epistat de Tracy Gustafson MD, 1987.

Los resultados se presentan en gráficas de barras y pastel.

Dadas las características del presente estudio no se requirió autorización del familiar o tutor.

RESULTADOS

En el presente estudio se revisó en el grupo de casos un total de 10 expedientes de pacientes con diagnóstico de síndrome de Down y leucemia, tratados en el servicio de Hematopediatría del Hospital General del Centro Médico Nacional "La Raza" durante 1998. De estos se incluyeron 8, dado que los restantes correspondieron a trastorno mieloproliferativo transitorio del recién nacido (TMTRN), que por sus características remite espontáneamente. En el grupo de controles 16 expedientes de pacientes con síndrome de Down. En ambos, se analizaron aspectos como edad materna y paterna al momento del nacimiento del producto, enfermedades hemato-oncológicas familiares, exposición a tóxicos, radiaciones y medicamentos, consanguinidad, tipo de riesgo gestacional y multiparidad; sexo, hipoxia perinatal, bajo peso al nacer y cariotipo, así como sus características clínico-hematológicas.

La razón de Momios (OR) para cada uno de estos fue la siguiente. Con respecto a la edad paterna (mayor de 40 años) el OR no fue calculable, en tanto que para la materna (mayor de 36 años) el OR fue de 3, con intervalo de confianza (IC) entre 0.35 y 25.1 con aparente relación, sin embargo este dato no es significativo (OR debe ser menor de 1). En cuanto a enfermedades hemato-oncológicas, se obtuvo un OR de 5 e IC de 0.13 a 313.81 no significativo. Exposición a tóxicos y/o radiaciones, ingesta de medicamentos y consanguinidad con OR no calculable. La gestación calificada como de "alto riesgo" obtuvo un OR de 0.31 y un IC de 0.005 a 3.93 y la multiparidad (5 ó más embarazos) no fue significativa.

Por otro lado, el sexo, la hipoxia perinatal y el bajo peso al nacer fueron no concluyentes. El cariotipo que dominó fue la trisomía regular (47,

XY, +21) siguiendole en importancia el mosaicismo (46, XY/ 47,XY, +21), el primero con $OR= 0.42$ e IC de 0.02 a 7.85 con aparente influencia pero siendo no muy significativo para el estudio.

En el grupo de pacientes con síndrome de Down y leucemia, se analizaron otros factores como: edad del paciente, grupo sanguíneo y otros paraclínicos, cardiopatía, tipo y riesgo de leucemia, protocolo de quimioterapia, evolución y complicaciones, por lo que deducimos que del 100% de casos (8), el 62.5% (5) correspondieron a pacientes de sexo masculino y el 37.5% (3) al femenino (gráfica No. 1). El rango de edad, osciló entre los 2 y los 11 años al diagnóstico de LLA, con una media de 7.5 años y el 100% de ellos fueron diagnosticados como portadores de síndrome de Down, por el servicio de genética de este hospital durante el primer mes de vida extrauterina.

Con respecto a su hemoclasificación, el grupo y factor "O" positivo, dominó con 62.5% (5), el "B" positivo con 25% (2) y el "A" positivo con 12.5% (gráfica No. 2). En lo que concierne a malformaciones asociadas, dominaron las cardiopatías, con 62.5% (5) para PCA (persistencia del conducto arterial), CIV (comunicación auriculo ventricular), HAP (hipertensión arterial pulmonar) y canal aurículo-ventricular (gráfica No. 3). Se asociaron además hernia umbilical y acortamiento de dedos con 12.5% respectivamente.

En los paraclínicos se detectó a través de la BH (biometría hemática) inicial al diagnóstico, Hb (hemoglobina) entre 4.9 y 10.4 g/dl, con una HB media de 7.5 g/dl; los leucocitos se reportaron entre 1,900 y 171,000/mm³, con una media de 29,980/mm³, neutrofilos entre 2 y 54% y una media de 23.3%, en tanto que las plaquetas se encontraron entre 2,000 y 171,00/mm³, con una media de 62,250/mm³; finalmente los blastos entre 7

y 86% y una media de 49.5%. A nivel de médula ósea (AMO), cifras de blastos entre 80 y 100% y media de 88.1%. El 100% se reportó sin blastos en LCR (líquido cefalorraquídeo). Dentro de las pruebas de funcionamiento renal (PFR), creatinina entre 0.6 y 1.6mg/dl, con una media de 0.87mg/dl.

En lo referente a estudios de gabinete, el 50% (4) de los pacientes tuvo Rx. de tórax normal al diagnóstico de LLA, un 37.5% (3) evidenció cardiomegalia. La fracción de eyección ventricular (FEVI) obtuvo una media de 77% y el USG abdominal mostró hepatomegalia en el 50% (4) de los casos, resultó normal en el 25% (4) y los restantes reportaron esplenomegalia y colecistitis en un 12.5% (1) respectivamente.

En cuanto al tipo de leucemia desarrollado por estos pacientes la LLA, ocupó el 100% (8) de los casos, teniendo prioridad el tipo L1 con un 62.5% (5), el porcentaje restante en orden decreciente para L2 y LL2-LL1 (gráfica No. 4). En su manejo médico, se ingresaron la totalidad de los pacientes al protocolo de quimioterapia denominado CMR89 (MTX, Epirrubicina, ARA-C, Hidrocortizona, PDN, entre otros), el cual se inició antes de los 30 días de establecido el diagnóstico (gráfica No. 5). Respecto a su evolución, el 37.5% (3) se encuentra actualmente en vigilancia, el 25% (2) en quimioterapia de mantenimiento y 37.5% (3) fallecieron (gráfica No. 6); de éstos últimos el 66.6% (2) lo hicieron durante la fase de reinducción a la remisión, habiendo sido catalogados como de "alto riesgo" por edad, recaída a médula ósea y neutropenia severa. El otro paciente falleció durante la fase de inducción a la remisión y con alto riesgo por neutropenia severa. En la totalidad de pacientes se analizó el tipo de riesgo, observándose en el 50% (4) riesgo habitual (RH). Dentro del riesgo alto (RA), se consideró la edad con participación del 37.5% (3),

hiperleucocitosis, recaída a médula ósea y esplenomegalia, con menor porcentaje en cada uno (gráfica No. 7).

Las complicaciones más frecuentes observadas, ocuparon en orden de importancia: anemia (100%), mucositis (62.5%), neutropenia (50%), mielosupresión (37.5%), paro cardiorespiratorio (37.5%), neumonía (25%), sepsis (25%) y otras como sangrado de tubo digestivo alto, desnutrición, crisis convulsivas, IVU, hipersensibilidad a la quimioterapia (con un caso para cada uno) (gráfica No. 8).

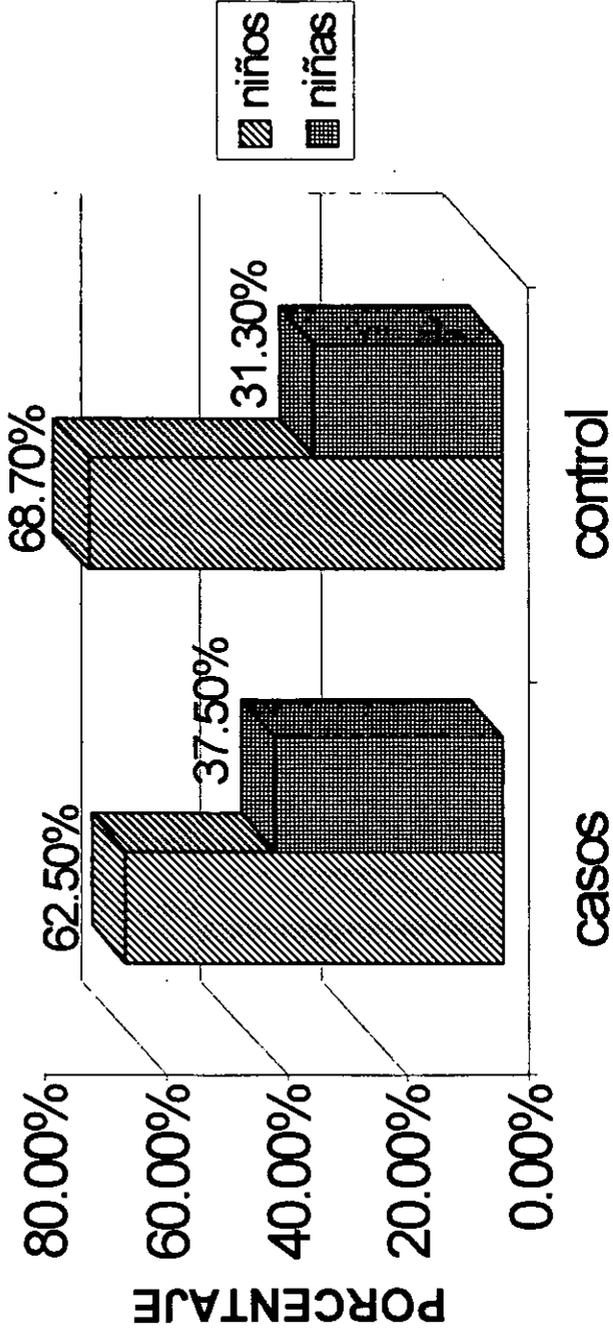
En el servicio de genética, se revisaron los expedientes clínicos de pacientes diagnosticados con síndrome de Down, durante un período de 20 años (1977 a 1996) y correspondientes a este centro hospitalario, apreciándose para ese lapso de tiempo 1277 pacientes, de los cuales 706 correspondieron al sexo masculino (55.3%) y 571 al sexo femenino (44.7%). El cariotipo que dominó fue el regular con 1,147 pacientes (89.9%), seguido en orden de importancia por el de translocación con 70 pacientes (5.5%) y finalmente por el mosaicismo con 60 pacientes (4.6%). En promedio por año se diagnosticaron 64 niños con síndrome de Down, para poder establecer la incidencia de leucemia en el síndrome de Down fue necesario efectuar una revisión de los casos de leucemia de reciente diagnóstico (no portadores de síndrome de Down), y tratados durante el año inmediatamente anterior (1998), en el servicio de hematología pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional "La Raza". Se diagnosticaron 86 pacientes, de los cuales, dominó el sexo masculino con 49 casos (57%), el femenino con 37 casos (43%); el rango de edad osciló entre los 2/12 y 15 años, con una media de 7.4 años para este grupo. Respecto al tipo de leucemia desarrollada, tuvo prioridad la LLA, con 72 pacientes (83.7%) de estos ocupó el primer lugar LLA L1 con 66.6% y

posteriormente L2 y L3, con 32 y 1.4% respectivamente. LMA en segundo lugar con 12 pacientes y equivalente al 14%, con predominio de M3 y M4. La LGC (leucemia granulocítica crónica) en último lugar con 2 casos, para 2.4% (gráfica No. 9).

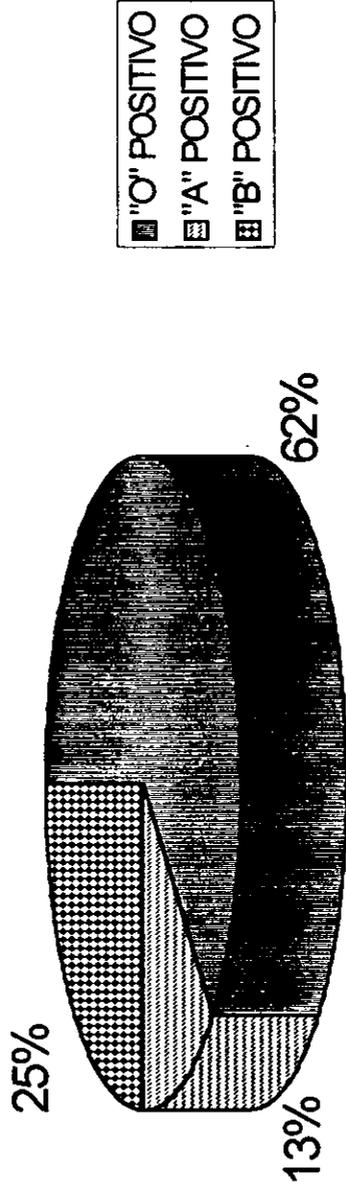
Con respecto al tipo de riesgo observado, dominó el grupo de alto riesgo con 48 pacientes (56%), destacándose en primera instancia la edad en 30 pacientes (34.8%), y en orden decreciente visceromegalia e hiperleucocitosis.

La quimioterapia, contó con mayor participación del protocolo CMR 89 el cual se aplica actualmente a 68 pacientes (79%), posteriormente al latinoamericano con 14% y el restante porcentaje para otros menos usados (gráfica No. 5).

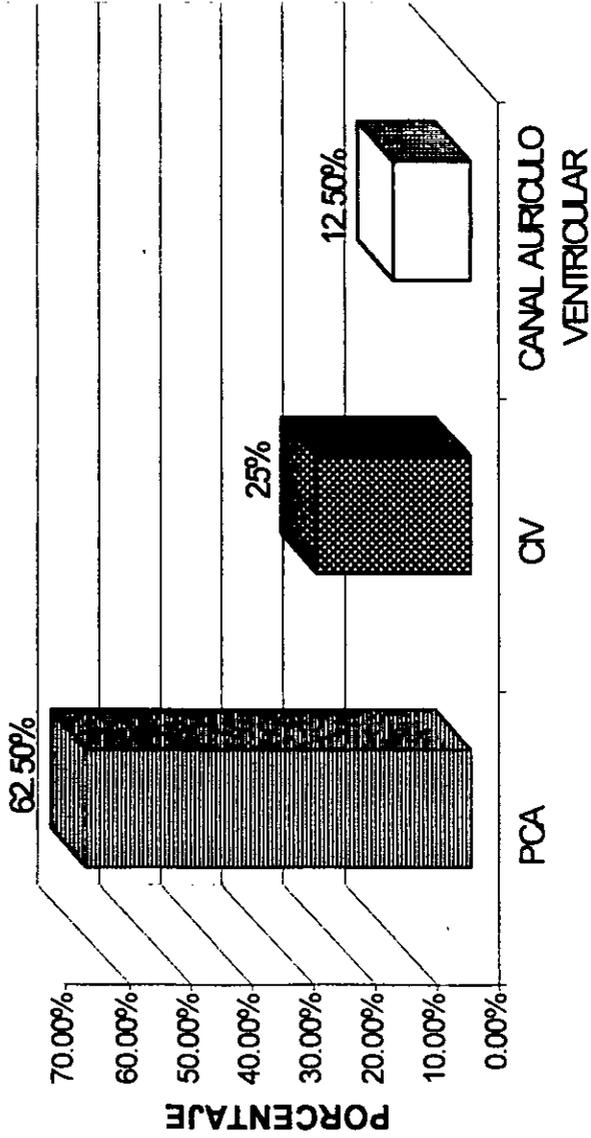
GRAFICA No. 1
DISTRIBUCION POR SEXO



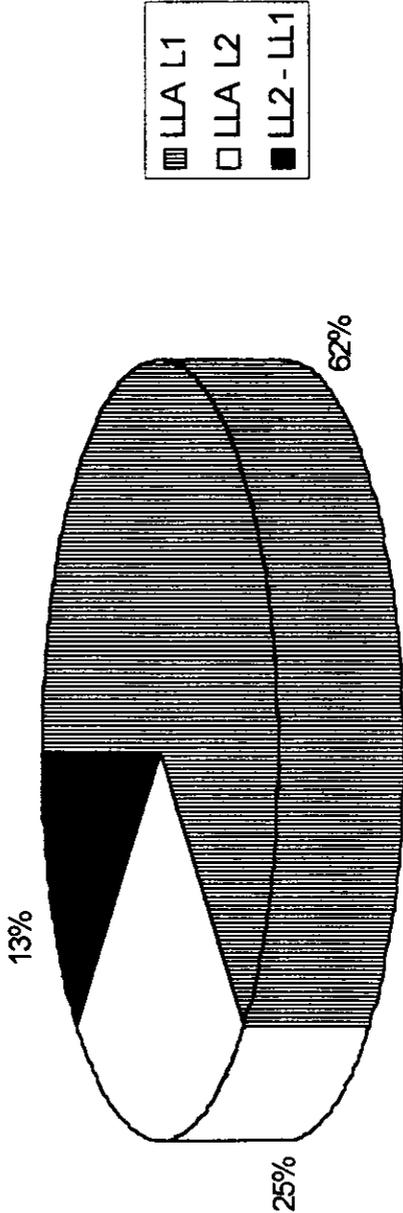
GRAFICA No. 2 HEMOCLASIFICACION GRUPO DE CASOS



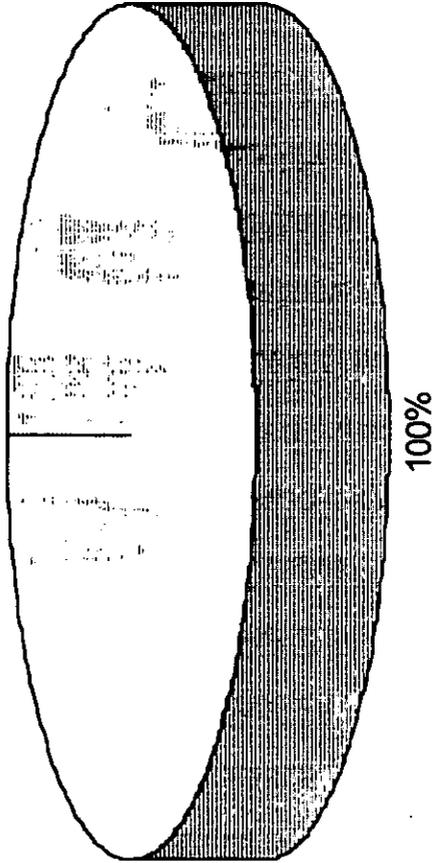
GRAFICA No. 3
MALFORMACIONES ASOCIADAS
(CARDIOPATIAS MAS FRECUENTES)
GRUPO DE CASOS



GRAFICA No. 4
TIPO DE LEUCEMIA
GRUPO DE CASOS

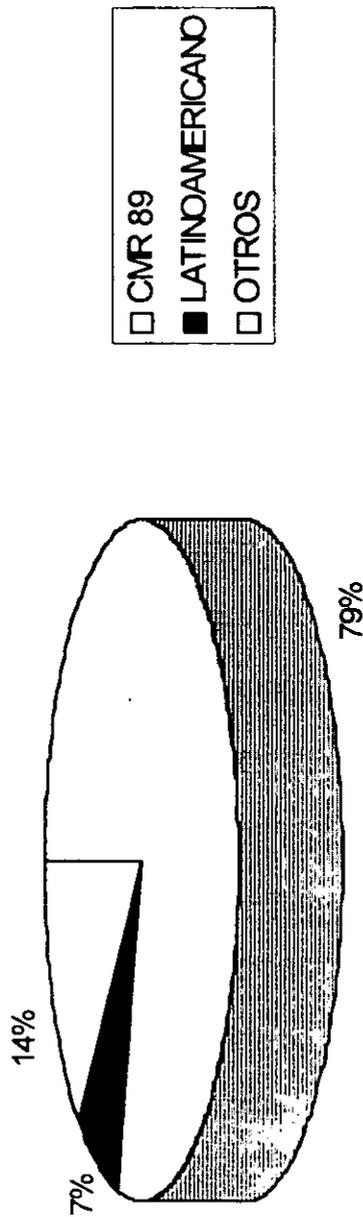


GRAFICA No. 5
TIPO DE PROCOLO EN QUIMIOTERAPIA
GRUPO DE CASOS

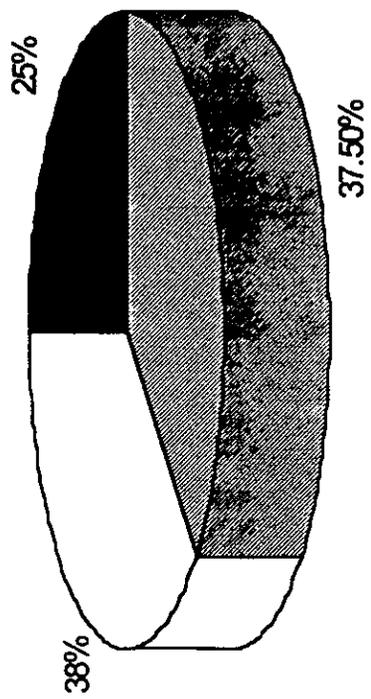


CMR 89

GRAFICA No. 5A
TIPO DE PROTOCOLO EN QUIMIOTERAPIA
PACIENTES CON LEUCEMIA

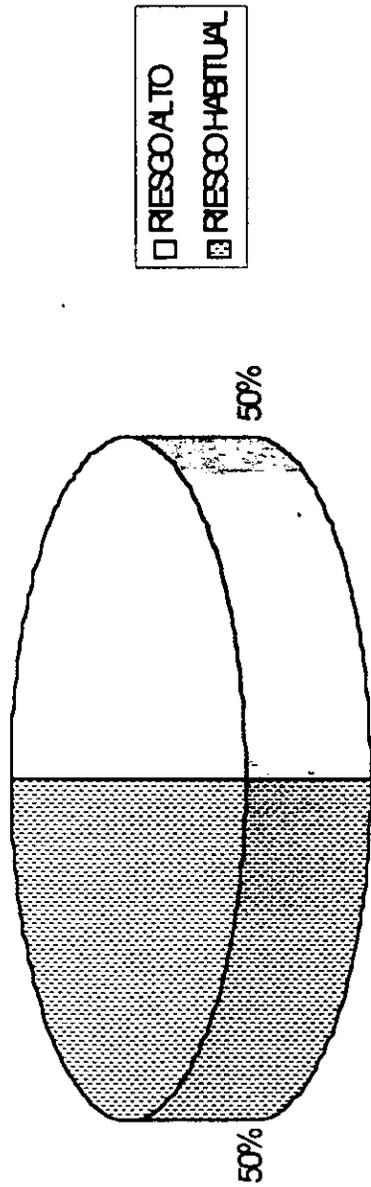


GRAFICA No. 6 EVOLUCION DE PACIENTES DOWN CON LEUCEMIA



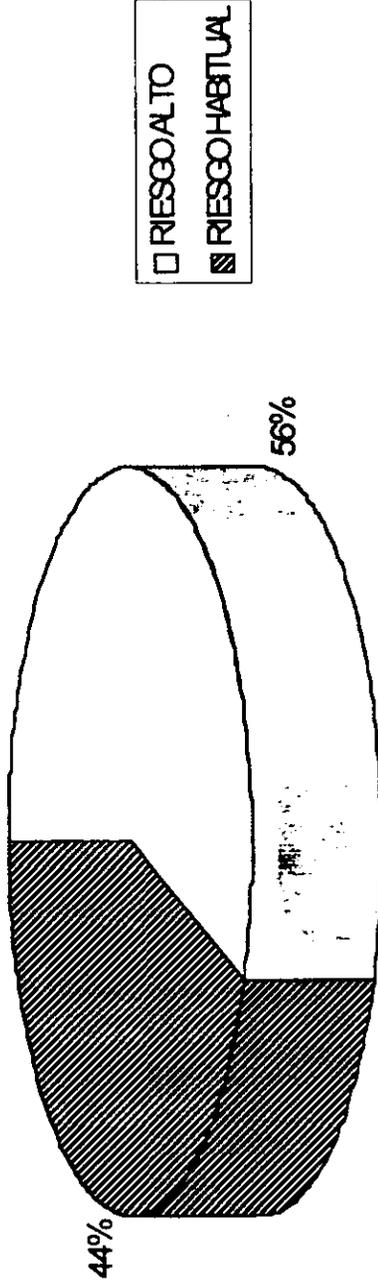
- QUIMOTERAPIA DE MANTENIMIENTO
- ▨ VIGILANCIA
- FALLECIDOS

GRAFICA No. 7
TIPO DE RIESGO DE LEUCEMIA
GRUPO DE CASOS

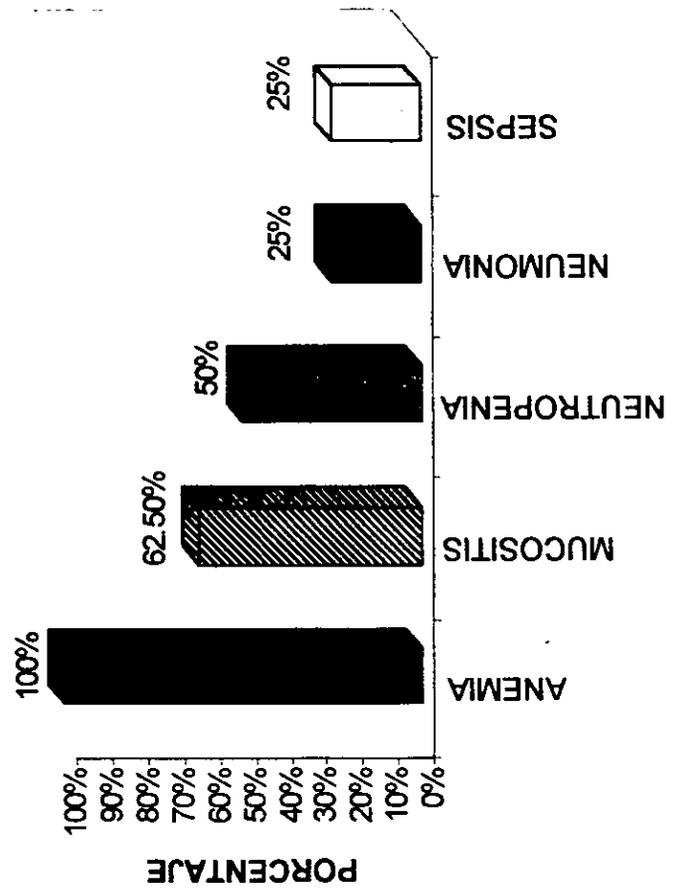


GRAFICA No. 7A

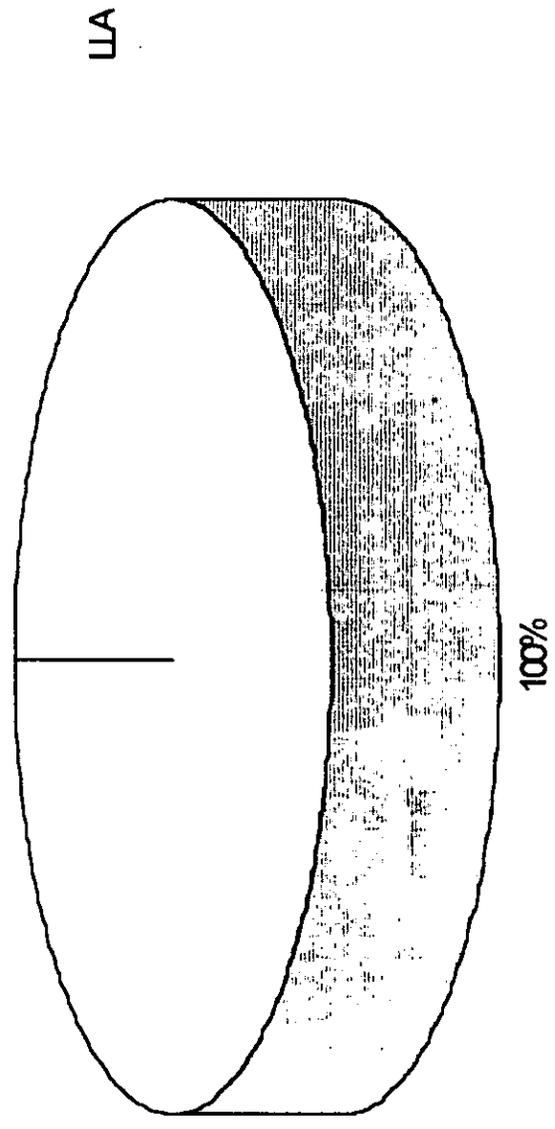
TIPO DE RIESGO DE LEUCEMIA PACIENTES CON LEUCEMIA



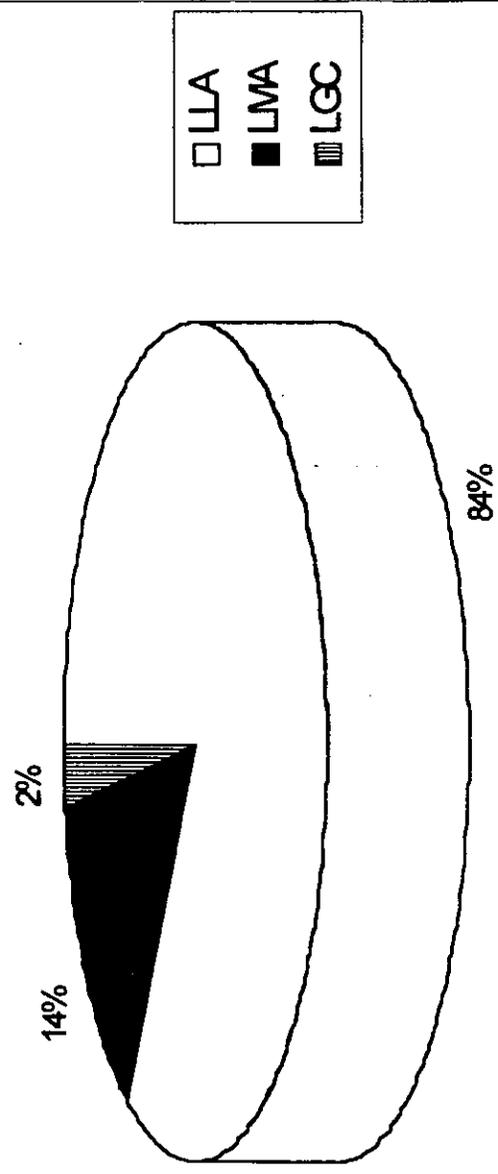
GRAFICA No. 8
COMPLICACIONES MAS FRECUENTES
GRUPO DE CASOS



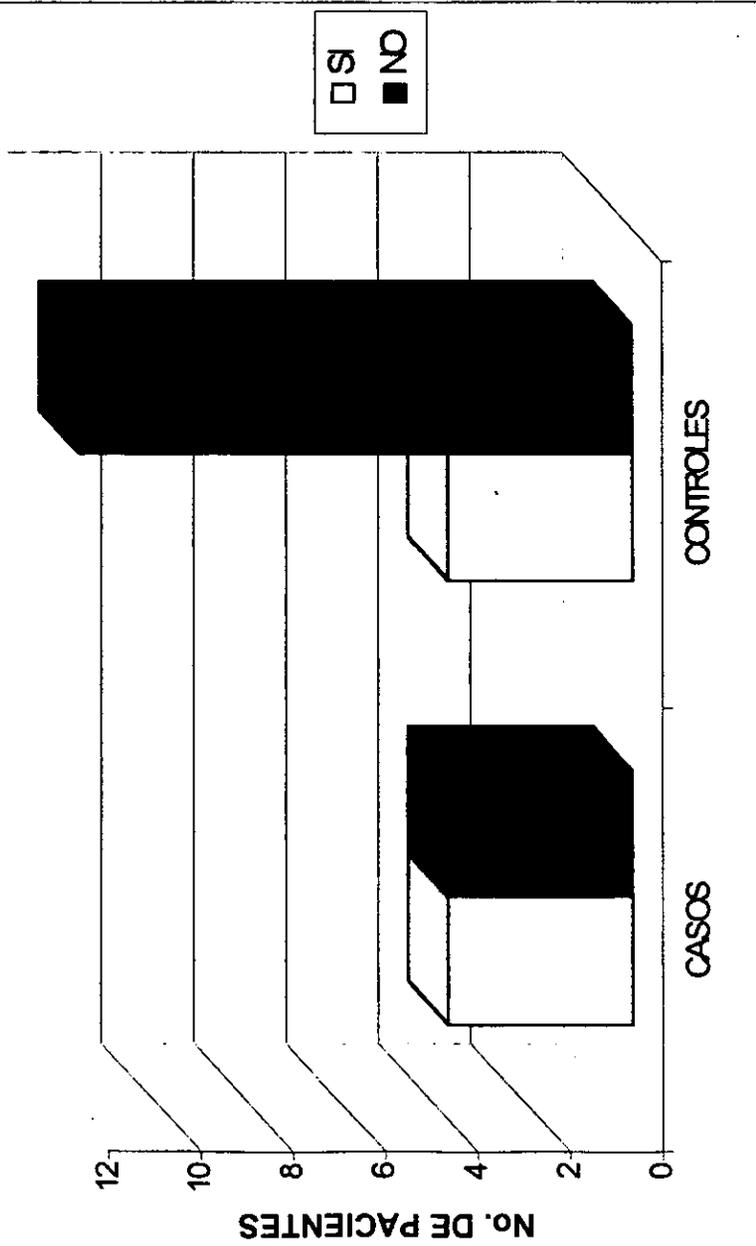
GRAFICA No. 9
TIPO DE LEUCEMIA
GRUPO DE CASOS



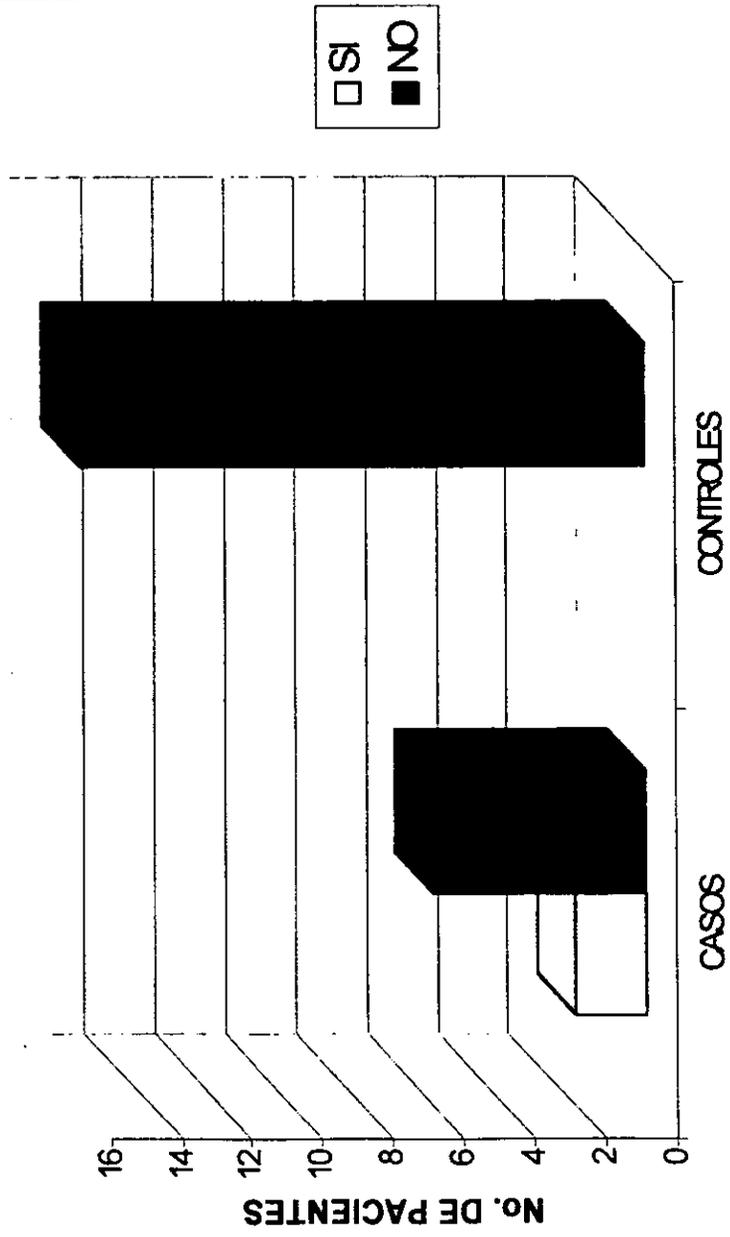
GRAFICA No. 9A
TIPO DE LEUCEMIA
GRUPO DE CONTROLES



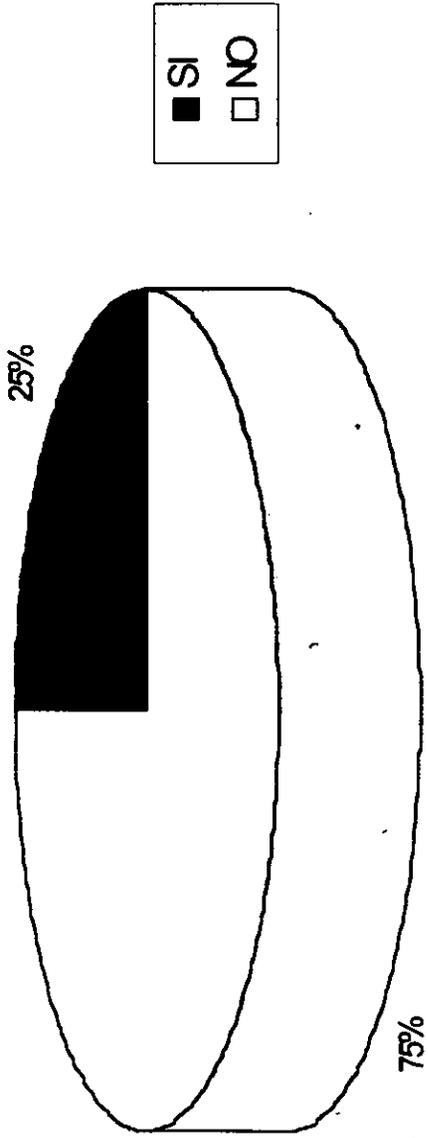
GRAFICA No.10 EDAD MATERNA MAYOR DE 36 AÑOS



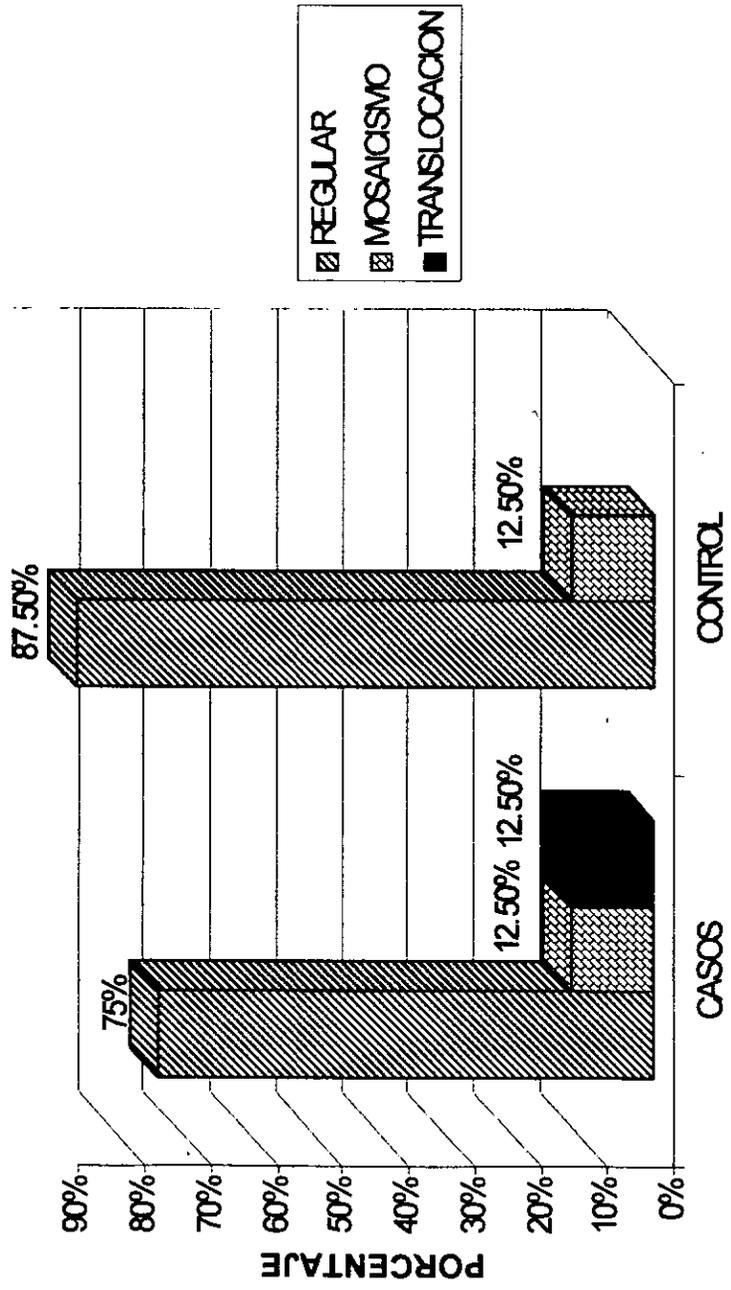
GRAFICA No. 11
EDAD PATERNA MAYOR DE 40 AÑOS



GRAFICA No. 12
EXPOSICION A TOXICOS Y/O RADIACION
EN GRUPOS DE CASOS Y CONTROLES



GRAFICA No. 13 DETERMINACION DE CARIOTIPO



DISCUSION

A pesar de la carga genética e inestabilidad cromosómica propios de la trisomía 21, se investigaron otros factores que pudieran participar en el desarrollo de leucemia. Para poder efectuar el presente estudio se manejaron dos grupos (casos y controles), tomado como base pacientes diagnosticados y tratados en el Hospital General Centro Médico "La Raza", utilizándose la prueba de Momios (OR) que mide factor de riesgo asociado en un grupo, en este caso el de pacientes con Down y leucemia.

El estudio se realizó durante aproximadamente un año, de donde se intentó captar un buen número de pacientes para el grupo de "casos", sin embargo dicha población en nuestro hospital no se acercó al número ideal, pese a ser un centro de 3er. nivel y por tanto de concentración.

CONCLUSIONES

1. De los siguientes factores de riesgo: edad materna (gráfica No. 10), sexo de los pacientes, enfermedades hemato-oncológicas y gestación de alto riesgo, se pudo calcular tanto OR como IC, sin embargo el resultado no fue significativo.
2. En otros factores de riesgo como edad paterna (gráfica No.11), exposición a tóxicos y/o radiación (gráfica No. 12) e ingesta de medicamentos por la madre durante la gestación, consanguinidad, hipoxia perinatal, bajo peso al nacer y multiparidad, no se pudo calcular OR ni IC.
3. Respecto al cariotipo destacó la trisomía 21 "regular" que podría ser en un momento dado un posible factor de riesgo para desarrollar LLA, sin embargo el OR e IC reportados no fueron significativos (gráfica No. 13).
4. Aunque se contempló el grupo y RH sanguíneo, también como posible factor de riesgo no se pudo aplicar la razón de Momios (OR), ya que en el grupo "control" éste no se reportó en todos los casos.
5. En cuanto a la evolución de los pacientes, actualmente dos de ellos con edad similar (12 años), se encuentran bajo quimioterapia en fase de mantenimiento desde hace 18 y 24 meses respectivamente. En vigilancia 3 adolescentes (de 15, 15 y 12 años) desde hace 10 años, 18 meses y 9 años en su orden, cursando asintomáticos. Finalmente 3 fallecidos entre los que cuenta un preescolar de 2 años de edad al

primer mes de iniciado el tratamiento (fase de inducción a la remisión). Otro preescolar de 5 y un escolar de 11 años, a los cuatro y 16 meses de iniciado el tratamiento en cada caso (fase de reinducción a la remisión).

6. Dado que el número de pacientes contemplados en el grupo de "casos", no fue suficiente, sugerimos se retome en un futuro la presente investigación para que se realice un estudio de tipo multicéntrico
7. El tipo de leucemia que dominó en ambos grupos fue la LLA.
8. Se concluye que se presenta un caso de síndrome de Down con leucemia por cada 1,162 de leucemia pura (8 casos por 9,302 leucemias)

BIBLIOGRAFÍA

1. Hervé Avet – Louseau, Françoise M. and Harousseau J. Clonal Hematologic Disorders in Down Syndrome. *Journal of Pediatric Hematology Oncology*. 1995; 17: 19-24.
2. Guizar J.J., Vázquez. Aberraciones cromosómicas de los autosomas en: *Manual Moderno, genética Clínica*. 1988. 295-296.
3. Jasso G.L.. La genética y el Síndrome de Down en: *Editorial El Manual Moderno S.A. de C.V.. El Niño Down*. 1991: 23-42.
4. Rubin G.M., Mick R. and Johnson Fl. Bone marrow transplantation for treatment of haematological disorders en Down's Syndrome: toxicity and outcome. *Bone marrow Trasplantation*. 1996; 18: 533-544.
5. Sawyer J.R., Roloson G.J., Head D.R. and Becton D. Karyotype Evolution in a Patient with Down Syndrome and Acute Leukemia Following a Congenital Leukemoid Reaction. *Medical and Pediatric Oncology*. 1994; 22: 404-409.
6. Rogan P., Close P., Blouin J.L., Seip J.R., Gannutz J., Ladda R.L.; et al. Duplication and Loss of Chromosome 21 in two Children with Down Syndrome and Acute Leukemia. *American Journal of Medical Genetics*. 1995; 59: 174-181.
7. Etsuro Ito, Kasai M., Hayashi Y., Yoki T., Aria K., Yokoyama S.; et al. Expresión of erythroid-specific genes in acute megakaryoblastic leukemia and transient myeloproliferative disorder in Down's Syndrome. *British Journal of Haematology*. 1995; 90: 607-614.
8. Brissete M., Duval-Arnould B.J., Gordon B.G. and Cotelingam J.D. Acute Megakaryoblastic Leukemia Following Transient Myeloproliferative Disorder in a Patient without Down Syndrome. *American Journal of Hematology*. 1994; 47: 316-319.
9. Weinberg A.G., Schiller G., Windmiller J.. Neonatal Leukemoid Reaction: An Isolated Manifestation of Trisomy 21. *AJDG*. 1982;136: 310.
10. Lie S.D., Jonmundson G., Mellander J., Siimes M.A., Yssing M. and Gustafson G. A Population-based study of 272 children with acute myeloide leukemia treated on two consecutive protocols with different intensity: best outcome in Girls, Infants and Children with Down's Syndrome. *British Journal of hematology*. 1996; 94: 82-88.