



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA**

**TITULO
SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO Y LIBRE DE ENFERMEDAD
DE UNA COHORTE DE PACIENTES PEDIATRICOS CON
LEUCEMIA AGUDA ASOCIADA A SINDROME DE DOWN**

**TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TITULO
PARA LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA**

**PRESENTA:
DRA. DAPHNE MENDEZ MONTOYA
RESIDENTE DE PEDIATRIA DE TERCER AÑO**

**ASESOR:
DR. OCTAVIO MARTINEZ VILLEGAS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA**



CIUDAD DE MÉXICO, 2018



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.

Agradecimientos

En primer lugar agradezco a Dios, por brindarme la oportunidad de desempeñar esta hermosa profesión y permitirme cursar mi especialidad de pediatría en este excelente hospital, el Centro médico Nacional La Raza, en donde se me han transmitido valiosos conocimientos. Así mismo agradezco a Dios por la vida sana y llena de bendiciones que se me ha otorgado.

Agradezco a mis padres Dimas y Alba, por su amor y apoyo incondicional y por siempre alentarme a alcanzar mis metas. A mi hermana Itzel, por recordarme siempre que la familia es lo más importante. A mi asesor de tesis Octavio, por su paciencia y gran apoyo durante el desarrollo del estudio. A mis profesores, por su ejemplo y enseñanza. Así como a mis pacientitos, que me han permitido aprender día a día para llegar a ser una mejor Pediatra.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA CENTRO
MEDICO NACIONAL "LA RAZA".**

M.C.MARIA TERESA RAMOS CERVANTES

**DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
U.M.A.E HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
C.M.N LA RAZA**

M.C. SILVIA GRACIELA MOYSEN RAMIREZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA

MÉDICA

**U.M.A.E HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
C.M.N LA RAZA**

DRA LAURA EUGENIA ESPINOZA HERNÁNDEZ

**MEDICO A CARGO DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA
U.M.A.E HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
C.M.N LA RAZA**

DR. OCTAVIO MARTINEZ VILLEGAS

**MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA
U.M.A.E HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
C.M.N LA RAZA**

DRA. DAPHNE MENDEZ MONTOYA

**MEDICO RESIDENTE DE TERCER AÑO DE PEDIATRÍA
U.M.A.E HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
C.M.N LA RAZA**

INDICE

Contenido

RESUMEN GENERAL	1
Marco Teórico.	2
Planteamiento del Problema.	7
Justificación.	8
Objetivos.....	8
Material y Métodos.....	9
Aspectos Éticos.	9
Recursos, Financiamiento y Factibilidad.	10
Aspectos de Bioseguridad.	10
Resultados.....	11
Discusión.	17
Conclusiones.....	18
ANEXOS	19
Bibliografía.	20

RESUMEN GENERAL

Título: Supervivencia Libre de evento y libre de enfermedad de una cohorte de pacientes pediátricos con leucemia aguda asociada a Síndrome de Down

Autores: Martínez-Villegas o, Méndez Montoya D.

Introducción: El Síndrome de Down es una de las alteraciones cromosómicas más frecuentes con una incidencia de 1 en por cada 700 nacidos vivos en México; es causado por una trisomía en el cromosoma. Está bien descrito el mayor riesgo para el desarrollo de neoplasias malignas, presentan una clara predisposición para el desarrollo de leucemia en edades tempranas, estimándose de 40 a 150 veces más riesgo para el desarrollo de leucemia linfocítica aguda (LLA) y leucemia mieloide aguda (LMA) respectivamente. El tratamiento de los pacientes con leucemia aguda asociada a SD (LASD) difiere de los pacientes sin SD, ya que este grupo de pacientes tiene características especiales dadas principalmente por el cromosoma 21 extra que tienen; debido a esto tienen de 3 a 10 veces más riesgo de muerte debida a infecciones durante la terapia citotóxica y hasta el 30% de riesgo para desarrollar sepsis grave comparada con niños sin SD, además pueden tener otras comorbilidades (cardiopatía, nefropatía, hipotiroidismo) que pueden limitar o contraindicar el uso de algunos medicamentos citotóxicos por sus efectos adversos. En el caso de LLSD se utiliza generalmente terapia estándar, sin embargo la toxicidad a los medicamentos empleados que presenta este grupo continúa siendo todo un reto. En la revisión de los últimos 10 años de diferentes grupos oncológicos, en por lo menos seis de ellos se concluye que tienen un peor pronóstico. Los pacientes con LMSD tienen una supervivencia libre de evento (SLE) favorable, pero también es bien conocido el incremento en la morbilidad y mortalidad relacionada con el tratamiento, relacionada con la toxicidad a los quimioterápicos.

Objetivo: Conocer la supervivencia libre de evento y libre de enfermedad de una cohorte de pacientes pediátricos con leucemia aguda asociada a Síndrome de Down tratados con protocolos de quimioterapia vigentes en nuestro servicio.

Material y métodos: Estudio Descriptivo, retrospectivo, longitudinal y retrolectivo. Se incluyeron pacientes de 0 a 15 años 6 meses de edad registrados con el diagnóstico de leucemia aguda linfocítica/mieloide con Síndrome de Down del servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General del CMN "La Raza" del periodo comprendido del 01 de enero del 2005 a 31 de Diciembre de 2015. Para el análisis Estadístico se utilizarán medidas de tendencia central. Para la comparación entre grupos se utilizará para variables paramétricas T-student, para las no paramétricas U de Mann Whitney, para tres o más grupos Anova y Kruskal Wallis. Para comparar grupos de variables categóricas Chi-cuadrada. Curva de supervivencia por Kaplan-Meier. Análisis multivariado por Long-rank y Cox.

Resultados: Se identificaron 25 casos con leucemia aguda asociada a Síndrome de Down, 3 se excluyeron por falta de expediente clínico; 12 fueron hombres y diez mujeres. La edad promedio al diagnóstico fue de 5 años. Todos los pacientes lograron remisión completa al término de la inducción. Tres pacientes presentaron recaída temprana a médula ósea todos de estirpe linfocítica. Los principales efectos adversos reportados por quimioterapia fueron: fiebre y neutropenia, colitis neutropénica, mucositis y pancreatitis. La SLE global fue de 64% con tiempo de seguimiento por 10 años.

Conclusiones: La supervivencia global fue menor a la reportada en la literatura internacional.

Marco Teórico.

El Síndrome de Down (SD) es una de las alteraciones cromosómicas más frecuentes con una incidencia de 1 en por cada 700 nacidos vivos en México; es causado por una trisomía en el cromosoma 21 (Hsa21) y está asociado con graves comorbilidades incluyendo defectos cardiacos, alteraciones del desarrollo, endocrinopatías, enfermedades oftalmológicas, discapacidad intelectual y alteraciones hematológicas.

Está bien descrito el mayor riesgo para el desarrollo de neoplasias malignas (1), presentan una clara predisposición para el desarrollo de leucemia en edades tempranas, estimándose de 40 a 150 veces más riesgo para el desarrollo de leucemia linfocítica aguda (LLA) y leucemia mieloide aguda (LMA) respectivamente; sin embargo, respecto a la incidencia de tumores sólidos es baja comparada con los pacientes sin Síndrome de Down en todos los grupos de edad (2, 3) esta disminución se debe al incremento sérico de la endostatina inhibidora de la angiogénesis (4). Este claro incremento en el riesgo para el desarrollo de leucemia se debe a desequilibrios de los genes localizados en el cromosoma 21 y en sus vías bioquímicas celulares que ocurren desde la hematopoyesis fetal (5).

Aproximadamente el 10% de los niños con SD (6) desarrollan una clona leucémica originada de precursores mieloides en el hígado fetal caracterizada por mutaciones somáticas en el gen que codifica para la transcripción del factor de proliferación hematopoyética GATA1 localizado en el cromosoma X; estas mutaciones originan una proteína trunca llamada GATA1short o GATA1s (7, 8), dando origen al trastorno mieloproliferativo transitorio (TMT); aproximadamente el 20% de los niños que presentaron TMT desarrollan leucemia mieloide del síndrome de Down (LMSD) usualmente con inicio antes de los 5 años (9). Los estudios del TMT y LMSD han permitido entender la progresión de la leucemogénesis entre estas dos entidades, sin embargo se desconocen los factores genéticos que interactúan para favorecer la progresión (10, 11). Por otra parte los niños con SD también tienen mayor predisposición para el desarrollo leucemia linfoblástica aguda (LLA) la cual no está asociada a una fase preleucémica. Tanto la LMA como la LLA en los pacientes con SD son biológicamente distintas comparadas con los pacientes sin SD, además el comportamiento clínico y respuesta al tratamiento es diferente (12-15).

Se han identificado anomalías en la hematopoyesis en sangre fetal, médula ósea e hígado en pacientes con SD; dentro de los cambios que se han descrito son: incremento en los progenitores megacariocíticos–eritrocíticos en el hígado fetal, dismegacariopoyesis y diseritropoyesis en sangre periférica, pero no en médula ósea (5). En la primera semana de vida, existen cambios característicos en la sangre periférica de los niños con SD: neutrofilia (80%), trombocitopenia (66%), policitemia (33%); anemia + neutropenia + trombocitosis (<1%) (16). Después de la primera semana de vida y durante el primer año los principales cambios hematológicos que se reportan en sangre periférica son: macrocitosis y trombocitosis (17). También se han estudiado los niveles de linfocitos B y T en los pacientes con SD observando que existe un incremento de forma paulatina de los linfocitos T a través del tiempo, sin embargo los niveles de los linfocitos B están disminuidos considerablemente comparados con los pacientes sin SD (18).

Leucemia Aguda Linfoide y Síndrome de Down.

La leucemia aguda linfoide en los pacientes con SD tiene mayor incidencia entre los 2 a 5 años de edad, siendo más frecuente, la mayoría de los casos se diagnostican entre los 2 y 3 años de edad; así mismo la incidencia va disminuyendo conforme incrementa la edad siendo muy poco común en los pacientes mayores de 10 años de edad (19). Curiosamente muchos grupos cooperativos de estudio reportan ausencia de casos en los pacientes menores de 1 año de edad, esta aparente protección para el desarrollo de leucemia linfoide aguda es desconocida (12, 20-22). Existen notables diferencias en cuanto al pronóstico de los pacientes con LLASD. Las LLA con inmunofenotipo T son neoplasias muy agresivas que derivan de precursores T, en los pacientes con SD tiene una incidencia baja (23). Se reporta baja frecuencia en las alteraciones citogenéticas comunes de buen pronóstico como: cariotipo con hiperdiploidias, la proteína de fusión *ETV6-RUNX1* t(12;21); y de mal pronóstico: t(9;22)(q34;q11) (gen de fusión *BCR/ABL*), rearrreglos en el MLL y t(1;19)(gen de fusión *TCF3-PBX1*) (21, 23-25).

Se ha propuesto que la LLA en la edad pediátrica resulta de por lo menos dos mutaciones genéticas o eventos independientes y subsecuentes (26) modelo de leucemogénesis se le conoce como “two hit” o doble golpe, se refiere a la presencia de una

clona preleucémica que se desarrolla in utero durante la expansión de los precursores de células B creando un estado preleucémico, considerándose este el primer hit; y una segunda mutación ocurriría posterior al nacimiento como resultado de exposiciones ambientales a sustancias, infecciones o susceptibilidad genética (27, 28). Tomando en cuenta este modelo para el desarrollo de la LLASD es posible que el primer hit sea la copia extra del cromosoma 21. Estudios realizados en fetos humanos con SD en edades gestacionales tempranas muestran incremento en los compartimientos eritroide y megacariocítico (7), además de cambios en la linfopoyesis en ausencia de mutaciones adicionales, sugiriendo que la hematopoyesis anormal fetal es generada por la presencia de la copia extra del cromosoma 21 (7, 29, 30).

Leucemia Mieloide Aguda y Síndrome de Down.

Para el desarrollo de la LMA el evento inicial ocurre con la perturbación de la hematopoyesis fetal por la misma Hsa21, posiblemente los primeros cambios que se detectan y culminan en el desarrollo de LMA tiene lugar en la hematopoyesis hepática fetal basándose en la aparición de células que albergan mutaciones adquiridas en el gen que codifica para el factor de transcripción de hematopoyesis GATA1 (31) aproximadamente un 10% de los recién nacidos con SD presentan blastos en sangre periférica que expresan marcadores eritroides, mieloides y megacariocíticos fenómeno llamado de diferentes maneras: leucemia transitoria (32), desorden mieloproliferativo transitorio (33) y mielopoyesis transitoria anormal (30). La mayoría de los casos (43 – 68%) que desarrollan este fenómeno transitorio se resuelve espontáneamente sin secuelas a largo plazo, otra proporción de pacientes (13 – 33%) adquieren mutaciones adicionales y desarrollará leucemia mieloide aguda y solamente un 10 a 20% terminan en una muerte temprana (34).

Tratamiento de la Leucemia Aguda asociada de Síndrome de Down.

El tratamiento de los pacientes con leucemia aguda asociada a SD (LASD) difiere de los pacientes sin SD, ya que este grupo de pacientes tiene características especiales dadas principalmente por el cromosoma 21 extra que tienen; una característica fundamental que tiene impacto sobre el pronóstico del paciente es la inmunodeficiencia debida a varios factores: hipoplasia de timo (35), disminución en la quimotaxis y fagocitosis (36), disminución de subclases de inmunoglobulina, disgamaglobulinemia y disminución en la

expansión clonal de linfocitos T y B (35, 37); debido a esto tienen de 3 a 10 veces más riesgo de muerte debida a infecciones durante la terapia citotóxica (20) y hasta el 30% de riesgo para desarrollar sepsis grave comparada con niños sin SD (38), además pueden tener otras comorbilidades (cardiopatía, nefropatía, hipotiroidismo) que pueden limitar o contraindicar el uso de algunos medicamentos citotóxicos por sus efectos adversos.

Respecto a los medicamentos que forman parte de la quimioterapia, son especialmente sensibles a algunos de ellos, ocasionando en algunas ocasiones mieloablación incrementando el riesgo de hemorragia y/o sepsis; por lo tanto, los regímenes de quimioterapia son adaptados para los pacientes SD. En la LMA uno de los principales medicamentos que se emplean es la Citarabina, un antimetabolito que inhibe la proliferación de células que se encuentran en la fase S del ciclo celular; los pacientes con SD tienen niveles disminuidos de la deaminasa de citidina consecuencia de mutaciones en el gen GATA1 (39) provocando una disminución en su metabolismo incrementando así su toxicidad.

En la LLA un medicamento fundamental dentro de toda la terapia es el metotrexato. Está bien documentado que los pacientes con SD existe incremento de los efectos tóxicos causados por este medicamento antileucémico debido a la deficiencia funcional de folatos secundario al incremento en la función de la sintasa- β de cistatoína provocando la acumulación de 5-metiltetrahidrofolato, bloqueando el ciclo de la metionina al quitar la homocisteína (40) impidiendo así la síntesis de tetrahidrofolato, la forma metabólicamente activa del folato.

Los pacientes con LMSD tienen una supervivencia libre de evento (SLE) favorable, pero también es bien conocido el incremento en la morbilidad y mortalidad relacionada con el tratamiento (41, 42), relacionada con la toxicidad a los quimioterápicos, especialmente a la Citarabina (ARA-C) y Daunorrubicina (DNR), lo que ha dado la pauta para crear protocolos de quimioterapia con dosis reducidas de estos medicamentos para mejorar el pronóstico reduciendo la toxicidad, sin embargo estos ajustes no mejoran el pronóstico ni la supervivencia libre de evento. El Children's Oncology Group (COG) en su estudio AAML0431 que consiste en 4 ciclos de inducción y 2 de intensificación basado en el estudio previo COG A2971 con algunas modificaciones: la dosis alta de ARA-C se administró en la segunda inducción en lugar de la intensificación, 1 de las 4 DNR que contenían los ciclos de inducción se eliminó; con este estudio reportaron una SLE a 5 años

89.9% y la supervivencia global (SG) del 93.0%, concluyeron: 1) el uso temprano de ARA-C mejora la SLE y SG; 2) la reducción del 25% en la dosis de DNR no mejora el pronóstico en los pacientes con LMSD (41). En otro estudio multicéntrico, prospectivo, no aleatorizado realizados por los grupos: Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO), Dutch Childhood Oncology Group (DCOG) y Acute Myeloid Leukemia-Berlin-Frankfurt-Münster (AML-BFM) en donde se redujo la intensidad disminuyendo la dosis acumulativa de Etopósido (VP-16) de 950 a 450 mg/m², disminuyendo la profilaxis a SNC y omitiendo el mantenimiento; compararon sus resultados con el brazo del protocolo histórico de intensidad reducida para la LMSD del grupo BFM-98. Reportaron una SG a 5 años de 89% ± 3% vs 90% ± 4%, una SLE de 87% ± 3% vs 89% ± 4%, estos resultados no mostraron diferencia significativa entre los grupos comparados, demostrando que la reducción en la intensidad no mejora el pronóstico y la supervivencia libre de enfermedad (42).

En el caso de LLSL se utiliza generalmente terapia estándar, sin embargo la toxicidad a los medicamentos empleados que presenta este grupo continúa siendo todo un reto. En la revisión de los últimos 10 años de diferentes grupos oncológicos, en por lo menos seis de ellos se concluye que tienen un peor pronóstico (43). El estudio Ponte di Lengo el cual incluye 16 protocolos internacionales reporta una incidencia acumulada de recaídas a 8 años mayor (26 ±2%) comparada con los reportes de los grupos Dutch Child Oncology Group y los BFM los cuales reportan 15 ±1%; este incremento en las recaídas se le atribuye a la reducción de las dosis a los medicamentos; además reportan una incidencia a 2 años de muerte relacionada a tratamiento de 7 ±1% vs 2 ±1%. Hacen referencia al incremento en la mortalidad en todas las fases de tratamiento, incluyendo el mantenimiento el cual es poco común en los pacientes sin SD.

Los estudios de la Nordic Society of Oncology (ALL92 y ALL2000) reportan una SLE pobre, atribuyéndosela a la falta de adherencia al Protocolo por los Médicos y a la disminución de la dosis de metotrexato (MTX) y mercaptopurina (MP). El estudio Ponte di Lengo reportó alta toxicidad al MTX ya conocida ampliamente principalmente a nivel gastrointestinal, por lo que las dosis altas de MTX se eliminaron; otra medida que tomaron otros grupos fue la dosificación de MTX de acuerdo a la concentración en plasma de este antileucémico.

Por otra lado, el estudio del COG el cual tiene un brazo para riesgo bajo y otro de alto riesgo el cual incluye antracíclico, reportó alta mortalidad en los pacientes con SD; esta mortalidad mejoró al optimizar los rescates con ácido folínico en el brazo de bajo riesgo, no así en el de alto riesgo; al respecto el estudio Ponte di Lengo concluyó que la eliminación del antracíclico no mejora el pronóstico (20).

Planteamiento del Problema.

La leucemia aguda es la neoplasia maligna más frecuente en la infancia y la principal causa de muerte. La leucemia linfoblástica aguda es la neoplasia más frecuente en este grupo etareo con mejoras en la supervivencia a largo plazo, reportándose hasta el 85% en países desarrollados; la mortalidad se ha disminuido hasta en un 3% gracias al uso óptimo de quimioterápicos y mejoras en los cuidados de apoyo. Sin embargo, se requiere un mayor conocimiento de la fisiopatología de la leucemia, mecanismos de resistencia de drogas y disposición de drogas en el huésped para mejorar la supervivencia y calidad de vida.

El Síndrome de Down es la alteración cromosómica más frecuente en el mundo, en México se reporta una incidencia de 1 en 700 recién nacidos vivos, en este grupo de pacientes está bien descrito el incremento en el riesgo para el desarrollo de leucemia aguda tanto linfoide como mieloide. Los pacientes con Síndrome de Down son una población con un comportamiento de la enfermedad diferente y con alteraciones citogenéticas diferentes a los pacientes sin esta condición genética; estas variaciones propias a su condición genética provocan que la respuesta a ciertos agentes antileucémicos sea mayor provocando mayor toxicidad disminuyendo la sobrevida.

Algunos grupos oncológicos multicéntricos han propuesto el uso de quimioterapia de intensidad reducida para este grupo de pacientes, sin embargo no se ha demostrado diferencia estadísticamente significativa sobre la supervivencia y el pronóstico a largo plazo. Algunos grupos mostraron mayor incremento en las recaídas en los pacientes a los que se redujo la intensidad de la quimioterapia; por otra parte se reportaron mayor mortalidad relacionada al tratamiento.

En nuestro servicio clínico los pacientes con Síndrome de Down con diagnóstico de leucemia aguda mieloide se tratan con esquema de quimioterapia de intensidad reducida, no así los pacientes con leucemia aguda linfoide. Es por eso que nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la supervivencia libre de enfermedad y libre de evento en los pacientes pediátricos con leucemia aguda asociada a Síndrome de Down?

Justificación.

El cáncer es un tema prioritario en nuestro país y en el mundo debido al incremento en la incidencia global, por sus características y comportamiento tan heterogéneo requiere mayor investigación epidemiológica, clínica y básica. En la población pediátrica mexicana el cáncer más frecuente es la leucemia aguda representando la segunda causa de muerte; la respuesta al tratamiento y mortalidad difiere de lo reportado en los países desarrollados siendo tres veces más elevadas las tasas de recaída tempranas y mortalidad durante el tratamiento.

Consideramos necesario conocer la supervivencia libre de evento y libre de enfermedad en los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda asociada a Síndrome de Down tratados con los esquemas de quimioterapia vigentes en el servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE CMN “La Raza” en los últimos 10 años; esto nos permitirá realizar el análisis de las principales causas de muerte y respuesta al tratamiento, así como ciertas características asociadas en este grupo de pacientes, realizando así modificaciones o ajustes a la terapia con el objetivo de disminuir la mortalidad, mejorar el pronóstico e incrementar la supervivencia libre de evento y libre de enfermedad.

Objetivos.

- Objetivo principal:
 - Conocer la supervivencia libre de evento y libre de enfermedad de una cohorte de pacientes pediátricos con leucemia aguda asociada a Síndrome de Down tratados con protocolos de quimioterapia vigentes en nuestro servicio.
- Objetivos específicos:
 - Conocer las principales causas de muerte en los pacientes con leucemia aguda asociada a Síndrome de Down tratados con protocolos de quimioterapia vigentes en nuestro servicio.
 - Conocer las morbilidades presentes en los pacientes con leucemia aguda asociada a Síndrome de Down.

- Conocer las características clínicas de la leucemia aguda asociada a Síndrome de Down.
- Conocer las características biológicas de la leucemia aguda asociada a Síndrome de Down.

Material y Métodos.

Estudio descriptivo, retrospectivo, longitudinal y retrolectivo, se realizó en el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General del CMN “La Raza” durante el periodo comprendido del 01 de enero del 2005 a 31 de Diciembre de 2015. Se incluyeron pacientes de 0 a 15 años 6 meses de edad registrados con el diagnóstico de leucemia aguda linfoide/mieloide con Síndrome de Down. El análisis estadístico se realizó con programa estadístico SPSS V.20. Para la estadística descriptiva se utilizarán medidas de tendencia central. Para la comparación entre grupos se utilizará para variables paramétricas T-student, para las no paramétricas U de Mann Whitney, para tres o más grupos Anova y Kruskal Wallis. Para comparar grupos de variables categóricas Chi-cuadrada. Curva de supervivencia por Kaplan-Meier. Análisis multivariado por Long-rank y Cox.

El trabajo de investigación es un estudio observacional y la maniobra no se asigna directamente por el investigador ya que es parte del tratamiento actualmente establecido en el servicio para el cual ya se firmó una carta de consentimiento informado previo al inicio del mismo. Se guardará la confidencialidad de la información.

El trabajo de investigación se presentó ante el comité local de investigación de la UMAE Hospital General CMN “La Raza” para lograr obtener el número de registro correspondiente. No requirió financiamiento externo.

Aspectos Éticos.

El presente trabajo de investigación es un estudio observacional y la maniobra no se asigna directamente por el investigador ya que es parte del tratamiento actualmente establecido en el servicio para el cual ya se firmó una carta de consentimiento informado previo al inicio del mismo. Se guardará la confidencialidad de la información.

El trabajo de investigación se presentará ante el comité local de investigación de la UMAE Hospital General CMN “La Raza” para lograr obtener el número de registro correspondiente.

Recursos, Financiamiento y Factibilidad.

El presente estudio de investigación es factible debido a que el servicio de Hematología Pediátrica cuenta con recursos humanos altamente calificados para el diagnóstico y tratamiento de pacientes en la edad pediátrica con Leucemia Aguda, por otra parte debido al tipo y diseño de estudio que se plantea no requiere financiamiento externo.

Aspectos de Bioseguridad.

Durante el presente trabajo de investigación no se manipulan muestras biológicas ni tampoco se tiene contacto directo con el paciente debido a que es un estudio retrospectivo observacional obteniéndose los datos en las fuentes primarias de información del servicio.

Resultados

Durante el periodo de estudio se diagnosticaron 25 casos con LA asociada a Sx de Down; tres casos se excluyeron por expediente incompleto, 22 casos se incluyeron para el análisis de los cuales 12 fueron hombres y diez mujeres. La edad promedio al diagnóstico fue de 5 años, el grupo de edad con mayor número de casos fue el de lactantes, siendo el grupo con menos casos el de adolescentes. La cuenta de leucocitos promedio al diagnóstico fue de 3,638 K/ μ L, con un rango 1,100 K/ μ L a 11,500 K/ μ L. En 18 casos se observaron blastos en sangre periférica, y sólo en 2 casos se encontraron en líquido cefalorraquídeo (Tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas y de laboratorio iniciales de los pacientes con LA asociada Sx de Down.

Caso	Género	Edad (año/meses)	Leucocitos (K/ μ L)	Blastos en Sangre Periférica	Blastos en Líquido Cefalorraquídeo
1	Hombre	5/3	2,400	+	+
2	Hombre	9/5	4300	+	-
3	Hombre	6/1	5,000	+	+
4	Hombre	6/5	1100	-	-
5	Mujer	0/10	2000	+	-
6	Hombre	12/4	5000	+	-
7	Mujer	2/7	1150	-	-
8	Hombre	11/8	3000	+	-
9	Mujer	2/1	7,210	+	-
10	Mujer	2/7	1200	-	-
11	Hombre	1/5	7970	+	-
12	Hombre	5/6	1900	+	-
13	Hombre	2/7	1200	+	-
14	Hombre	6/5	1,900	+	-
15	Mujer	6/8	1155	+	-
16	Mujer	2/3	8800	+	-
17	Mujer	2/8	9800	+	-
18	Mujer	6/4	1150	+	-
19	Hombre	2/3	1200	+	-
20	Mujer	2/5	2900	+	-
21	Mujer	2/1	4900	+	-
22	Hombre	13/0	11,500	-	-

La estirpe linfoide predominó con un total de 16 casos, de acuerdo a la Clasificación del a FAB, 10 casos fueron L1. Respecto a la estirpe mieloide se reportaron dos casos M2, tres casos M6 y un caso M4.

El inmunofenotipo el más frecuente fue el de células Pre-B con 11 casos, con una discrepancia en la morfología e inmunofenotipo reportando un caso de células B-maduras. En la estirpe mieloide cinco casos tuvieron discrepancia entre inmunofenotipo y morfología, el único caso que coincidió fue uno clasificado como M4 (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de la FAB, Inmunofenotipo e histoquímica de los pacientes con LA asociada a Sx de Down.			
CASO	CLASIFICACION FAB	INMUNOFENOTIPO	HISTOQUIMICA
1	LLA L1	Pre – B	MPO -, PAS+, ESTERASA-
2	LLA L2	Pro – B	MPO -, PAS+, ESTERASA-
3	LLA L1	Pro – B	MPO -, PAS+, ESTERASA-
4	LLA L2	Pre – B	MPO -, PAS+, ESTERASA-
5	LLA L1	Pro – B	MPO -, PAS-, ESTERASA-
6	LMA M2	M0	MPO -, PAS+, ESTERASA-
7	LLA L1	B – Madura	MPO -, PAS+, ESTERASA-
8	LLA L2	Pro – B	MPO -, PAS+, ESTERASA-
9	LMA M2	Pro – B	MPO -, PAS+, ESTERASA-
10	LMA M6	M0	MPO -, PAS+, ESTERASA+
11	LMA M4	M4	MPO -, PAS+, ESTERASA-
12	LLA L1	Pre – B	MPO -, PAS+, ESTERASA-
13	LLA L2	Pre – B	MPO -, PAS+, ESTERASA-
14	LLA L1	Pre – B	MPO -, PAS+, ESTERASA-
15	LLA L1	Pre – B	MPO -, PAS+, ESTERASA-
16	LMA M6	M0	MPO +, PAS+, ESTERASA-
17	LMA M6	M0	MPO +, PAS+, ESTERASA-
18	LLA L1	Pre – B	MPO -, PAS+, ESTERASA-
19	LLA L1	Pre – B	MPO -, PAS+, ESTERASA+
20	LLAL1	Pre – B	MPO -, PAS+, ESTERASA-
21	LLAL2	Pre – B	MPO -, PAS+, ESTERASA-
22	LLA L2	Pre – B	MPO -, PAS+, ESTERASA-

MPO: MIELOPEROXIDASA. PAS: ACIDO PERYÓDICO DE SCHIFF

En los 22 pacientes el resultado del cariotipo reportó la presencia de trisomía 21, no se logró recuperar el resultado de biología molecular de ninguno de los pacientes (Tabla 3).

Tabla 3. Cariotipo de los pacientes con LA asociada a Sx de Down.		
Caso	CARIOTIPO	BIOLOGÍA MOLECULAR
1	47, XY +21	-
2	47,XY +21	-
3	47,XY +21	-
4	47,XY +21	-
5	47, XX +21	-
6	47, XY+21	-
7	47,XX+21	-
8	47,XY+21	-
9	47, XX+1	-
10	47,XX+21	-
11	47,XY+21	-
12	47, XY +21	-
13	47, XY +21	-
14	47, XY+21	-
15	47, XX+21	-
16	47, XX +21	-
17	47, XX +21	-
18	47, XX +21	-
19	47,XY+21	-
20	47, XX+21	-
21	47, XX+21	-
22	47, XY+21	-

En cuanto a la quimioterapia administrada, los dieciséis casos con LLA recibieron el esquema de quimioterapia para leucemias linfoides agudas basado en el protocolo del Hospital Dana Farber Consortium Institute, tres casos no alcanzaron remisión completa. Dos de los casos que no alcanzaron remisión completa fallecieron, uno por choque séptico y otro por choque cardiogénico. Los seis casos con LMA recibieron esquema de quimioterapia para leucemias mieloides con modificaciones para pacientes con Sx de Down basado en el protocolo AML-BFM-04, un caso que no alcanzó remisión completa y falleció por choque séptico. Cuatro casos tuvieron recaída a MO, tres de ellos temprana y

uno tardía; los tres casos de recaída temprana recibieron reinducción a la remisión con protocolo NY-II del hospital Sloan Kate Kettering alcanzando remisión completa, el otro no recibió QT (Tabla 4).

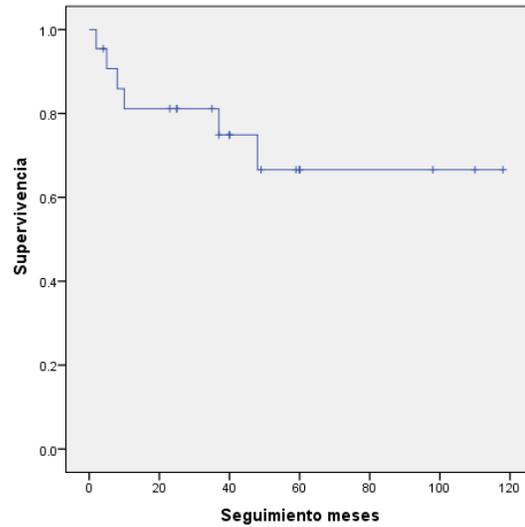
CASO	CLASIFICACION DE LA FAB	PROTOCOLO DE QUIMIOTERAPIA	REMISIÓN COMPLETA	SEGUNDA REINDUCCIÓN	RECAIDA	ESTADO
1	LLA L1	CMR-2002	NO	NO	NO	MUERTE POR CHOQUE CARDIOGÉNICO
2	LLA L2	CMR-2002	SI	NO	NO	VIVO
3	LLA L1	CMR-2002	NO	NO	NO	MUERTE POR CHOQUE SÉPTICO
4	LLA L2	CMR-2002	NO	SÍ, CON NEW YORK II	SI, EN MO	VIVO
5	LMA M2	CMR-2009	SI	NO	NO	VIVO
6	LLA L1	CMR-2002	SI	NO	SI, EN MO	MUERTE POR PROGRESIÓN
7	LLA L1	CMR-2002	SI	NO	NO	VIVO
8	LLA L2	CMR-2002	SI	NO	NO	VIVO
9	LMA M2	CMR-2009	SI	NO	NO	VIVO
10	LMA M6	CMR-2009	SI	NO	NO	VIVO
11	LMA M7	CMR-2009	NO	NO	NO	MUERTE POR CHOQUE SÉPTICO
12	LLA L1	CMR-2002	SI	SÍ, CON NEW YORK II	SI, EN MO	VIVO
13	LLA L2	CMR-2002	SI	NO	NO	VIVO
14	LLA L1	CMR-2002	SI	SÍ, CON NEW YORK II	SI, EN MO	VIVO
15	LLA L1	CMR-2002	SI	NO	NO	VIVO
16	LMA M6	CMR-2009	SI	NO	NO	VIVO
17	LMA M6	CMR-2009	SI	NO	NO	VIVO
18	LLA L1	CMR-2002	SI	NO	NO	VIVO
19	LLA L1	CMR-2002	SI	NO	NO	VIVO
20	LLAL1	CMR-2002	SI	NO	NO	VIVO
21	LLAL2	CMR-2002	SI	NO	NO	VIVO
22	LLA L2	CMR-2002	SI	NO	NO	VIVO

Los principales efectos adversos asociados a quimioterapia durante la inducción a la remisión fueron: fiebre y neutropenia (n=22), colitis neutropénica (n=10), mucositis (n=7) y pancreatitis (n=1) (Tabla 5).

CASO	FIEBRE Y NEUTROPENIA	COLÓN NEUTROPENICO	MUCOSITIS	PANCREATITIS
1	+	+	+	-
2	+	+	+	-
3	+		+	-
4	+	+	-	-
5	+	+	-	-
6	+	+	-	-
7	+	-	+	-
8	+	-	-	-
9	+	-	-	-
10	+	-	--	-
11	+	+	-	-
12	+	+	-	-
13		+	-	-
14	+	+	-	-
15	+	+	-	+
16	+	-	-	-
17	+	-	-	-
18	+	-	-	-
19	+	-	+	-
20	+	-	+	-
21	+	-	+	-
22	+	-	-	-

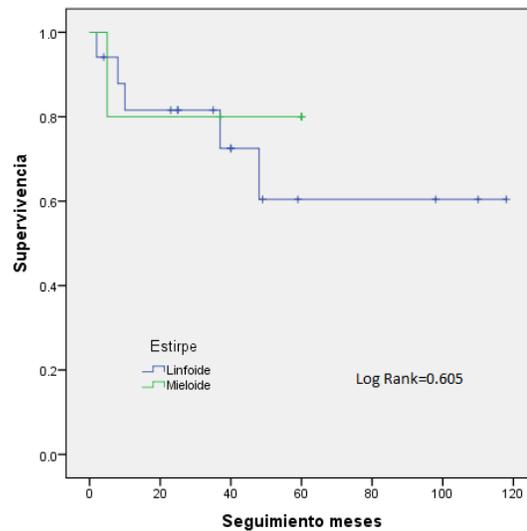
El seguimiento máximo de los pacientes fue de 118 meses y el mínimo fueron 2 meses, con una supervivencia libre de enfermedad (SLE) global de 64% a 10 años (Grafica 1).

Gráfica 1. Supervivencia global.



Al analizar la SLE de acuerdo a la estirpe, la mieloide fue mayor (80%) con un tiempo de seguimiento a 5 años; la linfoide mostró una SLE menor (60%) pero con un tiempo de seguimiento a 10 años, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (Gráfica 2).

Gráfica 2. Supervivencia de acuerdo a estirpe.



Discusión.

El síndrome de Down (SD) o trisomía 21 constitucional, es la aneuploidía humana más frecuente, con una incidencia de uno en cada 700 nacimientos. Cerca de 80 fenotipos clínicos diferentes han sido identificados en las personas con SD. Este síndrome tiene un espectro amplio de anomalías clínicas siendo las más comunes el deterioro cognitivo, las malformaciones cardíacas y la dismorfia craneofacial, por otra parte se ha notado que existen alteraciones en la hematopoyesis como macrocitosis, cuenta anormal de plaquetas y un incremento en la incidencia de trastorno mieloproliferativo transitorio (TMT), leucemia aguda megacarioblástica y leucemia linfoblástica aguda (LLA)¹.

Las características clínicas de presentación de la leucemia en la población con SD son similares, con un pico de incidencia a los 5 años de edad. En lo que respecta al inmunofenotipo, existe un claro predominio de leucemias de precursores de células B, con CD10, CD19 y CD79a positivos. A pesar de esto, existe baja prevalencia de las alteraciones genéticas relacionadas con este inmunofenotipo, como son la presencia de BCR/ABL, TEL/AML1 e hiperdiploidía⁶. En el presente trabajo de investigación hay concordancia con lo reportado en la literatura, predominando el inmunofenotipo de células precursoras B, sin embargo no fue posible determinar la prevalencia de alteraciones genéticas por no contar con dicho reporte en el expediente.

El pronóstico en los niños con SD y LLA es menos favorable que el de la población sin SD, en parte debido al incremento de la toxicidad, que se manifiesta por eventos de mucositis, infecciones y muerte durante los periodos intensos de quimioterapia. Dentro de los casos reportados todos presentaron toxicidad relacionada a la quimioterapia sin embargo ninguno fue causa directa de muerte. La supervivencia libre de evento no se pudo determinar debido a que la fecha de recaída no se encontraba registrada en el expediente. La supervivencia global fue menor a la reportada en la literatura (80 – 90 % a 5 años) posiblemente por el tiempo de seguimiento tan largo.

Conclusiones

- La Supervivencia Global fue menor a la reportada en la literatura.
- La Supervivencia Libre de Evento no se pudo determinar.
- Es necesario un adecuado registro de los datos socio-demográficos, clínicos y de laboratorio para realizar un adecuado análisis de los resultados.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE: _____

NÚMERO DE SEGURIDAD SOCIAL: _____

GÉNERO: F__ M__ EDAD AL DIAGNÓSTICO: _____ FECHA DE DIAGNÓSTICO: _____

CLASIFICACIÓN DE LA FAB: _____ INMUNOFENOTIPO: _____

HISTOQUÍMICAS: _____

CARIOTIPO: _____

BIOLOGIA MOLECULAR: _____

BIOMETRIA HEMÁTICA AL DIAGNÓSTICO: _____

DATOS CLÍNICOS DE INFILTRACIÓN EXTRAMEDULAR:

-IMAGEN _____

-LABORATORIO: _____

FECHA DE INICIO DE TRATAMIENTO: _____ PROTOCOLO DE QUIMIOTERAPIA: _____

RESPUESTA A LA VENTANA DE ESTEROIDE (NOMBRE): _____

PROFILAXIS A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: _____

FECHA DE REMISIÓN COMPLETA: _____ RESPUESTA PARCIAL: _____

SIN RESPUESTA: _____ REINDUCCIÓN A LA REMISIÓN: _____ QUIMIOTERAPIA: _____

_____ ALCANZÓ 2DA REMISIÓN: _____

FECHA DE 2DA REMISIÓN: _____ MANTENIMIENTO O TCPH: _____

_____ FECHA DE RECAÍDA: _____

FECHA DE ULTIMA CONSULTA: _____ SUSPENSIÓN DE QUIMIOTERAPIA: _____

COMORBILIDADES DURANTE LA TERAPIA: _____

CAUSA DE MUERTE: _____

_____ FECHA DE MUERTE: _____

Bibliografia.

1. Lange B. The management of neoplastic disorders of haematopoiesis in children with Down's syndrome. *British journal of haematology*. 2000 Sep;110(3):512-24. PubMed PMID: 10997960.
2. Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet*. 2000 Jan 15;355(9199):165-9. PubMed PMID: 10675114.
3. Yang Q, Rasmussen SA, Friedman JM. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. *Lancet*. 2002 Mar 23;359(9311):1019-25. PubMed PMID: 11937181.
4. Zorick TS, Mustacchi Z, Bando SY, Zatz M, Moreira-Filho CA, Olsen B, et al. High serum endostatin levels in Down syndrome: implications for improved treatment and prevention of solid tumours. *European journal of human genetics : EJHG*. 2001 Nov;9(11):811-4. PubMed PMID: 11781696.
5. Choi JK. Hematopoietic disorders in Down syndrome. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2008 Jan 01;1(5):387-95. PubMed PMID: 18787621. Pubmed Central PMCID: 2480572.
6. Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *Lancet*. 2003 Apr 12;361(9365):1281-9. PubMed PMID: 12699967.
7. Hitzler JK, Zipursky A. Origins of leukaemia in children with Down syndrome. *Nature reviews Cancer*. 2005 Jan;5(1):11-20. PubMed PMID: 15630411.
8. Li Z, Godinho FJ, Klusmann JH, Garriga-Canut M, Yu C, Orkin SH. Developmental stage-selective effect of somatically mutated leukemogenic transcription factor GATA1. *Nature genetics*. 2005 Jun;37(6):613-9. PubMed PMID: 15895080.
9. Massey GV, Zipursky A, Chang MN, Doyle JJ, Nasim S, Taub JW, et al. A prospective study of the natural history of transient leukemia (TL) in neonates with Down syndrome (DS): Children's Oncology Group (COG) study POG-9481. *Blood*. 2006 Jun 15;107(12):4606-13. PubMed PMID: 16469874.
10. Vyas P, Roberts I. Down myeloid disorders: a paradigm for childhood preleukaemia and leukaemia and insights into normal megakaryopoiesis. *Early human development*. 2006 Dec;82(12):767-73. PubMed PMID: 17064858.
11. Vyas P, Crispino JD. Molecular insights into Down syndrome-associated leukemia. *Current opinion in pediatrics*. 2007 Feb;19(1):9-14. PubMed PMID: 17224656.
12. Whitlock JA, Sather HN, Gaynon P, Robison LL, Wells RJ, Trigg M, et al. Clinical characteristics and outcome of children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. *Blood*. 2005 Dec 15;106(13):4043-9. PubMed PMID: 16109782.
13. Bassal M, La MK, Whitlock JA, Sather HN, Heerema NA, Gaynon PS, et al. Lymphoblast biology and outcome among children with Down syndrome and ALL treated on CCG-1952. *Pediatric blood & cancer*. 2005 Jan;44(1):21-8. PubMed PMID: 15368546.
14. Creutzig U, Reinhardt D, Diekamp S, Dworzak M, Stary J, Zimmermann M. AML patients with Down syndrome have a high cure rate with AML-BFM therapy with reduced dose intensity. *Leukemia*. 2005 Aug;19(8):1355-60. PubMed PMID: 15920490.

15. Gamis AS, Woods WG, Alonzo TA, Buxton A, Lange B, Barnard DR, et al. Increased age at diagnosis has a significantly negative effect on outcome in children with Down syndrome and acute myeloid leukemia: a report from the Children's Cancer Group Study 2891. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003 Sep 15;21(18):3415-22. PubMed PMID: 12885836.
16. Henry E, Walker D, Wiedmeier SE, Christensen RD. Hematological abnormalities during the first week of life among neonates with Down syndrome: data from a multihospital healthcare system. *American journal of medical genetics Part A*. 2007 Jan 01;143A(1):42-50. PubMed PMID: 17163522.
17. Kivivuori SM, Rajantie J, Siimes MA. Peripheral blood cell counts in infants with Down's syndrome. *Clinical genetics*. 1996 Jan;49(1):15-9. PubMed PMID: 8721566.
18. Douglas SD. Down syndrome: immunologic and epidemiologic associations-enigmas remain. *The Journal of pediatrics*. 2005 Dec;147(6):723-5. PubMed PMID: 16356417.
19. Howlander N, Noone AM, M. K. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2013. Bethesda: National Cancer Institute, 2015.
20. Buitenkamp TD, Izraeli S, Zimmermann M, Forestier E, Heerema NA, van den Heuvel-Eibrink MM, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood*. 2014 Jan 02;123(1):70-7. PubMed PMID: 24222333. Pubmed Central PMCID: 3879907.
21. Lundin C, Forestier E, Klarskov Andersen M, Autio K, Barbany G, Cavelier L, et al. Clinical and genetic features of pediatric acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome in the Nordic countries. *Journal of hematology & oncology*. 2014 Apr 11;7:32. PubMed PMID: 24726034. Pubmed Central PMCID: 4022076.
22. Arico M, Ziino O, Valsecchi MG, Cazzaniga G, Baronci C, Messina C, et al. Acute lymphoblastic leukemia and Down syndrome: presenting features and treatment outcome in the experience of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). *Cancer*. 2008 Aug 01;113(3):515-21. PubMed PMID: 18521927.
23. Zeller B, Gustafsson G, Forestier E, Abrahamsson J, Clausen N, Heldrup J, et al. Acute leukaemia in children with Down syndrome: a population-based Nordic study. *British journal of haematology*. 2005 Mar;128(6):797-804. PubMed PMID: 15755283.
24. Chessells JM, Harrison G, Richards SM, Bailey CC, Hill FG, Gibson BE, et al. Down's syndrome and acute lymphoblastic leukaemia: clinical features and response to treatment. *Archives of disease in childhood*. 2001 Oct;85(4):321-5. PubMed PMID: 11567943. Pubmed Central PMCID: 1718934.
25. Xavier AC, Taub JW. Acute leukemia in children with Down syndrome. *Haematologica*. 2010 Jul;95(7):1043-5. PubMed PMID: 20595099. Pubmed Central PMCID: 2895024.
26. Forestier E, Izraeli S, Beverloo B, Haas O, Pession A, Michalova K, et al. Cytogenetic features of acute lymphoblastic and myeloid leukemias in pediatric patients with Down syndrome: an iBFM-SG study. *Blood*. 2008 Feb 01;111(3):1575-83. PubMed PMID: 17971484.
27. Greaves M. Childhood leukaemia. *Bmj*. 2002 Feb 02;324(7332):283-7. PubMed PMID: 11823363. Pubmed Central PMCID: 1122200.

28. Mejia-Arangure JM, Fajardo-Gutierrez A, Flores-Aguilar H, Martinez-Garcia MC, Salamanca-Gomez F, Palma-Padilla V, et al. Environmental factors contributing to the development of childhood leukemia in children with Down's syndrome. *Leukemia*. 2003 Sep;17(9):1905-7. PubMed PMID: 12970794.
29. Tunstall-Pedoe O, Roy A, Karadimitris A, de la Fuente J, Fisk NM, Bennett P, et al. Abnormalities in the myeloid progenitor compartment in Down syndrome fetal liver precede acquisition of GATA1 mutations. *Blood*. 2008 Dec 01;112(12):4507-11. PubMed PMID: 18689547.
30. Roberts I, Alford K, Hall G, Juban G, Richmond H, Norton A, et al. GATA1-mutant clones are frequent and often unsuspected in babies with Down syndrome: identification of a population at risk of leukemia. *Blood*. 2013 Dec 05;122(24):3908-17. PubMed PMID: 24021668. Pubmed Central PMCID: 3995281.
31. Taub JW, Mundschau G, Ge Y, Poulik JM, Qureshi F, Jensen T, et al. Prenatal origin of GATA1 mutations may be an initiating step in the development of megakaryocytic leukemia in Down syndrome. *Blood*. 2004 Sep 01;104(5):1588-9. PubMed PMID: 15317736.
32. Zipursky A. Transient leukaemia--a benign form of leukaemia in newborn infants with trisomy 21. *British journal of haematology*. 2003 Mar;120(6):930-8. PubMed PMID: 12648061.
33. Gamis AS, Alonzo TA, Gerbing RB, Hilden JM, Sorrell AD, Sharma M, et al. Natural history of transient myeloproliferative disorder clinically diagnosed in Down syndrome neonates: a report from the Children's Oncology Group Study A2971. *Blood*. 2011 Dec 22;118(26):6752-9; quiz 996. PubMed PMID: 21849481. Pubmed Central PMCID: 3245202.
34. Seewald L, Taub JW, Maloney KW, ERB M. Acute Leukemias in Children with Down Syndrome *Molecular Genetics and Metabolism*. 2012;107:6.
35. Kusters MA, Verstegen RH, Gemen EF, de Vries E. Intrinsic defect of the immune system in children with Down syndrome: a review. *Clinical and experimental immunology*. 2009 May;156(2):189-93. PubMed PMID: 19250275. Pubmed Central PMCID: 2759463.
36. Ugazio AG, Maccario R, Notarangelo LD, Burgio GR. Immunology of Down syndrome: a review. *American journal of medical genetics Supplement*. 1990;7:204-12. PubMed PMID: 2149949.
37. de Hingh YC, van der Vossen PW, Gemen EF, Mulder AB, Hop WC, Brus F, et al. Intrinsic abnormalities of lymphocyte counts in children with down syndrome. *The Journal of pediatrics*. 2005 Dec;147(6):744-7. PubMed PMID: 16356423.
38. Garrison MM, Jeffries H, Christakis DA. Risk of death for children with down syndrome and sepsis. *The Journal of pediatrics*. 2005 Dec;147(6):748-52. PubMed PMID: 16356424.
39. Ge Y, Stout ML, Tatman DA, Jensen TL, Buck S, Thomas RL, et al. GATA1, cytidine deaminase, and the high cure rate of Down syndrome children with acute megakaryocytic leukemia. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005 Feb 02;97(3):226-31. PubMed PMID: 15687366.
40. Pogribna M, Melnyk S, Pogribny I, Chango A, Yi P, James SJ. Homocysteine metabolism in children with Down syndrome: in vitro modulation. *American journal of*

human genetics. 2001 Jul;69(1):88-95. PubMed PMID: 11391481. Pubmed Central PMCID: 1226051.

41. Taub JW, Berman JN, Hitzler JK, Sorrell AD, Lacayo NJ, Mast K, et al. Improved outcomes for myeloid leukemia of Down syndrome: a report from the Children's Oncology Group AAML0431 trial. *Blood*. 2017 Jun 22;129(25):3304-13. PubMed PMID: 28389462. Pubmed Central PMCID: 5482102.

42. Uffmann M, Rasche M, Zimmermann M, von Neuhoff C, Creutzig U, Dworzak M, et al. Therapy reduction in patients with Down syndrome and myeloid leukemia: the international ML-DS 2006 trial. *Blood*. 2017 Jun 22;129(25):3314-21. PubMed PMID: 28400376.

43. Lee P, Bhansali R, Izraeli S, Hijiya N, Crispino JD. The biology, pathogenesis and clinical aspects of acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome. *Leukemia*. 2016 Sep;30(9):1816-23. PubMed PMID: 27285583. Pubmed Central PMCID: 5434972.