

# Síndrome de Down y leucemia

M. Bermúdez Cortés, A. Verdeguer Miralles, C. Jovaní Casano, A. Cañete Nieto, J.M<sup>a</sup> Fernández, J. Ferris Tortajada, V. Castel Sánchez

**Resumen.** *Fundamento:* Los niños con síndrome de Down (SD) presentan una mayor incidencia de leucemia y requieren un manejo clínico peculiar, motivo que nos ha inducido a revisar nuestra experiencia.

*Pacientes y métodos:* Revisamos retrospectivamente todos los niños con SD diagnosticados de leucemia aguda en un período de 21 años. Recibieron tratamiento según el protocolo vigente en nuestra unidad en el momento del diagnóstico sin modificaciones iniciales.

*Resultados:* Trece niños con SD y leucemia aguda fueron atendidos en nuestra unidad (6 LLA, 4 LMA y 3 leucemia transitorias (LT)). Ningún paciente presentó infiltración del SNC al diagnóstico. Todos los pacientes con LMA y SD eran menores de tres años, y respondieron mal al tratamiento quimioterápico administrado. La LT regresó en dos de los tres neonatos sin posterior evolución a LMKA. Se consiguió remisión completa en 5 de los 6 niños con LLA y SD, encontrándose actualmente 4 de ellos vivos y fuera de tratamiento. Prácticamente todos los pacientes presentaron toxicidad relacionada con el tratamiento.

*Conclusiones:* Los niños con SD tienen un mayor riesgo de desarrollar neoplasias hematológicas. Se recomienda administrar tratamiento quimioterápico convencional, pero garantizando un tratamiento de soporte agresivo dada la mayor toxicidad que constitucionalmente presentan. El pronóstico de estos niños es igual e incluso en algunos casos mejor que en los niños con leucemia aguda sin SD. La LT representa un verdadero proceso neoplásico capaz de remisión espontánea, pudiendo evolucionar posteriormente a LMKA.

*An Esp pediatr 1998;48:593-598.*

**Palabras Clave:** Leucemia; Síndrome de Down; Niños.

Currently, 4 of these children are alive and off therapy. Toxicities related to treatment were observed in almost all of the patients.

*Conclusions:* Children with DS suffer a higher risk of developing leukemia. They should receive standard protocols, but aggressive supportive care might be provided as they have a higher incidence of treatment related toxicities. Prognosis of these children is similar or even better in some cases than children without DS. TL is a true neoplastic process capable of spontaneous remission and it can progress to AMKL.

**Key words:** Leukemia. Down's Syndrome. Children.

## DOWN'S SYNDROME AND LEUKEMIA

**Abstract.** *Objective:* Children with Down's Syndrome (DS) have a high risk for leukemia and need special clinical management. For this reason we have reviewed our experience.

*Patients and methods:* All children with DS diagnosed a having acute leukemia during a 21-year period were reviewed retrospectively. Treatment was administered according to current protocols in our unit at the time of diagnosis without any initial modification.

*Results:* There were 13 children with DS and acute leukemia [6 ALL, 4 AML and 3 transient leukemias (TL)]. No patient presented CNS leukemia at diagnosis. All children with AML and DS were under three years of age and standard treatments did not achieve satisfactory results. TL regressed in two newborns without developing AMKL later. Five out of six patients with DS and ALL achieved complete remission.

Servicio de Oncología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario La Fe. Valencia.  
*Correspondencia:* Amparo Verdeguer Miralles. Servicio de Oncología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario La Fe. Avenida Campanar 21. 46009 Valencia.  
*Recibido:* Septiembre 1997  
*Aceptado:* Enero 1998

## Introducción

La incidencia de los procesos leucémicos es de un 15 a un 30% mayor en niños con síndrome de Down (SD) que en la población general<sup>(1,2)</sup>, presentándose además con una serie de características peculiares.

Clásicamente se consideraba la distribución de los distintos tipos de leucemia en SD como similar al resto de niños. Sin embargo, en los últimos años parece evidente que existe un predominio de leucemia megacariocítica (LMKA). La incidencia de este proceso es aproximadamente 500 veces mayor que en los niños normales representando hasta el 50 % de los casos de leucemia en SD en algunas series<sup>(3,4)</sup>.

El síndrome mieloproliferativo transitorio o leucemia transitoria (LT) es un proceso casi exclusivo de neonatos con SD habiéndose demostrado su origen megacariocítico<sup>(5)</sup>. Caracterizado clínica y celularmente como un síndrome leucémico, remite espontáneamente en la mayoría de los casos durante los 3 primeros meses de vida, aunque con un riesgo aproximado del 20% de desarrollar LMKA durante los primeros 4 años de vida<sup>(2,4,6)</sup>.

La leucemia mieloide aguda (LMA) en el SD se caracteriza por presentarse a edad más temprana, con mayor incidencia de los subtipos FAB M6, M7 y alta frecuencia de hiperdiploidía en esta última. En algunas ocasiones existe síndrome mielodisplásico previo, presentándose como trombopenia de 4-7 meses de duración<sup>(2,7)</sup>.

La incidencia de leucemia linfocítica aguda (LLA) en el SD está aumentada sobre un 10-20%, siendo la distribución por edad y sexo similar a los demás niños, aunque con menor incidencia de factores pronósticos desfavorables<sup>(2,8,9)</sup>.

Los procesos leucémicos en el SD a la luz del análisis de grandes series tienen un pronóstico similar al resto de pacientes<sup>(2)</sup> e incluso mejor en el caso de LMKA<sup>(2,4,7)</sup>, aunque estos ni-

Tabla I LMA y LT. Características clínicas al diagnóstico

Pac. N°	Sexo	Edad	Leuc.	Blastos S.P.	FAB	Megalias	Tios.
1	M	28 m	6.500	27%	No det.	No	No Prot.
2	F	22 m	8.100	9%	No det.	H	SHOP-89
3	F	25 m	4.800	57%	M7	H	SHOP-89
4	M	21 m	10.000	16%	M7	H	LANL-96
5*	M	6 d	77.400	76%	M5a	H+E	
6*	M	1 d	68.000	24%	No det.	H+E	
7*	M	1 d	115.000	78%	M7	H+E	

*m: meses, d: días, H: hepatomegalia, E: esplenomegalia. \*: LT*

Tabla II LLA. Características clínicas al diagnóstico

Pac. N°	Edad	Sexo	FAB-Inmunofen.	Leucos	Riesgo	Tios
8	68	F	L1-Común	41.800	A	LLA VII-91
9	28	F	L1-Común	52.000	A	LLA VII-91
10	60	M	L1-Común	3.100	E	LLA VII-91
11	102	F	L1-Común	1.600	E	LLA V-85
12	35	F	L1-Común	37.600	E	LLA IV-81
13	35	F	No deter.	22.400	E	LLA IV-81

*Edad en meses.*

ños presentan constitucionalmente mayor toxicidad en relación al tratamiento quimioterápico<sup>(2,4,7,9)</sup>.

Por las características anteriormente mencionadas, sumadas a las peculiaridades propias del SD, el manejo terapéutico de estos pacientes ha sido objeto de controversia durante algunos años. En el presente artículo presentamos la experiencia de nuestra unidad tras revisar los pacientes con LA y SD en el período de 21 años. Se comenta, además, la experiencia de otros centros, así como las recomendaciones terapéuticas actuales de acuerdo con la literatura revisada.

## Pacientes y métodos

Hemos revisado retrospectivamente todos los niños con S.D. comprobado mediante cariotipo que han desarrollado leucemia aguda, atendidos en nuestro hospital en el período de 21 años (julio 75 a marzo 96).

En todos los pacientes el diagnóstico se realizó mediante aspirado de médula ósea, con estudio morfológico según criterios FAB. Para el estudio citoquímico se realizaron tinciones para peroxidasa (Px), negro Sudán B, fosfatasa ácida (Fa), alfa-naftilacetato-esterasa (ANAE), alfa-naftil-butirato-esterasa (ANBE), y PAS. Desde el año 82 se investigó el inmunofenotipo celular inicialmente mediante ac monoclonales bajo microscopio óptico y posteriormente mediante inmunocitoquímica y citometría de flujo. El estudio citogenético se realizó con método directo sobre preparaciones de MO o en cultivos de 24 horas sin mitóge-

nos.

Los criterios para definir LMKA incluían la presencia de infiltrado celular de aspecto megacarioblástico mayor del 30% en MO, tinciones para Px y ANBE negativas y positivas para ANAE y Fa, negatividad para marcadores habituales linfoides y mieloides, siendo positivas las glicoproteínas de superficie plaquetaria (Ib y IIIa). No se realizó estudio con microscopía electrónica para demostrar la peroxidasa plaquetaria por dificultades técnicas de infraestructura.

Definimos LT a la presentación de un síndrome leucémico en un recién nacido con SD con evolución posterior compatible.

Todos los pacientes con LLA y LMA recibieron el mismo tratamiento quimioterápico que los pacientes sin SD según el protocolo vigente en nuestra unidad en el momento del diagnóstico. En tablas I y II aparecen enumerados dichos tratamientos.

Entre los pacientes con LMA, un niño diagnosticado en el año 1975 recibió tratamiento no protocolizado, dos pacientes recibieron tratamiento siguiendo SHOP-LANL 89<sup>(10)</sup> y el último según SHOP-LANL 96. Este protocolo todavía en curso utiliza idarrubicina en la inducción recomendando trasplante de progenitores hematopoyéticos tras la consolidación, siendo el resto del tratamiento idéntico a SHOP-LANL 89.

Dos pacientes con LLA recibieron tratamiento según protocolo LLA-IV-81<sup>(11)</sup>, uno LLA-V-85<sup>(12)</sup>, y tres pacientes LLA-VII-91, todos ellos protocolos de nuestra unidad. En el LLA-VII-91 la inducción a la remisión incluía 4 fármacos: vincristi-

Tabla III Citogenética

Pac N°	Diagnóstico	Alteraciones
6	LT	47 XY + 21
7	LT	47 XY + 21
11	LLA	Hiperdiploidía 47-50

na (VCR), daunoblastina (DNB), L-asparaginasa (L-ASP), y prednisona (PRD). Tras la remisión completa se intensificaba la respuesta mediante administración combinada de 6-mercaptopurina (6-MP), methotrexato (MTX) oral e intravenoso a dosis intermedias, VCR, L-ASP, ARA-C, VM-26, epirrubicina y dexametasona. El mantenimiento se realizaba con 6-MP, MTX oral y reinducciones periódicas con VCR y PRD. La profilaxis del sistema nervioso incluía TIT para todos los pacientes, administrándose radioterapia craneal (18 Gy) sólo en pacientes de alto riesgo.

## Resultados

Trece niños con SD fueron diagnosticados de leucosis aguda en nuestra unidad durante el período de julio 75 a marzo 96.

Seis pacientes padecían LLA (46%), 4 LMA (30%), y LT 3 pacientes (15%). La mediana de edad al diagnóstico fue 61 meses para LLA (mín 28 máx 102), 23,5 meses para LMA (mín 21 máx 28), y L.T 1 día (mín 1 máx 6 días). Las características clínicas y analíticas al diagnóstico se ilustran en tablas I y II. Ningún paciente presentó al diagnóstico infiltración leucémica del SNC. El paciente n°4 desarrolló LMA-M7 sobre un síndrome mielodisplásico previo.

El estudio citogenético mostró alteraciones en tres pacientes (23%), en un paciente resultó normal (7,7%) y en 9 casos (70%) el bajo índice mitótico no permitió su determinación, o bien el diagnóstico se realizó previo al desarrollo de dicha técnica en nuestro hospital. (Tabla III).

Los resultados del tratamiento quimioterápico se muestran en tabla IV. Se consiguió la remisión completa en dos de los cuatro pacientes con LMA. El paciente n°1 padeció enfermedad refractaria al tratamiento quimioterápico, falleciendo a los 5 meses del diagnóstico por progresión de su enfermedad. El paciente n° 3 presentaba al diagnóstico síndrome hemorrágico causando su fallecimiento en fase inicial del tratamiento por hemorragia cerebral. Durante el período de inducción los 4 pacientes presentaron pancitopenia, tres mucositis severa y síndrome hemorrágico y dos de ellos procesos infecciosos. No se evidenciaron recaídas durante el tratamiento. Los dos pacientes que lograron remisión completa fallecieron en tratamiento por complicaciones distintas a su enfermedad de base. El paciente n°4, durante el período de aplasia postquimioterapia de inducción padeció infección sistémica fúngica con evolución fatal, encontrándose en el momento de su fallecimiento en remisión completa de su proceso leucémico. La paciente n°2 tras completar tratamiento de consolidación, con mala tolerancia hematológica y gastrointestinal a pesar de reducirse la dosis de ARA-C,

Tabla IV Resultados del tratamiento

	LMA N: 4	LLA N:6
Remisión	2	5
Recaídas	-	1
- Hematológicas.	-	1
- Menígeas	-	-
Fallecidos	4	2
Toxicidad		
- Pancitopenia	4	2
- Infecciones	2	2
- Mucositis	3	4
- Sd. Hemorrágico	3	2
Vivos en R.C.	-	4

se sometió a trasplante alogénico de médula ósea de hermano compatible, falleciendo precozmente por toxicidad hepática e insuficiencia cardíaca.

Un paciente con L.T. falleció al mes del diagnóstico, por progresión de enfermedad complicada con grave cardiopatía congénita. En los dos restantes el síndrome revirtió, el primero espontáneamente, y en el segundo tras 18 días de ARA-C a bajas dosis subcutánea sin toxicidad asociada. En el momento de la presente comunicación un paciente ha fallecido por patología cardíaca congénita, mientras que el otro se encuentra sano y asintomático con un tiempo de seguimiento de 20 meses.

De los 6 pacientes con LLA, 5 alcanzaron remisión completa. El restante falleció a los 21 días del diagnóstico por neumonía bacteriana. Sólo un paciente presentó una recaída hematológica, durante el tratamiento, a los dos años de la remisión siguiendo un curso fatal. No evidenciamos ninguna recaída extramedular. Durante la inducción cuatro pacientes presentaron mucositis grave, dos infecciones (una sepsis y una neumonía), dos pancitopenia y otros dos síndrome hemorrágico. Un paciente precisó reducción de la dosis de esteroides por alteración en el metabolismo hidrocarbonado. Durante el tratamiento posterior dos pacientes precisaron inicialmente reducción y posteriormente suspensión de metotrexato, por muy mala tolerancia gastrointestinal (mucositis muy severas) y hematológica (períodos prolongados de pancitopenia, con frecuentes infecciones y hemorragias) incluso a bajas dosis. Evidenciamos un episodio de neurotoxicidad atribuida a VCR.

El tiempo de seguimiento en la LLA oscila entre 129 y 36 meses, con una media de 88. En la actualidad 4 niños siguen vivos y libres de enfermedad, todos ellos fuera de tratamiento entre 96 y 21 meses (media 58,5).

## Discusión

Es bien conocido el hecho que los pacientes con SD presentan mayor riesgo de padecer leucosis que los niños cariotípicamente normales.

La distribución de los procesos leucémicos clásicamente había sido considerada similar a la población general<sup>(1,2,8)</sup>, con por-

centajes aproximadamente del 70% LLA, 30% LMA<sup>(1)</sup> con una razón LNLA/LLA aprox. 0,2<sup>(2)</sup>. En las revisiones más recientes, y tras la introducción de las nuevas técnicas de diagnóstico celular y molecular (estudio de la peroxidasa plaquetaria bajo microscopía electrónica, anticuerpos monoclonales y policlonales específicos antiplaquetarios) se sugiere que esta distribución puede ser muy distinta, con predominio de la LMA, subtipo LMKA<sup>(3,4,13)</sup>.

En nuestra serie de pacientes observamos una proporción de LNLA del 40%, razón LNLA/LLA 0,6, representando la LMKA el 50% de las LMA. Es de destacar que este porcentaje podría ser mayor, puesto que el otro 50% lo componen subtipos no especificados de LNLA, uno de ellos diagnosticado previamente a la inclusión de LMKA en el sistema FAB.

Las características clínicas de los niños con SD y LMA no difieren de las comunicadas previamente (1;2;7). Todos ellos eran menores de 3 años al diagnóstico, presentaban bajo recuento leucocitario sin evidencia de infiltración leucémica del SNC. Nuestros malos resultados tras tratamientos quimioterápicos convencionales son similares a los de otros grupos que han descrito peor pronóstico en los pacientes con SD y LMA. Este hecho ha sido relacionado, fundamentalmente, con la mala tolerancia al tratamiento quimioterápico, mayor frecuencia de anomalías congénitas y mayor predisposición a las infecciones de los niños con SD<sup>(1,13)</sup>. Sin embargo, en los últimos años, utilizando tratamientos intensivos de soporte, y protocolos agresivos similares a los utilizados en niños sin cromosomopatía asociada, existe unanimidad en considerar estos niños como de muy buen pronóstico consiguiendo resultados significativamente mejores que en los niños sin síndrome de Down<sup>(4,15,19)</sup>. Se han publicado supervivencias libres de enfermedad del 100% a los tres años<sup>(7)</sup> y tasas de curación que oscilan del 100% a un 60-70%<sup>(4)</sup>. Estos buenos resultados podrían deberse a un aumento de la sensibilidad a la citarabina de los blastos de la LMA en el SD<sup>(4)</sup>. Basándose en este hecho se han ensayado tratamientos menos intensivos con Ara-C a bajas dosis para la LMKA en el SD resultando efectiva para inducir remisión completa, pero demostrando ser ineficaz en el mantenimiento de dicha remisión<sup>(20)</sup>. Otro grupo de trabajo utilizando ciclos más frecuentes de Citarabina a bajas dosis en el síndrome mielodisplásico que precede al desarrollo de la LMKA en el SD comunica excelentes resultados<sup>(4)</sup>.

El síndrome de LT, que no es exclusivo del SD pero sí muy característico, parece relacionado con la mayor carga genética de Cr 21 puesto que en aquellos recién nacidos con cariotipo somático normal que lo padecen siempre se ha encontrado +21 en la población blástica<sup>(2,14,15)</sup>. Su presentación es indistinguible de una leucemia aguda y sólo se diferencia por la remisión espontánea que ocurre durante los primeros meses de vida. No se ha dilucidado aún el mecanismo de ésta, especulándose diversas hipótesis, como leucemia aguda congénita capaz de remisión espontánea, presencia de células fetales circulantes que maduran postnatalmente<sup>(2,15)</sup>, o muerte celular programada o apoptosis<sup>(16)</sup>. En el SD su inmunofenotipo celular resulta indistinguible del

característico de LMKA, definido por una proliferación monoclonal de blastos que expresan antígenos megacariocíticos. Ambos procesos presentan además en su población blástica otros marcadores mieloides, linfoides y eritroides, configurando un inmunofenotipo mixto único, exclusivo del SD. Este hecho da lugar a las hipótesis de un progenitor celular muy temprano como célula diana, siendo ambos procesos la expresión de distintas manifestaciones de una misma enfermedad, exclusiva del SD y distinta a la LMKA de los pacientes cariotípicamente normales. Esta última afirmación se ve refrendada por el hecho de que hasta un 20% de los neonatos con SD desarrollarán LMKA durante los primeros cuatro años de vida, expresando el mismo clon celular<sup>(2,4,5,17,18,21)</sup>. En nuestra serie un neonato con SD fue clasificado como M5a, probablemente a causa del fenotipo mixto que aparece en la LT. No hemos evidenciado desarrollo posterior a LMKA.

Se calcula la incidencia de LLA en los pacientes con SD como un 10 a un 20% mayor que en los niños sin cromosomopatía asociada, no existiendo diferencias en su distribución por edad y sexos, así como en las características clínicas al diagnóstico<sup>(2,8,9)</sup>. Se presenta, sin embargo, con menor incidencia de factores pronósticos clásicamente considerados como adversos. El Pediatric Oncology Group<sup>(8)</sup> y St Judes Children's Research Hospital<sup>(9)</sup> comunican menor incidencia de fenotipo T, masa mediastínica e infiltración del SNC al diagnóstico, y prácticamente ausencia de alteraciones citogenéticas de mal pronóstico como t(9;22), t(4;11) o t(1;19). Así mismo, se describe mayor frecuencia de inmunofenotipo PreB pero no asociado a t(1;19) y por tanto sin significación pronóstica desfavorable.

Salvo un caso de LLA no clasificada, todos nuestros pacientes presentaron el inmunofenotipo FAB L1 "común", de acuerdo con lo descrito en la literatura<sup>(1)</sup>. No encontramos ningún caso de masa mediastínica ni infiltración del SNC al diagnóstico ni en ningún momento de la evolución.

En la mayoría de las publicaciones revisadas los niños con SD y LLA tratados con protocolos intensivos convencionales logran igual supervivencia libre de enfermedad y libre de acontecimientos que el resto de pacientes<sup>(2,8,22)</sup>. Incluso se ha descrito mejor supervivencia libre de enfermedad, pero con supervivencia libre de acontecimientos igual al resto de niños relacionada, fundamentalmente, por aumento de toxicidad secundaria al tratamiento quimioterápico<sup>(9)</sup>. Nuestros resultados obtenidos en este grupo de niños con LLA son buenos, con 4/6 pacientes vivos y fuera de tratamiento entre 21 y 96 meses.

Los niños con leucemia aguda y SD presentan constitucionalmente peor tolerancia a los tratamientos quimioterápicos, padeciendo con más frecuencia y gravedad efectos tóxicos, como reacciones alérgicas medicamentosas, hiperglucemia secundaria a corticoides, y especialmente toxicidad relacionada con los antifolatos como metotrexato y cotrimoxazol<sup>(1,2,7,8,9,23)</sup>. El metabolismo del MTX, así como su eliminación se encuentran alterados en el SD, con niveles plasmáticos más elevados que el resto de los pacientes independientemente de las dosis de folinato administradas<sup>(24)</sup>. Esta intolerancia a los antifolatos para-

dóxicamente parece guardar relación con la mayor susceptibilidad de los blastos en el SD al Ara-C. Al menos tres enzimas encargadas de la síntesis de purinas dependiente de folatos son codificadas por genes que se encuentran en el cromosoma 21. Una mayor carga génica produciría un aumento de síntesis de purinas, disminuyendo las concentraciones de folatos reducidos intracelulares y, por tanto, provocaría mayor sensibilidad a los agentes antifolatos. Paralelamente los bajos niveles intracelulares de folatos reducidos permiten un cociente citarabina trifosfato/ desoxicitidina trifosfato mayor, lo cual facilita la incorporación del Ara-C al ADN y por consiguiente incrementa su acción citotóxica<sup>(2,7,8)</sup>.

En nuestra serie, la toxicidad relacionada con el tratamiento quimioterápico prácticamente fue universal, precisando tres pacientes ajuste individual de dosis de quimioterapia por mala tolerancia, suspendiéndose de forma total el metotrexato en dos de ellos.

Dadas las peculiares características de los niños con SD (mayor incidencia de cardiopatías congénitas, predisposición a infecciones, anormalidades inmunológicas etc.) y las graves toxicidades que presentan con el tratamiento quimioterápico, clásicamente se había considerado que dichos pacientes no toleraban terapias tan intensivas como el resto de los niños.

Sin embargo, estudios recientes demuestran que los resultados en los pacientes con SD tratados de manera similar a los niños cariotípicamente normales son buenos, incluyendo el trasplante de médula ósea. Aunque las series publicadas constan de un escaso número de pacientes se sugiere que los niños con S.D. sometidos a trasplante de médula ósea obtienen resultados similares<sup>(15)</sup>, aunque parecen tener mayor predisposición a padecer complicaciones pulmonares fatales y problemas reversibles en vías aéreas durante el período posttrasplante inmediato. Se sugiere además que dado el excelente pronóstico de los pacientes con SD y LMA con las terapias actuales, la indicaciones de trasplante de precursores hematopoyéticos podrían variar entre estos pacientes, pudiendo no estar indicado en 1ª remisión<sup>(25)</sup>.

En conclusión, los niños con SD padecen mayor riesgo de presentar leucemia aguda, debiendo ser tratados con protocolos intensivos convencionales similares al resto de los pacientes incluyendo trasplante de médula ósea. Dada la mayor toxicidad que presentan constitucionalmente al tratamiento quimioterápico deben de garantizarse terapias de soporte agresivas. El pronóstico de estos niños es igual e incluso mejor en el caso de LMA al de los niños cariotípicamente normales. Esta última constituye un subgrupo especial, con una mayor incidencia de LMKA, la cual dado su inmunofenotipo mixto y difícil clasificación puede ser infradiagnosticada. La leucemia transitoria en el SD constituye un verdadero proceso neoplásico capaz de remisión completa espontánea por mecanismos desconocidos. Aquellos niños que la padecen deben de ser seguidos exhaustivamente durante los primeros años de vida dado el riesgo de desarrollo posterior de LMKA.

## Bibliografía

- Levitt GA, Stiller CA, Chessells JM. Prognosis of Down's syndrome with acute leukaemia. *Arch Dis Child*, 1990; **65**:212-216.
- Aret-Loise au H, Mechinaud F, Harousseau JL. Clonal hematologic disorders in Down's syndrome. *J Pediatr Hematol On*, 1995; **17**:19-24.
- Zipursky A, Poon A, Doyle J. Leukemia in Down syndrome: A review. *Pediatr Hematol Oncol*, 1992; **9**:139-149.
- Zipursky A. The treatment of children with acute megakaryoblastic leukemia who have Down syndrome. *Pediatr Hematol Oncol*, 1996; **18**:10-12.
- Yumura-Yagi K, Hara J, Kurahashi H, Nishiura T, Kaneyama Y, Osugi Y, Sakata N, Inove M, Tawa A, Okada S, Kawa-Ha K. Mixed phenotype of blasts in acute megakaryoblastic leukaemia and transient abnormal myelopoiesis in Down's syndrome. *Br J Haemat*, 1992; **81**:520-525.
- Gassmann W, Löffler H. Acute megakaryoblastic leukemia. *Leukemia Lymphoma*, 1995; **18**:69-7.
- Ravindranath Y, Krischer JP, Wiley J, Inove S, Harris M, Chaunenet A, Alvarado CS, Dubowy R, Ritchey AR, Land V, Steuber CP, Weinstein H. Acute myeloid leukemia (AML) in Down's syndrome is highly responsive to chemotherapy: Experience on Pediatric Oncology Group AML Study 8 498. *Blood*, 1992; **9**:2210-2214.
- Ragab Ah, Abdel-Mageed A, Shuster JJ, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of children with acute lymphoblastic leukemia and Down's syndrome. A POG Study. *Cancer*, 1991; **67**:1057-1063.
- Pui CH, Raimondi SC, Borowitz MJ, Land VJ, Behm FG, Pullen J, Hancock HL, Shuster JJ, Steuber P, Crist W, Civin C, Carroll A. Immunophenotype and karyotypes of leukemic cells in children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*, 1993; **7**:1361-1367.
- Torras A, Cubells J, Muñoz A, Fernández R, García P, Estella J, Navajas A, Bureo E, Badell I, Molina J, Indiano JM, Couso J, Javier J, Repiso R, Verdeguer A. Resultados del protocolo de estudio y tratamiento de la leucemia aguda mieloblástica SHOP 89 en 59 pacientes. *Sangre*, 1995; **40**:51.
- Verdeguer A, Castell V, Ferris J; Esquembre C. Leucemia linfoblástica aguda de riesgo estandar: Resultados provisionales del protocolo LLA-IV-81. *An Esp Pediatr*, 1987; **27**:331-334.
- Verdeguer A, Ruiz JG, Ferris J; Esquembre C; Tasso MJ, Fernández JM, Prieto F, Castell V. Acute nonlymphoblastic leukemia in children treated for acute lymphoblastic leukemia with an intensive regimen including teniposide. *Med Pediatr Oncol*, 1992; **20**:48-52.
- Kojima S, Matsuyama T, Sato T, Horibe K, Konoshi S, Tsuchida M, Hayashi Y, Kigasawa H, Akiyama Y, Okamura J, Nakahata T, Bessho F, Eguchi M, Nakazawa S, Ueda R. Down's syndrome and acute Leukemia in children: An analysis of phenotype by use of monoclonal antibodies and electron microscopic platelet peroxidase reaction. *Blood*, 1990; **11**:2348-2353.
- Shen JJ, Williams BJ, Zipursky A, Doyle J, Sherman SL, Jacobs PA, Shugar AL, Soukup SW, Hassold TJ. Cytogenetic and molecular studies of Down syndrome individuals with leukemia. *Am J Hum Genet*, 1995; **56**:915-925.
- Goleta A, Dalla L, Shaw PJ, Stevens. Acute myeloid leukaemia in patients with trisomy 21 (Down syndrome) treated by bone marrow transplantation. *J Paediatr*, 1994; **30**:275-277.
- Kurahasi H, Hara J, Yumura-Yagi K, Tawa A, Kawa-Ha K. Transient abnormal myelopoiesis in Down's syndrome (Abstract). *Leukemia Lymphoma*, 1992; **8**:465-476.
- Zipursky A, Christensen H, Harven E. Ultrastructural studies of the

- megakaryoblastic leukemias of Down syndrom. *Leukemia and Lymphoma*, 1995; **18**:341-347.
- 18 Slordahl S, Smeland E, Holte H, Gronn M, Lie S, Seip M. Leukemic blasts with markers of four cell lineages in Down's syndrome (Megakaryoblastic leukemia). *Med Pediatr Oncol*, 1993;**21**:254-258.
  - 19 Kojima S, Kato Kouji, Matsuyama T, Yoshikawa T, Horibe K. Favorable treatment outcome in children with acute myeloid leukemia and Down syndrome (Letter). *Blood*, 1993; **81**:3164-3165.
  - 20 Tchernia G, Lejeune F, Boccara JF, Denavit MF, Dommergues JP, Bernaudin F. Erythoblastic and/or megakaryoblastic leukemia in Down syndrome: Treatment with low-dose arabinosyl cytosine. *J Pediatric Hemat Oncol*, 1996; **18**:59-62
  - 21 Lu G, Altman AJ; Benn PA. Review of the cytogenetic changes in acute megakaryoblastic leukemia: one disease or several? Abstract. *Cancer Genet Cytogenet*, 1993; **67**:81-89.
  - 22 Watson MS, Carroll AJ, Shuster JJ, Steuber CP, Borowitz MJ, Behm FG, Pullen DJ, Land VJ. Trisomy 21 in childhood acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study (8602). *Blood*, 1993; **82**:3098-3102.
  - 23 Kalwinsky D, Raimondi S, Bunin N, Fairclough D, Pui C, Relling M, Ribeiro R, Rivera G. Clinical and biological characteristics of acute lymphocytic leukemia in children with Down Syndrome. *Am J Med Genet Suppl*, 1990; **7**:267-271.
  - 24 Garré ML, Relling M, Kalwinsky D, Dodge R, Crom W, Abromowitch M, Pui C, Evans W. Pharmacokinetics and toxicity of methotrexate in children with Down Syndrome and acute lymphocytic leukemia. *J Pediatr*, 1987; **111**:606-612.
  - 25 Rubin C, Mick R, Johnson F. Bone marrow transplantation for the treatment of haematological disorders in Down's syndrome: toxicity and outcome. *Bone Marrow Trans*, 1996; **18**:533-540.