

11237
PB
281



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Instituto Mexicano del Seguro Social
CENTRO MEDICO NACIONAL VERACRUZ

**Síndrome de Down Asociado a Leucemia Congénita
Aguda Megacarioblástica, Atresia de Esófago Tipo V
y Comunicación Interventricular.**

**Reporte de un Caso.
Revisión Bibliográfica**

T E S I S

Que para Obtener el Postgrado en

PEDIATRIA MEDICA

PRESENTA

Dr. José Luis Manzanárez García

Director de Tesis

Dra. Perla Teresa Sedas Margulis

Hematóloga y Oncóloga Pediatra

FALTA DE ORIGEN
NO SISSEL



H. Veracruz, Ver.

Febrero 1990



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 está 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.

I N D I C E

	pág.
INTRODUCCION.....	1
REVISION BIBLIOGRAFICA.....	2
CASO CLINICO.....	16
DISCUSION.....	22
CONCLUSIONES.....	26
BIBLIOGRAFIA.....	28

I N T R O D U C C I O N

Desde que en 1977 The National Fundation March of Dimes reporta la aparición de 5,100 casos de Síndrome de Down, nos damos cuenta de su alta incidencia. El Instituto Nacional de Perinatología reporta en su análisis de febrero de 1986 una tasa de Trisomía 21 de 14.30 por cada 10,000 nacidos vivos y se ha informado que el número de aberraciones cromosómicas - asociadas a esta genopatía se correlaciona con los datos epidemiológicos acerca de un aumento en enfermedades neoplásicas, entre ellas la Leucemia hasta en un 40%; por lo tanto, creemos importante conocer la evolución ontogénica de esta patología, poder interpretar sus manifestaciones clínicas y así poder ofrecer un prospecto de vida adecuado, ya que a fin de cuentas son seres que tienen derecho a tener en su existencia atención y todo lo que tengamos a nuestro alcance.

La Leucemia Congénita Aguda es una enfermedad poco frecuente, no más de 200 casos han sido reportados en la literatura. La prevalencia de esta enfermedad es cerca de 5 en un millón de recién nacidos y está asociada a anomalías cromosómicas, siendo 20 veces más frecuente en niños con Síndrome de Down.

Toda esta situación nos motivó a informar un caso de Trisomía 21 con Leucemia Congénita Aguda Megacarioblástica (FAB-M7) asociado a otras malformaciones, revisar la bibliografía actual y hacer al final una correlación de ambas situaciones y poner de manifiesto los últimos conocimientos al respecto.

REVISION BIBLIOGRAFICA

Actualmente se ha dado mucho interés a las alteraciones cromosómicas, ya que se ha encontrado asociación frecuente entre problemas oncológicos y trastornos genéticos. La posibilidad de que una aberración cromosómica sea transmitida de una generación a la siguiente es baja; en otras palabras, la gran mayoría de ellas ocurren "de novo" en cada generación (1).

El Síndrome de Down o Trisomía 21, además de ser la enfermedad cromosómica mejor conocida, es históricamente importante ya que la verificación de su naturaleza cromosómica por Lejeune, Gautier y Turpin en 1959 marca el inicio de la citogenética médica. Su frecuencia es aproximadamente de 1 por cada 700 nacidos vivos y no depende de factores étnicos, pero sí de la edad materna (1).

El diagnóstico clínico no ofrece dificultad y puede hacerse al nacimiento. Las malformaciones viscerales están representadas principalmente por las cardíacas (conducto auriculoventricular, comunicación interventricular, comunicación interauricular, persistencia del conducto arterioso, etc.) y las intestinales (atresia de esófago, estenosis duodenal, páncreas anular, atresia anal, megacolon etc.) que ocurren en un 40% (1). La esperanza de vida al nacimiento es de 16.2 años y apenas 8% de los pacientes sobreviven después de los 40 años (1).

Desde el punto de vista citogenético, existen 3 tipos principales de Trisomía 21:

A).- Trisomía 21 libre y homogénea; presente en 92.5% de los casos.

B).- Trisomía 21 por translocación robertsoniana, ob-

servada en un 4.8%.

C).- Trisomía 21 en mosaico (una línea trisómica 21 y otra normal) que ocurre en un 2.7%.

Además pueden verse trisomías 21 parciales o completas; por otros mecanismos tales como translocaciones recíprocas, fusiones teloméricas, etc. El riesgo está principalmente en función de la edad materna, mientras que la recurrencia dependen fundamentalmente del tipo de trisomía observada y el paso de translocaciones familiares, del sexo del progenitor portador.

Desde los inicios del desarrollo de la citogenética se conoce que los pacientes con anomalías cromosómicas constitucionales presentan elevada frecuencia de cáncer (1,2). Muy a menudo se encuentra en las células malignas anormalidades del número o de la estructura de los cromosomas. Es característico que en estas células haya aumento (hiperdiploidía) o disminución (hipodiploidía) en el número de cromosomas y la presencia de rompimientos con fracturas, fragmentos acéntricos, cromosomas marcados o diminutos, dicéntricos o en anillo.

Huebner y Todaro propusieron hace más de una década y media, que las diferencias entre las células tumorales y las normales no involucraban todo su genoma, sino mas bien se debían a los cambios de algunos pequeños segmentos de material genético para lo que acuñaron el término de "oncogenes", o sea genes que causan el cáncer. Se postuló entonces que los oncogenes estarían presentes en las células normales, pero que no funcionaban gracias a un mecanismo de represión, el cual deja de operar como consecuencia de algunos agentes ambientales carcinógenos, tales como la radiación, los virus y las sustancias químicas (1,3).

Un hallazgo de gran trascendencia ha sido el que los oncogenes en las células humanas se encuentran localizados en los sitios donde ocurren los rompimientos de los cromosomas que con mayor frecuencia se ven involucrados en los arreglos estructurales que acompañan a las neoplasias. Estos sitios guardan relación estrecha con la localización de los que se conocen como sitios frágiles de los cromosomas humanos (3).

En 1902, Boveri vió mitosis multipolar en células neoplásicas y sugirió que los tumores malignos podrían ser resultado de una cierta condición anormal de los cromosomas. Cuando es usado el bandaje cromosómico, el porcentaje de leucemia aguda con alteraciones de éstos es de 50%, pudiendo ser estas anomalías en el número, morfología o combinación de ambos (3).

La incidencia de cáncer en niños menores de 15 años es de 125 por cada millón por año ó 10 por millón por mes (4).

Factores genéticos influyen en el desarrollo de ciertos problemas oncológicos del Sistema Nervioso Central y Neoplasmas Hematopoyéticos en niños. También se conoce que la exposición a radiación ionizante y probablemente, benceno pueden inducir leucemias u otras alteraciones, produciendo ruptura de los brazos de los cromosomas (3,5,6).

La incidencia de cáncer en los primeros 29 días de vida es de 36.5 por millón de nacidos vivos en Estados Unidos de Norteamérica. Esta cantidad da 130 neonatos con cáncer cada año (4). Las más comunes de estas condiciones malignas son Neuroblastoma, Leucemias y Tumores Renales.

Datos del Third National Cancer Survey indican que de aproximadamente 653 cánceres diagnosticados en niños anualmente en los Estados Unidos de Norteamérica, 130 fueron en el

recién nacido (5).

British Paediatric Pathology Society reportaron los tumores benignos y malignos en infantes menores de 1 mes de edad y la Leucemia ocupó el 5o. lugar con 6% de incidencia(5).

Se define como Leucemia Congénita cuando la enfermedad se diagnostica a los pocos días de vida (2). De las Leucemias Neonatales, la mitad son fundadas en las primeras 24 horas de vida y dos tercios en la primera semana (4).

La decisión de establecer el diagnóstico de cáncer neonatal es difícil decidirlo, ya que existen posibilidades de que sea sólo un trastorno transitorio; pero que de no ser diagnosticada, puede traer consecuencias graves con afección rápida a varios órganos (4,7), por lo que Kauffman y Hess en 1962 sugieren dudar antes de aceptar el diagnóstico de Leucemia Congénita en el recién nacido, para lo cual existen criterios para este fin que incluyen: proliferación de células inmaduras de la serie mieloide o variedad eritroide o linfocítica, infiltración de éstas a tejidos extrahematopoyéticos, presencia de nódulos cutáneos (8,9), no evidencia de otras entidades patológicas como sífilis congénita, eritroblastosis fetal, sepsis por bacterias o virus (10), trombocitopenia neonatal, enfermedad de Letterer Siwe congénita, metástasis de Neuroblastoma, Síndrome de TORCH-SLAVE (8); siendo la respuesta del recién nacido con reacciones leucemoides con presencia de células inmaduras en sangre periférica.

Hasta 1974 se habían reportado 100 casos de Leucemia Congénita, siendo hasta esa fecha la más frecuente la Mieloblástica Aguda 9 a 1 en relación a la Linfoblástica (2,10), aunque fue sólo en base a diagnóstico morfológico.

Según la cinética celular y su crecimiento, es razonable presumir que la Leucemia Congénita que se detecta clíni-

camente durante las primeras 4 semanas de vida, se originó en útero (2), habiendo el reporte de un caso donde se comprobó compromiso de la placenta por medio de estudios ultraestructurales (7).

Se desconoce la etiología de la Leucemia Congénita (6), asociándose muy frecuentemente a anomalías cromosómicas que incluyen deleciones, translocaciones y alteraciones de los números de los cromosomas. De hecho, las anomalías citogenéticas juegan un papel importante en la patogénesis y pacientes con cromosopatías tienen una mayor susceptibilidad que la población normal a padecerla (8).

También juegan un papel importante los virus, sustancias químicas y radiaciones. Se indica que la madre o el niño que tengan probabilidades de Leucemia deben estudiarse. Muchas sustancias, incluyendo leucocitos y plaquetas pueden pasar la placenta y si éstas traen ya un oncogen activo, pueden producir la enfermedad inherente (3), reportándose estudios de niños con Leucemia en donde se encontraron alteraciones cromosómicas en un 80% de los padres y un 100% en las madres. En todos ellos la madre tenía un antecedente de exposición a algún agente o en algunos casos ambos padres (3).

El carácter indiferenciado y el desconocimiento sobre los antígenos en los estadios más primitivos de la diferenciación celular han sugerido que la Leucemia Congénita tiene involucrado la proliferación del propio "stem cell" o precursores en etapas de diferenciación muy próximas a ellas (8).

La Leucemia Congénita es un raro desorden que presenta estado clínico muy interesante. Su curso es generalmente con deterioro rápido del estado general (7). Las alteraciones clínicas son variadas desde oscilaciones de la temperatura, mal estado general, diarrea, poco incremento de peso y lesión

nes nodulares en más de un 50% de los casos; puede haber petequias y equimosis, hepatoesplenomegalia, dificultad respiratoria por infiltración a pulmón. Las adenopatías son poco frecuentes. Por laboratorio podemos tener leucocitosis o menos frecuente leucopenia; la anemia es muy común, siendo en los primeros días moderada. La trombocitopenia es constante en la mayoría, pudiendo llevar a sangrados a los pocos días (6).

En los últimos años los estudios citoquímicos, inmunológicos y ultraestructurales están permitiendo caracterizar con más precisión el origen de los desórdenes mieloproliferativos, observando una mayor incidencia de leucemia de lo que previamente se había admitido, sobre todo clasificando clonas celulares en estados más precoces, trayendo como consecuencia una mejor clasificación de éstas (8).

El tratamiento de la Leucemia Congénita debe ser básicamente sintomática, a menos que no haya duda del diagnóstico o que el estado del paciente lo requiera (6), ya que se han reportado remisiones espontáneas.

Hasta el momento con la terapia específica no se ha llegado a la curación en ninguno de los casos, a pesar de remisiones exclusivamente transitorias.

Las Leucemias Megacarioblásticas son un grupo heterogéneo de padecimientos que suponen la proliferación de una o más clonas de células hematopoyéticas de series megacariocítica/trombocítica. Las Leucemias Megacarioblásticas, junto con las eritroleucemias, son los prototipos que no dependen de la proliferación anormal de glóbulos blancos (11).

El primer caso de Leucemia Megacarioblástica fue descrito por Von Boros y Korenyi en 1931.

Las proliferaciones malignas de precursores de serie me

gacariocítica/trombocítica pueden adoptar las siguientes formas:

- A).- Leucemias Agudas Megacarioblásticas primaria (de Novo).
- B).- Leucemias Agudas Megacarioblásticas secundarias (a un síndrome dismielopoietico o mieloproliferativo)
- C).- Proliferaciones Megacarioblásticas limitadas u oligoblásticas (anemia refractaria con exceso de megacarioblastos).

Las dos primeras son las más frecuentes, aunque hay series que aseveran que son las secundarias (11,12,13,14,15).

La falta de criterios morfológicos definidos para establecer el diagnóstico de esta entidad nosológica fue determinante para considerar que este tipo de leucemias era muy raro. Hacia finales de la década de los setentas se encontró que la mayoría de los casos con mielofibrosis aguda o mieloesclerosis maligna correspondía a Leucemias Megacarioblásticas (16,17). En un estudio donde se analizaron leucemias megacarioblásticas se encontró que todos tenían incremento de fibras reticulares en médula ósea desarrollada a los 15 meses de evolución (18), la cual ya había sido referida por Lewis. Se identificó entonces que la morfología por sí sola era insuficiente para identificar las proliferaciones de megacarioblastos y se describieron dos métodos para reconocerlas con certeza:

1.- La peroxidasa plaquetaria identificable mediante microscopía electrónica y,

2.- La inmunocitoquímica empleando anticuerpos poli o monoclonales que identifican estructuras específicas en las membranas de precursores de las series plaquetarias (12,13,14,15,19,20).

Con estos 2 métodos anteriores pronto se encontró que e sa leucemia no era rara: su prevalencia es aproximadamente - del 8 al 10% de todas las leucemias agudas (12,19,21). En - 1985, el Grupo Cooperativo Franco Americano Británico (FAB) _ publicó los criterios para establecer el diagnóstico de la - Leucemia Aguda Megacarioblástica, a la que designa como la - variedad M7 de las Leucemias Mieloides (22), permitiendo ade m ás el uso del método de morfología, microscopía electrónica y pruebas de inmunocitoquímica en sangre periférica, ya que _ en ocasiones hay dificultad para aspirar médula ósea (22).

El diagnóstico puede establecerse de la Leucemia Aguda - Megacarioblástica (FAB-M7), cuando en el aspirado de médula _ ósea o sangre periférica haya más de 30% de blastos y que - por lo menos una tercera parte de ellos exhiban marcadores - inmunológicos o ultraestructurales a serie trombocítica (21, 22) y además haya plaquetas gigantes, variación en el tamaño de éstas con citoplasma irregular y presencia de gránulos en el mismo, aumento de fibras en células de los huesos, plaque t as anormales en fase preleucémica y presencia de hemorragia asociado a alteración de las mismas (19,23,24,25). Los creci m ientos viscerales son relativamente frecuentes (12), en tan t o que los crecimientos ganglionares son excepcionales (26). En edad pediátrica la FAB-M7 puede presentarse con lesiones _ óseas, osteoblásticas u osteolíticas (19,27).

Respecto a los exámenes de laboratorio, la anemia se - presenta en la mayoría. El número total de leucocitos puede _ ser normal, alto o bajo; puede haber cuentas plaquetarias - normales, e incluso trombocitosis o trombocitopenia (24,25). Estas alteraciones en la función plaquetaria probablemente - revelen megacariocitosis defectuosa (24,25). Se ha descrito _ también deficiencia adquirida del Factor V (19).

El fenotipo inmunológico de las estructuras antigénicas presentes en los elementos de serie megacariocítica/trombocítica, que son útiles para asignar el carácter de megacario--blástico son:

ESTRUCTURA	ANTIGENO	COMENTARIO.
Gp IIb/IIIa	CD41	Receptor de fibrinógeno
Gp Ib	CD42	Receptor para FVIII:VWF.
Gp IIIa	--	Fragmento receptor de fi brinógeno.
F VIII:VWF	--	Factor Von Willebrand -- del Factor VIII de la co agulación.
Gp IX	--	---

De todos estos marcadores, probablemente el Complejo Glucoprotéico IIb/IIIa sea el más útil para identificar a -- los megacarioblastos, si bien se ha descrito que los antígenos asociados al Factor VIII aparecen más tempranamente en -- el desarrollo de los blastos trombocíticos, siendo más sensi ble pero menos específico (28), además los megacarioblastos_ pueden expresar antígenos de serie mielóide, linfóide o eritroide (12,20). No es infrecuente que en las leucemias FAB - M7 haya otro componente maligno mieloproliferativo, como un_ componente eritroide o mielóide (12).

La identificación de la peroxidasa por microscopía elec trónica es de gran utilidad para asignar el carácter trombo- cítico y probablemente sea más sensible y específico para -- diagnosticar la leucemia FAB-M7 que el fenotipo inmunológico. El estudio debe hacerse en células frescas, fijadas en glutá raldehído (22). Desde el punto de vista de microscopía elec trónica , los blastos de la leucemia FAB-M7 se asemejan a -- los blastos de la Leucemia Linfoblástica L1 ó L2 (16,22).

La identificación por morfología óptica de los blastos -

en pacientes con Leucemia FAB-M7 no exhibe características -- bien definidas (12). Los blastos de las FAB-M7 primarias son polimórficos y varían desde células pequeñas de escaso citoplasma y cromatina densa hasta células con mayor cantidad de citoplasma y algunos nucléolos (12,19,21,22). En algunas ocasiones, la mielofibrosis presenta grados variables hasta verse en un 90% de los casos.

La citoquímica puede ser de utilidad, pero no es suficiente para establecer el diagnóstico. Los blastos habitualmente son negativos a las tinciones de mieloperoxidasa, Negro Sudán y estereasa de acetato de butirato de alfa-naftol (12, 22), pero a veces son positivas y pueden traer confusiones (12). Las tinciones de fosfatasa ácida y ácido peryódico de Schiff son habitualmente positivas en megacarioblastos (12, 22).

El pronóstico de pacientes con leucemias FAB-M7 es malo. Probablemente el mejor tratamiento existente en la actualidad para pacientes con este problema es un donador adecuado para trasplante alogénico de médula ósea (19).

Las Leucemias Megacarioblásticas secundarias se han descrito como crisis blásticas de algunas leucemias granulocíticas crónicas (29). Se han descrito también leucemias FAB-M7 secundarias a tratamientos con radio o quimioterapia de otras neoplasias (12).

Existe una característica importante en el Síndrome de Down y la leucemia: su alta incidencia de remisiones aparentemente espontáneas (2,9,30,31,32,33).

En un estudio de niños con Síndrome de Down y leucemia en base sólo al diagnóstico morfológico, se encontraron un total de 35 casos, en los cuales se tuvo confusión si era una verdadera leucemia congénita o una regulación ineficaz de la

granulopoyesis (34).

La alta incidencia de remisiones de leucemias en Síndrome de Down ha traído controversia, ya que no se tiene certeza de que si se trata de una verdadera leucemia o de una reacción leucemoide transitoria como resultado de una ineficaz granulopoyesis, como ya se había mencionado (32), habiéndose reportado remisiones permanentes (9,32,35,36,37), aunque pueden terminar éstas en una verdadera leucemia 5 a 30 meses después de la remisión (32), por lo que se postula que los pacientes que tengan una remisión espontánea de Leucemia Congénita deben seguirse monitorizándose (30). Rosner y Lee (9) describieron a 276 niños con diagnóstico de Leucemia Congénita, encontrando un total de 70 en recién nacidos y de éstos, 28 tuvieron remisión espontánea.

El mecanismo responsable de la resolución espontánea de una leucemia no es claro, pero puede estar relacionado con una anomalía inherente al Síndrome de Down, ya que es raro en pacientes sin cromosopatía (31). Se han hecho estudios donde se ha descubierto que el mosaicismo puede ser el responsable de estas reacciones leucemoides, ya que las células de la trisomía pueden temporalmente tener una progresiva proliferación en relación a células normales, quizá por inhibición de su crecimiento (31,38), por lo que se sugiere que todo niño con Síndrome de Down y Leucemias Congénita debe efectuarse estudio citogenético para orientar más el diagnóstico (31,35).

Cabe mencionar que en un estudio de 50 pacientes con Síndrome de Down y grupo control con niños que tenían retraso mental secundario a otros problemas no genético, se encontró que los pacientes con Síndrome de Down tienen macrocitosis eritrocítica y lo explican que es secundario a la presencia del cromosoma 21; lo cual puede dar entonces bajo conteo de -

glóbulos blancos y entonces tener una interpretación errónea (39).

El diagnóstico preciso de leucemia verdadera o transitiva puede ser de importancia ya que evitaría, en un caso dado, dar tratamientos injustificados (31).

En los niños menores de 1 año de edad con Síndrome de Down el riesgo de Leucemia es por lo menos 18 veces mayor al niño normal y esta probabilidad es mayor en el período neonatal (1,2,5,9,23,30,33,40,42). Se revisaron 5406 pacientes con leucemia en el Children Cancer Study Group en 1972 y se encontró que el 2.1% estaba asociado al Síndrome de Down.

En el Síndrome de Down y la Leucemia se pueden observar anomalías cromosómicas, reportándose constricción del brazo corto del cromosoma 2 y cromosoma extra del grupo C (2). La alta incidencia de hiperdiploidía con la frecuente ocurrencia de cromosomas extras del grupo C, F ó G sugiere que algunos de éstos en las células leucémicas en el Síndrome de Down pueden ser parcialmente susceptibles a una disfunción (42), o hay alteraciones en los cromosomas 8, 19 y 21 (40), delección del brazo largo del cromosoma 7, particularmente de la banda 7q22 como una de las comunes anomalías detectadas en los desórdenes mieloproliferativos en preleucemias (40). Además las anomalías cromosómicas como la Anemia de Fanconi, Síndrome de Bloom o Ataxia Telangiectasia se asocian con incremento de la leucemia (33), por lo que el diagnóstico de ésta en el Síndrome de Down debe apoyarse bien (32).

Hay varios reportes que la Trisomía 21 es la primera anomalía cromosómica que se asocia con la leucemia FAB-M7 (18), reportándose en algunas series una incidencia hasta de un 20% (17).

La translocación de cromosomas, sobre todo en el 10 y 16

se ha encontrado que se asocia a la leucemia FAB-M7 y mielofibrosis (23). También se ha postulado que los genes responsables de la regulación de la trombopoyesis están en una región del brazo largo del cromosoma 3 (43), y Baikie y Tough lo refieren que el control de la leucopoyesis están en el cromosoma 21 y 22 y en éstos, además, está localizado un locus de la regulación de la fosfatasa alcalina de los leucocitos (41); habiéndose observado que en los niños con Síndrome de Down y Leucemia Mielocítica Crónica tienen un decremento de esta enzima, aunque con el paso del tiempo notaron que en algunos se incrementó (44).

De los casos de leucemia FAB-M7 con Síndrome de Down, se reportan 6 casos en el período neonatal, 9 entre los 12 y 36 meses de edad; en donde los casos con Trisomía 21 sin anomalías extras del cromosoma tuvieron remisión espontánea y los que sí tuvieron alteraciones adicionales su evolución fue fatal (45); además observándose que todos estos niños tienen una bajo nivel de secreción de serotonina debido a la forma estructural de las plaquetas, fenómeno más marcado en las leucemias FAB-M7, pudiendo dar esta situación, además de sangrados, manifestaciones de edema y urticaria (45).

No hay clara evidencia de la incidencia de leucemia FAB-M7 en niños con Síndrome de Down, ya que los métodos diagnósticos son nuevos y no son accesibles en varios hospitales, a pesar de que se pueden utilizar células congeladas (18).

Tenemos información preliminar del primer caso de leucemia FAB-M7 aguda en un niño con síndrome de Down en México, apoyado en los estudios y parámetros actuales para su diagnóstico, efectuado por Lobato-Mendizal y colaboradores en la ciudad de Puebla (46).

Se ha encontrado que en pacientes con Síndrome de Down

tienen una alta incidencia de muerte al recibir terapia para la leucemia y se postula que ésto está relacionado con una alteración intrínseca en el metabolismo de los medicamentos antineoplásicos (33).

Es importante se efectuó, en un niño con síndrome de -- Down y leucemia FAB-M7, un estudio de bandaje citogenético , buscar los criterios clínicos, la presencia o ausencia de nó dulos cutáneos, la fosfatasa alcalina de los leucocitos, niveles de IgG o IgA (33), y actualmente, las pruebas citoquímicas, ultraestructurales e inmunológicas (9); ya que todos ellos ayudarán en forma muy importante al diagnóstico de certeza , que si se efectúan incrementará su hallazgo y, por lo tanto su incidencia (42).

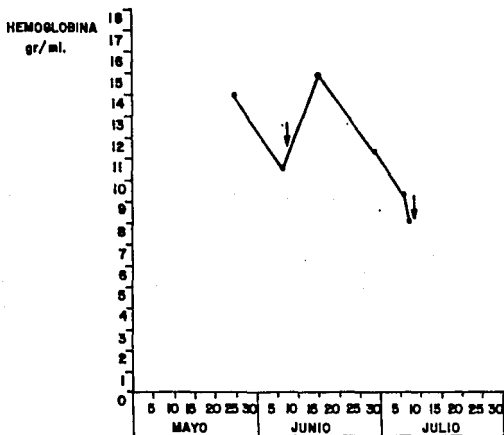
C A S O C L I N I C O

Recién nacido femenino de 14 horas de vida trasladada - al servicio de Neonatología del Centro Médico Nacional de Veracruz, procedente de Poza Rica, Veracruz, con antecedente - de ser producto de la gesta III, madre de 33 años que llevó control prenatal regular, sin historia de genopatías o enfermedades hematológicas en rama materna o paterna; refiriendo la madre haber tenido contacto en el primer trimestre del embarazo a gases de benceno y butano líquido al visitar complejo petroquímico donde trabajaba el esposo, permaneciendo en el lugar hasta por espacio de una semana. Días antes del parto, dado la presencia de crecimiento acelerado de abdomen se le toma estudio ultrasonográfico abdominal, detectándose polihidramnios y presunción de malformación de tubo digestivo. Se obtuvo la niña por parto normal, Apgar 8-9, peso de 2575 gramos. En el neonato inmediato se le detecta sialorrea persistente y al intentar el paso de sonda orogástrica, hay imposibilidad al procedimiento, motivo por el cual se envía con diagnóstico de Atresia de Esófago (AE). A su llegada se corroboran los datos clínicos enunciados, se toma esófagograma baritado, visualizando cabo ciego distal sin aire en asas intestinales, emitiéndose entonces el diagnóstico de AE Tipo I; además presenta francos estigmas de Síndrome de Down, hepatomegalia de 5 centímetros y esplenomegalia de 2 centímetros. Se programa corrección quirúrgica de malformación de tubo digestivo, por lo que se toman exámenes preoperatorios, reportando anemia moderada con hemoglobina de 14.0 gr/dl, leucocitos de 17,550/mm³, plaquetas disminuidas y presencia de blastos en alto porcentaje, sin diatesis hemorrágica a ningún nivel. Es valorado por Hematología, encontrando en la lectura del hemograma de sangre periférica la presencia de 55%

de blastos, plaquetas disminuídas y gigantes; por tal motivo se toma aspirado de médula ósea, corroborándose los mismos datos. Dado la presencia de soplo holosistólico bajo, es valorado por Cardiología Pediátrica reportando defecto Septal Interentricular Subaórtico de menos de 0.5 centímetros sin ameritar manejo específico. Visto también por Genética, realizando cariotipo en sangre periférica y aspirado medular obteniendo: 47XX + G , Trisomía Regular con Endoreduplicación cromosómica. Grupo y Rh sanguíneo de madre-hijo: O positivo. Continúa sólo manejo médico y toma de controles hematológicos, observando en cada lectura, la tendencia a la normalización de la cantidad de plaquetas, pero siempre con porcentajes considerables de formas gigantes, anemia persistente (gráfica 1), los blastos en decremento y leucocitos siempre en valores normales (gráfica 2), además pruebas de coagulación alteradas; motivo por el cual se pospone cirugía programada hasta mejorar sus condiciones hematológicas. Se transfunde concentrados plaquetarios, plasma fresco, paquete globular y aplicación de vitamina K. Se inicia alimentación parenteral. Dado la persistencia de alteraciones hematológicas en sangre periférica, se hace diagnóstico presuncional de Leucemia Aguda Megacarioblástica (FAB-M7), por lo que se recurre a otros métodos diagnóstico, como la utilización de marcadores inmunológicos, trasladándose a la ciudad de Puebla para su estudio, teniendo el reporte referido en el cuadro número 1, concluyendo con ello que el diagnóstico de mayor probabilidad era de FAB-M7. No fue posible efectuar demás estudios de apoyo por no tenerlos disponibles. Dado la no existencia de diatesis hemorrágica a ningún nivel y mejores condiciones generales, se decide la corrección quirúrgica de la AB a los 5 días de vida, lo cual se lleva a cabo en

2 tiempos: el primero, esofagostomía y gastrostomía y a los 22 días de vida plastía de esófago, tiempo en que, por hallazgo transoperatorio se corrige el diagnóstico de AE Tipo I a Tipo V. Las dos intervenciones sin complicaciones postoperatorias, sin embargo en días siguientes se evidencia la presencia de fístula esofágica. En cuanto al control de las alteraciones hematológicas, persiste la anemia, cifras de blastos en valores cercanos a la normalidad, plaquetas en cantidad normal, pero siguen observándose gigantes, leucocitos normales, por lo que el manejo sigue siendo conservador. Dado su buen estado general y haber iniciado alimentación por gastrostomía sin problemas, se decide su egreso a su domicilio a los 35 días de vida para continuar su control por la Consulta Externa. Días posteriores a su egreso presenta cuadro gastrocentral agudo manejado en clínica particular. Vista en la consulta externa de Hematología por 2 ocasiones, siempre en malas condiciones generales, retraso en el crecimiento estatoponderal y hemogramas sin cambios de importancia, sólo anemia meritoria de transfusión en su clínica de adscripción. Por sesión conjunta de Hematología y Genética, se decide, que en cuanto mejoren sus condiciones generales, se efectuó nuevo aspirado de médula ósea y de ahí realizar cariotipo de control y en el frotis valorar algunos cambios hematológicos en relación al anterior. Valorada por cirugía quienes programan dilataciones esofágicas por presencia de estenosis secundaria, presentando en el procedimiento quirúrgico paro cardiorrespiratorio irreversible a las maniobras, atribuyendo la muerte a reflejo vagal en la intubación. No se efectuó necropsia.

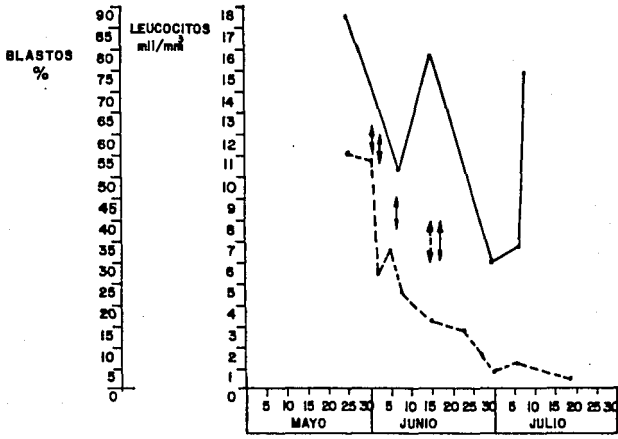
GRAFICA No. 1
DETERMINACIONES DE HEMOGLOBINA



↓ TRANSFUSION PAQUETE GLOBULAR

GRAFICA No. 2

DETERMINACION DE LEUCOCITOS Y BLASTOS



- LEUCOCITOS
- - - BLASTOS
- ↑ ↓ TRANSFUSION CONCENTRADO PLAQUETARIO.
- ▲ ▼ TRANSFUSION PLASMA.

Cuadro No. 1

● Fenotipo Inmunológico

Muestra: Células mononucleares de sangre.

FORMACION DE ROSETAS E (CD2).....E	: 11%
INMUNOGLOBULINAS DE SUPERFICIE.....(SIg)	: 0 %
ANTIGENO COMUN DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA (CALLA-CD10).....(J5)	: 0%
ANTIGENO DE FRACCION VON WILLEBRAND DE FACTOR VIII.....(W1-23)	: 50%
ANTIGENO DE GLUCOPROTEINAS IIB/IIIA (CDW41).....(HP1-1d)	: 40%
RECEPTOR DE TRANSFERENCIA.....(R2-3)	: 0%
CADENAS MU CITOPLASMATICAS.....(CIg)	: 0%
ANTIGENO DE GRANULOCITOS(CD13).....(MY-7)	: 10%
ANTIGENO DE GRANULOCITOS(CD33).....(MY-9)	: 5%

● Efectuado en Laboratorios Clínicos de Puebla, S.A. de C.V.

D I S C U S I O N

En la actualidad, al efectuar estudios citogenéticos en células cancerosas como búsqueda de la causa de problemas oncológicos en los niños, se ha encontrado una asociación importante entre estas patologías y alteraciones cromosómicas en todas sus variedades. Dentro de estas alteraciones genéticas, existe una cromosomopatía bien estudiada: el Síndrome de -- Down. Reportes internacionales y nacionales nos señalan su alta incidencia, estimándose que aproximadamente nace un niño con Síndrome de Down por cada 660 a 700 nacidos vivos (1,33).

Se ha observado además, que esta cromosomopatía muy frecuentemente se asocia con malformaciones del tubo digestivo y cardiacas, y actualmente, con Leucemia Congénita.

Se ha definido como Leucemia Congénita a aquella que se manifiesta en los primeros días de vida (2). Los criterios para su diagnóstico están definidos por la proliferación de células inmaduras en órganos y tejidos no hematopoyéticos y ausencia de otras entidades patológicas que pudieran plantear confusión diagnóstica (8,9,10), ya que la respuesta del recién nacido a estos procesos, frecuentemente está asociado a reacciones leucemoides con presencia de células inmaduras en sangre periférica. Es por lo que autores como Kauffman y Hess muestran un gran escepticismo ante este diagnóstico, recomendando ser extremadamente cautos, antes de hacer el diagnóstico de Leucemia Congénita.

La Leucemia Congénita ha estado asociada a anomalías cromosómicas que incluyen deleciones, translocaciones y alteraciones del número de cromosomas; habiéndose descrito asociada al Síndrome de Down, Síndrome de Turner, Síndrome de Klinefelter, Trisomía 13, Síndrome de Bloom y Síndrome de Ellis van -

Creveld. De hecho las anomalías citogenéticas juegan un papel muy importante en la patogénesis de la Leucemia y pacientes con las cromosopatías referidas tienen una mayor susceptibilidad que la población normal.

Recién nacidos con Síndrome de Down han manifestado reacciones leucemoides mieloides, de características similares a las observadas en las Leucemias Congénitas, que han remitido espontáneamente y que en ocasiones han evolucionado a una leucemia franca.

Se presenta un caso de Síndrome de Down con Trisomía libre y homogénea; la más frecuente en un 92.5% (1), al cual no se le efectuó bandaje genético por no contar con este estudio en ese tiempo, haciendo patente, como se reporta en la bibliografía, la asociación con malformación del tubo digestivo del tipo Atresia de Esófago Tipo V y malformación cardíaca del tipo Comunicación Interventricular. La posible causa de la trisomía 21 se puede atribuir al antecedente de que la madre tuvo contacto con sustancias químicas en el primer trimestre del embarazo, las cuales juegan un papel importante para la génesis de esta entidad, como se reporta en la literatura (1,3,5, 6). Esta niña en sus primeros días de vida se le detecta en exámenes preoperatorios datos de Leucemia Congénita, manifestado por anemia, plaquetopenia y morfología de ser "gigantes", blastos en sangre periférica de más del 30%, sin diátesis hemorrágica, hepato-esplenomegalia moderadas; datos que se corroboraron en exámenes subsiguientes de sangre periférica y aspirado de médula ósea.

Pensamos que este caso reunía varios criterios para Leucemia Congénita, aunque clínicamente se comportaba de una manera atípica. Antes del diagnóstico definitivo se vigiló y por exclusión clínica se descartaron otras entidades patológicas.

agregadas, considerando que podrían darnos reacciones leucemoides transitorias o, más aún, dado como fenómeno inherente a la cromosomopatía.

Por la presencia de plaquetas gigantes, la morfología de los blastos, anemia y Síndrome de Down, era necesario apoyar o descartar el diagnóstico de Leucemia Congénita, variedad Megacarioblástica Aguda (FAB-M7), ya que hay varios reportes que la Trisomía 21 es la primera anomalía cromosómica que se asocia con ésta; por tal motivo la paciente fue llevada a la ciudad de Puebla para toma de aspirado de médula ósea y efectuársele estudio de fenotipo inmunológico por medio de anticuerpos mono y policlonales reportando positividad a lo siguiente: formación de Rosetas E, 11%; antígeno de fracción Von Willebrand de Factor VIII, 50%; antígeno de glucoproteínas IIb/IIIa, 40%; antígeno de granulocitos en dos variedades 10 y 5%, respectivamente, lo cual apoyaba en definitivo el diagnóstico de FAB-M7. Dado que no contábamos con otros estudios que apoyarían más el diagnóstico, se acordó que la paciente debería tener controles consecutivos del tipo cariotipo, morfológico e inmunológico, ya que se ha reportado que estas leucemias FAB-M7 tienen una evolución y pronóstico fatal. Dado que se encontraba asigmológico, sólo se dió tratamiento de soporte y no específico para la leucemia, tal como lo recomiendan varios autores. En sus controles de hemogramas, como se ve en las gráficas 1 y 2, persistió la anemia, leucocitos siempre en la normalidad, blastos con tendencia a la normalización, plaquetas en número normales pero en porcentajes altos de ser gigantes, pensamos podría tratarse de una remisión aparentemente espontánea y que posteriormente, en su seguimiento, podría tener una reactivación y manifestarse como una verdadera leucemia. Llama la atención que la paciente fue egresada y

en su domicilio presenta infección aguda de vía digestiva, -- que al ser vista en la consulta externa se encuentra en malas condiciones generales, motivo por el cual se diferieron los - estudios de control. Dado su muerte en el manejo quirúrgico - secundario a maniobra de intubación no fue posible su segui-- miento. Dado que no se efectuó necropsia, no fue posible val_ gar la presencia de infiltración de células leucémicas a o--- tros niveles no hematopoyéticos.

CONCLUSIONES

Concluimos que todo niño con Síndrome de Down deberá estudiarse en forma integral con búsqueda de malformaciones asociadas, y más intencionadamente, la detección de alguna alteración hematológica, que de encontrarse en el período neonatal, tener cuidado al hacer el diagnóstico de Leucemia Congénita, debiendo descartar primeramente otras patologías que inducen reacciones leucemoides transitorias. Es indispensable la determinación de cariotipo seriado y, de ser necesario, --bandaje cromosómico ya que se han reportado remisiones espontáneas atribuidas a otras alteraciones genéticas integradas a la Trisomía 21.

Cuando nos encontremos frente a un diagnóstico de Leucemia Congénita, es prioritario se reúnan los criterios clínicos, efectuar estudio citogenético, buscar la presencia o ausencia de nódulos cutáneos, determinar fosfatasa alcalina de los leucocitos, determinar niveles de IgG e IgA y, actualmente, ejecución de pruebas citoquímicas, de microscopía electrónica y fenotipo inmunológico. Todos ellos en forma conjunta --darán el diagnóstico de certeza y permitirán así su mejor clasificación en base a los criterios dados por el Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB), incrementando con ello la detección del problema en forma oportuna y tener, por consiguiente, estadísticas de incidencia más precisas.

El tratamiento específico de la Leucemia Congénita debe establecerse hasta que se tenga el diagnóstico de certeza o --cuando el estado clínico del paciente lo requiera.

El caso que presentamos reunió varios criterios para considerarlo como Leucemia Congénita variedad M7, según la FAB, sobre todo por la positividad en el resultado del fenotipo inmunológico efectuado.

La aparente remisión de la leucemia FAB-M7 en nuestro caso pudo haber correspondido a una "aparente remisión", por lo que era necesario su seguimiento, lo cual no fue posible por el fallecimiento del paciente.

Queda un campo muy abierto para la investigación en relación a problemas oncológicos y alteraciones cromosómicas, sobre todo aquellos manifiestos en etapa neonatal.

B I B L I O G R A F I A

- 1.-Rivera H y Cantú GJ: Aberraciones Cromosómicas de los Autosomas. Genética Clínica Editorial Manual Moderno. México 1988; 294-301.
- 2.-Oski F.A., Naiman L.: Trastornos de los Leucocitos. Problemas Hematológicos en el Recién Nacido. Tercera Edición. - Editorial Médica Panamericana. Argentina. 1984; 253-256.
- 3.-Goh K., Lee H., Klemperer M.,: Evidence of Clastogens in Acute Leukemia. Chromosomal Abnormalities in Healthy Parents of Congenital Leukemic Patients. Cancer. 1980; 46: 109-117.
- 4.-Gale G.B., Dangio G.J., Uri A., Chatten J. and Koop E.: Review Article: Cancer in Neonates: The Experience at the Children's Hospital of Philadelphia. Pediatrics. 1982; 70 (3):409-413.
- 5.-Bader J.L., Miller R.W. : US Cancer Incidence and Mortality in the First Year of Life. Am J Dis Child. 1979; 133: 157-159.
- 6.-Rivera L.R.: Leucemia Congénita. Criterios Pediátricos . 1987, noviembre 15:86-87.
- 7.-Las Heras J., Leal G., Haust D. : Congenital Leukemia With Placental Involvement. Report of a Case With Ultrastructural Study. Cancer. 1986; 58:2278-2281.
- 8.-Cyonarte S. et. al.: Leucemia Congénita. A Propósito de un Caso. Sangre. 1986; 31(3):354-359.
- 9.-Alarcón P.A., Patil S., Golberg J., Allen J.: Infants With Down's Syndrome. Use of Cytogenetic Studies and In Vitro Colony Assay for Granulocyte Progenitor to Distinguish Acute Nonlymphocytic Leukemia From a Transient Myeloproliferative Disorder. Cancer. 1987; 60:987-993.
- 10.-Wolk J.A., Stuart M.J., Davey F.R., Nelson D.A.: Congenital and Neonatal Leukemia-Lymphocytic or Myelocytic? . Am J Dis Child. 1974; 128:864-866.
- 11.-Ruiz A.G., San Miguel J.F.: Leucemias Megacarioblásticas. En Prensa. 1989.

- 12.-San Miguel J.F., et. al.: Leukemias With Involvement: Clinical, Hematologic and Immunologic Characteristics. Blood. 1988; 72(2):402-407.
- 13.-Lewis D.S.: Acute Megakaryoblastic Leukemia in Childhood. Blood. 1984; 63(3):725.
- 14.-Witte D.P., Harris R.E., Jencki L.J.: Megakaryoblastic Leukemia in an Infant. Cancer. 1986; 58:238-244.
- 15.-Sariban E., et. al.: Acute Megakaryoblastic Leukemia in Childhood. Cancer. 1984; 54:1423-1428.
- 16.-Bain B.J., et. al.: Megakaryoblastic Leukaemia presenting as acute myelofibrosis. A Study of four cases with the platelet peroxidase reaction. Blood. 1981; 58:206.
- 17.-Den Ottolander G.L., et. al.: Megakaryoblastic leukemia - (acute myelofibrosis): A Report of three cases. Br J Haematol. 1979; 42:9-20.
- 18.-Bevan D., Rose M., Greaves M.: Leukemia of platelet precursors: diverse features in four cases. Br J Haematol 1982; 51:147-164.
- 19.-Huang M., et. al.: Acute Leukemia Megakaryoblastic Differentiation: A Study of 12 cases Identified Immunocytochemically. 1984; 64(2):427-439.
- 20.-Koike T., et. al.: Cell Surface Phenotyping of Megakaryoblasts. Blood. 1987; 69(3):957-960.
- 21.-Bloomfield C.D., Brunning R.D.: FAB-M7: Acute Megakaryoblastic Leukemia-Meyond Morphology. Ann Int Med. 1985; --103(3):450-452.
- 22.-Bennett J.M., et. al.: Criteria for the Diagnosis of Acute Leukemia of Megakaryocyte Lineage (M7) A report of the French-American-British Cooperative Group. Ann Int Med. 1985; 103:460-462.
- 23.-Suárez C.R., et. al.: Acute Megakaryoblastic Leukemia in Down's Syndrome: Report of a case and Review of Cytogenetic Findings. Med Ped Oncol. 1985; 13:225-231.
- 24.-Pui C.H., et. al.: Acute Megakaryoblastic Leukemia asso-

- ciated with intrinsic platelet dysfunction and constitutional ring 21 in a young boy. *Br J Haematol.* 1982; 50: 191-200.
- 25.-Miller J., Sherrill J.G., Hathaway W.E.: Thrombocythemia in the Myeloproliferative Disorder of Down's Syndrome. *Pediatrics* 1967; 40(5):847-850.
 - 26.-Cairney A.E., et. al.: Acute Megakaryoblastic leukemia in Children. *Brit J Haematol* 1986; 63:541-554.
 - 27.-Dharmasena F., et.al.: Osteolytic Tumors in Acute Megakaryoblastic Leukemia. *Cancer.* 1986; 58:2273-2277.
 - 28.-Koike T.: Megakaryoblastic Leukemia: The Characterization and Identification of Megakaryoblast. *Blood.* 1984; 64(3): 683-692.
 - 29.-Jacobs P., Le Roux I., Jacobs L.: Megakaryoblastic Transformation in Myeloproliferative Disorders. *Cancer* 1984; 54:297-302.
 - 30.-Hai-Peng L., et. al.: Congenital Leukemoid reaction followed by Fatal Leukemia. A Case With Down's Syndrome. *Am J Dis Child* 1980; 134:939-941.
 - 31.-Brodeur G.M., et. al.: Transient Leukemoid Reaction and Trisomy 21 Mosaicism in a Phenotypically Normal Newborn. *Blood* 1980; 55(4):691-693.
 - 32.-Hai-Peng L., Menaka H., Lim K.: Congenital Leukemoid Reaction Followed by Fatal Leukemia. *Am J Dis Child* 1981;134: 1150-1157.
 - 33.-Robinson L.L., et. al.: Down Syndrome and acute leukemia in children : A 10-year retrospective survey from Children's Cancer Study Group. *J Pediatr* 1984; 105(2):235-242.
 - 34.-Stiller C.A., Kinnier Wilson L.M.: Down Syndrome and Leukemia. *Lancet* 1981; 12:1343.
 - 35.-Wong K.Y., Jones M.M., Srivastava A.K.: Transient myeloproliferative disorder and acute nonlymphoblastic leukemia in Down Syndrome. *J Pediatr* 1988; 112:18-22.
 - 36.-Nagao T., Lampkin B.C., Hig G.A.: A Neonate with Down's -

- Syndrome and Transient Abnormal Myelopoiesis: Serial Blood and Bone Marrow Studies. *Blood* 1970; 36(4):443-447.
- 37.-Chu J.Y., Craig B.: Acute Leukemia in a Patient With Down's Syndrome and Transient Congenital Leukemia. *Am J Dis Child* 1982; 136:367.
- 38.-Seibel N.L., Sommer A., Miser J.: Transient neonatal leukemoid reactions in mosaic trisomy 21. *J Pediatr* 1984; 104(2):251-254.
- 39.-Akin K.: Macrocytosis and Leukopenia in Down's Syndrome. *JAMA* 1988; 259(6):842.
- 40.-Misawa S., et. al.: Acquired Chromosome Rearrangements, - Including Fine Intestinal Deletions, in a Patient with Down Syndrome and Monoblastic Leukemia. *Pediatrics* 1984; 74(6):1020-1033.
- 41.-Ross J.D., Moloney W.C., Desforges J.F.: Ineffective of -- granulopoiesis masquerading as congenital leukemia in a - Mongoloid Child. *J Pediatr* 1963; 63(1):1-10.
- 42.-Kaneko Y., et. al.: Chromosome abnormalities in Down's Syndrome Patients With Acute Leukemia. *Blood* 1981; 58(3): - 459-465.
- 43.-Bernstein R., Behr A., Pinto M.R.: Chromosome 3 Abnormalities in Acute Nonlymphocytic Leukemia (ANLL) With Abnormal Thrombopoiesis: Report of three Patients With a "New" Inversion Anomaly and a Further Case of Homologous Translocation. *Blood* 1982; 60(3):613-617.
- 44.-Lahey E., Beier F.R., Wilson J.F.: Leukemia in Down's syndrome. *Brit J Haematol* 1963; 63:189-190.
- 45.-Lewis D.S., et. al.: Down's Syndrome and Acute Megakaryoblastic Leukemia. Case Report and Review of the Literature. *Acta Haemat* 1983; 70:236-242.
- 46.-Lobato Mendizabal E., et. al.: Congenital Acute Megakaryoblastic Leukemia in Down's Syndrome. *Comunicación preliminar.*